



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106061973 B

(45)授权公告日 2019.07.09

(21)申请号 201480074974.2

(22)申请日 2014.11.20

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106061973 A

(43)申请公布日 2016.10.26

(30)优先权数据

61/912,074 2013.12.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.08.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2014/066202 2014.11.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/083028 EN 2015.06.11

(73)专利权人 辉瑞公司

地址 美国纽约

(72)发明人 M·F·布朗 A·卡西米罗-加西亚

Y·车 J·W·科

M·E·弗拉纳根 A·M·吉尔伯特

M·M·海沃德 J·D·兰吉尔

J·I·蒙哥马利 J-B·泰利耶

A·索拉伦森 R·J·昂瓦拉

J·I·特鲁希略

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/4375(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 102574857 A,2012.07.11,说明书第142-143,第155和第175页,权利要求第36项.

CN 102574857 A,2012.07.11,说明书第142-143,第155和第175页,权利要求第36项.

CN 102985425 A,2013.03.20,权利要求第1项.

WO 2013/085802 A1,2013.06.13,第89页.

审查员 王欢

权利要求书6页 说明书201页

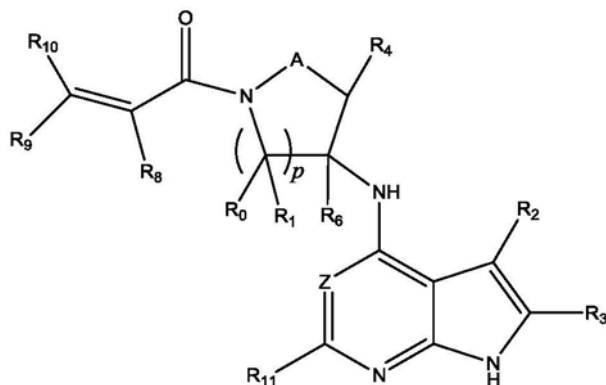
(54)发明名称

吡咯并[2,3-D]嘧啶基、吡咯并[2,3-B]吡嗪基和吡咯并[2,3-D]吡啶基丙烯酸酰胺

(57)摘要

本发明提供药学活性的吡咯并[2,3-d]嘧啶基和吡咯并[2,3-d]吡啶基丙烯酸酰胺及其类似物。这样的化合物可用于抑制Janus激酶(JAK)。本发明还涉及包含这样的化合物和用于制备这样的化合物的方法,以及用于治疗 and 预防通过JAK介导的病况的方法。

1. 化合物,其具有以下结构:



或者其药学上可接受的盐,或者其对映异构体或非对映异构体,并且其中

R₂选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、5-或6-元单环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、C₁-C₆线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、-SOR₁₂、-SO₂R₁₂、-NR₁₃SO₂R₁₂、-SO₂NR₁₃R₁₄和-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅;其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基和C₃-C₆环烷基;

R₃选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、卤素和氰基;

A为--(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--,其中R_a、R_b、R_c和R_d独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、5-或6-元单环杂芳基、烷基芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

R₀、R₁、R₄和R₆独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、5-或6-元单环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;其中,作为另外的选择,R₀或R₁,和/或R₆分别连同R₄、R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;和/或,作为另外的选择,R₄分别连同R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;

R₈、R₉和R₁₀为氢;

Z为N;

芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基和 (C₁-C₆线性或支链烷基) 杂环基, 其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基; 其中, 作为另外的选择, R₀或R₁, 和/或R₆分别连同R₄、R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链; 和/或, 作为另外的选择, R₄分别连同R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;

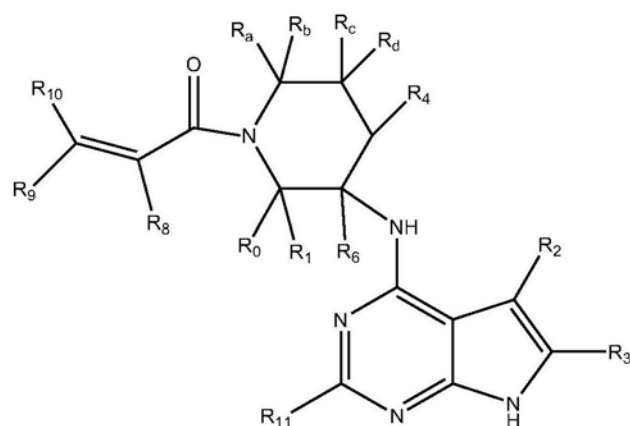
R₈、R₉和R₁₀为氢;

Z为N;

R₁₁为氢或氘; 并且,

R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、烷基芳基和 (芳基) C₁-C₆线性或支链烷基。

3. 权利要求1的化合物, 其具有以下结构:



或者其药学上可接受的盐, 或者其对映异构体或非对映异构体, 并且其中

R₂选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、5-或6-元单环杂芳基、(芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂环基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、C₁-C₆线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 氨基羰基氨基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 氨基羰基、-SOR₁₂、-SO₂R₁₂、-NR₁₃SO₂R₁₂、-SO₂NR₁₃R₁₄和-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; 其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 氨基羰基和C₃-C₆环烷基;

R₃选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、卤素和氰基;

R_a、R_b、R_c和R_d独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、烷基芳基、(芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、5-或6-元单环杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基和 (C₁-C₆线性或支链烷基) 杂环基, 其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

R₀、R₁、R₄和R₆独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、5-或6-元单环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;其中,作为另外的选择,R₀或R₁,和/或R₆分别连同R₄、R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;和/或,作为另外的选择,R₄分别连同R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;

R₈、R₉和R₁₀为氢;

R₁₁为氢或氘;并且,

R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、烷基芳基和(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基。

4. 化合物,其选自:

2-(1-丙烯酰基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

2-((3R,4R)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

(S)-2-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

(S)-2-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

2-((1R,3R)-3-丙烯酰胺基环丁基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

(S)-2-((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

(R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈;

(R)-1-(3-(5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-((3R,4S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-((3S,4R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
(R)-1-(3-(3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
1-((1R,2R,5R)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮;
1-((2R,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
1-((3R,5R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
(R)-1-(3-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
1-((2S,5R)-5-(5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
(R)-1-(3-(5-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
(R)-1-(3-(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
(R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈;和
(3R,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈;或其药学上可接受的盐。

5. 权利要求4的化合物,其中所述化合物选自:

2-(1-丙烯酰基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
2-((3R,4R)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
(S)-2-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
(S)-2-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
1-((1R,2R,5R)-2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮;
1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;和,
(R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈;或其药学上可接受的盐。

6. 药物组合物或兽用组合物,其包含权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

7. 权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求6的药物组合物或兽用组合物在制备用于治疗或预防病症或病况的药物中的用途,所述病症或病况选自类风湿性关节炎、肌炎、血管炎、天疱疮、大疱性类天疱疮、炎性肠病、乳糜泻、直肠炎、嗜酸性胃肠炎或肥大细胞增多症、阿尔茨海默病、狼疮、肾炎、银屑病、湿疹皮炎、瘙痒症或其它瘙痒病况、白癜风、脱发、自身免疫性甲状腺病、多发性硬化、重症抑郁症、变态反应、哮

喘、干燥病、莱特尔综合征、多肌炎-皮肌炎、系统性硬化病、结节性多动脉炎、干眼综合征、桥本甲状腺炎、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、自身免疫性血小板减少症、交感性眼炎、重症肌无力、格雷夫斯病、原发性胆汁性肝硬变、慢性活动性肝炎、膜性肾小球病、器官移植排斥、移植物抗宿主病、骨髓、软骨、角膜、心脏、椎间盘、胰岛、肾、四肢、肝、肺、肌肉、成肌细胞、神经、胰、皮肤、小肠或气管的器官和细胞移植排斥或者异种移植，寇甘综合征、强直性脊柱炎、韦格纳氏肉芽肿病、自身免疫性脱发、I型或青少年型糖尿病以及来自糖尿病的并发症、甲状腺炎、慢性阻塞性肺病、急性呼吸道疾病、恶病质、消化道/胃肠道癌、结肠癌、肝癌、皮肤癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、白血病、激活B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤、肾癌、肺癌、肌癌、骨癌、膀胱癌、脑癌、黑素瘤、卡波西肉瘤、感染性休克、心肺功能障碍、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性疾病、增生型糖尿病性视网膜病变，或实体瘤、胰腺癌、脑瘤、神经胶质瘤；急性CNS创伤、癫痫、癫痫发作、与选自阿尔茨海默病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、脑缺血、额颞叶痴呆的神经变性相关的慢性神经炎症，以及与选自精神分裂症、双相型障碍、难治性抑郁症、创伤后应激障碍、焦虑和自身抗体介导的脑病的神经精神性病相关的慢性神经炎症、眼的自身免疫疾病、角膜结膜炎、春季结膜炎、葡萄膜炎、角膜炎、角膜上皮营养障碍、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦溃疡、巩膜炎、格雷夫氏眼病、伏格特-小柳-原田三氏综合征、干燥性角膜结膜炎（干眼症）、小疱、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、交感性眼炎、变应性结膜炎和眼新生血管形成。

8. 权利要求7的用途，其中所述炎症性肠病为克罗恩氏病或溃疡性结肠炎，所述狼疮为系统性红斑狼疮，所述皮肤癌为肥大细胞肿瘤或鳞状细胞癌，所述黑素瘤为口腔或转移性黑素瘤，所述白血病为成人T细胞白血病、急性髓性白血病或急性T细胞型淋巴母细胞白血病，所述神经胶质瘤为星形细胞瘤、少突神经胶质瘤或胶质母细胞瘤，所述急性CNS创伤为外伤性脑损伤、脑炎、中风或脊髓损伤，所述葡萄膜炎为与贝切特氏病相关的葡萄膜炎或晶状体诱发性葡萄膜炎，所述角膜炎为疱疹性角膜炎或圆锥形角膜炎。

9. 权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求6的药物组合或兽用组合物在制备用于治疗或预防炎症性肠病的药物中的用途。

吡咯并[2,3-D]嘧啶基、吡咯并[2,3-B]吡嗪基和吡咯并[2,3-D]吡啶基丙烯酸酯

发明领域

[0001] 本发明提供药学活性的杂环丙烯酸酯，特别是吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡嗪基和吡咯并[2,3-d]吡啶基丙烯酸酯及其类似物。这样的化合物可用于抑制Janus激酶(JAK)。本发明还涉及包含这样的化合物的组合物、用于制备这样的化合物的方法，以及用于治疗 and 预防通过JAK介导的病况的方法。

[0002] 发明背景

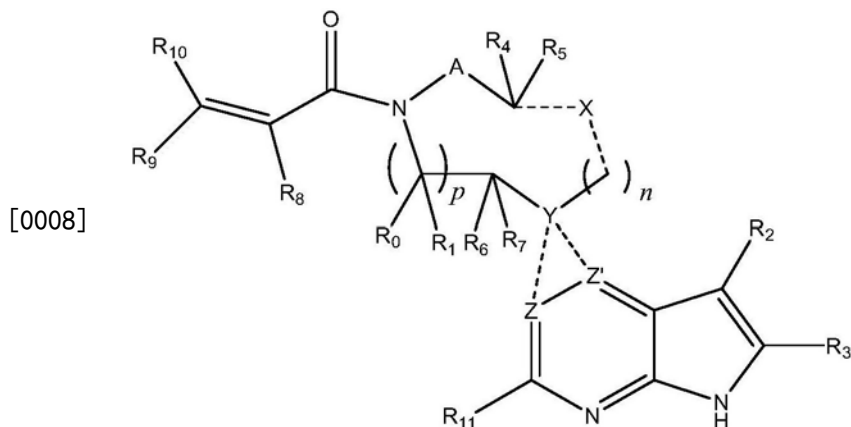
[0003] 蛋白激酶是催化蛋白质中特定残基磷酸化的酶家族，其被广泛划分为酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶。由突变、过表达或不当调节、调节异常或失调以及生长因子或细胞因子过产生或产生不足引起的不当激酶活性牵涉许多疾病，其包括但不限于癌症、心血管疾病、变态反应、哮喘和其它呼吸系统疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病、骨病、代谢性疾病以及神经和神经变性疾病(诸如阿尔茨海默病)。不当的激酶活性引发多种与参与上述和相关疾病的细胞生长、细胞分化、存活、细胞凋亡、有丝分裂发生、细胞周期控制和细胞运动性有关的生物细胞反应。

[0004] 因此，作为一类重要的酶，蛋白激酶已经显示可作为用于治疗性干预的靶标。具体而言，细胞蛋白酪氨酸激酶的JAK家族(JAK-1、JAK-2、JAK-3和Tyk-2)在细胞因子信号传导中起主要作用(Kisseleva等人, Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka等人, Genome Biology, 2004, 5, 253)。细胞因子在与其受体结合后，激活JAK，然后JAK磷酸化细胞因子受体，从而为信号传导分子(特别是最终导致基因表达的信号转导及转录激活蛋白(STAT)的家族成员)建立对接位点。已知很多细胞因子激活JAK家族。这些细胞因子包括IFN家族(IFN- α 、IFN- β 、IFN- ω 、Limitin、IFN- γ 、IL-10、IL-19、IL-20、IL-22)、gp130家族(IL-6、IL-11、OSM、LIF、CNTF、NNT-1/BSF-3、G-CSF、CT-1、瘦素、IL-12、IL-23、IL-27和IL-35)、 γ -共同链家族(IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21)和IL-13、TLSP、IL-3家族(IL-3、IL-5、GM-CSF)、单链家族(EPO、GH、PRL、TPO)、受体酪氨酸激酶(EGF、PDGF、CSF-1、HGF)和G-蛋白偶联受体(AT1)。

[0005] 仍然需要有效地且选择性地抑制特定JAK酶(特别是JAK3)的新型化合物。JAK3是包含JAK1、JAK2、JAK3和TYK2的Janus家族蛋白激酶的成员，并且在所有组织中以不同水平表达。许多细胞因子受体通过下列组合的JAK激酶对传递信号：JAK1/JAK2、JAK1/JAK3、JAK1/TYK2、JAK2/TYK2或JAK2/JAK2。动物研究表明在免疫系统的发育、功能和稳态中牵涉JAK3。通过抑制JAK3激酶活性来调节免疫活性可证明在治疗多种免疫病症中的用途(Murray, P. J. J. Immunol., 178, 2623-2629 (2007); Kisseleva, T. 等人, Gene, 285, 1-24 (2002); O'Shea, J. J. 等人, Cell, 109, (suppl.) S121-S131 (2002))，同时避免JAK2依赖性红细胞生成素(EPO)和血小板生成素(TPO)信号传导(Neubauer, H. 等人, Cell, 93 (3), 397-409 (1998); Parganas, E. 等人, Cell, 93 (3), 385-95 (1998))。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明提供化合物，其具有以下结构：



[0009] 或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,或者其对映异构体或非对映异构体,并且其中

[0010] R_2 选自氢、氘、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟(perfluoro)烷基、 C_1 - C_6 线性或支链烷氧基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)氨基羰基、 $-SOR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-NR_{13}SO_2R_{12}$ 、 $-SO_2NR_{13}R_{14}$ 和 $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$;其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 、氨基羰基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)氨基羰基和 C_3 - C_6 环烷基;

[0011] R_3 选自氢、氘、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、卤素和氰基;

[0012] A为 $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$,其中 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自氢、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、烷基芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_6 线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基和(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 和 C_3 - C_6 环烷基;

[0013] R_0 、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_6 线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基和(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 和 C_3 - C_6 环烷基;其中,作为另外的选择, R_0 或 R_1 ,和/或 R_6 或 R_7 分别连同 R_4 、 R_5 、 R_a 、 R_b 、 R_c 或 R_d 中的任一个可独立地形成键或 C_1 - C_6 线性烷基链;和/或,作为另外的选择, R_4 或 R_5 分别连同 R_a 、 R_b 、 R_c 或 R_d 中的任一个可独立地形成键或 C_1 - C_6 线性烷基链;和/或,作为另外的选择, R_8 和 R_9 可一起形成任选地包含一个或两个O或N原子的3-6元环;

[0014] R_{11} 为氢或氘;

[0015] R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、烷基芳基和(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基;

[0016] Y为O或N,其中当Y为O时,n为0;

[0017] 与Z和Z'的虚线键中的一个且仅一个构成单键,另一个不存在,并且当与Z的虚线键为单键并且Z'为N或 CR_{16} 时,Z为C;或者当与Z'的虚线键为单键并且Z'为C时,Z为 CR_{16} 或N;其中 R_{16} 为 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基或(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、 CF_3 和 C_3 - C_6 环烷基;

[0018] X和与Y的虚线键可存在或不存在,由此(a)如果X存在,则Y为N,并且X为O或 $-(CReRf)_s-$,其中 R_e 和 R_f 独立地为氢、氘、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、 CF_3 、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基或(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基,并且所述虚线键存在且为单键,由此当n为0并且X为O时,所述O键连至H,并且X和 $-(CH_2)_n-$ 之间的所述虚线键不存在,并且当X为 $-(CReRf)_s-$ 时,则X直接键连至Y;并且(b)如果X不存在,则所述虚线键不存在并且n为0,由此当Y为N时,(i)所述N原子被H取代,(ii)Z为C,Z'为C或N,与Z的虚线键为单键,与Z'的虚线键不存在,或者(iii)Z为C或N,Z'为C,与Z'的虚线键为单键,与Z的虚线键不存在,其中所述为N原子的Y可与 R_2 以及之间间隔的原子形成任选地被 C_1 - C_6 线性或支链烷基或 C_3 - C_6 环烷基取代的6元环;并且,

[0019] n、p、q、r和s独立地为0、1或2。

[0020] 在其它方面中,本发明还提供:

[0021] 药物组合物,其包含药学上可接受的载体和本发明的化合物;

[0022] 治疗或预防病症或病况的方法,所述病症或病况选自类风湿性关节炎、肌炎、血管炎、天疱疮、大疱性类天疱疮、包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎的炎性肠病、乳糜泻、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎或肥大细胞增多症、阿尔茨海默病、狼疮、肾炎、系统性红斑狼疮、银屑病、湿疹皮炎、瘙痒症或其它瘙痒病况、白癜风、脱发、自身免疫性甲状腺病、多发性硬化、重症抑郁症、变态反应、哮喘、干燥(Sjogren's)病、莱特尔综合征、多肌炎-皮肌炎、系统性硬化病、结节性多动脉炎、干眼综合征、桥本甲状腺炎、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、自身免疫性血小板减少症、交感性眼炎、重症肌无力、格雷夫斯病、原发性胆汁性肝硬变、慢性活动性肝炎、膜性肾小球病、器官移植排斥、移植抗宿主病、诸如骨髓、软骨、角膜、心脏、椎间盘、胰岛、肾、四肢、肝、肺、肌肉、成肌细胞、神经、胰、皮肤、小肠或气管的器官和细胞移植排斥或者异种移植,包括寇甘综合征、强直性脊柱炎、韦格纳氏肉芽肿病、自身免疫性脱发、I型或青少年型糖尿病以及来自糖尿病或甲状腺炎的并发症、慢性阻塞性肺病、急性呼吸道疾病、恶病质、癌症(包括消化道/胃肠道癌、结肠癌、肝癌、包括肥大细胞肿瘤和鳞状细胞癌的皮肤癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、白血病、成人T细胞白血病、激活B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤、肾癌、肺癌、肌癌、骨癌、膀胱癌、脑癌、包括口腔和转移性黑素瘤的黑素瘤、卡波西肉瘤、感染性休克、心肺功能障碍、急性髓性白血病、急性T细胞型淋巴瘤母细胞白血病、

多发性骨髓瘤、骨髓增殖性疾病、增生型糖尿病性视网膜病变,或血管生成相关病症(包括实体瘤、胰腺癌、脑瘤、包括星形细胞瘤、少突神经胶质瘤和胶质母细胞瘤的神经胶质瘤)、包括外伤性脑损伤、脑炎、中风和脊髓损伤的急性CNS创伤、癫痫、癫痫发作、与包括阿尔茨海默病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、脑缺血、额颞叶痴呆的神经变性相关的慢性神经炎症,以及与包括精神分裂症、双相型障碍、难治性抑郁症、创伤后应激障碍、焦虑和自身抗体介导的脑病的神经精神性病症相关的慢性神经炎症、眼疾病、病症或病况(包括眼的自身免疫疾病、角膜结膜炎、春季结膜炎、包括与贝切特氏病相关的葡萄膜炎和晶状体诱发性葡萄膜炎的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜炎(conical keratitis)、角膜上皮营养障碍、角膜白斑、眼天疱疮(ocular pemphigus)、莫伦溃疡、巩膜炎、格雷夫氏眼病(Grave's ophthalmopathy)、伏格特-小柳-原田三氏综合征、干燥性角膜结膜炎(干眼症)、小疱、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、交感性眼炎、变应性结膜炎和眼新生血管形成),所述方法包括向个体给药有效量的包含本文中所述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物的步骤。

[0023] 治疗病况或病症的方法,所述病况或病症包括特应性皮炎、湿疹、银屑病、硬皮症、狼疮、瘙痒症、其它瘙痒病况、变态反应(包括哺乳动物的过敏性皮炎)、马变态反应病(包括叮咬过敏症)、夏季湿疹、马甜搔痒症(sweet itch)、马喘症、炎症性气道疾病、复发性气道梗阻、气道高反应和慢性阻塞性肺病,所述方法通过向有需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐进行;以及

[0024] 制备本发明的化合物的方法。通过以下说明(仅作为实例给出),会进一步理解本发明。本发明涉及一类吡咯并[2,3-d]嘧啶基和吡咯并[2,3-d]吡啶基丙烯酰胺及其类似物。特别地,本发明涉及可用作JAK(特别是JAK3)的抑制剂的化合物,其包括吡咯并[2,3-d]嘧啶基和吡咯并[2,3-d]吡啶基丙烯酰胺。尽管本发明并不如此受限,但通过下列讨论和实施例会获得对本发明各方面的了解。

[0025] 单独的或组合中的术语“烷基”意指式 C_nH_{2n+1} 的无环饱和烃基,其可为线性或支化的。这样的基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。除非另外说明,烷基包含1-6个碳原子。烷基和多种其它包含烃的基团的碳原子含量由表示基团中碳原子下限值和上限值的前缀表明,即,前缀 C_i-C_j 表明整数“i”至整数“j”个(包括端值)碳原子的基团。因此,例如 C_1-C_6 烷基指一至六个(包括端值)碳原子的烷基。

[0026] 如本文中所使用,术语“羟基”意指OH基团。术语“杂环基”是指饱和或部分饱和(即,非芳族)杂环且其可通过环氮原子连接(当杂环连接至碳原子时),或通过环碳原子连接(在所有情况中)。同样地,当被取代时,取代基可位于环氮原子上(如果所述取代基通过碳原子连接时)或位于环碳原子上(在所有情况中)。具体实例包括环氧乙烷基、氮丙啶基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、1,4-二氧杂环己烷基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基和二氮杂萘基。

[0027] 术语“芳基”是指可通过环碳原子连接的芳族单环或双环烃。同样地,当被取代时,取代基可位于环碳原子上。具体实例包括苯基、甲苯酰基、二甲苯基、三甲基苯基和萘基。芳基取代基的实例包括烷基、羟基、卤素、腈、烷氧基、三氟甲基、甲酰氨基、 SO_2Me 、苄基和被取代的苄基。

[0028] 术语“杂芳基”是指芳族杂环,其可通过环碳原子连接(在所有情况中)或通过具有适合化合价的环氮原子连接(当杂环连接至碳原子时)。同样地,当被取代时,取代基可位于环碳原子上(在所有情况中)或位于具有适合化合价的环氮原子上(如果所述取代基通过碳原子连接)。具体实例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。术语“环烷基”意指式 C_nH_{2n-1} 的单环的饱和烃基。其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。除非特别指明,环烷基包含3至8个碳原子。

[0029] 术语“卤素”(halo和halogen)是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0030] 术语“哺乳动物”是指人、家畜或伴侣动物。

[0031] 术语“伴侣动物”是指以宠物或家居动物形式饲养的动物。伴侣动物的实例包括犬、猫和啮齿动物(包含仓鼠、豚鼠、沙鼠等)、兔、雪貂和禽类。

[0032] 术语“家畜”是指于农业情境中饲养或哺育以制备产品(例如食物或纤维)或为了其劳动的动物。在一些实施方案中,家畜适合于被哺乳动物(例如人)所消费。家畜动物的实例包括牛、山羊、马、猪、绵羊(包括羔羊)和兔,以及禽类(例如鸡、鸭和火鸡)。

[0033] 术语“治疗”(treating或treatment)意指减缓与疾病、病症或病况有关的症状,或停止那些症状的进一步发展或恶化。取决于患者的疾病和病况,如本文中所使用的术语“治疗”可包括治愈、缓和和预防性治疗中的一种或多种。治疗也可包括结合其它疗法给药本发明的药物制剂。

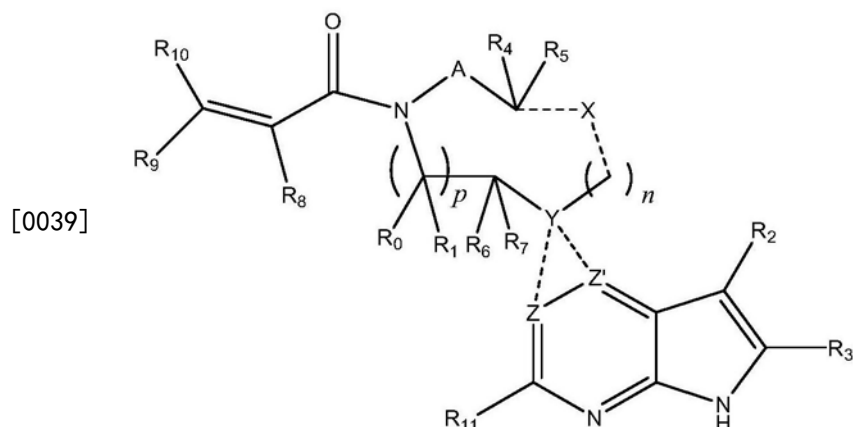
[0034] 术语“治疗有效的”表示药剂预防病症或改善病症的严重性,同时避免通常与其它供选择的治疗有关的不良副作用的能力。应将短语“治疗有效的”理解为等同于短语“对于治疗、预防或缓解是有效的”,且二者均意图用于对用于组合疗法的各个药剂达到相对于以各个药剂本身治疗而言在癌症、心血管疾病或疼痛和炎症的严重性和发病频率方面得到改善的目标同时避免通常与其它供选择的疗法有关的不良副作用进行定量。

[0035] “药学上可接受的”意指适合用于哺乳动物、伴侣动物或家畜动物。

[0036] 如果取代基被描述为“独立地选自”某组时,则各取代基彼此独立地被选择。因此,各取代基与其它取代基可以相同或不相同。

[0037] 发明详述

[0038] 本发明涉及新型化合物,它们是可用于治疗与JAK3调节异常相关的疾病和病况的选择性JAK3调节剂。本发明还提供包含这样的JAK3调节剂的药物组合物以及治疗和/或预防这样的疾病和病况的方法。因此,本发明提供化合物,其具有以下结构:



[0040] 或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,或者其对映异构体或非对映异构体,并且其中

[0041] R_2 选自氢、氘、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_1 - C_6 线性或支链烷氧基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)氨基羰基、 $-SOR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-NR_{13}SO_2R_{12}$ 、 $-SO_2NR_{13}R_{14}$ 和 $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$;其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 、氨基羰基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)氨基羰基和 C_3 - C_6 环烷基;

[0042] R_3 选自氢、氘、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、卤素和氰基;

[0043] A 为 $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$,其中 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自氢、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、烷基芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_6 线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基和(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 和 C_3 - C_6 环烷基;

[0044] R_0 、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_6 线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基和(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 和 C_3 - C_6 环烷基;其中,作为另外的选择, R_0 或 R_1 ,和/或 R_6 或 R_7 分别连同 R_4 、 R_5 、 R_a 、 R_b 、 R_c 或 R_d 中的任一个可独立地形成键或 C_1 - C_6 线性烷基链;和/或,作为另外的选择, R_4 或 R_5 分别连同 R_a 、 R_b 、 R_c 或 R_d 中的任一个可独立地形成键或 C_1 - C_6 线性烷基链;和/或,作为另外的选择, R_8 和 R_9 可一起形成任选地包含一个或两个O或N原子的3-6元环;

[0045] R_{11} 为氢或氘;

[0046] R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、烷基芳基和(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基;

[0047] Y 为O或N,其中当 Y 为O时, n 为0;

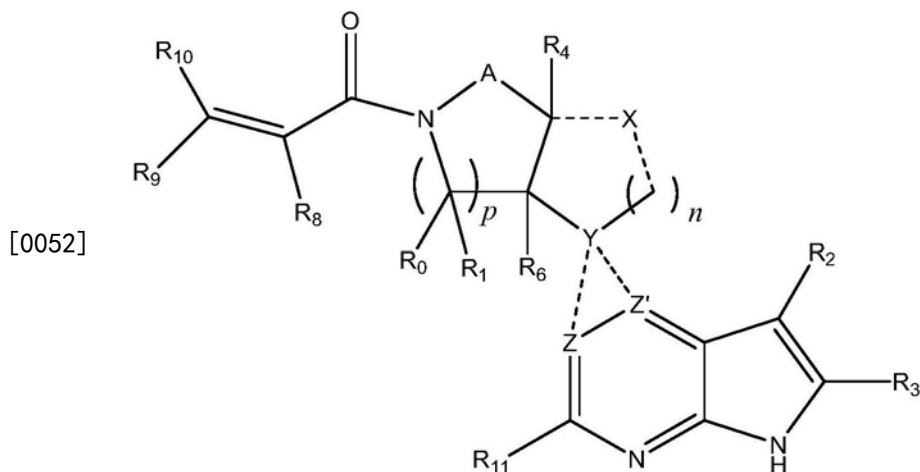
[0048] 与 Z 和 Z' 的虚线键中的一个且仅一个构成单键,另一个不存在,并且当与 Z 的虚线键为单键并且 Z' 为N或 CR_{16} 时, Z 为C;或者当与 Z' 的虚线键为单键,并且 Z' 为C时, Z 为 CR_{16} 或N;其中 R_{16} 为 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基或(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、

CF₃和C₃-C₆环烷基;

[0049] X和与Y的虚线键可存在或不存在,由此(a)如果X存在,则Y为N,并且X为0或--(CR_eR_f)_s--,其中R_e和R_f独立地为氢、氘、卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基、氨基、CF₃、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基或(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基,并且所述虚线键存在且为单键,由此当n为0并且X为0时,所述0键连至H,并且X和--(CH₂)_n--之间的所述虚线键不存在,并且当X为--(CR_eR_f)_s--时,则X直接键连至Y;并且(b)如果X不存在,则所述虚线键不存在并且n为0,由此当Y为N时,(i)所述N原子被H取代,(ii)Z为C,Z'为C或N,与Z的虚线键为单键,与Z'的虚线键不存在,或者(iii)Z为C或N,Z'为C,与Z'的虚线键为单键,与Z的虚线键不存在,其中所述为N原子的Y可与R₂以及之间间隔的原子形成任选地被C₁-C₆线性或支链烷基或C₃-C₆环烷基取代的6元环;并且,

[0050] n、p、q、r和s独立地为0、1或2。

[0051] 在一个实施方案中,本发明提供化合物,其具有以下结构:



[0053] 或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,或者其对映异构体或非对映异构体,并且其中

[0054] R₂选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、C₁-C₆线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、-SOR₁₂、-SO₂R₁₂、-NR₁₃SO₂R₁₂、-SO₂NR₁₃R₁₄和-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅;其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基和C₃-C₆环烷基;

[0055] R₃选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、卤素和氰基;

[0056] A为--(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--,其中R_a、R_b、R_c和R_d独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、烷基芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支

链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

[0057] R₀、R₁、R₄、R₆、R₈、R₉和R₁₀独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;其中,作为另外的选择,R₀或R₁,和/或R₆分别连同R₄、R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;和/或,作为另外的选择,R₄分别连同R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;和/或,作为另外的选择,R₈和R₉可一起形成任选地包含一个或两个O或N原子的3-6元环;

[0058] R₁₁为氢或氖;

[0059] R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、烷基芳基和(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基;

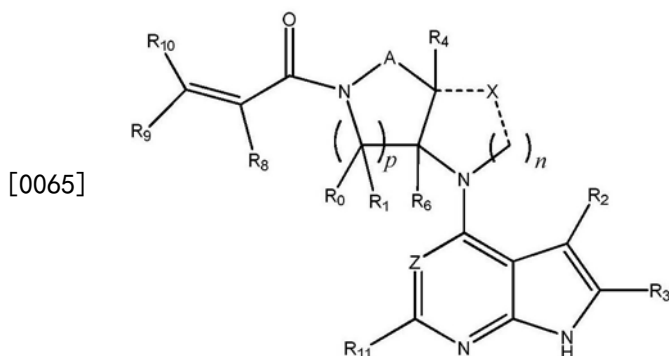
[0060] Y为O或N,其中当Y为O时,n为0;

[0061] 与Z和Z'的虚线键中的一个且仅一个构成单键,另一个不存在,并且当与Z的虚线键为单键并且Z'为N或CR₁₆时,Z为C;或者当与Z'的虚线键为单键并且Z'为C时,Z为CR₁₆或N;其中R₁₆为C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基或(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

[0062] X和与Y的虚线键可存在或不存在,由此(a)如果X存在,则Y为N,并且X为O或--(CR_eR_f)_s--,其中R_e和R_f独立地为氢、氖、卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基、氨基、CF₃、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基或(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基,并且所述虚线键存在且为单键,由此当n为0并且X为O时,所述O键连至H,并且X和--(CH₂)_n--之间的所述虚线键不存在,并且当X为--(CR_eR_f)_s--时,则X直接键连至Y;并且(b)如果X不存在,则所述虚线键不存在并且n为0,由此当Y为N时,(i)所述N原子被H取代,(ii)Z为C,Z'为C或N,与Z的虚线键为单键,与Z'的虚线键不存在,或者(iii)Z为C或N,Z'为C,与Z'的虚线键为单键,与Z的虚线键不存在,其中所述为N原子的Y可与R₂以及之间间隔的原子形成任选地被C₁-C₆线性或支链烷基或C₃-C₆环烷基取代的6元环;并且,

[0063] n、p、q、r和s独立地为0、1或2。

[0064] 在另一实施方案中,本发明提供化合物,其具有以下结构:



[0066] 或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,或者其对映异构体或非对映异构体,并且其中

[0067] R₂选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、C₁-C₆线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、-SOR₁₂、-SO₂R₁₂、-NR₁₃SO₂R₁₂、-SO₂NR₁₃R₁₄和-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基和C₃-C₆环烷基；

[0068] R₃选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、卤素和氰基；

[0069] A为--(CR_aR_b)_q--(CR_cR_d)_r--,其中R_a、R_b、R_c和R_d独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、烷基芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

[0070] R_0 、 R_1 、 R_4 、 R_6 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_6 线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基和(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 和 C_3 - C_6 环烷基;其中,作为另外的选择, R_0 或 R_1 ,和/或 R_6 分别连同 R_4 、 R_a 、 R_b 、 R_c 或 R_d 中的任一个可独立地形成键或 C_1 - C_6 线性烷基链;和/或,作为另外的选择, R_4 分别连同 R_a 、 R_b 、 R_c 或 R_d 中的任一个可独立地形成键或 C_1 - C_6 线性烷基链;和/或,作为另外的选择, R_8 和 R_9 可一起形成任选地包含一个或两个O或N原子的3-6元环;

[0071] R₁₁为氢或氘:

[0072] R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、

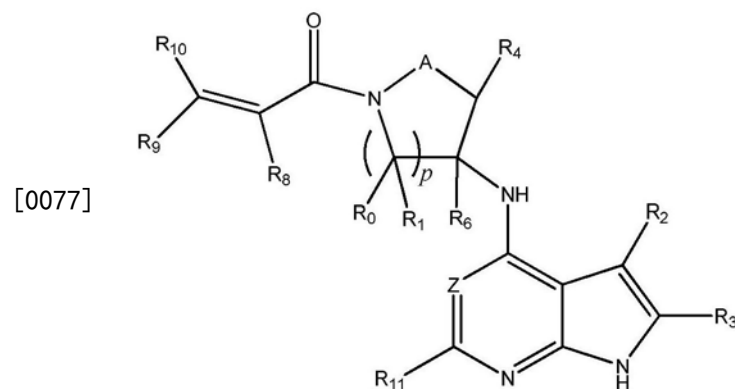
C₆-C₁₀芳基、烷基芳基和(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基;

[0073] Z为CR₁₆或N,其中R₁₆为C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基或(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

[0074] X和与X的虚线键可存在或不存在,由此(a)如果X存在,则X为O或--(CR_eR_f)_s--,其中R_e和R_f独立地为氢、氘、卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基、氨基、CF₃、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基或(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基,并且所述虚线键存在且为单键,由此当n为0并且X为O时,所述O键连至H,并且X和--(CH₂)_n--之间的所述虚线键不存在;并且(b)如果X不存在,则所述虚线键不存在并且n为0,由此,(i)相邻N原子被H取代,或者(ii)所述N原子可连同R₂以及之间间隔的原子形成任选地被C₁-C₆线性或支链烷基或C₃-C₆环烷基取代的6元环;并且,

[0075] n、p、q、r和s独立地为0、1或2。

[0076] 在另一实施方案中,本发明提供化合物,其具有以下结构:



[0078] 或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,或者其对映异构体或非对映异构体,并且其中

[0079] R₂选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、C₁-C₆线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、-SOR₁₂、-SO₂R₁₂、-NR₁₃SO₂R₁₂、-SO₂NR₁₃R₁₄和-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅;其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基和C₃-C₆环烷基;

[0080] R₃选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、卤素和氰基;

[0081] A为--(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--,其中R_a、R_b、R_c和R_d独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、烷基芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆

线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基和 (C₁-C₆线性或支链烷基) 杂环基, 其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

[0082] R₀、R₁、R₄、R₆、R₈、R₉和R₁₀独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基和 (C₁-C₆线性或支链烷基) 杂环基, 其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基; 其中, 作为另外的选择, R₀或R₁, 和/或R₆分别连同R₄、R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链; 和/或, 作为另外的选择, R₄分别连同R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链; 和/或, 作为另外的选择, R₈和R₉可一起形成任选地包含一个或两个O或N原子的3-6元环;

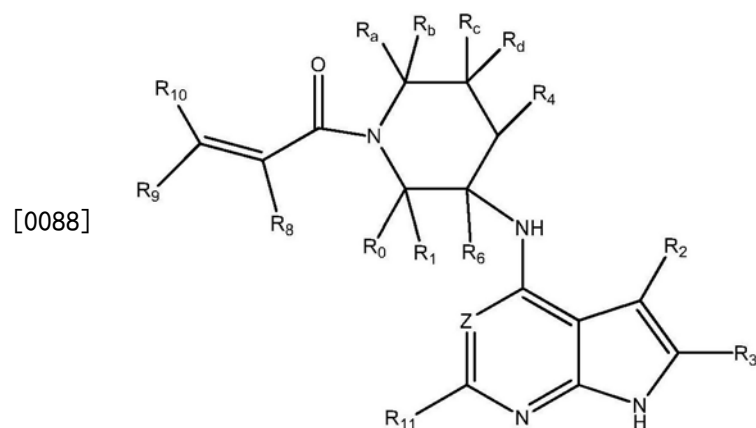
[0083] Z为CR₁₆或N, 其中R₁₆为C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基或 (C₁-C₆线性或支链烷基) 杂环基, 其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、甲氧基、氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

[0084] R₁₁为氢或氘;

[0085] R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、烷基芳基和 (芳基) C₁-C₆线性或支链烷基; 并且

[0086] p、q和r独立地为0、1或2。

[0087] 在另一实施方案中, 本发明提供化合物, 其具有以下结构:



[0089] 或者其药学上可接受的盐或溶剂合物, 或者其对映异构体或非对映异构体, 并且其中

[0090] R₂选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂环基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、C₁-C₆

线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、-SOR₁₂、-SO₂R₁₂、-NR₁₃SO₂R₁₂、-SO₂NR₁₃R₁₄和-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基和C₃-C₆环烷基；

[0091] R₃选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、卤素和氰基；

[0092] R_a、R_b、R_c和R_d独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基，其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基；

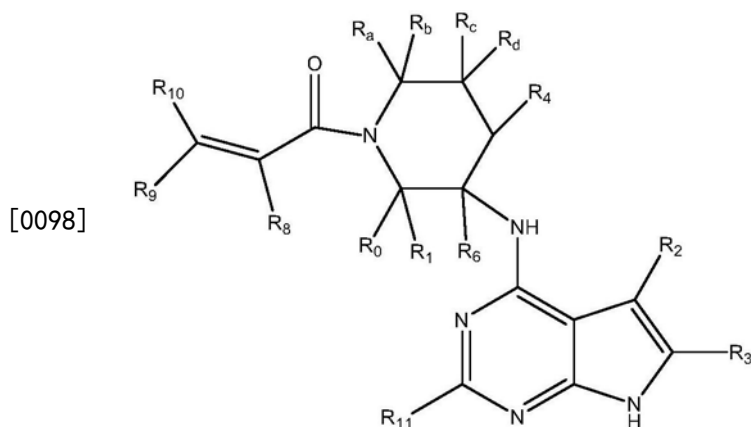
[0093] R₀、R₁、R₄、R₆、R₈、R₉和R₁₀独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基，其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基；其中，作为另外的选择，R₀或R₁，和/或R₆分别连同R₄、R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链；和/或，作为另外的选择，R₄分别连同R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链；和/或，作为另外的选择，R₈和R₉可一起形成任选地包含一个或两个O或N原子的3-6元环；

[0094] Z为CR₁₆或N，其中R₁₆为C₁-C₄烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基或(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基，其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、甲氧基、氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基；

[0095] R₁₁为氢或氘；并且，

[0096] R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、烷基芳基和(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基。

[0097] 在另一实施方案中，本发明提供化合物，其具有以下结构：



[0099] 或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,或者其对映异构体或非对映异构体,并且其中

[0100] R₂选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、C₁-C₆线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、-SOR₁₂、-SO₂R₁₂、-NR₁₃SO₂R₁₂、-SO₂NR₁₃R₁₄和-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅;其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基和C₃-C₆环烷基;

[0101] R₃选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、卤素和氰基;

[0102] R_a、R_b、R_c和R_d独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

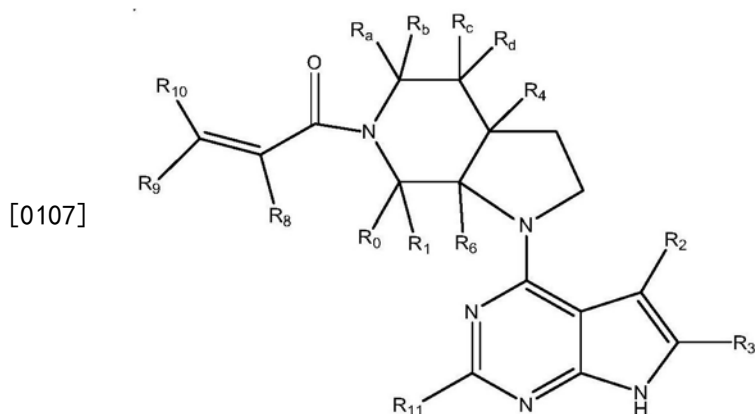
[0103] R₀、R₁、R₄、R₆、R₈、R₉和R₁₀独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;其中,作为另外的选择,R₀或R₁,和/或R₆分别连同R₄、R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;和/或,作为另外的选择,R₄分别连同R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;和/或,作为另外的选择,R₈和R₉可一起形成任选地包含一个或两个O或N原子的3-6元环;

[0104] R₁₁为氢或氘;并且,

[0105] R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、

C₆-C₁₀芳基、烷基芳基和(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基。

[0106] 在另一实施方案中,本发明提供化合物,其具有以下结构:



[0108] 或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,或者其对映异构体或非对映异构体,并且其中

[0109] R₂选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、C₁-C₆线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、-SOR₁₂、-SO₂R₁₂、-NR₁₃SO₂R₁₂、-SO₂NR₁₃R₁₄和-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅;其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基和C₃-C₆环烷基;

[0110] R₃选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、卤素和氰基;

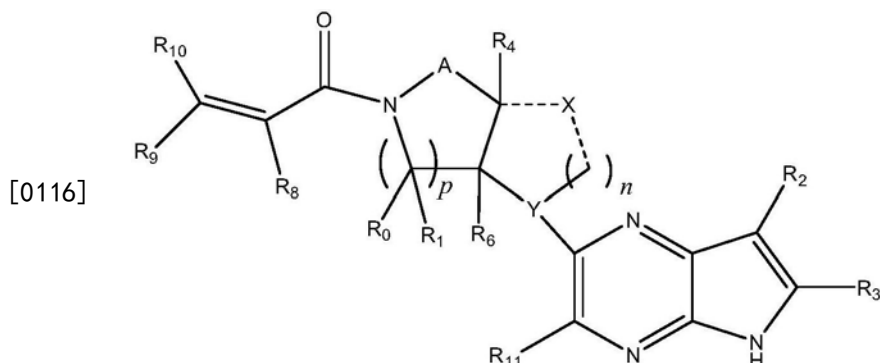
[0111] R_a、R_b、R_c和R_d独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

[0112] R₀、R₁、R₄、R₆、R₈、R₉和R₁₀独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;其中,作为另外的选择,R₀或R₁,和/或R₆分别连同R₄、R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;和/或,作为另外的选择,R₄分别连同R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;和/或,作为另外的选择,R₈和R₉可一起形成任选地包含一个或两个O或N原子的3-6元环;

[0113] R_{11} 为氢或氘;并且,

[0114] R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、烷基芳基和(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基。

[0115] 在另一实施方案中,本发明提供化合物,其具有以下结构:



[0117] 或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,或者其对映异构体或非对映异构体,并且其中

[0118] R_2 选自氢、氘、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_1 - C_6 线性或支链烷氧基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)氨基羰基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)氨基羰基、- SO_2R_{12} 、- SO_2R_{12} 、- $NR_{13}SO_2R_{12}$ 、- $SO_2NR_{13}R_{14}$ 和- $NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$;其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 、氨基羰基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)氨基羰基和 C_3 - C_6 环烷基;

[0119] R_3 选自氢、氘、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、卤素和氰基;

[0120] A为--(CR_aR_b) $_q$ -(CR_cR_d) $_r$ --,其中 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自氢、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、烷基芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_6 线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基和(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 和 C_3 - C_6 环烷基;

[0121] R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自氢、 C_1 - C_6 线性或支链烷基、 C_1 - C_6 线性或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、(芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(杂芳基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、 C_1 - C_6 线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C_1 - C_6 线性或支链烷基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)芳基、(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂芳基和(C_1 - C_6 线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 和 C_3 - C_6 环烷基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 CF_3 和 C_3 - C_6 环烷基;

[0122] R₀、R₁、R₄、R₆、R₈、R₉和R₁₀独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基和(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基,其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;其中,作为另外的选择,R₀或R₁,和/或R₆分别连同R₄、R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;和/或,作为另外的选择,R₄分别连同R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链;和/或,作为另外的选择,R₈和R₉可一起形成任选地包含一个或两个O或N原子的3-6元环;并且

[0123] R₁₁为氢或氘；

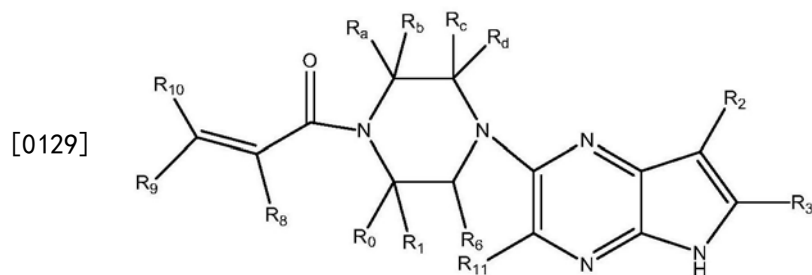
[0124] Y为0或N,其中当Y为0时,n为0:

[0125] R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、烷基芳基和(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基；

[0126] X和与R₁的虚线键可存在或不存在,由此(a)如果X存在,则Y为N,并且X为O或--(C(R_eR_f)_s--),其中R_e和R_f独立地为氢、氘、卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基、氨基、CF₃、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基或(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基,并且所述虚线键存在且为单键,由此当n为0并且X为O时,所述O键连至H,并且X和--(CH₂)_n--之间的所述虚线键不存在,并且当X为--(C(R_eR_f)_s--),则X直接键连至Y;并且(b)如果X不存在,则所述虚线键不存在并且n为0,由此当Y为N时,(i)所述N原子被H取代,或者(ii)所述N原子可与R₂以及之间间隔的原子形成任选地被C₁-C₆线性或支链烷基或C₃-C₆环烷基取代的6元环;并且,

[0127] n、p、q、r和s独立地为0、1或2。

[0128] 在另一实施方案中,本发明提供化合物,其具有以下结构:



[0130] 或其药学上可接受的盐,并且其中

[0131] R₂选自氢、氘、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基)C₁-C₆线性或支链烷基、(杂环基)C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基)芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基)杂环基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、C₁-C₆线性或支链全氟烷氧基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基羰基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C₁-C₆线性或支链烷基)氨基羰基、-SOR₁₂、-SO₂R₁₂、-NR₁₃SO₂R₁₂、-SO₂NR₁₃R₁₄和-NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基

芳基、(芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基和 (C₁-C₆线性或支链烷基) 杂环基, 其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

[0142] R_a、R_b、R_c和R_d独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、芳基、烷基芳基、(芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基和 (C₁-C₆线性或支链烷基) 杂环基, 其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基, 其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基;

[0143] R₀、R₁、R₄、R₆、R₈、R₉和R₁₀独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(杂芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、杂芳基、卤素、氰基、羟基、C₁-C₆线性或支链烷氧基、氨基、羧基、氨基羰基、(杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 芳基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基和 (C₁-C₆线性或支链烷基) 杂环基, 其中所述烷基进一步任选地被选自下列的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基、甲氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、CF₃和C₃-C₆环烷基; 其中, 作为另外的选择, R₀或R₁, 和/或R₆分别连同R₄、R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链; 和/或, 作为另外的选择, R₄分别连同R_a、R_b、R_c或R_d中的任一个可独立地形成键或C₁-C₆线性烷基链; 和/或, 作为另外的选择, R₈和R₉可一起形成任选地包含一个或两个O或N原子的3-6元环; 并且

[0144] R₁₁为氢或氘;

[0145] Y为O或N, 其中当Y为O时, n为0;

[0146] R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅独立地选自氢、C₁-C₆线性或支链烷基、C₁-C₆线性或支链全氟烷基、C₆-C₁₀芳基、烷基芳基和 (芳基) C₁-C₆线性或支链烷基;

[0147] X和与它的虚线键可存在或不存在, 由此 (a) 如果X存在, 则Y为N, 并且X为O或--(CR_eR_f)_s--, 其中R_e和R_f独立地为氢、氘、卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基、氨基、CF₃、C₁-C₆线性或支链烷基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基) C₁-C₆线性或支链烷基、(C₁-C₆线性或支链烷基) 杂芳基、(杂芳基) C₁-C₆线性或支链烷基或 (杂环基) C₁-C₆线性或支链烷基, 并且所述虚线键存在且为单键, 由此当n为0并且X为O时, 所述O键连至H, 并且X和--(CH₂)_n--之间的所述虚线键不存在, 并且当X为--(CR_eR_f)_s--时, 则X直接键连至Y; 并且 (b) 如果X不存在, 则所述虚线键不存在并且n为0, 由此当Y为N时, (i) 所述N原子被H取代, 或者 (ii) 所述N原子可与R₂以及之间间隔的原子形成任选地被C₁-C₆线性或支链烷基或C₃-C₆环烷基取代的6元环; 并且,

[0148] n、p、q、r和s独立地为0、1或2。

[0149] 具体地, 本发明提供选自下列的化合物:

[0150] 2-(1-丙烯酰基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

[0151] N-异丙基-2-(3-(N-甲基丙烯酰胺基)氮杂环丁烷-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

[0152] 2-((3R,4R)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

[0153] (S)-2-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

[0154] (S)-2-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

[0155] 2-((1R,3R)-3-丙烯酰胺基环丁基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;和,

[0156] (S)-2-((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0157] 本发明还提供选自下列的另外的化合物:

[0158] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈;

[0159] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈;

[0160] (R)-1-(3-(5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0161] 1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0162] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0163] (R)-1-(3-(5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0164] 1-(5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0165] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0166] 1-((3R,4S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0167] 1-((3S,4R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0168] 1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0169] (R)-1-(3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0170] 1-((3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)丙-2-烯-1-酮;

[0171] (R)-1-(3-(3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0172] 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮;

[0173] 1-((2R,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-

2-烯-1-酮;

[0174] 1-((3R,5R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0175] (R)-1-(3-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0176] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0177] 1-((2S,5R)-5-(5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0178] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0179] 1-((3R,4S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0180] (R)-1-(3-(5-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0181] 1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0182] (R)-1-(3-(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0183] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈;和

[0184] (3R,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈;

[0185] 或其药学上可接受的盐。

[0186] 特别地,本发明提供2-(1-丙烯酰基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺,或其药学上可接受的盐;N-异丙基-2-(3-(N-甲基丙烯酰胺基)氮杂环丁烷-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺,或其药学上可接受的盐;2-((3R,4R)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺,或其药学上可接受的盐;(S)-2-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺,或其药学上可接受的盐;(S)-2-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺,或其药学上可接受的盐;1-((3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)丙-2-烯-1-酮,或其药学上可接受的盐;1-((1R,2R,5R)-2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮,或其药学上可接受的盐;1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,或其药学上可接受的盐;1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,或其药学上可接受的盐;(R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈,或其药学上可接受的盐。

[0187] 本发明还提供药物组合物或兽用组合物,其包含上述化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0188] 本发明还提供治疗或预防病症或病况的方法,所述病症或病况选自类风湿性关节炎、肌炎、血管炎、天疱疮、大疱性类天疱疮、包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎的炎性肠病、

乳糜泻、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎或肥大细胞增多症、阿尔茨海默病、狼疮、肾炎、系统性红斑狼疮、银屑病、湿疹皮炎、瘙痒症或其它瘙痒病况、白癜风、脱发、自身免疫性甲状腺病、多发性硬化、重症抑郁症、变态反应、哮喘、干燥病、莱特尔综合征、多肌炎-皮肌炎、系统性硬化病、结节性多动脉炎、干眼综合征、桥本甲状腺炎、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、自身免疫性血小板减少症、交感性眼炎、重症肌无力、格雷夫斯病、原发性胆汁性肝硬变、慢性活动性肝炎、膜性肾小球病、器官移植排斥、移植物抗宿主病、诸如骨髓、软骨、角膜、心脏、椎间盘、胰岛、肾、四肢、肝、肺、肌肉、成肌细胞、神经、胰、皮肤、小肠或气管的器官和细胞移植排斥或者异种移植,包括寇甘综合征、强直性脊柱炎、韦格纳氏肉芽肿病、自身免疫性脱发、I型或青少年型糖尿病以及来自糖尿病或甲状腺炎的并发症、慢性阻塞性肺病、急性呼吸道疾病、恶病质、癌症(包括消化道/胃肠道癌、结肠癌、肝癌、包括肥大细胞肿瘤和鳞状细胞癌的皮膚癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、白血病、成人T细胞白血病、激活B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤、肾癌、肺癌、肌癌、骨癌、膀胱癌、脑癌、包括口腔和转移性黑素瘤的黑素瘤、卡波西肉瘤、感染性休克、心肺功能障碍、急性髓性白血病、急性T细胞型淋巴母细胞白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性疾病、增生型糖尿病性视网膜病变,或血管生成相关病症(包括实体瘤、胰腺癌、脑瘤、包括星形细胞瘤、少突神经胶质瘤和胶质母细胞瘤的神经胶质瘤))、包括外伤性脑损伤、脑炎、中风和脊髓损伤的急性CNS创伤、癫痫、癫痫发作、与包括阿尔茨海默病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、脑缺血、额颞叶痴呆的神经变性相关的慢性神经炎症,以及与包括精神分裂症、双相型障碍、难治性抑郁症、创伤后应激障碍、焦虑和自身抗体介导的脑病的神经精神性病症相关的慢性神经炎症、眼疾病、病症或病况(包括眼的自身免疫疾病、角膜结膜炎、春季结膜炎、包括与贝切特氏病相关的葡萄膜炎和晶状体诱发性葡萄膜炎的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜炎、角膜上皮营养障碍、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦溃疡、巩膜炎、格雷夫氏眼病、伏格特-小柳-原田三氏综合征、干燥性角膜结膜炎(干眼症)、小疱、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、交感性眼炎、变应性结膜炎和眼新生血管形成),所述方法包括向个体给药有效量的包含上文中所述的化合物的组合物的步骤。

[0189] 在具体实施方案中,本发明提供治疗或预防如上所述的方法,其中所述化合物选自:

[0190] 2-(1-丙烯酰基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

[0191] N-异丙基-2-(3-(N-甲基丙烯酰胺基)氮杂环丁烷-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

[0192] 2-((3R,4R)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

[0193] (S)-2-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

[0194] (S)-2-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

[0195] 2-((1R,3R)-3-丙烯酰胺基环丁基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;

- [0196] (S)-2-((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
- [0197] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈;
- [0198] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈;
- [0199] (R)-1-(3-(5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0200] 1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0201] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0202] (R)-1-(3-(5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0203] 1-(5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0204] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0205] 1-((3R,4S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0206] 1-((3S,4R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0207] 1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0208] (R)-1-(3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0209] 1-((3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0210] (R)-1-(3-(3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0211] 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0212] 1-((2R,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0213] 1-((3R,5R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0214] (R)-1-(3-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0215] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0216] 1-((2S,5R)-5-(5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0217] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

- [0218] 1-((3R,4S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0219] (R)-1-(3-(5-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0220] 1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0221] (R)-1-(3-(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0222] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈;和
- [0223] (3R,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈;或其药学上可接受的盐。
- [0224] 本发明还提供治疗或预防炎性肠病的方法,其通过向有需要的哺乳动物给药治疗有效量的上文所述的化合物或其药学上可接受的盐来进行。
- [0225] 在具体实施方案中,本发明提供治疗或预防炎性肠病的方法,其中所述化合物选自:
- [0226] 2-(1-丙烯酰基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
- [0227] N-异丙基-2-(3-(N-甲基丙烯酰胺基)氮杂环丁烷-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
- [0228] 2-((3R,4R)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
- [0229] (S)-2-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
- [0230] (S)-2-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
- [0231] 2-((1R,3R)-3-丙烯酰胺基环丁基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
- [0232] (S)-2-((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲基氨基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;
- [0233] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈;
- [0234] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈;
- [0235] (R)-1-(3-(5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0236] 1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0237] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0238] (R)-1-(3-(5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0239] 1-(5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0240] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-

酮；

[0241] 1-((3R,4S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0242] 1-((3S,4R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0243] 1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0244] (R)-1-(3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0245] 1-((3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)丙-2-烯-1-酮；

[0246] (R)-1-(3-(3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0247] 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮；

[0248] 1-((2R,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0249] 1-((3R,5R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0250] (R)-1-(3-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0251] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0252] 1-((2S,5R)-5-(5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0253] 1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0254] 1-((3R,4S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0255] (R)-1-(3-(5-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0256] 1-((2S,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0257] (R)-1-(3-(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

[0258] (R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈；和

[0259] (3R,5R)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈；或其药学上可接受的盐。

[0260] 更一般地，本发明提供治疗个体中与JAK(特别是JAK3)调节异常相关的病症或病况的方法，其包括向所述个体给药治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐。

[0261] 在某些实施方案中，根据所述方法使用的治疗有效量为0.01mg/kg体重/天至100mg/kg体重/天。在某些其它实施方案中，根据所述方法使用的治疗有效量为0.1mg/kg体

重/天至10mg/kg体重/天。在所述方法的实施中,所述化合物优选自上文具体说明的那些。

[0262] 在某些实施方案中,根据所述方法使用的治疗有效量为0.1mg/kg体重/天至100mg/kg体重/天。在某些其它实施方案中,根据所述方法使用的治疗有效量为0.1mg/kg体重/天至10mg/kg体重/天。根据所述方法,用本发明的化合物治疗的哺乳动物选自伴侣动物、犬和家畜。在某些实施方案中,可将本发明的化合物或其药学上可接受的盐通过口服、胃肠外或局部方法给药。

[0263] 具有相同的分子式但其原子键结的性质或顺序或者原子的空间排列不同的化合物称为“异构体”。原子的空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。本领域技术人员会明白本发明的化合物可以顺式-和反式-非手性非对映异构体的形式存在。

[0264] 本文中所述的化合物的所有异构体(例如顺式-、反式-或非对映异构体)单独及其任何混合物均涵盖在所述化合物的范围内。所有这些形式,包括对映异构体、非对映异构体、顺式(cis)、反式(trans)、同侧(syn)、反侧(anti)、溶剂合物(包括水合物)、互变异构体及其混合物,均涵盖在所述化合物的范围内。立体异构混合物,例如非对映异构体的混合物,可以已知方式通过适合的分离方法来分离成其对应的异构体。非对映异构混合物例如可通过分级结晶、色谱法、溶剂分配法和类似的操作来分离成单个非对映异构体。该分离可发生于起始化合物之一的水平或发生于本发明的化合物本身。对映异构体可通过形成非对映异构盐来分离(例如通过与对映异构纯的手性酸形成盐),或通过使用具有手性配体的色谱法基质利用色谱法(例如HPLC)来分离。

[0265] 在治疗哺乳动物的病症的治疗用途中,可将本发明的化合物或其药物组合物通过口服、胃肠外、局部、直肠、黏膜或小肠给药。胃肠外给药包括间接注射以产生全身效果或直接注射至患病的部位。局部给药包括可容易地由局部施用而到达的皮肤或器官(例如眼或耳)的治疗。还包括经皮递送以产生全身效果。直肠给药包括栓剂的形式。优选的给药途径是口服和胃肠外。

