



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101910152 A

(43) 申请公布日 2010.12.08

(21) 申请号 200880123789.2	C07D 403/04 (2006.01)
(22) 申请日 2008.11.13	C07D 403/14 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07D 405/14 (2006.01)
60/988606 2007.11.16 US	C07D 409/14 (2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日	C07D 413/14 (2006.01)
2010.07.02	C07D 417/14 (2006.01)
(86) PCT申请的申请数据	C07D 451/06 (2006.01)
PCT/US2008/083319 2008.11.13	C07D 471/10 (2006.01)
(87) PCT申请的公布数据	C07D 491/16 (2006.01)
W02009/064835 EN 2009.05.22	C07D 498/10 (2006.01)
(71) 申请人 因塞特公司	C07D 491/107 (2006.01)
地址 美国德拉华州	A61K 31/506 (2006.01)
(72) 发明人 Y·李 W·姚 J·D·罗杰斯	A61P 35/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司	
72001	
代理人 关立新 李炳爱	
(51) Int. Cl.	
C07D 401/14 (2006.01)	

权利要求书 26 页 说明书 172 页

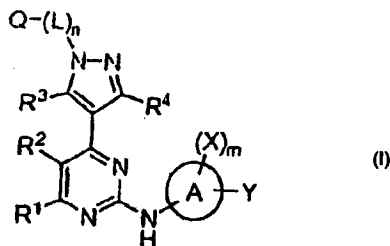
(54) 发明名称

作为 JANUS 激酶抑制剂的 4-吡唑基-N-芳基嘧啶-2-胺和 4-吡唑基-N-杂芳基嘧啶-2-胺

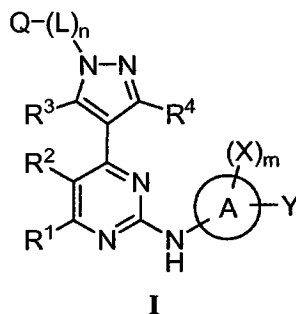
(57) 摘要

本发明提供了取代的双环杂芳基化合物,包括,例如,4-吡唑基-N-芳基嘧啶-2-胺和 4-吡唑基-N-杂芳基嘧啶-2-胺,其调节激酶的活性,并且可用于治疗与激酶活性相关的疾病包括,例如,免疫相关疾病、皮肤障碍、骨髓增生障碍、癌症

和其它疾病。



1. 式 I 化合物：



或其药学可接受的盐,其中：

环 A 是芳基或杂芳基；

L 是 C_{1-8} 亚烷基、 C_{2-8} 亚烯基、 C_{2-8} 亚炔基、 $(CR^5R^6)_p-(C_{3-10}$ 亚环烷基) - $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-($ 亚芳基) - $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-(C_{1-10}$ 亚杂环烷基) - $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-($ 亚杂芳基) - $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pO(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pC(O)(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pC(O)O(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pOC(O)(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pOC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pNR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pNR^c(O)NR^d(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(O)(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(O)NR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(O)_2(CR^5R^6)_q$ 或 $(CR^5R^6)_pS(O)_2NR^c(CR^5R^6)_q$, 其中所述 C_{1-8} 亚烷基、 C_{2-8} 亚烯基、 C_{2-8} 亚炔基、 C_{3-10} 亚环烷基、亚芳基、 C_{1-10} 亚杂环烷基或亚杂芳基任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$ ；

Q 是 H、 Cy^1 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；

X 是 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ ；

Y 是 H、 Cy^2 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 $(CH_2)_mCN$ 、 NO_2 、 OR^a 、 $(CH_2)_mOR^a$ 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $(CH_2)_mNR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$ ；

Cy^1 和 Cy^2 独立地选自芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ，其中所述在 Cy^1 或 Cy^2 上取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基进一步任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；

R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自下列的取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

或者 R^c 和 R^d 与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自下列的取代基取代： C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NRR^{c2}SS((OO))_{22}RR^{1b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；

或者 R^{c1} 和 R^{d1} 与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-6} 烷基、卤素、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；

R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

或者 R^{c2} 和 R^{d2} 与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各

自任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：OH、CN、氨基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

R^g 是 H、CN 或 NO₂；

m 是 0、1、2 或 3；

n 是 0 或 1；

p 是 0、1、2、3、4、5 或 6；和

q 是 0、1、2、3、4、5 或 6。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 A 是芳基。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 A 是苯基。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 A 是杂芳基。

5. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 A 是吡啶基。

6. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 A 是吡啶基。

7. 权利要求 1-6 任一项的化合物或其药学可接受的盐，其中 L 是 C₁₋₈ 亚烷基、C₂₋₈ 亚烯基、C₂₋₈ 亚炔基、(CR⁵R⁶)_p-(C₃₋₁₀ 亚环烷基)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(亚芳基)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(C₁₋₁₀ 亚杂环烷基)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(亚杂芳基)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pO(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pS(CR⁵R⁶)_q，其中所述 C₁₋₈ 亚烷基、C₂₋₈ 亚烯基、C₂₋₈ 亚炔基、C₃₋₁₀ 亚环烷基、亚芳基、C₁₋₁₀ 亚杂环烷基或亚杂芳基任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b 和 S(O)₂NR^cR^d。

8. 权利要求 1-6 任一项的化合物或其药学可接受的盐，其中 L 是 C₁₋₈ 亚烷基、C₂₋₈ 亚烯基、C₂₋₈ 亚炔基、(CR⁵R⁶)_p-(C₃₋₁₀ 亚环烷基)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(亚芳基)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(C₁₋₁₀ 亚杂环烷基)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(亚杂芳基)-(CR⁵R⁶)_q，其中所述 C₁₋₈ 亚烷基、C₂₋₈ 亚烯基、C₂₋₈ 亚炔基、C₃₋₁₀ 亚环烷基、亚芳基、C₁₋₁₀ 亚杂环烷基或亚杂芳基任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b 和 S(O)₂NR^cR^d。

9. 权利要求 1-6 任一项的化合物或其药学可接受的盐，其中 L 是 C₁₋₈ 亚烷基、C₂₋₈ 亚烯基、C₂₋₈ 亚炔基、(CR⁵R⁶)_p-(C₃₋₁₀ 亚环烷基)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(C₁₋₁₀ 亚杂环烷基)-(CR⁵R⁶)_q，其中所述 C₁₋₈ 亚烷基、C₂₋₈ 亚烯基、C₂₋₈ 亚炔基、C₃₋₁₀ 亚环烷基或 C₁₋₁₀ 亚杂环烷基任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b 和 S(O)₂NR^cR^d。

10. 权利要求 1-6 任一项的化合物或其药学可接受的盐，其中 L 是 C₁₋₈ 亚烷基或 (CR⁵R⁶)_p-(C₁₋₁₀ 亚杂环烷基)-(CR⁵R⁶)_q，其中所述 C₁₋₈ 亚烷基或 C₃₋₁₀ 亚杂环烷基任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b 和 S(O)₂NR^cR^d。

11. 权利要求 1-6 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 L 是 C_{1-8} 亚烷基,其任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

12. 权利要求 1-6 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 L 是 $(CR^5R^6)_p-(C_{1-10}$ 亚杂环烷基)– $(CR^5R^6)_q$,其任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

13. 权利要求 1-6 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 L 是 $(CR^5R^6)_pC(O)(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pC(O)O(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pOC(O)(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pOC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pNR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pNR^cC(O)NR^d(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(O)(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(O)NR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(O)_2(CR^5R^6)_q$ 或 $(CR^5R^6)_pS(O)_2NR^c(CR^5R^6)_q$ 。

14. 权利要求 1-13 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 Q 是 H、 Cy^1 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 或 SR^{a1} ,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 。

15. 权利要求 1-13 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 Q 是 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 。

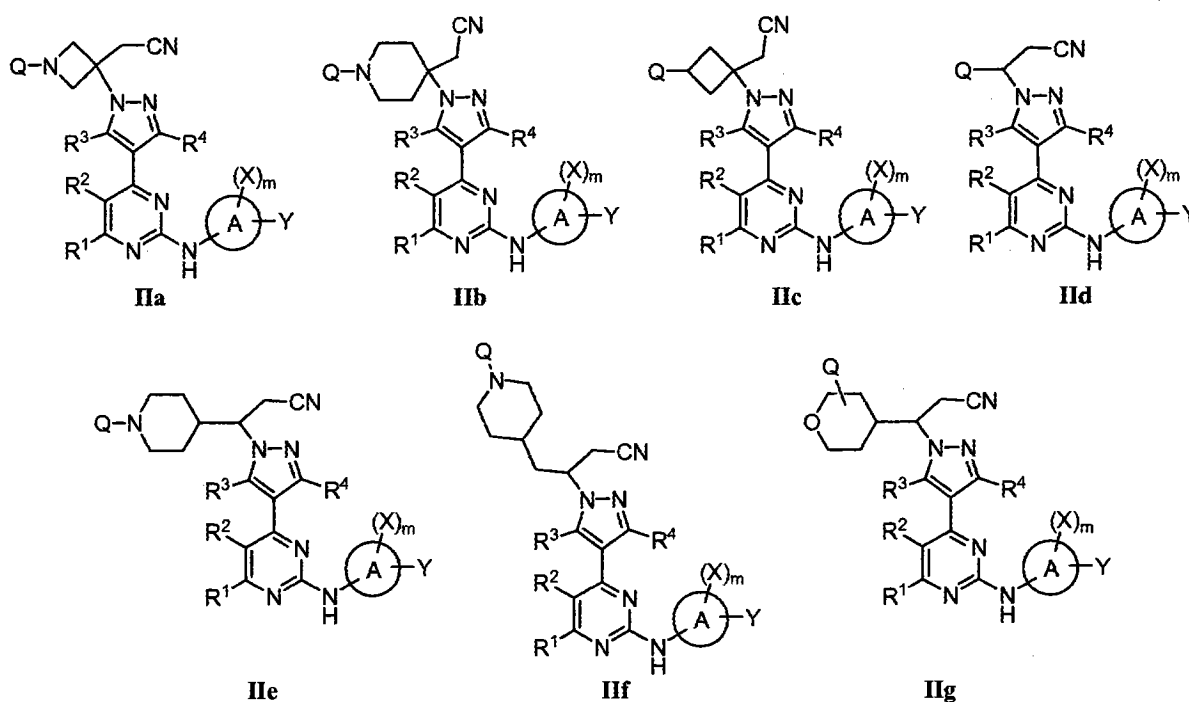
16. 权利要求 1-13 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 Q 是 Cy^1 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 或 OR^{a1} 。

17. 权利要求 1-16 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 Cy^1 是芳基或环烷基,各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 。

18. 权利要求 1-16 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 Cy^1 是杂芳基或杂环烷基,各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 。

19. 权利要求 1-18 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 R_1 是 H。

20. 权利要求 1-19 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 R_2 是 H。
21. 权利要求 1-19 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 R_2 是 C_{1-6} 烷基。
22. 权利要求 1-19 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 R_2 是甲基。
23. 权利要求 1-19 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 R_2 是 C_{1-6} 烷氧基。
24. 权利要求 1-19 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 R_2 是甲氧基。
25. 权利要求 1-24 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 R_3 是 H。
26. 权利要求 1-25 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 R_4 是 H。
27. 权利要求 1-26 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 R_5 是 H。
28. 权利要求 1-27 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 R_6 是 H。
29. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐, 其具有式 IIa、IIb、IIc、IIe、IIe、IIe 或 IIg:



30. 权利要求 1-29 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 X 是 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 或 $S(O)_2R^b$ 。
31. 权利要求 1-29 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 X 是 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ 。
32. 权利要求 1-29 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 X 是 OCH_3 、 OC_6H_5 、 NO_2 、 NH_2 或 $N(CH_2CH_3)_2$ 。
33. 权利要求 1-29 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 X 是 H。
34. 权利要求 1-33 任一项的化合物或其药学可接受的盐, 其中 Y 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、

$S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 。

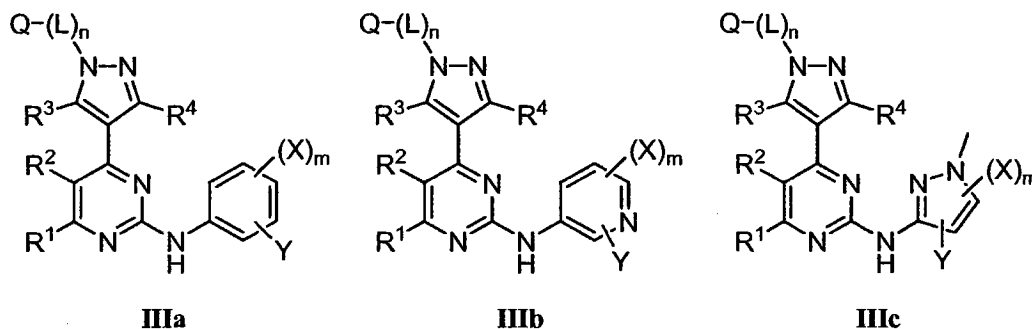
35. 权利要求 1-33 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 Y 是 H、 Cy^2 、卤素、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 。

36. 权利要求 1-33 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 Y 是 H。

37. 权利要求 1-36 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 Cy^2 是芳基或环烷基,各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 。

38. 权利要求 1-36 任一项的化合物或其药学可接受的盐,其中 Cy 是杂芳基或杂环烷基,各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 。

39. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐,其具有式 IIIa、IIIb 或 IIIc:



40. 权利要求 1 的化合物,其选自:

3-(4-(2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丁腈;

4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-(哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丁腈;

4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-苯氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

2-(4-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(异噁唑-5-羰基)哌啶-4-基)乙腈;

2-(1-(异噁唑-5-羰基)-4-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈;

2-(4-(4-(2-(3-(1H-四唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(异噁唑-5-羰基)哌啶-4-基)乙腈;

2-(1-(异噁唑-5-羰基)-4-(4-(2-(4-(吗啉代磺酰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈;

2-(1-(异噁唑-5-羰基)-4-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈;

2-(3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(环丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

N-(4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(环丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺;

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(2-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(哌啶-4-基)丙腈;

3-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(1-(苯基磺酰基)哌啶-4-基)丙腈;

3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

2-(4-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(环

丙基磺酰基)哌啶-4-基)乙腈;

2-(1-(环丙基磺酰基)-4-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈;

4-(4-(1-(4-(氰基甲基)-1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺;

4-(4-(1-(4-(氰基甲基)-1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺;

4-(4-(1-(4-(氰基甲基)-1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺;

3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)丁腈;

4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

N-(4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺;

4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺;

4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)丁腈;

4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

N-(4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺;

4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丁腈;

4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

N-(4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺;

4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丁腈;

3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丁腈;

4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈;

4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

N-(4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡

唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺;

3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(4-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(4-(哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(二乙基氨基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(乙基(3-羟基丙基)氨基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯甲酸;

3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(4-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(2-(4-氨基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯基)甲磺酰胺;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯基氨基甲酸甲酯;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺;

3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-4-(哌啶-4-基)丁腈;

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

2-(1-(异噁唑-5-羰基)-4-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-4-基)乙腈;

4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丁腈;

4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丁腈;

4-(1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丁腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酸;

3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-(4-(2-(4-(1H-吡啶-1-基)苯基氨基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-环戊基丙腈;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(2-氧代-1,3-氧杂氮杂环己烷-3-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-(4-(2-(3-氨基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-环戊基丙腈;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-羟乙

基) 苯甲酰胺;

3-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基)-N-(1- 甲氧基丙烷 -2- 基) 苯甲酰胺;

N-(3-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯基) 乙磺酰胺;

N-(3-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯基) 甲磺酰胺;

3-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯基氨基甲酸甲酯;

N-(3-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯基) 乙酰胺;

N-(3-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯基)-2-(吡咯烷 -1- 基) 乙酰胺;

4-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯甲酸;

3- 环戊基 -3-(4-(2-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -1- 基) 丙腈;

3- 环戊基 -3-(4-(2-(4-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -1- 基) 丙腈;

3- 环戊基 -3-(4-(2-(4-(吡咯烷 -1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -1- 基) 丙腈;

3- 环戊基 -3-(4-(2-(4-(3- 氧代哌嗪 -1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -1- 基) 丙腈;

3- 环戊基 -3-(4-(2-(4-(4- 羟基哌啶 -1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -1- 基) 丙腈;

4-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基)-N-(环丙基甲基)-N- 丙基苯甲酰胺;

4-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡啶 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基)-N-(环丙基甲基) 苯甲酰胺;

3- 环戊基 -3-(4-(2-(4-(3- 羟基吡咯烷 -1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -1- 基) 丙腈;

3-(4-(2-(4-(氮杂环丁烷 -1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -1- 基)-3- 环戊基丙腈;

3- 环戊基 -3-(4-(2-(4-(2- 氧代吡咯烷 -1- 基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -1- 基) 丙腈;

3- 环戊基 -3-(4-(5- 甲氧基 -2-(4-(2- 氧代吡咯烷 -1- 基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -1- 基) 丙腈;

3- 环戊基 -3-(4-(5- 甲氧基 -2-(4-(噁唑 -5- 基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡啶 -1- 基) 丙腈;

3- 环戊基 -3-(4-(5- 甲氧基 -2-(3-(噁唑 -5- 基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡

唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈;

3-(4-(2-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-(吡啶-3-基甲基)哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯甲酰胺;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)苯甲酰胺;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(2-(3-(4-苄基-4-羟基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(3-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-((4-氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯甲酰胺;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-苯基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

N-((3R)-1-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-基)乙酰胺;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-(2-氧代咪唑啉-1-基)乙基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-甲氧基苄基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-苯氧基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(1-(羟基甲基)环戊基)苯甲酰胺;

4-(4-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)苄腈;

N-(1-苄基吡咯烷-3-基)-3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-苯基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(3-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环丁基-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-(4-(2-(4-氨基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈;

3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丁基

丙腈；

3-环丁基-3-(4-(2-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-环丁基-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-环丁基-3-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2,6-(顺式)-二甲基吗啉-4-磺酰胺；

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)苯甲酰胺；

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-1-(甲基磺酰基)甲磺酰胺；

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-3,5-二氟苯甲酰胺；

N'-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-N,N-二甲基磺酰胺；

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺；

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)异噁唑-5-甲酰胺；

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-3,5-二甲基异噁唑-4-甲酰胺；

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺；

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2,5-二氟苯甲酰胺；

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)苯基)氨基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯

基)-5-(2-甲基噻唑-4-基)噻吩-2-磺酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-6-甲基吡啉-2-磺酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-5-(吡啉-2-基)噻吩-2-磺酰胺;

5-氯-N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)噻吩-2-磺酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-6-吗啉代吡啉-3-磺酰胺;

四氢呋喃-3-基-4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基氨基甲酸酯;

四氢呋喃-3-基-3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基氨基甲酸酯;

N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺;

N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-N,N-二甲基磺酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)乙酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-吗啉代乙酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)乙酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(环丙基甲基氨基)乙酰胺;

N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(1-甲氧基丙烷-2-基氨基)乙酰胺;

2-(4-(5-甲基异噁唑-3-基氧基)-1-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)环己基)乙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-((3-桥)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(2-氧杂-6-氮杂三环[3.3.1.1(3,7)]癸-6-基羰基)苯基)氨基咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)-N-(顺式-4-羟基环己基)-N-甲基苯甲酰胺;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(S*)-(4,4-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4,4-二甲基-1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

N-((3S)-1-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-基)乙酰胺;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)-N-(顺式-4-羟基环己基)苯甲酰胺;

3-(4-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈;

(3S)-1-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-甲腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-氟吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

4-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酰氨基)哌啶-1-甲酸乙酯;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)-N-(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪

啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

1-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酰胺)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)-N-(1-(二甲基氨基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺;

N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙酰胺;

N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酰胺;

N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)乙酰胺;

N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺;

N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(环丙基甲基氨基)乙酰胺;

N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-吗啉代乙酰胺;

N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯基)-2-(乙基氨基)乙酰胺;

2-(4-(5-甲基异噁唑-3-基氧基)-1-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)环己基)乙腈;

2-(4-(5-甲基异噁唑-3-基氧基)-1-(4-(2-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)环己基)乙腈;

2-(1-(4-(2-(4-(1H-吡啶-1-基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)-4-(5-甲基异噁唑-3-基氧基)环己基)乙腈;

2-(4-(5-甲基异噁唑-3-基氧基)-1-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)环己基)乙腈;

3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷甲腈;

4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酸;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酸;

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-环丙基-3-(4-(2-(4-((3-桥)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)

丙腈；

4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺；

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-((3-桥)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；

4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-(4-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(2-氧杂-6-氮杂三环[3.3.1.1(3,7)]癸-6-基羰基)苯基)氨基咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

(3R)-1-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-甲腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

N-((3R)-1-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-基)乙酰胺；

3-(4-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-环丙基-3-(4-(2-(4-(3-氟吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

4-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酰基)氨基哌啶-1-甲酸乙酯；

2-(3-(4-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(2-氧杂-6-氮杂三环[3.3.1.1(3,7)]癸-6-基羰基)苯基)氨基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基乙腈;

(1-(乙基磺酰基)-3-4-(2-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

1-(4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-甲腈;

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

N-(1-(4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-基)乙酰胺;

2-(3-(4-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

2-(3-(4-(2-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(3-氟吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

4-(4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰氨基)哌啶-1-甲酸乙酯;

4-(4-(1-(3-氰基-1-(氰基甲基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酸;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基氨基)苯甲酸;

3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷甲腈;

4-(4-(1-(3-氰基-1-(氰基甲基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺;

3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷甲腈;

4-(4-(1-(3-氰基-1-(氰基甲基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)苯甲酰胺;

3-(4-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰

基甲基)环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(3-氟吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷甲腈;

1-(4-(4-(1-(3-氰基-1-(氰基甲基)环丁基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-甲腈;

3-(4-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(氰基甲基)环丁烷甲腈;

N-(1-(4-(4-(1-(3-氰基-1-(氰基甲基)环丁基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-基)乙酰胺;

3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-((3-桥)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷甲腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺;

3-环戊基-3-[4-(2-{{[4-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈;

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{{[4-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]环丁烷甲腈;

3-(4-{2-[(4-吗啉-4-基苯基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈;

4-[(4-{1-[2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-1H-吡啶-4-基}嘧啶-2-基)氨基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺;

3-[4-(2-{{[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈;

3-[4-(2-{{[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈;

3-{4-[2-({4-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基]苯基}氨基)嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基}-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈;

3-{4-[2-({4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]苯基}氨基)嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基}-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈;

1-{4-[(4-{1-[2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-1H-吡啶-4-基}嘧啶-2-基)氨基]苯甲酰基}哌啶-4-甲腈;

3-(4-{2-[(4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]羰基]苯基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈;

3-(4-{2-[(4-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]羰基]苯基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈;

(3S)-1-{4-[(4-{1-[2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-1H-吡啶-4-基}嘧啶-2-基)氨基]苯甲酰基}吡咯烷-3-甲腈;

1-[4-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基]嘧啶-2-基}氨基)苯甲酰基]哌啶-4-甲腈;

1-{4-[(4-{1-[3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-吡啶-4-基}嘧啶-2-基)氨基]苯甲酰基}哌啶-4-甲腈;

3-环丙基-3-[4-(5-甲氧基-2-{{3-(1,3-噁唑-5-基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈;

3-环丙基-3-(4-{5-甲氧基-2-[(3-硝基苯基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基]-5-甲氧基嘧啶-2-基}氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺;

3-环丙基-3-[4-(5-甲氧基-2-{{3-(吡咯烷-1-基羰基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈;

3-环丙基-3-(4-{2-[(3-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]羰基]苯基)氨基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-吡啶-1-基)丙腈;

3-环丙基-3-(4-{5-甲氧基-2-[(3-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]羰基]苯基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-1-基)丙腈;

(3S)-1-[3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基]-5-甲氧基嘧啶-2-基}氨基)苯甲酰基]吡咯烷-3-甲腈;

3-环丙基-3-[4-(5-甲氧基-2-{{3-(吗啉-4-基羰基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈;

3-环丙基-3-{4-[2-({3-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基]苯基}氨基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基}丙腈;

3-环丙基-3-{4-[5-甲氧基-2-({3-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]苯基}氨基)嘧啶-4-基]-1H-吡啶-1-基}丙腈;

1-[3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基]-5-甲氧基嘧啶-2-基}氨基)苯甲酰基]哌啶-4-甲腈;

3-环丙基-3-(4-{2-[(3-[(3-桥)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]羰基}

苯基)氨基]-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基)丙腈;

3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-甲氧基嘧啶-2-基}氨基)-N-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]苯甲酰胺;

3-[4-(2-{[3-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯基]氨基}-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环丙基丙腈;

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(2-氧代-1,3-氧杂氮杂环己烷-3-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(1,3-噁唑-5-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[3-(1,3-噁唑-5-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈;

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈;

3-(4-{2-[(3-氨基苯基)氨基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈;

3-环丙基-3-[4-(2-{[3-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)苯基]氨基}-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈;

4-[1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基]-3-{4-[5-甲氧基-2-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基]丁腈;和

3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈,

或其药学可接受的盐。

41. 一种组合物,其包含权利要求1至40任一项的化合物或其药学可接受的盐,以及至少一种药学可接受的载体。

42. 权利要求41的组合物,其适用于局部施用。

43. 调节一种或多种激酶活性的方法,该方法包括使该激酶与权利要求1至40任一项的化合物接触。

44. 权利要求43的方法,其中至少一种激酶是Ser/Thr激酶。

45. 权利要求44的方法,其中该Ser/Thr激酶是受体Ser/Thr激酶。

46. 权利要求 44 的方法,其中该 Ser/Thr 激酶是非受体 Ser/Thr 激酶。
47. 权利要求 44 的方法,其中该 Ser/Thr 激酶是 TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM- 激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、Akt 或 mTOR。
48. 权利要求 43 的方法,其中至少一种激酶是 Tyr 激酶。
49. 权利要求 48 的方法,其中该 Tyr 激酶是受体 Tyr 激酶。
50. 权利要求 49 的方法,其中该受体 Tyr 激酶是 EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4 或 Tie2。
51. 权利要求 48 的方法,其中该 Tyr 激酶是非受体 Tyr 激酶。
52. 权利要求 51 的方法,其中该非受体 Tyr 激酶是 Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK 或 ABL。
53. 权利要求 52 的方法,其中该非受体 Tyr 激酶是 JAK。
54. 权利要求 53 的方法,其中所述 JAK 是 JAK1、JAK2、JAK3 或 TYK2。
55. 权利要求 53 的方法,其中所述 JAK 是 JAK1 或 JAK2。
56. 权利要求 53 的方法,其中所述 JAK 是 JAK2。
57. 权利要求 53 的方法,其中所述 JAK 是突变体。
58. 权利要求 57 的方法,其中所述突变体 JAK 携带 V617F、F537-K539delinsL、H538QK539L、K539L 或在 JAK2 的突变中的 N542-E543del。
59. 权利要求 43 的方法,其中所述调节是抑制。
60. 权利要求 43 的方法,其中所述化合物是一种激酶超过另一种激酶的选择性抑制剂。
61. 权利要求 43 的方法,其中所述化合物是 JAK2 超过 JAK1、JAK3 和 TYK2 的选择性抑制剂。
62. 权利要求 43 的方法,其中该化合物抑制 JAK2。
63. 权利要求 43 的方法,其中一种以上的式 I 化合物用于抑制一种激酶的活性。
64. 权利要求 63 的方法,其中该激酶是 JAK2。
65. 权利要求 43 的方法,其中一种以上的式 I 化合物用于抑制一种以上激酶。
66. 权利要求 65 的方法,其中至少一种激酶是 JAK2。
67. 权利要求 43 的方法,其中该化合物与另一种激酶抑制剂组合使用以抑制一种激酶的活性。
68. 权利要求 67 的方法,其中该激酶是 JAK2。
69. 权利要求 43 的方法,其中其中该化合物与另一种激酶抑制剂组合使用以抑制一种以上激酶的活性。
70. 权利要求 69 的方法,其中至少一种激酶是 JAK2。
71. 权利要求 69 的方法,其中至少两种激酶是 ABL1 和 JAK2。
72. 治疗患者疾病的方法,其中所述疾病与一种或多种激酶的异常活性有关,该方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求 1 至 40 任一项的化合物。
73. 权利要求 72 的方法,其中该疾病的特征是 JAK 的异常活性。

74. 权利要求 72 的方法,其中施用一种以上式 I 化合物。
75. 权利要求 72 的方法,其中该化合物与另一激酶抑制剂组合施用。
76. 权利要求 72 的方法,其中所述疾病是同种异体移植排斥或移植抗宿主病。
77. 权利要求 72 的方法,其中所述疾病是自身免疫性疾病。
78. 权利要求 77 的方法,其中所述自身免疫性疾病是皮肤障碍、多发性硬化、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、I 型糖尿病、狼疮、炎性肠病、克罗恩病、重症肌无力、免疫球蛋白肾病、心肌炎或自身免疫性甲状腺障碍。
79. 权利要求 77 的方法,其中所述自身免疫性疾病是大疱性皮肤障碍。
80. 权利要求 79 的方法,其中所述大疱性皮肤障碍是寻常天疱疮 (PV) 或大疱性类天疱疮 (BP)。
81. 权利要求 77 的方法,其中所述疾病是皮肤障碍。
82. 权利要求 81 的方法,其中所述皮肤障碍是特应性皮炎、银屑病、皮肤致敏、皮肤刺激、皮疹、接触性皮炎或过敏性接触性致敏。
83. 权利要求 77 的方法,其中所述疾病是病毒病。
84. 权利要求 83 的方法,其中所述病毒病是 EB 病毒 (EBV)、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、HTLV1、水痘 - 带状疱疹病毒 (VZV) 或人乳头状瘤病毒 (HPV)。
85. 权利要求 77 的方法,其中所述疾病是癌症。
86. 权利要求 85 的方法,其中所述癌症是实体瘤。
87. 权利要求 85 的方法,其中所述癌症是前列腺癌、肾癌、肝癌、乳癌、肺癌、甲状腺癌、卡波西肉瘤、卡斯尔曼氏病或胰腺癌。
88. 权利要求 85 的方法,其中所述癌症是前列腺癌。
89. 权利要求 85 的方法,其中所述癌症是血液性癌症。
90. 权利要求 85 的方法,其中所述癌症是淋巴瘤、白血病或多发性骨髓瘤。
91. 权利要求 85 的方法,其中所述癌症是急性成淋巴细胞性白血病 (ALL)、慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML)、慢性髓细胞样白血病 (CML)、非典型性 CML 或非典型性 CMML。
92. 权利要求 72 的方法,其中所述患者是幼年个体。
93. 权利要求 85 的方法,其中所述癌症是皮肤癌症。
94. 权利要求 93 的方法,其中所述皮肤癌症是表皮 T- 细胞淋巴瘤或表皮 B- 细胞淋巴瘤。
95. 权利要求 85 的方法,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。
96. 权利要求 77 的方法,其中所述疾病的特征是突变体 JAK2。
97. 权利要求 96 的方法,其中所述突变体 JAK2 的至少一种突变位于所述 JAK2 的假 - 激酶区域。
98. 权利要求 77 的方法,其中所述疾病是骨髓增生障碍。
99. 权利要求 98 的方法,其中所述骨髓增生障碍 (MPD) 是真性红细胞增多 (PV)、特发性血小板增多症 (ET)、伴有骨髓纤维变性的髓样化生 (MMM)、慢性髓细胞性白血病 (CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML)、嗜酸细胞过多综合征 (HES)、特发性骨髓纤维变性 (IMF) 或系统性肥大细胞病 (SMCD)。
100. 权利要求 77 的方法,其中所述疾病是炎性疾病。

101. 权利要求 100 的方法,其中所述疾病是眼的炎性疾病。
102. 权利要求 101 的方法,其中所述疾病是虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎或结膜炎。
103. 权利要求 100 的方法,其中所述疾病是呼吸道的炎性疾病。
104. 权利要求 103 的方法,其中所述炎性疾病与上呼吸道有关。
105. 权利要求 100 的方法,其中所述炎性疾病与下呼吸道有关。
106. 权利要求 100 的方法,其中所述炎性疾病是炎性肌病。
107. 权利要求 100 的方法,其中所述炎性疾病是心肌炎。
108. 权利要求 77 的方法,其中所述疾病是局部缺血再灌注或与局部缺血性事件有关的。
109. 权利要求 77 的方法,其中所述疾病是起因于癌症或与癌症有关的食欲缺乏或恶病质。
110. 权利要求 77 的方法,其中所述疾病是起因于癌症或与癌症有关的疲劳。
111. 治疗患者自身免疫性疾病、皮肤障碍、病毒病、癌症或骨髓增生障碍的方法,该方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求 1 至 40 任一项的化合物。
112. 权利要求 111 的方法,其中施用一种以上式 I 化合物。
113. 权利要求 111 的方法,其中该式 I 化合物与其它激酶抑制剂组合施用。

作为 JANUS 激酶抑制剂的 4-吡唑基-N-芳基嘧啶-2-胺和 4-吡唑基-N-杂芳基嘧啶-2-胺

技术领域

[0001] 本发明提供了取代的双环杂芳基化合物,包括,例如,4-吡唑基-N-芳基嘧啶-2-胺和4-吡唑基-N-杂芳基嘧啶-2-胺,其调节激酶的活性,并且可用于治疗与激酶活性相关的疾病包括,例如,免疫相关疾病、皮肤障碍、骨髓增生障碍、癌症和其它疾病。

背景技术

[0002] 蛋白激酶(PK)是一组酶,它们调节不同的、重要的生物学过程,包括细胞生长、存活和分化,器官形成和形态发生、新生血管形成、组织修复和再生及其它。蛋白激酶通过催化蛋白(或底物)的磷酸化从而调节在各种生物学环境中底物的细胞活性来发挥它们的生理学功能。除了在正常组织/器官中的功能以外,许多蛋白激酶还在许多人类疾病例如癌症中起着更特别的作用。蛋白激酶的亚组(亦称为致癌性蛋白激酶)在失调时,可引起肿瘤形成和生长,并且进一步有助于肿瘤维持和发展(Blume-Jensen P et al, Nature 2001, 411(6835):355-365)。迄今为止,致癌性蛋白激酶代表了用于癌症干预和药物开发的蛋白靶标的最大和最有吸引力的群组之一。

[0003] 蛋白激酶可分类为受体型和非受体型,并且对于磷酸化 Ser/Thr 残基或 Tyr 残基显示出特异性。因此,激酶可以被描述成为 Ser/Thr 激酶(例如,受体 Ser/Thr 激酶或非受体 Ser/Thr 激酶)或 Tyr 激酶(例如,受体 Tyr 激酶或非受体 Tyr 激酶)。结合来自生长因子的 TGF β 家族的配体的受体是 Ser/Thr 激酶,并称为 TGF β R。非受体 Ser/Thr 激酶的实例包括 PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MAPK(ERK)、MEKK、Akt 和 mTOR。

[0004] 受体 Tyr 激酶(RTK)具有细胞外蛋白、跨膜区和细胞内蛋白,而非受体酪氨酸激酶完全是细胞内的。RTK 介导的信号转导通常是由与特异性生长因子(配体)的细胞外相互作用、通常接着受体二聚化、内在蛋白酪氨酸激酶活性的刺激、和受体反向磷酸化而引起的。从而结合位点产生细胞内信号转导分子,并导致形成具有细胞质信号分子光谱的复合物,该复合物促进了适当的分子应答例如细胞分裂、分化、代谢作用和细胞外微环境的变化。

[0005] 目前,至少十九(19)种不同的 RTK 亚族已被鉴定。一种 RTK 亚族,称为 HER 亚族,包括 EGFR、HER2、HER3 和 HER4。RTK 的第二族,称为胰岛素亚族,包括 INS-R、IGF-1R 和 IR-R。第三族,"PDGF"亚族,包括 PDGF α 和 β 受体、CSF1R、c-kit 和 FLK-II。RTK 的另一亚族,称为 FLK 亚族,包括激酶插入区域-受体胎肝激酶-1(KDR/FLK-1)、胎肝激酶 4(FLK-4)和 fms-样酪氨酸激酶 1(flt-1)。RTK 的两种其它亚族已被命名为 FGF 受体家族(FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4)和 Met 亚族(c-Met、Ron 和 Sea)。其它的 RTK 是 VEGFR/Flt2、FLT4、Eph 族 RTKs(A1、A2、A3、B2、B4)和 Tie2。对于蛋白激酶的详细讨论,参见例如,Blume-Jensen, P. et al., Nature. 2001, 411(6835):355-365, 以及 Manning, G. et al., Science. 2002, 298(5600):1912-1934。TRK 家族激酶的综述可见于 Cancer Letter 169(2001)107-114,其通过引用并入本文。Eph 家族激酶的综述可见于 Genes & Development, 17:1429-1450,并通过引用并

入本文。Tie2 激酶的信息可见于 K. G. Peters et al. " Functional Significance of Tie2 Signaling in the Adult Vasculature" ,2004, © The Endocrine Society.