[0266] 本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱盐。适合的酸加成盐是由形成无毒性盐的酸所形成。其实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、蔗糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和羟萘酸盐(xinofate)。

[0267] 适合的碱盐是由形成无毒性盐的碱所形成。其实例包括铝、精氨酸、苄星青霉素(benzathine)、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇和锌的盐类。

[0268] 还可形成酸和碱的半盐(hemisalt),例如半硫酸盐和半钙盐。对于适合的盐的综述,参见Stahl和Wermuth的Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, 2002)。

[0269] 本发明的化合物的药学上可接受的盐可以分别通过下列三种方法中的一种或多

种制得：(i)使所述化合物与期望的酸或碱反应；(ii)从本发明的化合物的适合的前体移除酸或碱不稳定的保护基，或使用期望的酸或碱对适合的环状前体（例如内酯或内酰胺）进行开环反应；或者（iii）通过与适合的酸或碱反应或利用适合的离子交换柱将本发明的化合物的一种盐转换成另一种盐。所有三种反应通常在溶液中进行。所得的盐可沉淀出并利用过滤来收集，或可通过溶剂蒸发来回收。所得的盐的离子化程度可由完全离子化变化至几乎未离子化。

[0270] 可通过本领域公知的方法制备本发明的药物组合物，例如，通过常规的混合、溶解、制粒、制成糖衣药丸、研磨（levigating）、乳化、包封、包埋、冷冻干燥处理或喷雾干燥。

[0271] 根据本发明使用的药物组合物可依常规的方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制，所述载体包括赋形剂和助剂，其有利于将活性化合物加工为药学上可使用的制剂。适合的制剂取决于所选择的给药途径。药学上可接受的赋形剂和载体通常为本领域技术人员已知的，因而涵盖在本发明的范围内。这样的赋形剂和载体在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”，Mack Pub.Co., New Jersey (1991) 中记载。可将本发明的制剂设计成短效型、快速释放型、长效型和持续释放型。因此，药物制剂也可配制成控制释放型或用于缓慢释放。

[0272] 适合用于本发明的药物组合物包括其中含有足量的活性成分以达到所期望的目的（即控制或治疗病症或疾病）的组合物。更详言之，治疗有效量意指有效地预防、减轻或改善疾病的症状/体征或延长被治疗的个体的存活的化合物的量。

[0273] 活性组分（其为本发明的化合物）在药物组合物和其单位剂型中的量可依据给药方式、特定化合物的效能及所期望的浓度而广泛地变化或调整。治疗有效量的确定在本领域技术人员的能力范围内。通常，活性成分的量是组合物的0.01重量%至99重量%。

[0274] 一般而言，活性组分的治疗有效剂量为约0.01至约100mg/kg体重/天，优选约0.1至约10mg/kg体重/天，更优选约0.3至3mg/kg体重/天，甚至更优选约0.3至1.5mg/kg体重/天。要理解，剂量可根据各个个体的要求及要治疗的病症或疾病的严重性而变化。

[0275] 所期望的剂量可方便地以适合的间隔给药（例如，以每日二、三、四或多个亚剂量给药）的单一剂量或分剂量的形式呈现。所述亚剂量本身可进一步分成，例如，许多不连续松散分开的给药剂量；例如由吸入器的多重吸入或以施用数滴至眼的方式。

[0276] 此外，要理解，为了快速达到所期望的血浆浓度，起始给药剂量可能增加至超出上限水平。另一方面，起始剂量可能低于最佳剂量，且治疗期间内的每日剂量可根据特定状况而渐渐增加。如果期望，每日剂量也可分成多重剂量用于给药，例如，每日给药二至四次。

[0277] 对用于控制与JAK相关的病症（例如人和动物的特应性皮炎）的安全和有效的试剂存在实质需求。治疗动物的特应性皮炎的市场目前主要是皮质类固醇，其于动物上造成令人苦恼和非所期望的副作用，特别是伴侣动物，例如犬。APOQUEL™是近期批准用于犬的特应性皮炎的pan-JAK抑制剂。亦可使用抗组织胺药，但效果较差。环孢菌素的犬类制剂（ATOPICA™）在目前市场上用于特应性皮炎，但其价格昂贵且效力开始较慢。此外，ATOPICA™有胃肠道耐受性的问题。本发明的化合物是JAK抑制剂，且对JAK3具有选择性效力。这些化合物预期可对类固醇的使用提供其它选择，并且对残存于特应性皮炎或在除去变应原或病原体（例如跳蚤过敏性皮炎中的跳蚤）之后缓慢退去的慢性瘙痒和炎症提供解决方法。

[0278] 本发明的化合物可以药学上可接受的形式单独给药或与一种或多种调节哺乳动物免疫系统的额外药剂或与抗炎剂联合给药。这些药剂可包括但不限于环孢菌素A(例如山地明™或新体睦™)、雷帕霉素、FK-506(他克莫司)、来氟米特、脱氧精肌菌素、霉酚酸酯(例如骁悉™)、硫唑嘌呤(例如依木兰™)、达克珠单抗(例如赛尼哌™)、OKT3(例如Orthocolone™)、AtGam™、阿司匹林、醋氨酚、布洛芬、萘普生、吡罗昔康和抗炎甾体(例如泼尼松龙或地塞米松)、IFN-β、特立氟胺、拉喹莫德、格拉默醋酸盐、富马酸二甲酯(dimethyl fumarate)、利妥昔单抗、芬戈莫德、那他珠单抗、阿仑珠单抗、米托蒽醌、柳氮磺吡啶(Azulfidine)、美沙拉秦(Apriso、安萨科、Lialda等)、巴柳氮(巴柳氮二钠(Colazal))和奥沙拉秦(奥柳氮钠(Dipentum))以及巯嘌呤(巯基嘌呤(Purinethol))、抗生素(抗分支杆菌药,例如甲硝唑、环丙沙星)、乌司奴单抗和维多珠单抗。这些药剂可根据本领域技术人员已知的标准药学操作,以相同或分开的剂型的一部分,通过相同或不同的给药途径,并且按相同或不同的给药时间表给药。

[0279] 因此,本发明提供治疗或预防个体(例如人或非人哺乳动物)中与JAK相关的疾病、病况或病症的方法,其包括向个体给药有效量的一种或多种本文中所述的化合物。可被治疗的适合的个体包括驯养或野生的动物,伴侣动物,例如犬、猫、马等;家畜,包括母牛和其它反刍动物、猪、家禽、兔等;灵长类,例如猴类,诸如罗猴和成束猴(亦称为食蟹猴或长尾猴)、狨猴、绢毛猴、黑猩猩、短尾猴等;以及啮齿动物,例如大鼠、小鼠、沙鼠、天竺鼠等。在一个实施方案中,所述化合物是以药学上可接受的形式,任选地于药学上可接受的载体中给药。

[0280] 另一实施方案提供选择性抑制JAK3酶的方法,其包括使所述JAK酶与非治疗量或治疗有效量的一种或多种本发明的化合物接触。所述方法可在体内或体外发生。体外接触可包括筛选试验以测定所述一种或多种化合物在多种量或浓度下针对所选择的酶的效力。与治疗有效量的所述一种或多种化合物的体内接触可包括在发生接触的动物体内治疗所述疾病、病症或病况或者预防器官移植排斥。所述一种或多种化合物对JAK酶和/或宿主动物的效果亦可被测定或测量。测定JAK活性的方法包括实施例描述的那些以及W099/65908、W099/65909、W001/42246、W002/00661、W002/096909、W02004/046112和W02007/012953中公开的那些。

[0281] 化学合成

[0282] 下列路线及书面说明提供关于本发明的化合物的制备的一般细节。本领域技术人员会明白在合成本发明的化合物期间,敏感性官能团(PG)可能需要保护和脱保护。保护和脱保护可通过常规方法实现,例如“Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W.Greene和P.G.M.Wuts, John Wiley&Sons Inc. (1999) 及其中所引用的参考文献中所记载的那些。

[0283] 数种制备这样的化合物的方法已存在,且为本领域技术人员公知且已记载于教科书例如“Advanced Organic Chemistry”, J.March, John Wiley&Sons (1985) 中。要注意,本发明的某些化合物可以在合成的晚期阶段通过官能团转换获得。这样的官能团转换可包括一个步骤或多个步骤,例如,酯还原成醇,再氧化成醛,加入有机镁试剂以形成仲醇,再氧化成酮,以及最后,加入有机镁试剂以得到叔醇。使用ChemDraw11 (CambridgeSoft™) 结构向名称转换器或ACD Labs Name Software v12对中间体和化合物命名。包含外消旋-(rac-) (或

外消旋(racemic))修饰表明物质是外消旋的。当包含有R,S指示的外消旋-(或外消旋)时,这意在表达相对立体化学,然而,在不存在外消旋-(或外消旋)标志下,化合物的绝对立体化学是已知的。在一些情况中,外消旋-(或外消旋)标志表达化合物片段的立体化学,而R,S标识表达另一部分的绝对立体化学。除非另外注明,在将外消旋体分离成它们的组分对映异构体时,绝对化学任意地指定。

[0284] 在执行本发明的化合物的合成时,本领域技术人员会明白,在后处理之前,需要取样和测定反应混合物,以监测反应的进行并决定是否应继续进行反应或是否已可进行后处理以得到所期望的产物。测定反应混合物的常见方法包括薄层色谱法(TLC)、液相色谱法/质谱法(LCMS)和核磁共振(NMR)。

[0285] 本领域技术人员会明白,本发明的化合物可制成非对映异构体或几何异构体(例如,环己烷环上的顺式和反式取代)的混合物。这些异构体可由标准色谱法技术分离,例如硅胶上的正向色谱法、逆相制备型高压液相色谱法或超临界流体色谱法。本领域技术人员也会明白,本发明的一些化合物是手性的,因而可制成对映异构体的外消旋混合物或成比例(scalemic)混合物。对映异构体的分离方法已有数种,且为本领域技术人员公知的。惯用于对映异构体分离的优选方法是使用手性固定相的超临界流体色谱法。

[0286] 实验部分

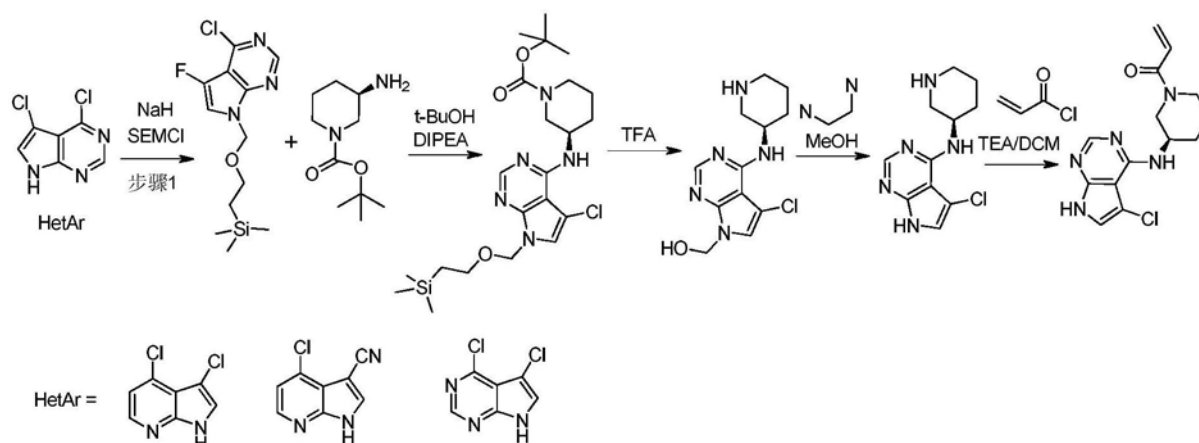
[0287] 除非另外注明,反应在氮气气氛下进行。使用250-400目硅胶,使用加压氮气(~10-15psi)以驱动溶剂通过柱来进行硅胶上的色谱法(“快速色谱法”)。在说明的部分,将溶液和反应混合物通过真空下的旋转蒸发来浓缩。

[0288] 实施例1: (R)-1-(3-((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0289] 实施例2: (R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈。

[0290] 实施例3: (R)-1-(3-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0291]



[0292] 步骤1. 在氩气气氛下,将卤化物单体(300 μ mol)在无水DMF(10ml/mmol, 3ml)中溶解。在0 $^{\circ}$ C下,向各反应小瓶中加入NaH(在矿物油中60%悬浮液,2当量,600 μ mol, ~30mg)。将各反应小瓶在0 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟。将SEM氯化物(2当量,600 μ mol, 106 μ L)滴加至反应混合

物中,并在25℃下继续搅拌16小时。通过LCMS/TLC监测反应完成,并使用热探测器(thermo explorer)(1hr,5torr以及45℃)脱去溶剂。将残渣通过柱色谱法(使用5-10%乙酸乙酯-己烷作为洗脱液)纯化。各单体收率为大约75-80%。

[0293] 步骤2.制备无水甲苯中的胺模板(0.2M溶液)(溶液A)。制备SEM保护的卤化物单体在无水甲苯中的0.3M溶液(溶液B)。在氩气吹洗条件下,向各反应小瓶中加入1ml溶液A(1当量,200μmol),然后加入1ml溶液B(1.5当量,300μmol)。向各反应小瓶中加入无水t-BuONa(3当量,600μmol,~60mg)。在氩气流下分配Pd₂(dba)₃(0.03当量,6μmol,~6mg),随后分配BINAP(0.06当量,12μmol,~7.5mg)。将各反应小瓶在90℃下搅拌16小时。通过LCMS检查反应。将反应混合物过滤,并将溶剂在热探测器(1hr,5torr和45℃)中蒸发。

[0294] 步骤2.(组2单体)制备t-BuOH中的胺模板(0.2M溶液)(溶液A)。制备SEM保护的卤化物单体在t-BuOH中的0.3M溶液(溶液B)。向各反应小瓶中加入1ml溶液A(1当量,200μmol),然后加入1ml溶液B(1.5当量,300μmol)。将103μL(3当量,600μmol)DIPEA分配入各小瓶。将反应小瓶在80℃下搅拌16小时。通过LC-MS检查反应。将溶剂在热探测器(1hr,5torr和45℃)中蒸发。

[0295] 步骤3和4(Boc脱保护和Sem脱保护)将各步骤2残渣用2ml TFA在25℃下处理4小时。进行LCMS监测以检查向中间体羟甲基衍生物的完全转化。反应完成后,将溶剂使用热探测器(1hr,5torr和45℃)蒸发,并使其与甲苯共沸以移除微量的TFA(1hr,5torr和45℃)。将各残渣在2ml MeOH中溶解,并向各反应小瓶中加入约70μL乙二胺,并再次在25℃下搅拌16小时。通过LC-MS检查反应。反应完成后,将溶剂蒸发,并将残渣在5ml乙酸乙酯中溶解。将有机层用水(2ml)和盐水(2ml)洗涤。将有机萃取物用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。

[0296] 步骤5(用丙烯酰氯Rxn)以最终步骤100μmol的规模进行所有计算。在氩气气氛下,将各步骤4残渣在无水THF(1ml)中溶解。向各反应混合物中加入200μmol(2当量,28μL)TEA。将反应混合物冷却至0℃,并在加入期间维持冰冷却条件下,缓慢加入0.5当量丙烯酰氯在THF中的溶液(4μL在500μL THF中)。在0℃下搅拌10分钟后,将溶剂蒸发,并将残渣在1ml DMSO中溶解。将10μL DMSO溶液用DMSO稀释至200μL,以用于QC分析,并将剩余量进行制备HPLC纯化。在Xterra®RP18(19x 250mm,10μ,H₂O(10mM NH₄OAc):CH₃CN)上纯化。

[0297]

实施例	LC/MS
1	305.7
2	296.3
3	306.7

[0298] 实施例4:1-((3S,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0299] 步骤1.(3S,4S)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸苄酯。向4-氯-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(140mg,0.354mmol)和氟化铯(430mg,2.83mmol)在DMSO(2.0mL)中的溶液加入(3S,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸苄酯(如WO2010016005中制备)(100mg,0.346mmol)。将反应混合物加热至120℃持续9小时。LCMS表明4-氯-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶被完全消耗。将反应混合物用DCM/水(200mL)的1:1混合物稀释。将有机层萃取,并将水层用DCM(2x 50mL)反萃取。将有机萃取物

合并,用盐水(2x 100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩以得到粗产物,将其与 Celite®干法装载至Silicycle 25g HP柱上,并通过正相柱色谱法(0-75%EtOAc/庚烷,用15柱体积)纯化,以得到无色固体形式的(3S,4S)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸苄酯(149.6mg,69%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 7.74(s,1H), 7.58(d,J=8.0Hz,1H), 7.39-7.18(m,15H), 7.09-7.05(m,5H), 6.84(d,J=3.8Hz,1H), 6.68(d,J=3.8Hz,1H), 5.05(s,2H), 4.84-4.64(m,2H), 4.35-4.24(m,1H), 4.15-4.05(m,1H), 3.95-3.85(m,1H), 2.25-2.13(m,1H), 1.70-1.58(m,1H)。

[0300] 步骤2.N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。在氮气气氛下,向干燥的氢化瓶中加入10%Pd/C(65mg)。然后加入(3S,4S)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸苄酯(150mg,0.245mmol)在无水乙醇(5.0mL)中的溶液,并将所得的混合物在50psi的H₂于环境温度下氢化3小时。LCMS表明原料被完全消耗。将反应混合物通过Celite®的薄垫过滤,并将滤饼用乙醇洗涤。将合并的滤液蒸发,与甲苯(5x)在75℃下共沸,以得到无色固体形式的化合物N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(104mg,89%),将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。

[0301] 步骤3.1-((3S,4S)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。向N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(102mg,0.214mmol)在无水d-CHCl₃(5.0mL)中的溶液加入Hunig氏碱(0.2mL, 1.0mmol)。将反应物冷却至2℃,然后用滴加的丙烯酰氯(0.017mL,0.214mmol)在无水d-CHCl₃(1.0mL)中的溶液处理。使反应混合物温热至环境温度,30分钟后,LCMS表明化合物N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺被完全消耗。将反应混合物冷却至2℃,并用10%碳酸氢钠水溶液(5mL)猝灭。将有机层萃取,并将水层用氯仿(2x 2mL)反萃取。将有机萃取物合并,用硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩以得到粗产物,将其与Celite®干法装载至Silicycle 12g HP柱上,并通过正相柱色谱法(50-80%EtOAc/庚烷,用10柱体积)纯化,以得到无色固体形式的1-((3S,4S)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(79.0mg,69%)。LCMS(M+H) 532.64。

[0302] 步骤4.1-((3S,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备。将1-((3S,4S)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(79.0mg,0.150mmol)在三氟乙酸(1.15mL)中的溶液于环境温度下搅拌16小时。将有机混合物真空浓缩,并将其与Celite®干法装载至Silicycle® 12g HP柱上,并通过正相柱色谱法(0-20%MeOH/DCM,用10柱体积)纯化,以得到无色固体形式的1-((3S,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(37.6mg,87%)。LCMS(M+H) 290.48.HPLC 1.330min。¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ8.20(s,1H), 7.23-7.10(m,1H), 6.90-6.62(m,2H), 6.21(t,J=20Hz,1H), 5.82-5.66(m,1H), 4.93-4.71(m,1H), 4.62-4.03(m,3H), 3.44-3.04(m,2H), 2.36-2.24(m,1H), 1.89-1.74(m,1H)。

[0303] 实施例5:1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0304] 步骤1.(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。在0℃下,向6-甲基吡啶-3-胺(25g, 231.mmol)在EtOH(100mL)中的溶液缓慢滴加(Boc)₂O(55.5g,298mmol)。加入后,将溶液在

室温下搅拌过夜。TLC(石油醚/EtOAc, 2:1)表明6-甲基吡啶-3-胺被完全消耗。将反应混合物过滤,并将滤饼用EtOH(30mLx3)洗涤。将合并的滤液真空浓缩以得到黄色残渣,将其通过色谱法(石油醚/EtOAc, 4:1至1:1)纯化,以得到白色固体形式的(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(32.5g, 67.4%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.30(d, J=2.0Hz, 1H), 7.86(br s, 1H), 7.10(d, J=8.5Hz, 1H), 6.57(br s, 1H), 2.49(s, 3H), 1.51(s, 9H)。

[0305] 步骤2. 外消旋-顺式/反式-(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯. 在Ar气氛下,向干燥的氢化瓶中加入PtO₂(2.5g)。然后加入(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(33g, 158.5mmol)在HOAc(300mL)中的溶液,并将所得的混合物在55psi的H₂于50℃下氢化30小时。TLC(石油醚/EtOAc, 2:1)表明原料被完全消耗。将反应混合物过滤,并将滤饼用MeOH(50mLx2)洗涤。将合并的滤液蒸发,以得到黄色油形式的(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(34g, 100%) (~2:1顺式/反式), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。LC/MS (M+H) 215.2。

[0306] 步骤3. 外消旋-顺式/反式-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-甲基吡啶-1-羧酸苄酯. 在室温下,向(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(27.0g, 126mmol)和NaHCO₃(74.2g, 883mmol)在THF(350mL)/H₂O(350mL)中的搅拌的溶液滴加CbzCl(32.17g, 189mmol)。加入后,将所得的混合物在室温下搅拌2小时。TLC(CH₂Cl₂/MeOH, 10:1)表明原料被完全消耗。将反应混合物用EtOAc(300mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过色谱法(PE/EA, 30:1-10:1)进一步纯化以得到无色油形式的外消旋-顺式/反式-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-甲基吡啶-1-羧酸苄酯(44.0g, 100%)。¹H NMR表明~1mol BnOH.)¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.35-7.19(m, 9H), 5.14-4.99(m, 2H), 4.82(d, J=6.0Hz, 1H), 4.67-4.59(m, 2H), 4.48-4.28(m, 2H), 4.17(d, J=9.8Hz, 1H), 3.97(d, J=13.8Hz, 1H), 3.73(br s, 1H), 3.39(br s, 1H), 3.02(d, J=14.1Hz, 1H), 2.49(t, J=12.0Hz, 1H), 1.89-1.59(m, 3H), 1.48(dd, J=1.5, 13.8Hz, 1H), 1.39-1.32(m, 8H), 1.11-1.01(m, 3H)。

[0307] 步骤4. 外消旋-(2S, 5R)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-甲基吡啶-1-羧酸苄酯和外消旋-(2S, 5S)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-甲基吡啶-1-羧酸苄酯. 将外消旋-顺式/反式-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-甲基吡啶-1-羧酸苄酯(44g)通过手性SFC分离以得到外消旋-顺式-(2S, 5R)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-甲基吡啶-1-羧酸苄酯(峰2, 24.5g, 55.68%)和外消旋-反式-(2S, 5S)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-甲基吡啶-1-羧酸苄酯(峰1, 12.3g, 27.95%)。将峰2的顺式物质进行Boc移除。制备SFC柱: ChiralCel OD 300mmx50mm, 10μm; 流动相: A: 超临界CO₂, B: IPA(0.1%NH₃H₂O), A:B=85:15以180ml/min; 柱温: 38℃; 喷嘴压力: 100Bar; 喷嘴温度: 60℃; 蒸发器温度: 20℃; 微调电容器(Trimmer)温度: 25℃; 波长: 220nm

[0308] 峰1(反式):¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.44-7.28(m, 5H), 5.23-5.06(m, 2H), 4.55-4.35(m, 2H), 4.25(d, J=10.0Hz, 1H), 3.58-3.25(m, 1H), 2.58(t, J=12.0Hz, 1H), 1.87(d, J=11.0Hz, 1H), 1.82-1.69(m, 2H), 1.56(d, J=13.8Hz, 1H), 1.50-1.36(m, 9H), 1.21(d, J=6.3Hz, 3H)。

[0309] 峰2(顺式):¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.42-7.29(m, 5H), 5.20-5.08(m, 2H), 4.89(br s, 1H), 4.47(br s, 1H), 4.05(d, J=14.1Hz, 1H), 3.81(br s, 1H), 3.11(d, J=13.8Hz, 1H), 1.93-1.68(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.20-1.13(m, 3H)。

[0310] 步骤5. 外消旋 (2S, 5R) -5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯. 在0℃下, 向外消旋-顺式-(2S, 5R) -5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (pk 2, 40.0g, 115.6mmol) 在CH₂Cl₂ (60mL) 中的溶液滴加 (4M HCl (g) / 二氧杂环己烷 (200mL) 。加入后, 将溶液在室温下搅拌4小时。TLC (石油醚/EtOAc, 2:1) 表明原料被完全消耗。将反应混合物浓缩以得到白色固体形式的外消旋 (2S, 5R) -5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (31.0g, 94.8%) (HCl盐)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (br s, 3H), 7.24-7.49 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (d, J=8.28Hz, 1H), 3.00 (br s, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (d, J=7.03Hz, 3H)。

[0311] 步骤6. 外消旋 (2S, 5R) -5-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯. 将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (21.8g, 0.116mol)、DIPEA (67.7g, 0.525mol) 和外消旋 (2S, 5R) -5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (30g, 0.105mol) 在n-BuOH (300mL) 中的混合物加热至140℃过夜。LC-MS表明反应完成。将反应混合物冷却至室温并蒸发至干燥; 将残渣用EtOAc (500mL) 和水 (500mL) 分配。将有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其用MTBE研磨以得到黄色固体形式的外消旋 (2S, 5R) -5-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (36g, 86%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (br s, 1H), 7.71 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.46-7.25 (m, 5H), 7.10 (br s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 5.18-5.00 (m, 2H), 4.38 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.16 (br s, 1H), 4.03 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.76 (t, J=11.8Hz, 1H), 1.87-1.68 (m, 2H), 1.63 (d, J=7.3Hz, 1H), 1.19-1.12 (m, 3H)。

[0312] 步骤7. 外消旋-N-((3R, 6S) -6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺. 在Ar气氛下, 向干燥的氢化瓶中加入10%干燥的Pd/C (7g)。随后加入外消旋 (2S, 5R) -5-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (36g, 0.09mol) 在MeOH (1500mL) 和THF (250mL) 中的溶液, 并将所得的混合物在Parr装置 (45psi H₂, 在25℃下持续48小时) 上振荡。LC-MS表明Cbz被完全移除, 但剩余约30%的氯化物。将反应混合物过滤, 并使滤液再次接受与5g 10%干燥Pd/C在50psi H₂于45℃下持续12小时的反应条件。LC-MS表明反应完全。将反应混合物通过Celite®垫过滤, 并将滤饼用MeOH洗涤三次。将合并的滤液浓缩以得到白色固体形式的外消旋-N-((3R, 6S) -6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (23g, 94.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.11 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.5, 18.6Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.90-6.73 (m, 1H), 6.59-6.52 (m, 1H), 6.10 (dd, J=1.5, 17.1Hz, 1H), 5.68 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.86-4.51 (m, 1H), 4.41-3.97 (m, 2H), 3.02-2.55 (m, 1H), 1.89-1.59 (m, 3H), 1.28-1.10 (m, 3H)。

[0313] 步骤8. 外消旋-1-((2S, 5R) -5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 在0℃下, 向外消旋-N-((3R, 6S) -6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺HCl盐 (5.00g, 18.5mmol) 在THF (250mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (250mL) 中的溶液小心滴加丙烯酰氯 (2.02g, 22.2mmol)。加入后, 将所得的混合物在0℃下搅拌4小时。TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) 表明外消旋-N-((3R, 6S) -6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺被完全消耗。将反应混合物用H₂O (125mL) 稀释, 并用EtOAc (125mL x 3) 萃取; 将合并的有机层用盐水洗涤, 并用Na₂SO₄干燥。将大部分挥发性组分真空移除。将粗产物通过硅胶上的柱色谱法 (DCM/MeOH, 10:1) 纯化, 以得到纯产物。将产物用EtOAc (150mL) 研磨, 并过滤以得到白色固体形式的外消旋-1-((2S, 5R) -5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)

氨基)-2-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (2.0g, 38% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.12 (d, J=12.8Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89-6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (br s, 0.5H), 4.56 (d, J=10.3Hz, 0.5H), 4.37 (br s, 0.5H), 4.20-3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9Hz, 0.5H), 2.60 (t, J=12.0Hz, 0.5H), 1.92-1.59 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 3H)。

[0314] 步骤9. (+)-1-((2R,5S)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (pk 1) 和 (-)-1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (pk 2) 的制备。将外消旋化合物: 外消旋-1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (来自步骤8) 通过手性SFC纯化以得到纯对应异构体。峰1 (4.63g, +) 和峰2 (4.42g, -), SFC条件: 柱: ChiralPak IC (300mm*50mm, 10μm); 流动相: 40% 乙醇 (0.05% NH₃在H₂O中) 在CO₂中; 流速: 200mL/min; 波长: 220nm。

[0315] 基于X射线晶体分析指定绝对立体化学。

[0316] 峰1: (+)-1-((2R,5S)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.12 (d, J=12.8Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89-6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (br s, 0.5H), 4.56 (d, J=10.3Hz, 0.5H), 4.37 (br s, 0.5H), 4.20-3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9, Hz, 0.5H), 2.60 (t, J=12.0Hz, 0.5H), 1.92-1.59 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 3H)。LC/MS (M+H) 286.2.0R = [a]_D²⁰ = +0.34 (c = 0.6, MeOH)。

[0317] 峰2: (-)-1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.12 (d, J=12.8Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89-6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (br s, 0.5H), 4.56 (d, J=10.3Hz, 0.5H), 4.37 (br s, 0.5H), 4.20-3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9, Hz, 0.5H), 2.60 (t, J=12.0Hz, 0.5H), 1.92-1.59 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 3H)。LC/MS (M+H) 286.2.0R [a]_D²⁰ = -0.36 (c = 0.6, MeOH)。

[0318] 实施例6: (3R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈。

[0319] 步骤1. N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的制备。在室温下, 向4-氯-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (16.3g, 41.18mmol) 和化合物 (3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-胺 (如Eur. J. Org. Chem. 2012, 10, 2023中制备) (12g, 37.44mmol) 在n-BuOH (250mL) 中的混合物加入DIPEA (14.5g, 112.32mmol)。将反应混合物加热至110℃持续3天。TLC (DCM/MeOH, 10:1) 表明大部分的胺被消耗。将反应混合物冷却至室温, 并通过油泵在45℃下蒸发至干燥; 将残渣用EtOAc (800mL) 和水 (500mL) 分配。将有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过色谱法 (EtOAc/PE, 从0%至30%) 纯化, 以得到黄色固体形式的N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (15g, 65%)。LC/MS (M+H) 679.4。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ-

0.03 (d, $J=2.01\text{Hz}$, 6H) 0.82 (s, 9H) 1.50 (d, $J=12.55\text{Hz}$, 1H) 2.31 (d, $J=11.54\text{Hz}$, 2H) 2.74 (d, $J=12.55\text{Hz}$, 1H) 2.96 (br s, 1H) 3.40–3.73 (m, 2H) 3.99 (br s, 1H) 4.50 (br s, 1H) 5.58 (br s, 1H) 6.32 (d, $J=4.02\text{Hz}$, 1H) 6.90 (d, $J=3.51\text{Hz}$, 1H) 7.13–7.38 (m, 20H) 8.00 (s, 1H) .

[0320] 步骤2. (3R,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向干燥的氢化瓶中加入10%干燥的Pd/C (1.5g)。然后加入N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (14.8g, 21.76mmol) 和 (Boc)₂O (5.22g, 23.94mmol) 在MeOH (300mL) 中的溶液, 并将所得的混合物在50psi H₂于40℃下氢化12小时。TLC (PE/EtOAc 4:1) 表明反应完成。将反应溶液通过Celite®垫过滤, 并将滤饼用MeOH洗涤三次。将合并的滤液浓缩以得到黄色固体形式的 (3R,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (14.8g, ~100%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.06 (br s, 6H) 0.72–0.94 (m, 9H) 1.16–1.43 (m, 4H) 1.49 (br s, 9H) 1.57–2.40 (m, 3H) 2.93–3.13 (m, 1H) 3.37–4.01 (m, 3H) 4.45 (br s, 1H) 4.72–5.38 (m, 1H) 6.30 (br s, 1H) 6.90 (br s, 1H) 7.08–7.36 (m, 16H) 8.01 (s, 1H) .

[0321] 步骤3. (3R,5R)-3-羟基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向 (3R,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (15g, 21.74mmol) 在无水THF (300mL) 中的溶液加入n-Bu₄NF (11.38g, 43.47mmol)。然后将反应混合物加热至40℃过夜。TLC (PE/EtOAc 4:1) 表明反应完成。将反应溶液用水 (300mL) 稀释, 然后将其用EtOAc (2x200mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 并用Na₂SO₄干燥, 然后浓缩以得到 (3R,5R)-3-羟基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (14.6g, ~100%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.37–7.08 (m, 17H), 6.91 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.48 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.83–3.51 (m, 4H), 3.23 (br s, 1H), 1.58–1.29 (m, 10H) .

[0322] 步骤4. (R)-3-氧代-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向化合物 (3R,5R)-3-羟基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5.0g, 8.68mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液加入戴斯-马丁高碘烷 (4.0g, 9.55mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时。TLC (DCM/MeOH, 10:1) 表明原料被完全消耗。将反应混合物浓缩以得到黄色固体形式的粗产物 (7.8g), 将其通过制备HPLC纯化以得到白色固体形式的 (R)-3-氧代-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.7g, 74%)。LC/MS (M+H) = 574.3。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24 (s, 9H) 2.20–2.45 (m, 2H) 3.04–3.36 (m, 2H) 3.92–4.27 (m, 3H) 6.88–7.46 (m, 16H) 8.29–8.57 (m, 2H) 10.46–10.71 (m, 1H) .

[0323] 步骤5. (5R)-3-氰基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (异构体的混合物). 在0℃下, 向 (R)-3-氧代-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.0g, 1.74mmol) 和TOSMIC (693.7mg, 3.83mmol) 在DME (30mL) 中的混合物分批加入t-BuOK (624.4mg, 5.58mmol) 和EtOH (176.3mg, 3.83mmol)。将所得的混合物在0℃下搅拌0.5小时。使混合物温热至室温, 并搅拌2小时。TLC

(DCM/MeOH, 10:1) 表明反应完成。将反应溶液过滤, 并将滤液浓缩至干燥, 并通过制备TLC (石油醚/EtOAc, 2:1) 纯化以得到黄色固体形式的 (5R)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈 (异构体的混合物, 200mg, 20%)。LC/MS (M+H) 585.3。

[0324] 步骤6. (5R)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈 (异构体的混合物) 的制备。在0℃下, 向 (5R)-3-氰基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (235mg, 0.41mmol) 在DCM (1.5mL) 中的溶液加入TFA (229.0mg, 2.0mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌12小时。TLC (石油醚/EtOAc, 1:1) 表明反应完成。将反应混合物真空浓缩以得到黄色固体形式的 (5R)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈 (异构体的混合物) (235mg, 100%)。LC/MS (M+H) 485.0。

[0325] 步骤7. (5R)-1-丙烯酰基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈 (异构体的混合物) 的制备。在0℃下, 向 (5R)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈 (100mg, 0.206mmol) 在THF (3mL):NaHCO₃水溶液 (2.5mL) 中的搅拌的溶液滴加丙烯酰氯 (22.4mg, 0.247mmol)。加入后, 将所得的混合物在0℃下搅拌2小时。TLC (DCM/MeOH, 20:1) 表明反应完成。将反应混合物用H₂O (20mL) 稀释, 并用EtOAc (30mL×2) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备TLC (石油醚/EtOAc, 1:1) 进一步纯化, 以得到黄色固体形式的 (5R)-1-丙烯酰基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈和反式异构体 (80mg, 72%)。LC/MS (M+H) 539.1。

[0326] 步骤8. (3S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈和 (3R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈的制备。

[0327] 向包含 (5R)-1-丙烯酰基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈和化合物5-1 (80mg, 0.272mmol) 的圆底烧瓶中加入TFA (1mL)。将混合物在室温下搅拌12小时。TLC (石油醚/EtOAc, 1:1) 表明20%的原料剩余。将反应物加热至30℃, 持续另外5小时。LCMS表明完成。将反应混合物浓缩以得到粗产物, 将其通过制备TLC (石油醚/EtOAc, 1:1) 进一步纯化, 以得到白色固体形式的 (3S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈和 (3R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈 (12mg, 3步10%) 的混合物。手性HPLC表明其为反式/顺式的混合物, 将其通过手性SFC进一步纯化。手性SFC后, 得到1.4mg的峰1和3.3mg的峰2。峰1: (3S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈和峰2: (3R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈。SFC分离条件: 柱: ChiralPak AD (250mm×30mm, 20μm); 流动相: 50% EtOH+NH₃/H₂O 80mL/min; 柱: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; 流动相: 乙醇 (0.05% DEA) 在CO₂中从5%至40%; 流速: 2.35mL/min; 波长: 220nm; 峰1: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.16 (br s, 1H), 7.10 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.85 (dd, J=10.4, 16.7Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.27 (dd, J=1.8, 16.8Hz, 1H), 5.80 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.43 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.55 (d, J=12.5Hz, 1H), 2.00 (d, J=14.6Hz, 1H)。峰2: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.20 (br s, 1H), 7.09 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.90-6.54 (m, 2H), 6.32-6.07 (m, 1H), 5.90-5.57 (m, 1H), 4.71-4.41 (m, 2H), 4.40-4.01 (m, 2H), 3.71-3.40 (m, 2H), 2.39 (br

s, 1H), 2.17 (d, J=9.0Hz, 1H) .

[0328] 实施例7: 1-((2R, 5R)-5-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.

[0329] 步骤1. 5-氨基吡啶甲酸甲酯. 在0℃下, 向5-氨基吡啶甲酸(170g, 1.23mol)在MeOH(1700ml)中的搅拌的溶液加入SOCl₂(178.6ml, 2.47mol). 然后将反应混合物回流72小时. 然后将混合物冷却至0℃, 并加入另外的SOCl₂(40ml, 0.55mol). 然后将混合物回流24小时. 将过量的SOCl₂在减压下移除, 并将粗品物质用NaHCO₃水溶液中和. 将混合物过滤, 并将滤饼在40-50℃下干燥过夜. 将固体收集以得到5-氨基吡啶甲酸甲酯(350g). 将滤液进一步用DCM(3x2L)萃取. 将有机萃取物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并浓缩至干燥以得到粗品化合物(200g). 将所有固体收集以得到白色固体形式的5-氨基吡啶甲酸甲酯(由680g的化合物1得到550g, 73%). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.8, 8.5Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H) .

[0330] 步骤2. 5-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶甲酸甲酯. 于N₂下, 在20℃下, 将5-氨基吡啶甲酸甲酯(110g, 0.723mol)在DCM(2000ml)中溶解. 向反应混合物中加入Boc酸酐(173.6g, 0.80mol)和DMAP(8.8g, 0.0723mol). 将反应混合物在20℃下搅拌20h. TLC(PE/EA, 2:1)表明原料被完全消耗. 将反应混合物过滤, 并用DCM(4x3000ml)洗涤. 加入H₂O(2000ml), 并使层分离. 将有机层用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 并在减压下蒸发以得到粗产物. 将粗品化合物用石油醚(4000mL)洗涤, 并搅拌1.0小时. 过滤并真空蒸发以得到白色固体形式的5-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶甲酸甲酯(由550g 5-氨基吡啶甲酸甲酯得到750g, 82.3%), 将其在未进一步纯化下用于下一步骤. LC/MS (M+H) = 253.1.

[0331] 步骤3. (6-(羟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯. 在N₂气氛下, 将LAH粉末(36g, 0.96mol)在干燥THF(1000ml)中悬浮, 并冷却至0℃. 在0℃下, 向混合物中缓慢加入干燥THF(1000ml)中的化合物3(150g, 0.60mol). 将反应混合物逐渐温热至室温, 并搅拌12小时. TLC(PE/EA, 1:1)表明反应完成, 并将反应物在0℃下, 用滴加的THF-水(9:1, 400mL), 随后90ml 15%NaOH水溶液和50ml水猝灭, 在室温下搅拌0.5h, 并通过Celite®垫过滤, 然后用THF(4x1000ml)洗涤. 将滤液在减压下浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶上的柱色谱法(用PE/EA(2:1~1:2)洗脱)纯化. 将期望的部分浓缩以得到白色固体形式的(6-(羟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(450g, 67%). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.58-9.40 (m, 1H), 8.59-8.45 (m, 1H), 7.95-7.78 (m, 1H), 7.42-7.22 (m, 1H), 5.42-5.21 (m, 1H), 4.58-4.40 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) .

[0332] 步骤4. (6-(羟甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯. 在N₂下, 向(6-(羟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(30g, 0.134mol)在EtOH(300ml)和HOAc(20ml)中的溶液加入PtO₂(3.0g, 0.0223mol). 将混合物在65℃/55psi的H₂下氢化72小时. 将混合物通过Celite®垫过滤, 并将滤饼用EtOH(3x2000ml)洗涤. 将滤液在减压下浓缩以移除EtOH和HOAc. 加入饱和NaHCO₃水溶液以调节pH至6~7, 并将水层用EtOAc(3x2000ml)萃取. 将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干燥以得到粗产物, 将其用PE/EA(1:1)研磨2小时, 并过滤以得到回收的白色固体形式的(6-(羟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(90g, 50%). 将水层蒸发以移除大部分的水, 以得到(6-(羟甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(90g, 50%) 在NaHCO₃水溶液中的混合物, 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤. LC/MS (M+H) = 231.2.

[0333] 步骤5.5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯.向(6-(羟甲基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(45g,0.20mol)在THF(600ml)和H₂O(300ml)中的搅拌的溶液加入NaHCO₃(33.6g,0.40mol)。在0℃下,向该混合物中滴加Cbz-Cl(41g,0.24mol),并使所得的混合物达到室温,并搅拌12h。TLC(在DCM中5%MeOH)检查表明原料被完全消耗。将挥发物在减压下移除,加入水(500ml),并将水性混合物用EtOAc(2x600ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩至干燥以得到粗产物,将其通过柱色谱法(硅胶,用DCM/EA(4:1~2:1)洗脱)纯化,以得到胶形式的5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(90g,63%)。

[0334] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.37(s,5H),7.05-6.76(m,1H),5.20-4.99(m,2H),4.89-4.67(m,1H),4.24-3.92(m,2H),3.62-3.40(m,2H),3.34-2.88(m,1H),2.18-1.62(m,2H),1.55-1.13(m,12H)。

[0335] 步骤6.(2R,5R)-5-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯.向圆底烧瓶中加入2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(6.03g,17.6mmol)、DIPEA(6.8mL,2.2eq)、5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(5.6g,1.0eq)和正丁醇(50mL)。将反应混合物加热至50℃过夜。将反应混合物倒入乙酸乙酯/水中,并使层分离。将水层萃取(2x EtOAc)。收集有机萃取物,将其用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并将溶剂移除以得到油,之后色谱法(二氧化硅,乙酸乙酯/庚烷)纯化得到具有相同量的两个主要峰。Pk 1=2.5g(反式物质);Pk 2=3.3g(顺式物质):峰1(反式):(2S,5R)-2-(羟甲基)-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸苄酯。LC/MS(M+H) 570.1 ¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δppm 1.63-1.81(m,2H) 1.99-2.18(m,2H) 2.43(s,3H) 3.19(d,J=12.49Hz,1H) 3.65-3.82(m,2H) 4.16-4.48(m,4H) 6.85(d,J=3.90Hz,1H) 6.90-7.20(m,5H) 7.29-7.44(m,2H) 7.50(d,J=3.90Hz,1H) 8.06(d,J=8.20Hz,2H)

[0336] 峰2(顺式):(2R,5R)-5-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯。LC/MS(M+H) 570.1. ¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ1.63-2.02(m,4H) 2.42(s,3H) 2.71-2.84(m,1H) 3.61-3.81(m,3H) 4.30-4.41(m,2H) 5.08-5.23(m,2H) 6.74(d,J=3.90Hz,1H) 7.26-7.44(m,7H) 7.49(br s,1H) 8.03(d,J=8.20Hz,2H)

[0337] 步骤7.(2R,5R)-5-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯和(2S,5S)-5-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯.将外消旋-顺式-(2R,5R)-5-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(3.31g)通过手性SFC-Chiral(Lux纤维素-3 250mm x 21.2mm,5μm,CO₂/MeOH,80mL/min)分离以得到两个峰,任意指定绝对立体化学:pk1(1.5g)(2R,5R)-5-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯。OR a_[D]²⁰=-0.10(c=0.5,MeOH)。Pk2(1.5g)(2S,5S)-5-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯。OR a_[D]²⁰=+0.12(c=0.5,MeOH)。

[0338] 步骤8.((2R,5R)-5-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-2-基)甲醇.向Parr氢化瓶中加入(2R,5R)-5-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(在100mL EtOH中)和Pd(OH)₂(1.2g)。将

反应物在Parr振荡装置中于20psi H₂下于室温下振荡4小时。然后将反应混合物通过Celite®垫过滤,并将溶剂真空移除以得到((2R,5R)-5-((2-氯-7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-2-基)甲醇(1.73g,91%)。LC/MS (M+H) = 436.1。 ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 1.33-1.65 (m, 2H) 1.84 (dd, J = 13.07, 2.93Hz, 1H) 2.13 (d, J = 12.10Hz, 1H) 2.46 (m, 3H) 2.52 (t, J = 11.32Hz, 1H) 2.66-2.80 (m, 1H) 3.39-3.64 (m, 3H) 4.21-4.26 (m, 1H) 6.76 (d, J = 3.90Hz, 1H) 7.33-7.44 (m, 2H) 7.49 (d, J = 3.90Hz, 1H) 8.02 (d, J = 8.20Hz, 2H)。

[0339] 步骤9. ((2R,5R)-5-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-2-基)甲醇。向包含((2R,5R)-5-((2-氯-7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-2-基)甲醇(1.1g, 2.52mmol)的圆底烧瓶中加入MeOH(10mL)和K₂CO₃(767mg, 2.2eq)。将反应物在室温下搅拌过夜,然后倒入水中。将水性混合物用n-BuOH萃取。将有机萃取物干燥(Na₂SO₄),将溶剂移除以得到粗产物,将其通过色谱法(二氧化硅,DCM/MeOH(10:1, MeOH: NH₄OH)纯化,以得到期望的产物(610mg, 86%)。LC/MS (M+H) 282.1。 ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 1.19-1.67 (m, 2H) 1.84 (dd, J = 13.07, 2.93Hz, 1H) 2.18 (d, J = 12.88Hz, 1H) 2.67 (dd, J = 7.22, 4.10Hz, 1H) 3.40-3.61 (m, 3H) 3.94-4.09 (m, 1H) 4.26 (t, J = 11.32Hz, 1H) 6.58 (d, J = 3.51Hz, 1H) 6.95-7.06 (m, 1H)。

[0340] 步骤10. ((2R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-2-基)甲醇。向包含乙醇(20mL)中的((2R,5R)-5-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-2-基)甲醇(202mg, 0.72mmol)的圆底烧瓶中加入10% Pd/C(100mg)和甲酸铵(233mg, 5eq)。将反应混合物加热至回流过夜,然后通过Celite®垫过滤。将溶剂真空移除以得到((2R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-2-基)甲醇(110mg, 62%)。LC/MS (M+H) 248.1。 ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 1.80-2.24 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 2H) 3.66-3.89 (m, 3H) 4.49 (t, J = 4.10Hz, 1H) 6.70 (d, J = 3.51Hz, 1H) 7.15 (d, J = 3.51Hz, 1H) 8.11-8.28 (m, 1H)。

[0341] 步骤11. 1-((2R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。向((2R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-2-基)甲醇(172mg, 0.69mmol)在DCM/CHCl₃/CF₃CH₂OH(3:1:0.5mL)中的溶液加入TEA(0.19mL, 2.0eq)。将反应混合物冷却至0℃。30分钟后,滴加丙烯酰氯(在DCM中, 1mL)。2小时后,将反应混合物倒入水/DCM中,并使层分离。收集有机层,干燥(Na₂SO₄),并移除溶剂以得到粗产物(224mg)。将一部分粗产物(50mg)通过RP-HPLC纯化以得到1-((2R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(4.4mg)。LC/MS (M+H) 302.2。 ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.72-2.22 (m, 4H) 2.81-2.99 (m, 1H) 3.65-3.85 (m, 2H) 3.88-4.17 (m, 2H) 4.25-4.45 (m, 1H) 5.80 (d, J = 12.10Hz, 1H) 6.26 (d, J = 16.78Hz, 1H) 6.80-6.99 (m, 2H) 7.39 (br s, 1H) 8.21-8.40 (m, 1H)。

[0342] 实施例8: 1-((3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮。

[0343] 步骤1. 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯。向1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(250g, 2.12mol)在CH₃CN(2L)中的溶液加入K₂CO₃(584g, 4.23mol)和DMAP(12.9g, 0.11mol)。10min后,在40min的时间内加入(Boc)₂O(508.7g, 2.33mol)。加入后,将所得的混合物在室温下搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯, 1:1)表明原料被完全消耗。将混合物过滤,将滤液蒸发至干燥,然后将其在EtOAc(4L)和水(2L)之前分配。将有机层用盐水(1L)洗涤,用Na₂SO₄干燥,

并浓缩以得到白色固体形式的1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(830g,90%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ9.3 (bs,1H) 8.32 (d,1H),7.65 (bs,1H),7.41-7.39 (m,1H),6.50 (d,1H),1.62 (s,9H)。

[0344] 步骤2. (3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯.在Ar气氛下,向干燥的氢化瓶中加入PtO₂ (13g)。加入1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(135g,0.62mol)在EtOH (3L)中的溶液,并将所得的混合物在50psi H₂于80℃下氢化48小时。TLC (石油醚/EtOAc,1:1)表明原料被完全消耗。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩以得到无色油形式的(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(810g,96.4%)。¹H NMR (400MHz,MeOH-d₄) δ1.27-1.43 (m,9H) 1.49-1.95 (m,4H) 2.18-2.48 (m,2H) 2.53-2.77 (m,2H) 3.09 (d,J=5.02Hz,1H) 3.19-3.42 (m,2H) 3.62 (br s,1H)。

[0345] 步骤3. (3aR,7aR)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯.在0℃下,向(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(200g,0.885mol)和DIPEA (251g,1.95mol)在DCM (2L)中的搅拌的溶液在45分钟的时间内滴加Cbz-Cl (181g,1.06mol)。加入后,将所得的混合物在室温下搅拌16小时。TLC (DCM/MeOH,10:1)表明原料被完全消耗。将反应混合物蒸发至干燥,然后将其在EtOAc (8L)和水 (3L)之间分配;将有机层用水 (3L)和盐水 (3L)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到无色油形式的(3aR,7aR)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(1147g,90%)。

[0346] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ1.15-1.48 (m,9H) 1.51-1.65 (m,1H) 1.68-1.90 (m,2H) 2.32 (br s,1H) 2.72 (t,J=11.04Hz,1H) 2.97 (br s,1H) 3.13-3.56 (m,3H) 3.73 (s,2H) 3.85-4.28 (m,1H) 4.91-5.14 (m,2H) 7.12-7.38 (m,5H)。

[0347] 步骤4、5和6. (3aR,7aR)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯和(3aS,7aS)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯.在1小时的时间内,向(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(280g,0.68mol)在DCM (600mL)中的0℃搅拌的溶液滴加二氧杂环己烷中的4M HCl (2.5L)。将反应混合物在室温下搅拌15小时。TLC (石油醚/EtOAc,2:1)表明原料被完全消耗。将反应混合物蒸发至干燥,然后将其在MTBE (6L)和水H₂O (4L)之间分配,然后将水相碱化至pH 9~10,并用DCM (3L*4)萃取。将合并的有机层浓缩以得到外消旋-(3aR,7aR)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯(687g,85%),将其通过SFC分离以得到黄色油形式的(3aS,7aS)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯(280g,42.2%) and (3aR,7aR)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯(270,39.3%)。(峰1为(3aR,7aR)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯,RT=9.81;峰2为(3aS,7aS)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯,RT=10.63)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ1.28-1.63 (m,3H) 1.68-1.90 (m,2H) 1.97-2.09 (m,1H) 2.71-3.19 (m,4H) 3.26-3.43 (m,1H) 3.55-3.77 (m,2H) 5.02 (br s,2H) 7.10-7.35 (m,5H)。分离条件:仪器:SFC 350;柱:AS 250mmx50mm,10μm;流动相:A:超临界CO₂,B:EtOH (0.05%DEA),A:B=65:35以240ml/min;柱温:38℃;喷嘴压力:100Bar;喷嘴温度:60℃;蒸发器温度:20℃;微调电容器温度:25℃;波长:220nm。

[0348] 步骤7. (3aS,7aS)-1-(2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯.将(3aS,7aS)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯、峰2 (135g,0.52mol)、DIPEA (268g,2.1mol)和2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (88.7g,

0.47mol) 在n-BuOH (1L) 中的混合物加热至80℃持续3小时, TLC (石油醚/乙醚, 2:1) 表明2, 4-二氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶被完全消耗。将反应混合物冷却至室温, 并通过油泵在45℃下蒸发至干燥; 将残渣在DCM (2L) 和水 (1.5L) 之间分配; 将有机层用水 (1L) 和盐水 (1L) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到黄色固体形式的(3aS, 7aS)-1-(2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 六氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-6 (2H) -羧酸苄酯 (310g, 80%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.58-2.35 (m, 5H) 2.90-3.28 (m, 2H) 3.58-4.07 (m, 3H) 4.35 (br s, 2H) 5.16 (br s, 2H) 6.46-6.85 (m, 1H) 7.12-7.57 (m, 6H) 11.87 (br s, 1H)。

[0349] 步骤8.4-((3aR, 7aS)-八氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶。在Ar气氛下, 向干燥的Parr氢化瓶中加入Pd/C (12g)。然后加入(3aS, 7aS)-1-(2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 六氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-6 (2H) -羧酸苄酯 (62g, 0.15mol) 在EtOH (1.2L) 中的溶液, 将所得的混合物在50psi H₂于65℃下氢化48小时, TLC (石油醚/EtOAc, 1:1) 表明原料被完全消耗; 将反应混合物过滤, 并将滤饼用温热的MeOH和水 (v/v 1:1, 500mLx2) 洗涤; 将合并的滤液蒸发以得到白色固体形式的4-((3aR, 7aS)-八氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶 (190g, 90%)。

[0350] 步骤9.1-((3aS, 7aS)-1-(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 六氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-6 (2H) -基) 丙-2-烯-1-酮。在0℃下, 向NaHCO₃ (150g, 1.79mol) 水溶液中的4-((3aR, 7aS)-八氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶 (150g, 0.54mol) 在H₂O (1.5L) 中的溶液小心滴加丙烯酰氯 (53.3g, 0.59mol) 在MeCN (150mL) 中的溶液。加入后, 将所得的混合物在室温下搅拌2小时。TLC (DCM/MeOH, 5:1) 表明4-((3aR, 7aS)-八氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶被完全消耗。将反应混合物用DCM (500mL*4) 萃取, 并将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过柱色谱法纯化以得到白色固体形式的1-((3aS, 7aS)-1-(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 六氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-6 (2H) -基) 丙-2-烯-1-酮 (130g, 81%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.58 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.115 (s, 1H) , 6.82-6.78 (m, 1H) , 6.51 (m, 1H) , 6.05-6.01 (m, 1H) , 5.69-5.85 (m, 1H) , 4.69-4.68 (m, 0.5H) , 4.27 (s, 1H) , 3.90-3.74 (m, 3H) , 3.13-3.24 (m, 2H) , 2.74-2.71 (m, 0.5H) , 2.19-1.74 (m, 4.5H)。

[0351] 实施例9:1-((2S, 5R)-5-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2-乙基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮。使用与甲基中间体相似的方法制备外消旋5-((叔丁氧羰基) 氨基)-2-乙基哌啶-1-羧酸酯。如同甲基中间体的情况, 所述外消旋中间体包含顺式异构体作为主要组分。将外消旋混合物通过手性SFC分离为四个光学纯异构体, 并以峰3和4获得两个顺式异构体。SFC制备分离条件: 柱: Chiralcel OJ-H 30×250mm; 流动相: 95/5CO₂/甲醇; 流速: 120mL/min; 波长: 210nm; SFC分析条件: 柱: Chiralcel OJ-H4.6×25mm; 流动相: 5-60%CO₂/甲醇; 流速: 3mL/min; 波长: 210nm。

[0352] 根据与其它类似物相似的方案 (参见实施例5), 使用对映体纯的5-((叔丁氧羰基) 氨基)-2-乙基哌啶-1-羧酸苄酯进行最终类似物的制备。因此, 由外消旋5-((叔丁氧羰基) 氨基)-2-乙基哌啶-1-羧酸酯手性制备的峰3制备1-((2S, 5R)-5-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2-乙基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (br s, 1H) , 8.11 (d, J=13.6Hz, 1H) , 7.26 (dd, J=6.6, 21.4Hz, 1H) , 7.08 (br s, 1H) , 6.9-6.7 (m, 1H) , 6.53 (s, 1H) , 6.10 (d, J=16.8Hz, 1H) , 5.7-5.6 (m, 1H) , 4.57 (br s, 1H) , 4.07 (m, 2H) ,

2.90 (t, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 1.92-1.5 (m, 6H), 0.81 (m, 3H). LCMS (酸, 运行3min): RT 0.76min. LC/MS (M+H) = 300.25.

[0353] 实施例10: 1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0354] 步骤1. N-((3R, 5R)-1-苄基-5-氟哌啶-3-基)-2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺. 将(3R, 5R)-1-苄基-5-氟哌啶-3-胺(如Eur. J. Org. Chem. 2012, 10, 2023和Org. Lett. 2011, 13, 4442中所述制备)(500mg, 2.4mmol)、DIPEA(1.55g, 12mmol)和2, 4-二氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶(495mg, 2.64mmol)在n-BuOH(35mL)中的混合物加热至130-140℃过夜. LC-MS表明反应完成. TLC (PE/EtOAc, 1:1)表明原料被完全消耗, 并且形成了期望的产物. 将反应混合物冷却至室温, 并在45℃下真空蒸发至干燥. 将残渣用水(20mL)处理, 并用EtOAc(30mL×2)萃取. 将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过色谱法纯化, 以得到油形式的N-((3R, 5R)-1-苄基-5-氟哌啶-3-基)-2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺(760mg, 88.0%). LC/MS (M+H) 360.2.

[0355] 步骤2. N-((3R, 5R)-5-氟哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺. 在Ar气氛下, 向干燥的Parr氢化瓶中加入10%干燥的Pd/C(160mg), 随后加入N-((3R, 5R)-1-苄基-5-氟哌啶-3-基)-2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺(940mg, 2.61mmol)在MeOH(30mL)和THF(6mL)中的溶液. 将所得的混合物在50psi H₂, 于35℃下氢化72小时. LC-MS表明大部分的原料被完全消耗, 并且形成了期望的产物. 将反应溶液通过Celite®垫过滤, 并将滤饼用MeOH洗涤三次. 将合并的滤液浓缩以得到白色固体形式的N-((3R, 5R)-5-氟哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺(600mg, 97.5%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 8.22-8.11 (m, 1H), 7.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.03 (m, 1H), 6.61 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.13 (m, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.84 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.37-0.82 (m, 1H).

[0356] 步骤3. 1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.

[0357] 在0℃下, 向N-((3R, 5R)-5-氟哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺(200mg, 0.85mmol)在THF(12mL)和NaHCO₃水溶液(12mL)中的搅拌的溶液滴加丙烯酰基-C1(85mg, 0.93mmol). 将所得的混合物在0℃下搅拌2小时. TLC (DCM/MeOH, 10:1)表明原料被完全消耗. 将反应混合物用H₂O(20mL)稀释, 并用EtOAc(30mL×2)萃取; 将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶上的柱色谱法(MeOH:DCM, 0-8%)纯化, 以得到白色固体形式的1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(130mg, 53.0%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (br s, 1H), 8.13 (d, $J=18.8\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.27 (m, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.80 (dd, $J=10.5, 16.8\text{Hz}$, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.13 (dd, $J=2.3, 16.6\text{Hz}$, 1H), 5.70 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 5.17-4.91 (m, 1H), 4.71-4.18 (m, 3H), 3.40 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 0.5H), 3.19-2.98 (m, 1H), 2.61 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 0.5H), 2.29 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.05-1.74 (m, 1H).

[0358] 实施例11: 1-((3R, 4S)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0359] 步骤1. 外消旋-(3R, 4S)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基

哌啶-1-羧酸叔丁酯. 在室温下, 向外消旋-(3R,4S)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(如W02011029046中所述制备)(500mg, 2.333mmol)和2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(483mg, 2.566mmol, 1.1eq.)在n-BuOH(15mL)中的溶液加入DIPEA(903mg, 6.999mmol, 3.0eq.), 并加热至140℃过夜。在LCMS表明反应完成后, 将反应混合物真空浓缩至干燥。将残渣在EtOAc(50mL)中溶解, 并且用水(50mL)稀释。使层分离, 并将水层用EtOAc(50mL×1)萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。将溶剂在减压下移除。将残渣通过柱色谱法(EtOAc/PE=8%~50%)纯化, 以得到黄色固体形式的外消旋-(3R,4S)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(外消旋-反式, 563mg, 66%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ11.92(br s, 1H), 7.14(br s, 1H), 6.46(br s, 1H), 4.40(d, J=9.3Hz, 1H), 4.08-3.65(m, 2H), 2.98-2.63(m, 2H), 1.90-1.60(m, 3H), 1.52-1.38(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.11-1.05(m, 3H)。

[0360] 步骤2. 外消旋-(3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯. 在N₂气氛下, 向干燥的Parr氢化瓶中加入干燥的Pd/C(100mg)。加入外消旋-(3R,4S)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(560mg, 1.531mmol)在MeOH/THF(30mL/10mL)中的溶液, 并将所得的混合物在50psi H₂下加热至40℃持续2天。在LCMS表明反应完成后, 将反应混合物过滤, 并将滤饼用MeOH洗涤。将合并的滤液蒸发以得到黄色固体形式的外消旋-(3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(520mg, 93%)。LC/MS(M+H)=332.2。

[0361] 步骤3. 外消旋-N-((3R,4S)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺. 在0℃下, 向外消旋-(3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(520mg, 1.531mmol)在DCM(15mL)中的溶液加入4.0M HCl/二氧杂环己烷(15mL)。使反应混合物温热至室温, 并搅拌3小时。在LCMS表明反应完成后, 将反应混合物浓缩以得到固体形式的外消旋-N-((3R,4S)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(410mg, 100%)。LC/MS(M+H)=232.2。

[0362] 步骤4. 外消旋-1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0363] 在0℃下, 向外消旋-N-((3R,4S)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(410mg, 1.530mmol)在THF(20mL)和饱和NaHCO₃(15mL)中的溶液加入丙烯酰氯(152mg, 1.683mmol, 1.1eq.)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。在TLC(EtOAc/MeOH, 10:1)表明反应完成后, 将反应混合物用水(50mL)稀释, 并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残渣通过快速柱色谱法(MeOH/EtOAc, 2%~10%)纯化, 并冻干以得到白色固体形式的外消旋-1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(150mg, 34%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.53(br s, 1H), 8.08(d, J=15.1Hz, 1H), 7.32-7.20(m, 1H), 7.08(br s, 1H), 6.81(dt, J=10.5, 17.3Hz, 1H), 6.59(br s, 1H), 6.12(d, J=14.8Hz, 1H), 5.69(d, J=10.3Hz, 1H), 4.65-4.39(m, 1H), 4.27-4.04(m, 1H), 3.94-3.71(m, 1H), 3.08-2.96(m, 0.5H), 2.89-2.77(m, 0.5H), 2.71-2.60(m, 0.5H), 2.46-2.28(m, 0.5H), 1.82(d, J=12.3Hz, 2H), 1.29-1.12(m, 1H), 0.94(dd, J=6.0, 12.3Hz, 3H)。LCMS(M+H)=286.1。

[0364] 步骤5. 1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)

丙-2-烯-1-酮(pk 1)和1-((3S,4R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(pk 2)。将外消旋-1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(120mg)通过手性SFC(Chiral Pak-AD(250x 30mm, 5 μ m), 30% EtOH(0.05% NH₃在H₂O中)在CO₂中)分离,以得到一对白色固体形式的对映异构体((峰1,47.8mg)和(峰2,48.2mg)),任意指定绝对立体化学。

[0365] 峰1数据:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53(br s, 1H), 8.08(d, J=15.1Hz, 1H), 7.32-7.20(m, 1H), 7.08(br s, 1H), 6.81(dt, J=10.5, 17.3Hz, 1H), 6.59(br s, 1H), 6.12(d, J=14.8Hz, 1H), 5.69(d, J=10.3Hz, 1H), 4.65-4.39(m, 1H), 4.27-4.04(m, 1H), 3.94-3.71(m, 1H), 3.08-2.96(m, 0.5H), 2.89-2.77(m, 0.5H), 2.71-2.60(m, 0.5H), 2.46-2.28(m, 0.5H), 1.82(d, J=12.3Hz, 2H), 1.29-1.12(m, 1H), 0.94(dd, J=6.0, 12.3Hz, 3H). LCMS (M+H) = 285.9. 峰2数据:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53(br s, 1H), 8.08(d, J=15.1Hz, 1H), 7.32-7.20(m, 1H), 7.08(br s, 1H), 6.81(dt, J=10.5, 17.3Hz, 1H), 6.59(br s, 1H), 6.12(d, J=14.8Hz, 1H), 5.69(d, J=10.3Hz, 1H), 4.65-4.39(m, 1H), 4.27-4.04(m, 1H), 3.94-3.71(m, 1H), 3.08-2.96(m, 0.5H), 2.89-2.77(m, 0.5H), 2.71-2.60(m, 0.5H), 2.46-2.28(m, 0.5H), 1.82(d, J=12.3Hz, 2H), 1.29-1.12(m, 1H), 0.94(dd, J=6.0, 12.3Hz, 3H). LCMS (M+H) = 285.9.

[0366] 实施例12: (R)-1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0367] 步骤1. (R)-3-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(8.73g, 28.4mmol)在正丁醇(100mL)中的搅拌的溶液加入DIPEA(6.0mL, 1.2eq)和(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.82g, 1.2eq)。将反应混合物在70℃下加热过夜。将溶剂在减压下移除,并将粗品残渣通过柱色谱法(100-200目二氧化硅,在DCM中0-3% MeOH)纯化,以得到(R)-3-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.6g, 42%)。LC/MS (M+H) = 472.2. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.09-1.30(m, 4H) 1.33(br s, 9H) 1.49-1.94(m, 2H) 2.34(s, 3H) 3.37(br s, 2H) 3.67(d, J=12.88Hz, 1H) 4.09-4.21(m, 1H) 6.39(d, J=4.10Hz, 1H) 7.10-7.29(m, 2H) 7.42(d, J=4.10Hz, 1H) 7.92-8.07(m, 2H) 8.39(s, 1H)。

[0368] 步骤2. (R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向(R)-3-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(29.4g, 62mmol)在MeOH(96mL)、THF(96mL)和水(96mL)中的搅拌的溶液加入LiOH·H₂O(2.99g, 125mmol, 2eq)。将混合物在60℃下加热1小时。在将反应混合物冷却至室温后,将有机溶剂真空蒸发。使水性混合物稍微酸性,然后用乙酸乙酯(4x 150mL)萃取。将有机部分合并,并将其用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗品物质通过柱色谱法(100-200目二氧化硅,在DCM中0-2% MeOH)纯化,以提供灰白色固体形式的8.5g(70%) (R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。LC/MS (M+H) 318.2. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.45(br s, 9H) 1.58-1.87(m, 3H) 2.04(dd, J=8.39, 4.10Hz, 1H) 3.35-3.56(m, 2H) 3.75-3.91(m, 2H) 4.22-4.38(m, 1H) 5.18(br s, 1H) 6.33-6.47(m, 1H) 7.11(d, J=2.34Hz, 1H) 8.39(s, 1H) 10.19(br s, 1H)。

[0369] 步骤3. (R)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺. 向(R)-3-((7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯在二氧杂环己烷(40mL)中的搅拌的溶液滴加在二氧杂环己烷(60mL)中的4M HCl。将反应物搅拌约1小时,然后用乙醚稀释以形成固体,将其过滤并收集。将固体在高真空下干燥,以得到(R)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺HCl盐(4.6g,92%)。LC/MS (M+H) = 218.2. ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 1.70-2.31 (m, 4H) 2.94-3.18 (m, 2H) 3.32-3.45 (m, 1H) 3.64 (dd, J=12.68, 4.10Hz, 1H) 4.31-4.47 (m, 1H) 6.78 (d, J=3.51Hz, 1H) 7.35 (d, J=3.90Hz, 1H) 8.24-8.35 (m, 1H)。

[0370] 步骤4. (R)-1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。向包含(R)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺HCl盐(1.0g, 3.44mmol)的圆底烧瓶中加入DCM(30mL)、EtOH(3mL)和TEA(2.11mL, 4.4eq)。30分钟后滴加在20mL DCM中的丙烯酰基氯,并将反应物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入水中,并使层分离。将有机层干燥(Na₂SO₄),并移除溶剂以得到粗产物(约900mg)。将物质通过色谱法(二氧化硅,DCM/MeOH)纯化,以得到(R)-1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(310mg, 33%)。LC/MS (M+H) = 272.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.40-2.12 (m, 3H) 2.61-2.76 (m, 1H) 2.89-3.18 (m, 2H) 3.92-4.22 (m, 2H) 4.55 (d, J=12.10Hz, 1H) 5.47-5.75 (m, 1H) 5.97-6.20 (m, 1H) 6.60 (br s, 1H) 6.65-6.90 (m, 1H) 7.00-7.13 (m, 1H) 7.25 (d, J=6.63Hz, 1H) 8.12 (d, J=14.44Hz, 1H) 11.50 (br s, 1H)。

[0371] 实施例13:1-((2S,5R)-5-((5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0372] 步骤1. (+)-(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯和(-)-(2R,5S)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯。将外消旋(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(实施例5,步骤5,10g)通过手性SFC(纤维素-2;CO₂/MeOH-0.2%NH₃/EtOH)纯化,以得到pk 1:(2R,5S)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯,[α]_D²⁰ = -7.09 (c=1.1, MeOH)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (br s, 3H), 7.24-7.49 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (d, J=8.28Hz, 1H), 3.00 (br s, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (d, J=7.03Hz, 3H)。pk 2:(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯,[α]_D²⁰ = +7.09 (c=1.1, MeOH)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (br s, 3H), 7.24-7.49 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (d, J=8.28Hz, 1H), 3.00 (br s, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (d, J=7.03Hz, 3H)。

[0373] 步骤2. (2S,5R)-5-((5-(2-甲氧基乙基)-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯。将4-氯-5-(2-甲氧基乙基)-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、(+)-(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯和Hunig氏碱的混合物在n-BuOH中合并,并加热至90℃过夜。将混合物从加热移除,并浓缩。将残渣通过CombiFlash®(24g金柱,在庚烷中0-50%EA)纯化以得到264mg (2S,5R)-5-((5-(2-甲氧基乙基)-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯。LC/MS (M+H) 578.5。

[0374] 步骤3. 5-(2-甲氧基乙基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。向Parr反应瓶中加入(2S,5R)-5-((5-(2-甲氧基乙基)-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(在10mL EtOH中)和Pd(OH)₂(126mg)。在室温下,将反应物在25psi H₂下搅拌过夜。将混合物通过Celite®过滤,并将溶剂移除以得到白色泡沫形式的190mg 5-(2-甲氧基乙基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。LC/MS (M+H): 444.4。

[0375] 步骤4.1-((2S,5R)-5-((5-(2-甲氧基乙基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。向5-((2-甲氧基乙基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺氯仿(5mL)的溶液中加入Hunig氏碱。将溶液冷却至0℃,并加入丙烯酰氯。30分钟后,通过LC/MS测定反应完成,并加入NaHCO₃。将反应物搅拌30分钟。将有机层分离并浓缩。将残渣通过CombiFlash®(庚烷中20-100EA)纯化,以得到210mg 1-((2S,5R)-5-((5-(2-甲氧基乙基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC/MS (M+H):498.4。

[0376] 步骤5.1-((2S,5R)-5-((5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。将1-((2S,5R)-5-((5-(2-甲氧基乙基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(200mg)在3mL THF中溶解。加入TBAF的溶液(THF中1M,0.804mL,2eq)。将反应混合物加热至60℃,并搅拌过夜。将反应物冷却至室温,并用10mL EtOAc稀释。将溶液用NH₄Cl(10%)、盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。将混合物过滤并浓缩。将残渣通过CombiFlash®(12g金柱,DCM中0-10%MeOH)纯化,以得到100mg 1-((2S,5R)-5-((5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC/MS (M+H)=344.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.21(s,1H),7.18(br s,1H),7.08(s,1H),6.82-6.77(m,1H),6.10-6.07(m,1H)5.68-5.66(m,1H)3.61-3.57(m,2H),3.30(s,3H),3.05-3.00(m,2H),2.49-2.48(m,3H),1.87-1.56(m,5H),1.22-1.18(m,3H)。

[0377] 实施例14:1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(手性和外消旋-顺式)

[0378] 步骤1:(5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。将5-甲基吡啶-3-胺(20g,185mmol)和(Boc)₂O(44.4g,203.5mmol)在THF(360mL)中的溶液在室温下搅拌5h。TLC(PE/EtOAc,1:1)表明反应完成。将反应混合物浓缩,并用MTBE研磨,以得到白色固体形式的(5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(26.4g,69%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.21(d,J=2.3Hz,1H),8.15-8.10(m,1H),7.88(br s,1H),6.66(br s,1H),2.33(s,3H),1.53(s,9H),

[0379] 步骤2.外消旋-顺式/反式-(5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。在N₂气氛下,向干燥的氢化瓶中加入PtO₂(3.0g)。加入化合物2(26.4g,127mmol)在CH₃COOH(300mL)中的溶液,并将所得的混合物在55psi H₂下加热至50℃持续5天。¹H NMR表明大部分的原料被消耗。将反应混合物过滤,并将滤饼用MeOH洗涤。将合并的滤液在高真空下蒸发,以得到黄色油形式的外消旋-顺式/反式-(5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(27.3g,100%)。LC/MS (M+H) 214.2

[0380] 步骤3.外消旋-顺式/反式-3-((叔丁氧羰基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯。在室温下,向外消旋-顺式/反式-(5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(27.3g,127mmol)在THF(200mL)和H₂O(100mL)中的溶液加入NaHCO₃(40.53g,482mmol,3.8eq.),并将其在室温下搅拌1小时。滴加CbzCl(26g,152mmol,1.2eq.),并将其在室温下搅拌8h。TLC(PE/EtOAc,2:1)表明反应完成。将反应混合物用EtOAc(200mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残渣通过柱色谱法(PE/EtOAc,8:1~4:1)纯化,以得到白色固体形式的外消旋-顺式/反式-3-((叔丁氧羰基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(20g,45%,包含一些苄醇)。LC/MS (M+H) 348.2。

[0381] 步骤4. 外消旋-顺式/反式-3-氨基-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯. 在室温下, 向外消旋-顺式/反式-3-((叔丁氧羰基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(20g, 57.4mmol)在DCM(40mL)中的溶液滴加HCl(g)/二氧杂环己烷(50mL, 4M), 并将其在室温下搅拌6小时。LCMS表明反应完成。将反应混合物浓缩并过滤, 然后将其用MTBE研磨, 以得到灰色固体形式的外消旋-顺式/反式-3-氨基-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(5.8g, 43%, 0.817mol HCl)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.43-7.27(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.50-4.39(m, 1H), 4.12(d, J=10.3Hz, 1H), 4.04-3.90(m, 1H), 3.74-3.43(m, 1H), 3.23-3.10(m, 1H), 2.82-2.59(m, 1H), 2.40(s, 1H), 2.26-2.05(m, 1H), 1.92(d, J=11.3Hz, 1H), 1.78-1.58(m, 1H), 1.30(s, 1H), 1.25-1.05(m, 2H), 1.01-0.93(m, 3H)。LCMS(M+H)=248.9。

[0382] 步骤5. 外消旋-顺式-(3R, 5S)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯和外消旋-反式-(3R, 5R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯. 在室温下, 向外消旋-顺式/反式-3-((叔丁氧羰基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(与W0201102904中所述相似地制备))(4g, 14.046mmol)和2, 4-二氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶(2.9g, 15.451mmol, 1.1eq.)在n-BuOH(70mL)中的混合物加入DIPEA(7.248g, 56.184mmol, 4.0eq.)。将反应混合物加热至140℃, 持续30h。在LCMS表明反应完成后, 将反应混合物在真空中浓缩至干燥。将残渣在EtOAc(150mL)中溶解, 用水(150mL)稀释, 并将有机层分离。将水层用EtOAc(150mL×2)萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。将溶剂在减压下移除。将残渣酮通过柱色谱法(PE/EtOAc, 6:1-2:1)纯化, 以得到外消旋-顺式-(3R, 5S)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(外消旋-顺式, 在TLC板上点2-高极性, 1.934g, 34%)和黄色固体形式的外消旋-反式-(3R, 5R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(外消旋-反式, 在TLC板上点1-低极性, 559mg, 10%)。Pk2: 外消旋-顺式-(3R, 5S)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(外消旋-顺式): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70(br s, 1H), 7.70(d, J=7.5Hz, 1H), 7.45-7.24(m, 5H), 7.09(br s, 1H), 6.58(br s, 1H), 5.21-5.01(m, 2H), 4.33(br s, 1H), 4.07-3.96(m, 2H), 3.17(d, J=5.3Hz, 1H), 2.61-2.53(m, 1H), 2.33(br s, 1H), 2.06-1.94(m, 1H), 1.67(br s, 1H), 1.29-1.13(m, 1H), 0.91(d, J=6.5Hz, 3H)。

[0383] Pk1: 外消旋-反式-(3R, 5R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(外消旋-反式): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.69(br s, 1H), 7.63-6.59(m, 8H), 5.05(d, J=16.8Hz, 1H), 4.87(br s, 1H), 4.35-3.95(m, 2H), 3.86-3.51(m, 2H), 3.11-2.64(m, 1H), 2.19(br s, 1H), 1.90-1.72(m, 2H), 1.56(br s, 1H), 0.91(d, J=6.5Hz, 3H)。

[0384] 步骤6. 外消旋-顺式-N-((3R, 5S)-5-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺

[0385] 在N₂气氛下, 向干燥的Parr氢化瓶中加入干燥的Pd/C(500mg)。然后, 加入外消旋-顺式-(3R, 5S)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(外消旋-顺式, 1.934g, 4.835mmol)在CH₃OH/THF(60mL/20mL)中的溶液。将所得的混合物在50psi H₂下加热至40℃持续3天。在LCMS表明反应完成并且Cl原子被移除后, 将反应混合物过滤, 并将滤饼用MeOH洗涤。将合并的滤液蒸发以得到粉色固体形式的外消旋-顺式-N-

((3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(外消旋-顺式,1.4g,100%)。LC/MS (M+H) = 231.2。

[0386] 步骤7. 外消旋-顺式-1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 在0℃下,向外消旋-顺式-N-((3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(400mg,1.494mmol)在THF(20mL)中的溶液加入饱和NaHCO₃水溶液(15mL),并缓慢加入丙烯酰氯(149mg,1.643mmol,1.1eq.)。将反应物在0℃下搅拌2小时。在TLC(EtOAc/MeOH,10:1)表明反应完成后,将反应混合物用水(80mL)稀释,并用EtOAc(80mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残渣通过快速柱色谱法(EtOAc/MeOH,10:1)纯化,以得到白色固体形式的外消旋-顺式-1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(300mg,71%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.52(br s,1H),8.10(d,J=14.3Hz,1H),7.39-7.22(m,1H),7.07(br s,1H),6.94-6.78(m,1H),6.56(br s,1H),6.12(dd,J=8.9,16.2Hz,1H),5.69(t,J=10.4Hz,1H),4.71(d,J=10.0Hz,1H),4.47-4.29(m,1H),4.03(d,J=11.0Hz,2H),2.73(t,J=11.5Hz,1H),2.58(t,J=12.3Hz,1H),2.40-2.30(m,1H),2.19(t,J=11.5Hz,1H),2.05(d,J=11.8Hz,1H),1.36-1.17(m,1H),0.97-0.89(m,3H)。LCMS (M+H) 285.9。

[0387] 步骤8.1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮和1-((3S,5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 将外消旋-顺式-1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮通过手性SFC(AD,250mm x 30mm,20μm,35%MeOH/NH₄OH,80ml/min)分离,以得到1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(pk1)和1-((3S,5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(pk2)。

[0388] 峰1:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.53(br s,1H),8.10(d,J=14.3Hz,1H),7.42-7.23(m,1H),7.08(br s,1H),6.86(td,J=11.4,16.4Hz,1H),6.57(br s,1H),6.18-6.06(m,1H),5.70(t,J=10.2Hz,1H),4.71(d,J=9.8Hz,1H),4.48-4.30(m,1H),4.03(d,J=11.8Hz,1H),2.79-2.54(m,1H),2.42-2.14(m,1H),2.06(d,J=12.5Hz,1H),1.63(br s,1H),1.39-1.17(m,1H),0.99-0.87(m,3H)。LCMS (M+H) = 285.9。峰2:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.53(br s,1H),8.10(d,J=14.6Hz,1H),7.38-7.23(m,1H),7.08(br s,1H),6.94-6.79(m,1H),6.56(br s,1H),6.12(dd,J=7.8,16.8Hz,1H),5.75-5.64(m,1H),4.71(d,J=11.8Hz,1H),4.49-4.30(m,1H),4.03(d,J=11.5Hz,1H),2.81-2.54(m,1H),2.42-2.15(m,1H),2.06(d,J=12.3Hz,1H),1.62(br s,1H),1.38-1.18(m,1H),0.99-0.88(m,3H)。LCMS (M+H) 285.9。

[0389] 实施例15:1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0390] 步骤1. (2S,4R)-1-苄基-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯. 在0℃下,向(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯(35g,193mmol,1eq.)在DCM(300mL)中的搅拌的溶液依次加入Et₃N(78g,772mmol,4eq.)和BnBr(39.5g,231mmol,1.2eq.)。将反应混合物在室温下搅拌12小时。在TLC(DCM/MeOH,10:1)表明反应完成后,将反应混合物用饱和碳酸钠(200ml)稀释。将有机层用盐水(200mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩至干燥,将粗产物通过色谱法(MeOH/

EtOAc, 0%-10%) 纯化, 以得到黄色油形式的 (2S, 4R)-1-苄基-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯 (30g, 66%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 2.16-2.39 (m, 1H) 2.42-2.65 (m, 2H) 3.18-3.37 (m, 2H) 3.60 (d, J=13.05Hz, 1H) 3.71 (s, 3H) 4.03 (d, J=13.05Hz, 1H) 4.97-5.23 (m, 1H) 7.22-7.39 (m, 5H)。

[0391] 步骤2. (2S, 4S)-1-苄基-4-氟吡咯烷-2-羧酸甲酯. 在-78℃, 于N₂下, 向 (2S, 4R)-1-苄基-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯 (6g, 25.37mmol, 1eq.) 在无水的DCM (100mL) 中的搅拌的溶液加入DAST (10.2g, 63.4mmol, 2.5eq.)。将反应混合物在-78℃下搅拌0.5小时, 然后使其温热至室温, 持续2小时。在TLC (石油醚/乙酸乙酯, 1:1) 表明原料被消耗后, 将反应混合物用饱和碳酸钠 (200mL) 猝灭。将有机层分离出, 并将水层用CH₂Cl₂再次萃取。将合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩至干燥, 将粗产物通过sp1 (EtOAc/石油醚, 10%-80%) 纯化以得到黄色油形式的 (2S, 4S)-1-苄基-4-氟吡咯烷-2-羧酸甲酯 (2g, 34%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.20-2.37 (m, 1H) 2.43-2.67 (m, 2H) 3.22-3.35 (m, 2H) 3.60 (d, J=13.30Hz, 1H) 3.67-3.75 (m, 3H) 4.03 (d, J=13.05Hz, 1H) 4.99-5.22 (m, 1H) 7.22-7.38 (m, 5H)。

[0392] 步骤3. ((2S, 4S)-1-苄基-4-氟吡咯烷-2-基) 甲醇. 在0℃下, 向LiAlH₄ (1.28g, 33.7mmol, 1eq.) 在无水的THF (50mL) 中的搅拌的溶液滴加 (2S, 4S)-1-苄基-4-氟吡咯烷-2-羧酸甲酯 (8g, 33.7mmol, 1eq.) 在无水的THF (50mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌10小时。在TLC (石油醚/乙酸乙酯, 4:1) 表明原料被完全消耗后, 将反应混合物冷却至0℃, 并用水 (1.3mL)、15% NaOH 溶液 (1.3mL) 和水 (3.9mL) 顺序猝灭。加入MgSO₄ (5g), 并将混合物温热至室温, 并搅拌0.5小时。将混合物过滤, 并真空浓缩, 以得到粗产物, 将其通过sp1 (EtOAc/石油醚, 40%-100%) 纯化以得到黄色油形式的 (2S, 4S)-1-苄基-4-氟吡咯烷-2-基) 甲醇 (6g, 70%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.09-2.51 (m, 3H) 2.62 (d, J=9.03Hz, 1H) 2.80 (t, J=6.53Hz, 1H) 3.13-3.35 (m, 2H) 3.49 (t, J=9.79Hz, 1H) 3.77 (dd, J=11.04, 3.01Hz, 1H) 4.05 (d, J=13.05Hz, 1H) 4.94-5.16 (m, 1H) 7.22-7.39 (m, 5H)。

[0393] 步骤4. (3R, 5S)-3-叠氮基-1-苄基-5-氟吡咯烷和 (2S, 4S)-2-(叠氮基甲基)-1-苄基-4-氟吡咯烷. 在-78℃下, 于N₂保护下, 向 (2S, 4S)-1-苄基-4-氟吡咯烷-2-基) 甲醇 (4g, 19mmol, 1eq.) 在无水的DCM (200mL) 中的搅拌的溶液加入n-Bu₄NN₃ (5.96g, 21mmol, 1.1eq.) 和XtalFluor® (4.8g, 21mmol, 1.1eq.)。将反应混合物在-78℃下搅拌6小时。在TLC (石油醚/乙酸乙酯, 4:1) 表明原料被消耗后, 将反应混合物用15% NaOH 溶液 (30mL) 猝灭, 并浓缩至干燥。将残渣通过色谱法 (EtOAc/石油醚, 0%-20%) 纯化, 以得到黄色油形式的 (3R, 5S)-3-叠氮基-1-苄基-5-氟吡咯烷和 (2S, 4S)-2-(叠氮基甲基)-1-苄基-4-氟吡咯烷 (2.2g, 50%) 的混合物。将混合物通过SFC (ChiralPak AD, 300x 50mm, 10μm, 15% MeOH/NH₄OH, 180mL/min) 分离, 以得到黄色油形式的 (3R, 5S)-3-叠氮基-1-苄基-5-氟吡咯烷 (1.2g) 和 (2S, 4S)-2-(叠氮基甲基)-1-苄基-4-氟吡咯烷 (1g)。(3R, 5S)-3-叠氮基-1-苄基-5-氟吡咯烷: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.48-1.67 (m, 1H) 2.04-2.22 (m, 2H) 2.34 (br s, 4H) 2.58-2.90 (m, 2H) 2.97-3.10 (m, 1H) 3.50-3.65 (m, 2H) 4.55-4.82 (m, 1H) 7.19-7.41 (m, 5H)。

[0394] 步骤5. (3R, 5S)-1-苄基-5-氟吡咯烷-3-胺. 在室温下, 向 (3R, 5S)-3-叠氮基-1-苄基-5-氟吡咯烷 (1.4g, 5.9mmol, 1eq.) 在THF (50mL) 中的溶液分批加入PPh₃ (2.35g, 90mmol, 1.5eq.)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。然后向所述混合物中滴加水 (0.7mL), 并加热

至60℃,持续10小时。在TLC(石油醚/乙酸乙酯,4:1)表明原料被消耗后,将反应混合物浓缩至干燥,并通过sp1(MeOH/CH₂Cl₂ 0%-10%)纯化,以得到无色油形式的(3R,5S)-1-苄基-5-氟哌啶-3-胺(1.1g,80%)。LC/MS(M+H)=209.2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.37-1.53(m,1H) 1.99(t,J=9.41Hz,1H) 2.12-2.36(m,2H) 2.70(d,J=10.29Hz,1H) 2.82-3.01(m,2H) 3.53-3.62(m,2H) 4.55-4.77(m,1H) 7.22-7.37(m,5H)。

[0395] 步骤6.N-((3R,5S)-1-苄基-5-氟哌啶-3-基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。将(3R,5S)-1-苄基-5-氟哌啶-3-胺(300mg,1.44mmol)、DIPEA(929mg,7.2mmol)和2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(297mg,1.59mmol)在n-BuOH(10mL)中的混合物加热至130-140℃过夜。在LC-MS表明反应完成后,将反应混合物冷却至室温,并在45℃下真空蒸发至干燥。将残渣用EtOAc(30mL)稀释,并用水(20mL)洗涤。将水层用EtOAc(30mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过色谱法(EtOAc/石油醚,10%-80%)纯化,以得到黄色固体形式的N-((3R,5S)-1-苄基-5-氟哌啶-3-基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(300mg,65%)。LC/MS(M+H)=359.2。

[0396] 步骤7.N-((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。在Ar气氛下,向干燥的Parr氢化瓶中加入10%干燥的Pd/C(50mg)。加入N-((3R,5S)-1-苄基-5-氟哌啶-3-基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(300mg,0.84mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,并将所得的混合物在50psi H₂,于35℃下氢化72小时。将反应混合物通过Celite®垫过滤,并将滤饼用MeOH洗涤三次。将合并的滤液浓缩以得到白色固体形式的N-((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(200mg,100%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ0.74-1.28(m,1H) 1.94-2.11(m,1H) 2.31-2.46(m,1H) 2.96(dd,J=12.17,8.41Hz,1H) 3.43-3.56(m,2H) 4.12(br s,1H) 4.57(br s,1H) 4.86-5.12(m,1H) 6.62(d,J=2.01Hz,1H) 7.12(br s,1H) 7.53(d,J=7.53Hz,1H) 8.06-8.19(m,1H) 11.61(br s,1H)。

[0397] 步骤8.1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0398] 在0℃下,向N-((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.424mmol)在THF(3mL)和NaHCO₃水溶液(3mL)中的溶液在0℃下小心地滴加丙烯酰氯(42mg,0.468mmol)。将所得的混合物在0℃下搅拌2小时。在TLC(DCM/MeOH,10:1)表明原料被消耗后,将反应混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(30mL×2)萃取;将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶上的柱色谱法(MeOH/DCM,0%-8%)进一步纯化,以得到白色固体形式的1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(60mg,50%)。将固体通过RP-HPLC进一步纯化以得到纯产物(25.7mg)。HPLC:柱:DIKMA Diamonsil(2) C18200x20mm*5μm;流动相:0%MeCN(0.225%FA)在水(0.225%FA)中至10%MeCN(0.225%FA)在水(0.225%FA)中。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ1.75-2.13(m,1H) 1.82-2.12(m,1H) 2.36-2.48(m,1H) 3.25(br s,1H) 4.27(br s,3H) 4.61-4.88(m,1H) 5.67(d,J=9.03Hz,1H) 6.10(dd,J=16.81,2.26Hz,1H) 6.52(d,J=2.51Hz,1H) 6.64-6.82(m,1H) 6.90(d,J=7.03Hz,1H) 7.08(br s,1H) 8.15(s,1H) 11.35(br s,1H)。

[0399] 实施例16:1-((1R,2R,5R)-2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮。

[0400] 步骤1. 外消旋-N-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺. 将4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-胺 (Pharmablock) 和DIEA在1-丁醇 (30mL) 中的溶液加热至80℃过夜。LCMS表明吡咯并嘧啶被消耗, 并且电离与期望的产物一致。将反应物真空浓缩, 并将粗品物质在乙酸乙酯 (10mL) 和水 (20mL) 之间分配。将混合物过滤并将固体用乙醚洗涤, 以得到6g外消旋-N-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。LC/MS (M+H) = 412.1.

[0401] 步骤2. N-((1R,2R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺. 在0℃下, 向外消旋-N-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (4.0g, 9.72mmol) 在DCE (50mL) 中的溶液加入DCE (50mL) 中的NaHCO₃ (10eq, 97.2mmol, 8.25g mg), 随后加入1-氯乙基氯甲酸酯 (10eq, 10.6mL, 97.2mmol)。10分钟后, 使反应物温热至室温。将所得的混合物加热至50℃持续4小时。冷却至室温后, 将反应混合物倒入Na₂CO₃ (2N) 中, 并分离有机层。将水层用DCM萃取。将合并的有机层蒸发至干燥。将残渣在EtOH (120mL) 中溶解, 并回流4小时。将所有挥发物真空移除。将残渣用DCM和Na₂CO₃ (aq) 处理。将有机层分离, 并将水层用DCM萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄), 并将溶剂移除以得到4.0g粗产物。将粗产物通过CombiFlash® (40g金柱, 0-10% 2M NH₃在MeOH、DCM中) 纯化, 以得到2g外消旋N-((1R,2R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。LC/MS (M+H) = 398.1 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 1H), 5.03-4.91 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.76 (bs, 1H), 3.60 (bs, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.03-1.26 (m, 9H).

[0402] 将外消旋N-((1R,2R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (1g) 通过手性SFC纯化, 以得到400mg的两个峰:

[0403] 对映异构体1 (pk1): N-((1R,2R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺和对映异构体2 (pk 2): N-((1S,2S,5R)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。柱: Chiral Tech AS-H 250mm x 21.2mm 5um等度条件: 流动相A: 80% CO₂; 流动相B: 20%; 甲醇+0.2% NH₄OH; 检测 210nm; 流速: 80.0mL/min; 反压: 120Bar.

[0404] 步骤3. 1-((1R,2R,5R)-2-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮. 向N-((1R,2R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (pk1) 在氯仿 (10mL) 中的溶液加入DIPEA。将溶液冷却至0℃, 并在5分钟内加入丙烯酰氯 (在1mL CHCl₃中)。将反应物搅拌30分钟。加入Na₂CO₃ (10%; 5mL)。将反应物在0℃下搅拌0.5小时, 并将有机相分离, 并将溶剂蒸发。将残渣 (300mg) 通过CombiFlash® (12g金柱, 在庚烷中20-100% EA) 纯化, 以得到208mg 1-((1R,2R,5R)-2-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮。LC/MS (M+H): 452.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.50-6.41 (m, 2H), 5.80-5.71m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.69-4.60 (br s, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.01-1.53 (m, 8H).

[0405] 步骤4.1-((1R,2R,5R)-2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮.将1-((1R,2R,5R)-2-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(200mg)在5mL THF中溶解。加入TBAF(在THF中1M,1.9mL)。将反应物加热至60℃持续48小时。将溶剂真空移除,并将残渣用EtOAc和NH₄Cl(10%)(各5mL)处理。使层分离,并收集有机层,将其用NH₄Cl(10%)和饱和NaHCO₃以及盐水洗涤。收集有机部分,干燥(Na₂SO₄),并移除溶剂以得到200mg粗产物,将其通过RP-HPLC纯化,以得到90mg产物。将产物通过CombiFlash®(12g金柱,DCM中0-10% MeOH)进一步纯化以得到55mg 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮。LC/MS (M+H) 298.3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.58-11.47 (m, 1H) 8.44-8.34 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.61-6.42 (m, 2H), 5.84-5.76 (m, 1H) 5.11-5.04 (m, 1H) 4.84-4.82 (m, 1H), 4.48-4.30 (m, 1H), 2.17-1.69 (m, 8H)。

[0406] 实施例17:1-((3R,5S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0407] 步骤1. (3S,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-醇.将(3S,5S)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-醇(3.6g, 11.196mmol)在EtOH(30ml)中溶解,并将乙醇溶液用氩气脱气15分钟,之后加入10%Pd/C(400mg),并将所得的混合物使用氢气氢化16h。在TLC(在DCM中5%MeOH)表明原料被消耗后,将反应混合物通过Celite®床过滤,并将滤液浓缩以得到淡黄色油形式的3g粗品(3S,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-醇。将粗品(3S,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-醇直接用于下一步骤。

[0408] 步骤2. (3S,5S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯.在0℃下,向(3S,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-醇(2.59g, 11.192mmol)在DCM(19ml)中的搅拌的溶液加入TEA(3.12ml, 22.385mmol)和Boc₂O(3.086ml, 13.431mmol, 在DCM(4ml)中的溶液)。使反应混合物在45分钟内温热至室温。在TLC(己烷中70%EtOAc)表明原料被消耗后,将反应混合物用水(20ml)猝灭,并用DCM(2x 50ml)萃取。将有机层合并,并用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过CombiFlash®(EtOAc/己烷, 100%己烷至在己烷中35%EtOAc)纯化以得到淡褐色油形式的3.2g(86%) (3S,5S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.03-0.10 (m, 6H) 0.87 (s, 9H) 1.45 (s, 9H) 1.68 (br s, 1H) 1.78-1.88 (m, 1H) 3.08 (br s, 1H) 3.39 (br s, 2H) 3.57 (dd, J=13.69, 3.42Hz, 1H) 3.87-4.11 (m, 2H)。

[0409] 步骤3. (3S,5S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.在0℃下,向(3S,5S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.5g, 10.557mmol)在DCM(25ml)中的搅拌的溶液加入TEA(4.414ml, 31.671mmol),随后加入甲磺酰氯(1.06ml, 13.724mmol)。将反应混合物搅拌4小时。在TLC(在己烷中30%EtOAc)表明完全转化后,将反应混合物用水猝灭,并用DCM(2x 75ml)萃取。将合并的有机部分用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到淡黄色油形式的4.5g粗品(3S,5S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯,将其直接用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.08 (d, J=1.47Hz, 6H) 0.88 (s, 9H) 1.33-1.49 (m, 9H) 1.85

(br s, 1H) 2.09 (br s, 1H) 2.90–3.08 (m, 4H) 3.40 (br s, 1H) 3.59–3.86 (m, 2H) 3.95 (br s, 1H) 4.94 (br s, 1H) .

[0410] 步骤4. (3R, 5S)-3-叠氮基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向 (3S, 5S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4.32g, 10.546mmol) 在DMF (35ml) 中的搅拌的溶液加入NaN₃ (2.057g, 31.639mmol) 。将反应混合物加热至100℃持续16小时。将反应混合物浓缩以移除DMF, 并将残渣在EtOAc (200ml) 中溶解, 并用水 (3x 50ml) 洗涤。将有机部分用Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗品物质, 在CombiFlash® (EtOAc/己烷, 100%己烷至在己烷中20%EtOAc) 纯化后得到淡黄色油形式的1.9g (51%) (3R, 5S)-3-叠氮基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.04–0.10 (m, 6H) 0.88 (s, 9H) 1.40–1.46 (m, 9H) 1.48–1.45 (m, 1H) 2.26 (d, J=12.23Hz, 1H) 2.36–2.60 (m, 2H) 3.24–3.40 (m, 1H) 3.49–3.65 (m, 1H) 3.88–4.36 (m, 2H) .

[0411] 步骤5. (3R, 5S)-3-氨基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向 (3R, 5S)-3-叠氮基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.9g, 5.329mmol) 在THF (100ml) 中的搅拌的溶液加入H₂O (0.671ml, 37.303mmol) 和PPh₃ (2.097g, 7.993mmol) 。将反应混合物回流16小时。将挥发物在减压下移除, 并将粗产物通过柱色谱法 (使用100–200二氧化硅, 并将MeOH/DCM作为洗脱液 (100%DCM至在DCM中5%MeOH)) 纯化, 以得到淡黄色油形式的1.52g (86%) (3R, 5S)-3-氨基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.07 (d, J=0.98Hz, 6H) 0.88 (s, 9H) 1.20–1.31 (m, 1H) 1.44 (s, 9H) 2.07 (s, 1H) 2.43–2.55 (m, 1H) 2.60–2.71 (m, 1H) 2.81 (m, J=9.30, 9.30Hz, 1H) 3.53–3.69 (m, 1H) 3.78–3.97 (m, 2H) .

[0412] 步骤6. (3S, 5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向 (3R, 5S)-3-氨基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.52g, 4.598mmol) 在正丁醇 (10ml) 中的搅拌的溶液加入4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶 (1.698g, 5.518mmol) 和DIPEA (1.642ml, 9.197mmol) 。将所得的混合物回流36小时, 然后将挥发物在减压下移除。将粗品物质通过CombiFlash® (EtOAc/己烷作为洗脱液, 100%己烷至在己烷中60%EtOAc) 纯化, 以得到淡黄色固体形式的2g (72%) (3S, 5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.09 (s, 6H) 0.87 (s, 9H) 1.12–1.58 (m, 10H) 2.13 (d, J=10.76Hz, 1H) 2.33 (br s, 3H) 2.80–3.00 (m, 1H) 3.53–3.92 (m, 3H) 3.98–4.13 (m, 2H) 6.61–6.88 (m, 1H) 7.43 (d, J=8.31Hz, 2H) 7.59 (br s, 2H) 7.96 (d, J=8.31Hz, 2H) 8.25 (s, 1H) .

[0413] 步骤7. N-((3R, 5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺. 在0℃下, 向 (3S, 5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1g, 1.662mmol) 在DCM (10ml) 中的搅拌的溶液加入TFA (0.763ml, 9.969mmol) 。使反应混合物达到环境温度, 并搅拌16小时。将反应混合物用NaHCO₃水溶液 (10ml) 猝灭, 并用DCM (2x 30ml) 萃取。将有机部分用Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗品物质。将粗品物质通过CombiFlash®使用 (MeOH/DCM, 100%DCM至在DCM中8%MeOH) 纯化, 以得到淡黄色固体形式的520mg (62%) N-

((3R,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.03 (s, 6H) 0.84 (s, 9H) 1.25 (br s, 2H) 1.32-1.43 (m, 1H) 2.01-2.20 (m, 2H) 2.35 (s, 3H) 2.80-3.05 (m, 2H) 3.53-3.70 (m, 1H) 4.05 (m, 1H) 6.88 (d, 1H) 7.43 (d, 2H) 7.50-7.62 (m, 2H) 7.96 (s, 2H) 8.21 (s, 1H)。

[0414] 步骤8.1-((3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向N-((3R,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(520mg, 1.036mmol)在DCM(20ml)中的搅拌的溶液加入TEA(0.437ml, 3.109mmol)和丙烯酰氯(0.084ml, 1.036mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟。将反应物用水(10ml)猝灭,并用DCM(2x 50ml)萃取。将有机部分用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗品物质,将其通过CombiFlash®(EtOAc/己烷, 100%己烷至己烷中70%EtOAc)纯化,以得到灰白色固体形式的450mg 1-((3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.08 (br s, 6H) 0.81-0.91 (m, 9H) 1.53-1.66 (m, 1H) 2.13-2.23 (m, 1H) 2.35 (s, 3H) 2.69-2.98 (m, 1H) 3.60-3.81 (m, 1H) 3.86-4.07 (m, 1H) 4.10-4.25 (m, 1H) 4.35-4.50 (m, 1H) 5.59-5.74 (m, 1H) 6.00-6.15 (m, 1H) 6.67-6.80 (m, 1H) 6.86 (m, 1H) 7.43 (d, 2H) 7.58 (d, J=3.91Hz, 1H) 7.61-7.79 (m, 1H) 7.96 (d, J=8.31Hz, 2H) 8.21-8.30 (m, 1H)。

[0415] 步骤9.1-((3S,5R)-3-羟基-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向1-((3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(450mg, 0.81mmol)在THF(5ml)中的搅拌的溶液加入THF中的1M TBAF(1.21ml, 1.21mmol)。使反应混合物达到环境温度,并搅拌4小时。将反应混合物用水(10ml)猝灭,并用EtOAc(3x 30ml)萃取。将合并的有机部分用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到300mg 1-((3S,5R)-3-羟基-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(粗品),将其在未进一步纯化下用于下一步骤。LC/MS (M+H) = 442.2。

[0416] 步骤10.1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向1-((3S,5R)-3-羟基-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(300mg, 0.679mmol)在MeOH(5ml)中的溶液加入H₂O(1ml)和K₂CO₃(132.724mg, 1.019mmol)。使反应混合物达到环境温度,并搅拌16小时。将挥发物真空移除,并将粗品物质在EtOAc(50ml)中溶解,并用水(2x 20ml)洗涤。将有机部分用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗品物质,将其通过制备HPLC纯化后,得到白色固体形式的30mg 1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0417] 制备-HPLC: 仪器: Waters自动纯化仪器; 柱: Zorbax SB-C18 (250x21.2mm); 流动相: 甲醇和在H₂O中0.05% TFA的梯度; 检测器: PDA。LC/MS (M+H) = 288。

[0418] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δppm 1.17-1.35 (m, 2H) 1.67-1.90 (m, 1H) 2.32 (d, J=12.72Hz, 1H) 3.38-3.49 (m, 1H) 3.77-3.96 (m, 1H) 3.99-4.19 (m, 1H) 4.23-4.44 (m, 1H) 5.47-5.81 (m, 1H) 6.00-6.21 (m, 1H) 6.48 (d, J=2.93Hz, 1H) 6.56-6.89 (m, 1H) 7.08 (br s, 1H) 8.04-8.20 (m, 1H)。

[0419] 实施例18:1-((2S,5R)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0420] 步骤1. (2S,5R)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯. 如实施例13中制备: (2S,5R)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (190mg, 56%). LC/MS (M+H) = 400.1.

[0421] 步骤2. 5-氯-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺. 向包含 (2S,5R)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (190mg, 0.47mmol) 的烧瓶中加入DCM (5mL) 和HBr/AcOH (5mL). 在25℃下搅拌3小时后, 加入50mL乙醚, 并将反应物搅拌15分钟, 并过滤. 将固体干燥以得到HBr盐形式的5-氯-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (170mg, 83%) LC/MS (M+H) = 266.1

[0422] 步骤3. 1-((2S,5R)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0423] 向包含5-氯-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺-HBr (170mg, 0.49mmol) 盐的烧瓶中加入DCM (5mL) 和Hunigs碱 (0.24mL, 2.8mL). 将混合物冷却至0℃, 然后滴加DCM中的丙烯酰氯 (0.04mL, 在2mL DCM中). 加入后, 将反应物在室温下搅拌1小时, 然后将其倒入水中. 使层分离, 并收集有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 并将溶剂移除以得到黄色固体, 将其通过RP-HPLC纯化, 以得到1-((2S,5R)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (33mg, 21%). LC/MS (M+H) = 320.1. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.24-1.45 (m, 3H) 1.77-1.98 (m, 2H) 2.01-2.16 (m, 2H) 3.03-3.23 (m, 1H) 4.12 (br s, 1H) 4.45-4.74 (m, 2H) 5.80 (dd, 1H) 6.25 (dd, 1H) 6.85 (dd, 1H) 7.37 (s, 1H) 8.32 (s, 1H).

[0424] 实施例19:1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.

[0425] 步骤1. (3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 在室温下, 向 (3R,5S)-3-氨基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (来自实施例17: 步骤6) (700mg, 2.117mmol) 在n-BuOH (10mL) 中的溶液加入4-氯-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1.257g, 3.176mmol), 随后加入DIPEA (802mg, 6.351mmol). 将所得的混合物加热至120℃过夜. 在TLC (石油醚:EtOAc, 2:1) 表明原料被消耗后, 将混合物浓缩至干燥, 以得到粗产物, 将其通过柱色谱法 (二氧化硅, EtOAc/石油醚, 0-45%) 纯化, 以得到白色固体形式的 (3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (708mg, 48%). LC/MS (M+H) 690.9.

[0426] 步骤2. (3S,5R)-3-羟基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 在室温下, 向 (3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (708mg, 1.026mmol) 在THF (15mL) 中的溶液加入TBAF (536.5mg, 2.052mmol). 将所得的溶液温热, 并在40℃下搅拌过夜. 在TLC (EtOAc) 表明原料被消耗后, 将反应混合物在EtOAc (20mL) 和H₂O (20mL) 之间分离. 将有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干燥, 以得到白色固体形式的粗品 (3S,5R)-3-羟基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (550mg,

93%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。LC/MS (M+H) 576.3.

[0427] 步骤3. (3S,5R)-3-甲氧基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 在0℃下, 于N₂下, 向(3S,5R)-3-羟基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(550mg, 0.955mmol) 在无水THF (10mL) 中的溶液加入NaH (84mg, 2.101mmol). 将所得的悬浮液在0℃下搅拌10分钟. 加入无水THF (40mL) 中的MeI (162.8mg, 1.146mmol). 将所得的混合物在室温下搅拌过夜. 在TLC (EtOAc) 表明原料被消耗后, 将反应混合物用水猝灭, 并用EtOAc (10mLx2) 萃取. 将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干燥, 以得到粗产物, 将其通过柱色谱法(二氧化硅, EtOAc:石油醚, 0-60%) 纯化, 以得到白色固体形式的(3S,5R)-3-甲氧基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg, 71%). LC/MS (M+H) = 590.3.

[0428] 步骤4. N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0429] 在0℃下, 向(3S,5R)-3-甲氧基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg, 0.68mmol) 在无水DCM (4mL) 中的溶液滴加4M HCl/二氧杂环己烷(4mL). 将所得的溶液在0℃下搅拌1小时. 在TLC (EtOAc) 表明原料被消耗后, 将混合物浓缩至干燥, 以得到白色固体形式的N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(356mg, 100%).

[0430] 步骤5. 1-((3S,5R)-3-甲氧基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 在0℃下, 向N-((3R,5S)-5-甲氧基哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(356mg, 0.68mmol) 在THF (10mL) 和饱和NaHCO₃ (aq) (10mL) 中的溶液加入丙烯酰基-Cl (73.3mg, 0.815mmol). 将所得的混合物在0℃下搅拌1h. TLC (EtOAc) 表明原料被完全消耗. 将反应混合物在THF和水之间分离. 将水层用EtOAc (10mLx2) 萃取. 将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干燥, 以得到白色固体形式的粗品1-((3S,5R)-3-甲氧基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(348mg, 100%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤. LC/MS (M+H) = 544.0.

[0431] 步骤6. 1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 将1-((3S,5R)-3-甲氧基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(348mg, 0.64mmol) 在TFA (5mL) 中的溶液在40℃下搅拌过夜. TLC (EtOAc) 表明原料被完全消耗. 将混合物用THF稀释, 并浓缩至干燥以得到粗产物, 将其通过柱色谱法(二氧化硅, MeOH:EtOAc=0-33%) 和RP-HPLC纯化, 以得到白色固体形式的1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(12.1mg, 6.3%). LC/MS (M+H) = 302.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.43-1.66 (m, 1H) 2.36 (d, 1H) 2.57-3.05 (m, 2H) 3.19-3.35 (m, 3H) 4.18 (d, 2H) 4.45 (d, 1H) 5.61-5.76 (m, 1H) 6.02-6.17 (m, 1H) 6.51 (d, 1H) 6.63-6.97 (m, 1H) 7.10 (d, 1H) 7.19-7.33 (m, 1H) 8.05-8.17 (m, 1H) 11.56 (br s, 1H).

[0432] 实施例20: (R)-2-(4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙腈.

[0433] 除了使用2-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙腈作为Het-C1, 与实施例12的

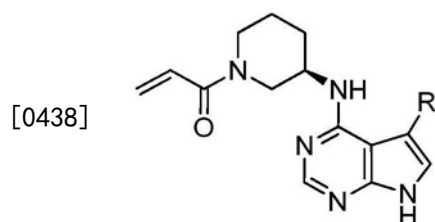
制备相似。LC/MS (M+H) = 311.1.

[0434] 实施例21: 外消旋-1-((3aR,7aR)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮.

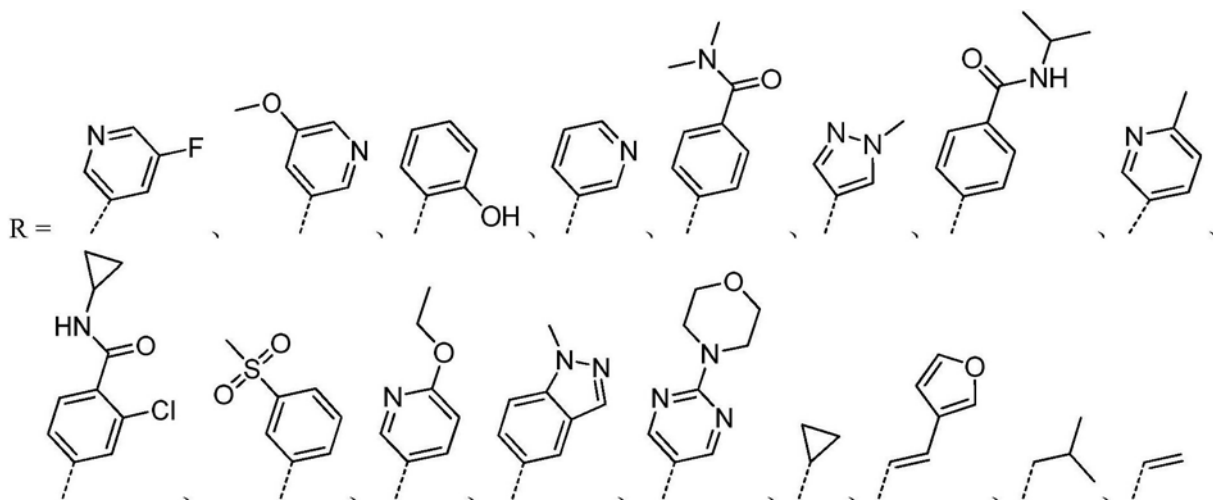
[0435] 除了在合成序列中使用外消旋-(3aR,7aR)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯,与外消旋-1-((3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(实施例8)的制备相似。LC/MS (M+H) = 298.1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.583 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J = 9.2Hz, 1H) 7.11 (s, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.510 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.695-5.851 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 0.5H), 4.27 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 0.5H), 2.19-1.74 (m, 4.5H).

[0436] 实施例22: 外消旋-顺式-1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 参见实施例14(步骤7)。在0℃下,向外消旋-顺式-N-((3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(400mg, 1.494mmol)在THF(20mL)中的溶液加入饱和NaHCO₃水溶液(15mL),并缓慢加入丙烯酰氯(149mg, 1.643mmol, 1.1eq.)。将反应物在0℃下搅拌2小时。在TLC(EtOAc:MeOH=10:1)表明反应完成后,将反应混合物用水(80mL)稀释,并用EtOAc(80mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残渣通过快速柱色谱法(EtOAc/MeOH, 10:1)纯化,以得到白色固体形式的外消旋-顺式-1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(300mg, 71%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 14.3Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.94-6.78 (m, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.12 (dd, J = 8.9, 16.2Hz, 1H), 5.69 (t, J = 10.4Hz, 1H), 4.71 (d, J = 10.0Hz, 1H), 4.47-4.29 (m, 1H), 4.03 (d, J = 11.0Hz, 2H), 2.73 (t, J = 11.5Hz, 1H), 2.58 (t, J = 12.3Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.19 (t, J = 11.5Hz, 1H), 2.05 (d, J = 11.8Hz, 1H), 1.36-1.17 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 3H). LCMS (M+H) 285.9.

[0437] 实施例23-40



[0439]



[0440]

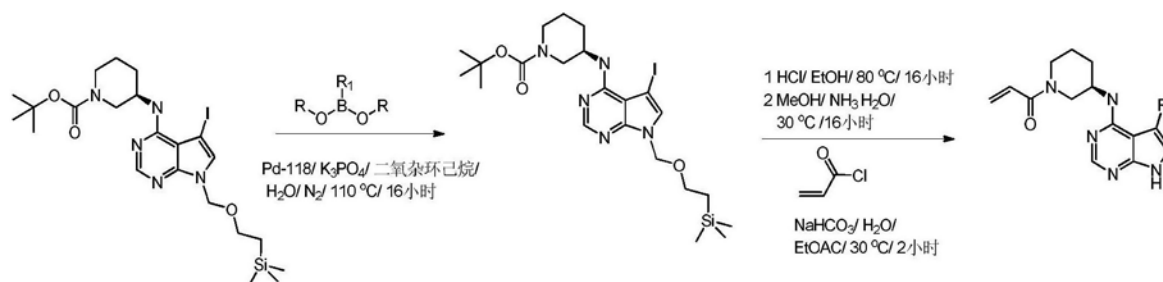
实施例	LC/MS	IUPAC名称
23	367	1-[(3R)-3-{[5-(5-氟吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
24	379	1-[(3R)-3-{[5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
25	364	1-[(3R)-3-{[5-(2-羟基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
26	349	1-[(3R)-3-{[5-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
27	419	4-(4-{[(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基]氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
28	352	1-[(3R)-3-{[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
29	434	4-(4-{[(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基]氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-N-(丙-2-基)苯甲酰胺
30	363	1-[(3R)-3-{[5-(6-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
66	363	(R)-1-(3-((5-(6-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0441]

31	466	4-(4-{{[(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基]氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}-2-氯-N-环丙基苯甲酰胺
32	427	1-[(3R)-3-({5-[3-(甲基磺酰基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
33	393	1-[(3R)-3-({5-[6-乙氧基吡啶-3-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
34	402	1-[(3R)-3-({5-[1-甲基-1H-吡唑-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
35	435	1-[(3R)-3-({5-[2-(吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
36	435	1-[(3R)-3-({5-[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
37	312	1-{{(3R)-3-[(5-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮
38	364	1-[(3R)-3-({5-[(E)-2-(呋喃-3-基)乙烯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
39	328	1-[(3R)-3-({5-(2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
40	298	1-{{(3R)-3-[(5-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮

[0442] 如以下路线中所述,使用本领域技术人员已知的类似方法,并在本文中说明的教导下制备实施例23-40。

[0443]



[0444] 步骤1:Suzuki偶联.制备(R)-3-((5-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯在二氧杂环己烷中的0.16M溶液。制备K₃PO₄在H₂O中的0.63M溶液。将单体硼酸酯/硼酸(225μmol,1.8eq)分配入8ml反应小瓶中。然后将800μL体积的(R)-3-((5-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(125μmol,1.0eq)溶液分配入小瓶中,随后是400μL K₃PO₄(250μmol,2.0eq)溶液,然后是Pd-118((1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁氯化钯)(4.9mg,7.5μmol,0.06eq),所有均在N₂气氛下进行。将小瓶加盖,并在110℃下振荡16小

时。通过LC-MS检查反应进程。完成后,将各反应混合物过滤,并通过Speedvac®浓缩。将残渣用H₂O洗涤,并用EtOAc (1ml x 3) 萃取。收集有机层,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并通过Speedvac®浓缩,以得到粗品中间体,将其直接在下一步骤中使用。

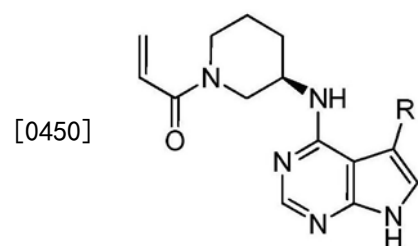
[0445] 步骤2:脱保护.制备浓HCl (37%水溶液) 在EtOH (v/v 1:6) 中的混合溶液。将1mL的HCl溶液分配入包含步骤1的粗品中间体的8ml小瓶中。将小瓶加盖,并在80℃下振荡16小时。将溶剂通过Speedvac®蒸发。制备NH₃H₂O在MeOH (v/v 1:4) 中的混合溶液,并将1ml分配入各小瓶。将小瓶加盖,并在30℃下振荡16小时。通过LC-MS检查反应进程。完成后,将反应物过滤,并浓缩以得到粗品中间体,将其直接用于最终步骤。

[0446] 步骤3:酰基化.制备NaHCO₃在H₂O中的饱和溶液,并将1mL分配入包含步骤2的产物的小瓶中。然后将1ml EtOAc分配入各小瓶中,随后是丙烯酰氯 (250μmol, 2.0eq)。将小瓶加盖,并在30℃下振荡2小时。通过LC-MS检查反应进程。完成后,将混合物浓缩。将残渣通过制备HPLC纯化,以得到最终产物。

[0447] 实施例41: 1-((3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)-2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-酮。

[0448] 步骤1. 1-((3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)-2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-酮. 向包含胺(实施例8; 4-((3aR,7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶, 150mg, 0.47mmol) 的圆底烧瓶中加入DCM (5ml) 和DIPEA (0.33mL, 1.90mmol)。将反应混合物冷却至0℃, 并加入BOP (238mg, 0.52mmol) 和2-(三氟甲基)丙烯酸 (73.0mg, 0.52mmol)。1小时后,将反应物倒入水/乙酸乙酯中,并使层分离。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并将溶剂移除以得到油,将其通过柱色谱法 (二氧化硅, DCM/MeOH, 25g) 纯化,以得到主要部分。将其通过RP-HPLC进一步纯化以得到纯 1-((3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)-2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-酮 (114mg, 65%)。LC/MS (M+H) 366.2。

[0449] 实施例42-46:



[0451] 其中R=F、Me、Et、CN、CH₂CH₂OMe

[0452] 如实施例1-3中所述制备实施例42-46,但是使用Het-Cl=4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶或4-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶或4-氯-5-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶或4-氯-5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0453]

实施例	LC/MS (M+H)	IUPAC名
42	290	1-[(3R)-3-[(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
43	286	1-[(3R)-3-[(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮

[0454]

44	300	1-[(3R)-3-[(5-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
45	297	4-[(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基]氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈
46	330	1-[(3R)-3-[[5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮

[0455] 实施例47: 1-[(3R)-3-[(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮. LC/MS (M+H) 285.

[0456] 实施例48: 1-[(3aS,7aS)-1-(5-乙炔基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮.

[0457] 步骤1. (3aS,7aS)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯

[0458] 在0℃下,向(-)-(3aS,7aS)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯(3.85g,14.8mmol)在DCM(15mL)中的溶液加入DIPEA(5.72mL,32.5mmol),随后加入三氟乙酸酐(2.2mL,15.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将其倒入饱和NaHCO₃/DCM中。使层分离,并将有机层干燥(Na₂SO₄),将溶剂移除以得到粗品(3aS,7aS)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯,将其在未纯化下于下一步骤中使用。LC/MS (M+H) 357.1.

[0459] 步骤2. 2,2,2-三氟-1-((3aR,7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酮. 向Parr瓶中加入(3aS,7aS)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯(5.27g,14.8mmol)、乙醇(30mL)和5%Pd/C(500mg)。将混合物在40psi下于25℃下振荡。将反应混合物通过Celite®过滤,并将溶剂移除以得到2,2,2-三氟-1-((3aR,7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酮。将物质在未进一步纯化下于下一步骤中使用。LC/MS (M+H) 223.1.