[0006] 非受体 Tyr 激酶可以分为若干亚族,包括 Src、Btk、ABL、Fak 和 JAK。这些亚族的每一种可进一步细分成多个成员,它们通常与肿瘤生成有关。ABL 家族包括 ABL1 和 ARG (ABL2)。JAK 家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。Src 家族是最大的,并且包括 Src、Fyn、Lck 和 Fgr 及其它。这些激酶的详细讨论参见 Bolen JB. Nonreceptor tyrosineprotein kinases. *Oncogene*. 1993, 8(8) :2025-31。

[0007] 激酶活性的不适当调节会促进疾病状态。已知发生脱调节的激酶活性是通过突变(例如由染色体易位导致的基因融合、影响激酶活性的点突变)或者激酶基因表达的变化(例如通过基因扩增的表达增加)。40 种以上的染色体易位(它们导致基因融合和 12 种不同 Tyr 激酶的脱调节)与各种血液恶变有关。与血液恶变有关的蛋白酪氨酸激酶包括 ABL (ABL1)、ARG (ABL2)、PDGF β R、PDGF α R、JAK2、SYK、TRKC、FGFR1、FGFR3、FLT3 和 FRK。在这些激酶中与突变有关的疾病范围包括骨髓增生障碍,MPD;慢性髓细胞样白血病,CML;急性髓细胞样白血病,AML;急性成淋巴细胞性白血病,ALL;慢性骨髓单核细胞性白血病,DMML;8p13 骨髓增生综合征,EMS;间变性大细胞淋巴瘤,ALCL;炎性成肌纤维细胞瘤,IMF;外周 T- 细胞淋巴瘤,PTL;真性红细胞增多,PV;和特发性血小板增多症,ET(Y. Chalandon and J. Schwaller, *Haematologica*, 2005 ;90(7) :949-968)。多种激酶的小分子抑制剂已成功用于治疗疾病状态。蛋白酪氨酸激酶 ABL、ALK、PDGF α R、PDGF β R、KIT、FLT3、FGFR1 和 FGFR3 的小分子抑制剂被用于治疗血液恶变(Y. Chalandon and J. Schwaller, *Haematologica*, 2005 ;90(7) :949-968)。

[0008] 特别地,ABL 和 JAK 非受体 Tyr 激酶的不恰当的活性与人类疾病有关。不恰当的 ABL 激酶活性是癌症的标志,并且可促进骨髓增生障碍和纤维变性病症例如肺纤维化(Daniels CE et al., *J Clin Invest*, 2004Nov; 114(9) :1308-16)。不恰当的 JAK 激酶活性促进癌症、骨髓增生障碍和免疫系统障碍。

[0009] 非受体 Tyr 激酶的 ABL 家族包括 ABL1 和 ARG (ABL2) (Kruh GD et al., *PNAS*, 1990 Aug ;87(15) :5802-6)。因此,该 ABL 家族可简称为 ABL。ABL1 的研究已被证实涉及多种信号途径,包括 Ras- 依赖性、Rac- 依赖性、JNK- 依赖性、PI3K- 依赖性、PKC- 依赖性、mTOR 和 JAK/STAT。这些信号途径调节包括下列的过程:细胞周期进程、细胞周期停滞、细胞生长、细胞分化、和凋亡(MG Kharas and DA Fruman, *Cancer Research*, 65 :2047-2053 ;X. Zou and K. Calame, *J. Biol. Chem.* , 274(26) :18141-18144)。

[0010] ABL 激酶活性的脱调节与疾病有关,并且可通过基因扩增和突变而发生。例如,ABL 激酶的基因融合与血液癌症有关。ABL1 与 TEL、NUP214、EMS 和 SFQ 的融合与 CML 和 ALL 有关联,而 ARG (ABL2) 与 BCR 和 TEL 的融合与 CML 有关联(Y. Chalandon and J. Schwaller, *Haematologica*, 2005 ;90(7) :949-968)。BCR/ABL1 融合基因,其由生成费城染色体的染色体易位引起,该融合基因被广泛地认为是白血病的诱发因素:费城染色体,其与 95% 的 CML 病倒和 10% 的 ALL 病例有关(X. Zou and K. Calame, *J. Biol. Chem.* , 274(26) : 18141-18144)。

[0011] 小分子抑制剂甲磺酸伊马替尼 (Gleevec™),一种 ABL1 激酶活性的小分子抑制剂,已广泛用于治疗 CML。然而,对伊马替尼的临床耐药的问题逐渐增加。耐药最常见的

是通过在 BCR/ABL1 的激酶区别中突变的克服扩张而发生的 (Gorre ME et al., Science, 293(5531):876-80)。许多突变已从临床隔离群反映出来,包括 T315D、F359D、D276G、E255K、M351T、G250E、H396R、Q252H、Y253H、E355G、F317L、G250E、Y253F、F359V、Q252R、L387M、M244V、M343T/F382L 和 V379I (ShahNP et al., Cancer Cell, 2:117-25)。因此,需要有针对伊马替尼耐药 ABL1 突变的另外的小分子抑制剂。此外,与多种针对 ABL1 的小分子抑制剂组合治疗有望降低通过 ABL1 的突变有单细胞中产生耐药的可能性以及后续的克隆扩张。

[0012] 包括蛋白酪氨酸激酶的 Janus 激酶家族 (JAKs) 以及信号传导与转录活化因子 (STAT) 的途径参与广泛的细胞因子和生长因子的发信号。细胞因子是低分子量的多肽或糖蛋白,它们事实上在所有细胞类型中刺激生物学应答。例如,细胞因子调节许多与宿主对脓毒症的炎症应答有关的途径。细胞因子影响细胞分化、增殖和活化,并且它们可调节促炎症反应和抗炎应答,以使该宿主适当地对病原体作出反应。通常,细胞因子受体不具有内在的酪氨酸激酶活性,并因此需要受体相关的激酶以传播磷酸化级联。JAK 实现了这种功能。细胞因子结合它们的受体,引起受体二聚化,并且这样使得 JAK 能够相互磷酸化和细胞因子受体中特定酪氨酸基序。识别这些磷酸酪氨酸基序的 STAT 补充该受体,然后它们自己通过 JAK- 依赖性酪氨酸磷酸化事件而被活化。在活化后,STAT 与受体、二聚体分离并易位到细胞核以结合结合特定的 DNA 位点并改变转录 (Scott, M. J., C. J. Godshall, et al. (2002). " JAKs, STATs, Cytokines, and Sepsis. " Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9)。

[0013] JAK 家族在参与免疫应答的细胞增殖和功能的细胞因子 - 依赖性调节中发挥作用。目前,有四种已知的哺乳动物 JAK 家族成员: JAK1 (亦称为 Janus 激酶 -1)、JAK2 (亦称为 Janus 激酶 -2)、JAK3 (亦称为 Janus 激酶、白血球; JAK1; L-JAK 和 Janus 激酶 -3) 和 TYK2 (亦称为蛋白 - 酪氨酸激酶 2)。该 JAK 蛋白大小范围为 120 至 140kDa, 并且包括 7 个保守的 JAK 同源 (JH) 区域; 其中一个为官能化催化性激酶区域, 另一个是假激酶, 其可能提供调节功能和 / 或用作 STAT 的停泊位点 (Scott, Godshall et al. 2002, 同上)。虽然 JAK1、JAK2 和 TYK2 无处不在地表达, 据报道 JAK3 优先表达于淋巴细胞。

[0014] 细胞因子刺激的免疫和炎症应答不但会促进正常的宿主防御反应, 而且它们还在疾病发病机制中发挥作用: 例如重度联合免疫缺陷症 (SCID) 的病状产生于免疫系统的活动减退和抑制, 而活动过度或者不恰当的免疫 / 炎症应答会促进自身免疫性疾病的病状, 例如类风湿性和银屑病关节炎、哮喘和全身性红斑狼疮、炎性肠病、多发性硬化、I 型糖尿病、重症肌无力、甲状腺炎、疫球蛋白肾病、心肌炎以及例如硬皮病和骨关节炎的疾病 (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000). " Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation. " Arthritis Res 2(1): 16-32)。此外, 具有自身免疫和免疫缺陷疾病的混合表象的综合征是非常常见的 (Candotti, F., L. Notarangelo, et al. (2002). " Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways. " J Clin Invest 109(10): 1261-9)。因此, 相应地, 治疗剂通常针对免疫和炎症途径的增大和抑制。

[0015] JAK 家族成员表达的缺乏与疾病状态有关。JAK1^{-/-} 小鼠在出生时发育不良,

不能哺乳,并在围产期死亡 (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998). " Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the JAKs in cytokine-induced biologic responses." *Cell* 93(3) :373-83)。JAK2^{-/-} 小鼠胚胎贫血,并且在性交后约 12.5 天死亡,因为缺乏最终的红细胞生成。JAK2⁻ 缺陷成纤维细胞对 IFN γ 无应答,尽管对 IFN α/β 和 IL-6 的应答不受影响。在细胞因子受体的特定组的信号转导中, JAK2 功能要求最终的红细胞生成 (Neubauer, H., A. Cumano, et al. (1998). *Cell* 93(3) :397-409; Parganas, E., D. Wang, et al. (1998). *Cell* 93(3) :385-95.)。JAK3 显示出在 B 和 T 淋巴细胞的正常发育和功能中发挥作用。据报道 JAK3 的突变在人类中对常染色体隐性重度联合免疫缺陷症 (SCID) 负责 (Candotti, F., S. A. Oakes, et al. (1997). " Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency." *Blood* 90(10) :3996-4003)。

[0016] JAK/STAT 途径,特别是 JAK 家族全部四个成员,据认为在哮喘性应答的发病、慢性阻塞性肺病、支气管炎和其它下呼吸道的相关炎症性疾病中发挥作用。例如特征是哮喘的不恰当的免疫应答是由称为 T 辅助细胞 2 (Th2) 细胞的 CD4⁺T 辅助细胞的亚组特别安排的。通过细胞因子受体 IL-4 发信号会刺激 JAK1 和 JAK3 以激活 STAT6,而通过细胞因子受体 IL-12 发信号会刺激 JAK2 和 TYK2 活化以及后续 STAT4 的磷酸化。STAT4 和 STAT6 控制 CD4⁺T 辅助细胞分化的多个方面 (Pernis, A. B. and P. B. Rothman (2002). " JAK-STAT signaling in asthma." *J Clin Invest* 109(10) :1279-83)。此外,已发现 TYK2⁻ 缺陷小鼠会增强 Th2 细胞介导的过敏性气道炎症 (Seto, Y., H. Nakajima, et al. (2003). " Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice." *J Immunol* 170(2) :1077-83)。此外,通过 JAK 激酶发信号的多种细胞因子与炎症性疾病或上呼吸道病症例如影响鼻和窦的那些 (例如,鼻炎、鼻窦炎) 有关,而不论是否是经典的过敏反应。

[0017] 还已提示 JAK/STAT 途径在眼的炎症性疾病 / 病症中发挥作用,该炎症性疾病或病症包括但不限于虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、结膜炎以及慢性过敏性应答。因此, JAK 激酶的抑制作用在这些疾病的治疗中具有有益作用。

[0018] JAK/STAT 途径亦与癌症有关。STAT3 的活化已在子宫内膜癌和子宫颈癌中报道 (C. L. Chen et al. (2007). *British Journal of Cancer* 96 :591-599)。此外, JAK/STAT 途径组分特别是 JAK3,在免疫系统的癌症中发挥作用。在成人型 T 细胞性白血病 / 淋巴瘤 (ATLL) 中,人 CD4⁺T 细胞获得了转化的表型,这是一种与 JAK 和 STAT 的组成性磷酸化的获得有关的事件。此外, JAK3 与 STAT-1、STAT-3 和 STAT-5 活化之间的联系以及细胞周期进程由碘化丙啶 (propidium iodide) 染色和溴脱氧尿苷掺入到四个测试的 ATLL 患者细胞中所证实。这会产生这样的暗示,即 JAK/STAT 活化与白血病细胞的复制有关,并且认为针对 JAK/STAT 抑制作用的治疗方法会使瘤生长停止 (Takemoto, S., J. C. Mulloy, et al. (1997). " Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins." *Proc Natl Acad Sci USA* 94(25) :13897-902)。

[0019] 于 JAK 激酶的水平阻断信号转导保持了对于开发人癌症治疗法的希望。白细胞介素 6 (IL-6) 家族的细胞因子,其活化信号转导体 gp130,是人类多发性骨髓瘤 (MM) 细胞的

主要存活和生长因子。gp130 的信号转导据认为涉及 JAK1、JAK2 和 Tyk, 以及下游效应子 STAT3 和分裂素 - 活化的蛋白激酶 (MAPK) 途径。在用 JAK2 酪氨酸磷酸化抑制剂 AG490 治疗的 IL-6- 依赖性 MM 细胞系中, JAK2 激酶活性以及 ERK2 和 STAT3 磷酸化被抑制。此外, 细胞增殖被抑制, 细胞凋亡被诱导 (De Vos, J., M. Jourdan, et al. (2000). " JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells." *Br J Haematol* 109(4) :823-8)。然而, 在一些情况下, AG490 可诱导肿瘤细胞休眠, 然后事实上保护它们避免死亡。

[0020] 癌症中 JAK/STAT 的活化可通过包括细胞因子刺激 (例如, IL-6 或 GM-CSF) 的多种机制而发生, 或者通过减少内源性 JAK 发信号的抑制剂例如 SOCS (细胞因子发信号的抑制剂) 或 PIAS (活化的 STAT 的蛋白抑制剂) 而发生 (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasms* 49 :349-355, 2002)。重要的是, STAT 发信号的活化, 以及 JAK 的其它下游途径 (例如, Akt) 已在许多癌症类型中与差的预后不良相关联 (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19 :2474-2488, 2000)。此外, 通过 JAK/STAT 信号的高水平循环细胞因子可能不利地影响患者健康, 因为据认为它们在恶病质和 / 或慢性疲劳中发挥因果性作用。这样, JAK 抑制作用可治疗性的用于癌症患者的治疗, 原因是扩散超过了潜在的抗肿瘤活性。认识到饱食因子来普汀 (leptin) 通过 JAK 发信号, 恶病质征候可获得进一步的理论支持。

[0021] 靶向 Janus 激酶 3 (JAK3) 的药理学已成功用于控制同种异体移植排斥和移植抗宿主病 (GVHD)。除了其涉及细胞因子受体的发信号外, JAK3 还参与外周血单核细胞的 CD40 发信号途径。在 CD40- 诱导的骨髓树状突细胞 (DC) 的成熟作用期间, JAK3 活性被诱导, 并且发现辅助刺激分子表达、IL-12 生成和有效的同种异体刺激能力的增加。合理设计的 JAK3 抑制剂 WHI-P-154 防止在发育不完全的水平上阻止 DC 的作用, 表明针对酪氨酸激酶 JAK3 的免疫抑制疗法亦可影响骨髓细胞的功能 (Saemann, M. D., C. Diakos, et al. (2003). " Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T-cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3." *Am J Transplant* 3(11) :1341-9)。在小鼠模型系统中, 还显示 JAK3 是一种用于治疗自身免疫性胰岛素依赖性 (1 型) 糖尿病的重要分子靶。合理设计的 JAK3 抑制剂 JANEX-1 显示出有效的免疫调节活性, 并延迟在自身免疫性 1 型糖尿病的 NOD 小鼠模型中糖尿病的发病 (Cetkovic-Cvrlje, M., A. L. Dragt, et al. (2003). " Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice." *Clin Immunol* 106(3) : 213-25)。

[0022] 已经提出, JAK2 酪氨酸激酶的抑制作用对骨髓增生障碍患者是有益的 (Levine, et al, *Cancer Cell*, vol. 7, 2005 :387-397)。骨髓增生障碍 (MPD) 包括真性红细胞增多 (PV)、特发性血小板增多症 (ET)、伴有骨髓纤维变性的髓样化生 (MMM)、慢性髓细胞性白血病 (CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML)、嗜酸细胞过多综合征 (HES) 和系统性肥大细胞病 (SMCD)。尽管认为骨髓增生障碍 (例如 PV、ET 和 MMM) 是由造血祖细胞中的获得性体细胞突变引起的, 但这些疾病的遗传基础尚不知晓。然而, 已有报道, 来自大部分 PV 患者和大量 ET 和 MMM 患者的造血细胞在 JAK2 酪氨酸激酶中具有再发性体细胞激活突变。还有报道, 用小分子抑制剂抑制 JAK2V617F 激酶会导致造血细胞增殖的抑制, 这表明在 PV、ET 和

MMM 患者中 JAK2 酪氨酸激酶是药理学抑制的可能靶标。

[0023] 还认为 JAK 激酶的抑制作用在罹患例如银屑病和皮肤致敏的皮肤免疫障碍的患者中具有治疗益处。在寻常型银屑病（其为银屑病的最常见形式）中，普遍认为活化的 T 淋巴细胞对于维持疾病及其相关银屑病性蚀斑是重要的 (Gottlieb, A. B., et al, Nat Rev Drug Disc, 4:19-34)。银屑病性蚀斑含有重要的免疫浸润，包括粒细胞和单核细胞，以及具有角质化细胞增殖增加的多重表皮层。虽然在银屑病中免疫细胞的初始活化是通过确定机制的疾病发生的，但是，除了各种趋化因子和生长因子外，据信该维持作用对于许多炎症细胞因子是依赖性的 (JCI, 113:1664-1675)。这些中的许多（包括白细胞介素 -2、-4、-6、-7、-12、-15、-18 和 -23，以及 GM-CSF 和 IFN γ ），通过 Janus (JAK) 激酶发信号 (Adv Pharmacol. 2000;47:113-74)。这样，于 JAK 激酶水平阻断信号转导可在银屑病或其它皮肤免疫障碍的患者中产生治疗益处。

[0024] 已经知道，某些治疗会在某些患者中引起免疫反应例如皮疹或腹泻。例如，施用一些新的靶向抗癌剂例如 Iressa、Erbix 和 Tarceva 会在一些患者中引发痤疮样疹。另一实例是，局部使用的一些治疗会引发皮肤刺激、皮疹、接触性皮炎或过敏性接触性致敏。对于一些患者，这些免疫反应可能是令人讨厌的，但是对于其它患者，这些免疫反应例如疹或腹泻可能导致不能持续治疗。尽管这些免疫反应背后的驱动力在目前尚未完全阐明，但这些免疫反应可能与免疫浸润有关。

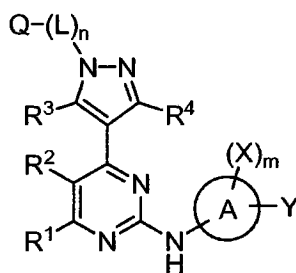
[0025] 广泛地寻找了 Janus 激酶或相关激酶的抑制剂，并且一些出版物报道了有效类别的化合物。例如，某些抑制剂被报道于 WO 99/65909, US2004/0198737; WO 2004/099204; WO 2004/099205; 和 WO 01/42246。杂芳基取代的吡咯类化合物和其它化合物被报道于 WO 2004/72063 和 WO 99/62908。

[0026] 因此，持续需要有抑制激酶的新或改善的药剂，部分地，应对耐药突变。组合治疗（使用新鉴别的药剂）可能降低开发耐药激酶突变体的机会，并且需要新药剂治疗存在的耐药激酶突变体（例如 ABL1 突变体，其对伊马替尼耐药）。仍然需要有抑制 JAK 激酶的药剂，其充当用于器官移植的免疫抑制剂，以及用于预防和治疗自身免疫性疾病（例如，多发性硬化、类风湿性关节炎、哮喘、I 型糖尿病、炎性肠病、克罗恩病、自身免疫性甲状腺障碍、阿耳茨海默氏病）、包括活动过度免疫应答的疾病（例如，湿疹）、变态反应、癌症（例如，前列腺癌、白血病、多发性骨髓瘤）和一些由其它治疗引起的免疫反应（例如，皮疹或接触性皮炎或腹泻）的药剂，为数较少。本文描述的化合物、组合物和方法直接针对这些需求和其它目标。

[0027] 发明概述

[0028] 本发明提供了式 I 化合物：

[0029]



I

[0030] 或药学可接受的盐形式,其中各组成成员在本文定义。

[0031] 本发明进一步提供了组合物,其包含式 I 化合物或其药学可接受的盐,以及至少一种药学可接受的载体。

[0032] 本发明进一步提供了调节一种或多种激酶活性的方法,其包括使该激酶与式 I 化合物或其药学可接受的盐接触。

[0033] 本发明进一步提供了调节 JAK 活性的方法,其包括使 JAK 与式 I 化合物或其药学可接受的盐接触。

[0034] 本发明进一步提供了治疗患者中的疾病的方法,其中该疾病与异常 JAK 活性相关,该方法包括给该患者施用治疗有效量的式 I 化合物或其药学可接受的盐。

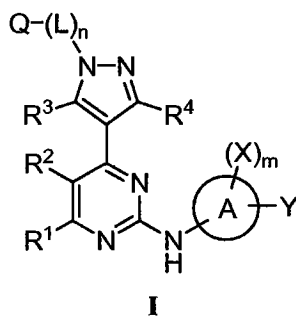
[0035] 本发明进一步提供了用于治疗的式 I 化合物或其药学可接受的盐。

[0036] 本发明进一步提供了式 I 化合物或其药学可接受的盐用于制备用于治疗的医药的用途。

[0037] 发明详述

[0038] 本发明提供了,特别是,调节一种或多种 JAK 活性的化合物,并且可用于例如治疗各种疾病,例如与 JAK 表达或活性有关的那些疾病。本发明化合物具有式 I :

[0039]



[0040] 包括其药学可接受的盐形式或前药,其中 :

[0041] 环 A 是芳基或杂芳基 ;

[0042] L 是 C_{1-8} 亚烷基、 C_{2-8} 亚烯基、 C_{2-8} 亚炔基、 $(CR^5R^6)_p-(C_{3-10}$ 亚环烷基) - $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-($ 亚芳基) - $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-(C_{1-10}$ 亚杂环烷基) - $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-($ 亚杂芳基) - $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pO(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pC(O)(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pC(O)O(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pOC(O)(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pOC(O)NR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pNR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pNR^cC(O)NR^d(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(O)(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(O)NR^c(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(O)_2(CR^5R^6)_q$ 或 $(CR^5R^6)_pS(O)_2NR^c(CR^5R^6)_q$, 其中所述 C_{1-8} 亚烷基、 C_{2-8} 亚烯基、 C_{2-8} 亚炔基、 C_{3-10} 亚环烷基、亚芳基、 C_{1-10} 亚杂环烷基或亚杂芳基任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^5)NR^d$ 、 $NR^cC(=NR^5)NR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$;

[0043] Q 是 H、 Cy^1 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^5)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^5)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基任选被 1、2、3、4 或 5 个独

立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；

[0044] X 是 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ ；

[0045] Y 是 H、 Cy^2 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；

[0046] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 、 $(CH_2)_mCN$ 、 NO_2 、 OR^a 、 $(CH_2)_mOR^a$ 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $(CH_2)_mNR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$ ；

[0047] Cy^1 和 Cy^2 独立地选自芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基，各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ，其中所述在 Cy^1 或 Cy^2 上取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基进一步任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；

[0048] R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自下列的取代基取代： OH 、 CN 、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0049] 或者 R^c 和 R^d 与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代： OH 、 CN 、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0050] R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选

被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自下列的取代基取代： C_{1-6} 烷基、卤素、 CN 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；

[0051] 或者 R^{c1} 和 R^{d1} 与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-6} 烷基、卤素、 CN 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；

[0052] R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基和杂环烷基烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代： OH 、 CN 、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0053] 或者 R^{c2} 和 R^{d2} 与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 元杂环烷基或杂芳基，各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代： OH 、 CN 、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

[0054] R^g 是 H、 CN 或 NO_2 ；

[0055] m 是 0、1、2 或 3；

[0056] n 是 0 或 1；

[0057] p 是 0、1、2、3、4、5 或 6；和

[0058] q 是 0、1、2、3、4、5 或 6。

[0059] 在一些实施方案中，A 是芳基。

[0060] 在一些实施方案中，A 是苯基。

[0061] 在一些实施方案中，A 是杂芳基。

[0062] 在一些实施方案中，A 是吡啶基。

[0063] 在一些实施方案中，A 是吡啶基。

[0064] 在一些实施方案中，L 是 C_{1-8} 亚烷基、 C_{2-8} 亚烯基、 C_{2-8} 亚炔基、 $(CR^5R^6)_p-(C_{3-10}$ 亚环烷基)- $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-($ 亚芳基)- $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-(C_{1-10}$ 亚杂环烷基)- $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-($ 亚杂芳基)- $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pO(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_pS(CR^5R^6)_q$ ，其中所述 C_{1-8} 亚烷基、 C_{2-8} 亚烯基、 C_{2-8} 亚炔基、 C_{3-10} 亚环烷基、亚芳基、 C_{1-10} 亚杂环烷基或亚杂芳基任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$ 。

[0065] 在一些实施方案中，L 是 C_{1-8} 亚烷基、 C_{2-8} 亚烯基、 C_{2-8} 亚炔基、 $(CR^5R^6)_p-(C_{3-10}$ 亚环烷基)- $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-($ 亚芳基)- $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-(C_{1-10}$ 亚杂环烷基)- $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-($ 亚杂芳基)- $(CR^5R^6)_q$ ，其中所述 C_{1-8} 亚烷基、 C_{2-8} 亚烯基、 C_{2-8} 亚炔基、 C_{3-10} 亚环烷基、亚芳基、 C_{1-10} 亚杂环烷基或亚杂芳基任选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、

OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b和S(O)₂NR^cR^d。

[0066] 在一些实施方案中,L是C₁₋₈亚烷基、C₂₋₈亚烯基、C₂₋₈亚炔基、(CR⁵R⁶)_p-(C₃₋₁₀亚环烷基)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(C₁₋₁₀亚杂环烷基)-(CR⁵R⁶)_q,其中所述C₁₋₈亚烷基、C₂₋₈亚烯基、C₂₋₈亚炔基、C₃₋₁₀亚环烷基或C₁₋₁₀亚杂环烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b和S(O)₂NR^cR^d。

[0067] 在一些实施方案中,L是C₁₋₈亚烷基或(CR⁵R⁶)_p-(C₁₋₁₀亚杂环烷基)-(CR⁵R⁶)_q,其中所述C₁₋₈亚烷基或C₁₋₁₀亚杂环烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b和S(O)₂NR^cR^d。

[0068] 在一些实施方案中,L是C₁₋₈亚烷基,其任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b和S(O)₂NR^cR^d。

[0069] 在一些实施方案中,L是(CR⁵R⁶)_p-(C₁₋₁₀亚杂环烷基)-(CR⁵R⁶)_q,其任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b和S(O)₂NR^cR^d。

[0070] 在一些实施方案中,L是(CR⁵R⁶)_pC(O)(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pC(O)NR^c(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pC(O)O(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pOC(O)(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pOC(O)NR^c(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pNR^c(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pNR^cC(O)NR^d(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pS(O)(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pS(O)NR^c(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pS(O)₂(CR⁵R⁶)_q或(CR⁵R⁶)_pS(O)₂NR^c(CR⁵R⁶)_q。

[0071] 在一些实施方案中,Q是H、Cy¹、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a1}或S^{a1},其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、卤代硫烷基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}和S(O)₂NR^{c1}R^{d1}。

[0072] 在一些实施方案中,Q是C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}或S(O)₂NR^{c1}R^{d1}。

[0073] 在一些实施方案中,Q是Cy¹、C(O)R^{b1}、S(O)₂R^{b1}或OR^{a1}。

[0074] 在一些实施方案中,Cy¹是芳基或环烷基,各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤代硫烷基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)

$\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 。

[0075] 在一些实施方案中, Cy^1 是杂芳基或杂环烷基, 各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 。

[0076] 在一些实施方案中, R_1 是 H。

[0077] 在一些实施方案中, R_2 是 H。

[0078] 在一些实施方案中, R_2 是 C_{1-6} 烷基。

[0079] 在一些实施方案中, R_2 是甲基。

[0080] 在一些实施方案中, R_2 是 C_{1-6} 烷氧基。

[0081] 在一些实施方案中, R_2 是甲氧基。

[0082] 在一些实施方案中, 其中 R_3 是 H。

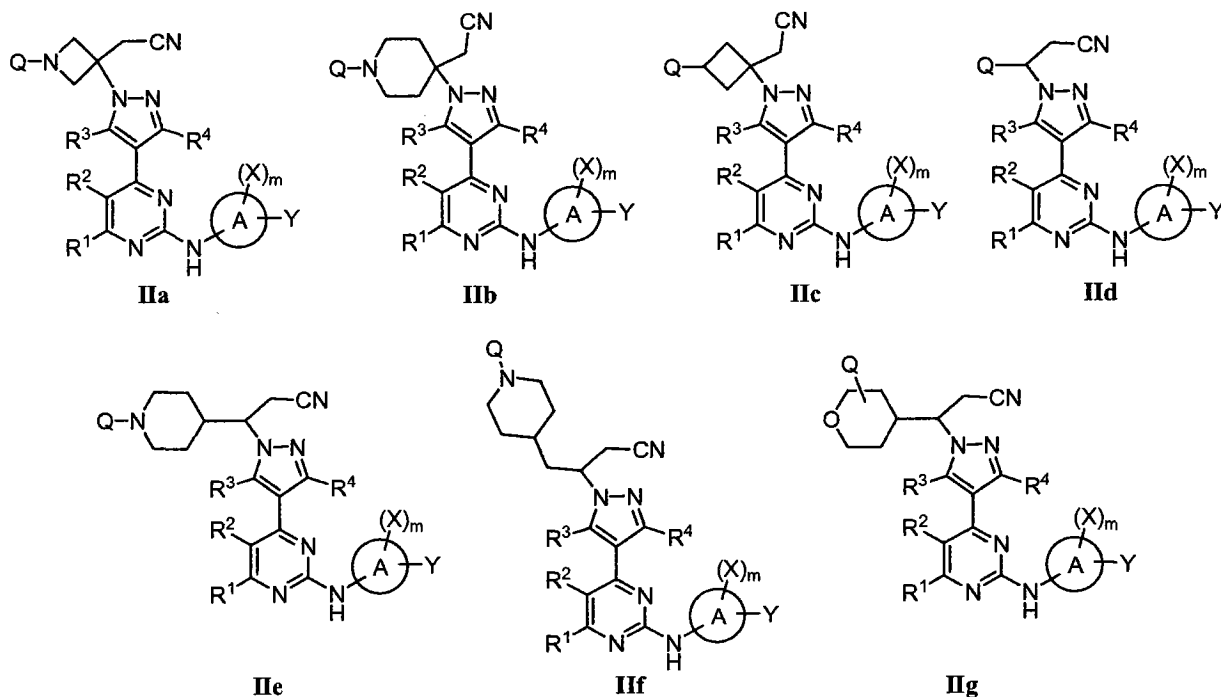
[0083] 在一些实施方案中, R_4 是 H。

[0084] 在一些实施方案中, R_5 是 H。

[0085] 在一些实施方案中, R_6 是 H。

[0086] 在一些实施方案中, 该化合物具有以下式 IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf 或 IIg:

[0087]



[0088] 在一些实施方案中, X 是 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 、 SR^{a} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$ 。

[0089] 在一些实施方案中, X 是 NO_2 、 OR^{a} 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 。

[0090] 在一些实施方案中, X 是 OCH_3 、 OC_6H_5 、 NO_2 、 NH_2 或 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。

[0091] 在一些实施方案中, X 是 H。

[0092] 在一些实施方案中, Y 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 。

[0093] 在一些实施方案中, Y 是 H、 Cy^2 、卤素、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 。

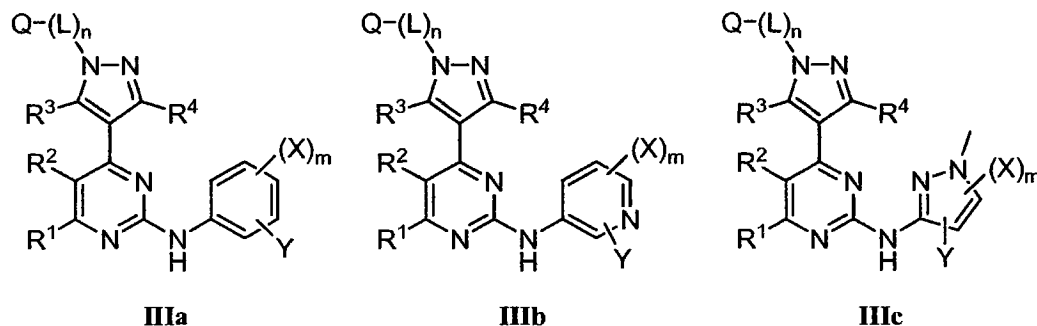
[0094] 在一些实施方案中, Y 是 H。

[0095] 在一些实施方案中, Cy^2 是芳基或环烷基, 各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 。

[0096] 在一些实施方案中, Cy^2 是杂芳基或杂环烷基, 各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤代硫烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1R}^{\text{d1}}}$ 。

[0097] 在一些实施方案中, 该化合物具有以下式 IIIa、IIIb 或 IIIc:

[0098]



[0099] 在本说明书各处, 按类别或范围公开本发明化合物的取代基。本发明包括此类基团成员和范围的各个以及每一个单个分组合 (subcombination), 这一意图很明确。例如, 术语“ C_{1-6} 烷基”具体意欲表示单独的甲基、乙基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基和 C_6 烷基。

[0100] 还应当理解, 为了清楚起见描述于多个单独的实施方案上下文中的本发明的某些特点也可以组合的方式提供在单个的实施方案中。相反, 为了简明起见描述于单个实施方案中的本发明的某些特点也可单独或以任何适合的分组合的方式提供。

[0101] 在本说明书各处, 描述了连接取代基。明显的意图是, 各个连接取代基包括正向和反向形式的连接取代基。例如, $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n-$ 包括 $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n-$ 和 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{NR}-$ 。当该结构清楚地需要连接基团时, 对于该基团所列举的马库什变量理解为连接基。例

如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应当理解,该“烷基”或“芳基”分别表示连接亚烷基基团或者亚芳基基团。

[0102] 术语“n元”,其中n为整数,通常描述基团部分中成环原子的数目,其中成环原子的数目为n。例如,哌啶基是6元杂环烷基环的一个实例,而1,2,3,4-四氢-萘是10元环烷基的一个实例。

[0103] 本文所用术语“烷基”指直链或支链饱和烃基。烷基的实例包括甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基)、戊基(例如正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基)等。烷基可含有1-约20个、2-约20个、1-约10个、1-约8个、1-约6个、1-约4个或1-约3个碳原子。连接烷基在本文称为“亚烷基”。

[0104] 本文所用“烯基”指具有一个或多个碳-碳双键的烷基。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、环己烯基等。烯基可含有2-约20个、3-约15个、2-约10个、2-约8个、2-约6个、2-约4个或2-约3个碳原子。连接烯基在本文称为“亚烯基”。

[0105] 本文所用“炔基”指具有一个或多个碳-碳三键的烷基。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基等。炔基可含有2-约20个、3-约15个、2-约10个、2-约8个、2-约6个、2-约4个或2-约3个碳原子。连接炔基在本文称为“亚炔基”。

[0106] 本文所用“卤代烷基”指具有一个或多个卤素取代基的烷基。卤代烷基的实例包括CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅等。

[0107] 本文所用“卤代硫烷基”指具有一个或多个卤素取代基的硫基。卤代硫烷基的实例包括五卤代硫烷基例如SF₅。

[0108] 本文所用“芳基”指单环或多环(例如具有2个、3个或4个稠环)芳烃,例如苯基、萘基、蒽基、菲基、茛满基、茛基等。在某些实施方案中,芳基具有6-约20个碳原子、6-约15个碳原子、或6-约10个碳原子。连接芳基在本文称为“亚芳基”。

[0109] 本文所用“环烷基”指非芳族环烃,包括环化的烷基、烯基和炔基。环烷基可包括单环或多环(例如具有2个、3个或4个稠环)基团以及螺环。环烷基的成环碳原子可任选被氧代基或硫代基(sulfido)取代。环烷基还包括亚环烷基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片烷基、降蒎烷基(norpinyl)、降莰烷基(norcarnyl)、金刚烷基等。环烷基定义中还包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即具有共用键)的芳环的部分,例如环戊烷、环戊烯、环己烷等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳环的环烷基可以通过任一成环原子包括该稠合芳环的成环原子连接。环烷基可含有3-约20个、3-约15个、3-约10个、3-约8个、3-约7个、3-约6个、4-约7个碳原子。连接环烷基在本文称为“亚环烷基”。

[0110] 本文中使用的“杂芳基”是指具有至少一个杂原子环成员例如硫、氧或氮的芳族杂环。杂芳基包括单环和多环(例如具有2,3或4个稠合环)系统。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基、二氢吡啶基等。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任何成环N可以被氧代基取代。在某些实施方案中,杂芳基具有1-约20个碳原子,在另一些其他的实施方案中,具有约3-约20个碳原子、约3-约10个碳原子、约3-约5个碳原子。在某些实施方案中,杂芳