[0460] 步骤3. (3aS,7aS)-2-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸(三甲基甲硅烷基)乙基酯. 向包含2,2,2-三氟-1-((3aR,7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酮(3.29,14.8mmol)的烧瓶中加入DCM(30mL)、TEA(10.3mL,73.9mmol)和Teoc-OSuc(4.19g,16.3mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌过夜,然后将其倒入饱和NaHCO₃/DCM中。使层分离,并将有机层干燥(Na₂SO₄),将溶剂移除以得到(3aS,7aS)-2-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸(三甲基甲硅烷基)乙基酯。向(3aS,7aS)-2-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸(三甲基甲硅烷基)乙基酯(5.42g,14.8mmol)加入MeOH(25mL)和K₂CO₃(4.09g,

29.6mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时,然后过滤并浓缩。将残渣溶解入DCM中,并用饱和NaHCO₃和盐水洗涤。将有机萃取物干燥(Na₂SO₄),并移除溶剂以得到期望的产物(3.2g, 80%)。LC/MS (M+H) 271.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ-0.17-0.03 (m, 9H) 0.80-1.00 (m, 2H) 1.26 (dd, 1H) 1.33-1.72 (m, 4H) 1.77-1.94 (m, 1H) 1.99-2.16 (m, 1H) 2.80-3.14 (m, 3H) 3.34 (dd, 1H) 3.56-3.76 (m, 2H) 4.04-4.21 (m, 2H) 5.27 (s, 1H)。

[0461] 步骤4.4-氯-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。向烧瓶中加入4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5.0g, 17.89mmol)、CuI(681mg, 3.58mmol)、TMS-乙炔(3.79mL, 26.8mmol)、Pd(PPh₃)₄(1.06g, 0.89mmol)、THF(100mL)、DMF(33mL)和TEA(1.28mL)。将反应物在室温下搅拌16小时。将溶剂真空移除,并将残渣在DCM(300mL)中溶解。将混合物用水(3x 75mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并将溶剂移除以得到油,在色谱法(二氧化硅, 70% EtOAc/Hep)后得到期望的产物(3.8g, 85%)。LC/MS (M+H) 250.0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 (br s, 9H), 8.09 (d, J=2.34Hz, 1H), 8.64 (s, 1H)。

[0462] 步骤5. (3aS, 7aS)-2-((三甲基甲硅烷基)乙基)-1-(5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸酯。向包含(3aS, 7aS)-2-((三甲基甲硅烷基)乙基)-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸酯(1.94g, 7.17mmol)的圆底烧瓶中加入i-PrOH(20mL)、DIPEA(1.89mL, 10.8mmol)和4-氯-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.79g, 7.17mmol)。将反应混合物加热至80℃持续2小时(LC/MS表明期望的产物;tms未改变)。将溶剂真空移除,并将残渣用DCM/H₂O稀释。使层分离,并收集有机层,干燥(Na₂SO₄),并将溶剂移除以得到粗品,将其通过色谱法(二氧化硅, EtOAc/MeOH)纯化,以得到(3aS, 7aS)-2-((三甲基甲硅烷基)乙基)-1-(5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸酯(1.3g, 38%)。LC/MS (M+H) 484.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ-0.07 (s, 9H) 0.42 (s, 9H) 0.63-1.11 (m, 2H) 1.19-1.36 (m, 1H) 1.60-2.15 (m, 4H) 2.38-2.63 (m, 1H) 3.25-3.73 (m, 2H) 3.90-4.22 (m, 4H) 4.26-4.48 (m, 1H) 4.51-4.76 (m, 1H) 7.48 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 11.86 (br s, 1H)。

[0463] 步骤6.5-乙炔基-4-((3aR, 7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0464] 向包含(3aS, 7aS)-2-((三甲基甲硅烷基)乙基)-1-(5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸酯(800mg, 1.65mmol)的烧瓶中加入THF(10mL)和TBAF(3.64mL, THF中1M)。在室温下搅拌48小时后,将反应物倒入水中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。收集有机萃取物,干燥(Na₂SO₄),并移除溶剂以得到油(不是产物)。将水层调节至pH~10,然后用DCM萃取。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),并将溶剂移除以得到粗品1-((3aS, 7aS)-1-(5-乙炔基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(442mg),将其在未纯化下于下一步骤中使用。

[0465] 步骤7.1-((3aS, 7aS)-1-(5-乙炔基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮。向包含5-乙炔基-4-((3aR, 7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(442mg, 1.65mmol)的烧瓶中加入DCM(7mL)和TEA(0.51mL, 3.64mmol)。将烧瓶冷却至0℃,并在5分钟内滴加丙烯酰氯(189mg, 在5mL DCM中)。加入完成后,将反应物搅拌30分钟。将反应混合物倒入水中,并使层分离。收集有机

层,将其用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并将溶剂移除以得到油,将其通过RP-HPLC纯化以得到1-((3aS,7aS)-1-(5-乙炔基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(197mg,37%)。LC/MS (M+H) 322.1. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.49-2.03 (m, 4H) 3.40-3.93 (m, 4H) 4.05 (s, 1H) 4.15-4.59 (m, 3H) 5.42 (d, 1H) 5.97-6.19 (m, 1H) 6.39 (dd, 1H) 6.80 (dd, 1H) 7.66 (d, 1H) 8.10-8.27 (m, 1H) 12.13 (br s, 1H)。

[0466] 实施例49:1-[(3aS,7aR)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮。

[0467] 步骤1.3-(氰基((二苯基亚甲基)氨基)甲基)戊二酸二甲酯。在 -78°C 下,向包含THF中的2-((二苯基亚甲基)氨基)乙腈(4.0g,18.16mmol)的烧瓶加入DBU(1.6mL,9.08mmol)和(E)-戊-2-烯二酸二甲酯。将混合物在 -78°C 下搅拌过夜,然后在室温下搅拌24小时。将溶剂真空移除,并将粗品物质通过色谱法(二氧化硅,EtOAc/Hep,0-30%)纯化,以得到3.9g 3-(氰基((二苯基亚甲基)氨基)甲基)戊二酸二甲酯。GC/MS 378. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.48-2.57 (m, 1H) 2.66 (d, $J=6.25\text{Hz}$, 2H) 2.78-2.89 (m, 2H) 3.59 (s, 6H) 4.51 (d, $J=4.49\text{Hz}$, 1H) 7.17-7.22 (m, 2H) 7.30-7.37 (m, 2H) 7.40-7.46 (m, 1H) 7.47-7.53 (m, 3H) 7.58-7.63 (m, 2H)。

[0468] 步骤2.2-(1-二苯甲基-2-氰基-5-氧代吡咯烷-3-基)乙酸甲酯。向包含3-(氰基((二苯基亚甲基)氨基)甲基)戊二酸二甲酯的烧瓶加入HOAc(5.0mL)和 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (5.3g,24mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后浓缩,并用饱和 $\text{NaHCO}_3/\text{EtOAc}$ 稀释。使层分离,并将有机层用水、盐水洗涤并干燥(MgSO_4)。将溶剂移除以得到粗品物质,色谱法(二氧化硅,EtOAc/Hep,0-50%)纯化后得到2-(1-二苯甲基-2-氰基-5-氧代吡咯烷-3-基)乙酸甲酯(2.5g,73%)。LC/MS (M+H) 349.2. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.34-2.46 (m, 2H) 2.64-2.77 (m, 2H) 2.89-3.10 (m, 2H) 3.64 (s, 3H) 3.88 (d, $J=3.12\text{Hz}$, 1H) 4.53 (d, $J=7.61\text{Hz}$, 1H) 6.54 (d, $J=13.27\text{Hz}$, 1H) 7.05-7.17 (m, 1H) 7.25-7.43 (m, 8H)。

[0469] 步骤3.1-二苯甲基四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2,5(3H,6H)-二酮。向Parr瓶中加入2-(1-二苯甲基-2-氰基-5-氧代吡咯烷-3-基)乙酸甲酯(2.5g,7.2mmol)、MeOH(10mL)和 PtO_2 (200mg)。将反应物在40psi H_2 , 60°C 下振荡30小时。将反应混合物通过Celite®过滤,并将溶剂真空移除,以得到粗品1-二苯甲基四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2,5(3H,6H)-二酮(2.2g,96%),将其在未进一步纯化下使用。

[0470] LC/MS (M+H) 321.2。

[0471] 步骤4.1-二苯甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。向包含1-二苯甲基四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2,5(3H,6H)-二酮(1.0g,3.1mmol)的烧瓶中加入THF(5mL)和LAH(474mg,12.5mmol)。将反应物在 60°C 下搅拌过夜。将反应混合物使用Fisher后处理进行处理。将反应混合物通过Celite®过滤,并用甲醇洗涤。将溶剂浓缩,以得到粗品1-二苯甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(900mg,98%),将其在未进一步纯化下使用。LC/MS (M+H) 293.2。

[0472] 步骤5.1-二苯甲基-6-甲苯磺酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。向包含1-二苯甲基-6-甲苯磺酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(900mg,3.08mmol)的烧瓶中加入DCM(10mL)、TEA(0.89mL,6.16mmol)和TsCl(719mg,3.69mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜,并倒入DCM/水中。使层分离,并将有机层收集、干燥(Na_2SO_4)。将溶剂移除以得到粗品,将其通过色谱法纯化,以得到1-二苯甲基-6-甲苯磺酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(400mg,

29%)。LC/MS (M+H) 447.2。

[0473] 步骤6.1-二苯甲基-6-甲苯磺酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。向包含在乙醇/乙酸(10mL/1mL)中的1-二苯甲基-6-甲苯磺酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(400mg, 0.89mmol)的Parr瓶加入Pd(OH)₂(60mg)。将反应物在40psi H₂下振荡过夜。将反应混合物通过Celite®过滤,并将溶剂移除以得到粗品1-二苯甲基-6-甲苯磺酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶,将其在未进一步纯化下使用。LC/MS (M+H) 281.1。

[0474] 步骤7.7-甲苯磺酰基-4-((3aS,7aR)-6-甲苯磺酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

[0475] 向包含4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(276mg,0.89mmol)的烧瓶中加入n-BuOH(5mL)、1-二苯甲基-6-甲苯磺酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(251mg, 0.89mmol)和DIPEA(1.14mL,6.53mmol)。将反应物加热至80℃持续4小时,然后用水/乙酸乙酯稀释。使层分离,并将有机萃取物收集并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除以得到粗品,将其通过色谱法(二氧化硅,EtOAc/Hep,0-40%)纯化,以得到具有相同分子量的两个峰。Pk1(顺式-异构体,25mg),与实施例8,步骤8相比,将物质用TsCl处理。LC/MS (M+H) 552.0。Pk2(反式-异构体,85mg):LC/MS (M+H) 552.1。

[0476] 步骤8.4-((3aR,7aR)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。向包含MeOH(5mL)中7-甲苯磺酰基-4-((3aS,7aR)-6-甲苯磺酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶pk2(100mg,0.18mmol)的烧瓶加入NaHPO₄(109mg, 0.90mmol)和Na/Hg(20-30珠)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后通过Celite®过滤。将溶剂移除,并将粗品物质用乙酸乙酯/水稀释。将水层的pH调节至pH~9,然后用乙酸乙酯(3x)萃取。将有机萃取物合并,用水、盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除以得到4-((3aR,7aR)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(35mg,80%)。LC/MS (M+H) 244.2。

[0477] 步骤9.1-((3aS,7aR)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向包含DCM中4-((3aR,7aR)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(20mg,0.08mmol)的烧瓶加入DIPEA(0.06mL, 0.33mmol)和丙烯酰氯(8.0mg,0.08mmol)。将混合物在0℃下搅拌3小时,然后将其用水/DCM稀释。使层分离,并将有机层收集并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除,以得到粗品物质,色谱法(二氧化硅,MeOH/DCM,0-10%)纯化后得到1-((3aS,7aR)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(6.5mg,27%)。LC/MS (M+H) 298.2。

[0478] 实施例50:1-[(3R,4S)-4-甲基-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。外消旋-1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(由实施例11,步骤4)的制备。在0℃下,向N-((3R,4S)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(410mg,1.530mmol)在THF(20mL)和NaHCO₃水溶液(15mL)中的溶液加入丙烯酰氯(152mg,1.683mmol,1.1eq.)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。在TLC(EtOAc/MeOH,10:1)表明反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残渣通过快速柱色谱法(MeOH/EtOAc,2%~10%)纯化,并冻干以得到白色固体形式的外消旋-1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(150mg,34%)。¹H

NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.08 (d, J=15.1Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.81 (dt, J=10.5, 17.3Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.12 (d, J=14.8Hz, 1H), 5.69 (d, J=10.3Hz, 1H), 4.65-4.39 (m, 1H), 4.27-4.04 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 1H), 3.16 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 1H), 1.82 (d, J=12.3Hz, 2H), 1.29-1.12 (m, 1H), 0.94 (dd, J=6.0, 12.3Hz, 3H). LCMS (M+H) 286.1.

[0479] 实施例51: 外消旋-1-[(3aR, 7aR) -1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基] 丙-2-烯-1-酮. 除了使用外消旋-(3aR, 7aR)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯代替步骤7中的旋光物质, 如实施例8中制备。

[0480] LC/MS (M+H) 298.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H) 8.09-8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.115 (s, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 5.69-5.85 (m, 1H), 4.69-4.68 (m, 0.5H), 4.27 (s, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 0.5H), 2.19-1.74 (m, 4.5H).

[0481] 实施例52: 1-[2-(羟甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基) 哌啶-1-基] 丙-2-烯-1-酮 (外消旋-顺式/反式). 除了未进行非对映异构体或对映异构体的分离, 如实施例7中制备。LC/MS (M+H) 302.2.

[0482] 实施例53: (R) -(1-(3-((5-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮).

[0483] 步骤1. 1-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲基丙-2-醇. 在冰浴冷却下, 向NaH (343mg, 8.57mmol) 在20mL THF中的溶液加入5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1000mg, 4.32mmol). 10分钟后, 将反应物用干冰/丙酮浴冷却. 加入BuLi (1.6M; 4.02mL, 6.43mmol). 30分钟后, 缓慢加入2,2-二甲基环氧乙烷 (927mg, 12.9mmol). 使反应物缓慢温热至室温, 然后将其在室温下搅拌过夜. 缓慢加入NH₄Cl (10%, 20mL). 将反应物搅拌15分钟. 将混合物真空浓缩以移除有机溶剂. 将水溶液用乙酸乙酯 (2x 10mL) 萃取. 将合并的有机层干燥并浓缩. 将残渣通过CombiFlash® (40g柱, 在庚烷中10-100%EA) 纯化, 以得到549mg 1-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲基丙-2-醇 (56.5%). LC/MS (M+H) 226.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.63 (br, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

[0484] 步骤2. (R) -3-((5-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向吡咯并嘧啶1-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲基丙-2-醇 (140mg, 0.62mmol) 在5mL 二氧杂环己烷/H₂O (8:4) 中的溶液加入 (R) -3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (124mg, 0.62mmol) 和碳酸钾 (172mg, 1.24mmol). 将所得的反应混合物加热至110℃持续5天. 冷却后, 将反应混合物浓缩. 将水性混合物用5mL 水稀释, 并用EtOAc (3x) 萃取. 将合并的有机层用水 (4x)、盐水洗涤, 并干燥 (Na₂SO₄), 然后过滤并浓缩. 将残渣通过硅胶柱色谱法 (在庚烷中0-100%EtOAc) 纯化, 以得到 (R) -3-((5-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (85mg, 35%收率). LC/MS (M+H) 390.4.

[0485] 步骤3. (R) -2-甲基-1-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基) 丙-2-醇. 向 (R) -3-((5-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (85mg, 0.22mmol) 在5mL THF中的溶液加入HCl (4M在二氧杂环己烷中) (5mL), 并将所得的混合物在室温下搅拌3小时. 将反应物浓缩. 将残渣在DCM中溶解, 并浓缩. 将所述处理

重复3次,以得到65mg HCl盐形式的(R)-2-甲基-1-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-醇。LC/MS (M+H) 290.3.

[0486] 步骤4. (R)-1-(3-((5-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 在0℃下,向包含(R)-2-甲基-1-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-醇(65mg, 0.2mmol)、DIPEA(10eq, 需要其将盐中和并均匀)和DCM(5mL)的烧瓶中加入丙烯酰氯(18mg, 在1mL DCM中0.200mmol溶液)。在45分钟后,将反应混合物用NaHCO₃的饱和溶液(5mL)猝灭,并使层分离。将水层用DCM萃取(2x),并将合并的有机层浓缩以得到白色固体形式的粗产物。将固体通过反相HPLC纯化以得到15mg期望的产物。LC/MS (M+H) 344.2. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ8.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88-6.76 (m, 1H), 6.22-6.14 (m, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H) 3.79-3.50 (3H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.00-1.769 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 3H), 1.18-1.149 (m, 3H).

[0487] 实施例54: 1-((3S, 4R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.

[0488] 步骤1. (3S, 4R)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸苄酯. 向4-氯-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(308mg, 0.779mmol)和氟化铯(474mg, 3.12mmol)在DMSO(3.0mL)中的溶液加入(3S, 4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸苄酯(根据WO2010/16005和WO2011/101161制备)(225mg, 0.779mmol)。将反应混合物加热至120℃持续16小时。在LCMS表明4-氯-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶被完全消耗后,将反应混合物用DCM/水的1:1混合物(200mL)稀释。将有机层萃取,并将水层用DCM(2x 50mL)反萃取。将有机萃取物合并,用盐水(2x 100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩以得到粗产物,将其与Celite®干法装载至Silicycle® 80g HP柱上,并通过正相柱色谱法(25-75% EtOAc/庚烷,用10柱体积)纯化,以得到无色固体形式的(3S, 4R)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸苄酯(400.0mg, 84%)。LCMS (M+H) 532.56.

[0489] 步骤2. N-((3S, 4R)-4-氟哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺. 在氮气气氛下,向干燥的氢化瓶中加入10%Pd/C(175mg)。加入(3S, 4R)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸苄酯(400mg, 0.654mmol)在无水乙醇(13.0mL)中的溶液,并将所得的混合物在50psi的H₂于环境温度下氢化3小时。在LCMS表明原料被完全消耗后,将反应混合物通过Celite®的薄垫过滤,并将滤饼用乙醇洗涤。将合并的滤液蒸发,与甲苯(5x)在75℃下共沸,以得到无色固体形式的化合物N-((3S, 4R)-4-氟哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(312mg, 100%),将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。

[0490] 步骤3. 1-((3S, 4R)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 向N-((3S, 4R)-4-氟哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(312mg, 0.653mmol)在无水CHCl₃(15.0mL)中的溶液加入Hunig氏碱(0.6mL, 4.0mmol)。将反应混合物冷却至2℃,然后用滴加的丙烯酰氯(0.053mL, 0.653mmol)在无水d-CHCl₃(3.0mL)中的溶液处理。使反应混合温热至环境温度,35分钟后,LCMS表明化合物N-((3S, 4R)-4-氟哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺被完全消耗。将反应混合物冷却至2℃,并用10%碳酸氢钠水溶液(15mL)猝灭。将有机层萃取,并将水层用氯仿

(2x 10mL) 反萃取。将有机萃取物合并,用硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩以得到粗产物,将其与Celite®干法装载至Silicycle®80g HP柱上,并通过正相柱色谱法(50-85%EtOAc/庚烷,用10柱体积)纯化,以得到无色固体形式的1-((3S,4R)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(280.0mg,81%)。LCMS (M+H) 532.56。

[0491] 步骤4.1-((3S,4R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。将1-((3S,4R)-4-氟-3-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(270.0mg,0.508mmol)在三氟乙酸(5.00mL)中的溶液在环境温度下搅拌19小时。将反应混合物真空浓缩,并将其与Celite®干法装载至Silicycle®80g HP柱上,并通过正相柱色谱法(0-20%MeOH/DCM,用10柱体积)纯化,以得到无色固体形式的1-((3S,4R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(146.0mg,99%)。LCMS (M+H) 290.41. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91-6.70 (m, 2H), 6.12 (t, J=20Hz, 1H), 5.78-5.61 (m, 2H), 5.16-4.98 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 1H), 4.21-2.97 (m, 5H)。

[0492] 实施例55: (R)-1-(3-((5-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。除了使用5-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为Het-C1配体,如实施例1-3中制备。LC/MS (M+H) 316.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ1.31-2.06 (m, 4H) 2.78 (d, J=11.13Hz, 2H) 2.94-3.18 (m, 1H) 3.47-3.87 (m, 3H) 3.96-4.21 (m, 2H) 5.11-5.67 (m, 2H) 5.90-6.14 (m, 1H) 6.50-6.90 (m, 2H) 7.02-7.38 (m, 1H) 8.03 (d, J=13.08Hz, 1H) 11.25 (br s, 1H)。

[0493] 实施例56: 1-(2-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮。除了未实施手性SFC,如实施例16中所述制备。

[0494] 实施例57: 1-((3R,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-(二甲基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0495] 步骤1. (R)-3-氧代-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0496] 向(3S,5R)-3-羟基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.0g,8.68mmol)在DCM(100mL)中的溶液加入戴斯-马丁高碘烷(4.0g,9.55mmol),然后将混合物在室温下搅拌18小时。在TLC (DCM/MeOH,10:1)表明原料被完全消耗后,将反应混合物浓缩以得到黄色固体形式的粗产物(7.8g),将其通过制备HPLC纯化以得到白色固体形式的(R)-3-氧代-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.7g,74%)。LC/MS (M+H) 574.5。

[0497] 步骤2. (3S,5R)-3-(二甲基氨基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。在Ar气氛下,向干燥的氢化瓶中加入10%干燥的Pd/C(300mg)。加入(R)-3-氧代-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(600mg,1.05mmol)在2M NHMe₂/MeOH(20mL)中的溶液,并将所得的混合物在45psi H₂下于20℃下氢化过夜。在TLC (DCM/MeOH/NH₃OH=10:1:1)表明原料被完全消耗并且形成两个新点后,将反应溶液通过Celite®垫过滤,并将滤饼用MeOH洗涤三次。将合并的滤液浓缩以得到粗产物,将其通过柱色谱法(二氧化硅,MeOH/NH₃/DCM,0-8%)纯化以得到油形式的(3S,5R)-3-(二甲基氨基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌

啉-1-羧酸叔丁酯(100mg, 15.8%)和白色固体形式的(3S, 5S)-3-(二甲基氨基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(300mg, 47.6%)。LC/MS (M+H) 603.5 (pk1); LC/MS (M+H) 603.5 (pk2)。

[0498] 步骤3. (3S, 5R)-N3, N3-二甲基-N5-(7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3,5-二胺。在0℃下,向(3S, 5R)-3-(二甲基氨基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(100mg, 0.660mmol)在二氧杂环己烷(10mL)中的溶液滴加4N HCl/二氧杂环己烷(6mL),并将其在室温下搅拌4小时。在TLC (DCM/MeOH, 10:1)表明反应完成后,将反应混合物浓缩以得到粗产物,将其通过柱色谱法(二氧化硅, MeOH/DCM, 0-10%)纯化,以得到白色固体形式的(3S, 5R)-N3, N3-二甲基-N5-(7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3,5-二胺(100mg, 100%)。LC/MS (M+H) 503.5。

[0499] 步骤4.1-((3S, 5R)-3-(二甲基氨基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向(3S, 5R)-N3, N3-二甲基-N5-(7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3,5-二胺(100mg, 0.199mmol)在THF (10mL)/NaHCO₃水溶液(10mL)中的搅拌的溶液滴加丙烯酰氯(19.8mg, 0.219mmol)。加入后,将所得的混合物在0℃下搅拌2小时。在TLC (DCM/MeOH, 10:1)表明原料被完全消耗后,将反应混合物用H₂O (10mL)稀释,并用EtOAc (20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其在未进一步纯化下于下一步骤中使用。LC/MS (M+H) 557.5。

[0500] 步骤5.1-((3R, 5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-(二甲基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。将1-((3S, 5R)-3-(二甲基氨基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(50mg, 0.089mmol)在TFA (3mL)中于30℃下搅拌过夜。在TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1)表明原料被完全消耗后,将反应混合物真空浓缩以得到粗产物,将其通过色谱法(二氧化硅, MeOH/NH₃/DCM, 0-10%)纯化,并进一步通过制备HPLC纯化,以得到白色固体形式的1-((3R, 5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-(二甲基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(17mg, 30.3%)。LC/MS (M+H) 315.2。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.49-7.31 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.81 (dd, J=10.5, 16.8Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.13 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.71 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.68-4.49 (m, 1H), 4.27 (d, J=12.0Hz, 0.69H), 4.11 (br s, 1.51H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.64 (t, J=11.5Hz, 1H), 2.44 (d, J=12.5Hz, 1H), 2.36-2.16 (m, 6H), 1.72-1.50 (m, 1H)。

[0501] 实施例58: (3S, 5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈。

[0502] 步骤1. (5R)-3-氰基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0503] 在0℃下,向(R)-3-氧代-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(参见实施例57) (1.0g, 1.74mmol)和TOSMIC (693.7mg, 3.83mmol)在DME (30mL)中的混合物分批加入t-BuOK (624.4mg, 5.58mmol)和EtOH (176.3mg, 3.83mmol)。将所得的混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后将混合物温热至室温,并搅拌2小时。在TLC (DCM/MeOH, 10:1)表明反应完成后,将反应溶液过滤,并浓缩至干燥,以得到粗产物,将其通过制备TLC (石油醚/EtOAc, 2:1)纯化以得到黄色固体形式的(5R)-3-氰基-5-((7-三苯甲基-7H-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(200mg,20%)。LC/MS (M+H) 585.7.

[0504] 步骤2. (5R)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈. 在0℃下,向(5R)-3-氰基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(235mg,0.41mmol)在DCM(1.5ml)中的溶液加入TFA(229.0mg,2.0mmol)。将反应物在室温下搅拌12小时。在TLC(石油醚/EtOAc,1:1)表明反应完成后,将反应混合物真空浓缩以得到黄色固体形式的(5R)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈(235mg,100%)。LC/MS (M+H) 485.2.

[0505] 步骤3. (5R)-1-丙烯酰基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈. 在0℃下,向(5R)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈(100mg,0.206mmol)在THF(3mL)/NaHCO₃水溶液(2.5mL)中的搅拌的溶液滴加丙烯酰氯(22.4mg,0.247mmol)。将所得的混合物在0℃下搅拌2小时。在TLC(DCM/MeOH,20:1)表明反应完成后,将反应混合物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(30mL×2)萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩以得到粗产物,将其通过制备TLC(石油醚/EtOAc,1:1)进一步纯化,以得到黄色固体形式的(5R)-1-丙烯酰基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈(80mg,72%)。LC/MS (M+H) 539.2.

[0506] 步骤4. (3S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈. 将(5R)-1-丙烯酰基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-3-甲腈(80mg,0.272mmol)在TFA(1mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。在TLC(石油醚/EtOAc,1:1)表明20%的原料剩余后,将反应物加热至30℃,持续另外5小时。在LCMS表明完成后,将反应混合物浓缩以得到粗产物,将其通过制备TLC(石油醚/EtOAc,1:1)进一步纯化,以得到白色固体形式的(5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-丙烯酰基哌啶-3-甲腈(12mg,3步10%)。手性HPLC表明其为顺式/反式的混合物,将其通过SFC纯化,得到1.4mg峰1(反式)和3.3mg峰2(顺式):SFC分离条件:柱:ChiralPak AD(250mm x 30mm,20μm),流动相:50%EtOH+NH₃H₂O,80mL/min。SFC分析条件:柱:Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D.,5μm.流动相:乙醇(0.05%DEA)在CO₂中,从5%至40%;流速:2.35mL/min;波长:220nm.峰2:¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ8.20(br s,1H),7.09(d,J=3.5Hz,1H),6.90-6.54(m,2H),6.32-6.07(m,1H),5.90-5.57(m,1H),4.71-4.41(m,2H),4.40-4.01(m,2H),3.71-3.40(m,2H),2.39(br s,1H),2.17(d,J=9.0Hz,1H)。LC/MS (M+H) 297.1.

[0507] 实施例59:1-((3aS,7aS)-3a-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(外消旋-顺式)。

[0508] 步骤1. 外消旋-(3aS,7aS)-6-苄基-3a-甲基六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(7aH)-酮. 将(3aS,7aS)-1,6-二苄基-3a-甲基六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(7aH)-酮(975mg,2.92mmol)、环己烯(7.5mL,73mmol)和10%Pd/C(175mg,0.16mmol)在乙醇(14mL)中的混合物在回流下搅拌1.5h。在TLC表明原料完全转化后,将反应物冷却,用乙酸乙酯稀释,并通过Celite®过滤。将滤液在减压下浓缩,得到浑浊油形式的(3aS,7aS)-6-苄基-3a-甲基六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(7aH)-酮(683mg,95%)。LC/MS (M+Na) 267.2.

[0509] 步骤2. 外消旋-(3aS,7aS)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶. 在0℃下,向包含THF(10mL)中(3aS,7aS)-6-苄基-3a-甲基六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(7aH)-酮(677mg,2.77mmol)的烧瓶中加入LAH(150mg,3.95mmol)。将反应物加热至回流,持续1小

时。将反应物冷却,并通过加入水(0.15mL)、15%NaOH(0.15mL)和水(0.45mL)猝灭。将悬浮液用乙酸乙酯稀释,并通过Celite®过滤。在减压下浓缩,以得到黄色油形式的(3aS,7aS)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(607mg,95%)。LC/MS (M+H) 231.2.

[0510] 步骤3. 外消旋-4-((3aS,7aR)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶. 向包含(3aS,7aS)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(607mg,2.64mmol)的烧瓶加入正丁醇(8.5mL)、4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(815mg,2.65mmol)和DIPEA(3.8mL,22mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌16小时。将反应物冷却至室温,并将溶剂真空移除。将粗品物质通过色谱法(二氧化硅,EtOAc/庚烷)纯化,以得到灰白色固体形式的4-((3aS,7aR)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(913mg,69%)。LC/MS (M+H) 502.2.

[0511] 步骤4. 外消旋-4-((3aS,7aR)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶. 向包含4-((3aS,7aR)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(908mg,1.81mmol)的烧瓶加入MeOH(14.4mL)、水(4.0mL)和LiOH(124mg,5.1mmol)。将反应物在60℃下搅拌1小时。将反应物用水(30mL)和二氯甲烷(30mL)稀释,并将pH用1M HCl调节至约5。使层分离,并将水溶液用二氯甲烷(20mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压下浓缩以得到淡黄色固体形式的4-((3aS,7aR)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(628mg)。LC/MS (M+H) 348.2.

[0512] 步骤5. 外消旋-4-((3aS,7aR)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的手性分离. 将4-((3aS,7aR)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶外消旋物(622mg)通过手性SFC(Chiralpak AD-H,60/40CO₂/MeOH,0.2%i-PrNH₂)纯化以得到两个峰,pk1指定为(4-((3aS,7aR)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,263mg,Rt=3.97min),并且pk2指定为(4-((3aR,7aS)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,233mg,Rt=5.31min)。

[0513] 步骤6. 4-((3aR,7aS)-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶. 向包含(4-((3aR,7aS)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶)的烧瓶加入乙醇(8.0mL)、环己烯(2.0mL,20mmol)和碳上的Pd(OH)₂(263mg,0.38mmol)。将反应物在回流下搅拌1.5小时。将反应物冷却,用甲醇稀释,并通过Celite®过滤。将滤液浓缩,并将产物从乙酸乙酯沉淀,以得到无色固体形式的4-((3aR,7aS)-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(184mg,96%)。LC/MS (M+H) 258.2.

[0514] 步骤7. 1-((3aS,7aS)-3a-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮. 在0℃下,向包含DCM(3.0mL)中4-((3aR,7aS)-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(50mg,0.19mmol)的烧瓶加入DIPEA(0.2mL,0.96mL)和丙烯酰氯(19mg,0.20mmol)。将反应物在0℃下搅拌3小时,然后用水/DCM(25/25mL)稀释。将pH调节至pH~5,并使层分离。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),并移除溶剂以得到粗产物。将产物用乙酸乙酯/庚烷沉淀,以得到无色固体形式的

1-((3aS,7aS)-3a-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(49.6mg,83%)。LC/MS (M+H) 312.2.

[0515] 实施例60:1-((3R,5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.

[0516] 步骤1.N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺.向(3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-胺(4g,12.479mmol)在正丁醇(25ml)中的搅拌的溶液加入4-氯-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(4.608g,14.974mmol)和DIPEA(4.443ml,24.957mmol)。将所得的混合物加热至回流,持续24小时。将反应混合物冷却至环境温度。在TLC(己烷中70% EtOAc)表明原料被消耗后,将溶剂真空移除以得到粗品化合物,将其通过色谱法(二氧化硅,EtOAc/己烷0-20%)纯化,以得到淡黄色固体形式的5g(68%)N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。LC/MS (M+H) 592.0. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ-0.07 (s, 6H) 0.87 (s, 9H) 1.44 (d, J=18.10Hz, 1H) 1.93-2.31 (m, 3H) 2.37 (s, 3H) 2.65 (d, J=10.76Hz, 1H) 2.94 (br s, 1H) 3.36-3.71 (m, 2H) 3.81-3.98 (m, 1H) 4.43 (br s, 1H) 5.63 (br s, 1H) 6.43 (d, J=3.91Hz, 1H) 7.13-7.35 (m, 7H) 7.47 (d, J=3.91Hz, 1H) 8.06 (d, J=8.31Hz, 2H) 8.39 (s, 1H) .

[0517] 步骤2.N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺.在0℃下,向N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(3g,5.069mmol)在MeOH(15ml)中的搅拌的溶液加入H₂O(3ml)和K₂CO₃(1.053g,7.603mmol)。使反应物温热至室温,并搅拌16小时。在TLC(己烷中70%EtOAc)表明原料被完全消耗后,将溶剂真空移除,并将粗品通过色谱法(二氧化硅,EtOAc/己烷,0-70%)纯化,以得到白色固体形式的1.5g(68%)N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。LC/MS (M+H) 437.8. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ-0.01 (s, 6H) 0.86 (s, 9H) 1.74 (d, J=4.89Hz, 2H) 2.11-2.45 (m, 3H) 2.80 (d, J=8.31Hz, 1H) 3.38-3.70 (m, 2H) 4.11 (br s, 1H) .4.62 (br s, 1H) 6.60 (br s, 1H) 6.94 (d, J=8.31Hz, 1H) 7.07 (t, J=2.69Hz, 1H) 7.15-7.40 (m, 5H) 8.06 (s, 1H) 11.47 (br s, 1H) .

[0518] 步骤3.N-((3R,5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺.将N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(600mg,1.371mmol)在乙醇中的溶液用氩气脱气15分钟,然后装入10%Pd/C(60mg)。将混合物使用氢气球氢化16小时。在TLC(10%MeOH/DCM)表明无原料存在后,将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤液浓缩以得到粗品物质。将粗品物质通过柱色谱法(100-200二氧化硅,MeOH/DCM,0-8%)纯化,以得到白色固体形式的380mg(80%)N-((3R,5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。

[0519] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ0.00 (br s, 6H) 0.82 (s, 9H) 1.65-1.88 (m, 2H) 2.56-2.42 (m, 3H) 2.70 (d, J=11.74Hz, 1H) 2.91-3.06 (m, 1H) 3.96 (br s, 1H) 4.40 (br s, 1H) 6.57 (d, J=1.47Hz, 1H) 6.88-7.12 (m, 2H) 8.06 (s, 1H) 11.46 (br s, 1H) .

[0520] 步骤4.1-((3R,5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-((叔丁基二甲基

甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向N-((3R,5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(400mg,1.151mmol)在DCM(10ml)中的搅拌的溶液加入TEA(0.481ml,3.453mmol),随后加入丙烯酰氯(0.093ml,1.15mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。在TLC(10%MeOH/DCM)表明原料被消耗后,将反应混合物用水(10ml)猝灭,并用DCM(2x 50ml)萃取。将合并的有机物用NaHCO₃水溶液(10ml),然后用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩以得到粗品物质,将其通过色谱法(二氧化硅,MeOH/DCM 0-5%)纯化,以得到淡黄色固体形式的180mg(39%)1-((3R,5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC/MS (M+H) 401.8. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ-0.11-0.18 (m, 6H) 0.76-0.92 (m, 9H) 1.64-2.07 (m, 2H) 2.55-2.63 (m, 1H) 3.06-3.28 (m, 1H) 3.77-4.26 (m, 3H) 4.44 (br s, 1H) 4.64 (d, J=11.25Hz, 1H) 5.50-5.74 (m, 1H) 5.96-6.15 (m, 1H) 6.57 (d, J=10.27Hz, 1H) 6.71 (td, J=16.51, 10.51Hz, 1H) 7.08 (br s, 1H) 7.13-7.30 (m, 1H) 7.99-8.19 (m, 1H) 11.51 (br s, 1H)

[0521] 步骤5.1-((3R,5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向1-((3R,5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(100mg,0.249mmol)在THF(1ml)中的搅拌的溶液加入6N HCl(1ml)。使所得的混合物达到环境温度,并搅拌4小时。在TLC(10% MeOH/DCM)表明原料被消耗后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液碱化,并用DCM中20% IPA (5x 30ml)萃取。将有机萃取物干燥(Na₂SO₄)并过滤。将溶剂移除以得到粗品化合物,将其通过RP-HPLC纯化以得到25mg白色固体形式的1-((3R,5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。LC/MS (M+H) = 288.0. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ1.78-2.28 (m, 3H) 2.83-3.01 (m, 1H) 3.33-3.63 (m, 2H) 3.76-3.97 (m, 1H) 4.00-4.22 (m, 2H) 4.45-4.67 (m, 1H) 5.46-5.79 (m, 1H) 5.97-6.26 (m, 1H) 6.46-6.70 (m, 2H) 6.78 (dd, J=16.87, 10.51Hz, 1H) 7.06 (t, J=3.18Hz, 1H) 8.06-8.23 (m, 1H)。

[0522] 实施例61:1-[(5R)-2,2-二甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

[0523] 步骤1.N-(1-苄基-6,6-二甲基哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。将包含4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(212mg 0.688mmol)、1-苄基-6,6-二甲基哌啶-3-胺(200mg,0.688mmol)、DIEA(1.22mL,6.88mmol)和n-BuOH(2.5mL)的烧瓶加热至110℃过夜。将混合物在减压下浓缩,并将残渣通过快速色谱法(CombiFlash®,12g金柱,在庚烷中10-50%EA)纯化,以得到140mg(41.6%)N-(1-苄基-6,6-二甲基哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。

[0524] LC/MS (M+H) 490.1。

[0525] 步骤2.N-(6,6-二甲基哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。向N-(1-苄基-6,6-二甲基哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.204mmol)在5mL EtOH中的溶液加入20mg Pd/C(5%,50%水),随后加入HCOONH₄(64.4mg,1.02mmol)。将反应物加热至回流,持续24小时。使反应物冷却至室温,并过滤。将滤液浓缩。将残渣在DCM中溶解,并用水洗涤。将有机层分离并浓缩以得到70mg N-(6,6-二甲基哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。LC/MS (M+H) 400.1。

[0526] 步骤3.1-(2,2-二甲基-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)

哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.向N-(6,6-二甲基哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(70mg,0.18mmol)在氯仿(5mL)的溶液中加入DIPEA(0.124mL,0.700mmol)。将溶液冷却至0℃,并加入1mL CHCl₃中的丙烯酰氯(23.7mg,0.26mmol)。30min后,加入饱和NaHCO₃(5mL),并将反应混合物搅拌30分钟。将有机层分离并浓缩以得到80mg 1-(2,2-二甲基-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.38(s,1H),8.00(d,2H),7.41(d,1H),7.22(d,2H),6.36(d,1H),6.35-6.28(m,1H),6.07-6.02(m,1H),5.42-5.39(m,1H),5.04-5.02(m,1H),4.31-4.27(m,1H),3.71-3.67(m,1H),3.30-3.25(m,1H),2.30(s,3H),2.06-2.03(m,1H),1.61-1.58(m,2H),1.45(d,6H);m/z 454.1(M+H)。

[0527] 步骤4. (R)-1-(5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.向包含1-(2,2-二甲基-5-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(80mg,0.17)的烧瓶加入THF(2mL)。将反应混合物冷却至0℃,并加入t-BuOK(0.348mL,0.3mmol)。1小时后移除冰浴。1.5小时后,加入另外0.5mL(0.5mmol)t-BuOK,并将反应物在室温下搅拌。2小时后,将反应物用NH₄Cl(aq)猝灭,并将混合物用DCM萃取。将DCM层干燥,并将溶剂移除以得到粗产物,将其通过色谱法(二氧化硅,MeOH/DCM)纯化,以得到外消旋-1-(5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。将外消旋体通过手性HPLC分离以得到两个峰。实施例61a:对映异构体1,3.2mg,RT 3.27,m/z 299.9(M+H)。实施例61b:对映异构体2,4.4mg,RT 3.92,m/z 299.8(M+H)。

[0528] 实施例62:3-(4-([(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基]氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙腈。

[0529] 步骤1. (R)-3-((5-(2-氰基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。(a)在0℃下,向包含DCM(6.0mL)中的(R)-3-((5-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg,1.11mmol)的烧瓶加入CH₃SO₂Cl(0.10mL,1.33mmol)和DIPEA(0.6mL,3.32mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后将其倒入水/DCM中。使层分离,并将有机萃取物收集并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除以得到粗品(R)-3-((5-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(540mg),将其在未纯化下于下一步骤中使用。(b)向粗品(R)-3-((5-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(540mg,1.23mmol)中加入DMF(5mL)和NaCN(303mg,6.1mmol)。将反应物在50℃下搅拌30分钟,然后将其倒入水/乙酸乙酯中。使层分离,并将有机萃取物收集并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除,以得到粗品,色谱法(二氧化硅,MeOH/DCM,0-5%)纯化后得到(R)-3-((5-(2-氰基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(302mg,66%)。

[0530] LC/MS(M+H) 371.4。

[0531] 步骤2. (R)-3-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙腈。(c)向包含(R)-3-((5-(2-氰基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(302mg,0.82mmol)的烧瓶加入DCM(2mL)和TFA(0.32mL)。将混合物在室温下搅拌4小时,并将溶剂移除,以得到粗品(R)-3-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙腈,将其在未进一步纯化下使用。LC/MS(M+H) 271.3。

[0532] 步骤3.3-(4-{[(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基]氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙腈.在0℃下,向包含DCM(1.5mL)中的(R)-3-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙腈(53mg,0.20mmol)的烧瓶加入DIPEA(0.10mL,0.58mmol)。30分钟后,加入丙烯酰氯(14.2mg,0.157mmol),并将反应物搅拌1小时。将反应物用饱和NaHCO₃/DCM稀释,并使层分离。收集有机层,干燥(Na₂SO₄),并移除溶剂。将粗品物质通过色谱法(二氧化硅,MeOH/DCM,5-8%)纯化,以得到(R)-3-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙腈(32mg,50%)。LC/MS (M+H) 325.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ1.29-1.52 (m, 1H) 1.60-2.05 (m, 3H) 2.59-2.76 (m, 2H) 2.82-2.95 (m, 1H) 2.99-3.24 (m, 3H) 3.60-3.86 (m, 1H) 3.95-4.22 (m, 2H) 5.38-5.73 (m, 1H) 5.86-6.21 (m, 2H) 6.55-6.87 (m, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.94-8.18 (m, 1H) 11.42 (br s, 1H)。

[0533] 实施例63:1-[(3R)-3-{[2-(吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

[0534] 步骤1.2,4-二氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶.在0℃下,向氢化钠(60wt%,510mg,12.76mmol)在DMF(15mL)中的悬浮液滴加2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2g,10.63mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液。当滴加完成后,滴加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物(2.45mL,13.83mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌。1.5小时后,将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。使层分离,并将有机萃取物用盐水洗涤并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂真空移除,以得到粗品物质,色谱法(二氧化硅,EtOAc/己烷,0-5%)纯化后得到淡黄色液体形式的3.1g(92%)2,4-二氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。LC/MS 318.0。

[0535] 步骤2.(R)-3-((2-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向2,4-二氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.85g,8.95mmol)在正丁醇(100mL)中的搅拌的溶液加入(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.79g,8.95mmol)和DIPEA(7.80mL,44.77mL)。将反应混合物在80℃下加热16小时。在TLC表明反应完成(有少量未反应的SM)后,将粗品混合物真空浓缩,并通过CombiFlash®色谱法(使用0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,以得到无色粘性固体形式的2.5g(58%)(R)-3-((2-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。LC/MS (M+H) 482.4。

[0536] 步骤3.(R)-3-((2-(吡啶-3-基氨基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向(R)-3-((2-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.4g,2.90mmol)在二氧杂环己烷(30mL)中的搅拌的溶液加入吡啶-3-胺(314mg,3.34mmol)、Cs₂CO₃(2.36g,7.26mmol)和Xantphos(67mg,0.116mmol)。将反应混合物通过氩气的潜流脱气30分钟。将Pd₂(dba)₃(53mg,0.058mmol)加入至反应混合物中,然后在密封管中加热至150℃,持续16小时。在TLC(在己烷中40%EtOAc)表明反应完成后,将反应混合物通过Celite®过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液真空浓缩,并通过CombiFlash®色谱法(使用0-80%乙酸乙酯/己烷)纯化,以得到灰白色固体形式的1.3g(83%)(R)-3-((2-(吡啶-3-基氨基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。LC/MS (M+H) 540.2。

[0537] 步骤4. (R)-N4-(哌啶-3-基)-N2-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺. 在0℃下,向(R)-3-((2-(吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(300mg,0.556mmol)在DCM(5mL)中的搅拌的溶液滴加TFA(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。在TLC(在己烷中50%EtOAc)表明反应完成后,将反应物在减压下浓缩。将粗品物质在甲醇(6mL)中溶解,并在0℃下滴加乙二胺。将混合物在室温下搅拌2小时。将反应物浓缩,并在DCM和水之间分配。将有机层分离,并用水、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到褐色粘性固体形式的210mg(~100%)(R)-N4-(哌啶-3-基)-N2-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺。LC/MS(M+H) 310.4.

[0538] 步骤5. (R)-1-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 在0℃下,向(R)-N4-(哌啶-3-基)-N2-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺(210mg,0.679mmol)在DCM(5mL)中的搅拌的溶液加入DIPEA(0.356mL,2.04mmol)和丙烯酰氯(0.06mL,0.747mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。在TLC(在DCM中5%MeOH)表明反应完成后,将反应混合物用DCM/水稀释。将有机萃取物分离,并用水、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗品物质通过CombiFlash®色谱法(使用0-3%MeOH/DCM)纯化,随后通过用乙醚-戊烷研磨,以获得灰白色固体形式的38mg(16%)(R)-1-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.07(br,1H),8.89-8.86(m,2H),8.32-8.23(m,1H),8.00-8.01(m,1H),7.19-7.17(m,1H),6.83-6.81(m,1H),6.90-6.60(m,1H),6.47(br,1H),6.15-5.99(m,1H),5.72-5.47(m,1H),4.55-4.15(m,2H),4.10-3.90(1H),3.21-2.60(m,2H),2.20-1.92(m,1H),1.90-1.82(m,1H),1.75-1.32(m,2H);m/z 364.2(M+H).

[0539] 实施例64:1-[(3S,4R)-4-羟基-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮(外消旋-顺式)。

[0540] 步骤1.5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯. 在0℃,经Boc酸酐(61.4mL,267.7mmol)加入至1,2,3,6-四氢吡啶(22g,265mmol)在10%Na₂CO₃(74.8mL)中的搅拌的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后在室温下搅拌3小时。将饱和NaCl溶液加入至反应混合物中,并将水性混合物用乙醚萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄),并浓缩以得到浅黄色液体形式的5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(39.6g,81.8%)。TLC系统:R_f=0.5(在石油醚中20%乙酸乙酯)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ5.75-5.85(m,1H),5.6-5.72(m,1H),3.8(d,2H),3.6(dt,2H),2.15(d,2H),1.4(s,9H)。GCMS:(m/z)=82.2(M+-Boc)+;(纯度:87.95%)。

[0541] 步骤2.7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-羧酸叔丁酯. 在0℃下,将碳酸氢钠(29g,346.2mmol)分批加入至5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(39.6g,216.3mmol)在DCM(871mL)的溶液中。然后,在0℃下,分批加入间氯过氧苯甲酸(78g,454.4mmol),并在相同温度下搅拌2小时,然后在室温下搅拌另外2小时。将不溶性物质滤除,并将滤液用水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残渣通过二氧化硅(100-200目)上的柱色谱法(用在石油醚中10%乙酸乙酯洗脱),以得到浅黄色液体形式的7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-羧酸叔丁酯(29.25g,69%)。TLC系统:R_f=0.3(在石油醚中30%乙酸乙酯)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ3.7(t,2H),3.05-3.45(重叠的信号,4H),1.7-2.0(m,2H),1.4(s,9H)。GCMS:(m/z) 199.2(M+);(纯度:98%)。

[0542] 步骤3.4-叠氮基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯和3-叠氮基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯.在室温下,向7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-羧酸叔丁酯(29g,145.7mmol)在1,4-二氧杂环己烷(406mL)中的溶液加入水(81mL)和叠氮化钠(13.8g,212.7mmol),并将所得的混合物在110℃下加热12h.在冷却至室温后,将水加入至反应混合物中,并将所得的水性混合物用乙酸乙酯萃取.将有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩.将粗产物通过二氧化硅(100-200目)上的柱色谱法(用在石油醚中10%-20%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化,以得到浅黄色液体形式的4-叠氮基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(16.9g)和黄色液体形式的3-叠氮基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4g).(合并收率:59%).TLC系统: $R_f=0.3$ (在石油醚中40%乙酸乙酯).4-叠氮基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯: ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 5.55(d,1H),3.9(dd,1H),3.8(dd,1H),3.35-3.45(m,1H),3.2-3.35(m,1H),2.65-2.85(br,1H),2.5-2.65(br,1H),1.8(dd,1H),1.4(s,9H).LCMS:(m/z)143.1(M+H-Boc)+;(纯度:98.5%).

[0543] 3-叠氮基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯: ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 5.35(d,1H),3.7-3.85(宽峰,1H),3.6-3.7(宽峰,1H),3.4-3.55(m,1H),3.2-3.35(宽峰,1H),2.6-3.0(重叠,2H),1.70-1.85(m,1H),1.40(s,9H).LCMS:(m/z)=143.1(M+H-Boc)+;(纯度:98.7%).

[0544] 步骤4.外消旋-(3S,4S)-4-氨基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯.在氮气下,于45分钟内,将10%Pd-C(5g)分批加入至4-叠氮基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(23g,181mmol)在甲醇(200mL)的溶液中.将所得的混合物在氢气球压力下搅拌12h.将混合物通过Celite®过滤,并将垫用甲醇洗涤.将滤液浓缩,并将粗品在DCM中溶解,并再次通过Celite®过滤,以移除残留的Pd.将滤液浓缩以得到黄色浆液形式的外消旋-(3S,4S)-4-氨基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(11.5g,76%).TLC系统: $R_f=0.3$ (在DCM中10%MeOH). ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 4.9-5.1(br s,1H),3.60-4.0(2H),2.85-2.95(m,2H),2.60-2.80(br,1H),2.35-2.45(m,1H),1.50-1.80(重叠,3H),1.40(s,9H).LCMS:(m/z)=217.15(M+H)+;(纯度:96.5%).

[0545] 步骤5.外消旋-(3S,4S)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯.向包含外消旋-(3S,4S)-4-氨基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(460mg,2.13mmol)的烧瓶中加入正丁醇(4mL)、2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(400mg,2.13mmol)和DIPEA(2mL,10mmol).将混合物加热至95℃过夜.将反应物倒入EtOAc/盐水中,并使层分离.将有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并将溶剂移除以得到粗品,色谱法(二氧化硅,EtOAc/庚烷)纯化后,得到外消旋-(3S,4S)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(549mg,70%).LC/MS(M+H)368.1. ^1H NMR(400MHz,CHCl₃) δ 1.10-1.72(m,10H)1.96-2.11(m,1H)2.74-3.19(m,2H)3.59-4.37(m,4H)5.69(br s,1H)6.29(br s,1H)6.82-7.07(m,1H)10.82(br.s,1H).

[0546] 步骤6.外消旋-(3S,4R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-((4-硝基苯甲酰基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.向外消旋-(3S,4S)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.4g,1.09mmol)在甲苯(6mL)中的混合物加入4-硝基苯甲酸(0.254g,1.52mmol)和三苯基膦(0.461g,1.74mmol).将混合物用氮气脱气,并密封在具有隔膜盖的小瓶中.向浆液中滴加DEAD(0.316mL,1.74mmol).将所有固体溶解,并将混合物在室温下搅拌4小时.将混合物在盐水和乙酸乙酯之间分配.使层分离,并将有机相用1N HCl、饱和碳酸氢钠,然后盐水洗涤.将有机相用无水硫酸镁干燥,并在减压

下浓缩。将残渣通过色谱法(二氧化硅, EtOAc/庚烷)纯化以得到外消旋-(3S, 4R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-((4-硝基苯甲酰基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(499.5mg, 88%)。LC/MS (M+H) 517.2.

[0547] 步骤7. 外消旋-(3S, 4R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向包含(3S, 4R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-((4-硝基苯甲酰基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(499mg, 0.96mmol)的烧瓶加入二氧杂环己烷(8mL)和NaOH(5mL, 1M溶液)。将混合物加热至50℃, 持续1小时, 并将其倒入盐水/EtOAc中。使层分离, 并将水相用25mL乙酸乙酯萃取两次。将合并的乙酸乙酯萃取物用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩以得到粗品, 将其通过色谱法(二氧化硅, EtOAc/Hep, 0-100%)纯化, 以得到外消旋-(3S, 4R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(183mg, 51%)。LC/MS (M+H) 368.2. ¹H NMR (400MHz, CHCl₃) δ1.37-1.49 (m, 10H) 1.60-1.88 (m, 3H) 3.08-3.90 (m, 4H) 4.34-4.48 (m, 1H) 6.35 (br s, 1H) 6.47 (br s, 1H) 7.03 (s, 1H) 10.42 (br s, 1H) .

[0548] 步骤8. 外消旋-(3S, 4R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-4-醇. 向外消旋-(3S, 4R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.1826g)在乙醇(2mL)中的混合物加入环己烯(2mL)和甲醇中的1.25M HCl(1mL)。将混合物置于氮气下, 加入10%Pd/C, 并回流过夜。冷却至室温后, 将混合物通过Celite®过滤, 并将滤液浓缩, 以得到外消旋-(3S, 4R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-4-醇(150mg, 98%)。LC/MS (M+H) 234.2. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ1.89-2.20 (m, 3H) 3.03-3.22 (m, 1H) 3.36-3.53 (m, 2H) 4.12-4.28 (m, 1H) 4.51-4.73 (m, 1H) 7.02 (br s, 1H) 7.36 (br s, 1H) 8.38 (br s, 1H) .

[0549] 步骤9. 外消旋-1-((3S, 4R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 向外消旋-(3S, 4R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-4-醇(75mg, 0.24mmol)在DCM(2mL)和乙腈(2mL)中的混合物加入NMM(0.083mL, 0.73mmol)。将混合物在冰浴中搅拌10分钟, 同时在10分钟内滴加丙烯酰氯(0.02mL, 0.24mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1.5h。加入DMF(3mL), 并将反应物在室温下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩, 并将残渣通过RP-HPLC纯化, 以得到外消旋-1-((3S, 4R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(7.1mg)。LC/MS (M+H) 288.18.

[0550] 实施例65: 外消旋-1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.

[0551] 步骤1. 外消旋-N-((3R, 5R)-5-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺. 在N₂气氛下, 向干燥的Parr瓶中加入Pd/C(200mg)。然后加入外消旋-(3R, 5R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(参见实施例14, 步骤5, 外消旋-反式, 559mg, 1.398mmol)在MeOH/THF(30mL/10mL)中的溶液, 并将所得的混合物在50psi H₂下加热至40℃, 持续3天。LCMS表明反应完成。将反应混合物过滤, 并将滤饼用MeOH洗涤。将合并的滤液蒸发, 以得到粉色固体形式的外消旋-N-((3R, 5R)-5-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺(外消旋-反式, 413mg, 100%)。

[0552] 步骤2. 外消旋-1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌

啉-1-基) 丙-2-烯-1-酮. 在0℃下, 向外消旋-N-((3R, 5R)-5-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺((413mg, 1.542mmol) 在THF (20mL) 中的溶液加入饱和NaHCO₃水溶液(15mL) 和丙烯酰氯(154mg, 1.70mmol, 1.1eq.)。在0℃下2小时后, TLC (EtOAc:MeOH=10:1) 表明反应完成。将反应混合物用水(50mL) 稀释, 并用EtOAc (50mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残渣通过快速柱色谱法 (EtOAc:MeOH=10:1) 纯化, 以得到白色固体形式的外消旋-1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 氨基)-5-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮(221mg, 50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (br s, 1H), 8.30-8.04 (m, 1H), 7.13-6.96 (m, 2H), 6.83 (dd, J=10.3, 16.8Hz, 1H), 6.69-6.54 (m, 1H), 6.36 (dd, J=10.5, 16.6Hz, 1H), 6.08 (d, J=17.8Hz, 1H), 5.89 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.35 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.47-4.20 (m, 1H), 4.04-3.84 (m, 2H), 3.61-3.37 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.93-1.76 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 1H), 0.98-0.88 (m, 3H). LC/MS (M+H) 285.9.

[0553] 实施例66. (R)-1-(3-((5-(6-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮. 如实施例23-40中的衍生物制备。LC/MS (M+H) 363.2.

[0554] 实施例67. 1-(5-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2, 2-二甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮. 除了未进行手性分离, 如实施例61中所述制备。

[0555] 实施例68. 1-((2R, 5S)-5-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮. 如实施例5步骤9中制备; pk1: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.12 (d, J=12.8Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89-6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (br s, 0.5H), 4.56 (d, J=10.3Hz, 0.5H), 4.37 (br s, 0.5H), 4.20-3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9, 10Hz, 0.5H), 2.60 (t, J=12.0Hz, 0.5H), 1.92-1.59 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 3H). 19H' s obs; 19exp. LC/MS (M+H) 286.2. OR=[α]_D²⁰=+0.34 (c=0.6, MeOH).

[0556] 实施例69. 1-(5-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2-(羟甲基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮. 除了未进行非对映异构体或对映异构体的分离, 如实施例7中制备。

[0557] LC/MS (M+H) 302.2. 参见实施例52。

[0558] 实施例70、71和72:

[0559] 实施例70: (S)-1-(3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 氨基)-3-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮.

[0560] 实施例71: 1-(3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 氨基)-3-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮.

[0561] 实施例72: (R)-1-(3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基) 氨基)-3-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮.

[0562] 步骤1. 1-叔丁基3-甲基3-甲基哌啶-1, 3-二羧酸酯. 在-65℃, 于N₂保护下, 向1-叔丁基3-甲基哌啶-1, 3-二羧酸酯(15g, 0.062mol) 在THF (250ml) 中的溶液滴加LHMDS (74.4ml, 0.074mol)。将反应混合物在-65℃下搅拌1h。滴加MeI (10.5g, 0.074mol)。将所得的溶液在-65℃下搅拌2小时, 并在室温下搅拌1小时。将所得的溶液用饱和NH₄Cl (aq) (200ml) 猝灭。将有机层分离, 并将水层用MTBE (200ml x2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干燥以得到黄色油形式的1-叔丁基3-甲基3-甲基哌啶-1, 3-二

羧酸酯 (15.86g, 100%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (s, 3H) 1.32-1.47 (m, 12H) 1.94 (br s, 1H) 3.05 (d, J=12.30Hz, 2H) 3.42 (br s, 1H) 3.61 (br s, 3H) 3.82 (br s, 1H)。

[0563] 步骤2.1-叔丁基3-甲基3-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯. 在室温下, 向1-叔丁基3-甲基3-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯 (15.86g, 0.062mol) 在THF (100ml) 和H₂O (10ml) 中的溶液加入LiOH·H₂O (7.76g, 0.186mol)。将混合物在70℃下回流6小时。在TLC (石油醚/EtOAc, 4:1, 通过碘染色) 表明原料被消耗后, 将混合物浓缩至干燥。将残渣用H₂O (300mL) 稀释, 然后用MTBE (100mL x 2) 萃取。丢弃有机层。将所得的水层用1M HCl (aq.) 酸化至pH 1, 然后用MTBE萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干燥以得到白色固体形式的1-叔丁基3-甲基3-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯 (13.97g, 93%)。

[0564] 步骤3.3-异氰酸基-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯. 在室温下, 向1-叔丁基3-甲基3-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯 (5.97g, 24.5mmol) 在无水甲苯 (65mL) 的溶液中滴加TEA (3.5mL, 24.5mmol) 和DPPA (6mL, 27mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 然后在90℃下回流2h。将反应物倒入冰水 (100mL) 中, 并将其用MTBE (100mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩至干燥以得到黄色油形式的3-异氰酸基-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5.9g, 100%), 将其在未纯化下于下一步骤中使用。

[0565] 步骤4.3-氨基-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向3-异氰酸基-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5.89g, 24.54mmol) 在THF (140ml) 中的溶液加入2M NaOH (aq) (140ml)。将所得的溶液在室温下剧烈搅拌过夜。TLC表明形成了期望的产物。将反应混合物用1M HCl (aq.) 酸化至pH 1, 然后用MTBE (200ml x 3) 萃取。丢弃有机层。将所得的水层用1M NaOH (aq.) 碱化至pH 10, 然后用MTBE (250ml x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤至中性pH, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干燥以得到无色油形式的3-氨基-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.7g, 36%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CHCl₃) δ 1.09 (s, 3H) 1.27-1.40 (m, 2H) 1.46 (s, 10H) 1.53-1.65 (m, 2H) 3.04-3.56 (m, 4H)。

[0566] 步骤5.3-甲基-3-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 将3-氨基-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.3g, 15.398mmol) 和3-氨基-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.9g, 12.7mmol) 在140℃下搅拌过夜。在TLC表明3-氨基-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯被消耗后, 将混合物用DCM (80ml) 稀释。将DCM层用饱和NaHCO₃ (aq) 和盐水洗涤, 并浓缩至干燥, 以得到粗产物, 将其通过色谱法 (二氧化硅, EtOAc/石油醚, 0-40%) 纯化, 以得到白色固体形式的3-甲基-3-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.4g, 40%)。

[0567] 步骤6.N-(3-甲基哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺. 在0℃下, 向3-甲基-3-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3g, 6.2mmol) 在二氧杂环己烷 (30ml) 中的溶液滴加4M HCl/二氧杂环己烷 (30ml)。然后将反应混合物温热至室温, 并搅拌2小时。在LC-MS表明原料被消耗后, 将反应混合物浓缩至干燥, 以得到白色固体形式的粗产物 (2.6g, 100%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。

[0568] 步骤7.1-(3-甲基-3-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮. 在0℃, 向N-(3-甲基哌啶-3-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (2.5g, 5.93mmol) 在THF (100ml) /饱和NaHCO₃ (aq) (100ml) 中的溶液滴加丙烯酰氯

(0.64g, 7.115mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。在TLC表明原料被消耗后,将反应混合物用水(50ml)稀释,并用EtOAc(100ml x 3)萃取。将合并的有机层浓缩至干燥以得到粗产物,将其通过色谱法(二氧化硅, EtOAc/石油醚=0-66%)纯化,以得到白色固体形式的1-(3-甲基-3-((7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(1.618g, 62%)。LC/MS (M+H) 440.2。

[0569] 步骤8. 1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。向1-(3-甲基-3-((7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(1g, 2.277mmol)在THF(10ml)和H₂O(2ml)中的溶液加入LiOH·H₂O(0.2g, 4.554mmol)和t-BuOK(0.5g, 4.554mmol)。将反应混合物在65℃下回流7小时。在TLC表明大部分原料被消耗后,将混合物用AcOH中和,并浓缩至干燥,以得到粗产物,将其通过色谱法(二氧化硅, MeOH/EtOAc, 0-6%, 6-8%)纯化,以得到1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(180mg) (97%, 通过LC-MS的纯度)。将粗产物通过SP1 (MeOH/EtOAc, 0-2%)进一步纯化,以得到70mg (12%)白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ1.51 (s, 3H) 1.58 (br s, 1H) 1.75 (d, J=8.53Hz, 2H) 3.12-3.26 (m, 3H) 3.59 (d, J=11.80Hz, 1H) 3.81 (br s, 1H) 5.44 (br s, 1H) 5.93 (br s, 1H) 6.23 (br s, 1H) 6.60 (br s, 2H) 7.03 (d, J=3.26Hz, 1H) 8.13 (s, 1H) 11.00-11.57 (m, 1H)。

[0570] 步骤9. (R)-1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮和(S)-1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。将70毫克的1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮通过手性SFC分离以得到两个峰,将其任意指定:pk1, (R)-1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(17mg)和pk2, (S)-1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(21.3mg)。Pk1: (R)-1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ1.51 (d, J=1.25Hz, 3H) 1.58 (br s, 1H) 1.68-1.83 (m, 2H) 1.76 (d, J=8.78Hz, 2H) 3.07 (br s, 2H) 3.30 (br s, 1H) 3.60 (d, J=13.55Hz, 1H) 3.78 (br s, 1H) 5.50 (br s, 1H) 5.96 (br s, 1H) 6.20 (br s, 1H) 6.57 (br s, 2H) 7.03 (br s, 1H) 8.13 (s, 1H) 11.24 (br s, 1H)。

[0571] Pk2: (S)-1-(3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ1.51 (s, 3H) 1.59 (br s, 2H) 1.75 (d, J=8.28Hz, 2H) 3.06 (br s, 2H) 3.31 (br s, 1H) 3.60 (d, J=13.30Hz, 1H) 3.78 (br s, 1H) 5.48 (br s, 1H) 5.96 (br s, 1H) 6.19 (br s, 1H) 6.57 (br s, 2H) 7.03 (d, J=2.51Hz, 1H) 8.13 (s, 1H) 11.25 (br s, 1H)。

[0572] 实施例73: 1-[(3aS, 7aS)-1-(2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮。

[0573] 步骤1. (3aS, 7aS)-1-(2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯。将(3aS, 7aS)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯(实施例8, 步骤7, pk2) (464mg, 1.786mmol)、DIPEA(1.15g, 8.928mmol)和4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(300mg, 1.786mol)在n-BuOH(6mL)中的混合物加热至130℃, 持续8小时。在TLC (DCM/MeOH, 10:1)表明反应完成后,将反应混合物冷却至室温,并蒸发至干燥,并将残渣通过色谱法(二氧化硅, DCM/MeOH, 1%-12%)纯化,以得到褐色固体形式的(3aS, 7aS)-1-(2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯

(350mg, 50%)。LC/MS (M+H) 393.4。 ^1H NMR (400MHz, CHCl_3) δ 1.73-1.76 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 2.51 (br. s, 1H), 3.05-2.41 (m, 2H), 4.11-3.81 (m, 3H), 4.81-4.47 (m, 3H), 5.29-5.07 (m, 3H), 6.79-6.35.

[0574] 步骤2.4-((3aR, 7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。在Ar气氛下,向干燥的Parr瓶中加入Pd/C (50mg)。然后加入(3aS, 7aS)-1-(2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯(200mg, 0.510mol)在EtOH (15mL)中的溶液,并将所得的混合物在45psi H_2 ,于25℃下氢化18小时。在TLC (DCM/MeOH, 10:1)表明原料被消耗后,将反应混合物过滤,并将滤饼用EtOH洗涤。将合并的滤液蒸发以得到白色固体形式的4-((3aR, 7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(120mg, 91.6%)。LC/MS (M+H) 259.2.

[0575] 步骤3.1-[(3aS, 7aS)-1-(2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向4-((3aR, 7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(150mg, 0.58mol)和 NaHCO_3 (150mg, 1.74mmol)在 H_2O (8mL)中的搅拌的溶液小心滴加丙烯酰氯(63mg, 0.70mmol)。加入后,将所得的混合物在室温下搅拌6小时。在LC-MS表明4-((3aR, 7aS)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺被消耗后,将反应混合物用 H_2O (20mL)稀释,并用EtOAc (20mL x 4)萃取,将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过柱色谱法纯化,以得到白色固体形式的1-[(3aS, 7aS)-1-(2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮(56mg, 30.9%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.655 (s, 1H) 6.72-6.71 (d, 2H) 6.41 (s, 1H), 6.09-6.05 (d, 1H), 5.64-5.61 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.28-3.69 (m, 5H), 3.34-3.29 (d, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.09-1.72 (m, 5H).

[0576] 实施例74和75:

[0577] 实施例74:1-[(3R, 5R)-3-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

[0578] 实施例75:1-((3S, 5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。参见实施例14(步骤5)和实施例65(步骤2)。

[0579] 步骤1.1-[(3R, 5R)-3-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮和1-((3S, 5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。将外消旋-反式:1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(参见实施例14,步骤5;实施例65,步骤2) (150mg)通过手性SFC分离,以得到两个被任意指定的峰:白色固体形式的1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(pk 1, 60mg, 80%)和白色固体形式的1-((3S, 5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(pk2, 60mg, 80%)。SFC条件:ChiralPak AD (250mmx30mm, 5 μm); 20% EtOH, $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$; 60mL/min. Pk1:1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.51 (br s, 1H), 8.19-8.07 (m, 1H), 7.06 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.84 (dd, J=10.2, 16.4Hz, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.35 (dd, J=10.4, 16.7Hz, 1H), 6.08 (d, J=18.6Hz, 1H), 5.88 (dd, J=2.3, 16.8Hz, 1H), 5.66 (d, J=10.3Hz, 1H), 5.35 (dd, J=2.3, 10.5Hz, 1H), 4.41-4.21 (m, 1H), 4.06-3.84 (m, 2H), 3.61-3.42 (m, 1H), 2.85-2.75 (m,

1H), 2.15 (br s, 1H), 1.99–1.78 (m, 1H), 1.73–1.50 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.00–0.86 (m, 3H). LCMS (M+H) 286.1.

[0580] Pk2:1-((3S,5S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮:

[0581] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (br s, 1H), 8.19–8.05 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.84 (dd, J=10.3, 16.8Hz, 1H), 6.69–6.55 (m, 1H), 6.35 (dd, J=10.5, 16.6Hz, 1H), 6.08 (d, J=16.6Hz, 1H), 5.88 (d, J=15.1Hz, 1H), 5.66 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.35 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.42–4.19 (m, 1H), 4.06–3.82 (m, 1H), 3.62–3.44 (m, 1H), 2.86–2.73 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.96–1.77 (m, 1H), 1.72–1.53 (m, 1H), 1.23 (br s, 1H), 1.01–0.64 (m, 3H). LCMS (M+H) 286.1.

[0582] 实施例76:1-[(3aR,7aR)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮.除了在步骤7中使用外消旋-(3aS,7aS)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯,如实施例8中制备.LC/MS (M+H) 298.0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H) 8.09–8.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.11 (s, 1H), 6.82–6.78 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.05–6.01 (m, 1H), 5.69–5.85 (m, 1H), 4.69–4.68 (m, 0.5H), 4.27 (s, 1H), 3.90–3.74 (m, 3H), 3.13–3.24 (m, 2H), 2.74–2.71 (m, 0.5H), 2.19–1.74 (m, 4.5H).

[0583] 实施例77和78:

[0584] 实施例77:1-[(3R,5R)-3-甲氧基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮.

[0585] 实施例78:1-{(3R,5R)-3-甲氧基-5-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮.

[0586] 步骤1.N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺.向4-氯-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(16.3g, 41.18mmol)和(3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-胺(12g, 37.44mmol)在n-BuOH(250mL)中的混合物加入DIPEA(14.5g, 112.32mmol).将混合物加热至110℃持续3天.在TLC(DCM/MeOH, 10:1)表明反应完成后,将反应混合物冷却至室温,并蒸发至干燥.将残渣稀释入EtOAc(800mL)和水(500mL)中.将有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过色谱法(二氧化硅, EtOAc/PE, 0%至30%)纯化,以得到黄色固体形式的N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(15g, 65%). ¹H NMR (400MHz, CHCl₃) δ 0.02 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.50–1.45 (m, 1H), 2.31–2.29 (m, 2H), 2.75–2.73 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H), 3.69–3.49 (m, 2H), 4.00–3.98 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.17–7.15 (m, 5H), 7.33–7.26 (m, 15H), 7.99 (s, 1H).

[0587] 步骤2.(3R,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.在Ar气氛下,向Parr瓶中加入10%干燥的Pd/C(1.5g).然后加入N-((3R,5R)-1-苄基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(14.8g, 21.76mmol)和(Boc)₂O(5.22g, 23.94mmol)在MeOH(300mL)中的溶液.将所得的混合物在50psi H₂,于40℃下氢化12小时.在TLC(PE/EtOAc, 4:1)表明反应完成后,将反应溶液通过Celite®垫过滤,并将滤饼用MeOH洗

涤三次。将合并的滤液浓缩以得到黄色固体形式的 (3R,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (14.8g, ~100%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CHCl₃) δ 0.06 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.83 (br. s, 1H), 2.28-2.04 (m, 1H), 3.09 (br. s, 1H), 3.49 (br. s, 2H), 3.93-3.71 (m, 4H), 4.44 (br. s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.80 (s, 1H) 7.26-7.14 (m, 15H), 8.00 (s, 1H)。

[0588] 步骤3. (3R,5R)-3-羟基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向 (3R,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (15g, 21.74mmol) 在无水 THF (300mL) 中的溶液加入 n-Bu₄NF (11.38g, 43.47mmol), 然后将其加热至 40℃ 过夜。在 TLC (PE/EtOAc, 4:1) 表明反应完成后, 将反应溶液用水 (300mL) 稀释, 然后用 EtOAc (200mL × 2) 萃取。将合并的有机层依次用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩以得到 (3R,5R)-3-羟基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (14.6g, ~100%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CHCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.37-7.08 (m, 17H), 6.91 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.30 (br. s, 1H), 4.48 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.83-3.51 (m, 4H), 3.23 (br. s, 1H), 1.58-1.29 (m, 10H)。

[0589] 步骤4. (3R,5R)-3-甲氧基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和 (3R,5R)-3-甲氧基-5-(甲基(7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向 (3R,5R)-3-羟基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.6g, 1.043mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液加入 Ag₂O (0.48g, 2.086mmol), 随后加入 MeI (0.6g, 4.22mmol)。将反应混合物密封, 并加热至 30℃ 持续 48 小时。在 LC-MS 表明原料被消耗, 并且约 20% 二甲基化产物形成后, 将混合物通过 Celite® 垫过滤, 并将滤饼用 EtOAc 洗涤。将合并的滤液用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并将溶剂移除以得到粗产物, 将其通过色谱法 (二氧化硅, EtOAc/PE, 0%-50%) 纯化, 以得到 (3R,5R)-3-甲氧基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和白色固体形式的 (3R,5R)-3-甲氧基-5-(甲基(7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (250mg, 50%)。LC-MS 表明单甲基化和二甲基化的比率为约 1:1。LC/MS (M+H) 590 和 604。

[0590] 步骤5. N-((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺和 N-((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)-N-甲基-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。在 10~15℃ 下, 向单和二甲基化化合物 (250mg, 0.36mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液加入 4M HCl (g)/二氧杂环己烷 (2mL)。搅拌 2 小时后, LC-MS 表明反应完成。将反应溶液浓缩以得到 N-((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺和 N-((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)-N-甲基-7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (208mg, 100%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。LC/MS (M+H) 490.1 和 504.1。

[0591] 步骤6. 1-((3R,5R)-3-甲氧基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮和 1-((3R,5R)-3-甲氧基-5-(甲基(7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在 0-5℃ 下, 向单/二甲基化化合物 (208mg, 0.36mmol) 在 THF (5mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (5mL) 中的搅拌的溶液滴加丙烯酰氯

(40mg, 0.43mmol)。将所得的混合物在0~10℃下搅拌2小时, TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) 表明胺被完全消耗。将反应混合物用H₂O (10mL) 稀释, 并用EtOAc (30mLx3) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗品1-((3R, 5R)-3-甲氧基-5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮和1-((3R, 5R)-3-甲氧基-5-(甲基(7-三苯甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(240mg, ~100%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。

[0592] 步骤7.1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮和1-((3R, 5R)-3-甲氧基-5-(甲基(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。将单/二甲基化化合物(240mg, 0.44mmol)在TFA (3mL)中的溶液在环境温度(10~20℃)下搅拌过夜。在TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1)表明约30%原料剩余后, 将反应物加热至40℃持续另外6小时, 之后LC-MS表明原料被消耗。将反应溶液用THF稀释, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备-HPLC直接纯化, 以得到1-((3R, 5R)-3-((7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲氧基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(32mg, 3步24%)和白色固体形式的1-((3R, 5R)-3-甲氧基-5-(甲基(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(25mg)。Pk1 (单-Me): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.13-6.94 (m, 2H), 6.69 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.07 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.62 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.14 (br s, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (d, J=14.1Hz, 2H), 2.15 (br s, 1H), 1.85 (br s, 1H)。Pk2 (二-Me): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (br s, 1H), 8.19-8.04 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.85-6.69 (m, 1H), 6.68-6.53 (m, 1H), 6.10 (dd, J=7.2, 16.6Hz, 1H), 5.73-5.58 (m, 1H), 5.03-4.80 (m, 1H), 4.72 (d, J=13.7Hz, 1H), 4.45 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.19 (d, J=14.1Hz, 1H), 4.03 (d, J=12.1Hz, 1H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.28-3.10 (m, 6H), 2.96 (t, J=11.5Hz, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.18-1.90 (m, 2H)。

[0593] 实施例79: 1-[(1S, 2S, 5S)-2-(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]丙-2-烯-1-酮。除了将pk2在手性分离后进行步骤3和4之外, 如实施例16中所述制备。

[0594] 实施例80-87: 使用适合的酸或酰氯, 如实施例41中制备下列化合物。

[0595]

实施例	LC/MS	名称
80	348.2	(2E)-4,4-二氟-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丁-2-烯-1-酮
81	366.2	(2E)-4,4,4-三氟-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丁-2-烯-1-酮
82	355.2	(2E)-4-(二甲基氨基)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丁-2-烯-1-酮
83	355.2	(2E)-4-(二甲基氨基)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丁-2-烯-1-酮
84	312.2	(2E)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丁-2-烯-1-酮
85	312.2	2-甲基-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮
86	324.2	环丁-1-烯-1-基[(3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]甲酮
87	330.2	(2E)-4-氟-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丁-2-烯-1-酮

[0596] 实施例88:1-[(3R,5R) -3-(二甲基氨基) -5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基) 哌啶-1-基] 丙-2-烯-1-酮.除了使用反式异构体,如实施例57中制备。

[0597] 步骤1. (3R,5R) -N3,N3-二甲基-N5-(7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3,5-二胺

[0598] 在0℃下,向(3R,5R) -3-(二甲基氨基) -5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯(300mg,0.498mmol) 在二氧杂环己烷(15mL) 中的溶液滴加4N HCl/二氧杂环己烷(10mL),并将其在室温下搅拌4小时。TLC(CH₂Cl₂/MeOH=10:1) 表明反应完成。将反应溶液浓缩以得到黄色固体形式的粗品(3R,5R) -N3,N3-二甲基-N5-(7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3,5-二胺(300mg,100%)。

[0599] 步骤2.1-((3R,5R) -3-(二甲基氨基) -5-((7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮.在0℃下,向(3R,5R) -N3,N3-二甲基-N5-(7-三苯甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3,5-二胺(300mg,0.597mmol) 在THF(18mL) 和NaHCO₃水溶液(18mL) 中的搅拌的溶液滴加丙烯酰氯(59.4mg,0.657mmol)。在将所得的混合物于0℃下搅拌2小时后,TLC(DCM/MeOH,10:1) 表明反应完成。将反应混合物用H₂O(10mL) 稀释,并用EtOAc(30mL×2) 萃取;将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤。

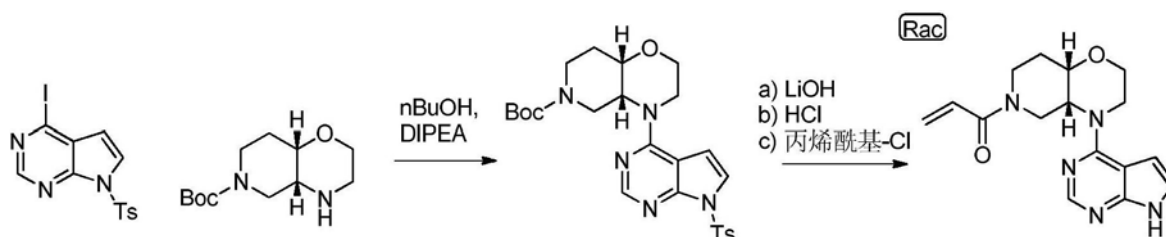
[0600] 步骤3.1-((3R,5R) -3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) -5-(二甲基氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮.将TFA(5mL) 中的1-((3R,5R) -3-(二甲基氨基) -5-((7-三苯甲基-

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(170mg,0.305mmol)在30℃下搅拌过夜。TLC(DCM/MeOH/NH₄OH,10:1:1)表明原料被完全消耗。将反应混合物真空浓缩以得到粗产物,将其通过色谱法(二氧化硅,MeOH/NH₃/DCM=0-10%)纯化,并进一步通过制备HPLC纯化,以得到白色固体形式的1-((3R,5R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-(二甲基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(59mg,61.4%)。LC/MS (M+H) 315.2. ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ11.26 (br s,1H),8.13 (s,1H),7.04 (br s,1H),6.81 (br s,1H),6.60 (br s,2H),5.98 (d,J=15.8Hz,1H),5.49 (br s,1H),4.47 (br s,1H),3.59 (br s,4H),2.66-2.53 (m,1H),2.29 (s,6H),2.08 (br s,1H),1.87 (br s,1H)。

[0601] 实施例89:1-((3aS,7aS)-1-[5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)丙-2-烯-1-酮。除了在步骤7中使用外消旋-(3aS,7aS)-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-羧酸苄酯和4-氯-5-(2-甲氧基乙基)-7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,如实施例8中制备。LC/MS (M+H) 356.2. ¹H NMR (400MHz,CHCl₃) δ1.44-1.99 (m,5H) 2.42-2.58 (m,1H) 2.83-2.77 (m,1H) 2.89-3.06 (m,2H) 3.24-3.38 (m,4H) 3.59-3.42 (m,3H) 3.98-3.91 (m,1H) 4.25-4.41 (m,1H) 4.45-4.65 (m,2H) 5.21 (dd,J=9.37,3.32Hz,1H) 5.89-6.15 (m,2H) 6.95 (s,1H) 8.33 (br s,1H) 10.25 (br s,1H)。

[0602] 实施例90:1-[(4aR,8aS)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6(5H)-基]丙-2-烯-1-酮。

[0603]



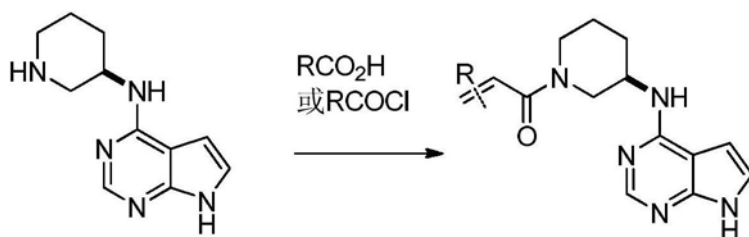
[0604] 步骤1. (4aR,8aS)-4-(7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6(7H)-羧酸叔丁酯。向包含正丁醇(2mL)中的(4aR,8aS)-六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6(7H)-羧酸叔丁酯(500mg,2.06mmol)和4-碘-7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(800mg,2.0mmol)的烧瓶加入DIPEA(0.9mL,5mmol)。将反应物加热至85℃过夜,然后将其倒入盐水/乙酸乙酯中。使层分离,并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯萃取物用盐水洗涤两次,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将残渣通过快速色谱法(二氧化硅,12g,EtOAc/Hep)纯化以得到(4aR,8aS)-4-(7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6(7H)-羧酸叔丁酯(877mg,85%)。

[0605] 步骤2.1-((4aR,8aS)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6(7H)-基)丙-2-烯-1-酮。与实施例12(步骤2-4)相似。LC/MS (M+H) 314.2. ¹H NMR (400MHz,CHCl₃) δ1.70-2.07 (m,2H) 2.90 (t,J=12.59Hz,1H) 3.16-3.65 (m,3H) 3.70-3.99 (m,3H) 4.15 (d,J=8.98Hz,1H) 4.36 (d,J=11.13Hz,1H) 4.48-4.87 (m,2H) 5.52-5.77 (m,1H) 6.32 (d,J=16.79Hz,1H) 6.44-6.70 (m,2H) 7.13 (d,J=3.71Hz,1H) 8.18-8.42 (m,1H) 10.95 (br s,1H)。

[0606] 实施例91-107:

[0607] 除了最终步骤使用相应的酸或酰氯,如实施例12中制备。

[0608]



[0609]

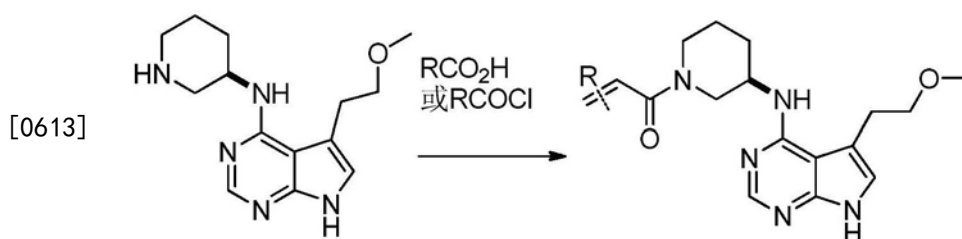
实施例	LC/MS	名称
91	290	2-氟-1-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
92	329	2-[(二甲基氨基)甲基]-1-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
93	302	2-(羟甲基)-1-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
94	316	2-(甲氧基甲基)-1-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
95	286	(2E)-1-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮
96*	325	3-甲基-2-{[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]羰基}丁-2-烯腈
97	344	(3E)-5-氧代-5-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]戊-3-烯酸甲酯
98	318	(2E)-3-(甲基硫烷基)-1-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
99	325	(2E)-2-{[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]羰基}戊-2-烯腈
100	302	(2Z)-4-羟基-1-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮

[0610]

101	367	3-氧代-3-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]-2-(四氢-4H-吡喃-4-亚基)丙腈
102	286	(2Z)-1-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮
103	272	1-[3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
104	272	1-[(3S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
105	286	(2E)-1-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮
106	329	(2E)-4-(二甲基氨基)-1-[(3S)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮
107	338	(2E)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-[(3R)-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮

[0611] 实施例108-111:

[0612] 除了最终步骤中使用相应的酸或酰氯,如实施例12中制备。



[0614]

实施例	LC/MS	名称
108	387	(2E)-4-(二甲基氨基)-1-[(3R)-3-{[5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮
109	344	(2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮
110	344	1-[(3R)-3-{[5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]-2-甲基丙-2-烯-1-酮

[0615] 实施例111: 1-[(3aR,7aR)-1-(5-乙酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮。

[0616] 步骤1.1-[(3aR,7aR)-1-(5-乙酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮。向包含1-[(3aR,7aR)-1-(5-乙炔基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基]丙-2-烯-1-酮(30mg, 0.1mmol)的烧瓶中加入乙腈/水0.1%TFA(5mL)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后将溶剂真空移除,以得到粗产物,将其通过RP-HPLC纯化,以得到1-[(3aR,7aR)-1-(5-乙酰基-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-4-基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮(9.4mg)。LC/MS (M+H) 340.2。

[0617] 实施例112:1-[(3S,4R)-4-甲基-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。如实施例11步骤5中制备。1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(pk 1)和1-((3S,4R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(pk 2)。将外消旋-1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(120mg)通过手性色谱法分离以得到白色固体形式的1-((3R,4S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(峰1,47.8mg,80%)和白色固体形式的1-((3S,4R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(峰2,48.2mg,80%)。手性SFC:ChiralPak AD(250x 30mm,5 μ m);30%EtOH/NH₄OH;30%EtOH(H₂O中0.05% NH₃)CO₂中),60mL/min。峰1数据(实施例11):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.50(br s,1H),8.08(d,J=14.3Hz,1H),7.33-7.16(m,1H),7.08(br s,1H),6.88-6.72(m,1H),6.59(br s,1H),6.12(d,J=16.1Hz,1H),5.68(d,J=10.5Hz,1H),4.60(d,J=9.5Hz,1H),4.43(d,J=12.5Hz,1H),4.21(d,J=10.5Hz,1H),4.06(d,J=14.6Hz,1H),3.93-3.71(m,1H),3.09-2.97(m,1H),2.83(t,J=11.8Hz,1H),2.66(t,J=12.8Hz,1H),2.46-2.35(m,1H),1.82(d,J=11.5Hz,2H),1.28-1.13(m,1H),0.94(dd,J=6.1,11.7Hz,3H)。LCMS (M+H) = 285.9。峰2数据(实施例112):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.50(br s,1H),8.09(d,J=14.1Hz,1H),7.33-7.16(m,1H),7.08(br s,1H),6.89-6.72(m,1H),6.59(br s,1H),6.12(d,J=16.6Hz,1H),5.68(d,J=10.3Hz,1H),4.60(d,J=8.8Hz,1H),4.43(d,J=13.1Hz,1H),4.21(d,J=10.5Hz,1H),4.06(d,J=13.3Hz,1H),3.93-3.70(m,1H),3.02(t,J=13.3Hz,1H),2.83(t,J=11.7Hz,1H),2.66(t,J=12.0Hz,1H),2.42(t,J=11.5Hz,1H),1.82(d,J=11.3Hz,2H),1.30-1.12(m,1H),0.94(dd,J=6.0,11.5Hz,3H)。LCMS (M+H) 285.9。

[0618] 实施例113:外消旋-1-[(3S,4S)-4-羟基-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。除了使用胺(外消旋-(3R,4R)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯),如实施例5中制备。1-[(3S,4S)-4-羟基-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向外消旋-(3R,4R)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-4-醇(100mg,0.33mmol)在DCM(5mL)中的溶液加入DBU(0.20mL,1.3mmol),随后加入丙烯酰氯(29.6mg,0.33mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌4小时。将反应混合物浓缩,并将一部分粗品物质(50mg)通过RP-HPLC纯化,以得到外消旋-1-[(3S,4S)-4-羟基-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮(5.0mg)。LC/MS (M+H) 288.2。

[0619] 实施例114和115:

[0620] 实施例114:1-[(2S,5S)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

[0621] 实施例115:1-[(2R,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。除了使用外消旋-反式-(2S,5S)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸叔丁基酯,如实施例5中制备。

[0622] 步骤1. (2R,5R)-5-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯。将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(266.5mg,1.425mmol)、DIPEA(613mg,

4.75mmol) 和外消旋-(2R,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(270mg,0.950mmol)在n-BuOH(10mL)中的混合物加热至130℃过夜。LC-MS表明外消旋-(2R,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯被完全消耗。将反应混合物冷却至室温,并真空蒸发至干燥,并将残渣通过色谱法(二氧化硅,PE/EA,12%-100%)纯化,以得到白色固体形式的(2R,5R)-5-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(290mg,76.5%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.70(br s,1H),7.57(d,J=5.8Hz,1H),7.21-6.98(m,6H),6.78(br s,1H),5.04-4.92(m,1H),4.92-4.79(m,1H),4.34(br s,1H),4.29-4.14(m,2H),3.19(d,J=12.3Hz,1H),2.27-2.12(m,1H),2.08-1.95(m,1H),1.66(d,J=11.5Hz,1H),1.44-1.30(m,1H),1.22-1.10(m,3H)。

[0623] 步骤2.N-((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。在Ar气氛下,向Parr瓶中加入10%Pd/C(100mg)。然后加入(2R,5R)-5-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(290mg,0.727mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,并将所得的混合物在45psi H₂,于25℃下氢化18小时。在TLC(DCM/MeOH,10:1)表明原料被消耗后,将反应混合物过滤,并将滤饼用MeOH洗涤。将合并的滤液蒸发,以得到白色固体形式的外消旋-N-((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(180mg,100%)。

[0624] 步骤3.外消旋-1-((2R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向外消旋-N-((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(130mg,0.563mmol)在NaHCO₃水溶液(1mL)和THF(1mL)中的搅拌的溶液滴加丙烯酰氯(55.7mg,0.619mmol)。加入后,将所得的混合物在0℃下搅拌3小时。TLC(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH=10:1:1)表明外消旋-N-((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺被完全消耗。将反应混合物用H₂O(5mL)稀释,并用EtOAc(5mL*4)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过制备TLC纯化,以得到外消旋-1-((2R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30mg,18.75%)。

[0625] 步骤4.1-[(2S,5S)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮和1-[(2R,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。将外消旋-1-((2R,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮通过手性SFC纯化以得到两个峰,立体化学任意地指定:Pk1,1-[(2S,5S)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮(5.1mg)和Pk2,1-[(2R,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮(5.2mg)。

[0626] SFC条件:柱:ChiralPak IC 250x4.6mm I.D.,5μm;流动相:乙醇(0.05%DEA)在CO₂中,从5%至40%;流速:2.35mL/min;波长:215nm

[0627] Pk1:¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ8.15(s,1H),7.06(d,J=3.5Hz,1H),6.64(d,J=3.3Hz,1H),6.28(br s,1H),5.95(br s,1H),5.34(br s,1H),4.59(br s,1H),4.38(br s,2H),3.53-3.34(m,1H),2.25-2.09(m,2H),1.80(br s,1H),1.57-1.45(m,1H),1.29(d,J=6.8Hz,3H)。Pk2:¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ8.16(s,1H),7.07(d,J=3.5Hz,1H),6.65(d,J=3.3Hz,1H),6.30(br s,1H),5.96(br s,1H),5.35(br s,1H),4.59(s,1H),4.50-4.22(m,2H),3.52-3.34(m,1H),2.23-2.17(m,2H),1.89-1.76(m,1H),1.57-1.48(m,1H),1.29(s,

3H) .

[0628] 实施例116:外消旋-1-((1R,4R,5S)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮.对于相似环系的制备,参见(Tetrahedron,2012,68,7848)。步骤1.外消旋-(1R,3S,4S)-2-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羧酸甲酯.向Parr瓶中加入外消旋-(1S,3S,4R)-2-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-羧酸甲酯(1.0g,4.11mmol)、EtOAc/HOAc(10:1,20mL)和10%Pd/C(50mg)。将反应物在40psi H₂下振荡4小时。将反应物通过Celite®垫过滤,并将溶剂移除,以得到外消旋-(1R,3S,4S)-2-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羧酸甲酯(990mg)。GC/MS 245.¹H NMR(400MHz,CHCl₃) δ1.16-1.51(m,3H) 1.53-1.75(m,2H) 1.89-2.08(m,2H) 2.56(d,J=3.90Hz,1H) 2.72(s,1H) 3.36(s,1H) 3.68-3.87(m,4H) 7.12-7.45(m,5H) .

[0629] 步骤2.外消旋-(1R,3S,4S)-2-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基)甲醇.在0℃下,向外消旋-(1R,3S,4S)-2-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羧酸甲酯(2.2g,9.0mmol)在THF(20mL)中的溶液加入LAH(9.05mL,在THF中1M)。加入后,使反应物温热至室温,并搅拌12小时。将反应混合物倒入1N NaOH/Et₂O中,并使层分离。收集有机层,并将水层用乙酸乙酯萃取(2x)。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除以得到油(1.52g,78%),将其在未进一步纯化下使用。GC/MS217.¹H NMR(400MHz,CHCl₃) δ1.11-1.43(m,3H) 1.51-1.72(m,2H) 1.81(d,J=9.76Hz,1H) 1.95-2.12(m,1H) 2.17-2.28(m,2H) 3.17-3.38(m,2H) 3.60-3.81(m,2H) 4.16(q,J=7.15Hz,1H) 7.18-7.41(m,5H) .

[0630] 步骤3.外消旋-(1R,4R,5S)-4-叠氮基-2-苄基-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷.在室温下,向包含DCM(150mL)中外消旋-(1R,3S,4S)-2-苄基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-3-基)甲醇(2.0g,9.20mmol)的烧瓶加入Bu₄N₃(2.97g,10.1mmol)。将反应物冷却至-78℃,并加入Xtal-FluorE(2.37g,4.25mmol)。使反应混合物在2小时内温热至室温。2小时后,将反应物用3.75N NaOH(100mL)猝灭。使层分离,并收集有机层,干燥(Na₂SO₄),并将溶剂移除以得到粗产物,将其通过色谱法(二氧化硅,EtOAc/Hep,5-45%)纯化,以得到外消旋-(1R,4R,5S)-4-叠氮基-2-苄基-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.0g,45%)。GC/MS 242.¹H NMR(400MHz,CHCl₃) δ1.08-1.51(m,3H) 1.69-1.99(m,2H) 2.15(d,J=11.32Hz,1H) 2.33-2.48(m,2H) 2.73(d,J=13.27Hz,1H) 3.19(br s,1H) 3.34-3.60(m,3H) 7.14-7.44(m,5H) .

[0631] 步骤4.外消旋-(1R,4R,5S)-2-苄基-2-氮杂双环[3.2.1]辛-4-胺.向包含外消旋-(1R,4R,5S)-4-叠氮基-2-苄基-2-氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.9g,7.84mmol)的烧瓶加入THF:H₂O(10:1,20mL)和PPh₃(2.3g,8.62mmol)。将反应物加热至50℃过夜,然后冷却至室温。将溶剂真空移除以得到白色固体。将粗品物质通过色谱法(二氧化硅,MeOH/DCM/NH₄OH(10:1MeOH/NH₄OH),5-20%)纯化,以得到油形式的外消旋-(1R,4R,5S)-2-苄基-2-氮杂双环[3.2.1]辛-4-胺(1.25g,73%)。GC/MS 216.¹H NMR(400MHz,CHCl₃) δ1.12-1.47(m,3H) 1.68-1.94(m,2H) 2.06(d,J=12.10Hz,1H) 2.17-2.30(m,1H) 2.36-2.52(m,2H) 2.74(br s,1H) 3.13(t,J=4.68Hz,1H) 3.35-3.55(m,3H) 7.15-7.45(m,5H) .

[0632] 步骤5.外消旋-N-((1R,4R,5S)-2-苄基-2-氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺.向包含外消旋-(1R,4R,5S)-2-苄基-2-氮杂双环[3.2.1]辛-4-胺(1.23g,5.68mmol)的烧瓶加入n-BuOH(10mL)、DIPEA(2.2mL,12.5mmol)和2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.07g,5.69mmol)。将混合物加热至80℃过夜。将反应混合物浓缩,并

将残渣用DCM/H₂O稀释。使层分离,并将水层萃取(2x EtOAc)。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并将溶剂移除以得到油,色谱法(二氧化硅,EtOAc/Hep,80-100%)处理后,得到外消旋-N-((1R,4R,5S)-2-苄基-2-氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(1.44g,68%)。LC/MS (M+H) 368.1. ¹H NMR (400MHz, CHCl₃) δ1.24-1.34 (m, 2H) 1.37-1.61 (m, 3H) 1.71 (s, 2H) 1.76-2.04 (m, 4H) 2.65 (br s, 3H) 3.21 (br s, 1H) 3.38-3.57 (m, 2H) 4.16 (q, J=7.41Hz, 1H) 6.42 (br s, 1H) 7.09 (br s, 1H)。

[0633] 步骤6. 外消旋-N-((1R,4R,5S)-2-氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。向包含外消旋-N-((1R,4R,5S)-2-苄基-2-氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(1.22g, 3.3mmol)的圆底烧瓶中加入EtOH (40mL)、10% Pd/C (400mg) 和甲酸铵(1.08g, 16.6mmol)。将反应混合物加热至回流,持续24小时。将反应物通过Celite® 垫过滤,并将溶剂移除以得到粗品外消旋-N-((1R,4R,5S)-2-氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺,将其在未进一步纯化下使用。LC/MS (M+H) 244.1. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ1.29-1.63 (m, 4H) 1.80 (d, J=9.76Hz, 1H) 2.09 (d, J=12.10Hz, 1H) 2.69 (d, J=3.90Hz, 1H) 2.84 (d, J=14.05Hz, 1H) 3.29 (d, J=4.68Hz, 1H) 3.49 (br s, 1H) 4.04 (t, J=4.10Hz, 1H) 6.65 (d, J=3.51Hz, 1H) 7.12 (d, J=3.51Hz, 1H) 8.12 (s, 1H)。

[0634] 步骤7. 外消旋-1-((1R,4R,5S)-4-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮。在0°C下,向包含DCM中的外消旋-N-((1R,4R,5S)-2-氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(129mg, 0.53mmol)的烧瓶中加入DIPEA (0.31mL, 1.75mL)。30分钟后,加入丙烯酰氯(59.3mg, 0.64mmol在5mL DCM中)。将反应物在室温下搅拌1小时,然后倒入水/DCM中。使层分离,并将水层萃取(2x DCM)。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),并将溶剂移除以得到粗品外消旋-1-((1R,4R,5S)-4-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮(110mg),将一部分(50mg)通过RP-HPLC纯化以得到纯物质(6.5mg)。LC/MS (M+H) 298.2。

[0635] 实施例117: 1-[(2S,5S)-2-(羟甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

[0636] 实施例118: 1-[2-(羟甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。实施例118:除了使(2S,5S)-5-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(羟甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(另一顺式异构体, pk 2)进行步骤7-10,如实施例7中所述制备。LC/MS (M+H) 302.2. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ1.72-2.22 (m, 4H) 2.81-2.99 (m, 1H) 3.65-3.85 (m, 2H) 3.88-4.17 (m, 2H) 4.25-4.45 (m, 1H) 5.80 (d, J=12.10Hz, 1H) 6.26 (d, J=16.78Hz, 1H) 6.80-6.99 (m, 2H) 7.39 (br s, 1H) 8.21-8.40 (m, 1H)。

[0637] 实施例119: 1-[(4aS,8aS)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6(5H)-基]丙-2-烯-1-酮。除了使用(4aS,8aS)-六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6(7H)-羧酸叔丁酯代替(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,如实施例1中制备。LC/MS (M+H) 314.2. ¹H NMR (400MHz, CHCl₃) δ1.32-1.58 (m, 2H) 2.45-2.76 (m, 2H) 3.46-3.95 (m, 3H) 3.98-4.14 (m, 2H) 4.80 (d, J=12.49Hz, 1H) 5.10 (d, J=12.88Hz, 1H) 5.74 (d, J=11.52Hz, 1H) 6.22-6.57 (m, 2H) 6.90 (dd, J=16.88, 10.44Hz, 1H) 7.08-7.29 (m, 2H) 8.50 (s, 1H) 9.98 (br s, 1H)。

[0638] 实施例120:1-(4-[(3S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟哌啶-3-基]氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮.

[0639] 实施例121:外消旋-1-((2R,3S)-3-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.除了使用外消旋-(2R,3S)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯代替(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,如实施例12中制备.LC/MS (M+H) 286.4.

[0640] 实施例122:1-((3aR,7aR)-3a-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮.除了在步骤5中使用(4-((3aS,7aR)-6-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,如实施例59中制备1-((3aR,7aR)-3a-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H)-基)丙-2-烯-1-酮.LC/MS (M+H) 312.2.

[0641] 实施例123:1-[(5S)-2,2-二甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮.对于制备,参见实施例61和实施例67.

[0642] 实施例124和125:

[0643] 实施例124:1-[(2R,5R)-2-乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮.

[0644] 实施例125:1-[(2S,5S)-2-乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮.由通过手性SFC分离的光学纯反式胺开始,如实施例9中对于顺式衍生物所述制备(峰1和2).Pk1:1-[(2R,5R)-2-乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮.LC/MS (M+H) 300.3.¹H NMR似乎表明在室温下,可能得自旋转异构体的两组信号.在345K下¹H NMR: (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 3H), 3.07 (明显的br s, 水+1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 2H), 0.75 (t, J=10Hz, 3H). Pk2:1-[(2S,5S)-2-乙基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮.LC/MS (M+H) 300.3.345K下¹H NMR在: (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 3H), 3.07 (明显的br s, 水+1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 2H), 0.75 (t, J=10Hz, 3).

[0645] 实施例126和127:

[0646] 实施例126:1-((1S,4S,5R)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮.

[0647] 实施例127:1-((1R,4R,5S)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-2-氮杂双环[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮.通过将实施例116的外消旋产物由手性RP-HPLC (IA, 21x250mm, 5μm, CO₂/0.1% NH₄OH在EtOH中, 80:20A/B保持10min, 40°C, 75mL/min) 纯化来制备实施例126和127,任意指定绝对立体化学.

[0648] Pk1: Rt=5.67min (IA, 4.6x100mm, 5μm, CO₂/0.1% NH₄OH在EtOH中, 800:20保持10min), 实施例126: LC/MS (M+H) 297.9. Pk2: Rt=5.72min (与上述相同), 实施例127: LC/MS (M+H) 297.9.

[0649] 实施例128:1-[(3R,5S)-3-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-

基]丙-2-烯-1-酮.对于1-[(3R,5S)-3-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮的制备,参见实施例14,步骤8.峰2:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.53 (br s, 1H), 8.10 (d, J=14.6Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.94-6.79 (m, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.12 (dd, J=7.8, 16.8Hz, 1H), 5.75-5.64 (m, 1H), 4.71 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.49-4.30 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.5Hz, 1H), 2.81-2.54 (m, 1H), 2.42-2.15 (m, 1H), 2.06 (d, J=12.3Hz, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.38-1.18 (m, 1H), 0.99-0.88 (m, 3H). LCMS (M+H) 285.9.

[0650] 实施例129:外消旋-1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮.对于外消旋-1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮的制备,参见实施例5,步骤8.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.53 (br s, 1H), 8.12 (d, J=12.8Hz, 1H), 7.30 (dd, J=6.8, 18.8Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89-6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.10 (dd, J=2.1, 16.7Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.81 (br s, 0.5H), 4.56 (d, J=10.3Hz, 0.5H), 4.37 (br s, 0.5H), 4.20-3.95 (m, 1.5H), 2.96 (t, J=11.9Hz, 0.5H), 2.60 (t, J=12.0Hz, 0.5H), 1.92-1.59 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 3H).

[0651] 实施例130:1-[(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]丙-2-烯-1-酮.除了使用N-甲基-N-[(3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺作为胺配体,如实施例12,步骤4制备.LC/MS (M+H) 300.1.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ0.82-1.19 (m, 3H) 1.49-1.85 (m, 2H) 2.41 (br s, 1H) 3.34 (s, 3H) 3.39-4.08 (m, 4H) 4.86 (br s, 1H) 5.48-5.78 (m, 1H) 6.12 (d, J=16.39Hz, 1H) 6.56 (br s, 1H) 6.74-6.93 (m, 1H) 7.14 (br s, 1H) 8.10 (s, 1H) 11.66 (br s, 1H).

[0652] 实施例131:1-[(1S,6R)-8-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛-3-基]丙-2-烯-1-酮.除了在步骤1中使用(1S,6R)-3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-3-羧酸叔丁酯,如实施例12中制备.LC/MS (M+H) 284.1.

[0653] 实施例132:外消旋-1-[(3S,4S)-4-甲基-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮.除了在步骤1中使用外消旋-(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯,如实施例12中制备.LC/MS (M+H) 286.2.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ0.97 (d, J=6.87Hz, 3H) 1.39-1.63 (m, 1H) 1.84 (d, J=10.44Hz, 1H) 2.00-2.22 (m, 1H) 2.89 (t, J=10.30Hz, 1H) 3.98-4.19 (m, 1H) 4.26-4.52 (m, 1H) 5.33 (d, J=9.34Hz, 1H) 5.66 (d, J=8.79Hz, 1H) 5.89 (d, J=16.21Hz, 1H) 6.06 (d, J=15.66Hz, 1H) 6.33 (dd, J=16.76, 10.44Hz, 1H) 6.60-6.87 (m, 2H) 7.07 (br s, 1H) 7.97-8.21 (m, 1H) 11.46 (br s, 1H).

[0654] 实施例133:1-[(3R)-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮.除了在步骤1中使用(R)-3-(甲基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯,如实施例12中制备.LC/MS (M+H) 285.2.¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.49-1.53 (m, 1H), 1.80-1.82 (d, J=9.28Hz, 2H), 1.90-1.95 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.85-2.90 (t, J=11.48Hz, 0.5H), 2.99-3.04 (t, J=12.7Hz, 0.5H), 3.22-3.24 (d, J=11.72Hz, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 5.64-5.69 (t, J=13.2Hz, 1H), 6.09-6.12 (dd, J=2.0, 16.7Hz, 1H), 6.55-6.57 (d, J=9.28Hz, 1H), 6.75-6.84 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 11.65 (br s, 1H).

[0655] 实施例134:1-[(1R,6S)-8-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛-3-基]丙-2-烯-1-酮.除了在步骤1中使用(1R,6S)-3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛

烷-3-羧酸叔丁酯,如实施例12中制备。LC/MS (M+H) 284.1.

[0656] 实施例135和136:

[0657] 实施例135: (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基] (甲基)氨基}-哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮.

[0658] 实施例136: 1-[(3R)-3-{[5-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基] (甲基)氨基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮. 除了在步骤1中使用(R)-3-(甲基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和4-氯-5-(2-甲氧基乙基)-7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,并且对于步骤4,将(E)-丁-2-烯酸和丙烯酸与EDCI/DIEA/DCM组合使用外,如实施例12中制备. 实施例135: LC/MS (M+H) 358.1. 实施例136: LC/MS (M+H) 344.1.

[0659] 实施例137: 1-[(3R)-3-{[5-(4-羟基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮. 除了在步骤1中使用5-(4-(苄氧基)苄基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶以及在氯代置换后移除苄基保护基的额外步骤,如实施例12中制备. 对于步骤4,将丙烯酸与EDC/DIPEA/DMAP/DMF组合使用. LC/MS (M+H) 378.1.

[0660] 实施例138: (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(4-羟基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮. 除了在步骤1中使用5-(4-(苄氧基)苄基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶以及在氯代置换后移除苄基保护基的额外步骤,如实施例12中制备. 对于步骤4,将(E)-丁-2-烯酸与EDC/DIPEA/DMAP/DMF组合使用.

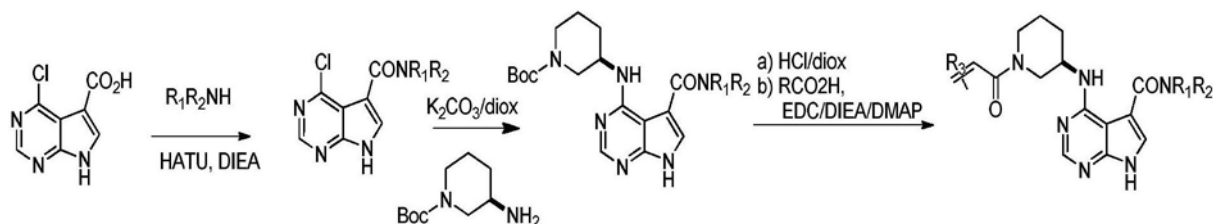
[0661] 实施例138: LC/MS (M+H) = 392.0.

[0662] 实施例139: 1-[(3R)-3-{[5-(4-羟基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]-2-甲基丙-2-烯-1-酮. 除了在步骤1中使用5-(4-(苄氧基)苄基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶以及在氯代置换后移除苄基保护基的额外步骤,如实施例12中制备. 对于步骤4,将(E)-丁-2-烯酸与EDC/DIPEA/DMAP/DMF组合使用. 实施例139: LC/MS (M+H) 392.3.

[0663] 实施例140-148:

[0664] 根据以下路线制备实施例140-148.

[0665]



[0666] 实施例140

[0667] 步骤1. 4-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺. 向烧瓶中加入4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸(200mg, 1.01mmol)、二甲基胺(82.5mg, 1.01mmol)和CH₃CN(2mL)。10分钟后,加入HATU(476mg, 1.21mmol)和DIEA(0.44mL, 2.43mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后倒入水/DCM中。使层分离,并将有机萃取物用水、盐水洗涤并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除以得到粗品,将其通过色谱法(二氧化硅, MeOH/DCM, 0-10%)纯化,以得到4-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(100mg, 44%)。LC/MS (M+H) 225.1.

[0668] 步骤2. (R)-3-((5-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌

啉-1-羧酸叔丁酯.向包含二氧杂环己烷/水(2mL/0.5mL)中的4-氯-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(100mg,0.44mmol)的微波管中加入(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(267mg,1.34mmol)和K₂CO₃(123mg,0.89mmol)。将反应混合物加热至120℃过夜,然后使其冷却。将混合物倒入EtOAc/水中,并使层分离,并将有机萃取物用水、盐水洗涤并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除,以得到粗品,将其通过色谱法(二氧化硅,EtOAc/Hep,90-100%)纯化,以得到(R)-3-((5-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(75mg,43%)。LC/MS (M+H) 389.3。

[0669] 步骤3. (R)-N,N-二甲基-4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺. 将包含DCM(2mL)中的(R)-3-((5-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(70mg,0.18mmol)的烧瓶用二氧杂环己烷中4N HCl(0.360mL,1.44mmol)处理。将反应物在室温下搅拌2小时,然后将溶剂移除,以得到(R)-N,N-二甲基-4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(50mg,70%)。

[0670] 步骤4. (R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺.

[0671] 向包含DMF(2mL)中(R)-N,N-二甲基-4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(40mg,0.14mmol)的烧瓶加入丙烯酸(0.01mL,0.12mmol)、EDCI(47mg,0.23mmol)和DIEA(0.06mL,0.35mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时,然后倒入水/乙酸乙酯中。使层分离,并将有机萃取物用水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并将溶剂移除以得到粗品(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺,将其通过RP-HPLC纯化以得到纯产物(48mg,63%)。LC/MS (M+H) 343.3。

[0672]

实施例	LC/MS	名称
142	343	4-{{(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基}氨基}-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺
143	359	4-{{(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基}氨基}-N-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺
144	343	4-{{(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基}氨基}-N-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺
145	329	4-{{(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基}氨基}-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺
146	369	1-[(3R)-3-{[5-(吡咯烷-1-基羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
147	383	(2E)-1-[(3R)-3-{[5-(吡咯烷-1-基羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮
148	373	4-({(3R)-1-[(2E)-丁-2-烯酰基]哌啶-3-基}氨基)-N-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺
149	387	4-({(3R)-1-[(2E)-丁-2-烯酰基]哌啶-3-基}氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺
150	373	4-{{(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基}氨基}-N-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺

[0673] 实施例151: (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮.

[0674] 步骤1. (R)-3-((5-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向包含二氧杂环己烷/水(10mL/6mL)中的5-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.0g, 3.2mmol)的烧瓶加入(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯和K₂CO₃(1.33g, 9.6mmol)。将混合物加热至100℃持续30小时,并冷却至室温。将反应物倒入乙酸乙酯/盐水中,并使层分离。将有机萃取物收集,干燥(Na₂SO₄),并将溶剂移除以得到油,色谱法(二氧化硅,MeOH/DCM,0-10%)纯化后,得到(R)-3-((5-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(914mg, 60%)。LC/MS (M+H) 476.5.

[0675] 步骤2. (R)-2-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醇. 向包含(R)-3-((5-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(914mg, 1.92mmol)的烧瓶加入二氧杂环己烷(8mL),随后加入4M HCl/二氧杂环己烷(3mL)。将反应混合物搅拌4h。加入乙醚,并将固体过滤,以得到HCl盐形式的(R)-2-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙醇(750mg)。LC/MS (M+H) 262.3.

[0676] 步骤3. (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮. 向包含DCM(3mL)中(R)-2-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-5-基)乙醇(100mg, 0.38mmol)的烧瓶加入反式巴豆酸(27mg, 0.30mmol)、EDCI(81.5mg, 0.42mmol)、DIEA(0.67mL, 3.83mmol)和DMAP(2.30mg, 0.02mmol)。将反应混合物搅拌3小时,然后倒入水/DCM中。使层分离,并将有机萃取物干燥(Na_2SO_4),并将溶剂移除以得到114mg粗品物质,将其通过色谱法(二氧化硅, MeOH/DCM, 0-10%)纯化,然后RP-HPLC纯化,以得到(2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮(26mg, 21%)。LC/MS (M+H) 330.3. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.33-1.86 (m, 5H) 2.77 (m, 2H) 2.86-3.20 (m, 2H) 3.54-3.79 (m, 3H) 3.84-4.21 (m, 2H) 5.05-5.46 (m, 1H) 6.21-6.63 (m, 2H) 6.84 (s, 1H) 6.96-7.31 (m, 1H) 8.04 (br s, 1H) 11.25 (br s, 1H)。

[0677] 实施例152: 1-[(3R)-3-{[5-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基]-2-甲基丙-2-烯-1-酮。除了在步骤3中使用甲基丙烯酸,如实施例151中制备。LC/MS (M+H) 330.3。

[0678] 实施例153: 2-甲基-1-[(3R)-3-(3-甲基-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茚-5(1H)-基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

[0679] 步骤1. (R)-3-((5-溴-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.0g, 5.5mmol)在二氧杂环己烷/水(10mL:5mL)中的溶液加入(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.21g, 11.0mmol)和 K_2CO_3 (1.52g, 11.0mmol)。将反应混合物加热至100℃持续72小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水(10mL)稀释,并将水性混合物用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,并干燥(Na_2SO_4)。将溶剂移除,以得到油,色谱法(二氧化硅, EtOAc/Hep, 0-50%)纯化后得到(R)-3-((5-溴-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(600mg, 41%)。LC/MS (M+H) 528.3. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.26--0.01 (m, 9H) 0.69-0.91 (m, 2H) 1.29 (s, 9H) 1.51-1.93 (m, 4H) 3.12-3.31 (m, 1H) 3.38-3.51 (m, 2H) 3.53 (d, J=14.05Hz, 3H) 4.29 (br s, 1H) 5.36-5.54 (m, 2H) 6.11 (d, J=7.61Hz, 1H) 6.87-7.03 (m, 1H) 8.17-8.30 (m, 1H)。

[0680] 步骤2. (R)-3-(烯丙基(5-溴-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向包含THF(4mL)中(R)-3-((5-溴-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(100mg, 0.19mmol)的烧瓶加入NaH(8.4mg, 0.21mmol)。15分钟后,加入烯丙基碘(64mg, 0.38mmol),并将反应物在40℃下搅拌2小时。将混合物倒入水/EtOAc中,并使层分离。将有机层收集,干燥(Na_2SO_4),并将溶剂移除以得到(R)-3-(烯丙基(5-溴-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。LC/MS (M+H) 568.3. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.22--0.01 (m, 9H) 0.72-0.96 (m, 3H) 1.15-1.46 (m, 11H) 2.65 (t, J=11.81Hz, 1H) 2.92-3.07 (m, 1H) 3.30-3.60 (m, 2H) 3.93-4.35 (m, 6H) 5.04 (d, J=10.15Hz, 1H) 5.21 (d, J=17.18Hz, 1H) 5.44-5.59 (m, 2H) 5.79-5.99 (m, 1H) 7.13-7.23 (m, 1H) 8.36 (s, 1H)。

[0681] 步骤3. (R)-3-(3-亚甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茚-5(1H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向包含(R)-3-(烯丙基(5-溴-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

(400mg, 0.71mmol) 的烧瓶加入DMF (5mL)、K₂OAc (173mg, 1.76mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (83.7mg, 0.07mmol)。将烧瓶加热至85℃持续5小时, 然后冷却至室温。将反应混合物用水 (10mL) 稀释, 并将水性混合物用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并将溶剂移除以得到粗产物, 色谱法 (二氧化硅, EtOAc/Hep, 0-25%) 纯化后得到两个主要部分, F1: (R)-3-(3-亚甲基-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茈-5(1H)-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯和F2: (R)-3-(3-甲基-1,5,6,8-四氮杂茈-5(1H)-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯。F1: LC/MS (M+H) 486.3. F2: LC/MS (M+H) 486.3.

[0682] 步骤4. (3R)-3-(3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茈-5(1H)-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯. 向包含 (R)-3-(3-亚甲基-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茈-5(1H)-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (420mg, 0.86mmol) 的Parr瓶中加入乙醇 (10mL) 和10% Pd/C (104.8mg)。将反应物在室温下, 于40psi H₂下振荡3小时, 然后通过Celite® 垫过滤。将垫用甲醇洗涤, 并将溶剂移除, 以得到 (3R)-3-(3-甲基-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茈-5(1H)-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (422mg, 100%), 将其在未进一步纯化下使用。LC/MS (M+H) 488.5.

[0683] 步骤5. 3-甲基-5-((R)-哌啶-3-基)-1,3,4,5-四氢-1,5,6,8-四氮杂茈. 向包含 (3R)-3-(3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茈-5(1H)-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (422mg, 0.86mmol) 的烧瓶加入DCM (10mL) 和TFA (5mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 然后真空浓缩。将残渣在甲醇中溶解, 然后加入NH₄OH (10mL)。将混合物在室温下搅拌3小时, 并将溶剂真空移除, 并将残渣通过色谱法 (二氧化硅, MeOH/DCM, 0-10%) 纯化, 以得到3-甲基-5-((R)-哌啶-3-基)-1,3,4,5-四氢-1,5,6,8-四氮杂茈 (300mg, 135% 盐污染物)。LC/MS (M+H) 258.3.

[0684] 步骤6. 2-甲基-1-((3R)-3-(3-甲基-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茈-5(1H)-基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮. 向包含3-甲基-5-((R)-哌啶-3-基)-1,3,4,5-四氢-1,5,6,8-四氮杂茈 (75mg, 0.29mmol) 的烧瓶加入THF (5mL) 和TEA (0.1mL, 0.58mmol)。将混合物冷却至0℃, 然后加入甲基丙烯酰氯 (30.4mg, 0.29mmol)。在室温下搅拌5小时后, 将反应物用乙酸乙酯/水稀释。使层分离, 并将有机层收集, 干燥 (Na₂SO₄), 并将溶剂移除以得到粗品物质, 在色谱法 (二氧化硅, MeOH/DCM, 0-15%) 纯化后, 得到2-甲基-1-((3R)-3-(3-甲基-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茈-5(1H)-基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (5.0mg, 5%)。LC/MS (M+H) = 326.4. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.11-1.34 (m, 3H) 1.54-2.11 (m, 8H) 2.82-3.28 (m, 3H) 3.41-3.65 (m, 1H) 3.88-4.25 (m, 1H) 4.54 (br s, 2H) 4.94-5.19 (m, 2H) 6.66 (s, 1H) 8.33 (br s, 1H) 9.47 (br s, 1H).

[0685] 实施例154: (2E)-1-[(3R)-3-(3-甲基-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茈-5(1H)-基) 哌啶-1-基] 丁-2-烯-1-酮. 除了步骤6中使用反式-丁烯酰氯代替甲基丙烯酰氯, 如实施例153中制备。LC/MS (M+H) 326.4.

[0686] 实施例155: 1-[(3R)-3-(3-甲基-3,4-二氢-1,5,6,8-四氮杂茈-5(1H)-基) 哌啶-1-基] 丙-2-烯-1-酮. 除了步骤6中使用丙烯酰氯代替甲基丙烯酰氯, 如实施例153中制备。LC/MS (M+H) 312.2.

[0687] 实施例156: 4-[(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基] 氨基-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-甲腈.