基含 3- 约 14 个、4- 约 14 个、3- 约 7 个或 5-6 个成环原子。在某些实施方案中，杂芳基具有 1- 约 4 个、1- 约 3 个或 1-2 个杂原子。连接杂芳基在本文称为“亚杂芳基”。

[0111] 本文所用“杂环烷基”指非芳族杂环，其具有一个或多个成环杂原子例如 O、N 或 S 原子。杂环烷基包括是单环和多环（例如具有 2、3 或 4 个稠合环）系统以及螺环。“杂环烷基”的实例包括吗啉代、硫代吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3- 二氢苯并呋喃基、1,3- 苯并二氧杂环戊烯、苯并-1,4- 二氧杂环己烷、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、咪唑烷基等。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可任选被一个或多个氧代基或硫代基取代。杂环烷基的定义还包括具有一个或多个与非芳族杂环稠合（即具有共用键）的芳环部分，例如苯二甲酰亚氨基（phthalimidyl）、萘二甲酰亚氨基和杂环的苯并衍生物。该杂环烷基可通过成环碳原子或成环杂原子连接。含有稠合芳环的杂环烷基可通过任何成环原子包括该稠合芳环的成环原子连接。在某些实施方案中，杂环烷基具有 1- 约 20 个碳原子，在其它实施方案中，具有约 3- 约 20 个碳原子。在某些实施方案中，杂环烷基含有 3- 约 14、4- 约 14、3- 约 7 或 5-6 个成环原子。在某些实施方案中，杂环烷基具有 1- 约 4、1- 约 3 或 1-2 个杂原子。杂环烷基可含有 1- 约 20 个、1- 约 15 个、1- 约 10 个、1- 约 8 个、1- 约 7 个、1- 约 6 或 1- 约 5 个碳原子。在某些实施方案中，杂环烷基含有 0-3 个双键或叁键。在某些实施方案中，杂环烷基含有 0-2 个双键或叁键。连接杂环烷基在本文称为“亚杂环烷基”。

[0112] 本文所用“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0113] 本文所用“芳烷基”是指被芳基取代的烷基，“环烷基烷基”是指被环烷基取代的烷基。芳烷基的实例是苄基。

[0114] 本文所用“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基，“杂环烷基烷基”是指被杂环烷基取代的烷基。

[0115] 本文所用“氨基”是指 NH_2 。

[0116] 本文所用“烷氧基”指 -O- 烷基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基（例如正丙氧基和异丙氧基）、叔丁氧基等。

[0117] 本文所用“卤代烷氧基”是指 -O-（卤代烷基）基团。

[0118] 本文所述化合物可以是不对称的（例如具有一个或多个立体中心）。除非另外指出，否则意欲包括所有立体异构体例如对映体和非对映体。可将含有不对称的取代的碳原子的本发明化合物分离为旋光体或外消旋形式。如何从旋光活性原料制备旋光体的方法已为本领域所知，例如通过拆分外消旋混合物，或通过立体选择性合成。本文所述化合物也可存在多种烯烃、C = N 双键等的几何异构体，本发明涵盖所有这样的稳定的异构体。阐述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体，并且可以将其分离为以异构体混合物或分离的异构体的形式。

[0119] 可通过本领域已知多种方法中的任一种对化合物的外消旋混合物进行拆分。例示性方法包括用手性拆分酸（其为具有旋光活性、成盐的有机酸）进行分级重结晶。例如，用于分级重结晶法的合适的拆分试剂为旋光活性酸，例如 D 型和 L 型的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光活性的樟脑磺酸（例如 β - 樟脑磺酸）。用于分级结晶法的其他合适的拆分试剂包括 α - 甲基苄胺（例如 S 和 R 形式或非对映异构体纯形式）、2- 苯基甘氨酸、去甲麻黄碱、麻黄碱、N- 甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,

2-二氨基环己烷等的立体异构纯形式。

[0120] 也可通过在装有旋光活性拆分试剂(例如二硝基苯甲酰基苯甘氨酸)的柱上洗脱来进行拆分外消旋混合物。本领域技术人员可决定适宜的洗脱溶剂组成。

[0121] 本发明化合物还包括互变体形式。互变体形式由单键与邻近的双键交换同时伴随质子迁移而产生。互变体形式包括质子移变互变体,其为具有同样实验式和总电荷的异构体的质子化状态。质子移变互变体的实例包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰胺对、酰胺-亚胺酸对、烯胺-亚胺对和环形形式,在环形形式中质子可占据杂环系统的2个或更多个位置,例如1H-和3H-咪唑、1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吡啶以及1H-和2H-吡啶。互变体形式可处于平衡状态,或通过合适取代锁定于一种空间形式。

[0122] 本发明化合物还包括水合物和溶剂化物以及无水而非溶剂化形式。

[0123] 本发明化合物可还包括出现在中间体或最终化合物中的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子序数但不同质量数的原子。例如,氢的同位素包括氘和氚。

[0124] 本文使用的术语“化合物”表示包括所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和描绘的结构同位素。

[0125] 所有化合物及其药学可接受的盐可以与其它物质例如水和溶剂一起被发现(例如水合物和溶剂化物),或者可以被分离。

[0126] 在一些实施方案中,本发明化合物及其盐是基本分离的。所谓“基本分离的”是指将本发明化合物从其形成或检测的环境中至少部分或基本上分离出来。部分分离可包括例如富集了本发明化合物的组合物。基本上分离可包括含有至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%或至少约99%重量的本发明化合物或其盐的组合物。分离化合物及其盐的方法在本领域中是常规的。

[0127] 本文所用短语“药学可接受的”是指在合理医疗判断范围内适于与人类和动物的组织接触,没有过多的毒性、刺激、变态反应或其他问题或并发症且具有相称的合理利益/风险比率的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0128] 本文所用的表述“环境温度”和“室温”是本领域理解的,并且通常是指一个温度例如反应温度,其大约为在进行反应的房间内的温度,例如,温度为20°C至约30°C。

[0129] 本发明还包括本文中所述化合物的药学可接受的盐。本文中使用的“药学可接受的盐”是指本公开化合物的衍生物,其中通过将母体化合物已有的酸或碱部分转化为其盐形式而被修饰。药学可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基例如胺的无机或有机酸盐;酸性残基例如羧酸的碱或有机盐等。本发明药学可接受的盐包括例如由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒的盐。可通过常规化学方法,由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成本发明药学可接受的盐。通常,可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适宜碱或酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应,制备此类盐;通常,优选非水溶媒如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈(ACN)。合适的盐的例举可在Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 以及 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) 中找到,各自全文引入本文作为参考。

[0130] 合成

[0131] 本发明化合物包括其盐可使用已知有机合成技术来制备,并且可根据任何多种可

能的合成途径来合成。

[0132] 制备本发明化合物的反应可以在适宜的溶剂中进行,该溶剂可以容易地由有机合成领域技术人员选择。合适的溶剂在反应发生的温度(例如介于溶剂冻结温度和溶剂沸腾温度之间的温度)下基本上不与原料(反应试剂)、中间体或产物反应。给定的反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。根据特定反应步骤,本领域技术人员可选择用于特定反应步骤的适宜溶剂。

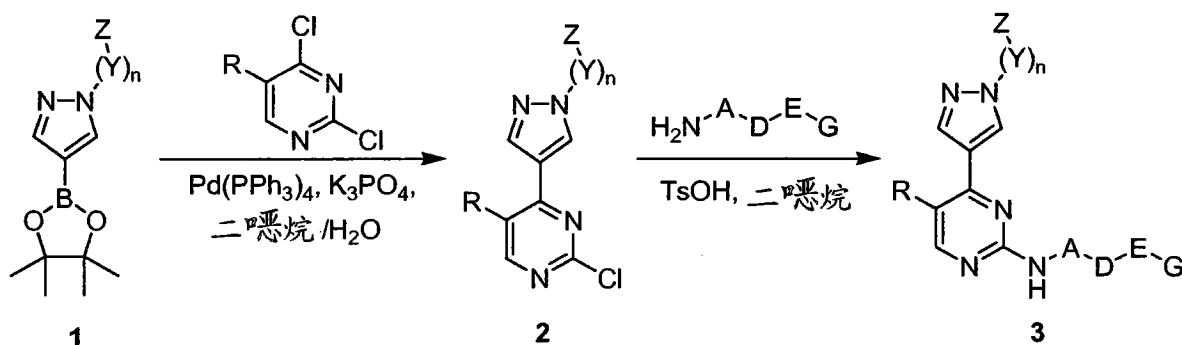
[0133] 本发明化合物的制备物可包括多种化学基团的保护和去保护。本领域技术人员可以很容易地决定是否需要保护和去保护并选择合适的保护基。例如,保护基的化学法可参见 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), 将其全文引用作为参考。

[0134] 可以按照本领域已知的任何合适的方法监测反应。例如,可通过光谱手段例如核磁共振光谱法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如 UV-可见光)或质谱法,或通过色谱法例如高效液相色谱(HPLC)或薄层色谱法(TLC)监控产物形成。

[0135] 制备本发明化合物的示例性合成方法提供于以下反应方案中。例如,本发明化合物可通过反应方案 1 所示一般合成操作法制备。使式 1 的吡唑-4-硼酸频哪醇酯与 5-取代的-2,4-二氯嘧啶在 Suzuki 偶合条件下反应,得到式 2 的 4-吡唑-取代的-2-氢嘧啶。后者用式 $\text{NH}_2\text{-A-D-E-G}$ 的苯胺进行酸催化氯取代,得到式 3 化合物。当是 $\text{NH}_2\text{-A-D-E-G}$ 胺类时,该取代反应可直接通过将 2 和该胺的混合物加热来实现,而不需要存在酸催化剂。

[0136] 反应方案 1

[0137]



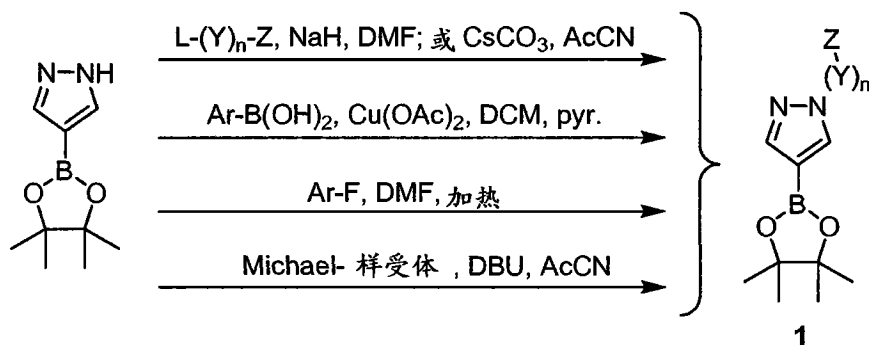
[0138] 如反应方案 2 所示的,式 1 的吡唑-4-硼酸频哪醇酯可以通过商业可得的吡唑-4-硼酸频哪醇酯与 $\text{L-(Y)}_n\text{-Z}$ 在碱性条件下反应来制备,其中 L 表示离去基团例如卤素、三氟甲基磺酸根等。

[0139] 式 1 的 N-芳基吡唑(其中 Y 是芳香性的)可以通过使 4-吡唑-4-硼酸频哪醇酯与适当取代的芳基硼酸在溶剂例如二氯甲烷(DCM)中、在乙酸酐和吡啶存在下进行反应来制备。或者,式 1 的 N-芳基吡唑(其中 Y 是芳香性的)可以通过使吡唑-4-硼酸频哪醇酯与适当取代的芳基氟在溶剂例如 DMF 中、在高温下进行反应来制备。

[0140] 式 1 的取代的吡唑化合物(其中 Z 是例如脞或酯的基团,并且 Y 是至少两个碳)亦可以通过使吡唑-4-硼酸频哪醇酯与适当取代的丙烯酸酯、丙烯腈或其它 Michael-类受体在溶剂例如乙腈(ACN)中、在碱例如 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或三乙胺(TEA)存在下、在低于溶剂沸点的温度下进行反应来制备。

[0141] 反应方案 2

[0142]



[0143] 应当指出,在本文描述的所有反应方案中,如果在取代基例如 Y、Z、R、R¹、R⁵ 等上存在官能团,如果适合或者需要,则可进行其它修饰。例如 CN 基团可以水解得到酰胺基;羧酸可以转化成酯,其接着可以还原为醇,其接着可以进一步被修饰。在另一实例中,OH 基团可以转化为更好的离去基团例如甲酸磺酯,其接着适合于亲核取代,例如通过 CN。此外 OH 基团可以与酚或者杂芳基醇经历 Mitsunobu 反应条件,得到芳基或杂芳基醚化合物。本领域技术人员理解其它修饰。

[0144] 还应当指出,以上描述的反应顺序可以被修饰成适用于不同的目标分子。例如,4-吡唑硼酸频哪醇酯首先可以与取代的 -1,4-二氯嘧啶反应,得到 Suzuki 产物。然后该 Suzuki 产物的吡唑 NH 基团可以如反应方案 2 所述进一步被官能化。

[0145] 方法

[0146] 本发明化合物可调节一种或多种不同激酶例如 Janus 激酶 (JAK) 的活性。术语“调节”是指增加或减少激酶活性的能力。因此,本发明化合物可用于通过使激酶与任何一种或多种本文中所述化合物或组合物接触来调节激酶例如 JAK 激酶的方法。在某些实施方案中,本发明化合物可起一种或多种激酶的抑制剂的作用。在另一些其他的实施方案中,通过施用调节量的本发明化合物,本发明化合物可用于调节需要调节受体的个体中激酶的活性。

[0147] 假定癌细胞生长和存活可受多重发信号途径影响,本发明可用于治疗特征为耐药激酶突变体的疾病状态。此外,不同的激酶抑制剂(在它们所调节的激酶中表现出不同性能)可以组合使用。此方法在通过靶向多重发信号途径的治疗疾病状态中可能证明高度有效,减小了细胞中出现耐药的可能性,并且减小了疾病治疗的毒性。

[0148] 本发明化合物结合和/或调节的激酶包括受体和非受体 Ser/Thr 激酶,例如 TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、Akt 和 mTOR;受体 Tyr 激酶例如 EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、f1t-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/F1t2、F1t4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2;和非受体 Tyr 激酶例如 Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK 或 ABL。某些 JAK 包括 JAK1、JAK2、JAK3 或 TYK2。在一些实施方案中,该 JAK 是 JAK1 或 JAK2。在一些实施方案中,该 JAK 是 JAK2。在一些实施方案中,该 JAK 是突变体。在一些实施方案中,该突变体 JAK 携带 V617F、F537-K539del insL、H538QK539L、K539L 或在 JAK2 的突变中的 N542-E543del。在一些实施方案中,该非受体 Tyr 激酶是 ABL 例如 ABL1 或 ARG (ABL2)。在一些实施方案中,该 ABL 是突变体。在一些实施方案中,该突变体 ABL 携带 T315I 突变。在一些实施方案中,该突变体 ABL

携带 T315D、F359D、D276G、E255K、M351T、G250E、H396R、Q252H、Y253H、E355G、F317L、G250E、Y253F、F359V、Q252R、L387M、M244V、M343T/F382L 或 V379I 突变。在一些实施方案中，JAK 和 ABL 激酶二者活性被调节。在一些实施方案中，该激酶产生于多重基因的融合，例如该融合在下列的两种基因之间融合：BCR/ABL1、TEL/ABL1、NUP214/ABL1、EMS/ABL1、SFQ/ABL1、BCR/ARG、TEL/ARG、TEL/PDGF β R、HIP1/PDGF β R、RAB5/PDGF β R、H4/PDGF β R、Myomega1m/PDGF β R、CEV14/PDGF β R、NINI/PDGF β R、HCMOGT/PDGF β R、KIAA1509/PDGF β R、TP53BP1/PDGF β R、FIIP1L1/PDGF α R、BCR/PDGF α R、BCR/JAK2、TEL/JAK2、PCM1/JAK2、TEL/SYK、TEL/TRKC、ZNF198/FGFR1、FOP/FGFR1、CEP110/FGFR1、HERVK/FGFR1、BCR/FGFR1、FGFR10P2/FGFR1、TIF1/FGFR1、TEL/FGFR3、TEL/FLT3、TEL/FRK、NPM/ALK、TPM3/ALK、TFG/ALK、ATIC/ALK、CLTC/ALK、MSN/ALK、TPM4/ALK、ALO17/ALK、RANBP2/ALK、MYH9/ALK、CARS/ALK。

[0149] 本发明化合物结合和 / 或调节的激酶包括 JAK 家族的任何成员。在一些实施方案中，该 JAK 是 JAK1、JAK2、JAK3 或 TYK2。在一些实施方案中，该 JAK 是 JAK1 或 JAK2。在一些实施方案中，该 JAK 是 JAK2。在一些实施方案中，该 JAK 是 JAK3。

[0150] 在一些实施方案中，一种以上的本发明化合物可用于抑制一种激酶的活性（例如，JAK2）。

[0151] 在一些实施方案中，一种以上的本发明化合物可用于抑制一种以上激酶（例如，JAK2），例如至少两种激酶（例如，ABL1 和 JAK2）。

[0152] 在一些实施方案中，该化合物可用于与另一激酶抑制剂组合以抑制一种激酶的活性（例如，JAK2）。

[0153] 在一些实施方案中，该化合物可用于与另一激酶抑制剂组合以抑制一种以上激酶的活性（例如，JAK2），例如至少两种激酶。

[0154] 本发明化合物可以是选择性的。“选择性”表示与至少一种其它激酶相比，该化合物分别以更大的亲和力或效能结合或抑制。在一些实施方案中，该本发明化合物是 JAK1 或 JAK2 的优于 JAK3 和 / 或 TYK2 的选择性抑制剂。在一些实施方案中，该本发明化合物 JAK2（例如，优于 JAK1、JAK3 和 TYK2）的选择性抑制剂。不希望受理论的束缚，由于 JAK3 的抑制剂可能导致免疫抑制作用，对 JAK2 优于对 JAK3 具有选择性并且其可用于治疗癌症（例如多发性骨髓瘤）的化合物可其它另外的优点，具有较少的免疫抑制副作用。选择性可以为至少约 5- 倍、至少约 10- 倍、至少约 20- 倍、至少约 50- 倍、至少约 100- 倍、至少约 200- 倍、至少约 500- 倍或至少约 1000- 倍。选择性可以通过本领域常规方法测定。在一些实施方案中，选择性可以在各种酶的 K_m ATP 浓度下测试。在一些实施方案中，本发明化合物对 JAK2 优于对 JAK3 的选择性可以在细胞 ATP 浓度下测定。在一些实施方案中，本发明化合物的选择性可通过与特定 JAK 激酶活性相关的细胞分析法测定。

[0155] 本发明另一方面涉及在个体（例如，患者）中治疗激酶相关的疾病或障碍的方法，其方式是给需要有此治疗的该个体施用治疗有效量或者剂量的本发明化合物或其药物组合物。激酶相关的疾病可包括任何疾病、障碍或病症，其直接或间接与激酶的表达或活化相关联，包括过表达和 / 或异常活性水平。异常活性水平可通过使正常、健康组织或细胞与患病细胞中的活性水平相比较来测定。激酶相关的疾病还可包括任何疾病、障碍或病症，其可通过调节激酶活性而被预防、改善或治愈。在一些实施方案中，该疾病的特征是 JAK、ABL 或此二者的异常活性。在一些实施方案中，该疾病的特征是突变体 JAK2，例如其中该突变位于

假-激酶区域。在一些实施方案中,该疾病的特征是突变体 ABL,例如其中该突变位于激酶区域。

[0156] 激酶相关的疾病的实例包括包括涉及免疫系统的疾病,例如,器官移植排斥(例如,同种异体移植物排斥和移植物抗宿主病)。

[0157] 激酶相关的疾病的其它实例包括自身免疫性疾病,例如皮肤障碍、多发性硬化、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、I 型糖尿病、狼疮、银屑病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、重症肌无力、免疫球蛋白肾病、自身免疫性甲状腺障碍等。在一些实施方案中,该自身免疫性疾病是自身免疫大疱性皮肤病障碍例如寻常天疱疮(PV)或大疱性类天疱疮(BP)。

[0158] 激酶相关的疾病的其它实例包括过敏性病症例如哮喘、食物过敏、特应性皮炎和鼻炎。激酶相关的疾病的其它实例包括病毒例如 EB 病毒(EBV)、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、HTLV1、水痘-带状疱疹病毒(VZV)和人乳头状瘤病毒(HPV)。

[0159] 激酶相关的疾病或病症的其它实例包括皮肤障碍例如银屑病(例如,寻常型银屑病)、特应性皮炎、皮疹、皮肤刺激、皮肤致敏(例如,接触性皮炎或过敏性接触性皮炎)。例如,某此物质包括某些药物在局部施用时会引起皮肤致敏。在一些实施方案中,共同施用或顺序施用至少一种本发明激酶抑制剂以及引起不需要的致敏的药剂可有助于治疗此种不需要的致敏或皮炎。在一些实施方案中,该皮肤障碍可通过局部施用至少一种本发明激酶抑制剂来治疗。

[0160] 在进一步的实施方案中,该激酶相关的疾病是包括以下特征的癌症:实体瘤(例如,前列腺癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、成胶质细胞瘤、卡波西肉瘤、卡斯尔曼氏病、黑素瘤等)、血液性癌症(例如,淋巴瘤、白血病例如急性成淋巴细胞性白血病或多发性骨髓瘤)和皮肤癌症例如表皮 T-细胞淋巴瘤(CTCL)和表皮 B-细胞淋巴瘤。表皮 T-细胞淋巴瘤的实例包括塞扎里综合征和蕈样肉芽肿病。在进一步的实施方案中,该激酶相关的疾病是子宫内膜癌和子宫颈癌。

[0161] 激酶相关的疾病可进一步包括特征为存在导致由 JAK 激酶发信号增加的突变(遗传的或后天的)的那些。这些包括具有突变的细胞因子和生长因子受体(例如,突变体 EpoR 或 MPL)的疾病。此外,可导致 JAK 通路活化净增加的突变下游 JAK(例如,SOCS 或 PIAS 蛋白)亦应当认为是与激酶相关的。

[0162] 激酶相关的疾病可进一步包括特征为表达突变体激酶的那些。这些包括特征为表达突变体 JAK2 的疾病,例如在假-激酶区域中(例如,JAK2V617F)或接近于假-激酶区域(外显子 12)具有至少一种突变体的那些(NEJM, 356 :459-468 ;2007),以及特征为表达突变体 ABL1(例如,BCR-ABL 或 ABLT315I)的疾病。

[0163] 激酶相关的疾病可进一步包括骨髓增生障碍(MPDs)例如真性红细胞增多(PV)、特发性血小板增多症(ET)、伴有骨髓纤维变性的髓样化生(MMM)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、嗜酸细胞过多综合征(HES)、系统性肥大细胞病(SMCD)等。

[0164] 其它激酶相关的疾病包括炎症和炎性疾病。炎性疾病的实例包括眼的炎性疾病(例如,虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、结膜炎或相关疾病)、呼吸道的炎性疾病(例如,上呼吸道包括鼻和窦例如鼻炎或鼻窦炎,或者下呼吸道包括支气管炎、慢性阻塞性肺病等)、炎性肌病例如心肌炎、及其它炎性疾病。

[0165] 本文所述的激酶抑制剂可进一步用于治疗局部缺血再灌注损伤或者与炎症局部缺血性事件有关的疾病或病症例如中风或心脏停搏。本文描述的该激酶抑制剂可进一步用于治疗食欲缺乏、恶病质或疲劳例如起因于癌症或与癌症有关的那些。本文所述的激酶抑制剂可进一步用于治疗再狭窄、硬皮病 (sclerodermitis) 或纤维化。纤维化的实例是肾纤维形成和肺纤维化。本文所述的激酶抑制剂可进一步用于治疗与缺氧或 astrogliosis 有关的病症, 例如, 糖尿病性视网膜病、癌症或神经变性。参见, 例如, Dudley, A. C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390 (Pt 2) :427-36 以及 Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279 (19) :19936-47. Epub 2004 Mar 2。

[0166] 进一步提供了治疗患者自身免疫性疾病、皮肤障碍、病毒病、癌症或骨髓增生障碍的方法, 其方式是向该患者施用治疗有效量的本发明化合物 (例如, 一种以上化合物)。在一些实施方案中, 本发明化合物可以与其它激酶抑制剂组合施用。

[0167] 进一步提供了通过施用本发明化合物治疗痛风、全身炎症反应综合征 (SIRS) 和败血症性休克的方法。本发明还提供了通过施用本发明化合物治疗由于良性前列腺肥大或良性前列腺增生而前列腺大小增加的方法。

[0168] 本文所用术语“接触”是指使体外系统或体内系统中的指定部分集合在一起。例如, 使激酶与本发明化合物“接触”包括施用具有激酶的个体或患者 (例如人) 本发明化合物, 以及例如将本发明化合物加入含有细胞制备物或纯化制备物 (含有该激酶) 的样品中。

[0169] 本文中使用的术语“个体”或“患者”可互换使用, 指包括哺乳动物在内的任何动物, 优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物, 最优选人。本文所用术语“幼年个体”是指人类患者, 其中疾病状态或障碍的发生是在 18 岁以前出现的。

[0170] 本文中使用的短语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床人员正在寻找的, 引起组织、系统、动物、个体或人生物学或医学反应的活性化合物或药物的量。

[0171] 本文所用术语“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”是指 1) 预防疾病, 例如在易患疾病、病症或障碍但是还没有经历或表现疾病的病理学或症状学的个体中预防疾病、病症或障碍; 2) 抑制疾病, 例如, 在经历或表现疾病、病症或障碍的病理学或症状学的个体中抑制疾病、病症或障碍 (即阻止病理学和 / 或症状学的进一步发展), 或者 3) 改善疾病, 例如, 在经历或表现疾病、病症或障碍的病理学或症状学的个体中改善疾病、病症或障碍 (即使病理学和 / 或症状学逆转)。

[0172] 组合治疗

[0173] 一种或多种另外的药剂, 例如, 化剂治疗剂、抗炎剂、甾族化合物、免疫抑制剂, 以及 BCR-ABL1、Flt-3、EGFR、HER2、c-MET、VEGFR、PDGFR、cKit、IGF-1R、RAF 和 FAK 激酶抑制剂, 例如, WO 2006/056399 中所述的那些, 或者可以与本发明化合物组合使用以治疗激酶相关的疾病、障碍或病症的其它药物。该一种或多种另外的药剂可同时或者顺序施用于患者。治疗性抗体可以与本发明化合物组合使用以治疗激酶相关的疾病、障碍或病症。

[0174] 用于组合治疗的示例性抗体包括但不限于曲妥单抗 (例如, 抗-HER2)、Ranibizumab (例如, 抗-VEGF-A)、贝伐单抗 (商品名 Avastin, 例如抗-VEGF)、Panitumumab (例如, 抗-EGFR)、西妥昔单抗 (例如, 抗-EGFR) 以及针对 c-MET 的抗体。

[0175] 示例性的化剂治疗剂包括蛋白体抑制剂 (例如, bortezomib)、沙利度胺、

revlimid, 以及 DNA 损伤剂例如美法仑、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷、卡莫司汀等。

[0176] 以下药剂的一种或多种可用于与本发明化合物组合并以非限制性的列举提供: 细胞生长抑制剂、顺铂、多柔比星、多西紫杉醇、紫杉醇、依托泊苷、伊立替康、camptostar、托泊替康、紫杉醇、多西紫杉醇、epothilones、他莫昔芬、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、替莫唑胺、环磷酰胺、SCH 66336、R1 15777、L778, 123、BMS 214662、Iressa、Tarceva、针对 EGFR 的抗体、GleevecTM、intron、ara-C、阿霉素、环磷酰胺、吉西他滨、乌拉莫司汀、氮芥、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、曲他胺、Triethylenethiophosphoramine、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链佐星、达卡巴嗪、氟脲嘧啶脱氧核苷、阿糖胞苷、6-巯嘌呤、6-巯鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、奥沙利铂、leucovirin、ELOXATIN. TM.、Pentostatine、长春碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、放线菌素 D、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、光神霉素、脱氧柯福霉素、丝裂霉素 C、L- 门冬酰胺酶、替尼泊苷 17. α . - 炔雌醇、己烯雌酚、睾酮、泼尼松、氟甲睾酮、丙酸甲雄烷酮、睾内酯、醋酸甲地孕酮、甲泼尼龙、甲睾酮、泼尼松龙、曲安西龙、氯烯雌醚、羟孕酮、氨鲁米特、雌莫司汀、醋酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟他胺、托瑞米芬、戈舍瑞林、顺铂、卡铂、羟基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑、诺维本、阿那曲唑、来曲唑、卡培他滨、雷洛昔芬、屈洛昔芬、六甲蜜胺、Avastin、赫赛汀、Bexxar、Velcade、Zevalin、三氧二砷、希罗达、长春瑞滨、吡非尔钠、Erbix、脂质体 (Liposomal)、塞替派、六甲蜜胺、美法仑、曲妥单抗、Lerzole、Fulvestrant、Exemestane、Fulvestrant、异环磷酰胺、利妥昔单抗、C225、Campath、Clofarabine、克拉屈滨、aphidicolon、rituxan、sunitinib、dasatinib、tezacitabine、Sm11、氟达拉滨、喷司他丁、triapine、didox、trimidox、amidox、3-AP 和 MDL-101, 731。

[0177] 示例性的化剂治疗剂包括蛋白体抑制剂 (例如, bortezomib)、沙利度胺、revlimid, 以及 DNA 损伤剂例如美法仑、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷、卡莫司汀等。

[0178] 示例性的甾族化合物包括皮质激素例如地塞米松或泼尼松。

[0179] 示例性的 Bcr-ABL1 抑制剂包括美国专利 No. 5, 521, 184、W004/005281、EP2005/009967、EP2005/010408 和 U. S. 序列号 No. 60/578, 491 中公开的类和种的化合物及其药学可接受的盐。

[0180] 示例性的适宜的 Flt-3 抑制剂包括 WO 03/037347、WO 03/099771 和 WO 04/046120 中公开的化合物及其药学可接受的盐。

[0181] 示例性的适宜的 RAF 抑制剂包括 WO 00/09495 和 WO 05/028444 中公开的化合物及其药学可接受的盐。

[0182] 示例性的适宜的 FAK 抑制剂包括 WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595 和 WO 01/014402 中公开的化合物及其药学可接受的盐。

[0183] 在一些实施方案中, 一种或多种本发明激酶抑制剂可以在癌症的治疗中与化剂治疗剂组合使用, 并且与单独使用化剂治疗剂的应答相比可改善治疗应答, 而没有加重其毒性作用。用于治疗癌症例如多发性骨髓瘤的另外的药剂的实例可包括但不限于美法仑、美法仑加泼尼松 [MP]、多柔比星、地塞米松和 Velcade (bortezomib)。用于治疗多发性骨髓瘤的其它另外的药剂包括 Bcr-ABL1、Flt-3、RAF 和 FAK 激酶抑制剂。增效作用或协同作用是

本发明激酶抑制剂与另外的药剂组合的希望结果。此外，癌细胞（例如，多发性骨髓瘤、肺癌等）对治疗剂（例如，地塞米松、美法仑、erlotinib/Tarceva、伊马替尼、dasatinib 等）的抗药性可以在用本发明激酶抑制剂治疗时逆转。这些药剂可以在单个或连续剂型中与本发明化合物组合，或者这些药剂可以作为分离的剂型同时或顺序施用。

[0184] 在一些实施方案中，皮质激素例如地塞米松与至少一种激酶抑制剂组合施用于患者，其中该地塞米松或其它治疗剂与连续施用相反，其是间歇施用。

[0185] 在一些进一步的实施方案中，一种或多种本发明激酶抑制剂与其它治疗剂的组合可以在骨髓移植或干细胞移植之前、期间、和 / 或之后施用于患者。

[0186] 药物制剂和剂型

[0187] 当用作药物时，可按药用组合物的形式施用本发明化合物。可按照药剂领域中熟知的方法制备这些组合物，且可通过多种途径给药，这些途径取决于需要局部还是全身治疗以及欲治疗的区域。可通过局部（包括经皮、经表皮、眼，以及给包括鼻内、阴道和直肠递药在内的粘膜给药）、肺（例如通过吸入或吹入粉末或气雾剂，包括通过喷雾器；气管内、鼻内）、口腔或肠胃外给药。肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输注；或颅内例如鞘内或心室内给药。肠胃外给药可以是单次大剂量，或可通过例如连续输注泵给药。局部给药的药用组合物和制剂式可包括透皮贴剂、软膏剂、洗剂、霜剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。可能必须使用或需要常规药用载体、水、粉末或油基质、增稠剂等。还可以使用包裹的橡皮套、手套等。

[0188] 本发明还包括药用组合物，该组合物含有用作活性成分的一种或多种以上本发明化合物和与其混合的一种或多种可药用载体（赋形剂）。在制备本发明组合物中，通常使活性成分与赋型剂混合，通过赋型剂稀释，或装入例如胶囊、小药囊、纸或其它容器形式的此类载体中。当赋型剂用作稀释剂时，其可以是固体、半固体或液体物质，其作用是作为活性成分的赋型剂、载体或溶媒。因此，所述组合物可以为片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆、气雾剂（固体或在液体溶媒中）、含例如高达 10% 重量活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌注射液和无菌包装粉末。

[0189] 在制备制剂中，可在与其它成分混合前，将活性化合物粉碎，以提供适宜粒径的粉末。如果活性化合物基本上不溶，可将它粉碎为粒径小于 200 目的粉末。如果活性化合物基本上溶于水，可通过粉碎调节粒径例如约 40 目，以提供在制剂中基本上均匀分布的粉末。

[0190] 本发明化合物可以使用已知粉碎操作法例如湿式粉碎法粉碎，以获得适宜片剂形成和其它制剂类型的粒度。本发明化合物的细微分散的（纳米粒）制剂可以通过本领域已知的操作法制备，例如参见 International Patent Pub. No. WO 2002/000196。

[0191] 合适的赋型剂的某些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂还可包含：润滑剂例如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油；湿润剂；乳化和悬浮剂；防腐剂例如苯甲酸甲酯和尼伯金丙酯；甜味剂；和矫味剂。可用本领域中已知方法，配制给予患者后可提供快速、缓慢和延迟释放活性成分的本发明组合物。

[0192] 可按单位剂型配制组合物，每一剂量含约 5- 约 1000mg (1g)，更通常约 100- 约 500mg 活性成分。术语“单位剂型”是指作为适用于人患者和其它哺乳动物的单元剂量的物理上分离的单位，每一单位含有经计算可产生所需疗效的预定量的活性物质和与其混合的

适宜的药用赋型剂。

[0193] 活性化合物可在很大剂量范围中有效,通常按药物有效量给药。但应理解,实际给予化合物的量通常由医师根据相关情况决定,包括所治疗的病症、选择的给药途径、给予的具体化合物、个体患者的年龄、重量和反应、患者症状的严重性等。

[0194] 对于制备固体组合物例如片剂,使主要的活性成分与药用赋型剂混合,形成含有本发明化合物的均匀混合物的预制剂固体组合物。当这些预制剂组合物被称为均匀时,活性成分通常均匀地分散在整个组合物中,便于可容易地将该组合物细分为同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂细分为含例如 0.1- 约 1000mg 的本发明活性成分的上述类型的单位剂型。

[0195] 可将本发明的片剂或丸剂包衣或配混,以便得到提供长效作用优点的剂型。例如,片剂或丸剂可含有内层剂量和外层剂量组分,后者以被膜的形式附在前者的表面。这两种组分可被肠溶层隔离,肠溶层用于阻止胃中崩解和让内层组分完整无缺地通过并进入十二指肠,或延迟内层组分释放。多种物质可用作此类肠溶层或包衣剂,此类物质包括多种高分子酸和高分子酸与此类物质例如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的混合物。

[0196] 其中可掺入本发明化合物和组合物,用于口服或注射给药的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆、水或油混悬液和用食用油例如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳液;酞剂和类似的药用载体。

[0197] 用于吸入或吹入的组合物包括在可药用水和有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液及粉末。该液体和固体组合物可含有上述适宜的可药用赋型剂。在某些实施方案中,通过可产生全身或局部作用的口服或鼻呼吸途径给予所述组合物。可通过使用惰性气体将组合物雾化。可直接从喷雾装置或可与面罩篷(tent)连接的喷雾装置或间歇式正压呼吸机吸入雾化液。可口服或由按适当方式递送制剂的装置通过鼻腔给予溶液、混悬液或粉末组合物。

[0198] 给予患者的化合物或组合物的量可不同,这取决于给药的对象、给药的目的例如预防或治疗、患者的状态、给药的方式等。在治疗应用中,可给予已患有疾病的患者足以治愈或至少部分抑制该疾病的症状及其并发症的量的组合物。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况,和主治医师根据例如该疾病的严重性、患者的年龄、重量和一般状态等因素所作的判断。