[0688] 步骤1. (R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈. 向微波管中加入4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(172mg, 0.97mmol)、(R)-1-苄基-哌啶-3-胺(553mg, 2.91mmol)和NMP(0.5mL)。将混合物加热至130℃持续2小时, 然后冷却至室温。将混合物用水/乙酸乙酯稀释, 并使层分离。将有机萃取物用水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并将溶剂移除以得到粗品, 在色谱法(二氧化硅, EtOAc/Hep, 0-100%)纯化后, 得到(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(249mg, 77%)。LC/MS (M+H) 332.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.39-1.80 (m, 5H) 2.38 (br s, 2H) 2.56-2.73 (m, 1H) 3.50 (s, 2H) 4.23 (br s, 1H) 6.44 (d, J=8.59Hz, 1H) 6.55 (dd, J=3.71, 1.95Hz, 1H) 7.10-7.40 (m, 6H) 8.04 (s, 1H) 11.77 (br s, 1H)。

[0689] 步骤2. (R)-4-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈. 向包含(R)-4-((1-苄基哌啶-3-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(155mg, 0.47mmol)的烧瓶加入乙醇(3mL)、甲酸铵(296mg, 4.68mmol)和Pd(OH)₂(32.3mg, 0.02mmol)。将混合物加热至100℃持续2小时, 然后冷却至室温。将混合物通过Celite®过滤, 并将溶剂移除以得到粗品, 色谱法(二氧化硅, MeOH/DCM 0-40%)纯化后得到(R)-4-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(71mg, 63%)。LC/MS (M+H) 242.3。

[0690] 步骤3. 4-[[(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈. 向包含(R)-4-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(25mg, 0.1mmol)的烧瓶加入THF(1mL)和TEA(30μL, 0.2mmol)。将混合物冷却至0℃, 然后加入丙烯酰氯(7.5μL, 0.10mmol), 并将反应物搅拌1小时。将混合物用水/乙酸乙酯稀释, 并使层分离。将有机萃取物用水、盐水洗涤, 并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂真空移除, 以得到粗品, 色谱法(二氧化硅, MeOH/DCM, 0-15%)纯化后得到4-[[(3R)-1-丙烯酰基哌啶-3-基]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(17mg, 55%)。LC/MS (M+H) 296.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.47 (br s, 1H) 1.61-1.79 (m, 2H) 1.92-2.14 (m, 1H) 2.64-3.21 (m, 2H) 3.76-4.26 (m, 2H) 4.43 (d, J=11.13Hz, 1H) 5.45-5.70 (m, 1H) 5.92-6.19 (m, 1H) 6.44-6.89 (m, 3H) 7.23 (br s, 1H) 7.90-8.10 (m, 1H) 11.81 (br s, 1H)。

[0691] 实施例157: 3-[4-(((3R)-1-[(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基]哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]丙腈。

[0692] 步骤1. (R)-3-((5-(2-氰基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[0693] 在0℃下, 向包含DCM(6.0mL)中的(R)-3-((5-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg, 1.11mmol)的烧瓶加入CH₃SO₂Cl(0.10mL, 1.33mmol)和DIPEA(0.6mL, 3.32mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后将其倒入水/DCM中。使层分离, 并将有机萃取物收集并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除以得到粗品(R)-3-((5-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(540mg), 将其在未纯化下于下一步骤中使用。向粗品(R)-3-((5-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(540mg, 1.23mmol)中加入DMF(5mL)和NaCN(303mg, 6.1mmol)。将反应物在50℃下搅拌30分钟, 然后将其倒入水/乙酸乙酯中。使层分离, 并将有机萃取物收集并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除, 以得到粗品, 色谱法(二氧化硅, MeOH/DCM, 0-5%)纯化后得到(R)-3-((5-(2-氰基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啉-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(302mg,66%)。LC/MS (M+H) 371.4。

[0694] 步骤2. (R)-3-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙腈.向包含(R)-3-((5-(2-氰基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(302mg,0.82mmol)的烧瓶加入DCM(2mL)和TFA(0.32mL)。将混合物在室温下搅拌4小时,并将溶剂移除,以得到粗品(R)-3-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙腈,将其在未进一步纯化下使用。LC/MS (M+H) 271.3。

[0695] 步骤3.3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基]哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]丙腈.向包含(R)-3-(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙腈(100mg,0.37mmol)的烧瓶中加入DCM(2mL)、EDCI(78mg,0.41mmol)、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(61mg,0.37mmol)、DIPEA(0.6mL,3.7mmol)和DMAP(2.2mg,0.018mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应物用饱和NaHCO₃和DCM稀释。使层分离,并将有机萃取物收集并干燥(Na₂SO₄)。将溶剂移除以得到粗品3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基]哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]丙腈,将其通过RP-HPLC纯化以得到纯物质(32.8mg)。LC/MS (M+H) 382.1。

[0696] 实施例158:3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-羟基丁-2-烯酰基]哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]丙腈.除了在步骤3中所使用的酸为(E)-4-羟基丁-2-烯酸,如实施例157中制备。LC/MS (M+H) 355.3。

[0697] 实施例159:(2E)-1-[(3R)-3-[[5-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮.除了在最终步骤中使用(E)-丁-2-烯酰氯代替丙烯酰氯,如实施例53中制备。

[0698] 实施例160:外消旋-(2E)-1-[(3S,4R)-4-羟基-3-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丁-2-烯-1-酮.除了在最后的步骤中使用(E)-丁-2-烯酰氯代替丙烯酰氯,如实施例64中制备。LC/MS (M+H) 302.1。

[0699] 实施例161:1-[(2R,5R)-2-(羟甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮.对于制备,参见实施例7。

[0700] 实施例162:1-[(3R,5S)-3-[(5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-5-羟基哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

[0701] 步骤1.(3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.将(3R,5S)-3-氨基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.61mmol)、4,5-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(136mg,0.73mmol)和DIPEA(156mg,1.21mmol)在n-BuOH(5mL)中的混合物加热至80℃,持续20小时。LC-MS表明约60%4,5-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶剩余。加入200mg(3R,5S)-3-氨基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯,并将反应混合物加热至90℃,持续20小时。将反应混合物蒸发至干燥以得到粗品物质,色谱法(二氧化硅,DCM/MeOH,100:0~90:10)纯化后得到(3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。LC/MS (M+H) 482.1。

[0702] 步骤2.N-((3R,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺.向(3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(290mg,0.60mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的0

℃搅拌溶液加入TFA (3mL)。在将所得的混合物在室温下搅拌2小时后,TLC (DCM/MeOH,10:1)表明原料被完全消耗。将反应混合物蒸发至干燥,然后通过色谱法(二氧化硅,EtOAc/MeOH,100:0~80:20)纯化,以得到黄色固体形式N-((3R,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(120mg,52.4%)。

[0703] 步骤3.1-((3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.向N-((3R,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-3-基)-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.26mmol)和DIPEA(68mg,0.52mmol)在THF-H₂O(5mL,v/v=1:1)中的0℃搅拌溶液加入丙烯酰氯(28.5mg,0.31mmol)。加入后,将所得的混合物在室温下搅拌20分钟。TLC (DCM/MeOH,10:1)表明原料被完全消耗。将反应混合物蒸发至干燥,并将粗品物质在未纯化下于下一步骤中使用。

[0704] 步骤4.1-((3R,5S)-3-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮.在0℃下,向包含溶解在THF(5mL)中的粗品1-((3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮加入TBAF(0.3mL,THF中1M)。加入后,将所得的混合物在室温下搅拌18小时。LC-MS表明原料被完全消耗。将反应混合物蒸发至干燥,并将粗品物质通过RP-HPLC(碱改性剂)纯化,以得到白色固体形式的1-((3R,5S)-3-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(31mg)。HNMR表明存在一些TBAF,因此将其通过RP-HPLC(TFA改性剂)进一步纯化,以得到白色固体形式的1-((3R,5S)-3-((5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(13mg,16.7)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.82(br s,1H),8.20(br s,1H),8.13(d,J=12.3Hz,1H),7.36(dd,J=7.9,18.2Hz,1H),7.23(d,J=13.3Hz,1H),6.79(dd,J=10.7,16.7Hz,1H),6.35(dd,J=10.4,16.7Hz,1H),6.01-5.83(m,1H),5.61(d,J=12.5Hz,1H),5.51-5.29(m,1H),4.45(br s,1H),4.39-4.27(m,1H),4.04-3.74(m,3H),3.51(d,J=14.3Hz,1H),3.11(d,J=11.8Hz,1H),2.08-1.97(m,1H),1.83(d,J=13.1Hz,1H)。

[0705] 实施例163:4-{[(3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基]氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈.除了在步骤1中使用4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈,如实施例18中制备。LC/MS (M+H) 311.4。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.04-1.27(m,3H) 1.59-2.08(m,5H) 2.76(br s,1H) 4.04-4.24(m,1H) 4.44-4.82(m,2H) 5.45(d,J=7.02Hz,1H) 5.56-5.70(m,1H) 6.24(dd,J=16.78,1.95Hz,1H) 6.60(dd,J=16.59,10.73Hz,1H) 7.19(s,1H) 7.60(s,1H) 8.36(s,1H)。

[0706] 实施例164:4-{[(3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基]氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺.除了在步骤1中使用4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈,如实施例18中制备。酰胺为Z异构体的副产物,其可用HBr/AcOH移除。LC/MS (M+H) 328.4。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 1.02-1.29(m,3H) 1.54-2.06(m,5H) 2.51-2.73(m,1H) 2.91(br s,1H) 3.96(br s,2H) 5.66(d,J=1.56Hz,1H) 5.96-6.20(m,1H) 6.72(dd,J=16.78,10.54Hz,1H) 8.06(s,1H) 9.65(d,J=7.02Hz,1H)。

[0707] 实施例165:4-{[(3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲腈.除了使用(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯代替(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,如实施例2中制备。LC/MS (M+H) 310.3。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.15-1.36

(m, 3H) 1.60-1.86 (m, 3H) 1.98-2.12 (m, 1H) 2.54-2.78 (m, 1H) 3.42-3.52 (m, 2H) 5.12-5.29 (m, 1H) 5.59-5.63 (m, 1H) 5.64-5.73 (m, 1H) 6.19-6.31 (m, 1H) 6.44 (br s, 1H) 6.45-6.62 (m, 1H) 7.24 (br s, 1H) 7.52-7.69 (m, 1H) 7.96-8.10 (m, 1H) .

[0708] 实施例166: 1-[1-甲基-7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基]丙-2-烯-1-酮.

[0709] 步骤1. 3-溴-N-甲基-5-硝基吡啶-4-胺. 在室温下, 向3-溴-4-氯-5-硝基吡啶 (10g, 42mmol) 在THF (100mL) 中的溶液缓慢加入30%MeNH₂/H₂O (20mL, 210mmol). 加入后, 将反应混合物在室温下搅拌3小时. TLC (石油醚/EtOAc, 4:1) 表明原料被完全消耗. 将反应混合物在EtOAc (300mL) 和水 (200mL) 之间分配, 并将有机层用Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干燥, 以得到黄色固体形式的3-溴-N-甲基-5-硝基吡啶-4-胺 (8g, 80%), 将其在未进一步纯化下直接用于下一步骤. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.22 (d, J=5.52Hz, 3H) 7.15 (br s, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.90 (s, 1H) .

[0710] 步骤2. 5-溴-N4-甲基吡啶-3,4-二胺. 在室温下, 向粗品3-溴-N-甲基-5-硝基吡啶-4-胺 (8g, 34.56mmol) 在AcOH (200mL) 中的溶液加入Fe (11.6g, 207.34mmol). 将所得的混合物加热至80℃持续3小时. TLC (EtOAc) 表明原料被完全消耗. 将反应混合物过滤, 并将滤液浓缩至干燥, 然后通过色谱法 (二氧化硅, MeOH/DCM, 0%-10%) 纯化, 以得到8g 5-溴-N4-甲基-吡啶-3,4-二胺 (收率100%) .

[0711] 步骤3. 7-溴-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶. 向5-溴-N4-甲基吡啶-3,4-二胺 (8g, 40mmol) 在原甲酸三甲酯 (200mL) 中的搅拌的溶液加入TsOH · H₂O (344mg, 1.8mmol). 然后将反应物在80℃下搅拌4小时. TLC (EtOAc) 表明原料被完全消耗. 将反应混合物浓缩至干燥, 然后通过色谱法 (二氧化硅, MeOH/EtOAc, 0%-10%) 纯化, 以得到6.5g 7-溴-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 (收率77%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.09 (s, 3H) 8.43 (d, J=6.27Hz, 2H) 8.92 (s, 1H) .

[0712] 步骤4. N-(二苯基亚甲基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺. 向7-溴-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 (5.5g, 26.2mmol) 和NHPh₂ (7.07g, 39.3mmol) 在无水甲苯 (200mL) 中的搅拌的溶液加入BINAP (1.7g, 2.62mmol) 和Cs₂CO₃ (34g, 104.8mmol). 加入后, 将反应物在真空下脱气, 并用N₂吹洗数次. 然后在N₂下, 将Pd(OAc)₂ (588mg, 2.62mmol) 加入至反应混合物中. 将悬浮液在真空下脱气, 并用N₂吹洗数次. 将反应混合物在130℃下搅拌12小时. LCMS表明原料被完全消耗. 将反应混合物过滤, 并将滤液浓缩至干燥, 然后通过色谱法 (二氧化硅, MeOH/EtOAc, 0%-10%) 纯化, 以得到黄色固体形式的N-(二苯基亚甲基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺 (6.2g, 76%). LC/MS (M+H) 312.9.

[0713] 步骤5. 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺. 向N-(二苯基亚甲基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺 (6.2g, 20mmol) 在MeOH (150mL) 中的搅拌的溶液加入NaOAc (4.24g, 52mmol) 和NH₂OH · HCl (2.78g, 40mmol). 在将混合物于80℃下搅拌12小时后, TLC (DCM/MeOH, 10:1) 表明原料被完全消耗. 将反应混合物过滤, 并将滤液浓缩至干燥, 然后通过色谱法 (二氧化硅, MeOH/DCM, 0%-30%) 纯化, 以得到白色固体形式的1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺 (5g, 100%, 包含一些无机盐) .

[0714] 步骤6. N-(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基) 乙酰胺. 将1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺 (3.3g, 22.3mmol) 在乙酸酐 (20mL) 中的溶液于60℃下搅拌4小时. TLC

(DCM/MeOH, 10:1) 表明原料被完全消耗。将反应混合物用饱和碳酸钠 (20ml) 猝灭。将溶液浓缩至干燥, 并将粗产物通过色谱法 (二氧化硅, MeOH/DCM, 0%-30%) 纯化, 以得到黄色油形式的N-(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基) 乙酰胺 (2g, 2步47%)。

[0715] 步骤7.7-乙酰胺基-5-苄基-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-鎓盐. 向N-(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基) 乙酰胺 (2g, 10.5mmol) 在甲苯 (20mL) 中的搅拌的溶液加入BnBr (1.8g, 10.5mmol)。在将混合物于110℃下搅拌12小时后, TLC (DCM/MeOH, 10:1) 表明原料被完全消耗。将反应混合物过滤, 以得到白色固体形式的7-乙酰胺基-5-苄基-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-鎓盐 (2.6g, 88%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ3.91-4.18 (m, 3H) 5.84 (s, 2H) 7.32-7.65 (m, 5H) 8.69-9.01 (m, 2H) 9.77 (s, 1H)。

[0716] 步骤8.N-(5-苄基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基) 乙酰胺. 在-10℃下, 向7-乙酰胺基-5-苄基-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-鎓盐 (500mg, 1.8mmol) 在MeOH (10mL) 中的搅拌的溶液分批加入NaBH₄ (140mg, 3.6mmol)。然后将混合物在相同温度下搅拌30分钟。TLC (DCM/MeOH, 10:1) 表明原料被完全消耗。将反应混合物浓缩至干燥, 并将粗产物通过色谱法 (二氧化硅, MeOH/DCM, 0%-10%) 纯化, 以得到黄色油形式的N-(5-苄基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基) 乙酰胺 (180mg, 36%)。

[0717] 步骤9.5-苄基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺. 将N-(5-苄基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基) 乙酰胺 (100mg, 0.36mmol) 在6M HCl溶液 (5mL) 中的溶液在70℃下搅拌12小时。TLC (DCM/MeOH, 10:1) 表明原料被完全消耗。将反应混合物与EtOH共沸三次, 以得到黄色固体形式的化合物5-苄基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺 (100mg, 95%)。¹H NMR (400MHz, CHCl₃) δ1.86 (br s, 2H) 2.62-2.76 (m, 1H) 3.23-3.33 (m, 1H) 3.62-3.73 (m, 2H) 3.67-3.72 (m, 1H) 3.83 (s, 1H) 3.74-3.81 (m, 1H) 3.84-3.93 (m, 1H) 7.17-7.55 (m, 5H)。

[0718] 步骤10.5-苄基-N-(2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺. 将5-苄基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺 (300mg, 1.08mmol)、DIPEA (697mg, 5.4mmol) 和2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (244mg, 1.3mmol) 在n-BuOH (10mL) 中的混合物加热至135℃过夜。LC-MS表明反应完成。将反应混合物冷却至室温, 并蒸发至干燥。将残渣用EtOAc (30mL) 稀释, 并用水 (20mL) 洗涤。将水层用EtOAc (30mL) 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过色谱法 (二氧化硅, EtOAc/石油醚, 10%-80%) 纯化, 以得到黄色固体形式的5-苄基-N-(2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺 (250mg, 60%)。LC/MS (M+H) 393.9。

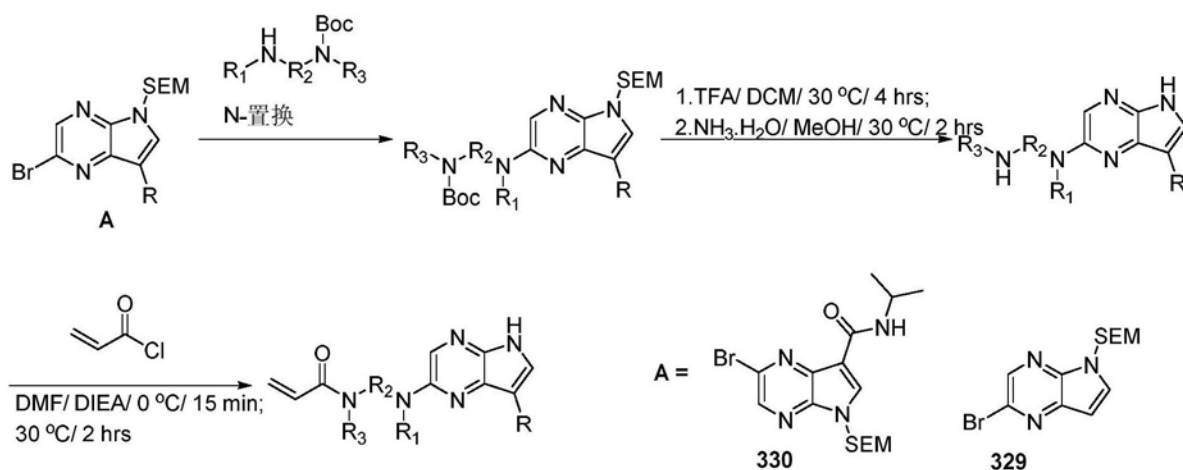
[0719] 步骤11.1-甲基-N-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺. 在Ar气氛下, 向Parr氢化瓶中加入10%干燥的Pd/C (10mg)。然后加入5-苄基-N-(2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺 (100mg, 0.25mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液, 并将所得的混合物在50psi H₂, 于30℃下氢化72小时。将反应溶液通过Celite®垫过滤, 并将滤饼用MeOH洗涤三次。将合并的滤液浓缩, 以得到黄色油形式的1-甲基-N-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺 (60mg, 89.5%), 将其在未进一步后处理下直接用于下一步骤。

[0720] 步骤12.1-(7-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑

并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向1-甲基-N-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-胺(60mg,0.22mmol)在THF(2mL)和水(2mL)中的搅拌的溶液加入DIPEA(86mg,0.67mmol)和丙烯酰氯(24mg,0.27mmol)。在将所得的混合物在0℃下搅拌2小时后,LCMS表明原料被完全消耗。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过HPLC进一步纯化,以得到白色固体形式的1-(7-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-6,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5(4H)-基)丙-2-烯-1-酮(1.5mg,2.5%)。LC/MS (M+H) 324.2。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ2.02-2.14 (m, 1H) 2.26-2.38 (m, 1H) 2.61-2.73 (m, 1H) 3.44-3.52 (m, 3H) 3.59 (dd, J=14.43, 2.64Hz, 1H) 3.91-4.21 (m, 2H) 4.36-4.52 (m, 1H) 5.04-5.63 (m, 1H) 5.88-6.39 (m, 1H) 6.52-6.64 (m, 1H) 6.99-7.10 (m, 1H) 7.59-7.85 (m, 1H) 8.17-8.27 (m, 1H) 11.56 (br s, 1H)。

[0721] 实施例167-196

[0722]



[0723] 将起始模板A(2-溴-N-异丙基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺和2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪)如W02010/063634和Journal of Medicinal Chemistry,56(4),1677-1692(2013)中所述制备。

[0724] 根据以下合成路线制备实施例165-196。

[0725] 步骤1: (a) 前体330(CONHiPr)。在甲苯中制备2-溴-N-异丙基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(330)的0.1M溶液。将胺配体(150μmol,2.0eq.)分配入8ml反应小瓶中。向各小瓶中分配Cs₂CO₃(48.9mg,150μmol,2.0eq.)。在N₂气氛下,向各小瓶中加入750μl(75μmol,1.0eq.)2-溴-N-异丙基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺溶液,随后加入Pd₂(dba)₃(6.9mg,7.5μmol,0.1eq.),然后加入dppf(2.5mg,10μmol,0.13eq.)。将小瓶加盖,并在100℃下振荡16小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发。将粗产物用H₂O(1mL)洗涤,并用EtOAc(1mL×3)萃取。收集有机层,并浓缩以得到步骤1的中间体。

[0726] (b) 前体329(H)。在二氧杂环己烷中制备2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(329)的0.1M溶液。将胺配体(150μmol,2.0eq.)分配入8ml反应小瓶中。在N₂气氛下,向各小瓶中加入t-BuONa(14.4mg,150μmol,2.0eq.),随后加入750μ

1 (75 μ mol, 1.0eq.) 2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪溶液、Pd₂(dba)₃ (6.9mg, 7.5 μ mol, 0.1eq.) 和Ruphos (4.2mg, 9 μ mol, 0.12eq.)。将小瓶加盖,并在110℃下振荡16小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发。将粗产物用H₂O (1mL) 洗涤,并用EtOAc (1mL x 3) 萃取。收集有机层,并浓缩以得到步骤1的中间体。

[0727] 步骤2:脱保护(脱-Boc&脱-SEM)。将1mL TFA/DCM (v/v=1/7) 分配入包含步骤1的中间体的小瓶中。将小瓶加盖,并在30℃下振荡4小时。将溶剂在减压下蒸发。向各小瓶中加入1.2mL NH₃·H₂O/MeOH (v/v=1/3)。将小瓶加盖,并在30℃下振荡2小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发,以得到步骤2的中间体。

[0728] 步骤3:酰基化。将500 μ L无水DMF分配入包含步骤2的中间体的小瓶中。在0℃的温度下,将DIEA (29mg, 225 μ mol, 3.0eq.) 加入至各小瓶,随后加入丙烯酰氯 (8.1mg, 90 μ mol, 1.2eq.)。将小瓶保持在0℃下持续15分钟,然后在30℃下振荡2小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发,并将残渣通过制备HPLC纯化,以得到最终产物。

[0729]

实施例	MW	MW (obs)	名称
167	257.3	258	N-[1-(5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺
168	356.43	257	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
169	370.46	371	2-{4-[丙烯酰基(甲基)氨基]哌啶-1-基}-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
170	368.44	369	2-[(3aR,6aR)-1-丙烯酰基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
171	342.4	343	2-[[1-(3S)-1-丙烯酰基吡咯烷-3-基]氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
172	257.3	258	1-[4-(5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮
173	328.38	329	2-[3-(丙烯酰基氨基)氮杂环丁烷-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
174	342.4	343	2-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
175	269.31	270	1-[6-(5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]丙-2-烯-1-酮

[0730]

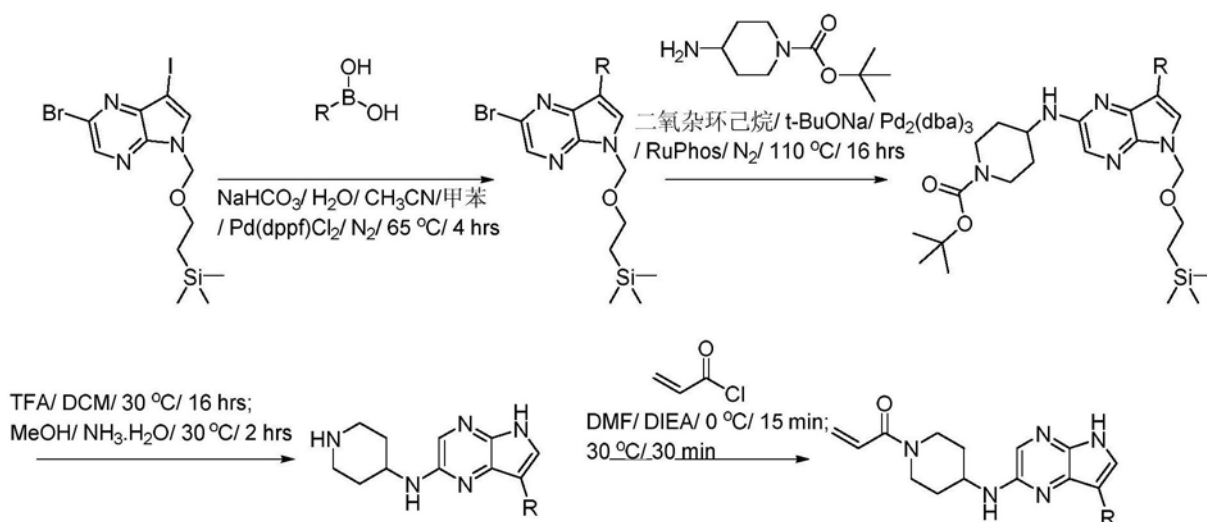
176	271.32	272	1-[4-(5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮
177	356.43	357	2-({[(2S)-1-丙烯酰基吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
178	368.44	369	2-(5-丙烯酰基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
179	358.4	359	2-[(1-丙烯酰基-4-羟基吡咯烷-3-基)氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
180	356.43	357	2-({[(2R)-1-丙烯酰基吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
181	342.4	343	2-[(3R)-3-(丙烯酰基氨基)吡咯烷-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
182	370.46	371	2-{{顺式-4-(丙烯酰基氨基)环己基}氨基}-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
183	368.44	369	2-{{(1R,5S)-1-[(丙烯酰基氨基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基}-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
184	342.4	343	2-{{顺式-3-(丙烯酰基氨基)环丁基}氨基}-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
185	356.43	357	2-(4-丙烯酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
186	257.3	258	N-[(3S)-1-(5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺
187	342.4	343	2-{3-[丙烯酰基(甲基)氨基]氮杂环丁烷-1-基}-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
188	328.38	329	2-[(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
189	354.41	355	2-{{(1R,5S,6s)-3-丙烯酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}氨基}-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
190	356.43	357	2-{{(3R)-3-[丙烯酰基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基}-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
191	356.43	357	2-({[(3S)-1-丙烯酰基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
192	243.27	244	N-[1-(5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-3-基]丙-2-烯酰胺
193	370.46	371	2-{{(1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基}氨基}-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
194	342.4	343	2-[(3S)-3-(丙烯酰基氨基)吡咯烷-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并

[0731]

			[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
195	342.4	343	2-[3-(丙烯酰基氨基)吡咯烷-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
196	372.43	373	2-[(3R,4R)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基]氨基}-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
197	283.34	284	N-[(1R,5S)-3-(5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基]甲基}丙-2-烯酰胺
198	342.4	343	2-[(反式-3-(丙烯酰基氨基)环丁基]氨基}-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺

[0732] 如以下路线中所示制备实施例199-212。

[0733]



[0734] 步骤1: Suzuki偶联. 在 N_2 气氛下, 将硼酸/硼酸酯(200 μ mol, 2.0eq.) 分配入8mL反应小瓶中, 随后分配入 CH_3CN 中的600 μ l (100 μ mol, 1.0eq.) 2-溴-7-碘-5-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪溶液(0.167M)、200 μ l 甲苯、400 μ l (400 μ mol, 4.0eq.) $NaHCO_3$ 溶液(在 H_2O 中1.0M), 然后分配入 $Pd(dppf)Cl_2$ (7.3mg, 10 μ mol, 0.1eq.)。将小瓶加盖, 并在65 $^{\circ}C$ 下振荡4小时。在通过LC-MS认为反应完成后, 将溶剂在减压下蒸发, 并将残渣用 H_2O (1mL)洗涤, 并用EtOAc(1mL x 3)萃取。将有机层在减压下浓缩以得到步骤1的中间体。

[0735] 步骤2: N-置换. 在 N_2 气氛下, 将 $t-BuONa$ (19.2mg, 200 μ mol, 2.0eq.) 的溶液加入包含步骤1的中间体的小瓶中, 然后加入800 μ l (200 μ mol, 2.0eq.) 4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯溶液(在二氧杂环己烷中0.25M)、 $Pd_2(dba)_3$ (9.2mg, 10 μ mol, 0.1eq.) 和RuPhos(5.6mg, 12 μ mol, 0.12eq.)。将小瓶加盖, 并在110 $^{\circ}C$ 下振荡16小时。在通过LC-MS认为反应完成后, 将溶剂在减压下蒸发, 并将残渣用 H_2O (1mL)洗涤, 并用EtOAc(1mL x 3)萃取。将有机层在减压下浓缩以得到步骤2的中间体。

[0736] 步骤3&4: 脱保护(脱-Boc&脱-SEM). 将1mL TFA/DCM(1:7, v/v) 分配入包含步骤2的

中间体的小瓶中。将小瓶加盖,并在30℃下振荡16小时。将溶剂在减压下蒸发。向各小瓶中加入1.2mL $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:3, v/v) 溶液。将小瓶加盖,并在30℃下振荡2小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发,以得到步骤3/4的中间体。

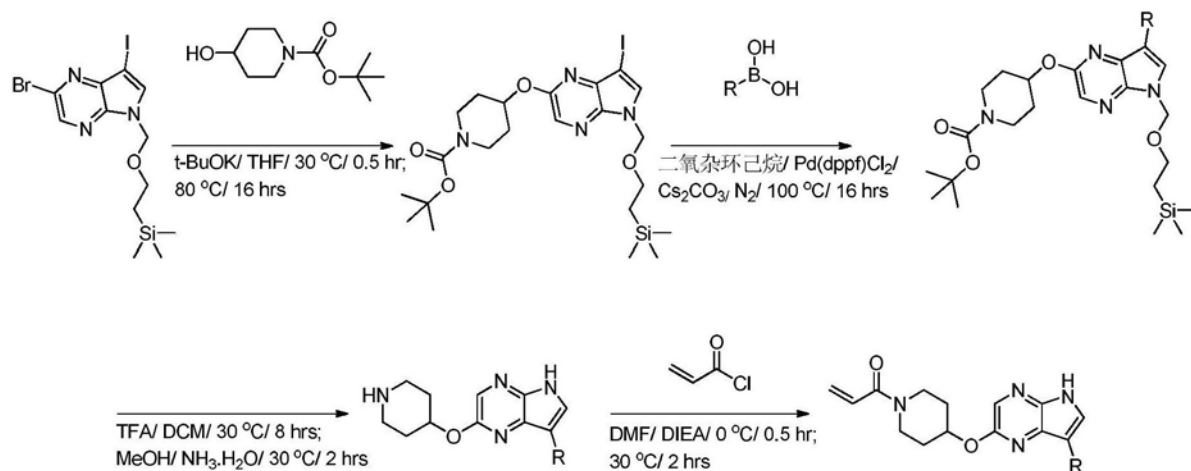
[0737] 步骤5:酰基化. 在0℃下,将八百(800) μl DMF分配入包含步骤3和4的中间体的小瓶中,随后分配入DIEA (38.7mg, 300 μmol , 3.0eq.) 和丙烯酰氯 (18mg, 200 μmol , 2.0eq.)。将小瓶保持在0℃下持续15分钟,然后在30℃下振荡30分钟。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发。将残渣通过制备HPLC纯化,以得到最终产物。

[0738]

实施例	MW	MW (obs)	名称
199	362.44	362	1-(4-{[7-(6-甲基吡啶-3-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
200	366.4	366	1-(4-{[7-(3-氟吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
201	362.44	362	1-(4-{[7-(2-甲基吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
202	349.4	349	1-(4-{[7-(嘧啶-5-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
203	425.51	426	1-[4-({7-[4-(甲基磺酰基)苯基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基}氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
204	404.47	404	3-{2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基}-N-甲基苯甲酰胺
205	362.44	348	1-(4-{[7-(吡啶-3-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
206	373.42	373	5-{2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基}吡啶-3-甲腈
207	366.4	366	1-(4-{[7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
208	434.5	434	1-[4-({7-[2-(吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基}氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
209	347.42	347	1-[4-({7-(苯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
210	379.42	379	1-(4-{[7-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
211	366.4	366	1-(4-{[7-(2-氟吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
212	366.4	366	1-(4-{[7-(5-氟吡啶-3-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0739] 如以下路线中所述制备实施例213-229。

[0740]



[0741] 步骤1:O-置换.将t-BuOK (33.6mg, 300 μ mol, 2.0eq.) 分配入8mL反应小瓶中,随后分配入600 μ l (150 μ mol, 1.0eq.) 2-溴-7-碘-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪溶液(在THF中0.25M)、600 μ l (600 μ mol, 4.0eq.) 4-羟基哌啶-1-叔丁酯溶液(在THF中1.0M)。将小瓶加盖,并在30℃下振荡0.5小时,然后在80℃下振荡16小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发,并将残渣用H₂O (1mL) 洗涤,并用EtOAc (1mL x 3) 萃取。将有机层在减压下浓缩以得到步骤1的中间体。

[0742] 步骤2:Suzuki偶联.在N₂气氛下,将步骤1的中间体(在二氧杂环己烷中0.15M) 分配入8mL反应小瓶中,随后分配入Cs₂CO₃ (97.7mg, 300 μ mol, 3.0eq.)、1mL (150 μ mol, 1.0eq.) 硼酸/硼酸酯溶液和Pd(dppf)Cl₂ (11mg, 15 μ mol, 0.1eq.)。将小瓶加盖,并在100℃下振荡16小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发,并将残渣用H₂O (1mL) 洗涤,并用EtOAc (1mL x 3) 萃取。将有机层在减压下浓缩以得到步骤2的中间体。

[0743] 步骤3&4:脱保护(脱-Boc&脱-SEM).将1.5mL TFA/DCM (1:4, v/v) 溶液分配入包含步骤2的中间体的小瓶中。将小瓶加盖,并在30℃下振荡8小时。将溶剂在减压下蒸发。向各小瓶中分配2mL NH₃·H₂O/MeOH (1:3, v/v) 溶液。将小瓶加盖,并在30℃下振荡2小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发。将溶剂蒸发以得到步骤3的中间体。

[0744] 步骤5:酰基化.在0℃下,将750 μ l DMF分配入包含步骤3的中间体的小瓶中,随后分配入DIEA (58mg, 450 μ mol, 3.0eq.) 和酰氯 (27mg, 300 μ mol, 2.0eq.)。将小瓶保持在0℃下持续0.5小时,然后在30℃下振荡2小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发。将残渣通过制备HPLC纯化,以得到最终产物。

[0745]

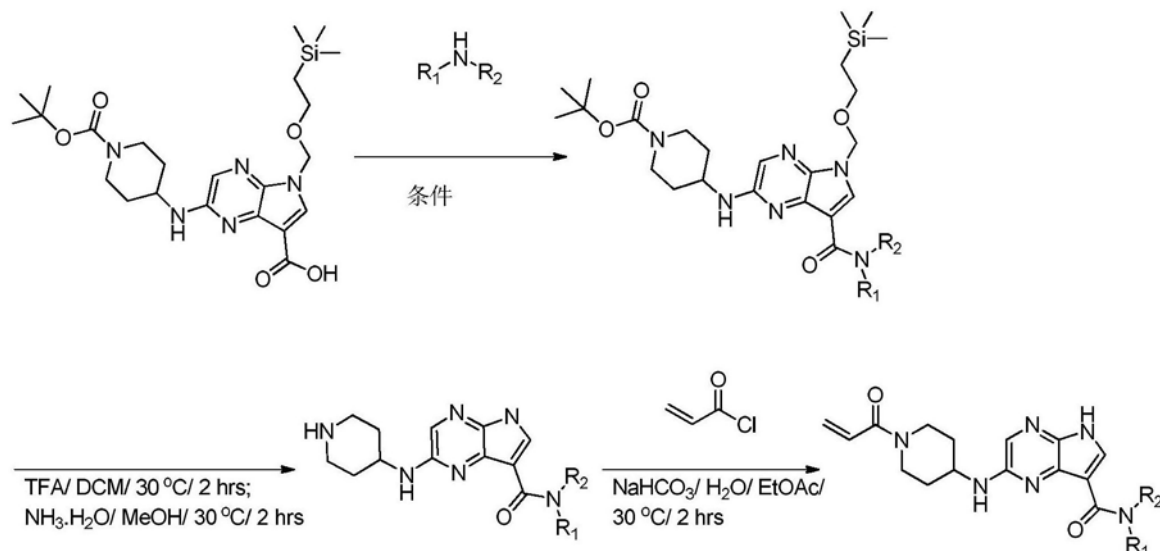
实施例	MW	MW (obs)	名称
213	367.38	367	1-(4-{[7-(5-氟吡啶-3-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
214	363.42	363	1-(4-{[7-(6-甲基吡啶-3-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
215	350.38	350	1-(4-{[7-(嘧啶-5-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯

[0746]

			-1-酮
216	374.4	374	5-{2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基}吡啶-2-甲腈
217	367.38	367	1-(4-{[7-(2-氟吡啶-3-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
218	352.4	352	1-(4-{[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
219	380.41	380	1-(4-{[7-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
220	363.42	363	1-(4-{[7-(2-甲基吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
221	380.45	380	1-(4-{[7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
222	367.38	367	1-(4-{[7-(2-氟吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
223	435.49	435	1-[4-({7-[2-(吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基}氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
224	367.41	367	1-(4-{[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
225	374.4	374	5-{2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基}吡啶-3-甲腈
226	367.38	367	1-(4-{[7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
227	405.46	405	3-{2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基}-N-甲基苯甲酰胺
228	367.38	367	1-(4-{[7-(3-氟吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氧基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
229	426.5	426	1-[4-({7-[4-(甲基磺酰基)苯基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基}氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0747] 如以下路线中所述制备实施例230-291。

[0748]



[0749] 对于一般的伯胺(组1),步骤1的条件为DMF/DIEA/HBTU/30°C/16小时。

[0750] 对于具有氰基基团的伯胺(组2),步骤1的条件为DMF/DIEA/HATU/60°C/16小时。

[0751] 步骤1:酰胺形成。

[0752] 组1:将胺(150 μ mol, 1.5eq.)置于8mL反应小瓶中,随后向各小瓶中加入300 μ L DMF、500 μ L 2-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸(在DMF中0.2M;100 μ mol, 1.0eq.)、DIEA (70 μ L, 400 μ mol, 4.0eq.)和HBTU (170 μ mol, 1.7eq.)。将小瓶加盖,并在30°C下振荡16小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发。向各小瓶中加入1mL饱和 $NaHCO_3$ 溶液。将所得的混合物用EtOAc (2mL x 3)萃取。将有机层合并,并用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并在减压下蒸发以得到粗品中间体,将其直接在下一步骤中使用。

[0753] 组2:将胺(150 μ mol, 1.5eq.)置于8mL反应小瓶中,随后加入500 μ L 2-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸(在DMF中0.2M;100 μ mol, 1.0eq.)、DIEA (70 μ L, 400 μ mol, 4.0eq.)和300 μ L HATU溶液(在DMF中0.67M;200 μ mol, 2.0eq.)。将小瓶加盖,并在30°C下振荡16小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发。向各小瓶中加入1mL饱和 $NaHCO_3$ 溶液。将所得的混合物用EtOAc (2mL x 3)萃取。将有机层合并,并用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并在减压下蒸发以得到粗品中间体,将其直接在下一步骤中使用。

[0754] 步骤2&3:脱-Boc&脱-SEM。将1.5mL TFA/DCM (1:4, v/v) 分配入包含步骤1的中间体的小瓶中。将小瓶加盖,并在30°C下振荡2小时。将溶剂在减压下蒸发。然后向各小瓶中分配1.2mL $NH_3 \cdot H_2O$ /MeOH (1:2, v/v)。将小瓶加盖,并在30°C下振荡2小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发,以得到步骤2/3的中间体,将其直接用于下一步骤。

[0755] 步骤4:酰基化:将1mL饱和 $NaHCO_3$ 溶液分配入包含步骤2/3的中间体的小瓶中,随后向各小瓶中加入1mL EtOAc和丙烯酰氯(200 μ mol, 2.0eq.)。将小瓶加盖,并在30°C下振荡2小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发,以得到残渣,将其通过制备HPLC纯化,以得到最终产物。

[0756]

实施	MW	MW	名称
----	----	----	----

[0757]

例		(obs)	
230	356.43	357	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
231	398.47	399	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(1-羟基环丁基)甲基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
232	412.49	413	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(1-羟基环戊基)甲基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
233	422.41	423	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
234	418.45	419	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2,2-二氟环戊基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
235	426.52	428	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(1-羟基-3-甲基环戊基)甲基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
236	432.48	433	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(3,3-二氟环己基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
237	400.46	401	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(1R,2R)-2-氟环戊基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
238	418.45	419	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
239	426.52	428	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(3R)-1-羟基-3-甲基环戊基]甲基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
240	424.43	425	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(4,4,4-三氟丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
241	438.45	439	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2R)-4,4,4-三氟-2-甲基丁基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
242	381.44	382	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(3-氰基丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
243	386.43	387	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(3-氟环丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
244	400.46	401	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(1S,3R)-3-氟环戊基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
245	404.42	405	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(3,3-二氟环丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
246	410.4	411	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(3,3,3-三氟丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺

[0758]

247	400.46	401	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(1S,3S)-3-氟环戊基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
248	468.48	469	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2R,3R)-1,1,1-三氟-2-羟基-4-甲基戊-3-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
249	462.5	463	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(3,3-二氟-1-羟基环己基)甲基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
250	444.51	446	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2R)-2-氟-1-羟基环己基]甲基}-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
251	400.46	401	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(1R,2S)-2-氟环戊基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
252	468.48	469	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2S,3S)-1,1,1-三氟-2-羟基-4-甲基戊-3-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
251b	426.52	428	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[1-(1-羟基环丁基)丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
252b	462.5	463	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
253	438.45	439	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
254	444.51	446	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2S)-2-氟-1-羟基环己基]甲基}-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
255	400.46	401	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(1R,3S)-3-氟环戊基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
256	432.48	433	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2,2-二氟环己基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
257	506.61	508	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2S)-1-[(2S)-2-氰基吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
258	492.58	494	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2S)-1-[(2S)-2-氰基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
259	418.45	419	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(3,3-二氟环戊基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
260	451.58	453	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(8-氰基辛基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
261	367.41	368	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-氰基乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺

[0759]

262	435.53	437	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(1S,3S)-3-(氰基甲基)环己基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
263	395.47	396	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2R)-1-氰基丁-2-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
264	438.49	439	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-{(2S)-1-[(2-氰基乙基)氨基]-1-氧代丙-2-基}-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺

[0760] 将实施例265-289根据实施例230-291 (组1的胺) 的路线和操作进行制备。

[0761]

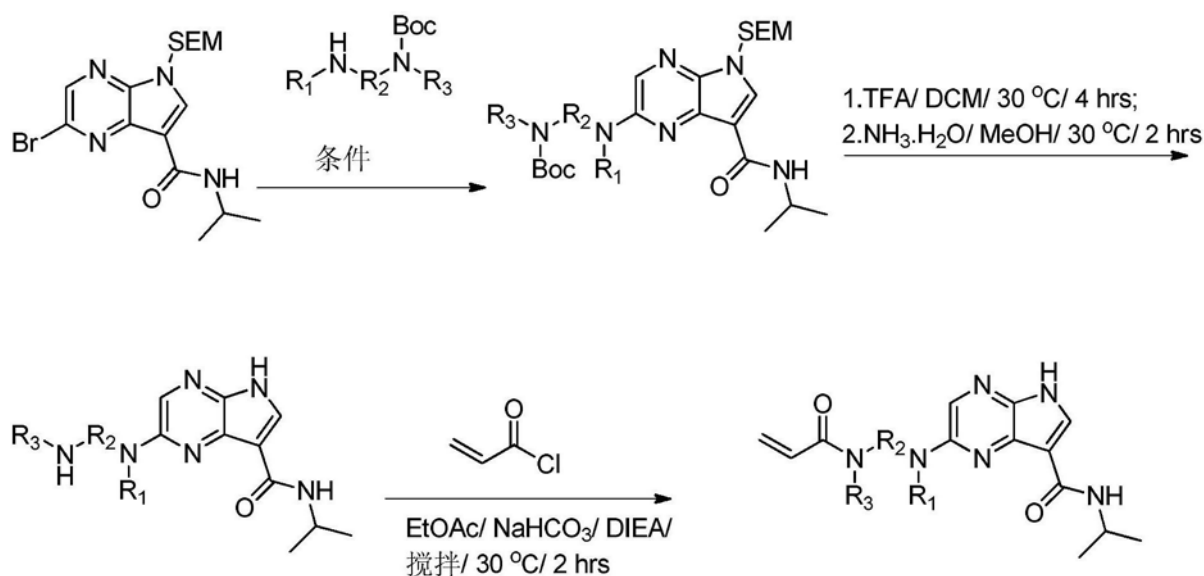
实 施 例	Mw	Mw obs	名称
265	356.43	357	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
266	370.46	371	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
267	384.48	385	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2S)-戊-2-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
268	386.46	387	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
269	370.46	371	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
270	396.5	397	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(环戊基甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
271	384.48	385	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2,2-二甲基丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
272	370.46	371	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-甲基丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
273	396.37	397	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
274	384.48	385	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2R)-戊-2-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
275	372.43	373	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-甲氧基乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
276	384.48	385	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2-甲基丁-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
277	386.46	387	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
278	396.5	397	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-环己基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
279	370.46	371	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-甲基-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-

[0762]

			甲酰胺
280	368.44	369	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-环丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
281	380.45	381	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
282	392.41	393	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(2,2-二氟丙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
283	382.47	383	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-环戊基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
284	354.41	355	1-(4-{[7-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
285	370.46	371	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2S)-丁-2-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
286	368.44	369	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-环丙基-N-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
287	368.44	369	1-(4-{[7-(吡咯烷-1-基羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基]氨基}哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
288	382.47	383	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-(1-环丙基乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
289	370.46	371	2-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基]-N-[(2R)-丁-2-基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺

[0763] 如以下路线中所述制备实施例290-328。

[0764]



[0765] 组1:对于一般的胺,步骤1的条件为二氧杂环己烷/Pd₂(dba)₃/Xphos/Cs₂CO₃/N₂/120 °C/16小时。组2:对于有空间要求的肿胺,步骤1的条件为甲苯/Pd₂(dba)₃/Ruphos/t-BuONa/N₂/65 °C/2天。

[0766] 步骤1:N-置换.组1:将胺(195 μ mol, 1.5eq.)置于8ml反应小瓶中。在N₂下,将1000 μ l 2-溴-N-异丙基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(在二氧杂环己烷中0.13M;130 μ mol, 1.0eq.)溶液分配入各小瓶,随后分配入Cs₂CO₃(81.9mg, 260 μ mol, 2.0eq.)、Pd₂(dba)₃(11.9mg, 13 μ mol, 0.1eq.)和Xphos(6.2mg, 13 μ mol, 0.1eq.)。将小瓶加盖,并在120℃下振荡16小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发以获得残渣。将粗产物用H₂O(1mL)洗涤,并用EtOAc(1mL x 3)萃取。将有机层合并,并用Na₂SO₄干燥。将滤液浓缩,以得到步骤1的粗品中间体,将其直接用于下一步骤。

[0767] 组2:将胺(195 μ mol, 1.5eq.)置于8ml反应小瓶中。在N₂下,将1000 μ l 2-溴-N-异丙基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(在甲苯中0.1M;130 μ mol, 1.0eq.)溶液加入各小瓶,随后加入t-BuONa(24.9mg, 260 μ mol, 2.0eq.)和Pd₂(dba)₃(11.9mg, 13 μ mol, 0.1eq.)以及Ruphos(6.0mg, 13 μ mol, 0.1eq.)。将小瓶加盖,并在65℃下振荡2天。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发,以得到残渣。将粗产物用H₂O(1mL)洗涤,并用EtOAc(1mL x 3)萃取。将有机层合并,并用Na₂SO₄干燥。将滤液浓缩,以得到步骤1的粗品中间体,将其直接用于下一步骤。

[0768] 步骤2&3:脱保护(脱-Boc&脱-SEM)。将1mL TFA/DCM(1:7, v/v)溶液分配入包含步骤1的中间体的小瓶中。将小瓶加盖,并在30℃下振荡4小时。将溶剂在减压下蒸发。向各小瓶中分配1.2mL NH₃·H₂O/MeOH(1:3, v/v)溶液。将小瓶加盖,并在30℃下振荡2小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发,以得到步骤2的中间体。

[0769] 步骤4:酰基化。将五百(500) μ l EtOAc分配入包含步骤2的中间体(130 μ mol, 1.0eq.)的各小瓶中,随后分配入500 μ l饱和NaHCO₃溶液、丙烯酰氯(195 μ mol, 1.5eq.)和DIEA(390 μ mol, 3.0eq.)。将小瓶加盖,并在30℃下搅拌2小时。在通过LC-MS认为反应完成后,将溶剂在减压下蒸发,以得到残渣,将其通过制备HPLC纯化以得到最终产物。

[0770]

实施例	MW	MW (obs)	名称
290	342.4	343	2-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
291	374.42	375	2-[[[(3R,4R)-1-丙烯酰基-3-氟哌啶-4-基]氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
292	368.44	369	2-[(1R,4R)-5-丙烯酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
293	370.46	371	2-(4-丙烯酰基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
294	384.48	385	2-[(3R)-4-丙烯酰基-3-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
295	356.43	357	2-[(3S)-4-丙烯酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
296	368.44	369	2-(2-丙烯酰基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
297	356.43	357	2-[(2S)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
298	370.46	371	2-[(2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
299	370.46	371	2-[(3S)-4-丙烯酰基-3-乙基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
300	354.41	355	2-[(1S,4S)-5-丙烯酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
301	368.44	369	2-[(1R,5S)-8-丙烯酰基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺

[0771]

302	386.46	387	2-[[(3S,4R)-1-丙烯酰基-3-甲氧基哌啶-4-基]氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
303	398.51	400	2-[(3S)-4-丙烯酰基-3-(2-甲基丙基)哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
304	368.44	369	2-[(1S,4S)-5-丙烯酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
305	386.46	387	2-[[(3R,4R)-1-丙烯酰基-3-甲氧基哌啶-4-基]氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
306	370.46	371	2-[(3R,5S)-4-丙烯酰基-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
307	356.43	357	2-[(2R)-4-丙烯酰基-2-甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
308	368.44	369	2-(5-丙烯酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
309	382.47	383	2-[(2R)-4-丙烯酰基-2-环丙基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
310	354.41	355	2-(6-丙烯酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
311	370.46	371	2-[(3R)-4-丙烯酰基-3-乙基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
312	370.46	371	2-(4-丙烯酰基-2,2-二甲基哌嗪-1-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
313	368.44	369	2-(7-丙烯酰基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
314	382.47	383	2-[(2S)-4-丙烯酰基-2-环丙基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
315	382.47	383	2-[[(3-内)-8-丙烯酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
316	370.46	371	2-[(2S,5S)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
317	386.46	387	2-[[(3R,4S)-1-丙烯酰基-3-甲氧基哌啶-4-基]氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
318	370.46	371	2-[(1-丙烯酰基-4-甲基哌啶-4-基)氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
319	382.47	383	2-[[(3-外)-8-丙烯酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
320	374.42	375	2-[[(3S,4R)-1-丙烯酰基-3-氟哌啶-4-基]氨基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
321	370.46	371	2-[(2R)-4-丙烯酰基-2-乙基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
322	368.44	369	2-(6-丙烯酰基-1-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
323	384.48	385	2-[(2S)-4-丙烯酰基-2-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
324	384.44	385	2-(7-丙烯酰基-3-氧杂-7,9-二氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
325	370.46	371	2-[(2S)-4-丙烯酰基-2-乙基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
326	370.46	371	2-[(2R,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
327	370.46	371	2-[(2R,5S)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺
328	370.46	371	2-[(2R,6S)-4-丙烯酰基-2,6-二甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺

[0772] 制备329:2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪.

[0773] 如W02010/063634中所记载制备。

[0774] 制备330:2-溴-N-异丙基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺。

[0775] 如Journal of Medicinal Chemistry,56(4),1677-1692(2013)中所记载制备。

[0776] 制备331:2-溴-N-(叔丁基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺。

[0777] 如Journal of Medicinal Chemistry,56(4),1677-1692(2013)中所记载制备。

[0778] 制备332:2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸。

[0779] 如Journal of Medicinal Chemistry,56(4),1677-1692(2013)中所记载制备。

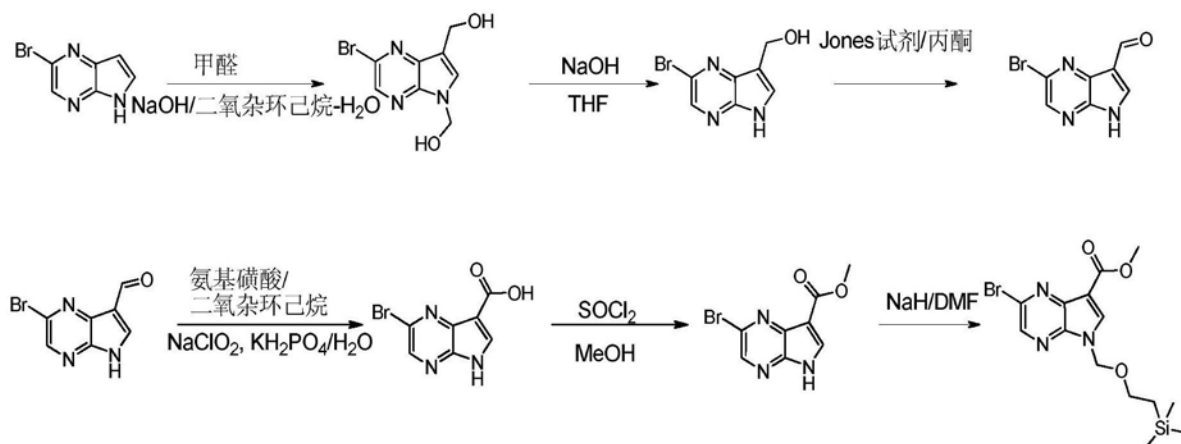
[0780] 制备333:2-溴-7-碘-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。

[0781] 步骤1.2-溴-7-碘-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪.在室温下,向2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(8g,40.4mmol)在DMF(160mL)中的溶液加入N-碘代琥珀酰亚胺(11.8g,3.6mmol),并将其搅拌1h。TLC(石油醚:EtOAc,2:1)表明反应完成。将反应混合物用水(500mL)稀释,并用EtOAc(300mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并用Na₂SO₄干燥。过滤后,将溶剂在减压下移除,以得到褐色固体形式的2-溴-7-碘-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(26.1g,100%) (包含一些DMF)。

[0782] 步骤2.2-溴-7-碘-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪.在0℃下,向NaH(4.83g,120.83mmol)在DMF(100mL)中的悬浮液滴加化合物2(26.1g,80.56mmol)在DMF(200mL)中的溶液,并将其在该温度下搅拌20min。然后在0℃下滴加sem-Cl(16.14g,96.67mmol),并温热至室温持续1小时。TLC(石油醚/EtOAc,2:1)表明反应完成。将反应混合物缓慢倒入冰-水(300mL)中。将混合物用EtOAc(200mL x 4)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,并用Na₂SO₄干燥。过滤后,将溶剂在减压下移除,并用快速柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯,4:1)纯化,以得到黄色固体形式的产物(13g,36%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ:8.33(s,1H),7.76(s,1H),5.62(s,2H),3.55-3.48(m,2H),0.94-0.88(m,2H),-0.05(s,9H)。LCMS(M+H) 455.7。

[0783] 制备334:2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯。

[0784]



[0785] 步骤1. (2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5,7-二基) 二甲醇. 在室温下, 向2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪 (116.5g, 589mmol) 在二氧杂环己烷 (1.75L) 中的搅拌的溶液滴加NaOH水溶液 (590mL, 1175mmol, 2M), 然后在室温下, 向所述混合物中加入甲醛 (481mL, 5884mmol, 37%水溶液)。在此之后, 将所得的混合物在室温下搅拌18小时。TLC (石油醚/EtOAc, 2:1) 表明原料被完全消耗。将三个批次合并以一起后处理。将反应混合物蒸发以移除大部分的溶剂。将残渣用2M HCl中和, 并用EtOAc (1L x 3) 萃取, 将合并的有机层用水 (1mL) 和盐水 (1mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩至干燥, 将其用MTBE研磨以得到黄色固体形式的 (2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5,7-二基) 二甲醇 (450g, 95.5%)。

[0786] 步骤2. (2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基) 甲醇. 在室温下, 向 (2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5,7-二基) 二甲醇 (150g, 586mmol) 在THF (1.5L) 中的悬浮液滴加NaOH (70.3g, 1758mmol) 在H₂O (880mL) 中的溶液。加入后, 将所得的混合物在室温下搅拌18小时。HNMR表明约18%的原料剩余。将反应混合物在室温下搅拌48小时。HNMR表明原料被完全消耗。将三个批次合并以一起后处理。将反应混合物蒸发以移除大部分THF。将水性残渣用2M HCl酸化至pH=3~4, 并用EtOAc (3mL x 3) 萃取, 将合并的有机层用水 (3L) 和盐水 (3L) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 以得到黄色固体形式的 (2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基) 甲醇 (381g, 96%), 将其在未纯化下用于下一步骤。

[0787] 步骤3. 2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲醛. 在低于10℃下, 向 (2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基) 甲醇 (127g, 562mmol) 在丙酮 (2.5L) 中的悬浮液滴加Jones试剂 (253mL, 674mmol, 2.67M)。加入后, 将所得的混合物在室温下搅拌50分钟, 在此期间悬浮液变得澄清, 然后褐色固体沉淀。将三个批次合并以一起后处理。将反应混合物用i-PrOH (60mL) 猝灭并过滤, 将滤饼用丙酮 (1L x 2) 洗涤, 将合并的滤液蒸发, 以得到黄色固体形式的2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲醛 (320g, 84.4%)。(通过将浓H₂SO₄ (184mL) 小心地加入CrO₃ (213.6g) 然后用H₂O稀释至800mL来制备Jones试剂的储备液 (2.67M)。

[0788] 步骤4. 2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸. 在低于0℃下, 在40分钟的时间内, 向2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲醛 (75g, 333mmol) 和氨基磺酸 (163g, 1667mmol) 在二氧杂环己烷-H₂O (1.5L, 4:1, v/v) 中的搅拌的溶液滴加NaClO₂ (36.4g, 400mmol) 和KH₂PO₄ (227g, 1667mmol) 在H₂O (0.5L) 中的溶液。加入后, 将所得的混合物在室温下搅拌18小时。TLC (石油醚/EtOAc, 1:1) 表明原料被完全消耗。将两个批次合并以一起后处理。将反应混合

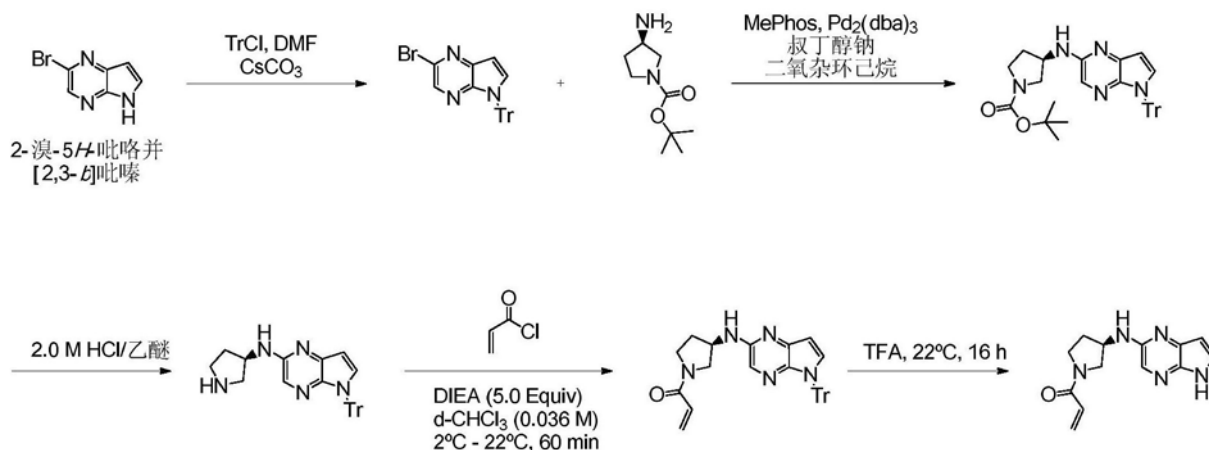
物在EtOAc (2L) 和水 (1L) 之间分配,进一步用EtOAc (1.5L) 萃取。将合并的有机层用水 (1L) 和盐水 (1L) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到黄色固体形式的2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸 (120g, 75%)。

[0789] 步骤5. 2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯. 在40分钟的时间内,向2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸 (145g, 602mmol) 在MeOH (1.5L) 中的0℃悬浮液滴加SOCl₂ (93g, 781mmol)。加入后,将所得的混合物加热至回流,持续4小时,在此时间内悬浮的溶液变得澄清,然后黄色固体沉淀。TLC (石油醚/EtOAc, 1:1) 表明原料被完全消耗。将反应混合物蒸发至干燥,将其用MTBE研磨,以得到黄色固体形式的2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯 (109g, 71%)。

[0790] 步骤6. 2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯. 向NaH (11.9g, 297mmol, 在油中60%) 在DMF (500mL) 中的0℃悬浮液中分批加入2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯 (55g, 228mmol)。加入后,将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。然后在低于0℃下,向所述混合物中滴加SEMCl (49.3g, 251mmol)。在此之后,将所得的混合物在室温下搅拌3小时。TLC (石油醚/EtOAc, 1:1) 表明原料被完全消耗。将两个批次合并以一起后处理。将反应混合物倒入冰-水 (1.5L) 中,然后用EtOAc (1.5Lx3) 萃取。将合并的有机层用水 (2L) 和盐水 (1.5Lx3) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩至干燥。将残渣用MTBE研磨以得到白色固体形式的2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯 (105g, 59.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.90-8.85 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (t, J=8.0Hz, 2H), 0.83 (t, J=7.8Hz, 2H), -0.05-0.14 (m, 9H)。

[0791] 实施例335: (R)-1-(3-((5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0792]



[0793] 步骤1. 2-溴-5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪. 在40℃下,将2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪 (725mg, 3.66mmol) 和碳酸铯 (3250mg, 9.95mmol) 在DMF (20.0mL) 中的溶液用三苯甲基氯 (925mg, 3.32mmol) 处理。2小时后,将反应混合物冷却至环境温度,并倒入水 (150mL) 中。将混合物过滤,并将滤饼用水 (250mL) 研磨1小时。将固体分离,并从热乙醇中重结晶,以得到无色结晶固体形式的2-溴-5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪 (750mg, 52%)。LC/MS (M+H) 440.16。

[0794] 步骤2. (R)-3-((5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯. 在氮气下, 将(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(850mg, 4.5mmol)、2-溴-5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(1000mg, 2.3mmol)、脱气的二氧杂环己烷(9.0mL)、叔丁醇钠(500mg, 5.2mmol)、Pd₂(dba)₃(35mg, 0.23mmol)和MePhos(85mg, 0.23mmol)的溶液加热至125℃. 90分钟后, 将反应混合物通过Celite™的薄垫过滤, 并将溶剂真空移除。将所得的粗品油在100mL的1:1EtOAc:水中溶解, 并将有机层萃取。将水层用EtOAc(2×50mL)反萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过柱色谱法纯化以得到无色固体形式的(R)-3-((5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(520mg, 42%)。LC/MS (M+H) 546.39.

[0795] 步骤3. (R)-N-(吡咯烷-3-基)-5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺. 将(R)-3-((5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(250mg, 0.46mmol)的溶液用2.0M HCl/乙醚(10mL)处理, 并超声处理15分钟。然后将反应混合物在环境温度下搅拌3小时, 并将溶剂真空移除, 以得到HCl盐形式的(R)-N-(吡咯烷-3-基)-5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺(221mg, 100%)。LC/MS (M-H) 446.33.

[0796] 步骤4. (R)-1-(3-((5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮. 将(R)-N-(吡咯烷-3-基)-5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺(220mg, 0.47mmol)在无水氯仿(10.0mL)中的溶液用Hunig氏碱(0.4mL, 3.0mmol)处理, 冷却至2℃, 并用滴加的丙烯酰氯(0.38mL, 0.47mmol)在无水氯仿(2.0mL)中的溶液处理。30分钟后, 将反应混合物温热至环境温度, 并将其搅拌1小时, 然后将其冷却至2℃, 并用10%碳酸氢钠(15mL)猝灭。将有机层萃取, 并将水层用氯仿(2×10mL)反萃取。将有机层合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过柱色谱法纯化以得到无色固体形式的(R)-1-(3-((5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(221mg, 97%)。LC/MS (M+H) 500.35.

[0797] 步骤5. (R)-1-(3-((5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮. 将(R)-1-(3-((5-三苯甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(221mg, 0.5mmol)在TFA(4.9mL)中的溶液在环境温度下搅拌22小时。真空浓缩, 并通过柱色谱法纯化以得到无色固体形式的(R)-1-(3-((5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(107mg, 84%)。LC/MS (M+H) 258.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.41 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.59-5.54 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.15-6.09 (m, 1H), 5.65-5.59 (m, 1H), 4.45-4.01 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.70-3.44 (m, 3H), 2.22-1.86 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 1H).

[0798] 实施例336: (S)-1-(3-((5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮.

[0799] 除了在步骤2中使用(S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯, 如实施例173中制备。

[0800] LC/MS (M+H) 258.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.41 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.59-5.54 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.15-6.09 (m, 1H), 5.65-5.59 (m, 1H), 4.45-4.01 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.70-3.44 (m, 3H), 2.22-1.86 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 1H).

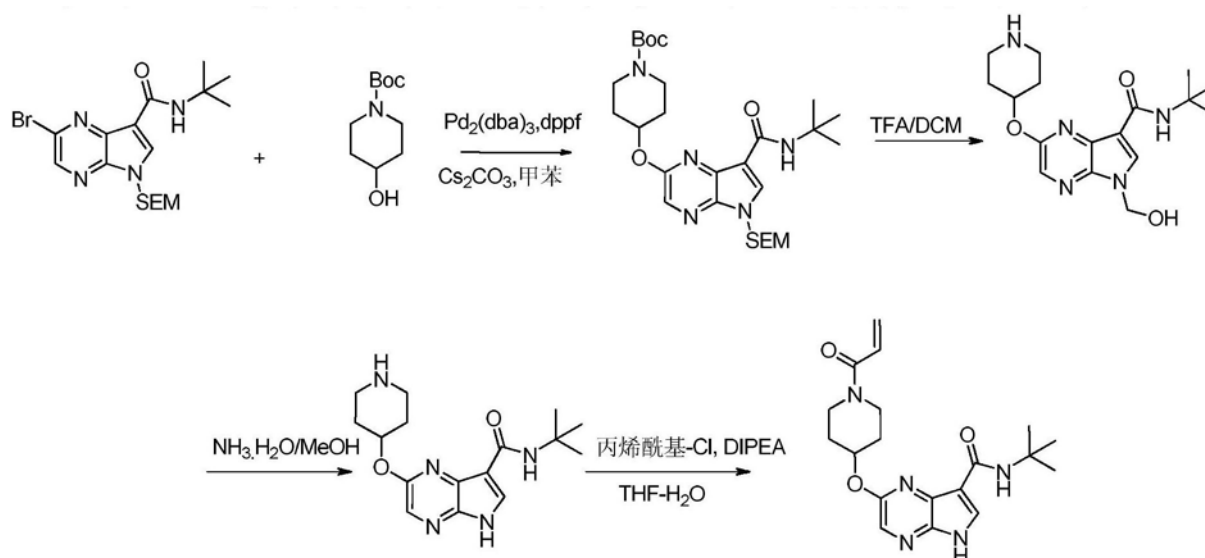
[0801] 实施例337: 1-(3-((5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-

烯-1-酮。

[0802] 除了在步骤2中使用3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯,如实施例173中制备。LC/MS (M+H) 244.3. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (bs, 1H), 6.36-6.29 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.11-6.06 (m, 1H), 5.65-5.62 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 2H), 4.68-3.75 (m, 3H)。

[0803] 实施例338: 2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺。

[0804]



[0805] 步骤1. 4-((7-(叔丁基氨基甲酰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯. 在室温下,向2-溴-N-(叔丁基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(200mg, 0.468mmol)在10mL甲苯中的溶液加入4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(188mg, 0.935mmol)和 Cs_2CO_3 (305mg, 0.935mmol)。将混合物脱气,并用 N_2 吹洗数次。快速加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.0468mmol)和dppf(34mg, 0.06mmol),并如之前将烧瓶脱气,并用 N_2 吹洗数次。加入后,将混合物加热至100℃过夜。TLC(石油醚:EtOAc, 4:1)表明2-溴-N-(叔丁基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺被完全消耗。将所得的混合物冷却至环境温度,并将混合物用 H_2O (30mL)稀释。将水性混合物用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过色谱法(二氧化硅,石油醚:EtOAc, 10:1-1:2)纯化,以得到油形式的4-((7-(叔丁基氨基甲酰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(160mg, 62.7%)。

[0806] 步骤2. N-(叔丁基)-5-(羟甲基)-2-(哌啶-4-基氧基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺. 在室温下,将4-((7-(叔丁基氨基甲酰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(160mg, 0.29mmol)在TFA/DCM(1mL/7mL, 1:7, v/v)的混合溶液中溶解。将混合物在室温下搅拌过夜。LC-MS表明大部分的4-((7-(叔丁基氨基甲酰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯被消耗。将所得的混合物真空浓缩,并用DCM冲洗

(chase) 数次, 以得到油形式的粗品N-(叔丁基)-5-(羟甲基)-2-(哌啶-4-基氧基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(200mg, ~0.29mmol)的TFA盐, 将其在未进一步处理下用于下一步骤。LC/MS (M+H) 348.2.

[0807] 步骤3. N-(叔丁基)-2-(哌啶-4-基氧基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺. 在室温下, 将N-(叔丁基)-5-(羟甲基)-2-(哌啶-4-基氧基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺的TFA盐(200mg, ~0.29mmol)在 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1.8mL/5.4mL, 1:3, v/v)的混合溶液中溶解。将混合物在室温下搅拌2小时。TLC (DCM/MeOH, 10:1)表明原料被消耗。将所得的混合物真空蒸发, 并用DCM冲洗数次, 以得到油形式的粗品N-(叔丁基)-2-(哌啶-4-基氧基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(160mg, ~0.29mmol), 将其在未进一步处理下用于下一步骤。LC/MS (M+H) 318.2.

[0808] 步骤4. 2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺. 在室温下, 向N-(叔丁基)-2-(哌啶-4-基氧基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(80mg, ~0.145mmol)在THF/ H_2O (2mL/2mL, 1:1, v/v)的混合溶液中的溶液滴加DIPEA (56mg, 0.435mmol)。然后将混合物冷却至0℃, 并滴加丙烯酰氯(26mg, 0.29mmol)。加入后, 将混合物在0℃下搅拌2小时。TLC (DCM/MeOH, 10:1)表明反应完成。向混合物中加入10mL H_2O , 并将水性混合物用乙酸乙酯(10mL x 2)萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将所得的残渣通过制备-HPLC纯化, 以得到白色固体形式的2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(总共30mg, 3步30%)。LC/MS (M+H) 372.2. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.114 (s, 1H), 7.981 (s, 1H), 7.790 (s, 1H), 6.870-6.802 (m, 1H), 6.126-6.078 (m, 1H), 5.688-5.656 (m, 1H), 5.236-5.217 (m, 1H), 3.946 (s, 2H), 3.461 (m, 3H), 2.080 (m, 2H), 1.838-1.722 (m, 2H), 1.428 (s, 9H)。

[0809] 实施例339: 2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-N-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺。

[0810] 除了在第一步中使用2-溴-N-异丙基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺, 如实施例176中制备: ((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺。LC/MS (M+H) 358.2. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15-1.38 (m, 6H) 1.74 (br. s., 2H) 2.13 (br. s., 2H) 3.41-3.60 (m, 2H) 3.84-4.28 (m, 3H) 5.25 (dt, $J=8.09, 4.11\text{Hz}$, 1H) 5.59-5.80 (m, 1H) 6.13 (dd, $J=16.69, 2.38\text{Hz}$, 1H) 6.87 (dd, $J=16.69, 10.42\text{Hz}$, 1H) 7.78 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H) 7.95-8.07 (m, 1H) 8.13-8.32 (m, 1H) 11.76-12.61 (m, 1H)。

[0811] 实施例341: 2-(((2S,4S)-1-丙烯酰基-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺。

[0812] 实施例342: 2-(((2R,4R)-1-丙烯酰基-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺。

[0813] 步骤1. (2S,4S)-4-((7-(叔丁基氨基甲酰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯. 在室温下, 向2-溴-N-(叔丁基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(250mg, 0.58mmol)在15mL甲苯中的溶液加入(2S,4S)-4-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(250mg, 1.17mmol)和 Cs_2CO_3 (381mg, 1.17mmol)。将混合物脱气, 并用 N_2 吹洗数次。加入 Pd_2

(dba)₃ (55mg, 0.058mmol) 和dppf (40mg, 0.075mmol), 并将烧瓶脱气, 并如之前用N₂吹洗数次。将混合物加热至100℃过夜。TLC (石油醚/EtOAc, 2:1) 表明原料被完全消耗。将所得的混合物冷却至环境温度, 并将混合物用H₂O (30mL) 稀释。将水性混合物用乙酸乙酯 (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过色谱法 (二氧化硅, 石油醚/EtOAc, 10:1至1:2) 纯化, 以得到油形式的 (2S, 4S)-4-((7-(叔丁基氨基甲酰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (308mg, 95%)。

[0814] 步骤2. N-(叔丁基)-2-(((2S, 4S)-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺. 在室温下, 将 (2S, 4S)-4-((7-(叔丁基氨基甲酰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (345mg, 0.616mmol) 在TFA/DCM (1mL/7mL, 1:7, v/v) 的混合溶液中溶解。将混合物在室温下搅拌过夜。LC-MS表明原料被消耗。将所得的混合物真空蒸发, 并用DCM冲洗数次, 以得到油形式的粗品N-(叔丁基)-5-(羟甲基)-2-(((2S, 4S)-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺的TFA盐 (500mg, ~0.616mmol), 将其在未进一步后处理下用于下一步骤。LC/MS (M+H) 361.2.

[0815] 在室温下, 将N-(叔丁基)-5-(羟甲基)-2-(((2S, 4S)-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺的TFA盐 (500mg, ~0.616mmol) 在NH₃·H₂O/MeOH (3mL/9mL, 1:3, v/v) 中的混合溶液溶解。将混合物在室温下搅拌2小时。LC-MS表明原料被消耗。将所得的混合物真空蒸发, 并用DCM冲洗数次, 以得到油形式的粗品N-(叔丁基)-2-(((2S, 4S)-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 (500mg, ~0.616mmol), 将其在未进一步处理下用于下一步骤。LC/MS (M+H) 331.2.

[0816] 步骤3. 外消旋-2-(((2S, 4S)-1-丙烯酰基-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺. 在室温下, 向N-(叔丁基)-2-(((2S, 4S)-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 (500mg, ~0.616mmol) 在THF/H₂O (8mL, 1:1, v/v) 中的混合溶液滴加DIPEA (232mg, 1.8mmol)。然后将混合物冷却至0℃, 并在0℃下滴加丙烯酰氯 (108.6mg, 1.2mmol)。加入后, 将混合物温热至环境温度, 并搅拌2小时。TLC (DCM/MeOH, 10:1) 表明反应完成。将混合物用10mL H₂O稀释, 并用乙酸乙酯 (10mL x 2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将所得的残渣通过制备-HPLC纯化, 以得到白色固体形式的外消旋-2-(((2S, 4S)-1-丙烯酰基-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺 (总共32mg, 3步14%)。LC/MS (M+H) 385.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.776 (s, 1H), 8.107 (s, 1H), 7.999-7.991 (d, 1H), 7.673 (s, 1H), 6.622-6.554 (m, 1H), 6.352-6.306 (m, 1H), 5.729-5.698 (m, 1H), 4.596-4.582 (d, 2H), 4.240-4.191 (m, 2H), 3.333-3.273 (m, 1H), 2.176-2.090 (m, 2H), 1.970-1.925 (m, 2H), 1.503 (s, 9H) 1.407-1.390 (d, 3H)。

[0817] 步骤4. 2-(((2S, 4S)-1-丙烯酰基-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺和2-(((2R, 4R)-1-丙烯酰基-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺. 将外消旋-2-(((2S, 4S)-1-丙烯酰基-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺通过手性SFC (21x250ChiralPak IA, CO₂/EtOH) 纯化, 以得到两个峰, 将其任意地指定绝对立体化学。

[0818] 峰1:2-((2S,4S)-1-丙烯酰基-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺.LC/MS (M+H) 385.2.

[0819] 峰2:2-((2R,4R)-1-丙烯酰基-2-甲基哌啶-4-基)氨基)-N-(叔丁基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺.LC/MS (M+H) 385.2.

[0820] 实施例343:2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(丙-2-炔-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺.步骤1.4-((7-(丙-2-炔-1-基氨基甲酰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯.在0℃下,向化合物2-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸(3g,6.1mmol)在50mL DMF中的搅拌的溶液加入HATU(2.78g,7.32mmol)。加入后,将混合物在室温下搅拌20分钟。然后分开加入化合物丙-2-炔-1-胺(0.67g,12.2mmol)和Et₃N(1.23g,12.2mmol)。加入后,将混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS表明酸被完全消耗。向混合物中加入H₂O(70mL),并将水性混合物用乙酸乙酯(50mL x 4)萃取。将有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥,并将溶剂真空移除。将粗产物通过柱色谱法(二氧化硅,EtOAc/Hep)纯化,以得到黄色固体形式的4-((7-(丙-2-炔-1-基氨基甲酰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.7g,83%)。

[0821] ¹H NMR(400MHz,CHCl₃-d) δ-0.07--0.05(m,7H) 0.85-0.95(m,2H) 1.48(s,9H) 1.66(br s,6H) 2.16(d,J=9.54Hz,2H) 2.29(t,J=2.51Hz,1H) 2.94-3.06(m,2H) 3.47-3.56(m,3H) 4.01(br s,1H) 4.12(d,J=7.28Hz,2H) 4.32(d,J=2.01Hz,2H) 4.50-4.62(m,1H) 5.55(s,2H) 7.66(s,1H) 8.04(s,1H) 8.39(t,J=4.89Hz,1H)。

[0822] 步骤2.5-(羟甲基)-2-(哌啶-4-基氨基)-N-(丙-2-炔-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺.将4-((7-(丙-2-炔-1-基氨基甲酰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.2g,4.16mmol)在无水DCM(10mL)中的溶液于冰-甲醇浴中冷却至-5℃。然后滴加TFA(20mL)。滴加后,移除冷却浴,并将所得的溶液在室温下搅拌2小时。LC-MS表明反应完全。将反应溶液浓缩以移除大部分的DCM和TFA。然后加入MeOH(10mL),并将所得的溶液再次浓缩,并在高真空下干燥,以得到黄色固体/油形式的5-(羟甲基)-2-(哌啶-4-基氨基)-N-(丙-2-炔-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺的TFA盐(3.57g,>100%)。LC/MS (M+H) = 329.0。

[0823] 步骤3.2-(哌啶-4-基氨基)-N-(丙-2-炔-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺.在室温下,向5-(羟甲基)-2-(哌啶-4-基氨基)-N-(丙-2-炔-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺的TFA盐(3.57g,粗品)在无水MeOH(20mL)中的搅拌的溶液分批加入K₂CO₃(5.7g,41.6mmol)。加入后,将所得的混合物在室温下搅拌2小时。LC-MS表明反应完全。将反应悬浮液过滤,并将滤液浓缩以得到粗品2-(哌啶-4-基氨基)-N-(丙-2-炔-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(4.47g,>100%)。LC/MS (M+H) = 299.2

[0824] 步骤4.2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(丙-2-炔-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺。

[0825] 向2-(哌啶-4-基氨基)-N-(丙-2-炔-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(4.49g,粗品,4.16mmol)在THF/H₂O(20mL/20mL,V/V=1:1)中的溶液滴加DIPEA(2.7mL,20.8mmol)。将所得的混合物冷却至0℃,并在0℃下滴加丙烯酰氯(376mg,4.16mmol)。加入

后,将混合物在0℃下搅拌1小时。LC-MS表明约20%的原料剩余。在0-5℃下加入另外的丙烯酰氯(376mg),然后在所述温度下搅拌0.5h。LC-MS表明大部分的原料被消耗。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机相合并,并将其用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得的残渣用过制备HPLC纯化,以得到灰白色固体形式的2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-N-(丙-2-炔-1-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺(9mg)。LC/MS (M+H) = 353.0

[0826] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 1.48-1.62 (m, 2H) 2.24 (t, J = 14.18Hz, 2H) 2.87 (t, J = 2.51Hz, 1H) 3.07-3.22 (m, 1H) 3.45 (br. s., 1H) 4.08-4.23 (m, 2H) 4.30 (d, J = 2.26Hz, 2H) 4.50 (d, J = 13.55Hz, 1H) 5.77 (dd, J = 10.54, 2.01Hz, 1H) 6.23 (dd, J = 16.81, 2.01Hz, 1H) 6.84 (dd, J = 16.81, 10.79Hz, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) .

[0827] 制备344: 2-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸.

[0828] 步骤1.2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯. 将2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸(50g, 134.8mmol)、K₂CO₃(28g, 202.2mmol)和碘甲烷(34.5g, 242.9mmol)在DMF(1200mL)中的混合物于35℃下加热2h。将混合物冷却至室温,用水(500mL)稀释,并将混合物用乙酸乙酯(800mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(2000mL x 1)和盐水(1000mL x 1)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到黄色固体形式的2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯(49g, 94.4%)。LC/MS (M+H) = 387.9.

[0829] 步骤2.2-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯. 在室温下,向2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯(39g, 101.3mmol)在780mL甲苯中的溶液加入4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(30.4g, 151.9mmol)和Cs₂CO₃(66g, 202.6mmol)。将混合物脱气,并用N₂吹洗数次,随后加入Pd₂(dba)₃(9.3g, 10.13mmol)和dppf(7.3g, 13.17mmol)。随后将混合物脱气,并如之前用N₂吹洗数次。将所得的混合物加热至80℃,并在该温度下于N₂下搅拌过夜。TLC(石油醚:EtOAc=4:1)表明2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯被完全消耗。将所得的混合物冷却至环境温度,并加入H₂O(400mL)。将水性混合物用EtOAc(300mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过色谱柱(二氧化硅,石油醚:EtOAc,10:0至10:3)纯化,以得到黄色固体形式的2-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯(50g, 78%)。

[0830] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.09 (s, 9H) 0.81 (t, J = 7.91Hz, 2H) 1.42 (s, 9H) 1.94-2.01 (m, 3H) 2.96 (br. s., 2H) 3.52 (t, J = 8.03Hz, 2H) 3.77 (s, 3H) 3.84-3.96 (m, 3H) 5.54 (s, 2H) 6.86 (d, J = 7.28Hz, 1H) 7.73 (s, 1H) 8.29 (s, 1H)

[0831] 步骤3.2-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸. 向2-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯(50g, 99mmol)在THF(1000mL)中的溶液加入1M NaOH水溶液(396mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC(PE/EA=2:1)表明大部分的2-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸甲酯剩余。将反应混合物加热至45℃持续3

小时。TLC (PE/EA=2:1) 仍表明酯剩余。将反应混合物加热至60℃过夜。LC-MS表明约15%的酯剩余。向反应混合物中加入NaOH (7.9g, 198mmol) 在H₂O (200mL) 中的溶液。将反应混合物加热至回流。LC-MS表明约8%的酯剩余。冷却至室温后, 将大部分的THF移除, 并且在此期间形成绿色固体。将混合物过滤, 并得到45g淡绿色固体。将该固体用HCl (在H₂O中2M) 酸化至pH=4~5, 并用乙酸乙酯 (400mL×3) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩, 以得到黄色固体形式的2-((1-(叔丁氧羰基) 哌啶-4-基) 氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸(总共29.1g, 3步44%)。

[0832] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm=0.04 (s, 8H) 0.89-0.95 (m, 2H) 1.48 (s, 9H) 2.11 (d, J=11.29Hz, 2H) 2.94-3.05 (m, 3H) 3.53-3.60 (m, 2H) 3.97 (br.s., 1H) 4.08 (br.s., 2H) 4.71 (br.s., 1H) 5.58 (s, 2H) 7.72 (s, 1H) 8.05 (s, 1H)

[0833] 生物学评价

[0834] 4μm或1mM ATP下的JAK Caliper酶测定

[0835] 将测试品溶于二甲亚砜(DMSO)中至30mM的储备浓度。在DMSO中产生11点半对数连续稀释液, 最高浓度为600μM。测试化合物板还包含阳性对照组孔, 其含有已知的抑制剂以定义100%抑制作用, 以及含有DMSO以定义无抑制作用的阴性对照组孔。将化合物板经1比60稀释以使最终测定化合物的最高浓度为10μM并且DMSO浓度为2%。

[0836] 将测试品和测定对照物加至384孔板中。反应混合物含有20mM HEPES (pH=7.4)、10mM氯化镁、0.01%牛血清白蛋白(BSA)、0.0005%吐温20、4μM或1mM ATP及1μM肽底物。JAK3测定液含有1μM JAKtide肽(FITC-KGEEEEYFELVKK)。通过加入1nM JAK3酶, 并对于JAK3在室温下孵育75分钟来开始测定。对各个新的酶制剂的酶浓度和孵育时间均进行优化, 并且随时间略作修改以确保有20%-30%的磷酸化作用。用最终浓度为10mM EDTA、0.1%涂覆剂和100mM HEPES (pH=7.4) 以使测定停止。将测定板置于Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000) 仪器上, 并使用适当的分离条件对各孔进行取样以测量未磷酸化和磷酸化的肽。

[0837] JAK3共价抑制剂在大鼠和人全血中的稳定性

[0838] 大鼠血液收集自3只雄性Sprague-Dawley大鼠(200-250g, Charles River Laboratories), 汇集用于各研究。在Pfizer, Groton, CT的职业卫生与健康中心(Occupational Health&Wellness Center), 从一位男性和一位女性健康个体收集人血, 并汇集用于各研究。将大鼠和人血均新鲜收集到K₂-EDTA管中, 并保存在冰上。将一份血液转移入微管中, 并使用加热块在37℃下预热10分钟。然后加入测试化合物(终浓度1μM), 并一式两份地在37℃下继续孵育180分钟。在孵育过程期间的指定时间点移出一份孵育混合物, 将其与一份含有内标的乙腈混合, 涡旋并离心。移除所得的上清液, 并将其进行LC-MS/MS分析以测定母体化合物浓度。将母体化合物相对于内标的峰面积比率用于测定相对于孵育时间, 母体化合物剩余的%。

[0839] HWB IL-15诱导STAT5磷酸化测定

[0840] 用DMSO将测试化合物以1:2系列稀释至期望的浓度(最终500X), 然后将化合物在PBS中进一步稀释(通过在96μL PBS中加入4μL化合物, [DMSO]=4%, 最终20X)。在96孔聚丙烯板中加入90μL HWB(肝素处理的人全血)/孔, 随后加入5μL/孔D-PBS中的4%DMSO或不同浓度的D-PBS (w/o Ca⁺²或Mg⁺²) 中4%DMSO中的20X抑制剂, 以得到在0.2%DMSO中1X浓度。在

37℃下混合并孵育45分钟,然后加入5μl D-PBS(未刺激对照)或5μl人IL-15的20X储备液(终浓度为50ng/ml),混合三次。在37℃下孵育15分钟后,将1X裂解/固定缓冲液(BD Phosflow 5x裂解/固定缓冲液)以1000μl/孔加入到所有孔中,然后在37℃下孵育20分钟,并以1200rpm旋转5分钟。用1000μl FACS缓冲液洗涤并以1200rpm旋转5分钟后,向各孔中加入400μl冰冷的Perm缓冲液III。轻轻混合(1-2X)并在冰上孵育30分钟后,以1200rpm在无中断下旋转5分钟,并用冷的1000ml FACS缓冲液(含有0.1%BSA和0.1%叠氮化钠的D-PBS)洗涤1X,以250μl/孔加入期望的用FACS缓冲液以1:125稀释的AlexaFluor647缀合的抗磷酸化STAT5抗体。在4℃下孵育过夜后,将所有样品转移至96孔聚丙烯U底板中,并通过流式细胞术(门控总淋巴细胞)检查。得到的IC₅₀值在表中列出。

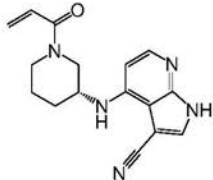
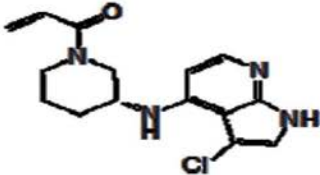
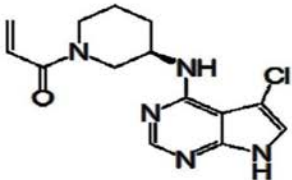
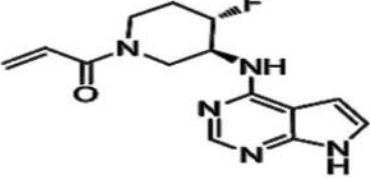
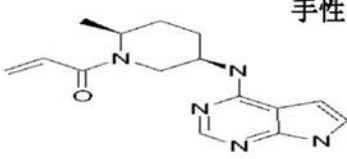
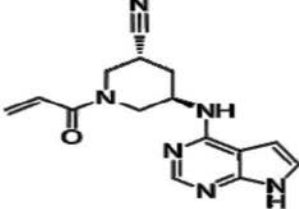
[0841] PBMC IL-15诱导P-STAT5

[0842] 将测试化合物在DMSO中系列稀释,并将化合物在补充有10mM HEPES(pH 7.4)、1mM丙酮酸钠和青霉素/链霉素的RPMI 1640培养基(Invitrogen#72400)中进一步稀释(通过加入5μL化合物/DMSO到120μL Dulbecco磷酸盐缓冲盐水(D-PBS, 1X)中, [DMSO]=4%,并通过反复吸吹来混合溶液, 6X)。将IL-15用RPMI 1640培养基稀释至浓度为820ng/mL。

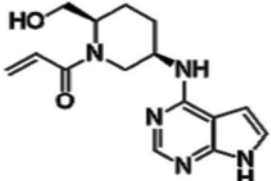
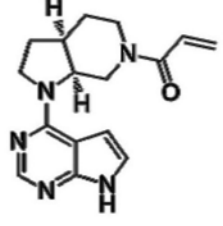
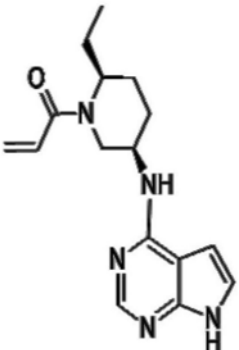
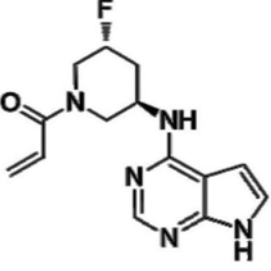
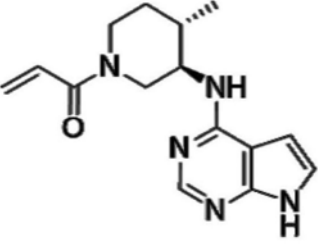
[0843] 将冷冻的人PBMC(200-250百万细胞/小瓶)在37℃下解冻。将细胞转移至50-mL锥形管中的10mL温热的培养基中,并在室温下以1,200RPM离心5分钟。吸出上清液。使细胞在3mL温热的人血浆中悬浮,并将其在37℃下于组织培养孵育器中孵育1.5-2小时。将47ml D-PBS(37℃)加入至PBMC/FBS悬浮液中,在室温下以1,200RPM离心5分钟并吸出上清液,然后将细胞在20mL温热的RPMI培养基中再次悬浮。将90μL细胞悬浮液吸取到96孔、深孔V形底板的每个孔中,并将板在37℃下孵育30分钟。将5μL的化合物转移至各孔中(最终为0.2% DMSO),轻轻涡旋,并在37℃下孵育15分钟;将5μL 4% DMSO/PBS加入到对照孔中。将5μL 820ng/mL人IL-15(终浓度41ng/mL)加入到各孔中(将5μL PBS加入到对照孔中),轻轻涡旋,并在37℃下孵育15分钟,然后向各孔中加入0.3mL 1%多聚甲醛/PBS(37℃),并将板在室温下孵育15分钟,将板在室温下以1,200RPM(Beckman GS-6R或Sorvall Legend)离心5分钟,并使用8通道或12通道多歧管吸出上清液。每孔中加入0.8mL染色缓冲液后,将板在室温下以1,200RPM(Beckman GS-6R或Sorvall Legend)离心5分钟,并再次用8通道或12通道多歧管吸出上清液。将板涡旋,并将0.35mL 90%甲醇/10%水(-20℃)加入到每个孔中,并将板在冰上孵育20分钟。再次向每孔中加入0.8mL染色缓冲液后,将板在室温下以1,200RPM(Beckman GS-6R或Sorvall Legend)离心5分钟,并再次用8通道或12通道多歧管吸出上清液。将板涡旋,并加入250μl/孔AlexaFluor®647缀合的抗STAT5抗体(1比125稀释;每250μL染色缓冲液1μL抗体),并将板在暗处于4℃下孵育过夜。将250μL/孔样品转移至96孔U形底板中,并进行FACS分析(门控总淋巴细胞)。使用配有BD高通量取样器的BD Calibur™或BD FACSCanto™流式细胞仪分析样品。

[0844] 表1.酶测定和血液稳定性数据

[0845]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
1		0.2	16.8	50.8	494.1	209.9
2		0.2	18.9	30.4	220.2	>360.0
3		<0.1	22	35.2	152.7	191.8
4		0.5	32.1	19.7	115.1	139.7
5		0.3	33.1	51.7	197.2	>331.0
6		0.3	40	45.8	870.5	253

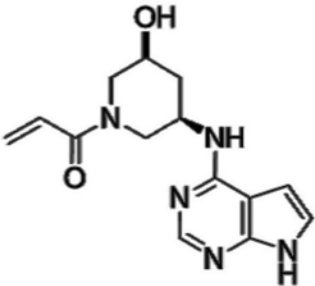
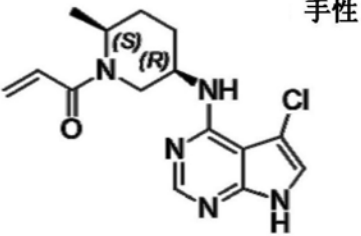
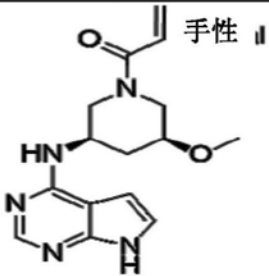
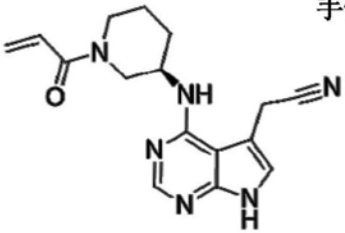
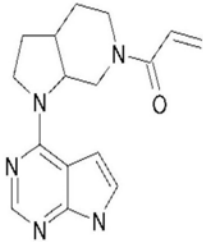
[0846]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
7		0.3	45.3	76.9	455.3	>333.5
8		<0.4	47.7	115.9	399.2	192
9		0.4	53.9	35.5	578	>360.0
10		0.6	54.8	133.1	461.1	163
11		0.4	55.9	97.9	362.6	>295.8

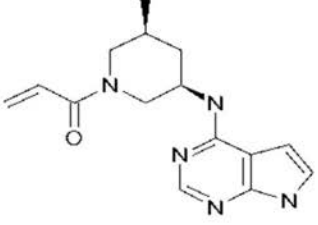
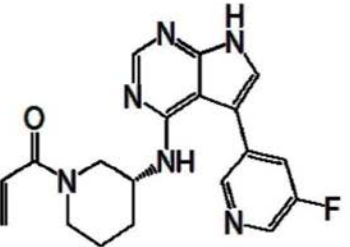
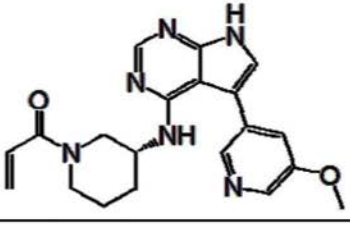
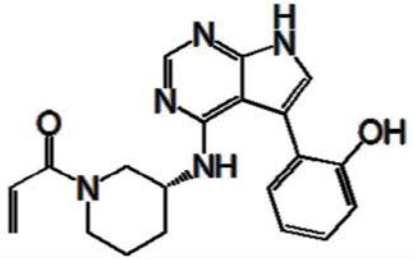
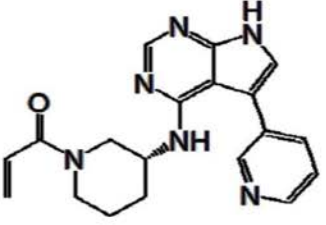
[0847]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
12		0.7	56.8	107.1	392.1	>331.5
13		0.4	60.6	113.5	548.8	305
14		0.5	60.5	114.4	538.3	>250.7
15		0.9	82.7	128.1	399.7	232
16		0.8	89.2	61.5	498.9	>358.5

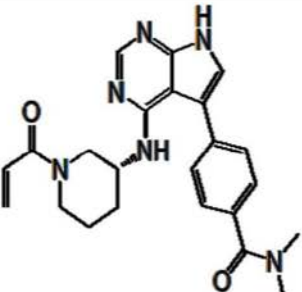
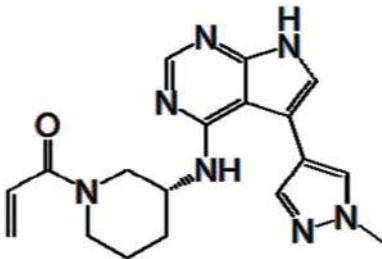
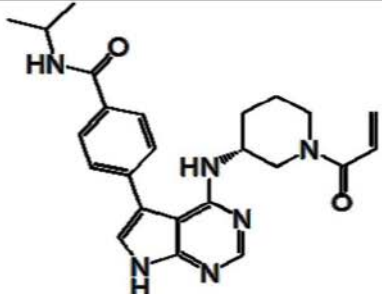
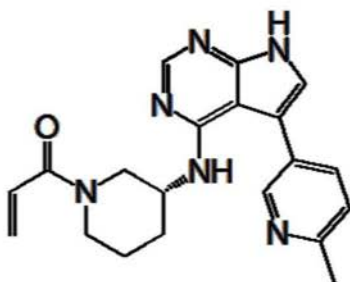
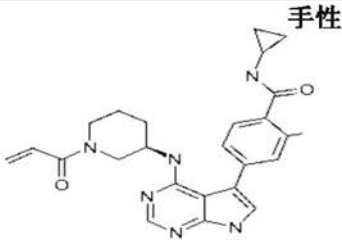
[0848]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
17		1.7	92.2	71.8	209.9	>310.0
18	 手性	0.2	16.1	31.5	555.4	>318.5
19	 手性 II	0.6	67.6	139.3	505.2	210.5
20	 手性	1	76.5	361.6		
21		1.4	106	235.7		

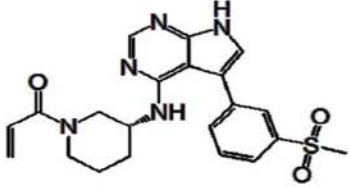
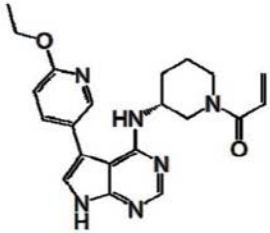
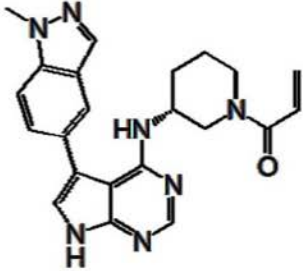
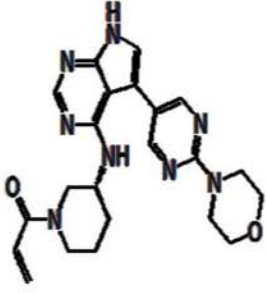
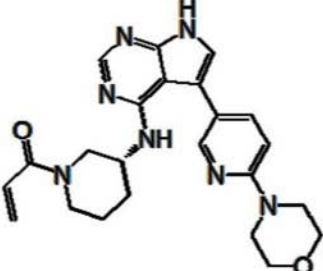
[0849]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
22		1.2	81.6	216	712	347
23		1.3	86.6	187.8		>360.0
24		1.2	98.1	319.9		>360.0
25		2.9	149.1	84		
26		1.6	153	254.4		>360.0

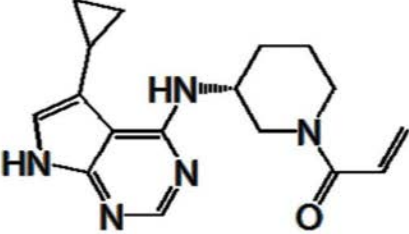
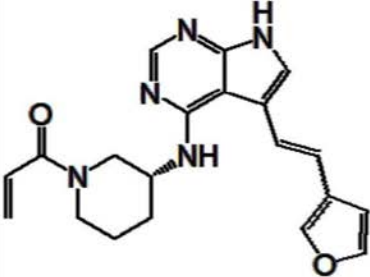
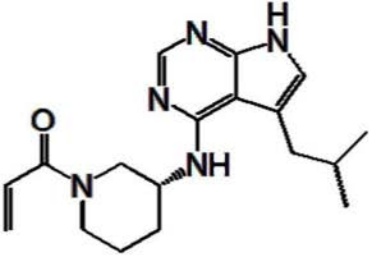
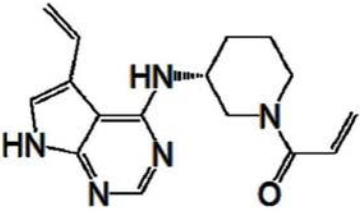
[0850]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
27		2.8	293.6	1866.4		46
28		48.2	358.5	>10000.0		>360.0
29		6.6	664.9	463.7		
30		14.6	1536.1			>360.0
31		24.1	1859			>360.0

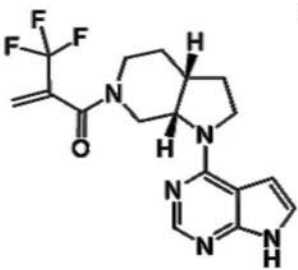
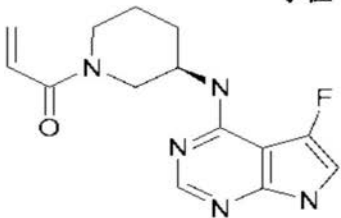
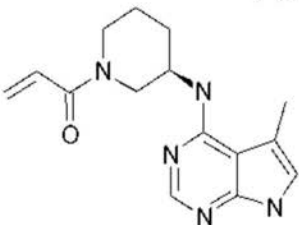
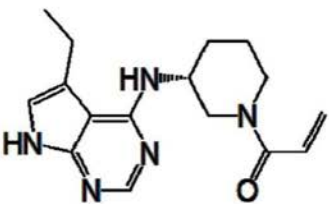
[0851]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
32		26.2	2114.8			
33		49.5	3809.1			>360.0
34		54.4	4822			>360.0
35		83.4				
36		64.4				>360.0

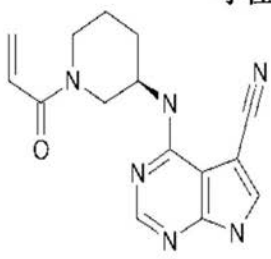
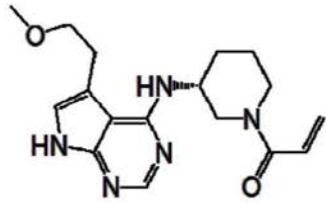
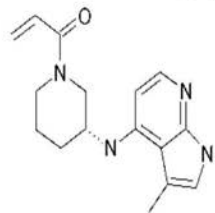
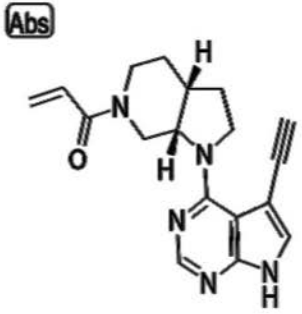
[0852]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
37		295.1				
38		3254				
39		>10000.0				
40		>10000.0				

[0853]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
41	 手性	1	92.5	446.4		2.8
42	 手性	0.9	94.4	292.8	818.6	>360.0
43	 手性	1.2	99.5	116.3	463	274.1
44		0.3	167.8	320.2	1181.1	165.9

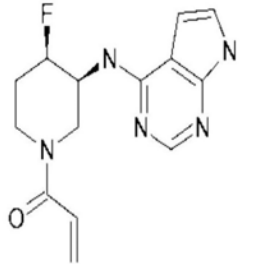
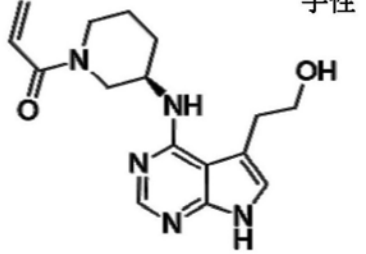
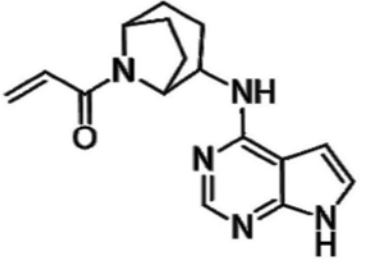
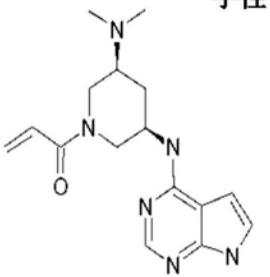
[0854]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
45	手性 	1	168.5	347.7	1010.6	>360.0
46		2.8	305.4	278.8	359	>344.3
47	手性 	4	608.1	1076		315.8
48	Abs 	0.8	101.1	65.2		149.8

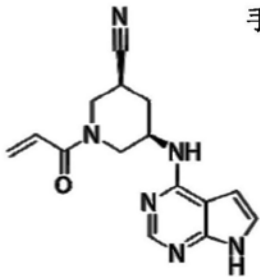
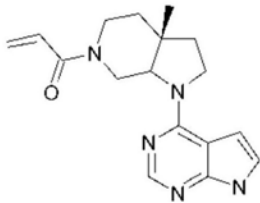
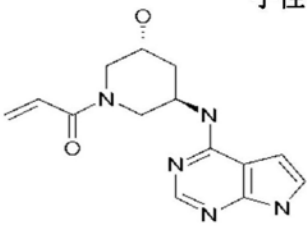
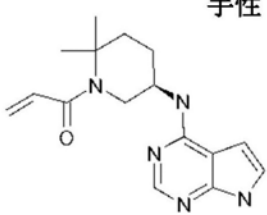
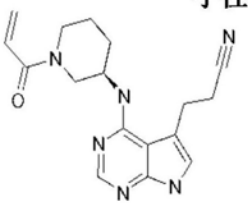
[0855]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
49		1	111	354.9		
50		2	115.7	202.4	925.6	>360.0
52		10.6	>180.1	>354.3	234.7	>358.0
53		4	191.5			

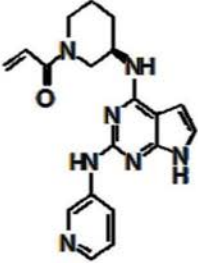
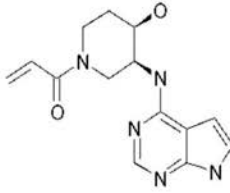
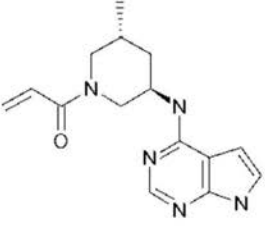
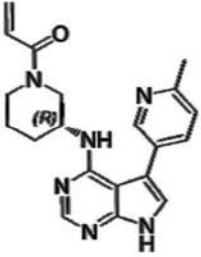
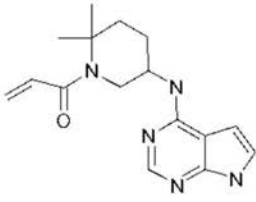
[0856]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
54	手性 	1.7	192.2	222	366.4	210
55	手性 	2	203	430.5		
56		2.5	242.3	158.4	2099.5	>360.0
57	手性 	1.4	360.6	1227.7	2610.3	81.2

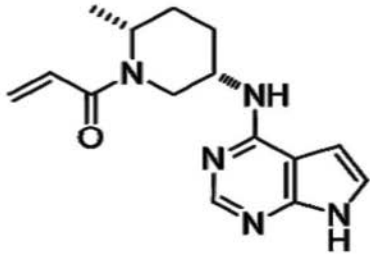
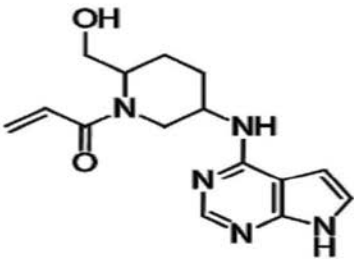
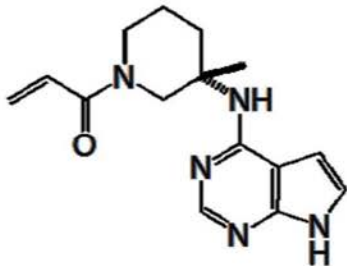
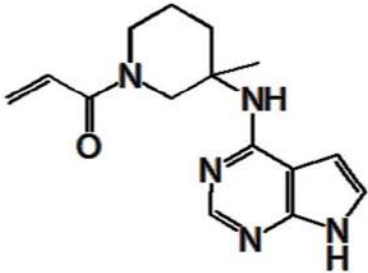
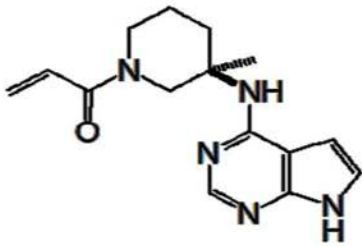
[0857]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
58	手性 	2.5	360.7	2785.4	7837.9	35
59		3.2	402.9	>2553.1		184.2
60	手性 	4.2	603	2472.7	2784.1	>360.0
61	手性 	7.5	608.7	1029.5	1873.4	
62	手性 	9	649.8			

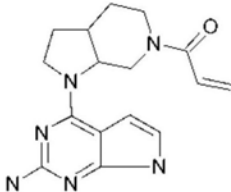
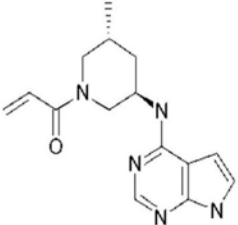
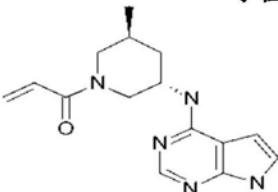
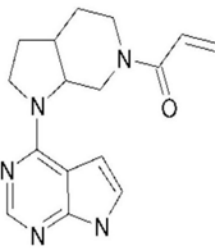
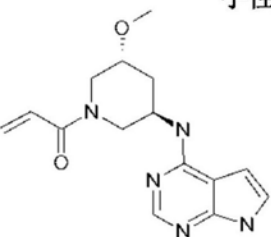
[0858]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
63		9.1	671.7	1376		>360.0
64		5.3	996.1	4638.6		
65		17.9	1495.5	3742.1	>10000.0	267
66		14.6	1536.1			>360.0
67		30	1682.6	6895.2		>360.0

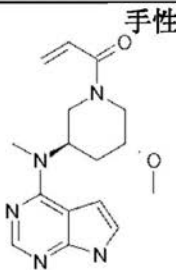
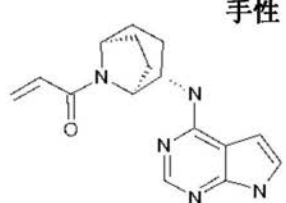
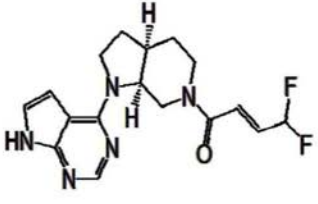
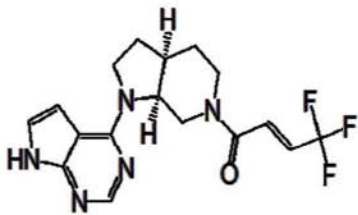
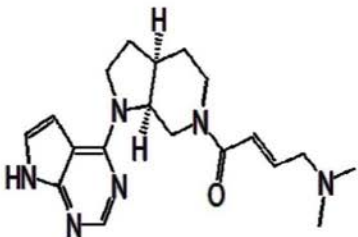
[0859]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
68		144.8	>2477.8			>360.0
69		33.7	1852.4			
70		19.5	1868.3	5527.1		343.2
71		57.9	3423.4	>10000.0		229.2
72		828.2	>10000.0	>10000.0		

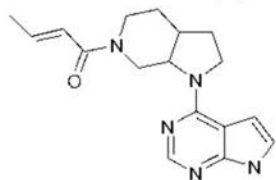
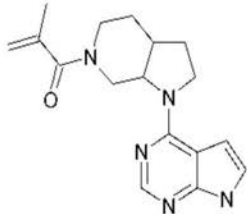
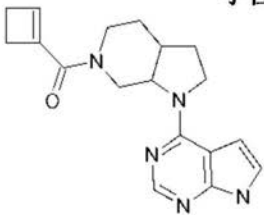
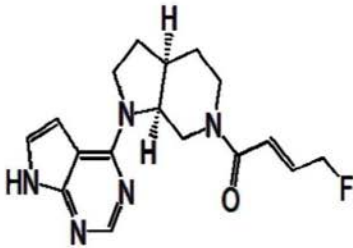
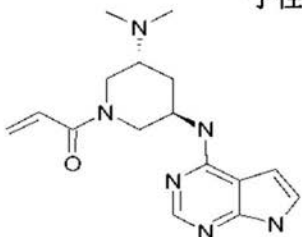
[0860]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
73	手性 	48.4	1959.2			195
74	手性 	22.8	2021.2			103
75	手性 	715.6	>10000.0			>360.0
76		42.4	2038.2	>6077.4		
77	手性 	15.5	2065.3	3972.7		252

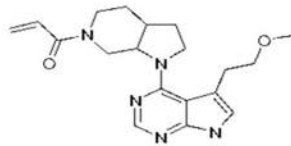
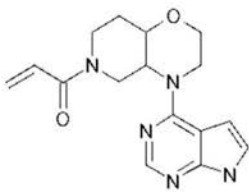
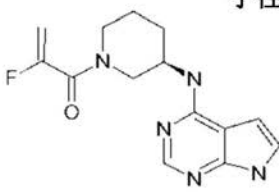
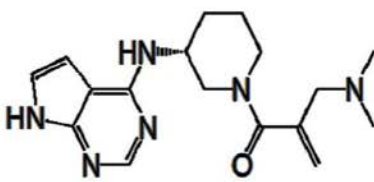
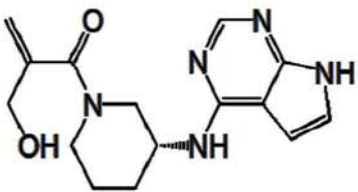
[0861]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
78		386.6	>10000.0	>10000.0		
79		26.6	2379.3	2365.5		230
80		22.7	2944.1			
81		35.3	3753.6	>4000.0		16.9
82		57.2	5292.6	>7295.1		>360.0

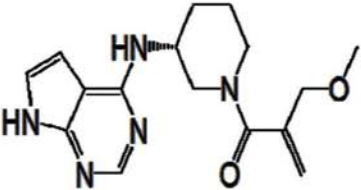
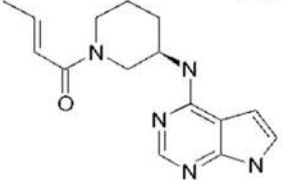
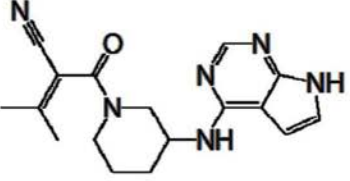
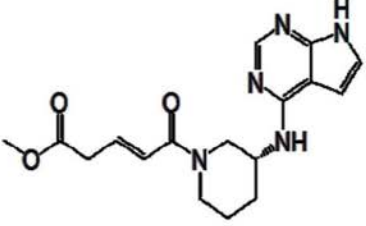
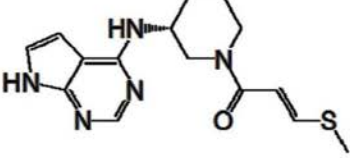
[0862]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
84	手性 	727	>10000.0			
85	手性 	2181.8	>10000.0			>360.0
86	手性 	149.1	>10000.0			>360.0
87		138.9	>10000.0			
88	手性 	18.2	3388.5			74

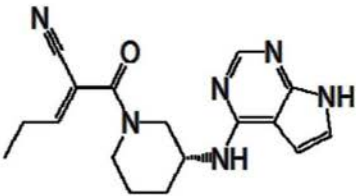
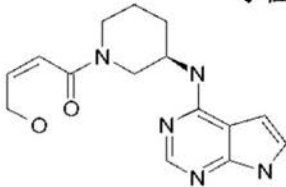
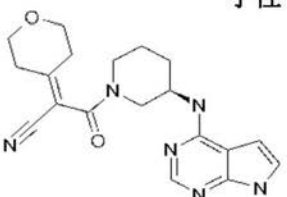
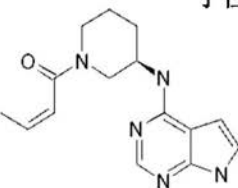
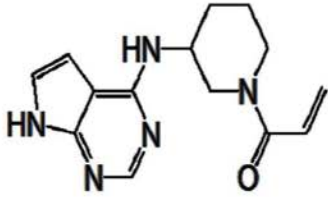
[0863]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
89		35.2	3943.9	>6156.8		
90		49.3	4435.8	>10000.0		168.2
91	手性 	56.5	4650.7			
92		4750.2	>10000.0	>10000.0		
93		703	>10000.0	>10000.0		

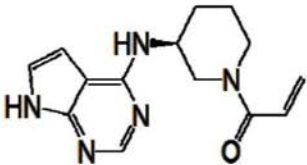
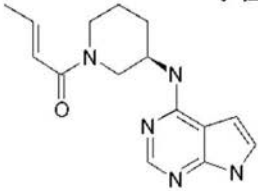
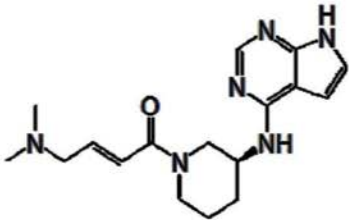
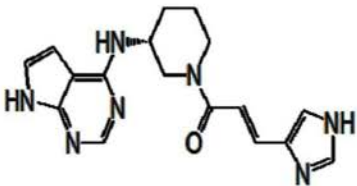
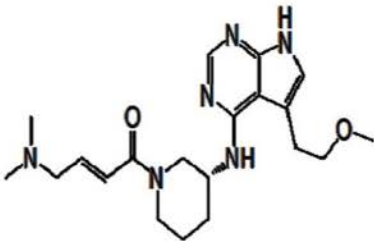
[0864]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
94		801.5	>10000.0	>10000.0		
95	 手性	2477	>1000.00			>360.0
96		2741.7	>10000.0			
97		904.4	>10000.0			
98		2632.1	>10000.0			

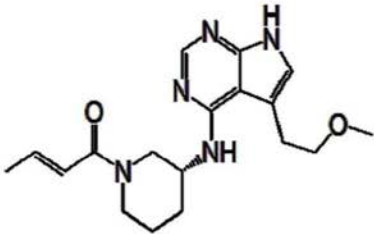
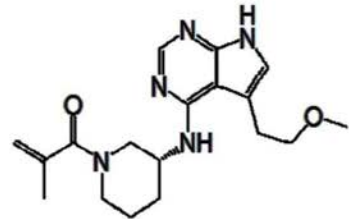
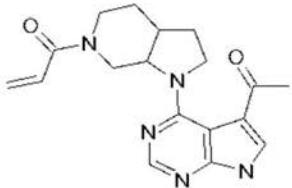
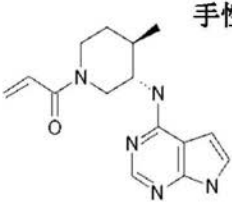
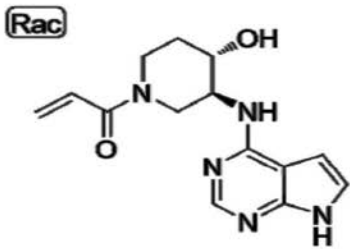
[0865]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
99		254.7	>10000.0			
100	手性 	653.9	>10000.0			
101	手性 	881	>10000.0			
102	手性 	352.7	>10000.0			
103		4.7				

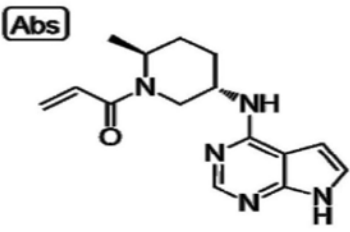
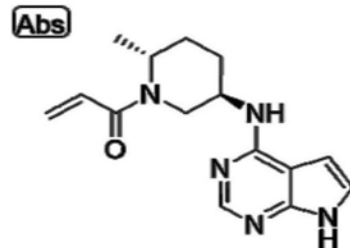
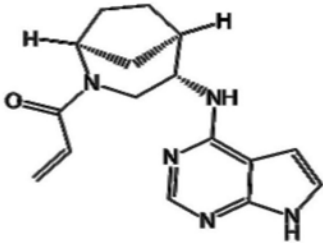
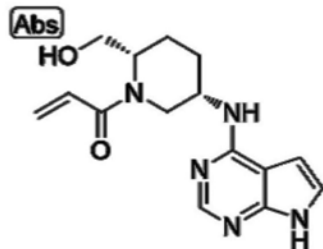
[0866]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
104		64.5				
105	手性 	2477	>10000.0			>360.0
106		49.1				
107		1160.2				
108		527.9	>10000.0			>360.0

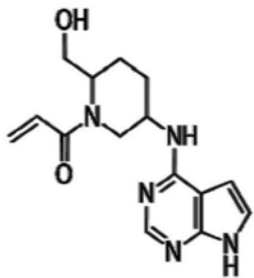
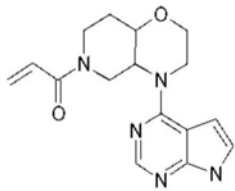
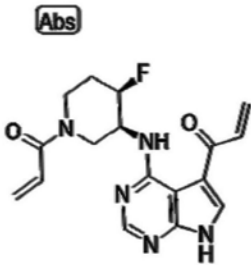
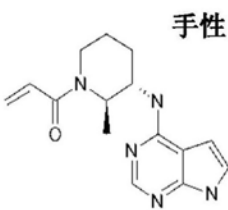
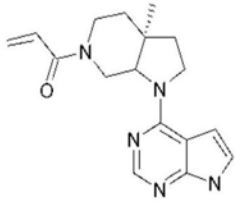
[0867]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
109		2818.7				
110		1431.5				
111	手性 	39.2	4738.5			
112	手性 	188.7	7569.7			142
113	(Rac) 	42.4	8478.1	>10000.0		