[0199] 给予患者的组合物可以是上述药用组合物形式。可通过常规消毒技术将这些组合物灭菌或无菌过滤。可将水溶液包装在用于原样使用的包装容器中,或将它冻干,临用前,使该冻干制剂与无菌水载体结合。所述化合物制剂的 pH 通常为 3-11,更优选 5-9,最优选 7-8。应理解,使用某些前述赋型剂、载体或稳定剂可导致形成药用盐。

[0200] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的具体用法、给予化合物的方式、患者的健康和病症、处方医师判断而定。本发明化合物在药用组合物中的比例或浓度可依多种因素而异,包括剂量、化学特性(例如疏水性)和给药途径。例如,可通过含约 0.1- 约 10% w/v 化合物的用于肠胃外给药的生理缓冲水溶液给予本发明化合物。某些典型的剂量范围为约 1 μ g/kg- 约 1g/kg 体重/日。在某些实施方案中,剂量范围为约 0.01mg/kg- 约 100mg/kg 体重/日。该剂量很可能取决于此类变量,如具体患者的疾病或病症的种类和进展的程度、一般健康状况、所选择的化合物的相对生物效力、赋型剂的组成及其给药途径。

可由通过体外或动物模型试验系统得到的剂量 - 反应曲线推断有效剂量。

[0201] 本发明组合物还可包括一种或多种其它药剂,例如化学治疗剂、甾族化合物、抗炎化合物、免疫抑制剂、上文所列的实例。

[0202] 将通过具体实施例更详细地说明本发明。为了说明目的,提供以下实施例,但不应视为以任何方式限制本发明。本领域技术人员会容易意识到,可改变或改进多个非关键性参数,但得到的结果基本相同。根据本文中提供的至少一种分析法,发现本发明实施例化合物是 JAK 抑制剂。

实施例

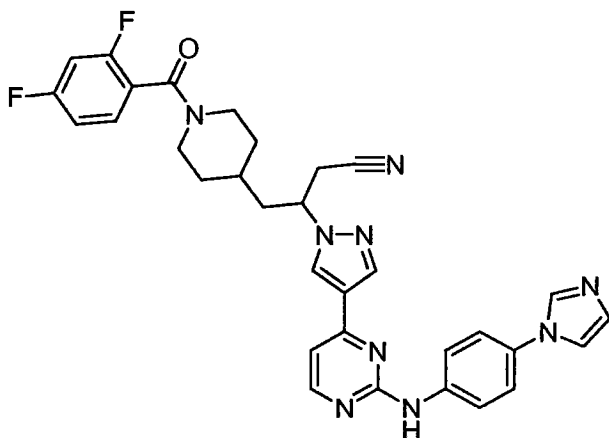
[0203] 总的来说,示例性化合物是在 Waters Xbridge 反相 HPLC(RP-HPLC) 柱 (C18, 19x100mm, 5 μ M) 上纯化的,注射体积 2mL,流速 30mL/min,洗脱使用梯度乙腈 / 含 0.15% NH₄OH 的水。在特别说明是酸性制备型 HPLC 条件下,将该产物用梯度乙腈 / 含 0.01% 三氟乙酸 (TFA) 的水洗脱。

[0204] 分析型 LCMS 是在 Waters SunFire RP-HPLC 柱 (C18, 2.1x50mm, 5 μ M) 上进行的,注射体积 2 μ L,流速 3mL/min,洗脱使用在 3 分钟内 2 至 80% B 的梯度 (A = 含 0.025% TFA 的水;B = 乙腈)。

[0205] (3-桥)-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛烷-3-醇盐酸盐和 2-氧杂-6-氮杂三环 [3.3.1.1^{3,7}] 癸烷盐酸盐是根据 WO 2007/089683 所述操作法制备的。4,4-二甲基-1-氧杂-7-氮杂螺 [4.4] 壬烷 TFA 盐是根据 WO 2005/110992 所述操作法制备的。

[0206] 实施例 1 :3-(4-(2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丁腈

[0207]



[0208] 步骤 1 :4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0209] 在 -78°C 下将二甲亚砜 (7.43mL, 0.105mol) 加至在二氯甲烷 (244.2mL) 中的草酰氯 (5.53mL, 0.0654mol) 中。10min 之后,加入在二氯甲烷 (488.4mL) 中的 4-(2-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10.0g, 0.0436mol),再将所得混合物在 -78°C 下搅拌 30min。然后加入三乙胺 (30.4mL, 0.218mol),再将该混合物在使温度逐渐地温热到室温的温度下搅拌 5h。用水猝灭后,使该混合物用二氯甲烷萃取。合并有机层,用盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,蒸发至干燥,再直接用于下一步骤。LCMS(M+Na) 250.0。

[0210] 步骤 2 :4-(3-氰基丙-2-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0211] 在 0°C 下,向 1.0M 的叔丁醇钾在四氢呋喃中的溶液 (45.8mL) 中滴加氰基甲基磷酸二乙酯 (7.77mL,0.0480mol) 在四氢呋喃 (58.39mL) 中的溶液。使反应温热至室温,然后再冷却至 0°C。向该反应混合物中加入 4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (9.91g,0.0436mol) 在四氢呋喃 (11.7mL) 中的溶液。使反应温热至室温,并在室温下搅拌过夜。用水猝灭后,使该混合物用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,再蒸发至干燥。将该粗制混合物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 40% EtOAc/己烷,得到需要的产物 (8.22g,75%,2 个步骤)。LCMS(M+Na)273.0。

[0212] 步骤 3:4-(3-氰基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0213] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (1.28g,6.60mmol) 在乙腈 (33.0mL) 中的溶液中加入 4-(3-氰基丙-2-烯-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.30g,13.2mmol),接着加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (0.987mL,6.60mmol)。使所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物蒸发至干燥之后,将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用 0-50% EtOAc/己烷,得到需要的产物 (2.35g,80%)。LCMS(M+H)445.2

[0214] 步骤 4:4-(2-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氰基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0215] 将 2,4-二氯嘧啶 (0.26g,1.7mmol),4-3-氰基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.76g,1.7mmol)、四(三苯膦)钯 (0.1g,0.1mmol) 和磷酸钾 (1.1g,5.2mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在 100°C 下加热过夜。冷却至室温后,使该混合物用 EtOAc 稀释,用水、盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,再蒸发至干燥。将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 100% EtOAc/己烷,得到需要的产物 (277mg,37%)。LCMS(M+Na)453.0。

[0216] 步骤 5:3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丁腈

[0217] 向 4-2-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氰基丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.277g,0.643mmol) 在 2mL 的二噁烷中的混合物中加入 4mL 的 4M HCl/二噁烷。使反应在室温下搅拌 30min,然后蒸发至干燥。向在二氯甲烷 (5.0mL) 中的所得粗制 HCl 盐中加入三乙胺 (0.269mL,1.93mmol),接着加入 2,4-二氟苯甲酰氯 (0.0948mL,0.771mmol)。使该混合物在室温下搅拌 30min,用饱和碳酸氢钠洗涤,干燥,再蒸发至干燥。获得的粗产物直接用于下一步骤 (300mg,99%)。LCMS(M+H)471.0。

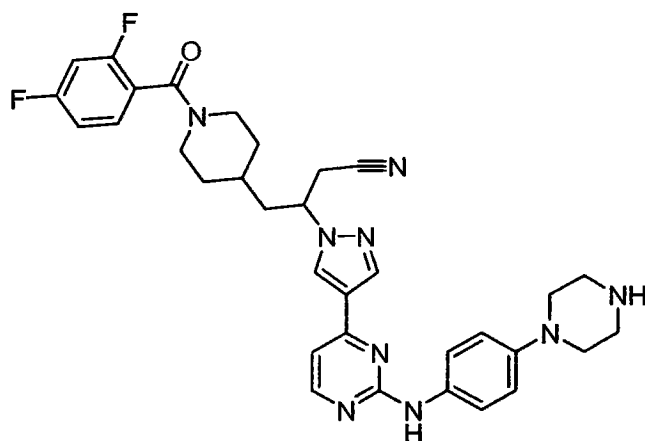
[0218] 步骤 6:3-(4-(2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丁腈

[0219] 使 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丁腈 (30mg,0.06mmol)、4-(1H-咪唑-1-基)苯胺 (15.2mg,0.0956mmol) 和对甲苯磺酸 (9.3mg,0.054mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.5mL) 中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释,在 RP-HPLC 上纯化,得到需要的产物为外消旋混合物 (25mg,71%)。LCMS(M+H)594.1。

[0220] 实施例 2:4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-(哌啶-1-基)

苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

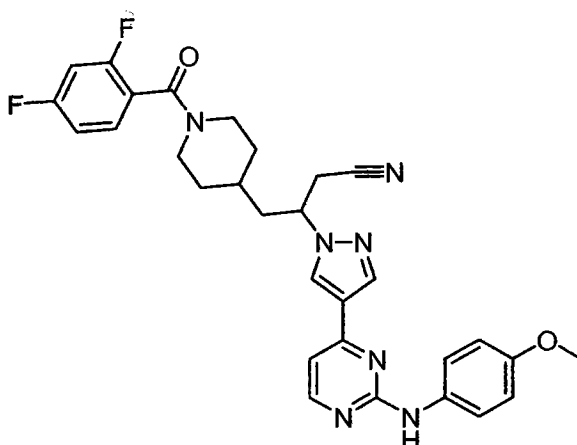
[0221]



[0222] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,在步骤 6 中将 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺替换为 1-(4-氨基-苯基)-哌嗪-4-甲酸叔丁酯。LCMS (M+H) 611. 2。

[0223] 实施例 3 :4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

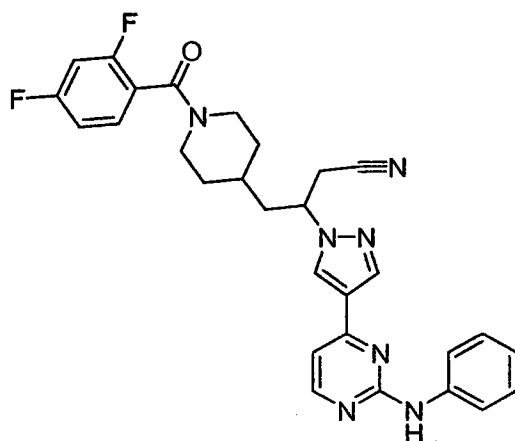
[0224]



[0225] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用对甲氧基苯胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺。LCMS (M+H) 558. 2。

[0226] 实施例 4 :4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

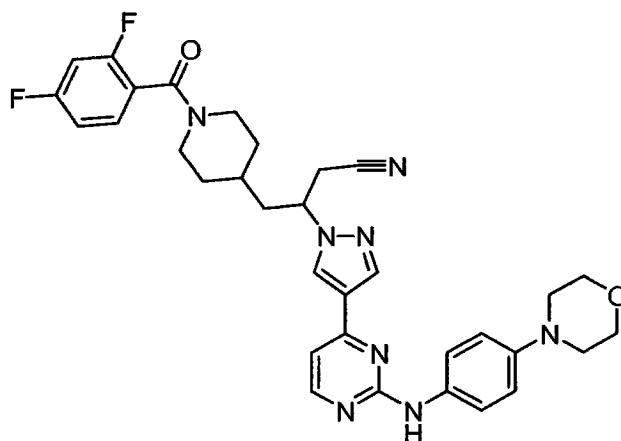
[0227]



[0228] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用苯胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H)528.1。

[0229] 实施例 5 :4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

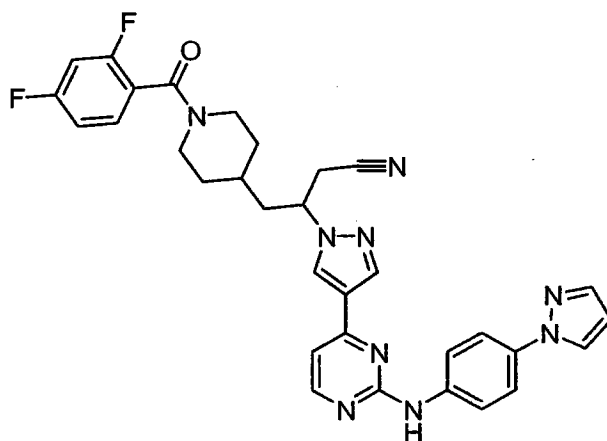
[0230]



[0231] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-(4-吗啉基)-苯胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H)613.3。

[0232] 实施例 6 :3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丁腈

[0233]

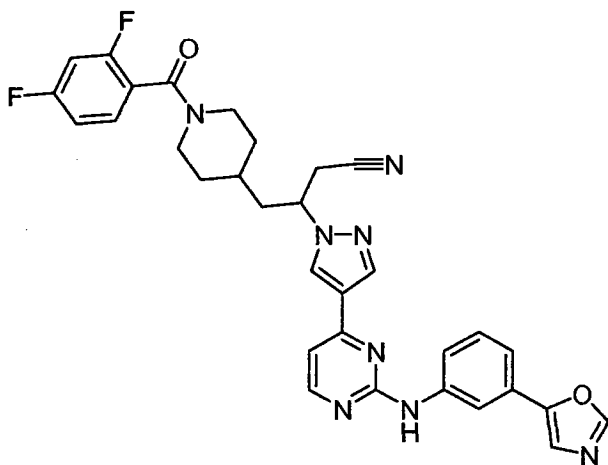


[0234] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-(1H-吡

唑-1-基)苯胺代替步骤6中的4-(1H-咪唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 594.2。

[0235] 实施例7:4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

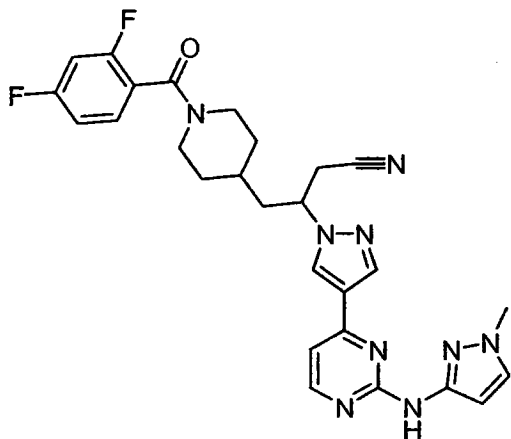
[0236]



[0237] 此化合物是根据实施例1所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用3-(5-噁唑基)-苯胺代替步骤6中的4-(1H-咪唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 595.2。

[0238] 实施例8:4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

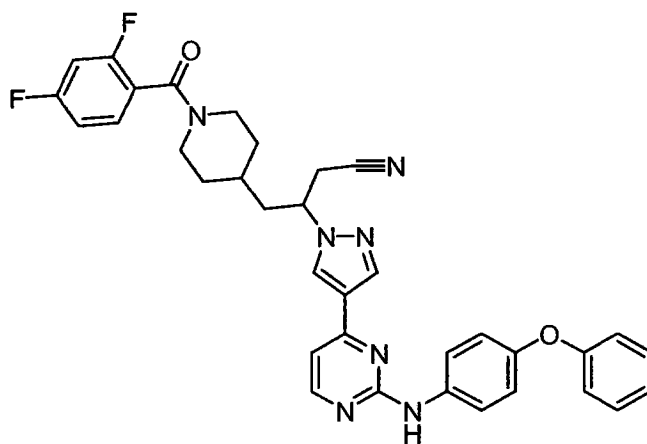
[0239]



[0240] 此化合物是根据实施例1所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用1-甲基-1H-吡唑-3-胺代替步骤6中的4-(1H-咪唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 532.1。

[0241] 实施例11:4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-苯氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

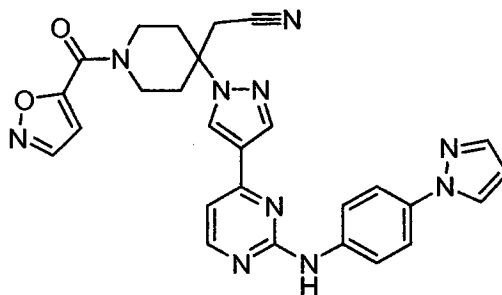
[0242]



[0243] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用对苯氧基苯胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H)620.2。

[0244] 实施例 12:2-(4-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(异噁唑-5-羰基)哌啶-4-基)乙腈

[0245]



[0246] 步骤 1:4-(氰基亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0247] 向 1.0M 的叔丁醇钾在四氢呋喃 (26.3mL) 中的溶液在 0℃ 下滴加氰基甲基磷酸二乙酯 (4.47mL, 0.0276mol) 在四氢呋喃 (33.61mL) 中的溶液。使反应温热至室温,然后再冷却至 0℃。向该反应混合物中加入 4-氧代-1-哌啶甲酸叔丁酯 (5.0g, 0.025mol) 在四氢呋喃 (6.72mL) 中的溶液。使反应温热至室温,并在室温下搅拌过夜。用水猝灭后,使该混合物用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,再蒸发至干燥。将该粗制混合物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 60% EtOAc/己烷,得到需要的产物 (5.40g, 97%)。LCMS(M+Na)244.9。

[0248] 步骤 2:4-(氰基甲基)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0249] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (4.3g, 0.022mol) 在乙腈 (50mL) 中的溶液中加入 4-(氰基亚甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.9g, 0.022mol),接着加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (3.3mL, 0.022mol)。使所得混合物在室温下搅拌过夜。蒸发至干燥后,将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用 0-100% EtOAc/己烷,得到需要的产物 (5.62g, 61%)。LCMS(M+H)417.1。

[0250] 步骤 3:4-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0251] 将 2,4-二氯嘧啶 (1.00g, 6.71mmol)、4-(氰基甲基)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,

3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.8g,6.7mmol)、四(三苯膦)钯(0.5g,0.4mmol)和磷酸钾(4.3g,20mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(2mL)中的混合物在100℃下加热过夜。冷却至室温后,使该混合物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,用MgSO₄干燥,浓缩,将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用0至100% EtOAc/己烷,得到需要的产物(2.19g,82%)。LCMS(M+H)403.0。

[0252] 步骤4:(4-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(异噁唑-5-基羰基)哌啶-4-基)乙腈

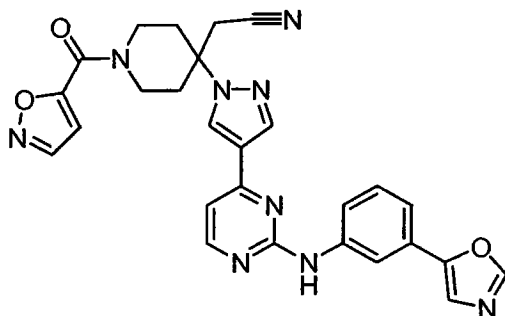
[0253] 向4-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.259g,0.643mmol)在2mL的二噁烷中的混合物中加入4M HCl/二噁烷(4.0mL)。使反应在室温下搅拌30min,然后蒸发至干燥。向在二氯甲烷(5.0mL)中的所得粗制HCl盐中加入三乙胺(0.269mL,1.93mmol),接着加入异噁唑-5-羰基氯(0.0744mL,0.771mmol)。使该混合物在室温下搅拌30min,用饱和碳酸氢钠洗涤,干燥,再蒸发至干燥。该残余物直接用于下一步骤(233mg,91%)。LCMS(M+H)398.0。

[0254] 步骤5:1-(异噁唑-5-基羰基)-4-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基乙腈

[0255] 将(4-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(异噁唑-5-基羰基)哌啶-4-基)乙腈(30mg,0.08mmol)、4-(1H-吡唑-1-基)苯胺(18.9mg,0.119mmol)和对甲苯磺酸(12mg,0.067mmol)在干燥的1,4-二噁烷(0.6mL)中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释,在RP-HPLC上纯化,得到需要的产物为外消旋混合物(22mg,52%)。LCMS(M+H)521.1。

[0256] 实施例13:2-(1-(异噁唑-5-羰基)-4-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈

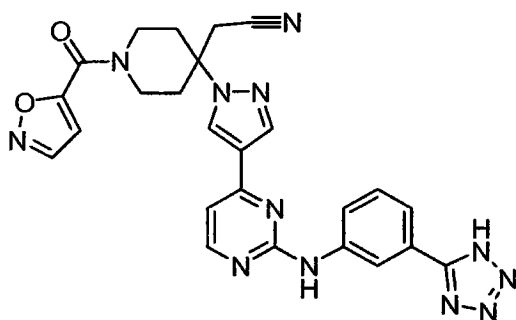
[0257]



[0258] 此化合物是根据实施例12所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用3-(5-噁唑基)-苯胺代替步骤5中的4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H)522.1。

[0259] 实施例14:2-(4-(4-(2-(3-(1H-四唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(异噁唑-5-羰基)哌啶-4-基)乙腈

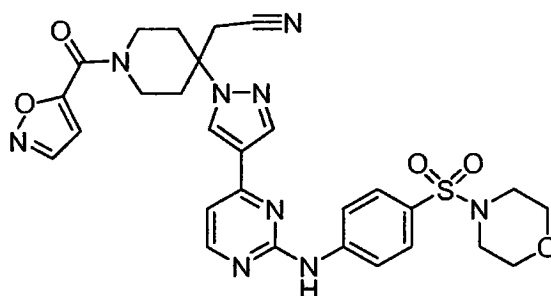
[0260]



[0261] 此化合物是根据实施例 12 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(2H-四唑-5-基)-苯胺代替步骤 5 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 523.0。

[0262] 实施例 15 :2-(1-(异噁唑-5-羰基)-4-(4-(2-(4-(吗啉代磺酰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈

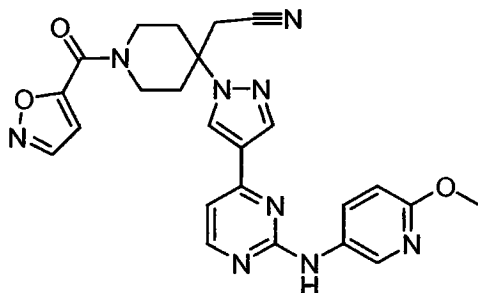
[0263]



[0264] 此化合物是根据实施例 12 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-(4-吗啉基磺酰基)-苯胺代替步骤 5 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 604.2。

[0265] 实施例 16 :2-(1-(异噁唑-5-羰基)-4-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈

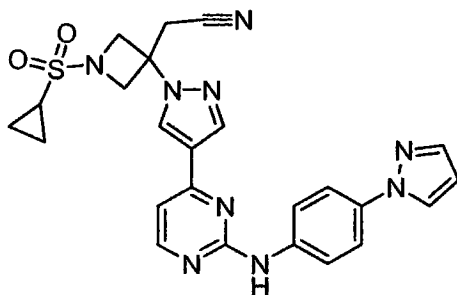
[0266]



[0267] 此化合物是根据实施例 12 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 6-甲氧基-3-吡啶胺代替步骤 5 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 486.1。

[0268] 实施例 17 :2-(3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(环丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0269]



[0270] 步骤 1 :3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0271] 向 1.0M 的叔丁醇钾在四氢呋喃 (30.7mL) 中的溶液在 0°C 下滴加氰基甲基磷酸二乙酯 (5.20mL, 0.0322mol) 在四氢呋喃 (39.12mL) 中的溶液。使反应温热至室温, 然后再次冷却至 0°C。向该反应混合物中加入 3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (5.0g, 0.029mol) 在四氢呋喃 (7.82mL) 中的溶液。使反应温热至室温, 并在室温下搅拌过夜。用水猝灭后, 使该混合物用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 再蒸发至干燥。将该粗制混合物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 70% EtOAc/ 己烷, 得到需要的产物 (5.40g, 95%)。LCMS(M+Na) 217.1。

[0272] 步骤 2 :3-(氰基甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0273] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (3.06g, 0.0158mol) 在乙腈 (50mL) 中的溶液中加入 3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (3.06g, 0.0158mol), 接着加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (2.36mL, 0.0158mol)。使所得混合物在室温下搅拌过夜。蒸发至干燥后, 将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0-100% EtOAc/ 己烷, 得到需要的产物 (5.40g, 88%)。LCMS(M+H) 389.1。

[0274] 步骤 3 :3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(氰基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0275] 将 2,4-二氯嘧啶 (1.0g, 6.7mmol)、3-(氰基甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (2.6g, 6.7mmol)、四(三苯膦)钯 (0.5g, 0.4mmol) 和磷酸钾 (4.3g, 20mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 和水 (2mL) 中的混合物在 100°C 下加热过夜。冷却至室温后, 使该混合物用 EtOAc 稀释, 用水、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 100% EtOAc/ 己烷, 得到需要的产物。(2.10g, 83%)。LCMS(M+H) 375.0。

[0276] 步骤 4 :3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(环丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

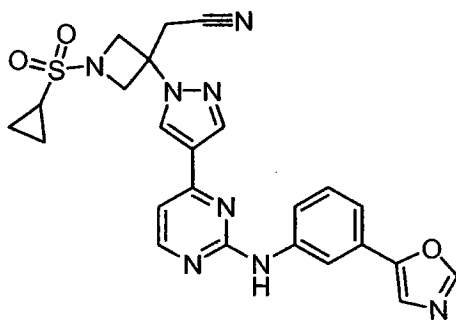
[0277] 向 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(氰基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (0.241g, 0.643mmol) 在 2mL 的二噁烷中的混合物中加入 4M HCl/ 二噁烷 (4.0mL)。使反应在室温下搅拌 30min, 然后蒸发至干燥。向在二氯甲烷 (5.0mL) 中的所得粗制 HCl 盐中加入三乙胺 (0.269mL, 1.93mmol) 接着加入环丙烷磺酰氯 (0.0786mL, 0.771mmol)。使该混合物在室温下搅拌 30min, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 干燥, 再蒸发至干燥。该残余物直接用于下一步骤 (229mg, 94%)。LCMS(M+H) 379.0。

[0278] 步骤 5 :1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(1H-吡啶-1-基)苯基)氨基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0279] 使 (3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(环丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈 (30mg, 0.08mmol)、4-(1H-吡唑-1-基)苯胺 (18.9mg, 0.119mmol) 和对甲苯磺酸 (12mg, 0.067mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.6mL) 中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释, 在 RP-HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (17.6mg, 44%)。LCMS(M+H) 502.0。

[0280] 实施例 18 : 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

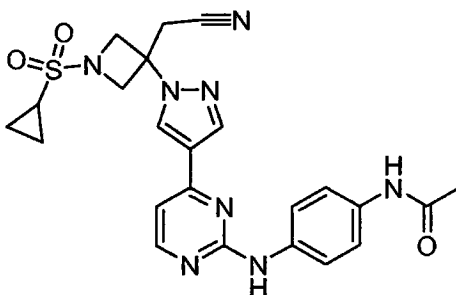
[0281]



[0282] 此化合物是根据实施例 17 所述操作法制备的, 其中使用 3-(5-噁唑基)-苯胺代替步骤 5 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 503.1。

[0283] 实施例 19 : N-(4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(环丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺

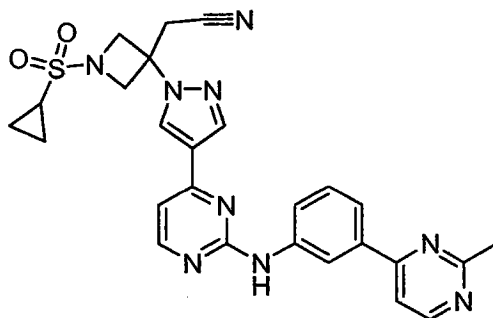
[0284]



[0285] 此化合物是根据实施例 17 所述操作法制备的, 其中使用 N-(4-氨基苯基)-乙酰胺代替步骤 5 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 493.0。

[0286] 实施例 20 : 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(2-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0287]

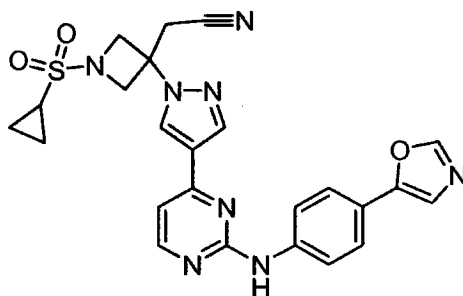


[0288] 此化合物是根据实施例 17 所述操作法制备的, 其中使用 3-(2-甲基-4-嘧啶

基)-苯胺代替步骤 5 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 528.2。

[0289] 实施例 21 :2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

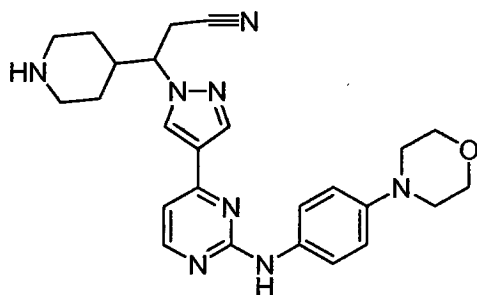
[0290]



[0291] 此化合物是根据实施例 17 所述操作法制备的,其中使用 4-(5-噁唑基)-苯胺代替步骤 5 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 503.0。

[0292] 实施例 22 :3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(哌啶-4-基)丙腈

[0293]



[0294] 步骤 1 :4-(2-氰基乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0295] 向 1.0M 的叔丁醇钾在四氢呋喃 (24.6mL) 中的溶液在 0°C 下滴加氰基甲基磷酸二乙酯 (4.18mL, 0.0258mol) 在四氢呋喃 (31.40mL) 中的溶液。使反应温热至室温,然后再冷却至 0°C。向该反应混合物中加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5.0g, 0.023mol) 在四氢呋喃 (6.28mL) 中的溶液。使反应温热至室温,并在室温下搅拌过夜。用水猝灭后,使该混合物用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,再蒸发至干燥。将该粗制混合物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 50% EtOAc/己烷,得到需要的产物 (5.10g, 92%)。LCMS(M+Na) 259.0。

[0296] 步骤 2 :4-2-氰基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0297] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (4.11g, 0.0212mol) 在乙腈 (70mL) 中的溶液中加入 4-(2-氰基乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5.00g, 0.0212mol), 接着加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (3.16mL, 0.0212mol)。使所得混合物在室温下搅拌过夜。蒸发至干燥后,将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用 0-100% EtOAc/己烷,得到需要的产物。(6.11g, 67%)。LCMS(M+H) 431.2。

[0298] 步骤 3 :4-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氰基乙基哌啶-1-甲酸叔丁酯

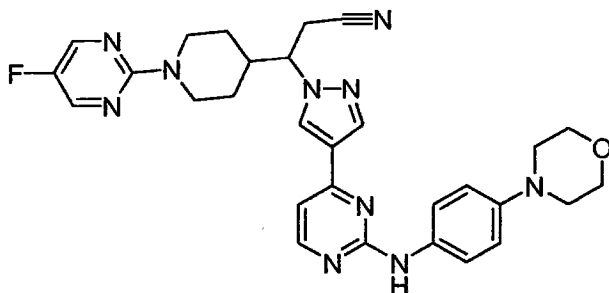
[0299] 将 2,4-二氯嘧啶 (1.04g, 6.98mmol)、4-(2-氰基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.98g, 6.93mmol)、四(三苯膦)钼 (0.5g, 0.4mmol) 和磷酸钾 (4.4g, 0.021mol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 和水 (2mL) 中的混合物在 100°C 下加热过夜。冷却至室温后,将该混合物用 EtOAc 稀释,用水、盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,浓缩。将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 100% EtOAc/己烷,得到需要的产物。(2.23g, 77%)。LCMS (M+H) 417.1。

[0300] 步骤 4. 3-(4-(2-((4-吗啉-4-基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-哌啶-4-基丙腈

[0301] 将 4-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氰基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (800mg, 0.002mol)、4-吗啉-4-基苯胺 (500mg, 0.003mol) 和对甲苯磺酸 (270mg, 0.0016mol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物回流过夜。将该混合物用水稀释,用 EtOAc 萃取,再将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,再蒸发至干燥。将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 20% MeOH/二氯甲烷,得到需要的产物为外消旋混合物 (30mg, 4%)。LCMS (M+H) 459.1。

[0302] 实施例 23 : 3-(1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

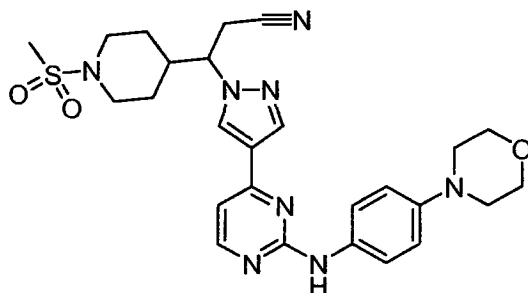
[0303]



[0304] 将 3-(4-(2-((4-吗啉-4-基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-哌啶-4-基丙腈 (0.030g, 0.065mmol)、2-氯-5-氟嘧啶 (0.013g, 0.098mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.023mL, 0.13mmol) 在乙醇 (0.5mL) 中的混合物在 120°C 下在密封管中加热 2h。蒸发至干燥后,使该残余物在 RP-HPLC 上纯化,得到需要的产物为外消旋混合物 (12mg, 33%)。LCMS (M+H) 555.2。

[0305] 实施例 24 : 3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0306]

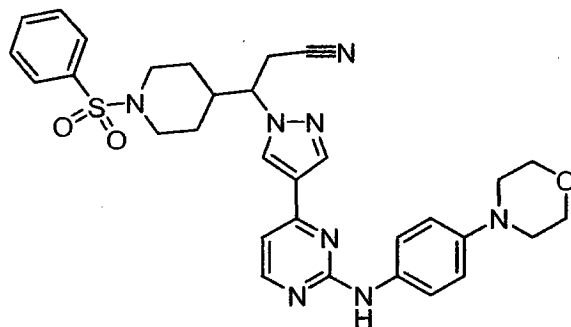


[0307] 向 3-(4-(2-((4-吗啉-4-基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-哌啶-4-基丙腈三盐酸盐 (30mg, 0.05mmol) 在 1.0M 碳酸钠水溶液 (0.25mL) 和四氢呋喃

(0.25mL) 中的混合物中加入甲磺酰氯 (6.1 μ L, 0.079mmol)。使反应在室温下振摇 30min。将该混合物用水和乙腈稀释, 在 RP-HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐)。LCMS (M+H) 537.1。

[0308] 实施例 25 : 3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(1-(苯基磺酰基)哌啶-4-基)丙腈

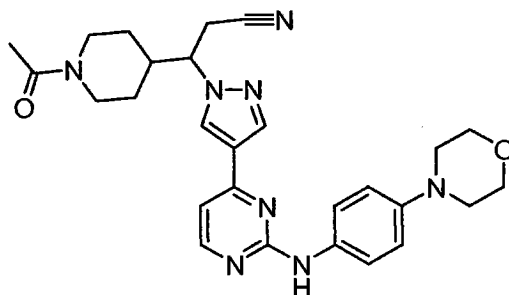
[0309]



[0310] 此化合物是根据实施例 24 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用苯磺酰氯代替甲磺酰氯。LCMS (M+H) 599.1。

[0311] 实施例 26 : 3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

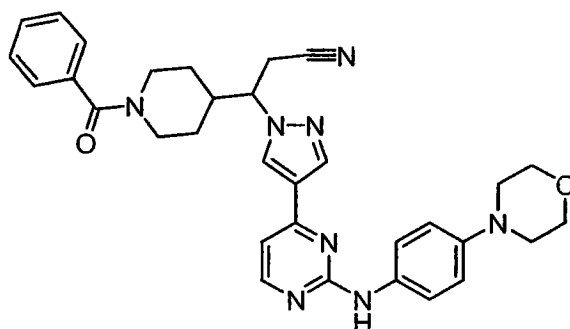
[0312]



[0313] 此化合物是根据实施例 24 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用乙酰氯代替甲磺酰氯。LCMS (M+H) 501.2。

[0314] 实施例 27 : 3-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0315]

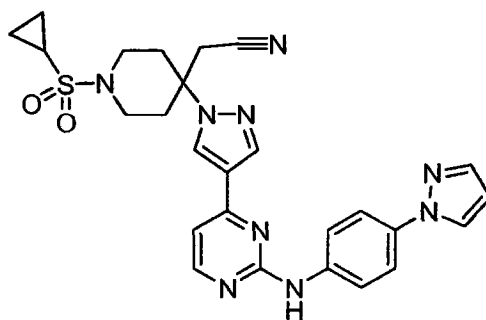


[0316] 此化合物是根据实施例 24 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用苯甲酰氯代替甲磺酰氯。LCMS (M+H) 563.2。

[0317] 实施例 28 : 2-(4-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡

唑-1-基)-1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)乙腈

[0318]



[0319] 步骤1:(4-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)乙腈

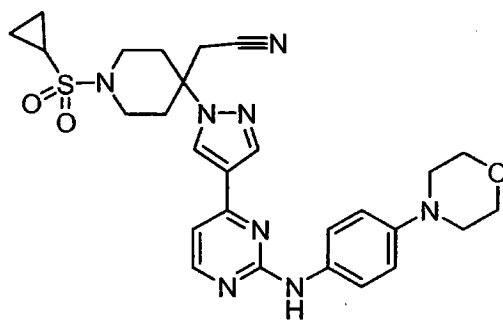
[0320] 向4-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(氰基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.487g, 1.21mmol)在2mL的二噁烷中的混合物中加入4M HCl/二噁烷(4.0mL)。使反应在室温下搅拌30min,然后蒸发至干燥。向在二氯甲烷(9.4mL)中的所得粗制HCl盐中加入三乙胺(0.505mL, 3.62mmol),接着加入环丙烷磺酰氯(0.148mL, 1.45mmol)。使该混合物在室温下搅拌30min,用饱和碳酸氢钠洗涤,干燥,再蒸发至干燥。该残余物直接用于下一步骤(402mg, 82%)。LCMS(M+H)407.0。

[0321] 步骤2:1-(环丙基磺酰基)-4-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基乙腈

[0322] 将4-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)乙腈(30mg, 0.08mmol)、4-(1H-吡唑-1-基)苯胺(18.9mg, 0.119mmol)和对甲苯磺酸(12mg, 0.067mmol)在干燥的1,4-二噁烷(0.6mL)中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释,在RP-HPLC上以pH 10纯化,得到需要的产物为游离碱(30mg, 72%)。LCMS(M+H)530.1。

[0323] 实施例29:2-(1-(环丙基磺酰基)-4-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈

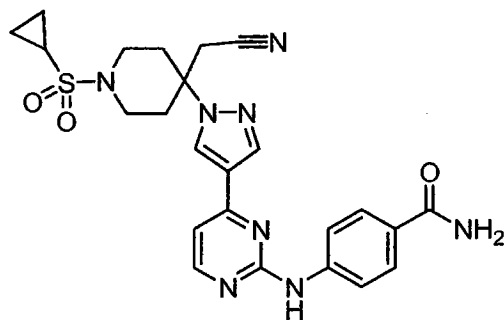
[0324]



[0325] 此化合物是根据实施例28所述操作法制备的,其中使用4-吗啉-4-基苯胺代替步骤2中的4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H)549.1。

[0326] 实施例30:4-(4-(1-(4-(氰基甲基)-1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺

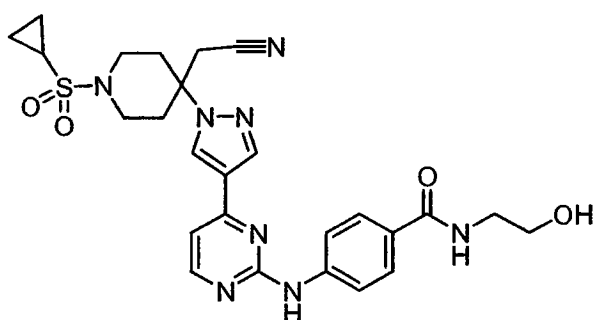
[0327]



[0328] 此化合物是根据实施例 28 所述操作法制备的,其中使用 4-氨基-苯甲酰胺代替步骤 2 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 507.0。

[0329] 实施例 31 :4-(4-(1-(4-(氰基甲基)-1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺

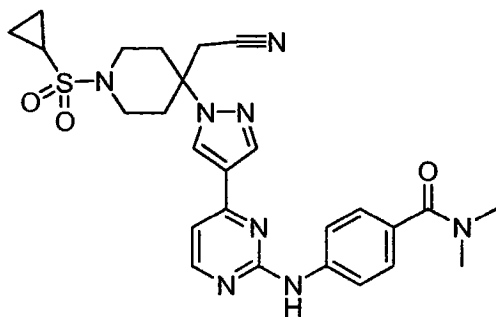
[0330]



[0331] 此化合物是根据实施例 28 所述操作法制备的,其中使用 4-氨基-N-(2-羟乙基)-苯甲酰胺代替步骤 2 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 551.0。

[0332] 实施例 32 :4-(4-(1-(4-(氰基甲基)-1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

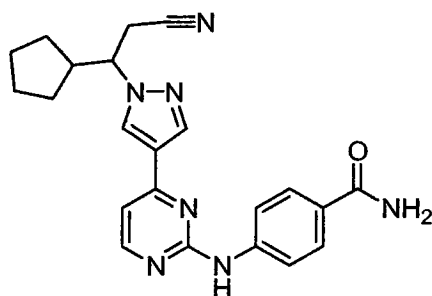
[0333]



[0334] 此化合物是根据实施例 28 所述操作法制备的,其中使用 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺代替步骤 2 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 535.2。

[0335] 实施例 33 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺

[0336]



[0337] 步骤 1 :3-环戊基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

[0338] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (2.00g, 0.0103mol) 在乙腈 (30mL) 中的溶液中加入 3-环戊基丙烯腈 (1.25g, 0.0103mol), 接着加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (1.54mL, 0.0103mol)。将所得混合物在 60℃ 下搅拌过夜, 然后蒸发至干燥。将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 50% EtOAc/ 己烷, 得到需要的产物 (2.36g, 73%)。LCMS(M+H) 316.1。

[0339] 步骤 2 :3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-环戊基丙腈

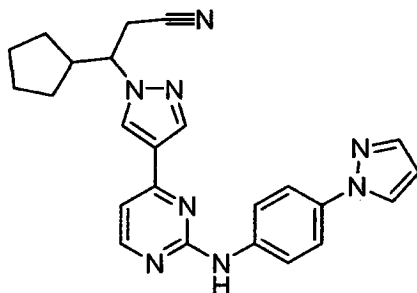
[0340] 将 2,4-二氯嘧啶 (0.28g, 1.9mmol)、3-环戊基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈 (0.500g, 1.59mmol)、四(三苯膦)钯 (100mg, 0.1mmol) 和磷酸钾 (1.0g, 4.8mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在 100℃ 下加热过夜。冷却至室温后, 使该混合物用 EtOAc 稀释, 用水、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 80% EtOAc/ 己烷, 得到需要的产物 (323mg, 67%)。LCMS(M+H) 302.0。

[0341] 步骤 3 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺

[0342] 将 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-环戊基丙腈 (30mg, 0.1mmol)、4-氨基-苯甲酰胺 (20.3mg, 0.149mmol) 和对甲苯磺酸 (14mg, 0.084mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.8mL) 中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释, 在 RP-HPLC 上以 pH 1 纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐, 38mg, 75%)。LCMS(M+H) 402.1。

[0343] 实施例 34 :3-(4-(2-(4-(1H-吡啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-环戊基丙腈

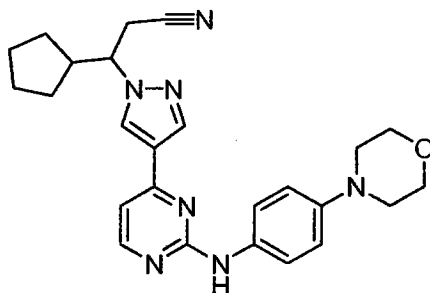
[0344]



[0345] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 4-(1H-吡啶-1-基)苯胺代替步骤 3 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS(M+H) 425.0。

[0346] 实施例 35 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

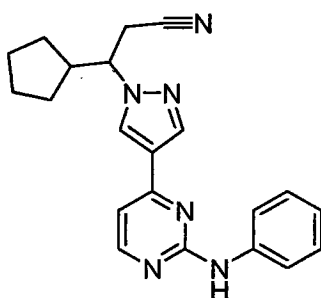
[0347]



[0348] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-吗啉-4-基苯胺代替步骤 3 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 444.1。

[0349] 实施例 36 :3-环戊基-3-(4-(2-(苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

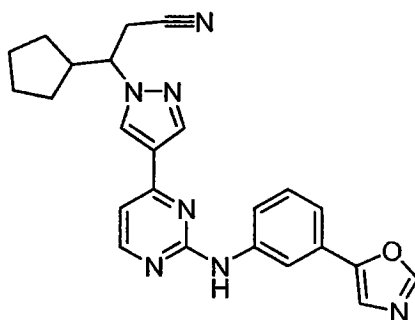
[0350]



[0351] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用苯胺代替步骤 3 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 359.0。

[0352] 实施例 37 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

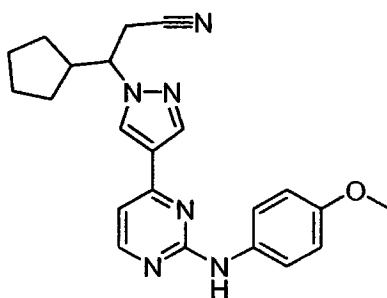
[0353]



[0354] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(5-噁唑基)-苯胺代替步骤 3 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 426.0。

[0355] 实施例 38 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

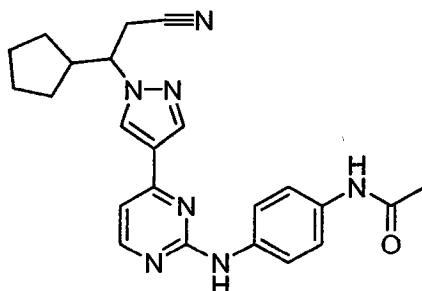
[0356]



[0357] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用对甲氧基苯胺代替步骤 3 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 389.1。

[0358] 实施例 39 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺

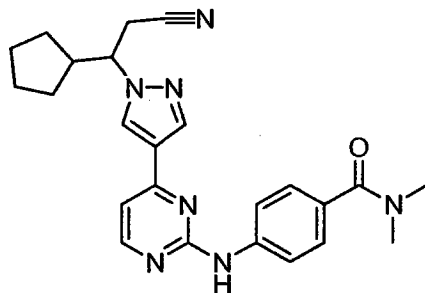
[0359]



[0360] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 N-(4-氨基苯基)-乙酰胺代替步骤 3 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 416.0。

[0361] 实施例 40 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

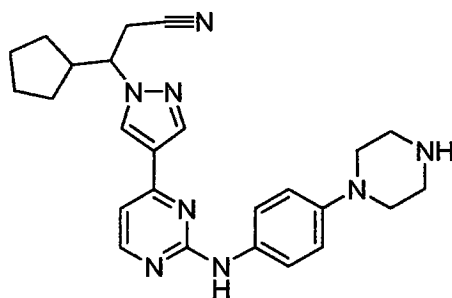
[0362]



[0363] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺代替步骤 3 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 430.1。

[0364] 实施例 41 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

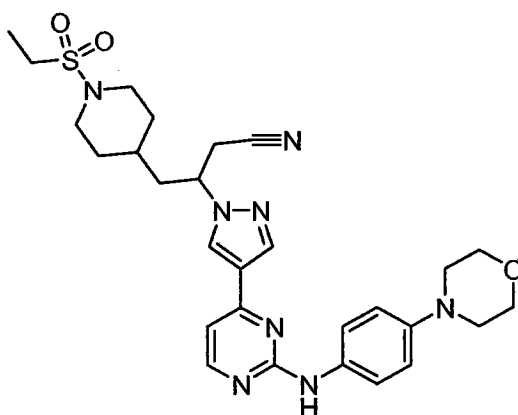
[0365]



[0366] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-(4-氨基-苯基)-哌嗪-4-甲酸叔丁酯代替步骤 3 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 443. 1。

[0367] 实施例 42 :4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

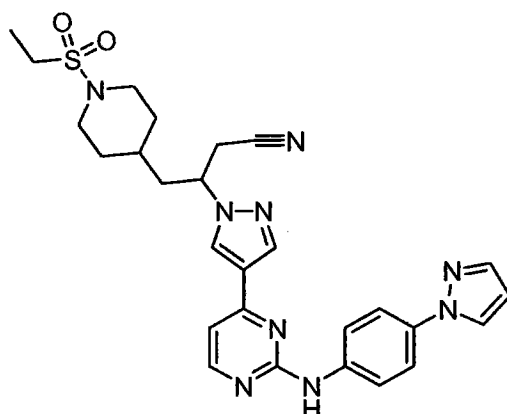
[0368]



[0369] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用乙磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯,并用 4-吗啉-4-基苯胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS (M+H) 565. 1。

[0370] 实施例 43 :3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)丁腈

[0371]

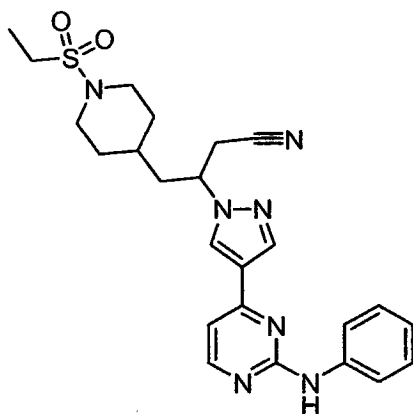


[0372] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用乙磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯,并用 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS (M+H) 546. 2。

[0373] 实施例 44 :4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(苯基氨基)嘧

啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

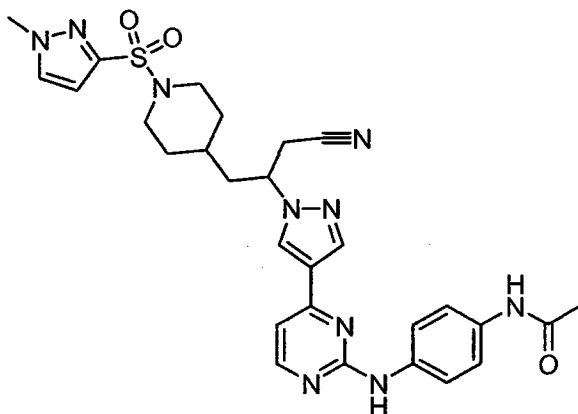
[0374]



[0375] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用乙磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯,并用苯胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 480. 1。

[0376] 实施例 45 :N-(4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺

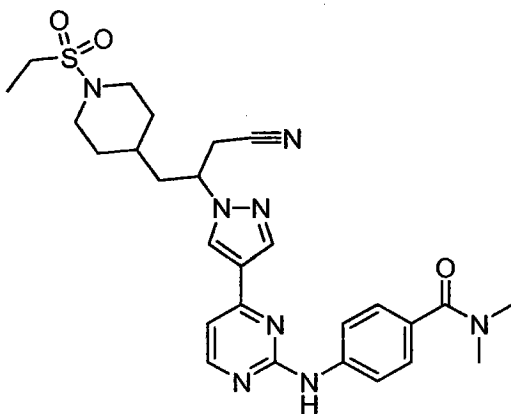
[0377]



[0378] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯,并用 N-(4-氨基苯基)-乙酰胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 589. 1。

[0379] 实施例 46 :4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

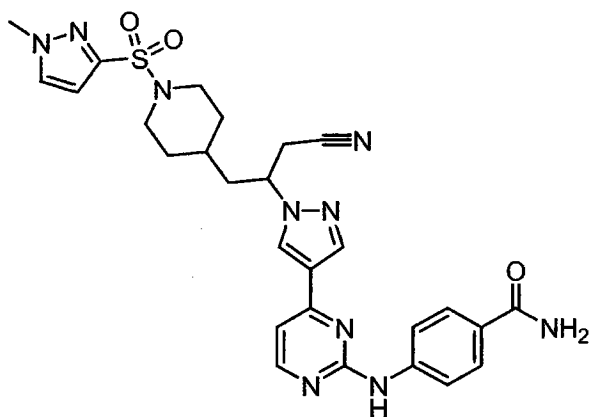
[0380]



[0381] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用乙磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯,并用 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 551.2。

[0382] 实施例 47 :4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺

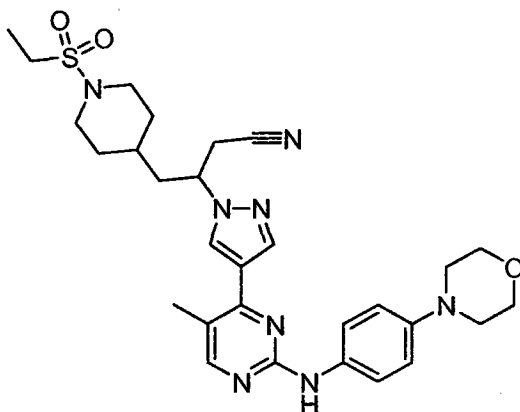
[0383]



[0384] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯,并用 4-氨基苯甲酰胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 575.1。

[0385] 实施例 48 :4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

[0386]



[0387] 步骤 1 :4-(2-(4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氰基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0388] 将 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (0.44g, 2.7mmol)、4-3-氰基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.00g, 2.25mmol)、四(三苯膦)钯 (0.2g, 0.1mmol) 和磷酸钾 (1.4g, 6.8mmol) 在 1,4-二噁烷 (7mL) 和水 (0.7mL) 中的混合物在 100°C 下加热过夜。冷却至室温后, 使该混合物用 EtOAc 稀释, 用水、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 100%, 得到需要的产物 (652mg, 65%)。LCMS(M+Na) 467.0。

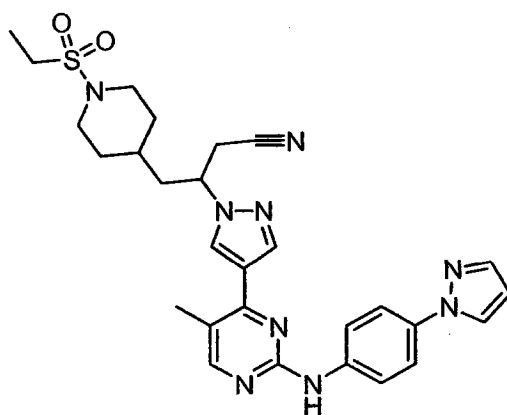
[0389] 步骤 2 :4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

[0390] 将 4-(2-(4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氰基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (30mg, 0.07mmol)、4-吗啉-4-基苯胺 (18.0mg, 0.101mmol) 和对甲苯磺酸 (9.9mg, 0.057mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.5mL) 中的混合物回流过夜, 得到失去 Boc 基团的胺化产物。LCMS(M+H) 487.2。

[0391] 向以上混合物中加入 1.0M 碳酸钠水溶液 (0.5mL), 接着加入乙磺酰氯 (0.013mL, 0.13mmol)。使反应在室温下搅拌 1h。分离有机相, 再在 RP-HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐, 30mg, 62%)。LCMS(M+H) 579.2。

[0392] 实施例 49 :3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)丁腈

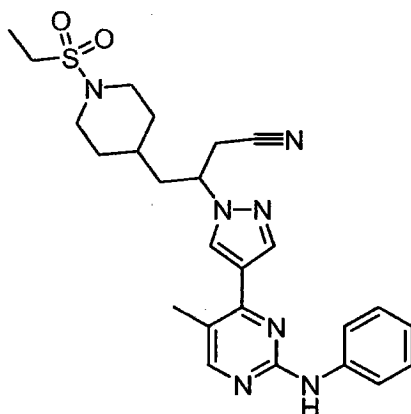
[0393]



[0394] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H) 560.1。

[0395] 实施例 50 :4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

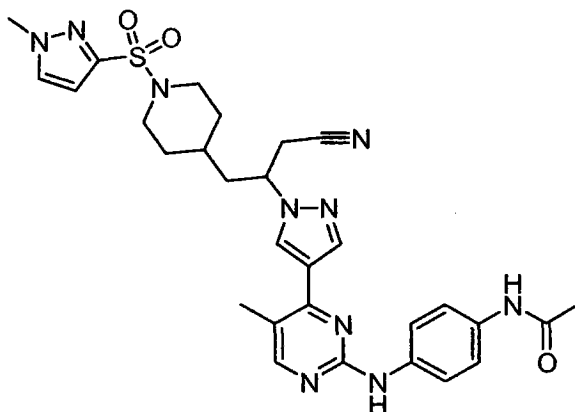
[0396]



[0397] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用苯胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H)494.1。

[0398] 实施例 51 :N-(4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基咪唑-2-基氨基)苯基)乙酰胺

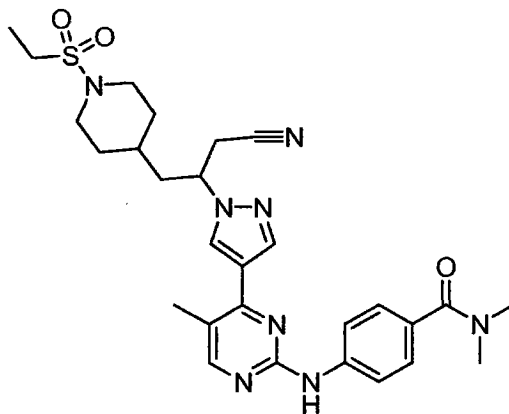
[0399]



[0400] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯,并用 N-(4-氨基苯基)-乙酰胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H)603.0。

[0401] 实施例 52 :4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基咪唑-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

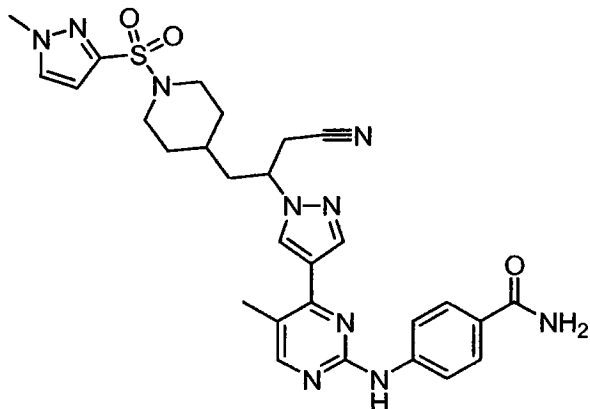
[0402]



[0403] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H) 565. 1。

[0404] 实施例 53 :4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺

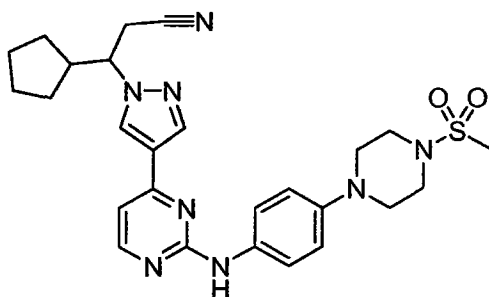
[0405]



[0406] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯,并用 4-氨基苯甲酰胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H) 589. 2。

[0407] 实施例 54 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

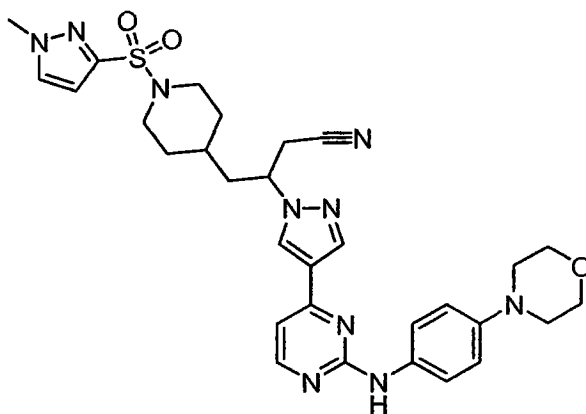
[0408]



[0409] 将 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (30mg, 0.1mmol)、4-(哌嗪-1-基)苯胺 (28.5mg, 0.149mmol) 和对甲苯磺酸 (14mg, 0.084mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.8mL) 中的混合物回流过夜,然后冷却至室温。向所得混合物中加入 1.0M 碳酸钠水溶液 (0.8mL),接着加入甲磺酰氯 (0.015mL, 0.20mmol)。使反应在室温下搅拌 30min,再使各相分离。将有机相在 RP-HPLC 上以 pH 10 纯化,得到需要的产物为外消旋混合物 (33mg, 63%)。LCMS(M+H) 521. 1。

[0410] 实施例 55 :4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

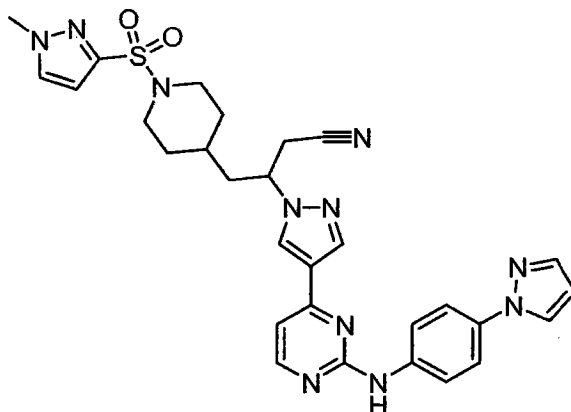
[0411]



[0412] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯,并用 4-吗啉-4-基苯胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS(M+H)617.2。

[0413] 实施例 56 :3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丁腈

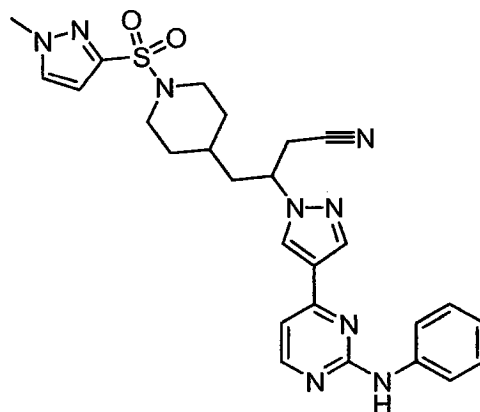
[0414]



[0415] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯,并用 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS(M+H)598.1。

[0416] 实施例 57 :4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

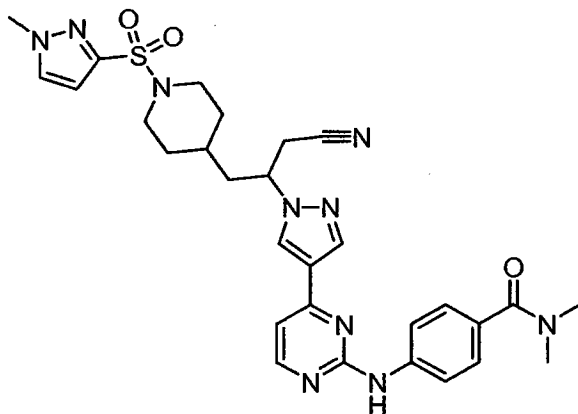
[0417]



[0418] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯, 并用苯胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 532. 1。

[0419] 实施例 58 :4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

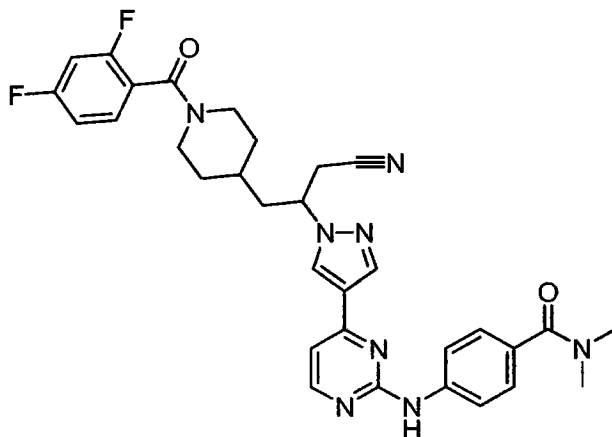
[0420]



[0421] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯, 并用 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 603. 1。

[0422] 实施例 59 :4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

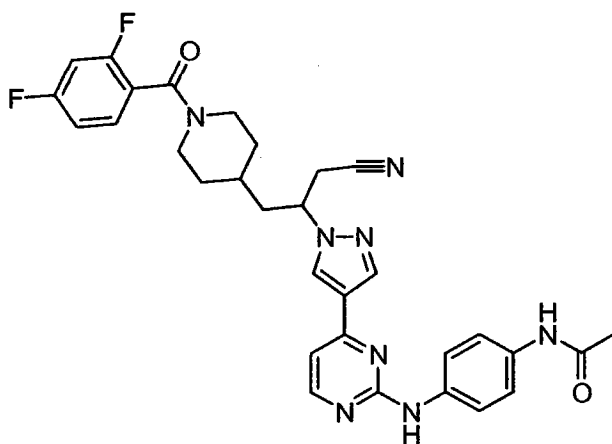
[0423]



[0424] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 599. 1。

[0425] 实施例 60 :N-(4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺

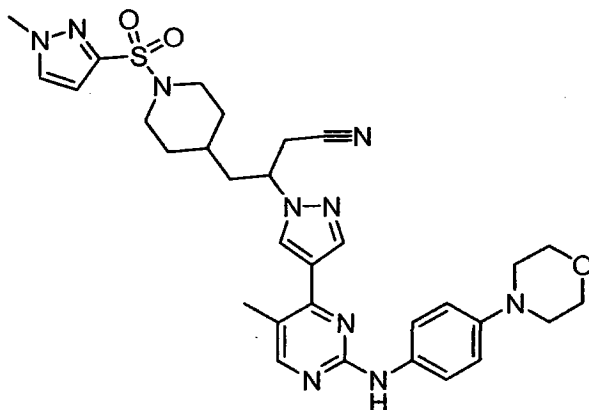
[0426]



[0427] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 N-(4-氨基苯基)-乙酰胺代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑基-1-基)苯胺。LCMS (M+H) 585.1。

[0428] 实施例 61 :4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

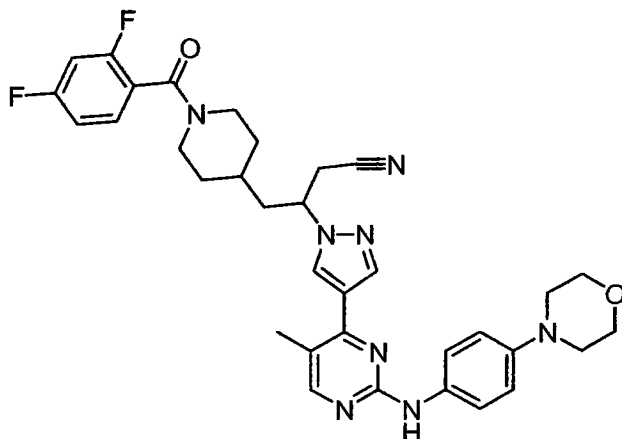
[0429]



[0430] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯。LCMS (M+H) 631.1。

[0431] 实施例 62 :4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

[0432]

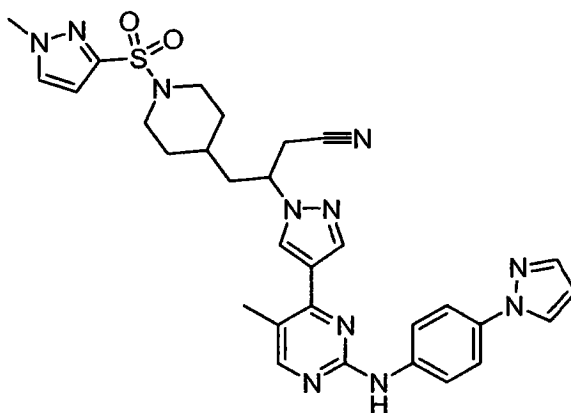


[0433] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2,4-二

氟苯甲酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯。LCMS(M+H) 627. 1。

[0434] 实施例 63 : 3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基) 苯基氨基)-5-甲基噻啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基) 哌啶-4-基) 丁腈

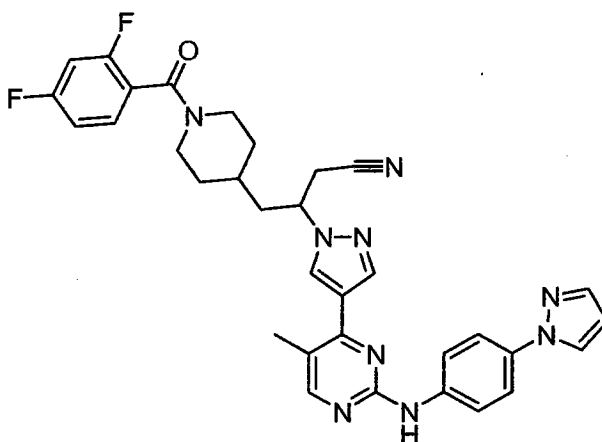
[0435]



[0436] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯, 并用 4-(1H-吡唑-1-基) 苯胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H) 612. 1。

[0437] 实施例 64 : 3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基) 苯基氨基)-5-甲基噻啉-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基) 哌啶-4-基) 丁腈

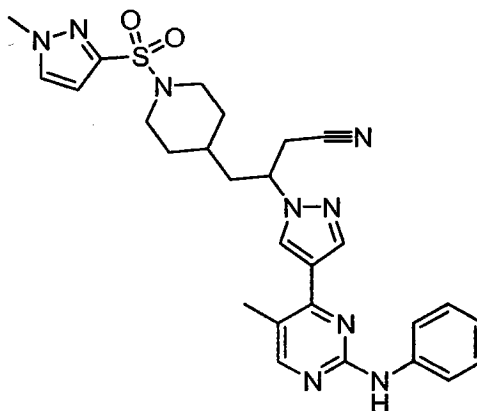
[0438]



[0439] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 2,4-二氟苯甲酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯, 并用 4-(1H-吡唑-1-基) 苯胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H) 608. 1。

[0440] 实施例 65 : 4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基) 哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(苯基氨基) 噻啉-4-基)-1H-吡唑-1-基) 丁腈

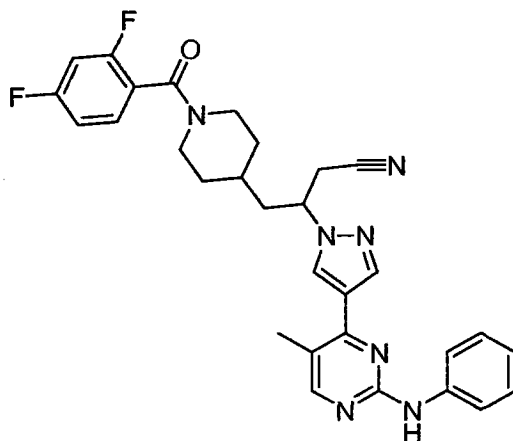
[0441]



[0442] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯,并用苯胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H) 546. 1。

[0443] 实施例 66 :4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-甲基-2-(苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

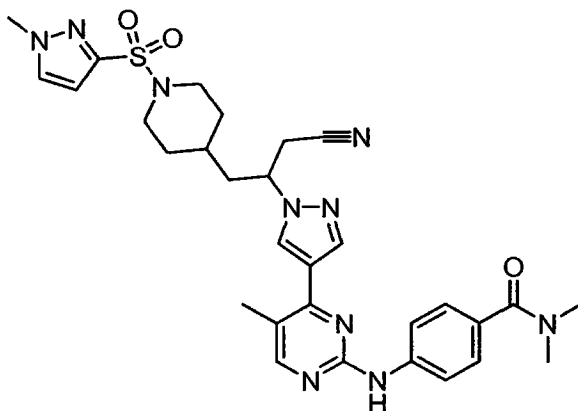
[0444]



[0445] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2,4-二氟苯甲酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯,并用苯胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H) 542. 1。

[0446] 实施例 67 :4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)咪唑-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基咪唑-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

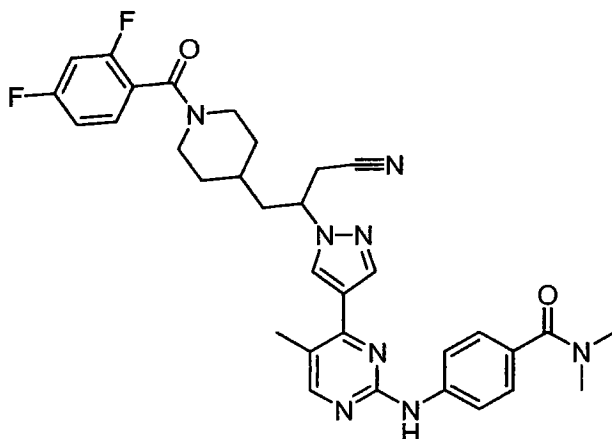
[0447]



[0448] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯,并用 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H)617.2。

[0449] 实施例 68 :4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基咪啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

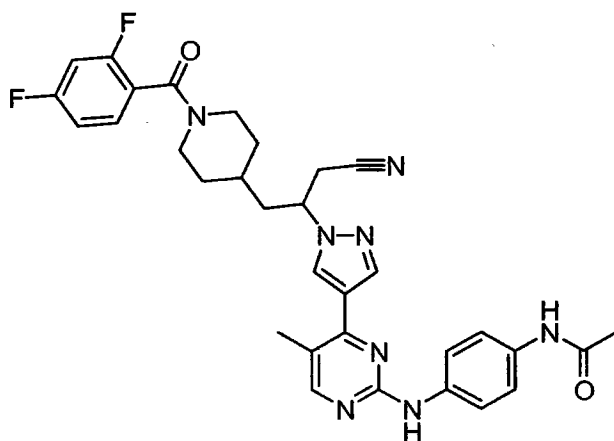
[0450]



[0451] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2,4-二氟苯甲酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯,并用 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H)613.1。

[0452] 实施例 69 :N-(4-(4-(1-(1-氰基-3-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基咪啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺

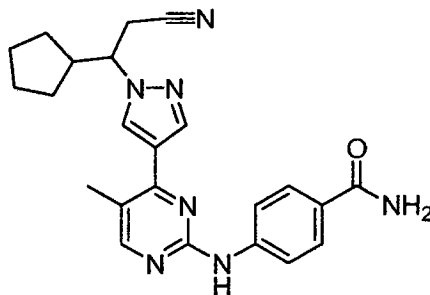
[0453]



[0454] 此化合物是根据实施例 48 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2,4-二氟苯甲酰氯代替步骤 1 中的乙磺酰氯,并用 N-(4-氨基苯基)-乙酰胺代替步骤 2 中的 4-吗啉-4-基苯胺。LCMS(M+H) 599.1。

[0455] 实施例 70 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺

[0456]