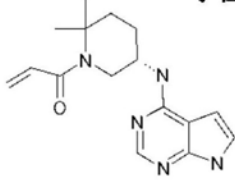
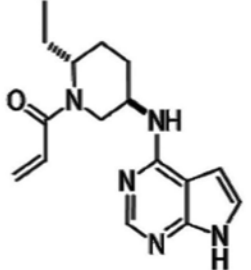
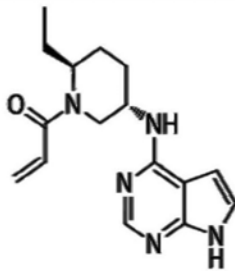
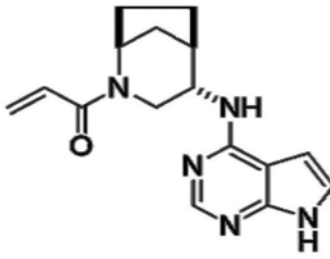
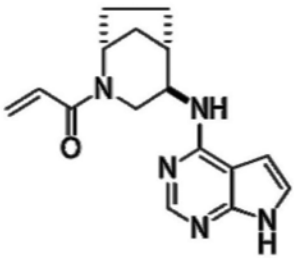
[0868]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
114		143.7	>9514.4			>360.0
115		462.6	>10000.0			185
116		417.6	>10000.0	>10000.0	>10000.0	281
117		416.5	>10000.0	>10000.0	>10000.0	>360.0

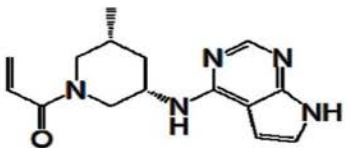
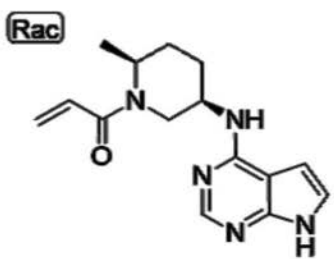
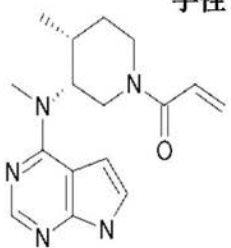
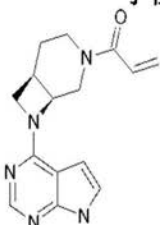
[0869]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
118		323.4	>10000.0	>10000.0		>333.5
119		95.9	>10000.0	>10000.0		
120		692.1	>10000.0	>10000.0		
121		647.9	>10000.0			>360.0
122		75.6	>10000.0			

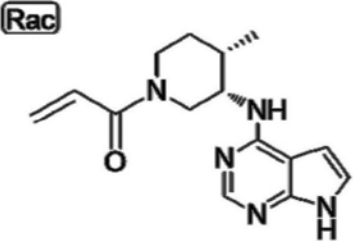
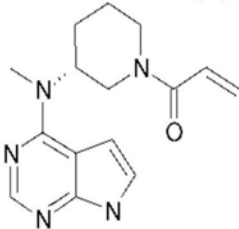
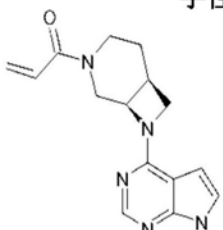
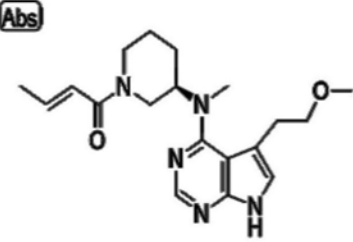
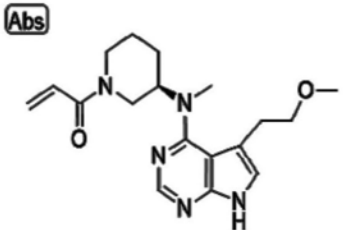
[0870]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
123	手性 	2112.4	>10000.0			
124		264.6	>10000.0			
125		1424	>10000.0			
126		602.5	>10000.0			
127		190.2	>10000.0			

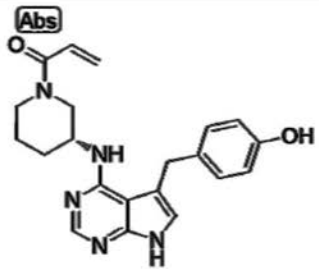
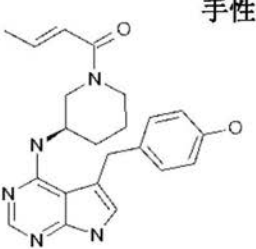
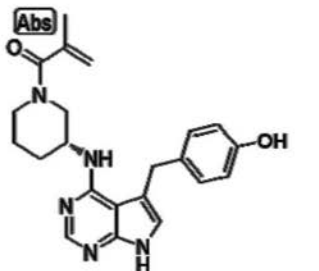
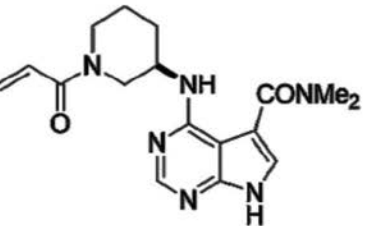
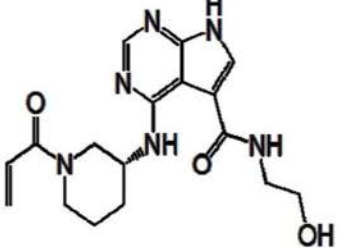
[0871]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
128		443.6	>10000.0			304
129				113.8	797.3	
130		75.2				
131		988.1				

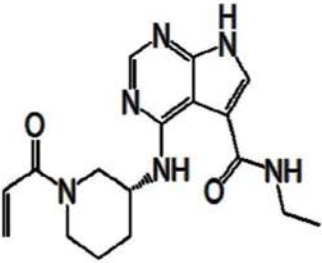
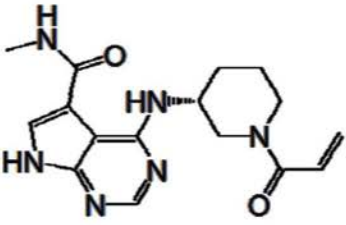
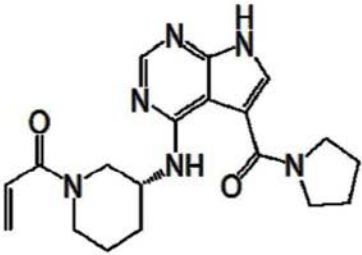
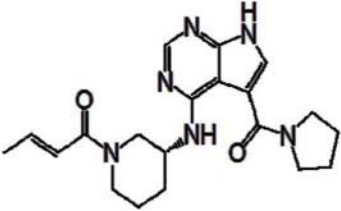
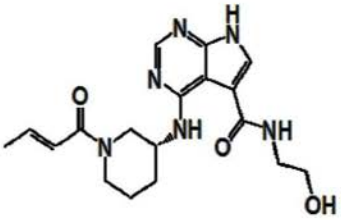
[0872]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
132		2076.6				
133		18				
134		71.2				
135		>10000.0				
136		238.3				

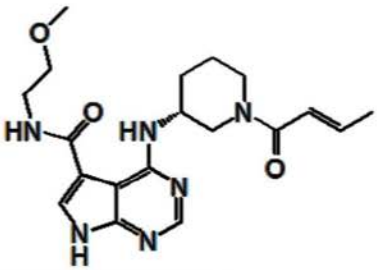
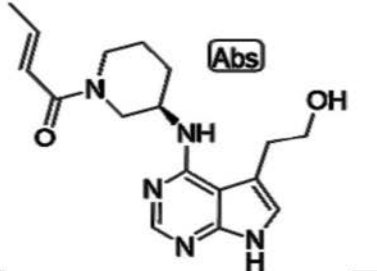
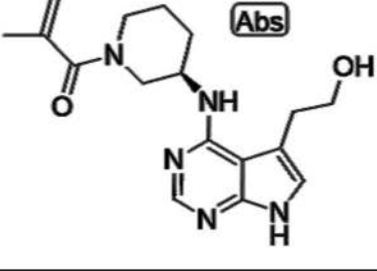
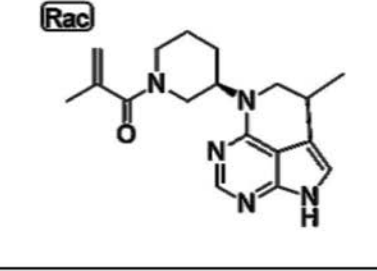
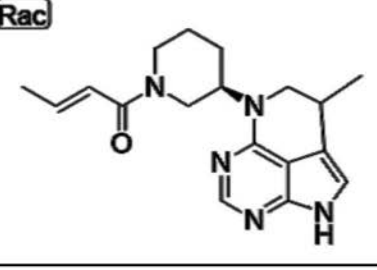
[0873]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
137		0.3				
138		110.5				
139		83.1				
142		225.3				
143		144.5				

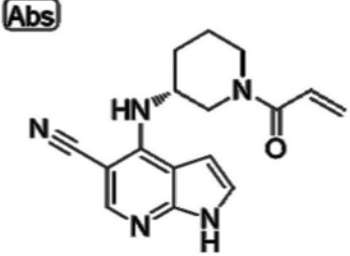
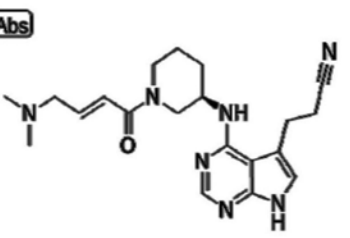
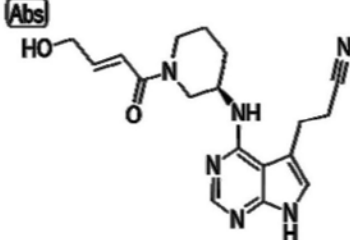
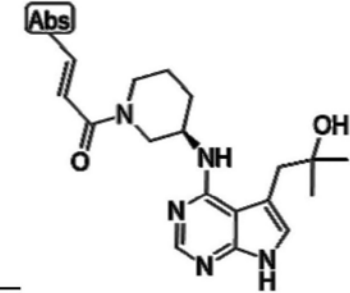
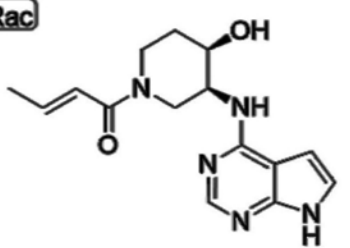
[0874]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
144		139.4				
145		112.1				
146		957.3				
147		>10000.0				
148		6957.2				

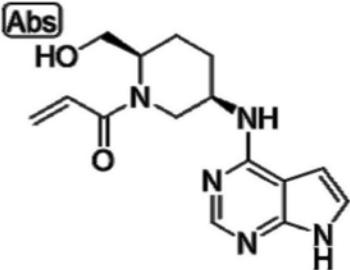
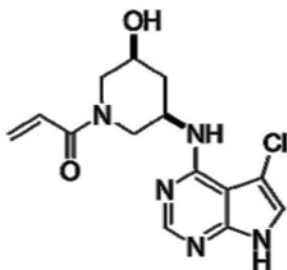
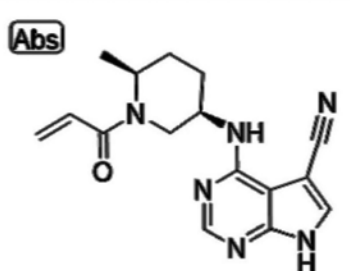
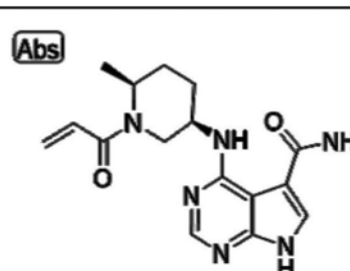
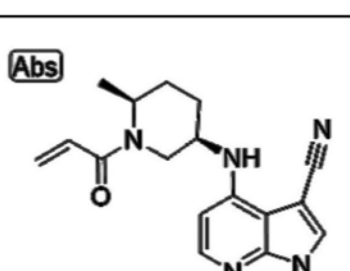
[0875]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
149		>10000.0				
151		3490.6				
152		4242.8				
153		9444.6				
154		4936.8				

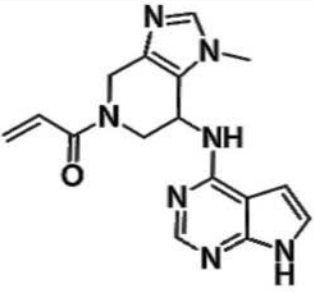
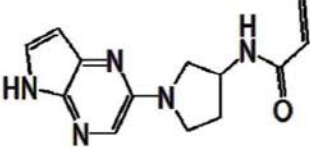
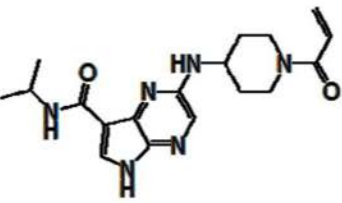
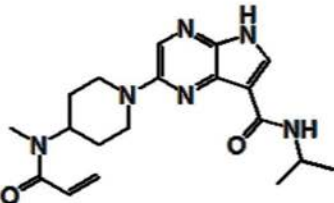
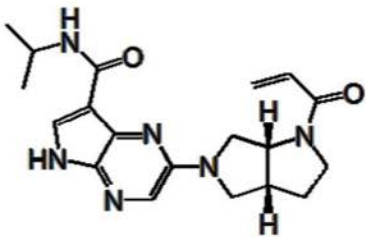
[0876]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
156		7.2				
157		1470.4				
158		>10000.0				
159		>10000.0				
160		>10000.0				

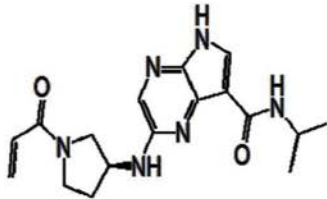
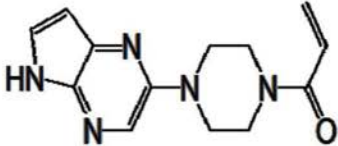
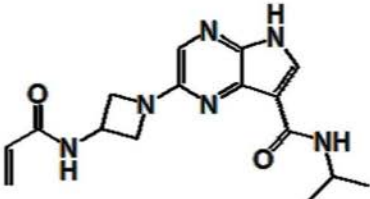
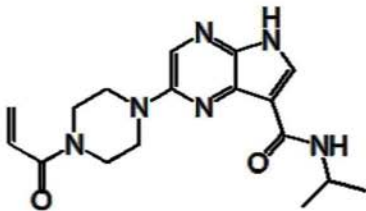
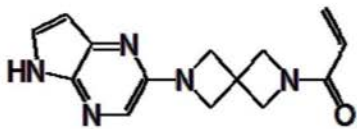
[0877]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
161		0.3	45.3	76.9	455.3	>323.5
162		1.2	169	361.3	1003.2	>360.0
163		0.6	47.1	108.9	521.8	290.1
164		4.1	314.4	1653.3		
165		0.5	22.7	40.6	380.3	>349.4

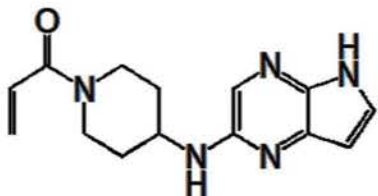
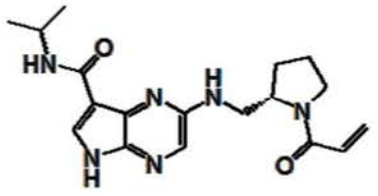
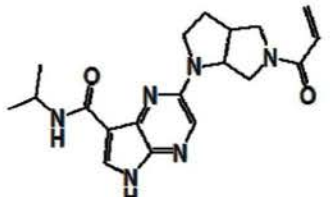
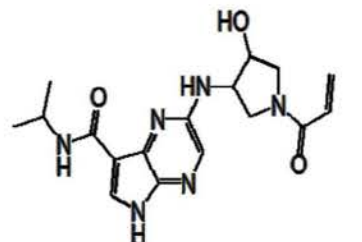
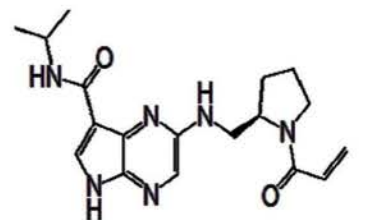
[0878]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
166		369.6	>10000.0			
167		2410.5				
168		0.2	7.5	37.1	135.7	>349.6
169		42.8	4732.3			
170		3.3	392.5	1369		

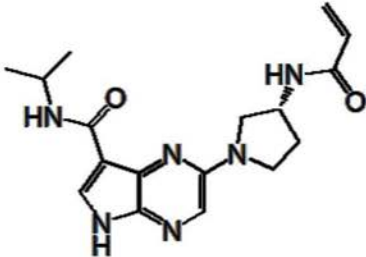
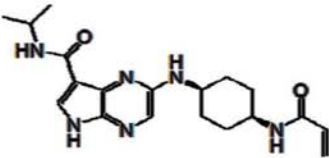
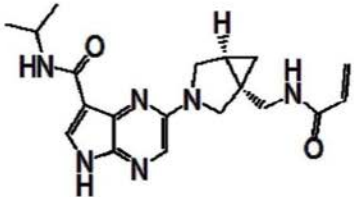
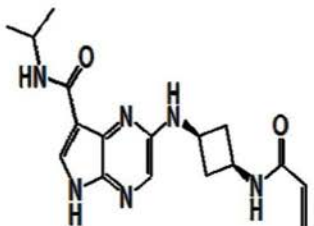
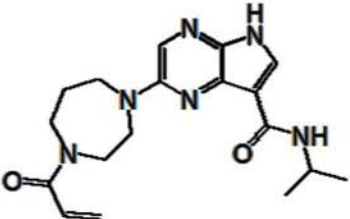
[0879]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
171		0.4	32.7	726	2951.1	>360.0
172		25.5	2230.8			
173		8.1	692.1			
174		0.4	34.8	58.4	622.7	249.3
175		1610.8				

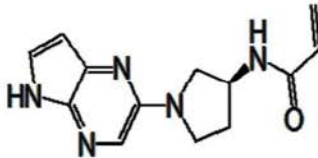
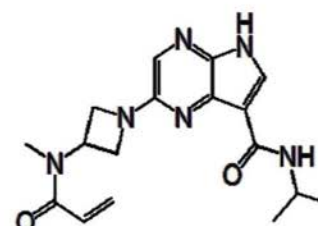
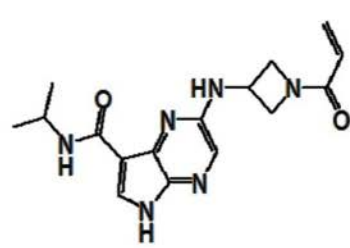
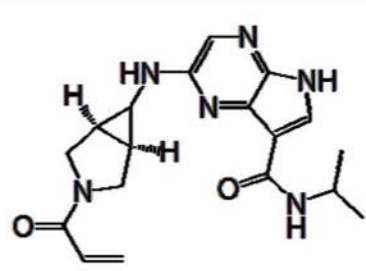
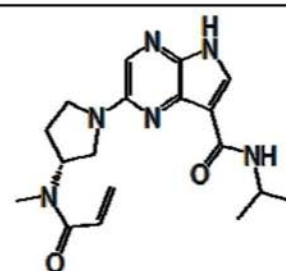
[0880]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
176		7.2	910.3			>360.0
177		0.7	44.4	107.6	804.3	>321.0
178		1.1	102	208.2	2556.7	143
179		2.3	308.6	>10000.0	>10000.0	
180		12.4	1498.5			

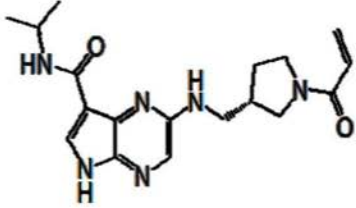
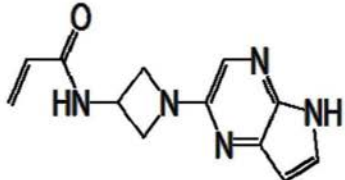
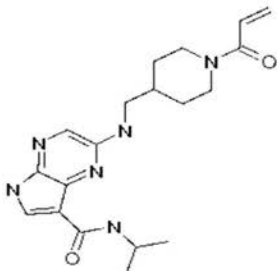
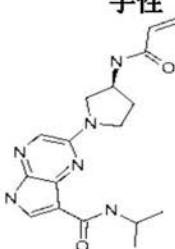
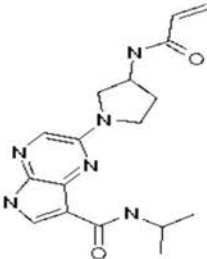
[0881]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
181		10.3	1016.9			
182		11.4	975.3			
183		9.6	793.9			
184		1.5	210.3	3407.1	>10000.0	>360.0
185		20.4	1457			

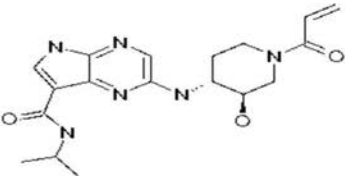
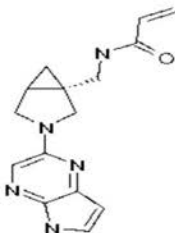
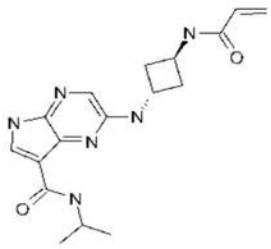
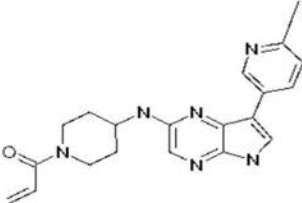
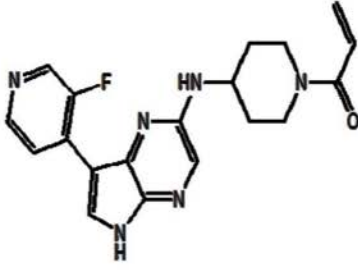
[0882]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
186		2347.6				
187		0.6	27.2	709.5		>360.0
188		0.3	8.8	154.6	245.5	96
189		1.1	197.9	1735.1	>10000.0	>360.0
190		13.9	1014.7			

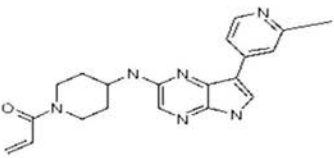
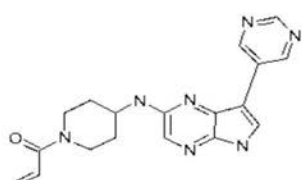
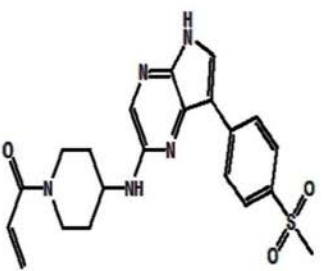
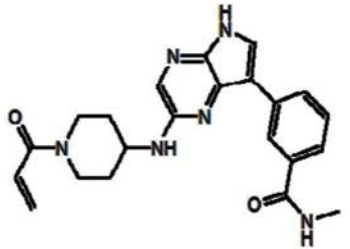
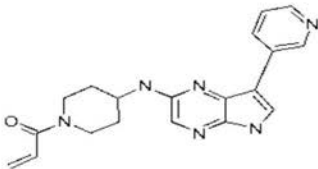
[0883]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
191		1.5	137.6	2647.9	9582.3	>360.0
192		271.6				
193		29	2294.2			
194	手性 	12.7	1659.3			
195		12.1	970			

[0884]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
196		0.3	30.6	1491.8	3290.9	>360.0
197		3486				
198		1	77.6	1170.4		>360.0
199		1.2	101	734.9	>10000.0	>360.0
200		0.8	88.9	818.6		

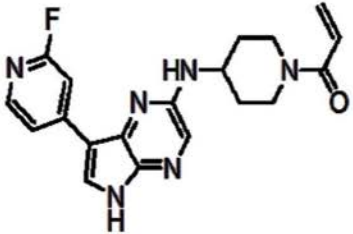
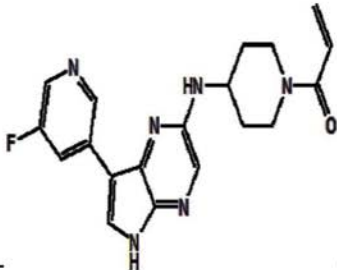
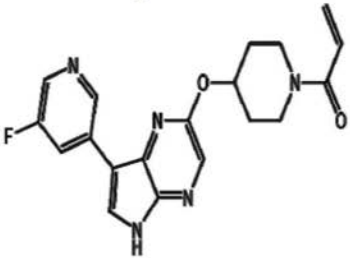
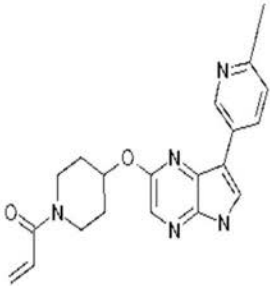
[0885]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
201		0.5	28	262	3478.4	>360.0
202		0.9	99.1	669.9	3739.3	
203		2	147.8	1182.6		
204		0.5	49.3	854.9		
205		0.5	14.8	218.7	1884.9	

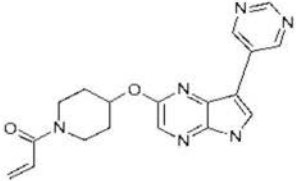
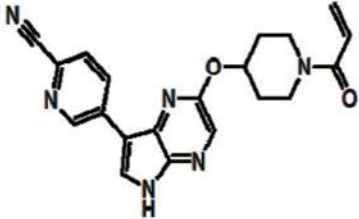
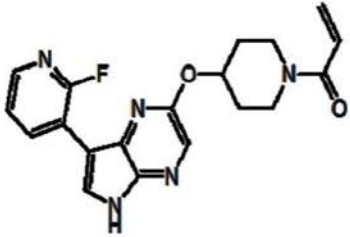
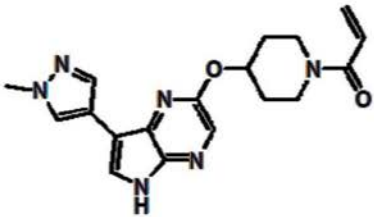
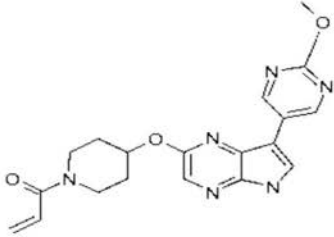
[0886]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
206		0.1	19.6	163	>10000.0	
207		0.3	28.9	185.4	2824.3	>360.0
208		5.9	575.8			
209		0.2	14.3	152.4	6685.8	
210		0.4	45.4	462.5	2679.5	>360.0

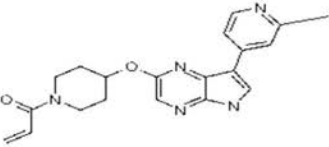
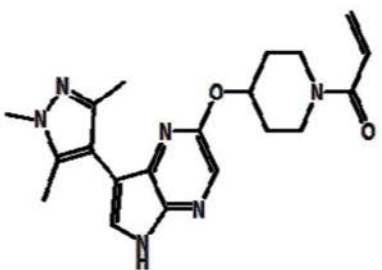
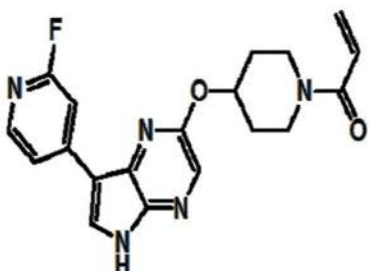
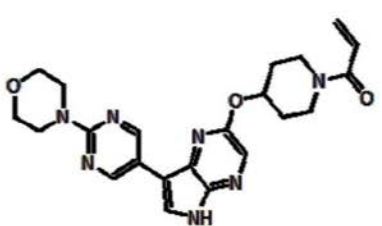
[0887]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
211		0.2	34.2	205.6	4330.1	
212		0.3	16	154.5	2083.3	
213		0.8	69.4	317.9	>10000.0	
214		2.3	308	1110.4		

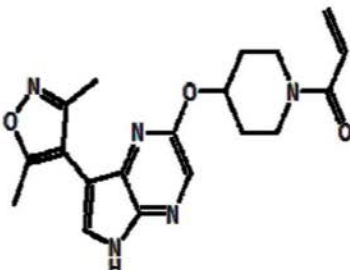
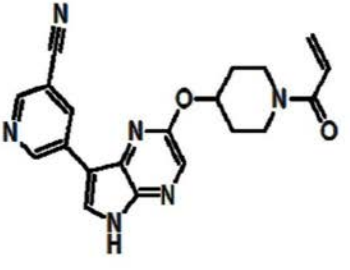
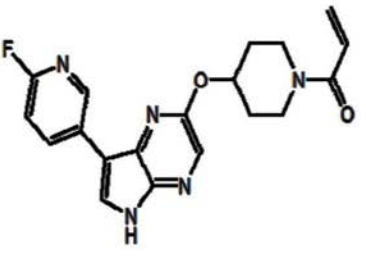
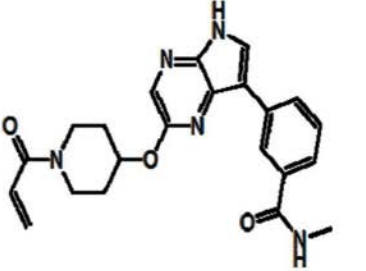
[0888]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
215		2.9	386	1263.3		
216		12.5	1029.4			
217		0.7	42.4	129.3	>10000.0	
218		0.6	81.1	345.3	6189.6	>360.0
219		1.7	153.3	986.7		

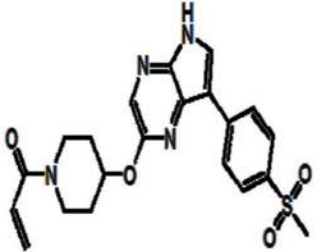
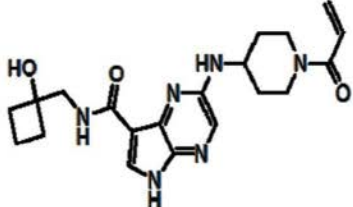
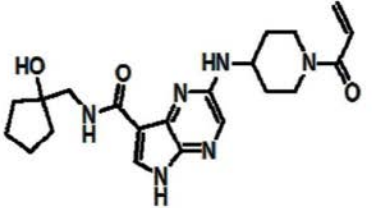
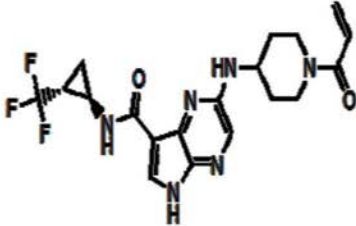
[0889]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
220		0.8	70.4	464.5	>10000.0	>360.0
221		15.5	1484.7			
222		1.1	125.4	756.6		
223		30	3358.9			

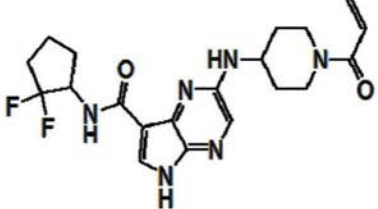
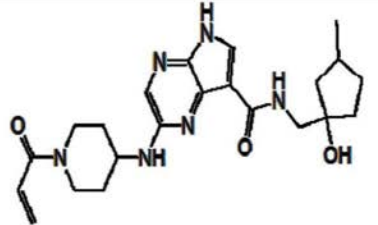
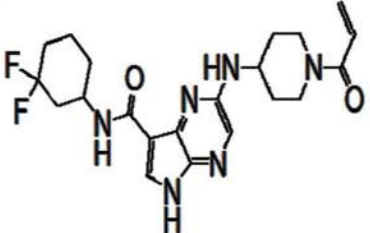
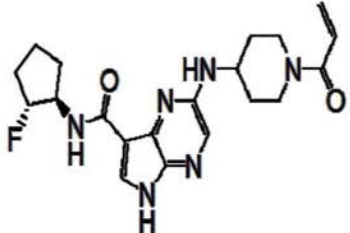
[0890]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
224		17.6	1544			
225		1.4	120	2906.2		
226		1	91	699		
227		0.9	71.8	642.9		

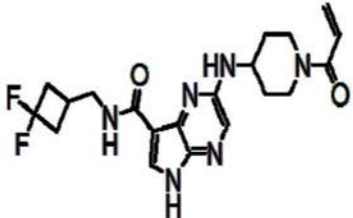
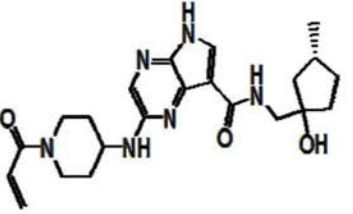
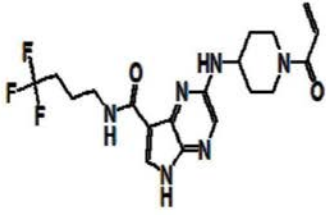
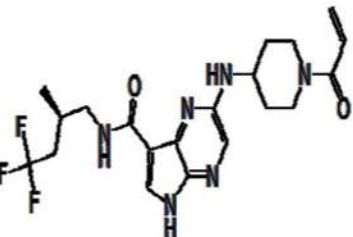
[0891]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
229		7.1	744.6			
231		0.6	52.6	3616.4		
232		0.3	25	1636.3		
233		0.2	20.6	212.8	532.3	

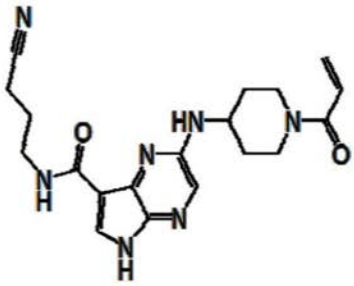
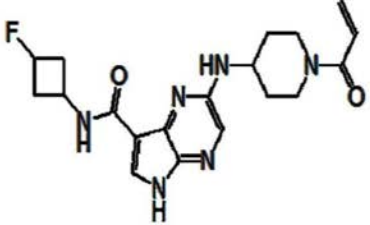
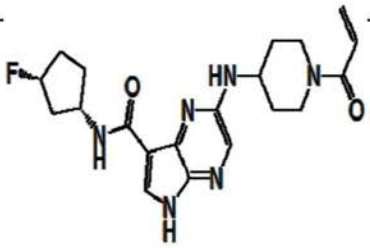
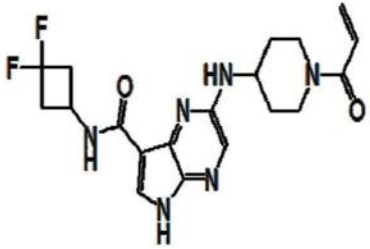
[0892]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
234		<0.3	4.9	65.2		296
235		0.3	22.5	1703.8		
236		0.1	8.3	141.5	437.6	
2237		0.2	7.8	80.1		243

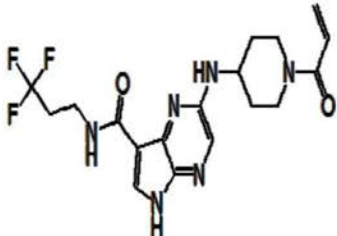
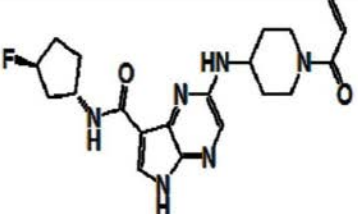
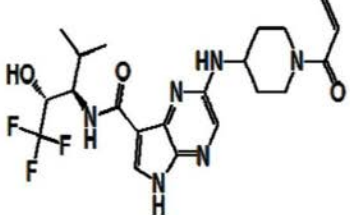
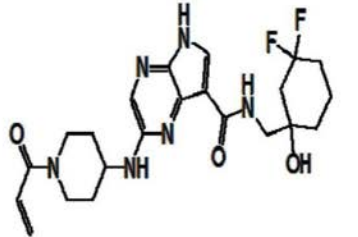
[0893]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
238		0.2	9.3	181.3	615.1	260
239		0.5	38.1	1899.3		
2240		0.1	9.1	83.8	442.5	235
241		0.2	7.3	87.9	656.8	>310.5

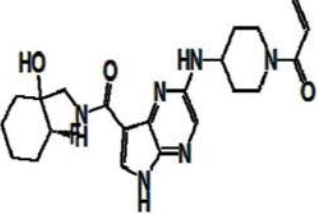
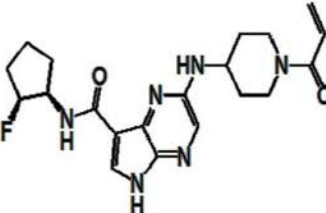
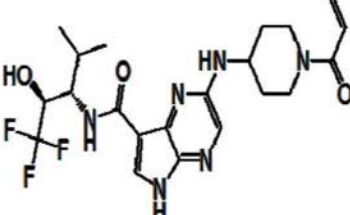
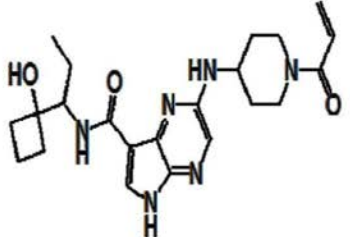
[0894]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
242		0.1	10.7	1097.2		
243		<0.1	9	155.4	617	>360.0
244		0.2	7.3	126.7	403.1	284
245		0.2	17.9	228.2	901.2	

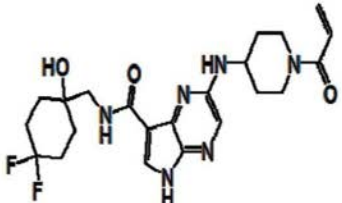
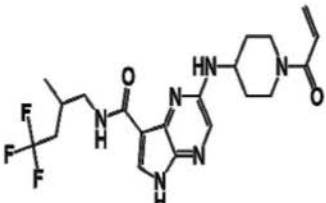
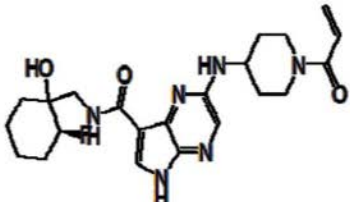
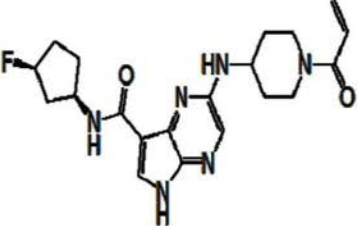
[0895]

实施 例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
246		0.3	6.4	43	186.2	>360.0
247		0.2	8.2	141.4	651	272
248		0.4	40.2	892.9		
249		0.6	47	2105.7		

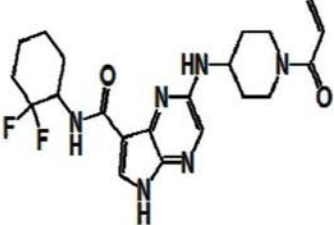
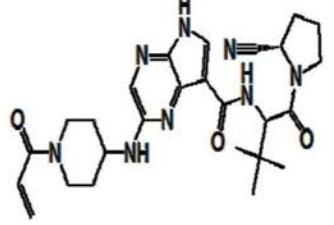
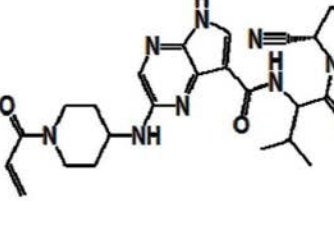
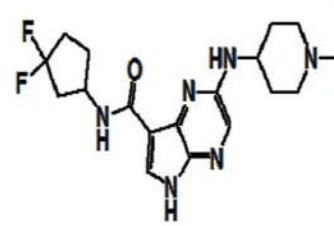
[0896]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
250		0.6	76.7	4118.7		
251		0.2	8.1	73.9	809.5	201
252		0.5	37.2	673.1		
251b		0.4	54.1	1512.1		

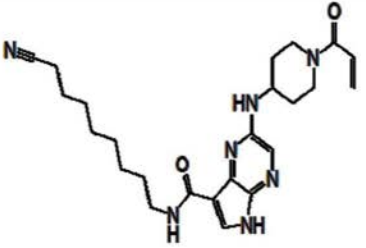
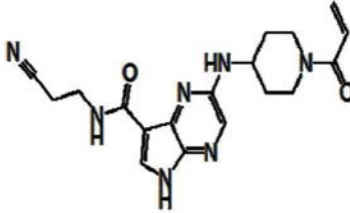
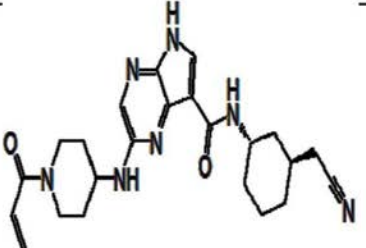
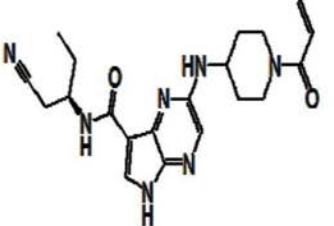
[0897]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
252b		0.5	40.6	2467.9		
253		0.2	6.9	77.5	429.3	>360.0
254		0.5	41.5	836.5		
255		0.3	9.7	130.2	817.8	

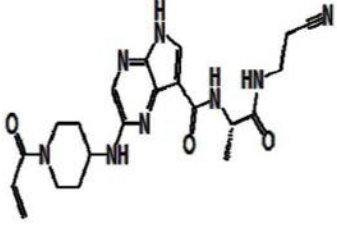
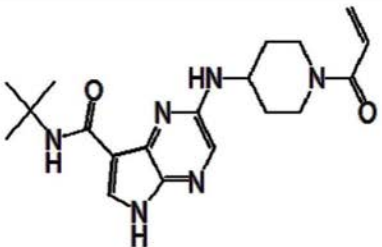
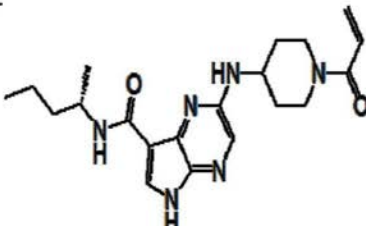
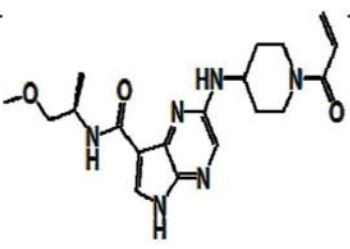
[0898]

实施 例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
256		0.2	7.9	48.6	550.4	239
257		108				
258		4.6	547.6			
259		0.2	11.1	117	668.2	>360.0

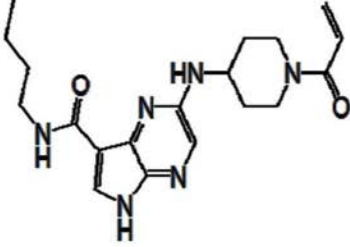
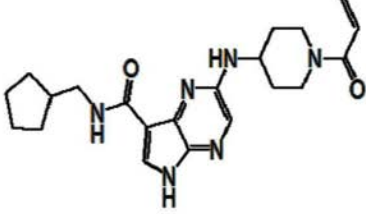
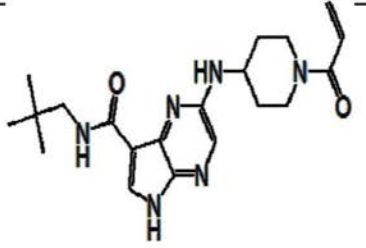
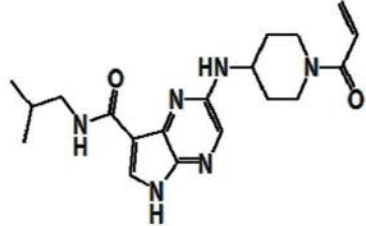
[0899]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
260		0.2	14.7	574.7	>10000.0	
261		0.2	7.4	214.4	215.2	>360.0
262		0.2	30.8	1331	>10000.0	
263		0.2	8.7	74.3	431.4	

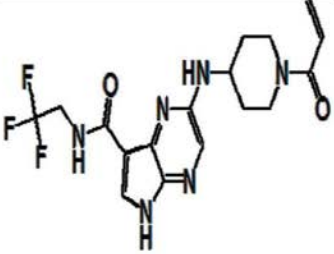
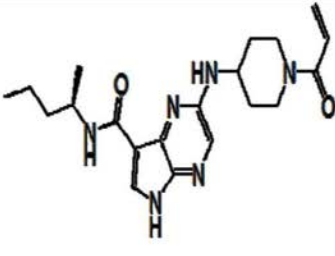
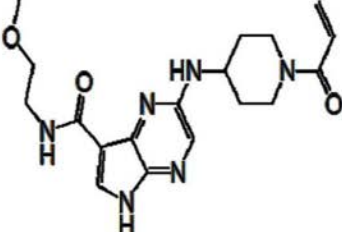
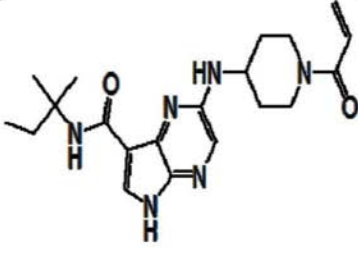
[0900]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
264		2.6	225.8	4483		
266		0.3	13.6	71	386.4	336.1
267		0.3	9	36	242.4	224
268		0.3	7.9	43.4	263.1	288

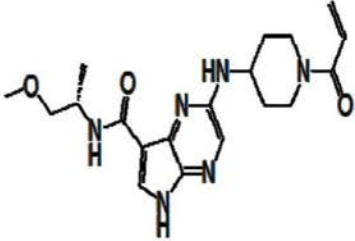
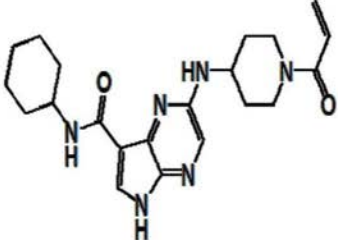
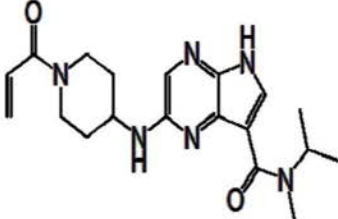
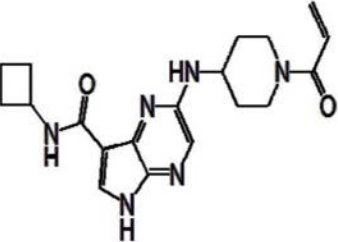
[0901]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
269		0.2	7.3	47.9	364.1	256
270		<0.1	8.6	53.6	1223.1	232
271		0.4	14.9	134.6	790.3	137
272		0.2	8.8	72.3	258.9	217

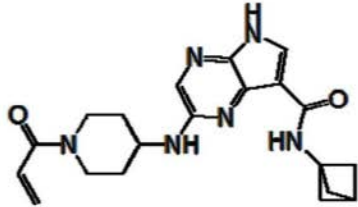
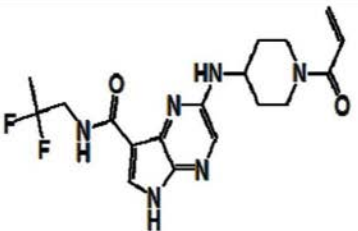
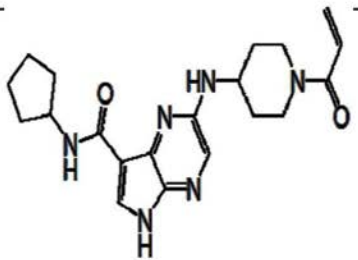
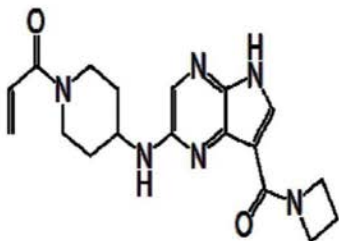
[0902]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
273		0.4	11.4	56.7	214.1	218
274		0.2	8.2	57.9	475.7	>360.0
275		0.4	13.1	148.8	389.2	>360.0
276		<0.3	11.1	57.8	486.6	225

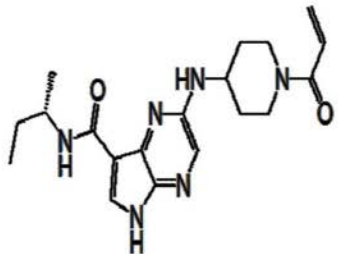
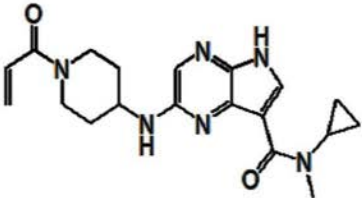
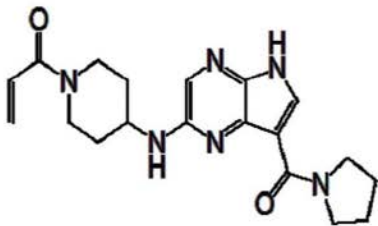
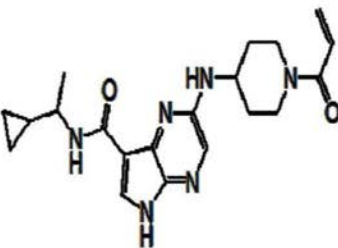
[0903]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
277		0.3	6.6	102.8	83.2	>360.0
278		0.2	6.3	57.4	362.3	236
279		9.7	591.9			
280		0.2	4	39.4	376.3	>360.0

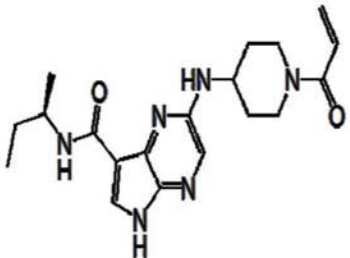
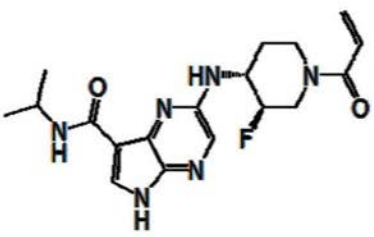
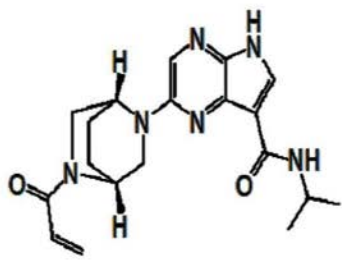
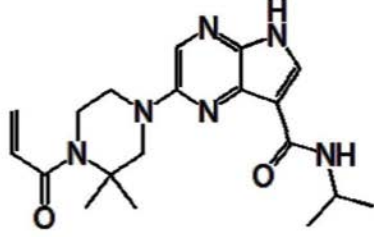
[0904]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
281		0.4	5.2	31.5	489.4	346
282		0.2	12.9	71.7	432	243
283		0.3	7.6	58.4	700.3	>360.0
284		1.9	176.2	2789		

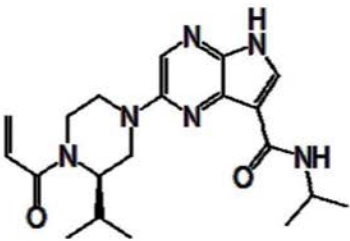
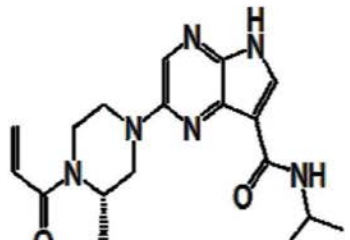
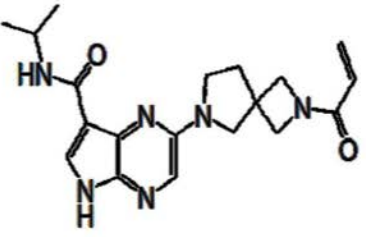
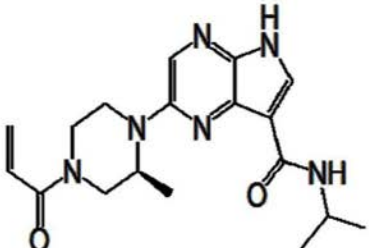
[0905]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
285		0.3	8.5	31.4	373.2	345
286		15.9	813.6			
287		4.2	345.8	7366.3		
288		0.2	7.8	44.4	357.8	220

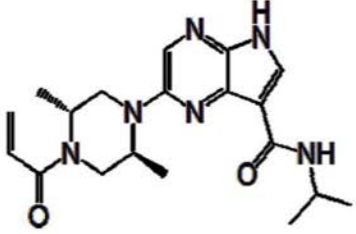
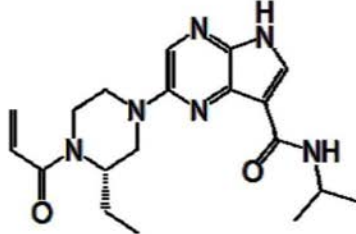
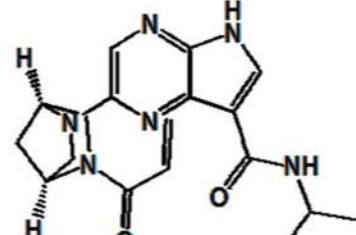
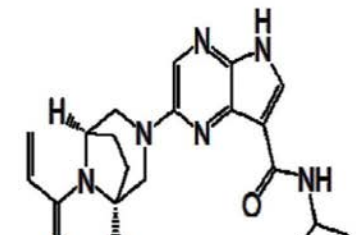
[0906]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
289		0.3	7.1	37.5	106	>360.0
291		0.2	9.2	168.1		196
292		31	3038.4			
293		0.6	107.1	300.3	4488.4	>360.0

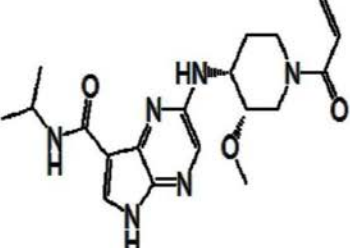
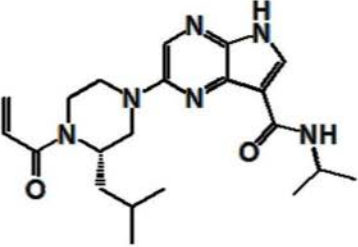
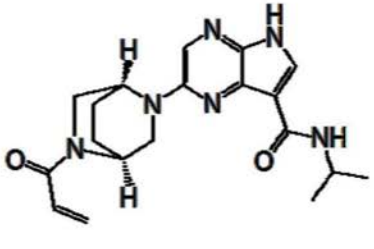
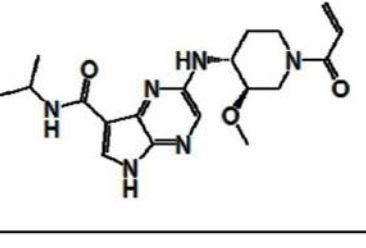
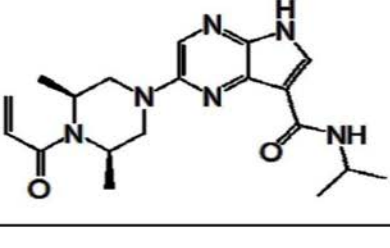
[0907]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
294		1.9	234.6	1003.2		
295		1.1	89.8	334.5	2674	189
296		56.6	4200.8			
297		1.5	181.4	752		

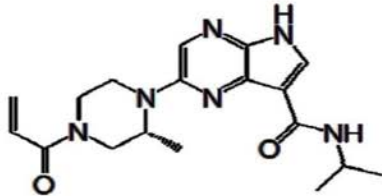
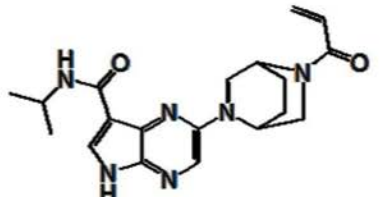
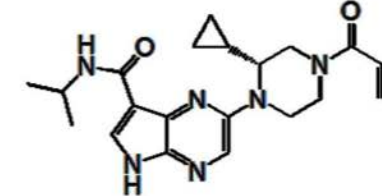
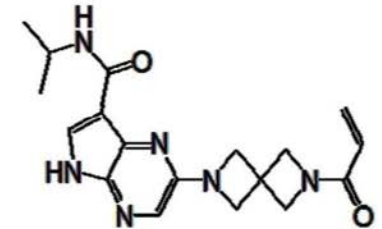
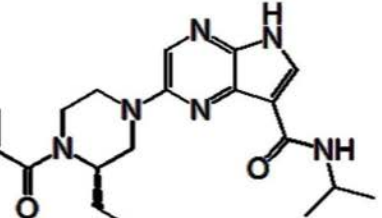
[0908]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
298		4.6	728.5			
299		0.7	55.6	224.8	1377.4	199
300		0.9	84.4	714.2	3401.1	117
301		0.6	89	408.3	4896.4	84

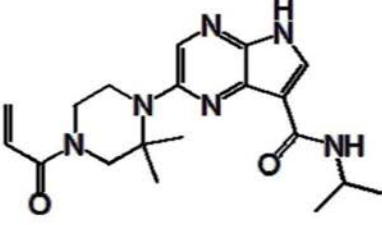
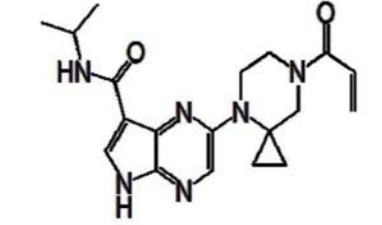
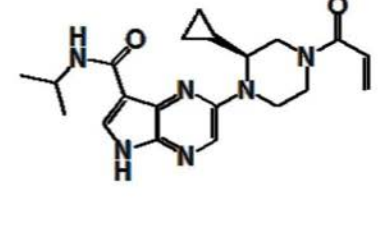
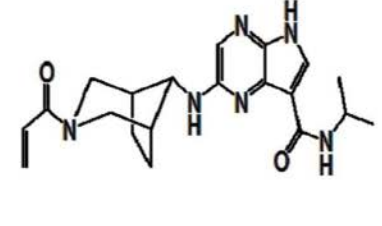
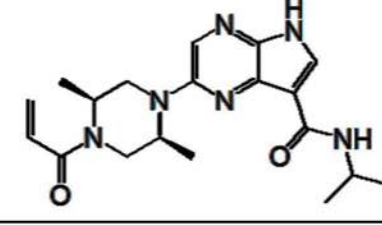
[0909]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
302		1.2	49.4	263.6	1306.3	>360.0
303		0.4	47.2	294	2730.9	341
304		7.1	624.4			
305		0.8	65	744.4	2644.2	357
306		3.9	325.5	1086.8		

[0910]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
307		1.1	128.1	456.8		122
308		5.2	430.8	2236.6		
309		6.6	813.9			
310		117	>10000.0			
311		1.2	200	695.9		

[0911]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
312		4.5	592.1			
313		1.4	182.8	706.4		
314		5	661.6			
315		60.5	5192.6			
316		18.7	1530.7			

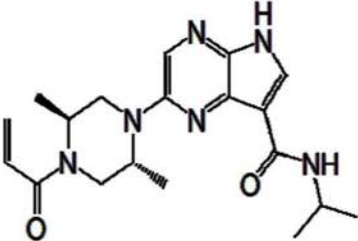
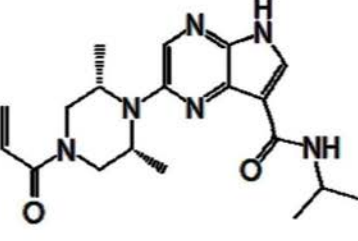
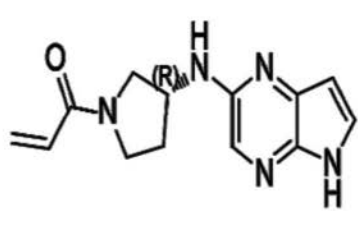
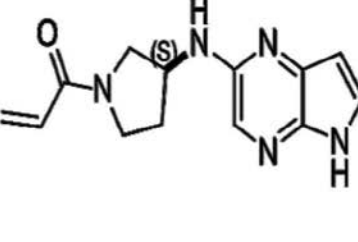
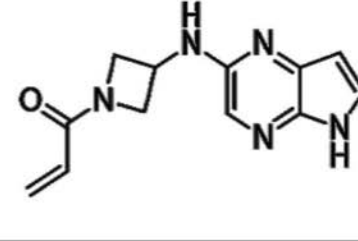
[0912]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
317		0.5	44.6	242.6	420	>360.0
318		0.3	21.3	260.5	2081.7	352
319		0.5	26.7	325.3		278
320		0.4	10.7	61.1	343.3	190
321		0.9	144.3	414.7		

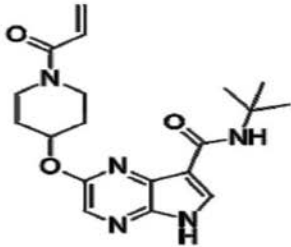
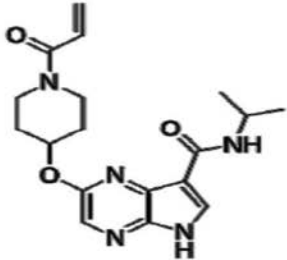
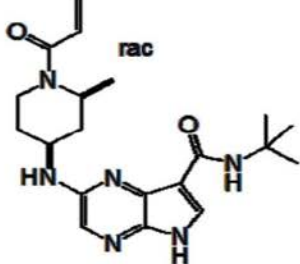
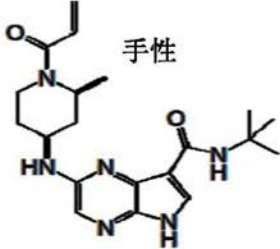
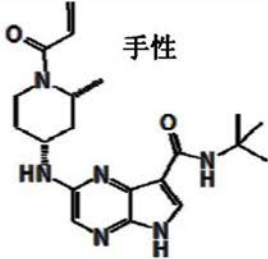
[0913]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
322		29.4	3440.9			
323		11.9	885.8			
324		37.5	3097.1			
325		5	479.8	1555.1		
326		4.9	506.1			

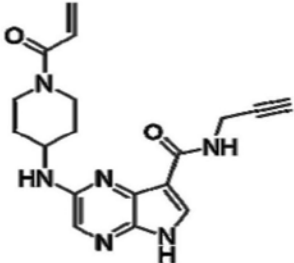
[0914]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
327		6	569.4			
328		1.6	221.9	891.4		
335		621.5	>10000.0	>10000.0		
336		30.6	3398.9	>10000.0		
337		1.1	95.6	237	631	81

[0915]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
338		0.4	114.6	479.9	>10000.0	328
339		0.2	17.5	80.6	502.1	227
340		21.1	1394.1			>360.0
341		15.6	1093.3			>360.0
342		81.1	5970.9			>360.0

[0916]

实施例	结构	JAK3 (4 μ M ATP) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 -pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB -IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	人血液 稳定性 t _{1/2} (min)
343		0.1	3.4	36.8	105.3	>351.0