[0457] 步骤 1 :3-(4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

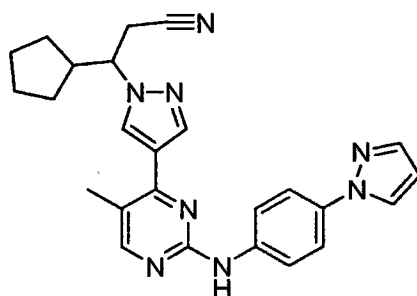
[0458] 将 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (0.62g, 3.8mmol)、3-环戊基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (1.0g, 3.17mmol)、四(三苯膦)钯 (200mg, 0.2mmol) 和磷酸钾 (2.0g, 9.6mmol) 在 1,4-二噁烷 (9mL) 和水 (0.9mL) 中的混合物在 100℃ 下加热过夜。冷却至室温后,使该混合物用 EtOAc 稀释,用水、盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,浓缩。将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 80% EtOAc-己烷,得到需要的产物 (780mg, 78%)。LCMS(M+H) 316.0。

[0459] 步骤 2 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺

[0460] 将 3-(4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (30mg, 0.1mmol)、4-氨基-苯甲酰胺 (20.3mg, 0.149mmol) 和对甲苯磺酸 (14mg, 0.084mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.8mL) 中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释,在 RP-HPLC 上以 pH 1 纯化,得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐, 32mg, 60%)。LCMS(M+H) 416.0。

[0461] 实施例 71 :3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

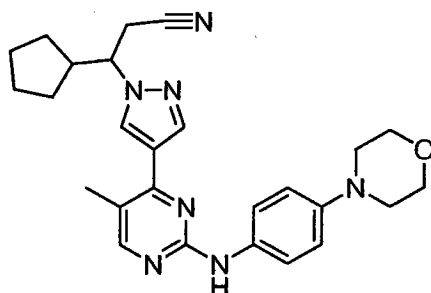
[0462]



[0463] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS(M+H) 439.1。

[0464] 实施例 72 :3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

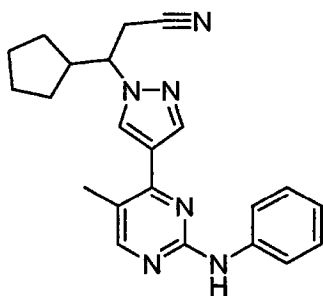
[0465]



[0466] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-吗啉-4-基苯胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS(M+H) 458.1。

[0467] 实施例 73 :3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

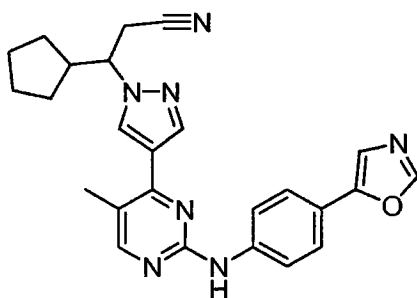
[0468]



[0469] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用苯胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS(M+H) 373.0。

[0470] 实施例 74 :3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(4-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

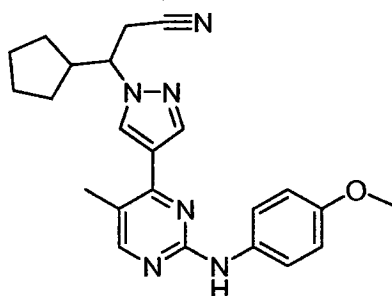
[0471]



[0472] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-(5-噁唑基)-苯胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 440.0。

[0473] 实施例 75 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

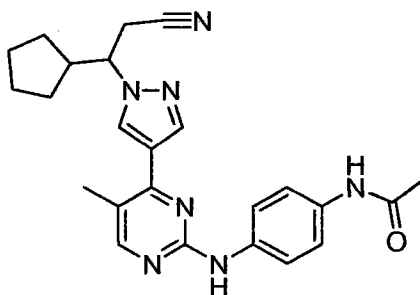
[0474]



[0475] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-甲氧基苯胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 403.1。

[0476] 实施例 76 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯基)乙酰胺

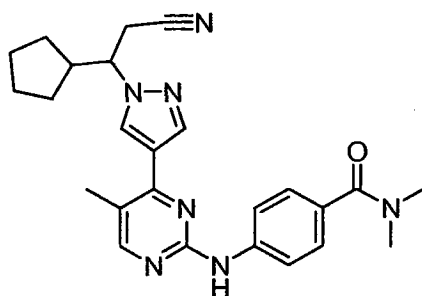
[0477]



[0478] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 N-(4-氨基苯基)-乙酰胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 430.1。

[0479] 实施例 77 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

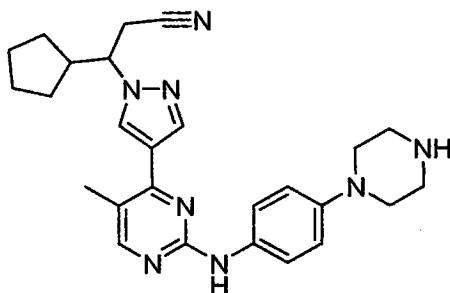
[0480]



[0481] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 444. 1。

[0482] 实施例 78 :3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(4-(哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

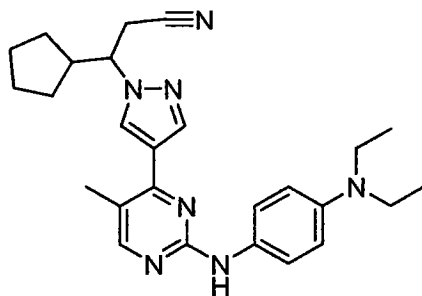
[0483]



[0484] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-(4-氨基-苯基)-哌嗪-4-甲酸叔丁酯代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 457. 1。

[0485] 实施例 79 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(二乙基氨基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

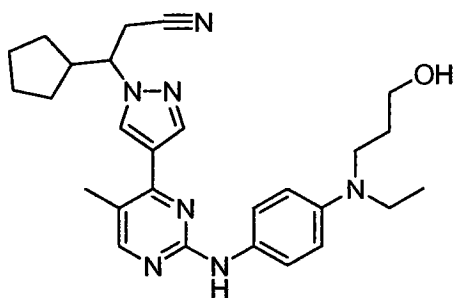
[0486]



[0487] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 N¹,N¹-二乙基-1,4-苯二胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 444. 1。

[0488] 实施例 80 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(乙基(3-羟基丙基)氨基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

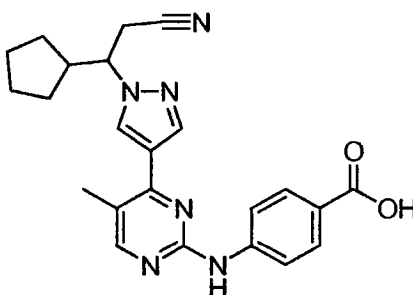
[0489]



[0490] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2-[(4-氨基苯基)乙基氨基]-乙醇代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS(M+H) 460.1。

[0491] 实施例 81 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基))-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯甲酸

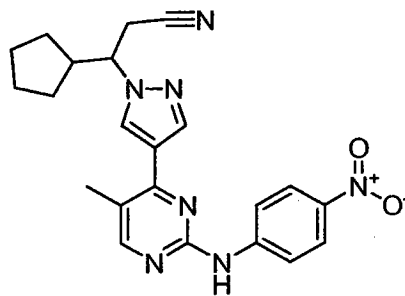
[0492]



[0493] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氨基苯甲酸代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS(M+H) 417.2。

[0494] 实施例 82 :3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(4-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

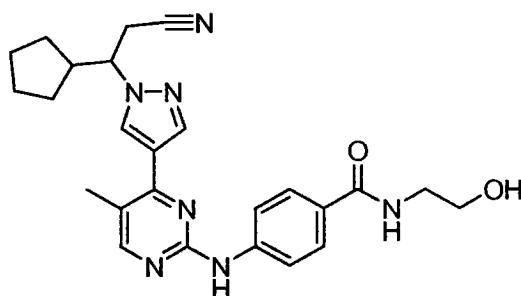
[0495]



[0496] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-硝基苯胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS(M+H) 418.1。

[0497] 实施例 83 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基))-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-N-(2-羟基乙基)苯甲酰胺

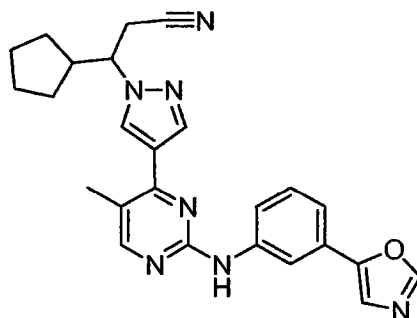
[0498]



[0499] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氨基-N-(2-羟乙基)-苯甲酰胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 460. 2。

[0500] 实施例 84 :3-环戊基-3-(4-(5-甲基-2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

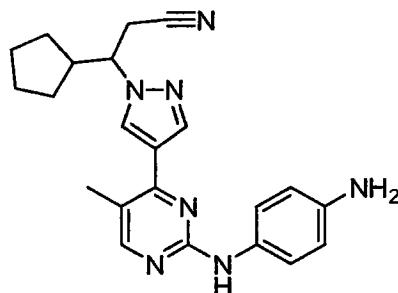
[0501]



[0502] 此化合物是根据实施例 70 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(5-噁唑基)-苯胺代替步骤 2 中的 4-氨基-苯甲酰胺。LCMS (M+H) 440. 0。

[0503] 实施例 85 :3-(4-(2-(4-氨基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

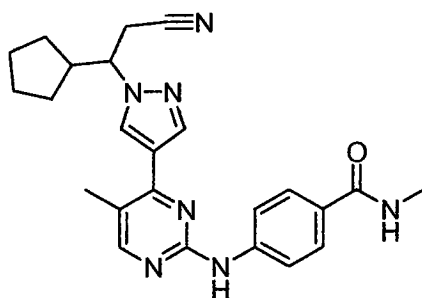
[0504]



[0505] 将 3-环戊基-3-(4-5-甲基-2-((4-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (0. 020g, 0. 048mmol) (游离碱) 在 10mL 甲醇中的混合物在 10% Pd/C 存在下,在氢气瓶压力下氢化过夜。滤出催化剂后,将滤液蒸发至干燥,得到需要的产物为外消旋混合物 (18mg, 97%)。LCMS (M+H) 388. 0。

[0506] 实施例 86 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

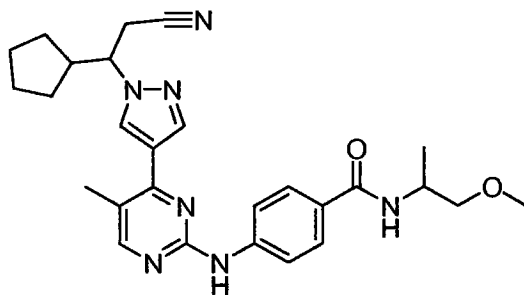
[0507]



[0508] 向 4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯甲酸 (10mg, 0.02mmol)、甲基氯化铵 (2.4mg, 0.036mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸酯 (16mg, 0.036mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中的混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.019mL, 0.11mmol)。使该混合物在室温下搅拌过夜, 用 1N HCl 猝灭, 在 RP-HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐, 9mg, 85%)。LCMS(M+H) 430. 1。

[0509] 实施例 87 : 4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)苯甲酰胺

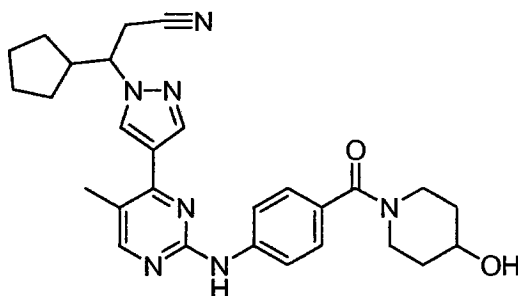
[0510]



[0511] 此化合物是根据实施例 86 所述操作法以非对映异构体混合物制备的, 其中使用 1-甲氧基-2-丙胺代替甲基氯化铵。LCMS(M+H) 488. 1。

[0512] 实施例 88 : 3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

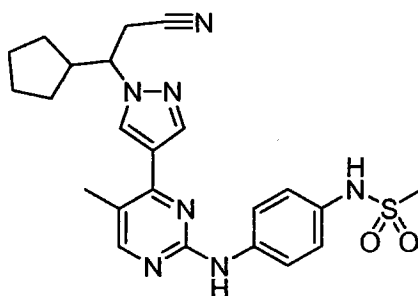
[0513]



[0514] 此化合物是根据实施例 86 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 4-羟基哌啶代替甲基氯化铵。LCMS(M+H) 500. 1。

[0515] 实施例 89 : N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯基)甲磺酰胺

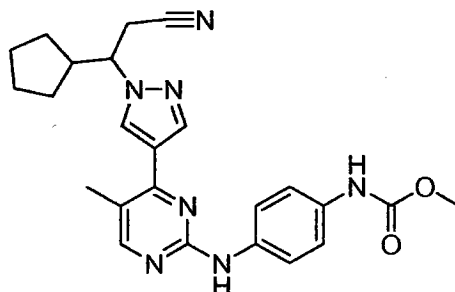
[0516]



[0517] 向 3-(4-(2-((4-氨基苯基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (10mg, 0.02mmol) 在四氢呋喃 (0.5mL) 中的混合物中加入三乙胺 (7.2 μ L, 0.052mmol), 接着加入甲磺酰氯 (3.0 μ L, 0.039mmol)。使反应在室温下搅拌 1h, 在 RP-HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA, 9mg, 80%)。LCMS (M+H) 466.1。

[0518] 实施例 90 : 4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基咪唑-2-基氨基)苯基氨基甲酸甲酯

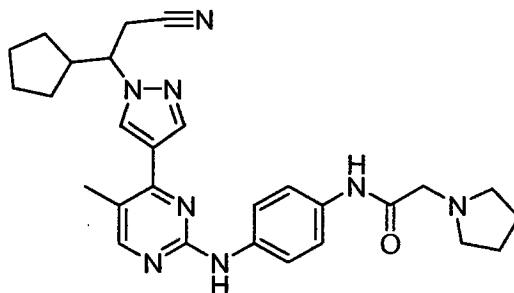
[0519]



[0520] 此化合物是根据实施例 89 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用氯甲酸甲酯代替甲磺酰氯。LCMS (M+H) 446.1。

[0521] 实施例 91 : N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基咪唑-2-基氨基)苯基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺

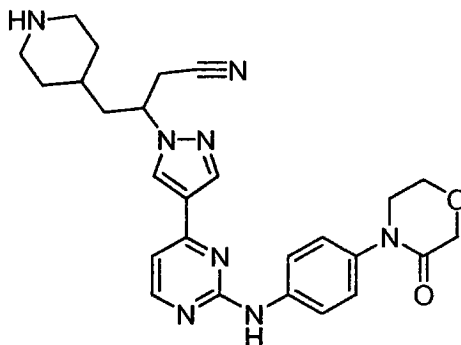
[0522]



[0523] 向 3-(4-(2-((4-氨基苯基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (10mg, 0.02mmol) 在四氢呋喃 (0.5mL) 中的混合物中加入三乙胺 (7.2 μ L, 0.052mmol), 接着加入氯乙酰氯 (3.1 μ L, 0.039mmol)。使反应在室温下搅拌 1h, 然后在室温下用吡咯烷 (4.3 μ L, 0.052mmol) 处理另外的 1h。使所得混合物用 1N HCl 猝灭, 在 RP-HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐, 6mg, 54%)。LCMS (M+H) 499.1。

[0524] 实施例 92 : 3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(哌啶-4-基)丁腈

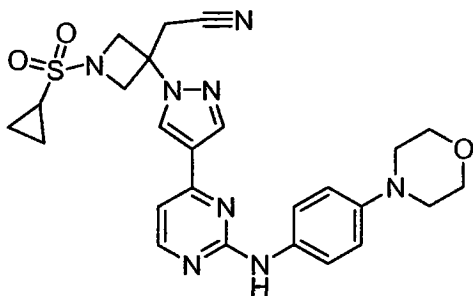
[0525]



[0526] 此化合物是以外消旋混合物制备的,其方式是通过使 4-(2-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氰基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(来自实施例 1 步骤 4)与 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮(来自 Affinitis Pharma)根据实施例 1 步骤 6 所述操作法偶合。LCMS(M+H) 487.1。

[0527] 实施例 93:2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

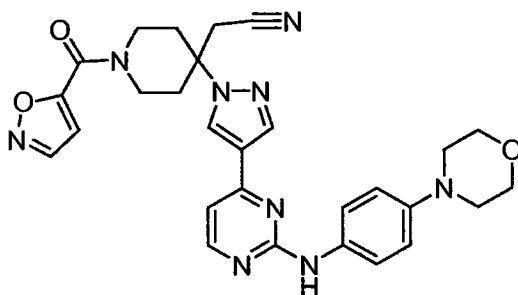
[0528]



[0529] 此化合物是根据实施例 17 所述操作法制备的,其中使用 4-吗啉-4-基苯胺代替步骤 5 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 521.0。

[0530] 实施例 94:2-(1-(异噁唑-5-羰基)-4-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈

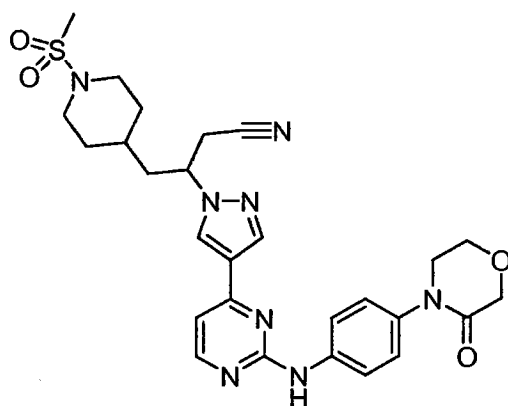
[0531]



[0532] 此化合物是根据实施例 12 所述操作法制备的,其中使用 4-吗啉-4-基苯胺代替步骤 5 中的 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 540.1。

[0533] 实施例 95:4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

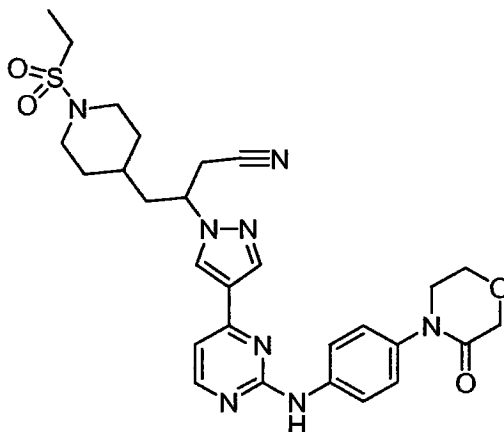
[0534]



[0535] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用甲磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯;并用 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 565. 2。

[0536] 实施例 96 :4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

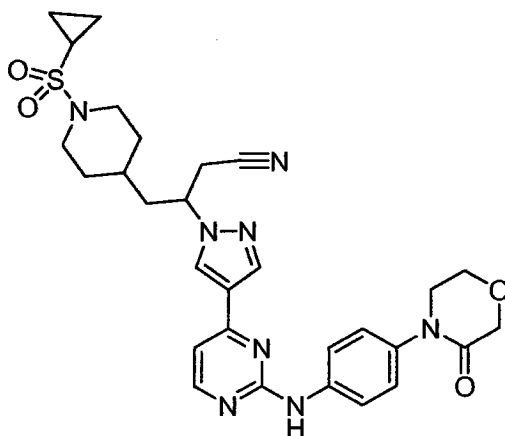
[0537]



[0538] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用乙磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯;并用 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 579. 1。

[0539] 实施例 97 :4-(1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

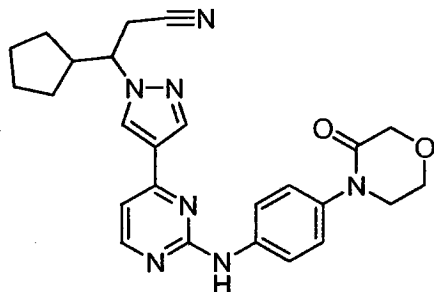
[0540]



[0541] 此化合物是根据实施例 1 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用环丙基磺酰氯代替步骤 5 中的 2,4-二氟苯甲酰氯;并用 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮代替步骤 6 中的 4-(1H-咪唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 591.1。

[0542] 实施例 98:3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

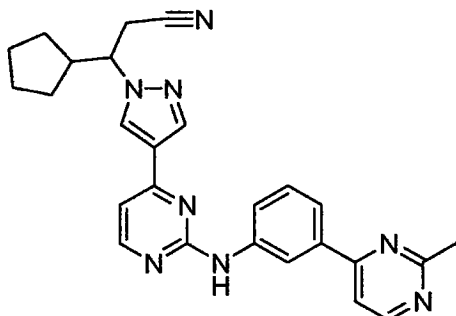
[0543]



[0544] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮代替步骤 3 中的 4-氨基苯甲酰胺。LCMS(M+H) 458.0。

[0545] 实施例 99:3-环戊基-3-(4-(2-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

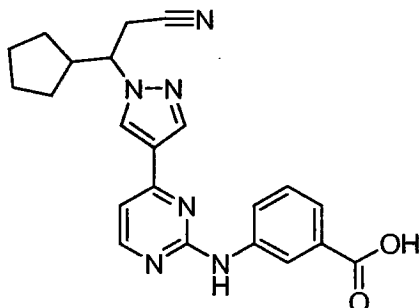
[0546]



[0547] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(2-甲基-4-嘧啶基)-苯胺代替步骤 3 中的 4-氨基苯甲酰胺。LCMS(M+H) 454.1。

[0548] 实施例 100:3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酸

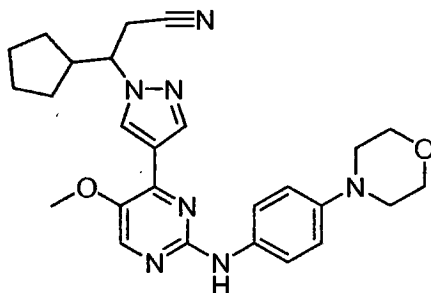
[0549]



[0550] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-氨基苯甲酸代替步骤 3 中的 4-氨基苯甲酰胺。LCMS(M+H) 403.1。

[0551] 实施例 101:3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0552]



[0553] 步骤 1 :3-(4-(2-氯-5-甲氧基咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

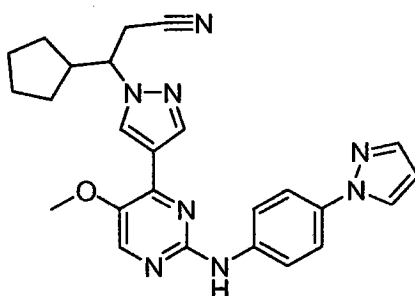
[0554] 将 2,4-二氯-5-甲氧基咪唑 (0.68g, 3.8mmol), 3-环戊基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (1.0g, 3.17mmol)、四(三苯膦)钼 (200mg, 0.2mmol) 和磷酸钾 (2.0g, 9.6mmol) 在 1,4-二噁烷 (9mL) 和水 (0.9mL) 中的混合物在 100°C 下加热过夜。冷却至室温后, 使该混合物用 EtOAc 稀释, 用水、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 60% EtOAc-己烷, 得到需要的产物 (860mg, 82%)。LCMS(M+H) 331.9。

[0555] 步骤 2 :3-环戊基-3-(4-5-甲氧基-2-((4-吗啉-4-基苯基)氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0556] 将 3-(4-(2-氯-5-甲氧基咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (20mg, 0.06mmol)、4-吗啉-4-基苯胺 (16.1mg, 0.0904mmol) 和对甲苯磺酸 (8.8mg, 0.051mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.5mL) 中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释, 在 RP-HPLC 上以 pH 1 纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐, 16mg, 45%)。LCMS(M+H) 474.2。

[0557] 实施例 102 :3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-5-甲氧基咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

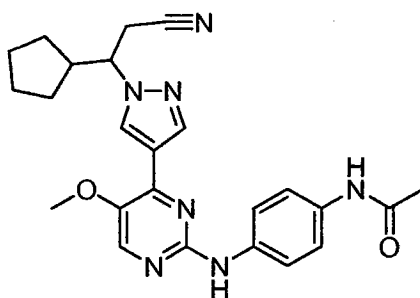
[0558]



[0559] 此化合物是根据实施例 101 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中在步骤 2 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 455.0。

[0560] 实施例 103 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基咪唑-2-基氨基)苯基)乙酰胺

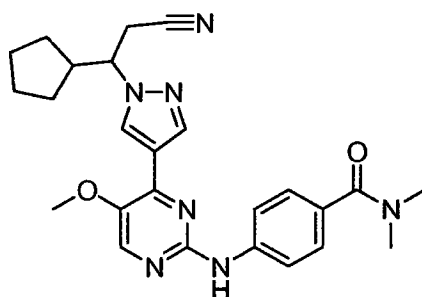
[0561]



[0562] 此化合物是根据实施例 101 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中在步骤 2 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 N-(4-氨基苯基)-乙酰胺。LCMS(M+H) 446.0。

[0563] 实施例 104 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

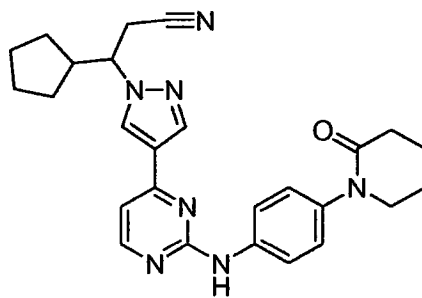
[0564]



[0565] 此化合物是根据实施例 101 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中在步骤 2 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺。LCMS(M+H) 460.0。

[0566] 实施例 105 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

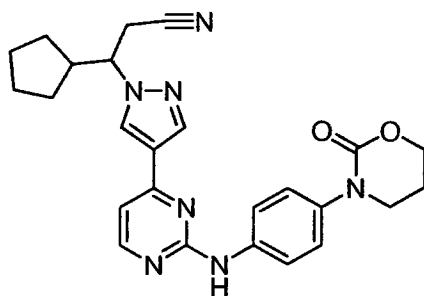
[0567]



[0568] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中在步骤 3 中将 4-氨基苯甲酰胺替换为 1-(4-氨基苯基)-2-哌啶酮(来自 Aurora Fine Chemicals)。LCMS(M+H) 456.1。

[0569] 实施例 106 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(2-氧代-1,3-氧杂氮杂环己烷-3-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0570]



[0571] 步骤 1. 3-(4-硝基苯基)-1,3-氧杂氮杂环己烷-2-酮

[0572] 向对硝基苯胺 (0.50g, 0.0036mol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP, 0.531g, 0.00434mol) 在四氢呋喃 (10mL, 0.1mol) 中的混合物中加入氯甲酸 3-氯丙酯 (0.480mL, 0.00398mol)。使该混合物在室温下搅拌 1h, 然后用 1.0M 的叔丁醇钾 / 四氢呋喃 (7.96mL, 0.00796mol) 在室温下处理 2h, 然后用氯化铵水溶液猝灭, 用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 干燥, 再蒸发至干燥。将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 10% MeOH / 二氯甲烷, 得到产物 (260mg, 32.32%)。LCMS (M+H) 222.9。

[0573] 步骤 2. 3-(4-氨基苯基)-1,3-氧杂氮杂环己烷-2-酮

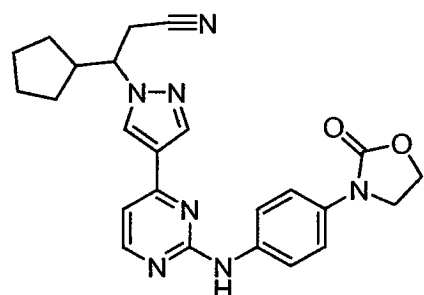
[0574] 将 3-(4-硝基苯基)-1,3-氧杂氮杂环己烷-2-酮 (0.10g, 0.00045mol) 在 5mL 甲醇中的混合物在 10% Pd/C 存在下, 在氢气瓶压力下氢化过夜。滤出催化剂后, 将滤液蒸发至干燥, 再直接用于下一步骤。LCMS (M+H) 193.0。

[0575] 步骤 3. 3-环戊基-3-(4-(2-(4-(2-氧代-1,3-氧杂氮杂环己烷-3-基)苯基氨基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0576] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的, 在步骤 3 中将 4-氨基苯甲酰胺替换为 3-(4-氨基苯基)-1,3-氧杂氮杂环己烷-2-酮。LCMS (M+H) 458.0。

[0577] 实施例 107 : 3-环戊基-3-(4-(2-(4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基氨基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

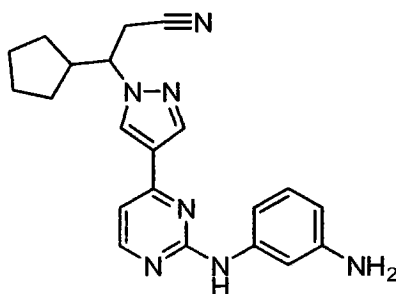
[0578]



[0579] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的, 在步骤 3 中将 4-氨基苯甲酰胺替换为 3-(4-氨基苯基)-2-噁唑烷酮。LCMS (M+H) 444.0。

[0580] 实施例 108 : 3-(4-(2-(3-氨基苯基氨基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

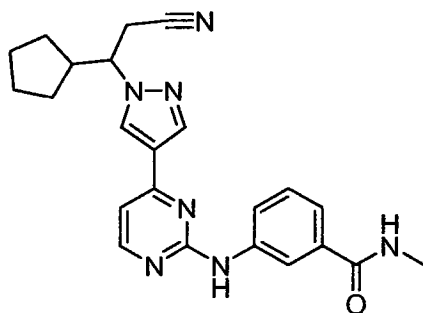
[0581]



[0582] 将 3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酸 (228mg, 0.566mmol) 和叠氮化二苯基磷 (diphenylphosphonic azide, 0.18mL, 0.85mmol)、三乙胺 (0.16mL, 1.1mmol) 在 1,4-二噁烷 (4.2mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。向所得混合物中加入水 (0.36mL)。使反应回流过夜。将该粗制的外消旋混合物直接用于下一步骤。通过 RP-HPLC (pH 2) 获得分析纯样品。LCMS (M+H) 374.1。

[0583] 实施例 109 : 3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-甲基苯甲酰胺

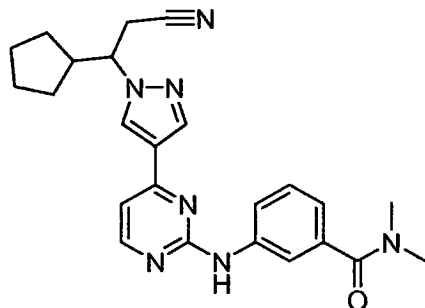
[0584]



[0585] 向 3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酸 (20mg, 0.05mmol) 和甲基氯化铵 (5.0mg, 0.074mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸酯 (33mg, 0.074mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中的混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.039mL, 0.22mmol)。使反应在室温下搅拌 2h, 用 1N HCl 猝灭, 在 RP-HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐, 22mg, 82%)。LCMS (M+H) 416.0。

[0586] 实施例 110 : 3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

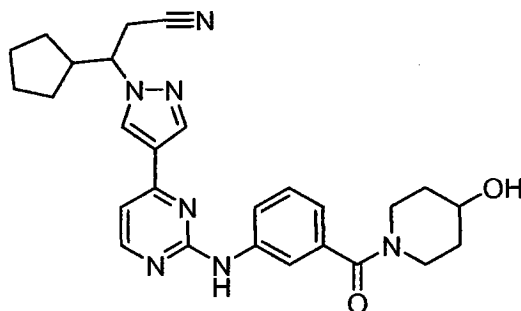
[0587]



[0588] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的, 将甲基氯化铵替换为二甲基胺 HCl 盐。LCMS (M+H) 430.1。

[0589] 实施例 111 : 3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-羟基哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

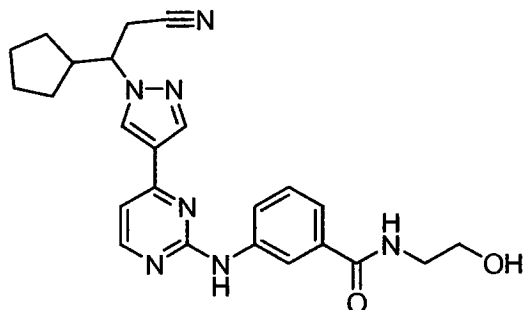
[0590]



[0591] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 4- 羟基哌啶。LCMS (M+H) 486. 1。

[0592] 实施例 112 :3-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡唑 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基)-N-(2- 羟乙基) 苯甲酰胺

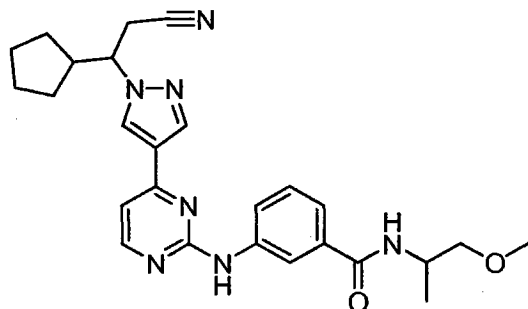
[0593]



[0594] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 2- 氨基乙醇。LCMS (M+H) 446. 1。

[0595] 实施例 113 :3-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡唑 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基)-N-(1- 甲氧基丙烷 -2- 基) 苯甲酰胺

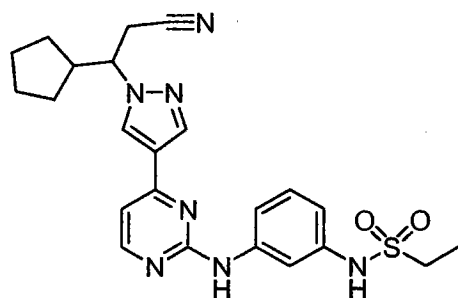
[0596]



[0597] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 1- 甲氧基 -2- 丙胺。LCMS (M+H) 474. 1。

[0598] 实施例 114 :N-(3-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡唑 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯基) 乙磺酰胺

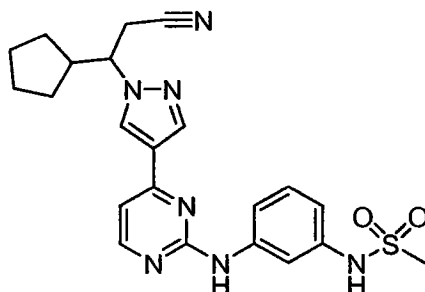
[0599]



[0600] 向 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (30mg, 0.08mmol) 在 1,4-二噁烷 (0.5mL) 中的混合物中加入 1.0M 碳酸钠水溶液 (0.5mL), 接着加入乙磺酰氯 (20 μ L, 0.2mmol)。使反应在室温下搅拌 1h, 然后在 RP-HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐, 38mg, 84%)。LCMS (M+H) 466.0。

[0601] 实施例 115 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)甲磺酰胺

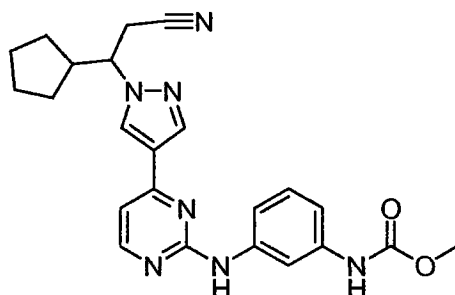
[0602]



[0603] 此化合物是根据实施例 114 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用甲磺酰氯代替乙磺酰氯。LCMS (M+H) 452.1。

[0604] 实施例 116 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基氨基甲酸甲酯

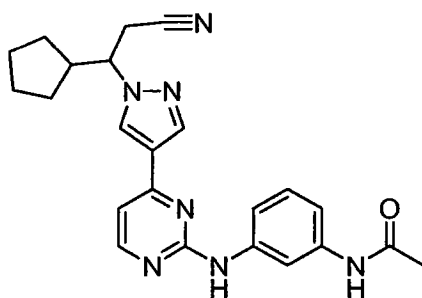
[0605]



[0606] 此化合物是根据实施例 114 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用氯甲酸甲酯代替乙磺酰氯。LCMS (M+H) 432.1。

[0607] 实施例 117 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)乙酰胺

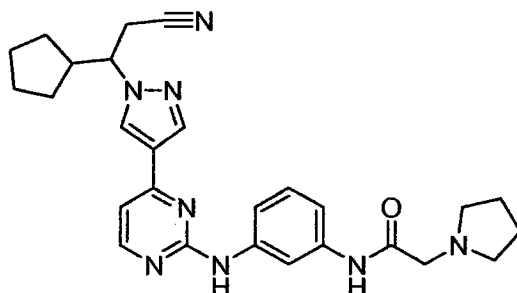
[0608]



[0609] 此化合物是根据实施例 114 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用乙酰氯代替乙磺酰氯。LCMS(M+H) 416. 1。

[0610] 实施例 118 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺

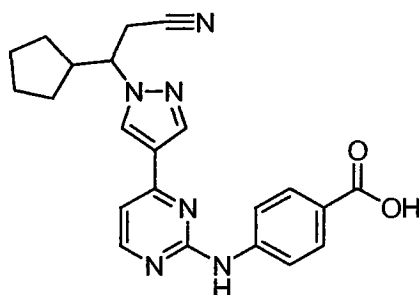
[0611]



[0612] 向 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基)嘧啶-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (30mg, 0. 08mmol) 在 1,4-二噁烷 (0. 5mL) 中的混合物中加入 1. 0M 碳酸钠水溶液 (0. 5mL), 接着加入氯乙酰氯 (9. 6 μ L, 0. 12mmol)。使该混合物在室温下搅拌 1h, 然后用吡咯烷 (0. 017g, 0. 24mmol) 在室温下处理过夜。使所得混合物在 RP-HPLC 上以 pH 10 纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (20mg, 52%)。LCMS(M+H) 485. 2。

[0613] 实施例 119 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酸

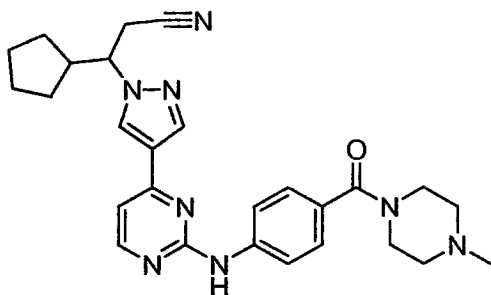
[0614]



[0615] 将 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (500. 0mg, 0. 001657mol)、对氨基苯甲酸 (341mg, 0. 00248mol) 和对甲苯磺酸 (240mg, 0. 0014mol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物回流过夜。使该混合物冷却至室温。将所得固体过滤, 用二噁烷洗涤, 再风干, 得到需要的产物为外消旋混合物 (460mg, 69%)。LCMS(M+H) 403. 1。

[0616] 实施例 120 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

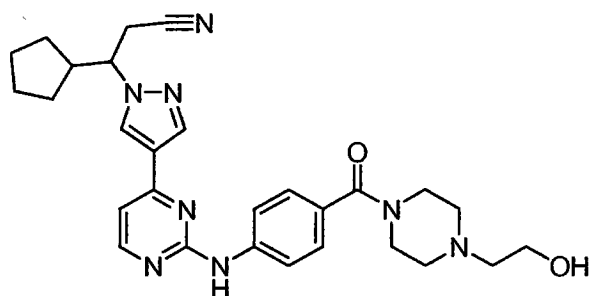
[0617]



[0618] 向 4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯甲酸 (30mg, 0.07mmol)、1-甲基-哌嗪 (8.3 μ L, 0.074mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸酯 (0.4mg, 0.089mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中的混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺 (31 μ L, 0.18mmol)。使反应在室温下搅拌 1h, 用水猝灭, 在 HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (28mg, 82%)。LCMS (M+H) 485.5。

[0619] 实施例 121 : 3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-羰基)苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

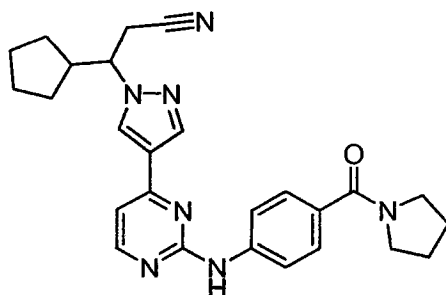
[0620]



[0621] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的, 将 1-甲基-哌嗪替换为 1-哌嗪乙醇。LCMS (M+H) 515.5。

[0622] 实施例 122 : 3-环戊基-3-(4-(2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

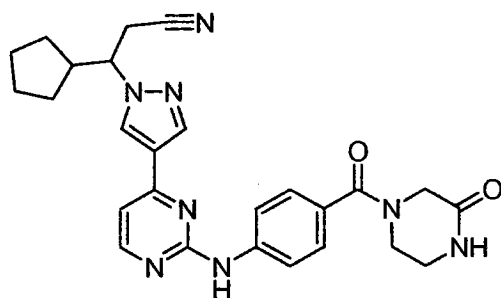
[0623]



[0624] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的, 将 1-甲基-哌嗪替换为吡咯烷。LCMS (M+H) 456.45

[0625] 实施例 123 : 3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

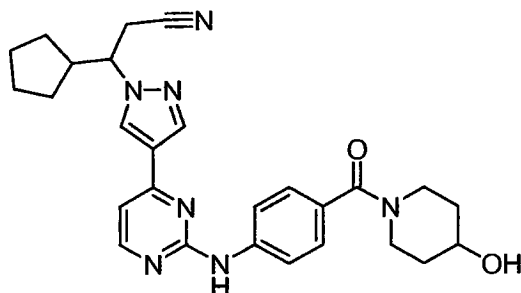
[0626]



[0627] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,将 1-甲基-哌嗪替换为 3-氧代哌嗪。LCMS(M+H) 485.4。

[0628] 实施例 124 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基氨基)吡唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

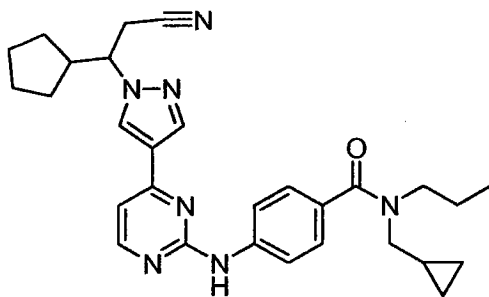
[0629]



[0630] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,将 1-甲基-哌嗪替换为 4-羟基哌啶。LCMS(M+H) 486.5。

[0631] 实施例 125 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)哌啶-2-基氨基)-N-(环丙基甲基)-N-丙基苯甲酰胺

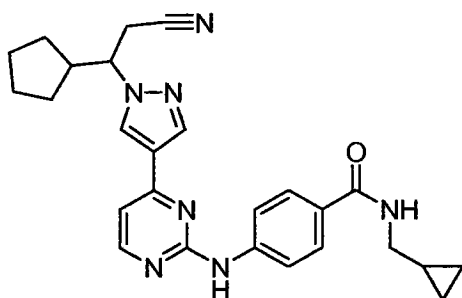
[0632]



[0633] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,将 1-甲基-哌嗪替换为 N-丙基环丙烷甲胺。LCMS(M+H) 498.5。

[0634] 实施例 126 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)哌啶-2-基氨基)-N-(环丙基甲基)苯甲酰胺

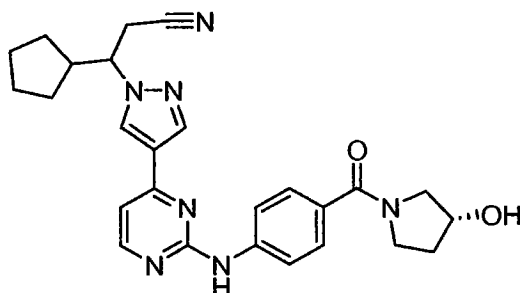
[0635]



[0636] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,将 1-甲基-哌嗪替换为环丙烷甲胺。LCMS (M+H) 456. 4。

[0637] 实施例 127 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

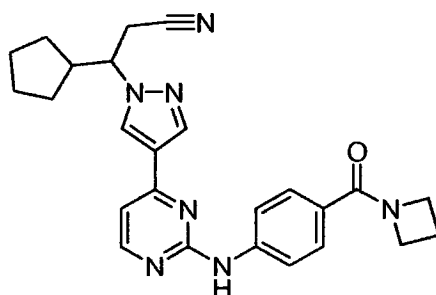
[0638]



[0639] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,将 1-甲基-哌嗪替换为 (R)-3-羟基吡咯烷。LCMS (M+H) 472. 45

[0640] 实施例 128 :3-(4-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

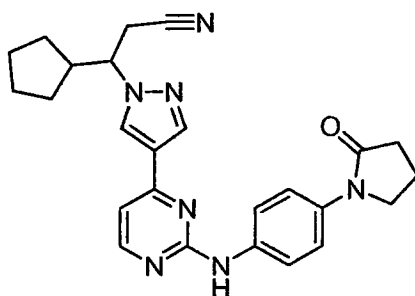
[0641]



[0642] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,将 1-甲基-哌嗪替换为氮杂环丁烷 HCl 盐。LCMS (M+H) 442. 4。

[0643] 实施例 129 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

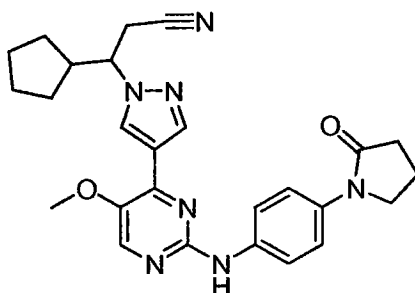
[0644]



[0645] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的, 在步骤 3 中将 4-氨基苯甲酰胺替换为 1-(4-氨基苯基)-2-吡咯烷酮 (来自 Ryan Scientific)。LCMS (M+H) 442. 4。

[0646] 实施例 130 :3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

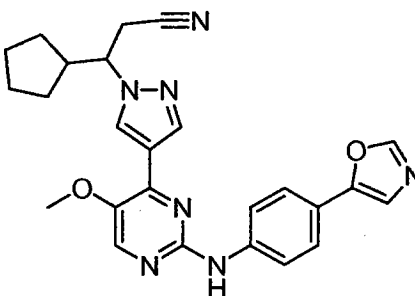
[0647]



[0648] 此化合物是根据实施例 101 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中在步骤 2 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 1-(4-氨基苯基)-2-吡咯烷酮。LCMS (M+H) 472. 4。

[0649] 实施例 131 :3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

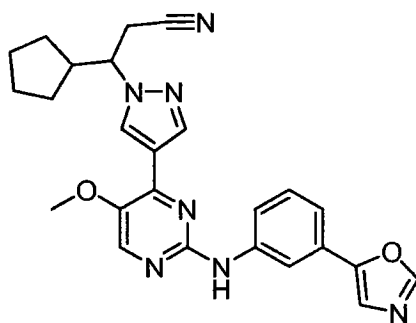
[0650]



[0651] 此化合物是根据实施例 101 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中在步骤 2 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 4-(5-噁唑基)-苯胺。LCMS (M+H) 456. 4。

[0652] 实施例 132 :3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

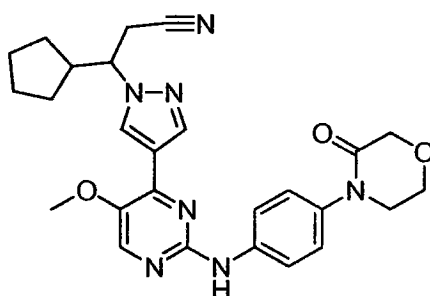
[0653]



[0654] 此化合物是根据实施例 101 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中在步骤 2 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 3-(5-噁唑基)-苯胺。LCMS(M+H) 456.4。

[0655] 实施例 133 :3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

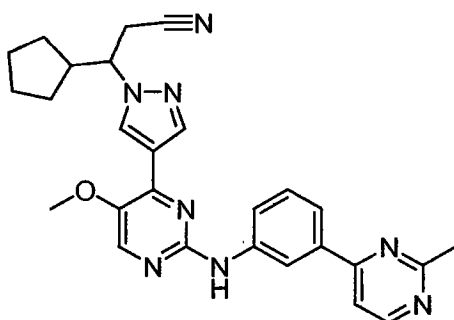
[0656]



[0657] 此化合物是根据实施例 101 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中在步骤 2 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮。LCMS(M+H) 488.4。

[0658] 实施例 134 :3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

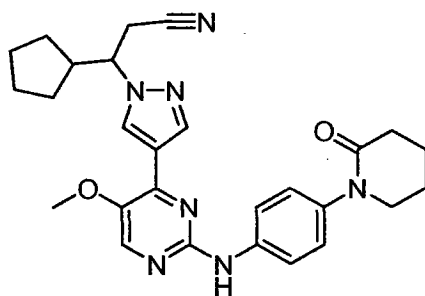
[0659]



[0660] 此化合物是根据实施例 101 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中在步骤 2 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 3-(2-甲基-4-嘧啶基)-苯胺。LCMS(M+H) 481.4。

[0661] 实施例 135 :3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

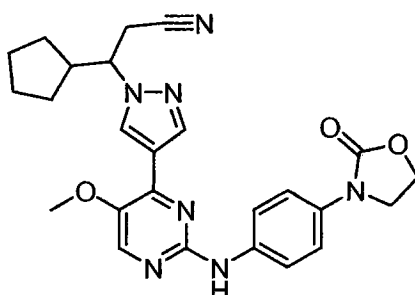
[0662]



[0663] 此化合物是根据实施例 101 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中在步骤 2 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 1-(4-氨基苯基)-2-哌啶酮。LCMS (M+H) 486. 45

[0664] 实施例 136 :3-环戊基-3-(4-(5-甲氧基-2-(4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

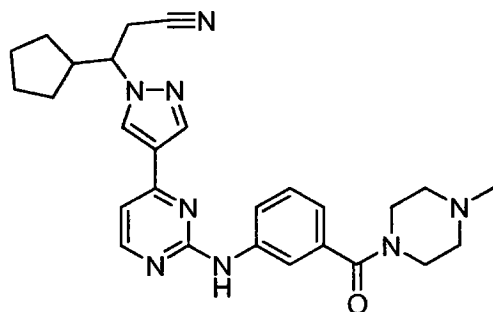
[0665]



[0666] 此化合物是根据实施例 101 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中在步骤 2 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 3-(4-氨基苯基)-2-噁唑烷酮。LCMS (M+H) 474. 4。

[0667] 实施例 137 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

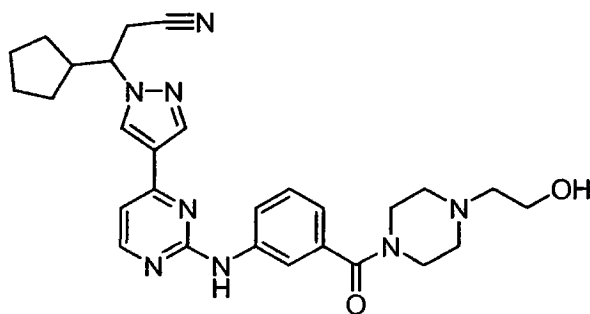
[0668]



[0669] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 1-甲基哌嗪。LCMS (M+H) 485. 2。

[0670] 实施例 138 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

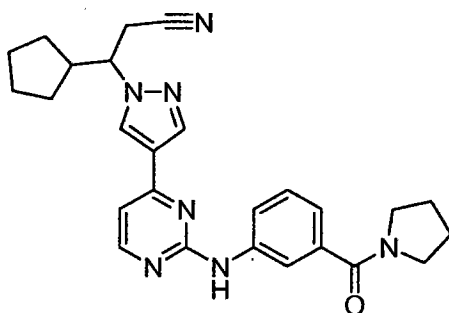
[0671]



[0672] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 1-哌嗪乙醇。LCMS(M+H) 515. 5。

[0673] 实施例 139 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

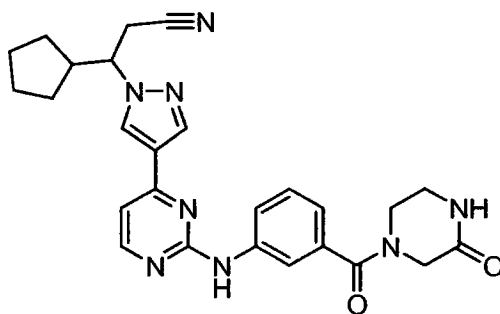
[0674]



[0675] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为吡咯烷。LCMS(M+H) 456. 2。

[0676] 实施例 140 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

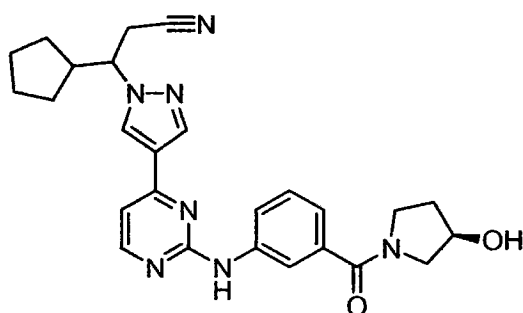
[0677]



[0678] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 3-氧代哌嗪。LCMS(M+H) 485. 4。

[0679] 实施例 141 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

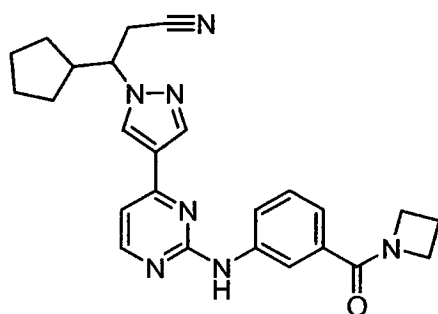
[0680]



[0681] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 3-(R)-羟基吡咯烷。LCMS (M+H) 472. 2。

[0682] 实施例 142 :3-(4-(2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

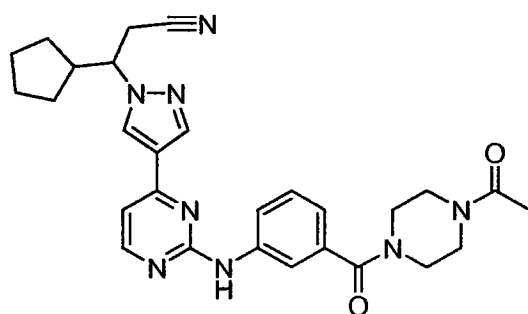
[0683]



[0684] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为氮杂环丁烷 HCl 盐。LCMS (M+H) 442. 2。

[0685] 实施例 143 :3-(4-(2-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

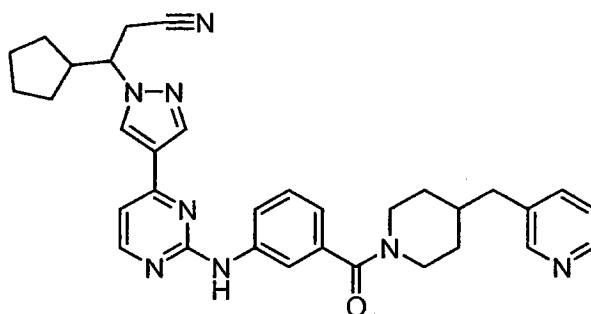
[0686]



[0687] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 1-乙酰基哌嗪。LCMS (M+H) 513. 2。

[0688] 实施例 144 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-(吡啶-3-基甲基)哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

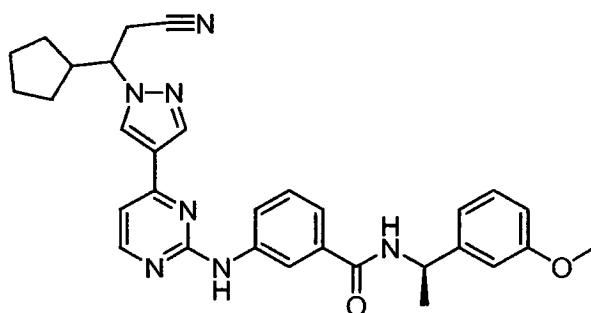
[0689]



[0690] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 3-(4-哌啶基甲基)-吡啶。LCMS(M+H) 561. 2。

[0691] 实施例 145 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)苯甲酰胺

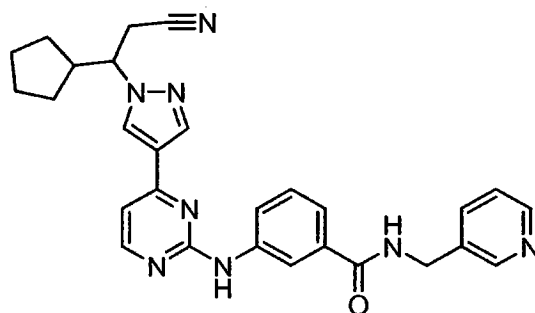
[0692]



[0693] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 (α R)-3-甲氧基-α-甲基-苯甲胺。LCMS(M+H) 536. 2。

[0694] 实施例 146 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺

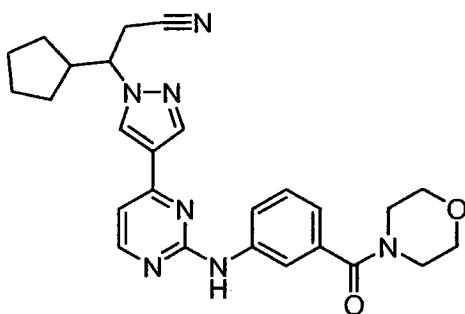
[0695]



[0696] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 3-吡啶甲胺。LCMS(M+H) 493. 2。

[0697] 实施例 147 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

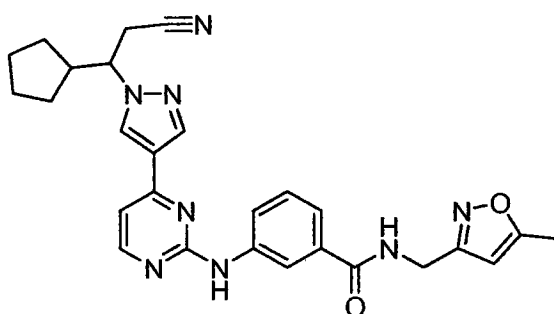
[0698]



[0699] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为吗啉。LCMS (M+H) 472. 5。

[0700] 实施例 148 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)苯甲酰胺

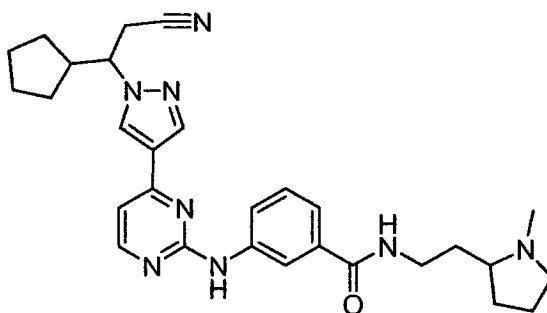
[0701]



[0702] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 5-甲基-3-异噁唑甲胺。LCMS (M+H) 497. 4。

[0703] 实施例 149 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)苯甲酰胺

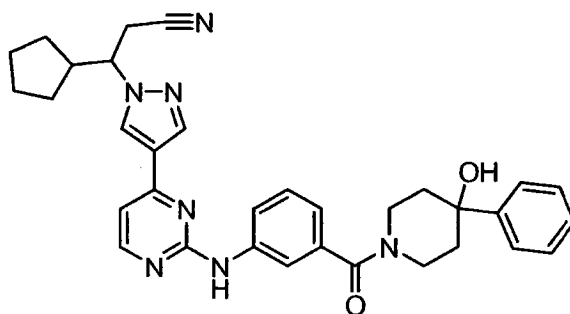
[0704]



[0705] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,将甲基氯化铵替换为 1-甲基-2-吡咯烷乙胺。LCMS (M+H) 513. 2。

[0706] 实施例 150 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

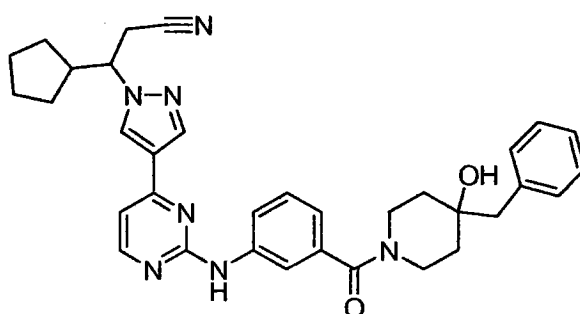
[0707]



[0708] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4- 苄基 -4- 哌啶醇代替甲基氯化铵。LCMS(M+H) 562. 2。

[0709] 实施例 151 :3-(4-(2-(3-(4- 苄基 -4- 羟基哌啶 -1- 羰基) 苄基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡唑 -1- 基)-3- 环戊基丙腈

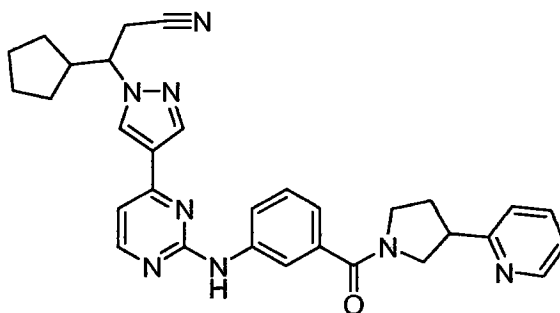
[0710]



[0711] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4- 苄基 -4- 哌啶醇代替甲基氯化铵。LCMS(M+H) 576. 2。

[0712] 实施例 152 :3- 环戊基 -3-(4-(2-(3-(3-(吡啶 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苄基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡唑 -1- 基) 丙腈

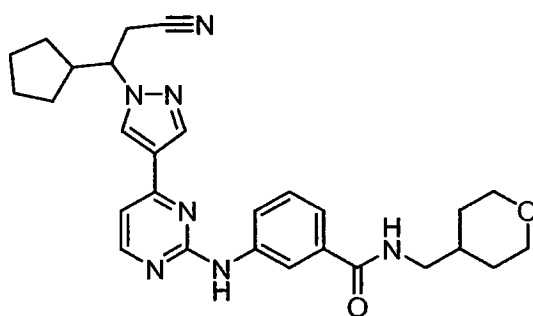
[0713]



[0714] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 2-(3- 吡咯烷基) - 吡啶代替甲基氯化铵。LCMS(M+H) 533. 5。

[0715] 实施例 153 :3-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡唑 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基)-N-((四氢 -2H- 吡喃 -4- 基) 甲基) 苯甲酰胺

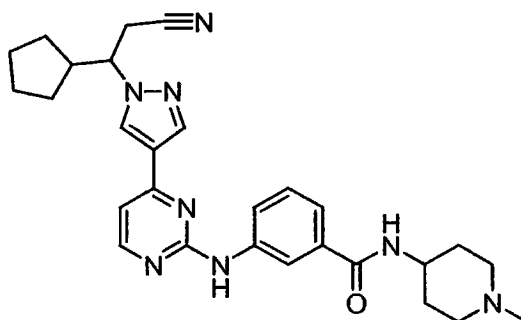
[0716]



[0717] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氨基甲基四氢吡喃代替甲基氯化铵。LCMS (M+H) 500. 5。

[0718] 实施例 154 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺

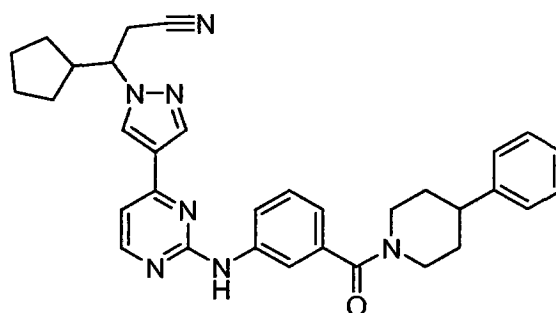
[0719]



[0720] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-4-哌啶胺代替甲基氯化铵。LCMS (M+H) 499. 5。

[0721] 实施例 155 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-苯基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

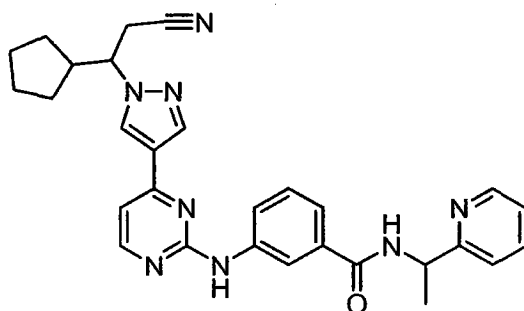
[0722]



[0723] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-苯基哌啶代替甲基氯化铵。LCMS (M+H) 546. 5。

[0724] 实施例 156 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)苯甲酰胺

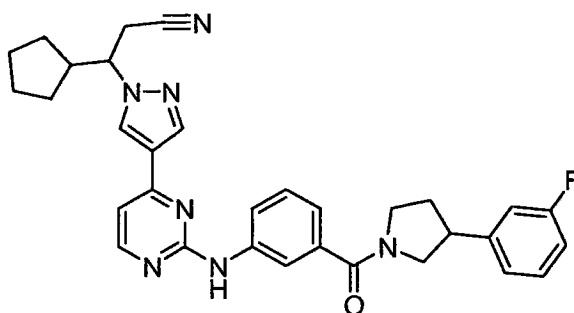
[0725]



[0726] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 α -甲基-2-吡啶甲胺代替甲基氯化铵。LCMS (M+H) 507. 5。

[0727] 实施例 157 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(3-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

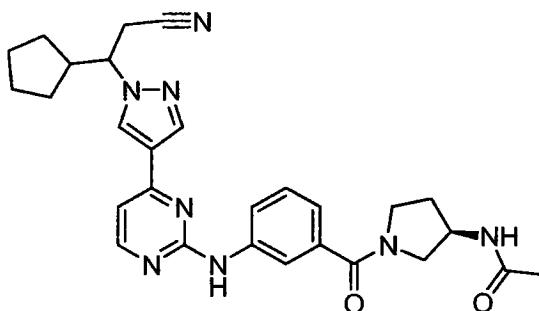
[0728]



[0729] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 3-(3-氟苯基)-吡咯烷代替甲基氯化铵。LCMS (M+H) 550. 5。

[0730] 实施例 158 :N-((3R)-1-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-基)乙酰胺

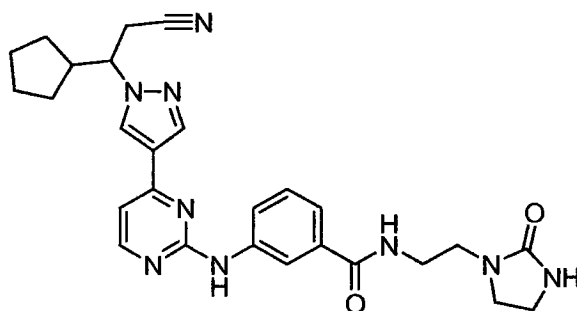
[0731]



[0732] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 N-(3R)-3-吡咯烷基-乙酰胺代替甲基氯化铵。LCMS (M+H) 513. 5。

[0733] 实施例 159 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-(2-氧代咪唑啉-1-基)乙基)苯甲酰胺

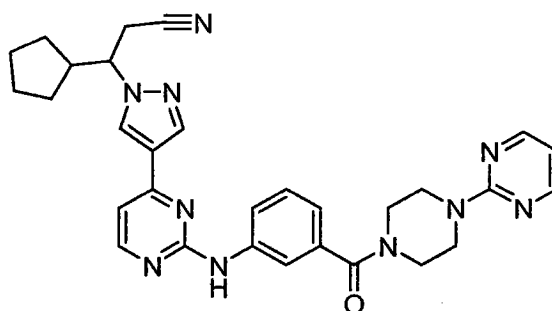
[0734]



[0735] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-(2-氨基乙基)-2-咪唑啉酮代替甲基氯化铵。LCMS(M+H) 514. 5。

[0736] 实施例 160 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

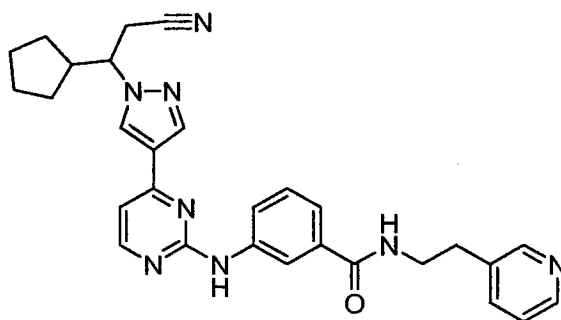
[0737]



[0738] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2-(1-哌嗪基)-嘧啶代替甲基氯化铵。LCMS(M+H) 549. 2。

[0739] 实施例 161 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)苯甲酰胺

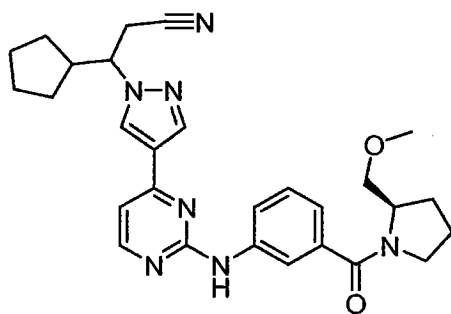
[0740]



[0741] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-吡啶乙胺代替甲基氯化铵。LCMS(M+H) 507. 2。

[0742] 实施例 162 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

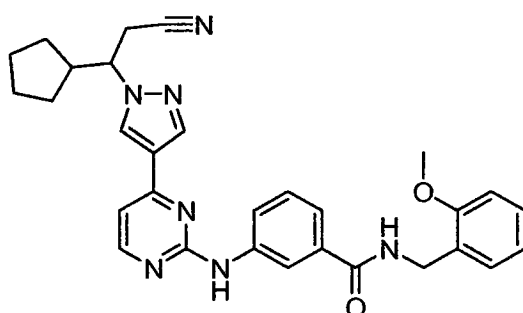
[0743]



[0744] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (R)-2-甲氧基甲基-吡咯烷代替甲基氯化铵。LCMS (M+H) 500. 2。

[0745] 实施例 163 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-甲氧基苄基)苯甲酰胺

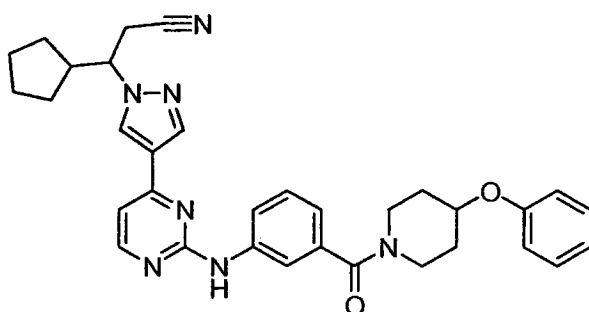
[0746]



[0747] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2-甲氧基苯甲胺代替甲基氯化铵。LCMS (M+H) 522. 4。

[0748] 实施例 164 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-苯氧基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

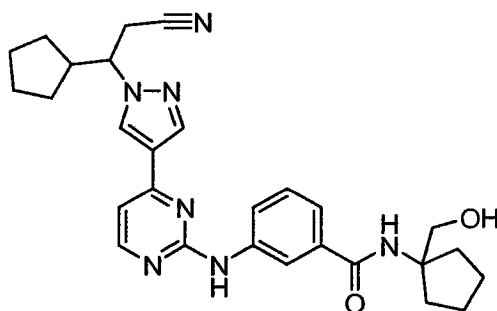
[0749]



[0750] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-苯氧基哌啶代替甲基氯化铵。LCMS (M+H) 562. 5。

[0751] 实施例 165 :3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(1-(羟基甲基)环戊基)苯甲酰胺

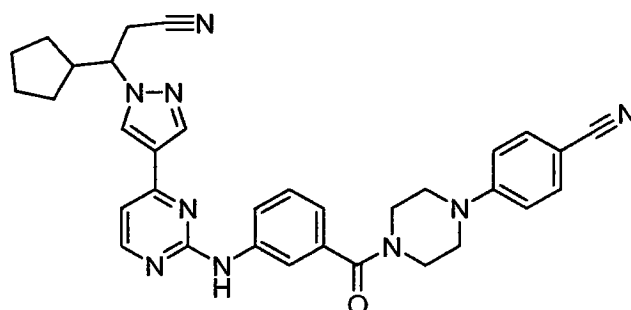
[0752]



[0753] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-氨基环戊烷甲醇代替甲基氯化铵。LCMS(M+H) 500. 2。

[0754] 实施例 166 :4-(4-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)苄腈

[0755]

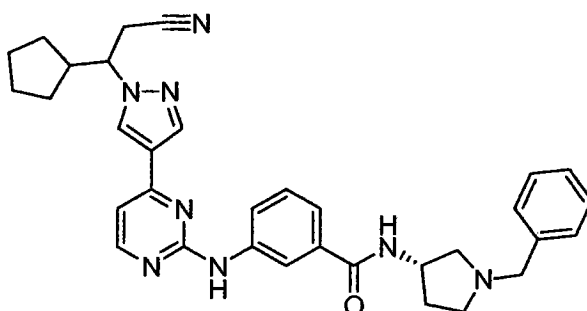


[0756] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-(1-哌嗪基)-苄腈代替甲基氯化铵。LCMS

[0757] (M+H) 572. 2。

[0758] 实施例 167 :N-((S)-1-苄基吡咯烷-3-基)-3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺

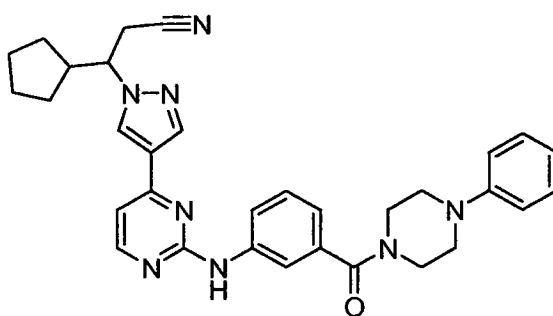
[0759]



[0760] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3S)-1-(苄基甲基)-3-吡咯烷胺代替甲基氯化铵。LCMS(M+H) 561. 3。

[0761] 实施例 168 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-(4-苄基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

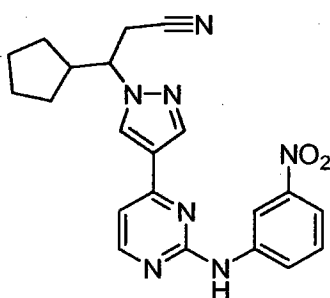
[0762]



[0763] 此化合物是根据实施例 109 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-苯基哌嗪代替甲基氯化铵。LCMS (M+H) 547. 2。

[0764] 实施例 169 :3-环戊基-3-(4-(2-(3-硝基苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

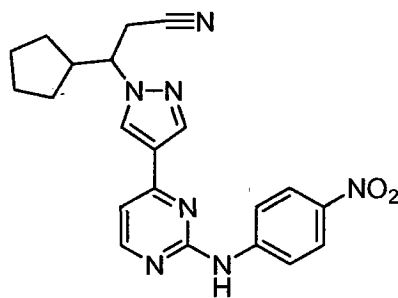
[0765]



[0766] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-硝基苯胺代替步骤 3 中的 4-氨基苯甲酰胺。LCMS (M+H) 404. 4。

[0767] 实施例 170 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-硝基苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

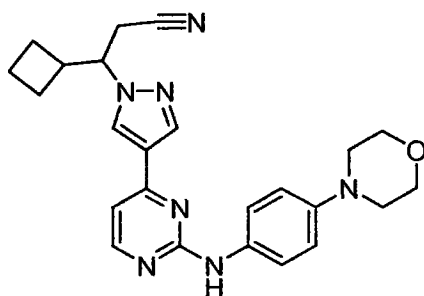
[0768]



[0769] 此化合物是根据实施例 33 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-硝基苯胺代替步骤 3 中的 4-氨基苯甲酰胺。LCMS (M+H) 404. 4。

[0770] 实施例 171 :3-环丁基-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

[0771]



[0772] 步骤 1 :3-环丁基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0773] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (9.63g, 0.0496mol) 在乙腈 (124mL, 2.37mol) 中的溶液中加入 (E)-3-环丁基丙烯腈 (5.30g, 0.0495mol), 接着加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (3.70mL, 0.0248mol)。使所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后蒸发至干燥。使该混合物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 80% EtOAc/ 己烷, 得到需要的产物为外消旋混合物 (11.2g, 75.2%)。LCMS (M+H) 302.4。

[0774] 步骤 2 :3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丁基丙腈

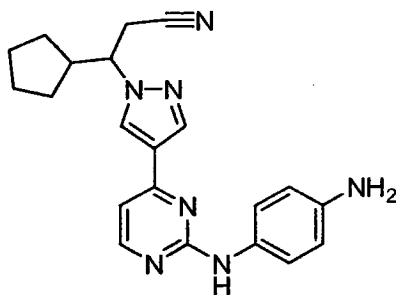
[0775] 将 2,4-二氯嘧啶 (4.8g, 0.032mol)、3-环丁基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (8.10g, 0.0269mol)、四(三苯膦)钯 (2.0g, 0.002mol) 和磷酸钾 (17g, 0.081mol) 在 1,4-二噁烷 (80mL) 和水 (8mL) 中的混合物在 100℃ 下加热过夜。冷却至室温后, 使该混合物用 EtOAc 稀释, 用水、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 80%, 得到需要的产物 (5.51g, 71.2%)。LCMS (M+H) 288.3。

[0776] 步骤 3 :3-环丁基-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0777] 将 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丁基丙腈 (30mg, 0.1mmol)、4-吗啉-4-基苯胺 (26.6mg, 0.149mmol) 和对甲苯磺酸 (14mg, 0.084mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.8mL) 中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释, 在 RP-HPLC 上以 pH 1 纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐) (33mg, 61%)。LCMS (M+H) 430.4。

[0778] 实施例 172 :3-(4-(2-(4-氨基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

[0779]

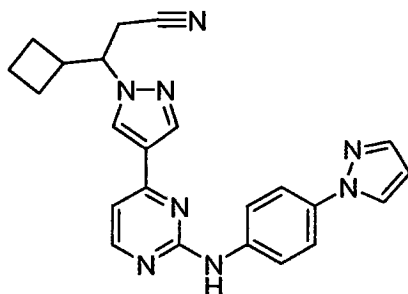


[0780] 将 3-环戊基-3-(4-(2-(4-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (1.00g, 0.00248mol) 在 20mL 甲醇中的混合物在催化量的 10% Pd/C 存在下, 在气瓶压力下氢化过夜。滤出催化剂, 再将滤液蒸发至干燥。该粗产物直接用于下一步骤 (900mg,

97.2%)。通过 RP-HPLC 获得分析纯样品为外消旋混合物。LCMS(M+H) 374.4。

[0781] 实施例 173 :3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丁基丙腈

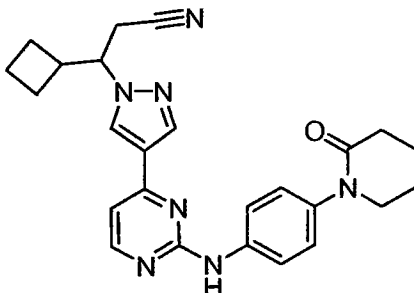
[0782]



[0783] 此化合物是根据实施例 171 所述操作法以外消旋混合物制备的,在步骤 3 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 411.1。

[0784] 实施例 174 :3-环丁基-3-(4-(2-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

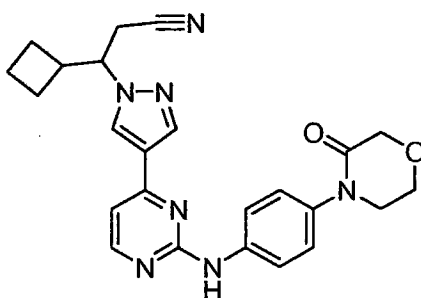
[0785]



[0786] 此化合物是根据实施例 171 所述操作法以外消旋混合物制备的,在步骤 3 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 1-(4-氨基苯基)-2-哌啶酮。LCMS(M+H) 442.4。

[0787] 实施例 175 :3-环丁基-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

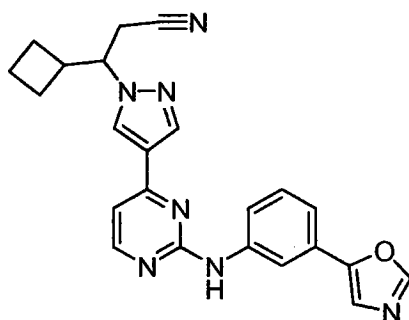
[0788]



[0789] 此化合物是根据实施例 171 所述操作法以外消旋混合物制备的,在步骤 3 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮。LCMS(M+H) 444.4。

[0790] 实施例 176 :3-环丁基-3-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

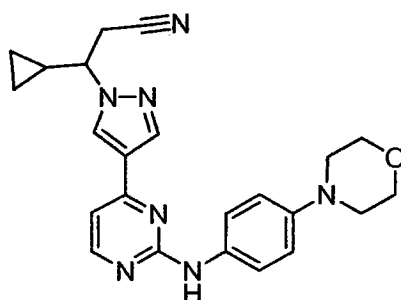
[0791]



[0792] 此化合物是根据实施例 171 所述操作法以外消旋混合物制备的,在步骤 3 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 3-(5-噁唑基)-苯胺。LCMS(M+H) 412.4。

[0793] 实施例 177:3-环丙基-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0794]



[0795] 步骤 1:3-环丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0796] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (10.0g, 0.0515mol) 在乙腈 (129mL, 2.46mol) 中的溶液中加入 (E)-3-环丙基丙烯腈 (5.75g, 0.0617mol),接着加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (3.85mL, 0.0258mol)。使所得混合物在室温下搅拌过夜,再蒸发至干燥。使该混合物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 80% EtOAc/己烷,得到需要的产物为外消旋混合物 (10.8g, 73.0%)。LCMS(M+H) 288.4。

[0797] 步骤 2.3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

[0798] 将 2,4-二氯嘧啶 (2.8g, 0.019mol)、3-环丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (4.50g, 0.0157mol)、四(三苯膦)钯 (1.0g, 0.9mmol) 和磷酸钾 (0.1g, 0.047mol) 在 1,4-二噁烷 (50mL) 和水 (5mL) 中的混合物在 100℃ 下加热过夜。冷却至室温后,使该混合物用 EtOAc 稀释,用水、盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,浓缩。将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 100% EtOAc/己烷,得到需要的产物为外消旋混合物 (3.08g, 71.81%)。LCMS(M+H) 274.3。

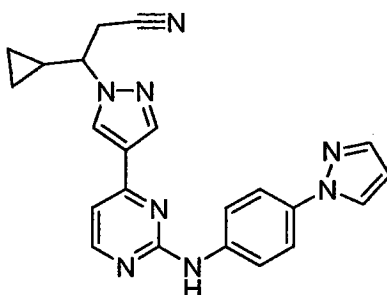
[0799] 步骤 3.3-环丙基-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0800] 使 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈 (30mg, 0.1mmol)、4-吗啉-4-基苯胺 (26.6mg, 0.149mmol) 和对甲苯磺酸 (14mg, 0.084mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.8mL) 中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释,在 RP-HPLC 上以 pH 1.0 纯化,得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐)。LCMS(M+H) 416.2。

[0801] 实施例 178:3-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡

唑-1-基)-3-环丙基丙腈

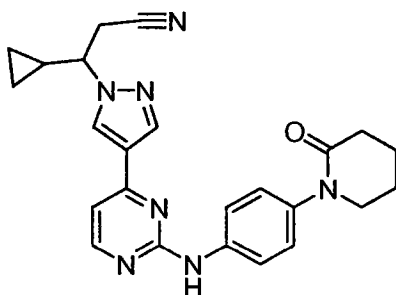
[0802]



[0803] 此化合物是根据实施例 177 所述操作法以外消旋混合物制备的,在步骤 3 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。LCMS(M+H) 397.1。

[0804] 实施例 179:3-环丙基-3-(4-(2-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

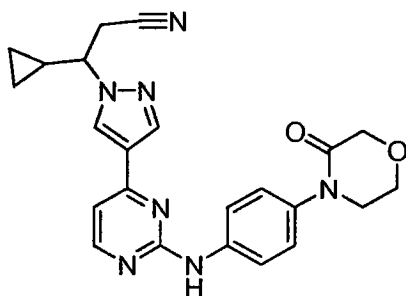
[0805]



[0806] 此化合物是根据实施例 177 所述操作法以外消旋混合物制备的,在步骤 3 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 1-(4-氨基苯基)-2-哌啶酮。LCMS(M+H) 428.4。

[0807] 实施例 180:3-环丙基-3-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0808]

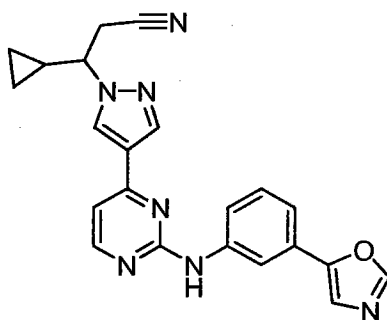


[0809] 此化合物是根据实施例 177 所述操作法以外消旋混合物制备的,在

[0810] 步骤 3 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮。LCMS(M+H) 430.1。

[0811] 实施例 181:3-环丙基-3-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

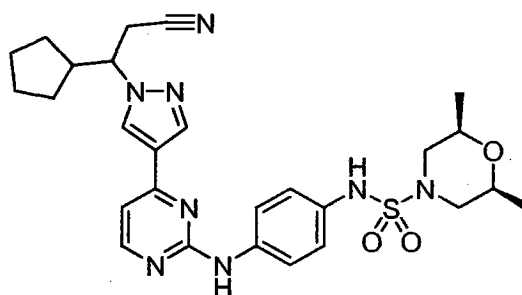
[0812]



[0813] 此化合物是根据实施例 177 所述操作法以外消旋混合物制备的,在步骤 3 中将 4- 吗啉 -4- 基苯胺替换为 3-(5- 噁唑基) - 苯胺。LCMS (M+H) 398.4

[0814] 实施例 182 :N-(4-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基) -1H- 吡唑 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯基) - (顺式) -2,6- 二甲基吗啉 -4- 磺酰胺

[0815]



[0816] 步骤 1. (顺式) -2,6- 二甲基吗啉 -4- 磺酰氯

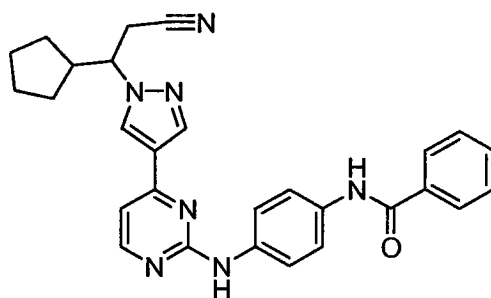
[0817] 在 0°C 下向磺酰氯 (0.773mL, 0.00955mol) 在二氯甲烷 (2.39mL, 0.0372mol) 中的搅拌的溶液中加入三乙胺 (0.666mL, 0.00478mol) 和顺式 -2,6- 二甲基吗啉 (0.55g, 0.0048mol) 的混合物,加入速度为使温度低于 20°C。使反应混合物在室温下搅拌 2h,然后倾入到冰水 (5g, 0.3mol),再用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用 10% HCl、冷水、盐水洗涤,用氯化钙干燥,蒸发至干燥。使该粗制的氨磺酰氯直接用于下一步骤。

[0818] 步骤 2. N-(4-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基) -1H- 吡唑 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯基) - (顺式) -2,6- 二甲基吗啉 -4- 磺酰胺

[0819] 向 3-(4-(2-(4- 氨基苯基氨基) 嘧啶 -4- 基) -1H- 吡唑 -1- 基) -3- 环戊基丙腈 (实施例 172, 30mg, 0.08mmol) 在 1,4- 二噁烷 (0.5mL) 中的混合物中加入 1.0M 碳酸钠水溶液 (0.5mL),接着加入顺式 -2,6- 二甲基吗啉 -4- 磺酰氯 (26mg, 0.12mmol)。使反应混合物在室温下搅拌 1h,然后在 RP-HPLC 上纯化,得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐, 30mg, 57%)。LCMS (M+H) 551.2。

[0820] 实施例 183 :N-(4-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基) -1H- 吡唑 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯基) 苯甲酰胺

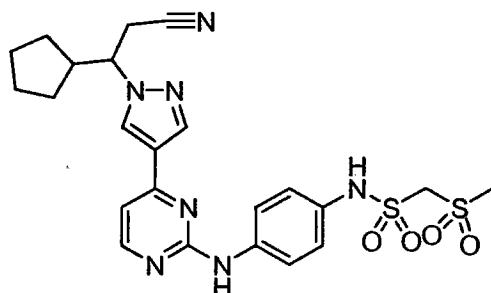
[0821]



[0822] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用苯甲酰氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS (M+H) 478.5。

[0823] 实施例 184 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-1-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

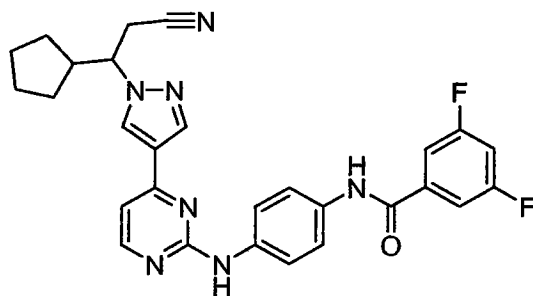
[0824]



[0825] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-(甲基磺酰基)-甲磺酰氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS (M+H) 530.1。

[0826] 实施例 185 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-3,5-二氟苯甲酰胺

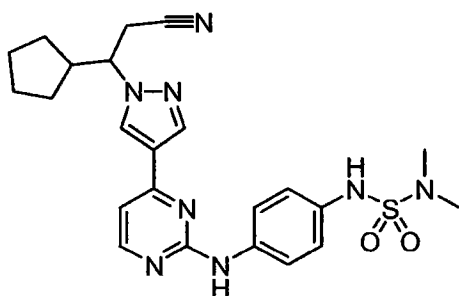
[0827]



[0828] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3,5-二氟苯甲酰氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS (M+H) 514.4。

[0829] 实施例 186 :N'-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-N,N-二甲基磺酰胺

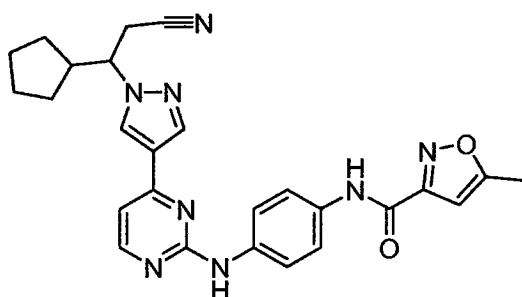
[0830]



[0831] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 N, N-二甲基-氨磺酰基氯化物代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS(M+H) 481. 2。

[0832] 实施例 187 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺

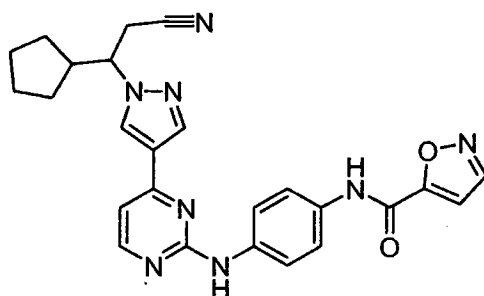
[0833]



[0834] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 5-甲基-3-异噁唑羰基氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS(M+H) 483. 2。

[0835] 实施例 188 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)异噁唑-5-甲酰胺

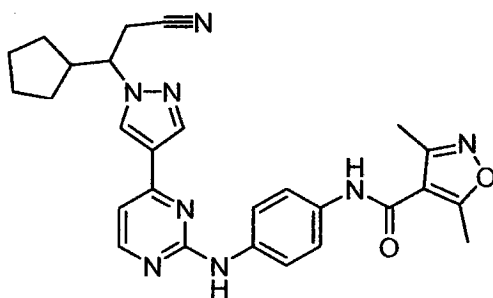
[0836]



[0837] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 5-异噁唑羰基氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS(M+H) 469. 1。

[0838] 实施例 189 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-3,5-二甲基异噁唑-4-甲酰胺

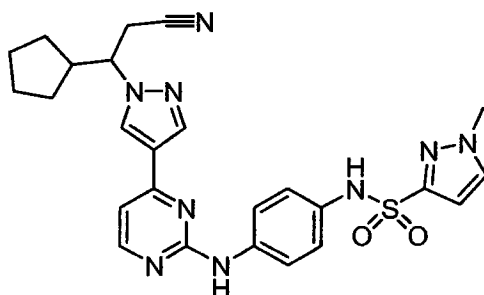
[0839]



[0840] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3,5-二甲基-4-异噁唑羰基氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS(M+H) 497. 2。

[0841] 实施例 190 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基))-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺

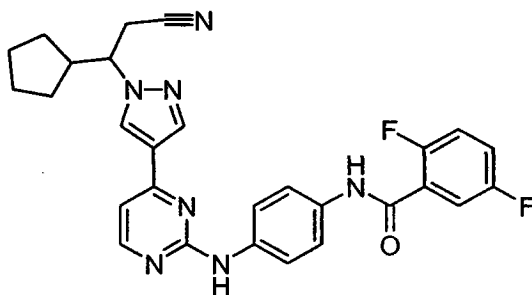
[0842]



[0843] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS(M+H) 518. 1。

[0844] 实施例 191 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基))-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2,5-二氟苯甲酰胺

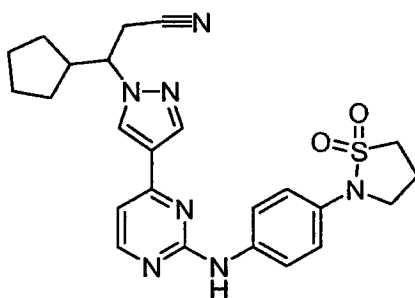
[0845]



[0846] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2,4-二氟苯甲酰氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS(M+H) 514. 3。

[0847] 实施例 192 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0848]

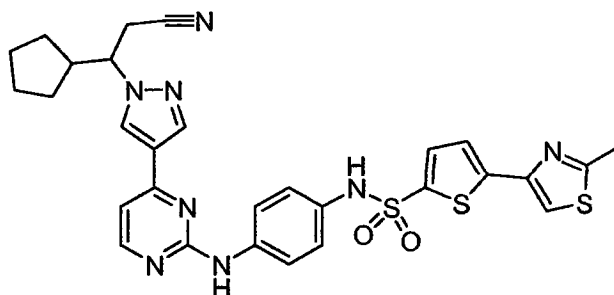


[0849] 向 3-(4-(2-(4-氨基苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (90.0mg, 0.241mmol) 在 1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物中加入三乙胺 (0.2mL, 1mmol), 接着加入 3-氯丙烷-1-磺酰氯 (0.044mL, 0.36mmol)。使反应在室温下搅拌 1h, 用 1N HCl 猝灭。使该混合物用 EtOAc 萃取。分离有机层, 用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 再蒸发至干燥, 得到磺酰基化中间体。LCMS (M+H) 514。

[0850] 使以上制备的粗制中间体溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.75mL) 和三乙胺 (0.3mL, 0.002mol) 中。使反应混合物在 80℃ 下加热过夜。冷却至室温之后, 使该混合物蒸发至干燥。使该残余物在 RP-HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (TFA 盐, 41mg, 35.62%)。LCMS (M+H) 478.1。

[0851] 实施例 193: N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)-5-(2-甲基噻唑-4-基)噻吩-2-磺酰胺

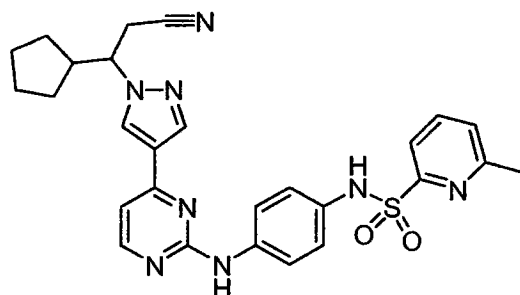
[0852]



[0853] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 5-(2-甲基-4-噻唑基)-2-噻吩磺酰氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS (M+H) 617.1。

[0854] 实施例 194: N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)-6-甲基吡啶-2-磺酰胺

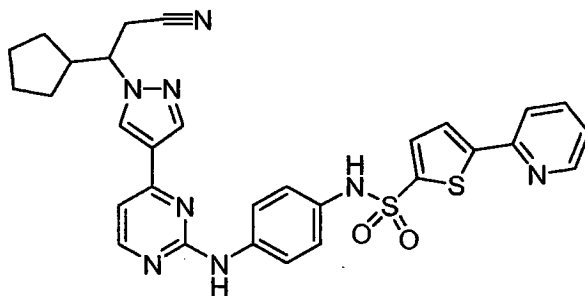
[0855]



[0856] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 6-甲基-2-吡啶磺酰氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS (M+H) 529.1。

[0857] 实施例 195 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-5-(吡啶-2-基)噻吩-2-磺酰胺

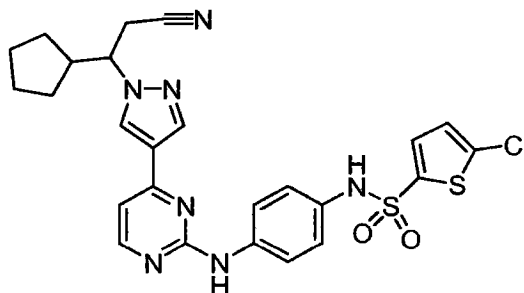
[0858]



[0859] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 5-(2-吡啶基)-2-噻吩磺酰氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS(M+H) 597. 1。

[0860] 实施例 196 :5-氯-N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)噻吩-2-磺酰胺

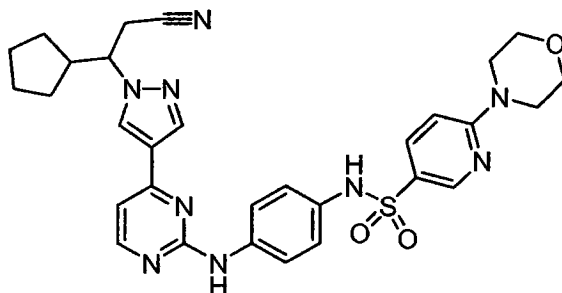
[0861]



[0862] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 5-氯-2-噻吩磺酰氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS(M+H) 554. 1。

[0863] 实施例 197 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-6-吗啉代吡啶-3-磺酰胺

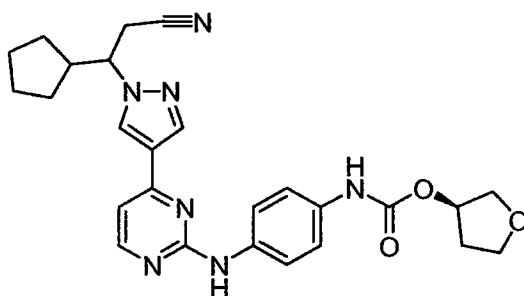
[0864]



[0865] 此化合物是根据实施例 182 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 6-(4-吗啉基)-3-吡啶磺酰氯代替步骤 2 中的顺式-2,6-二甲基吗啉-4-磺酰氯。LCMS(M+H) 600. 2。

[0866] 实施例 199 : (R)-四氢呋喃-3-基 4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基氨基甲酸酯

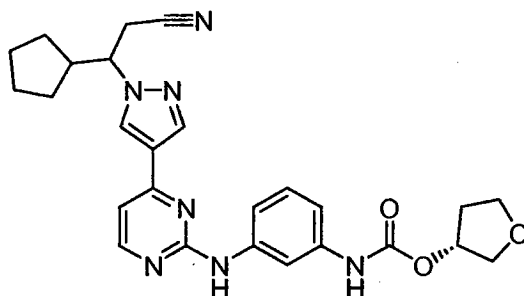
[0867]



[0868] 向 3-(4-(2-(4-氨基苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (30mg, 0.08mmol) 在 1,4-二噁烷 (0.5mL) 中的混合物中加入三乙胺 (0.03mL, 0.2mmol), 接着加入 (R)-4-硝基苯基四氢呋喃-3-基甲酸酯 (30mg, 0.12mmol)。使反应在室温下搅拌 1h, 然后在 RP-HPLC 上纯化, 得到需要的产物为非对映异构体混合物 (TFA 盐, 27mg, 56%)。LCMS(M+H) 488. 2。

[0869] 实施例 200 : (R)-四氢呋喃-3-基 3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基氨基甲酸酯

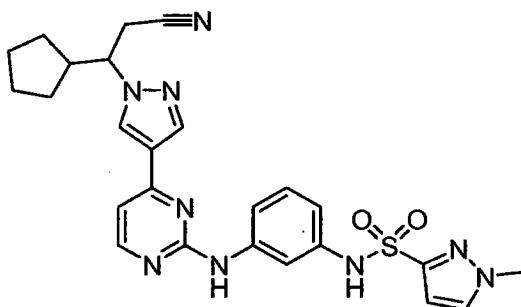
[0870]



[0871] 此化合物是根据实施例 199 所述操作法以非对映异构体混合物制备的, 其中使用 3-(4-(2-(3-氨基苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈代替 3-(4-(2-(4-氨基苯基氨基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈。LCMS(M+H) 488. 2。

[0872] 实施例 201 : N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺

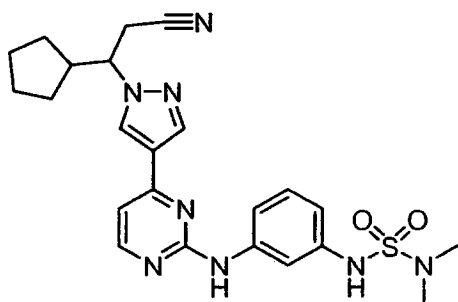
[0873]



[0874] 此化合物是根据实施例 114 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰氯代替乙磺酰氯。LCMS(M+H) 518. 2。

[0875] 实施例 202 : N'-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)-N,N-二甲基磺酰胺

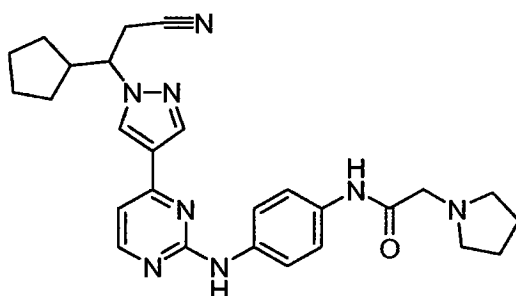
[0876]



[0877] 此化合物是根据实施例 114 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 N,N-二甲基-氨磺酰基氯化物代替乙磺酰氯。LCMS(M+H) 481. 2。

[0878] 实施例 203 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺

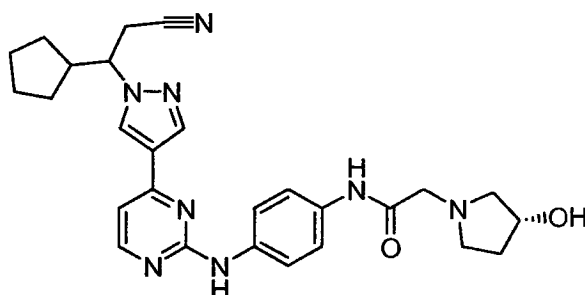
[0879]



[0880] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(4-(2-(4-氨基苯基)氨基)嘧啶-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈代替 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基)嘧啶-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈。LCMS(M+H) 485. 2。

[0881] 实施例 204 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙酰胺

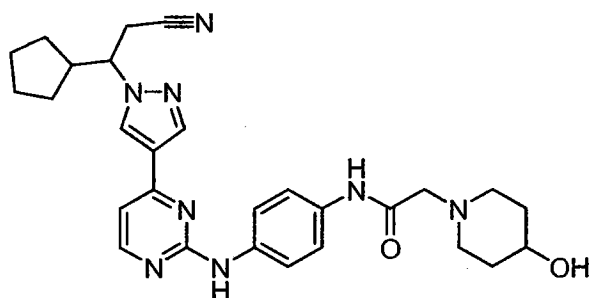
[0882]



[0883] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 3-(4-(2-(4-氨基苯基)氨基)嘧啶-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈代替 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基)嘧啶-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈,并使用 (R)-3-吡咯烷醇代替吡咯烷。LCMS(M+H) 501. 2。

[0884] 实施例 205 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)乙酰胺

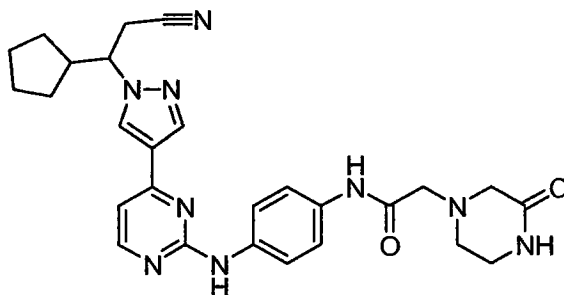
[0885]



[0886] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(4-(2-(4-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈代替 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈,并使用 4-羟基哌啶代替吡咯烷。LCMS(M+H)515.2。

[0887] 实施例 206 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)-2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酰胺

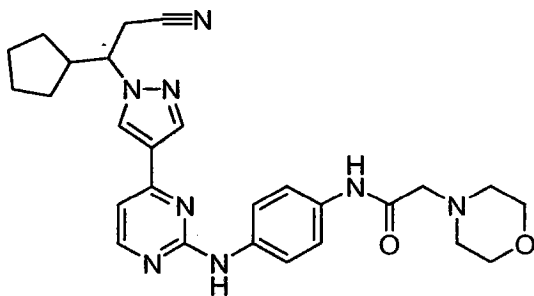
[0888]



[0889] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(4-(2-(4-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈代替 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈,并使用 2-哌嗪酮代替吡咯烷。LCMS(M+H)514.2。

[0890] 实施例 207 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)-2-吗啉代乙酰胺

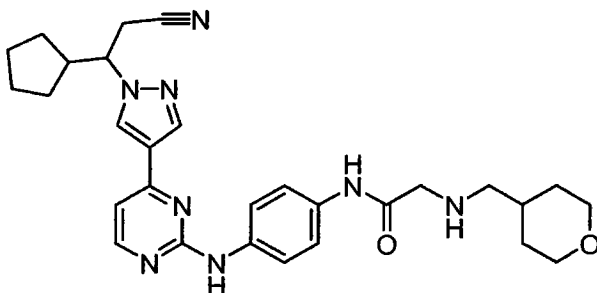
[0891]



[0892] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(4-(2-(4-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈代替 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈,并使用吗啉代替吡咯烷。LCMS(M+H)501.5

[0893] 实施例 208 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)乙酰胺

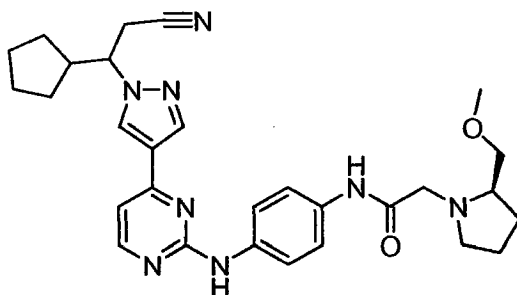
[0894]



[0895] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(4-(2-(4-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈代替 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈,并使用 4-氨基甲基四氢吡喃代替吡咯烷。LCMS(M+H) 529.5。

[0896] 实施例 209 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)-2-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙酰胺

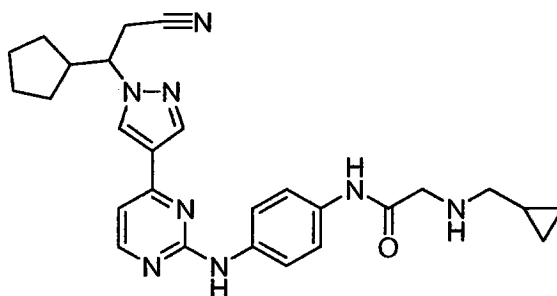
[0897]



[0898] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 3-(4-(2-(4-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈代替 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈,并使用 (R)-2-甲氧基甲基-吡咯烷代替吡咯烷。LCMS(M+H) 529.5。

[0899] 实施例 210 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基氨基)苯基)-2-(环丙基甲基氨基)乙酰胺

[0900]

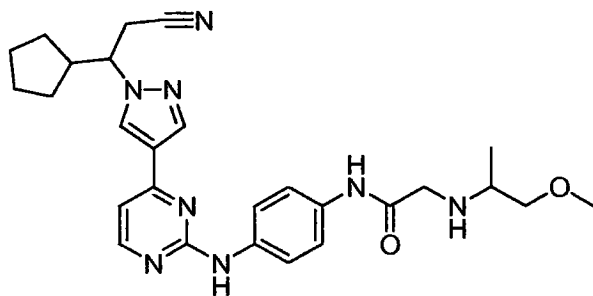


[0901] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(4-(2-(4-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈代替 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基)咪唑-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈,并使用环丙烷甲胺代替吡咯烷。LCMS(M+H) 485.5。

[0902] 实施例 211 :N-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-基

氨基) 苯基)-2-(1-甲氧基丙烷-2-基氨基) 乙酰胺

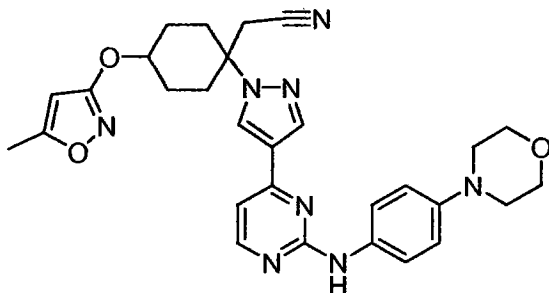
[0903]



[0904] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 3-(4-(2-(4-氨基苯基)氨基)嘧啶-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈代替 3-(4-(2-(3-氨基苯基)氨基嘧啶-4-基-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈,并使用 1-甲氧基-2-丙胺代替吡咯烷。LCMS(M+H) 503.2。

[0905] 实施例 212:2-(4-(5-甲基异噁唑-3-基氧基)-1-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环己基)乙腈

[0906]



[0907] 步骤 1. 4-(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基环己叉)乙腈

[0908] 在 0°C 下向 1.0M 的叔丁醇钾在四氢呋喃中的溶液 (46.0mL) 中滴加氰基甲基磷酸二乙酯 (7.80mL, 0.0482mol) 在四氢呋喃 (80mL) 中的溶液。使反应温热至室温,然后再次冷却至 0°C。向该反应混合物中加入 4-(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基环己酮 (10.0g, 0.04378mol) 在四氢呋喃 (40mL) 中的溶液。使反应温热至室温,并搅拌过夜。用水猝灭后,将该混合物用醚萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,再蒸发至干燥。将该粗制混合物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 20% EtOAc/ 己烷,得到需要的产物 (8.54g, 77.58%)。LCMS(M+H) 252.4。

[0909] 步骤 2. 4-{叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)环己基乙腈

[0910] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (3.09g, 0.0159mol) 在乙腈 (39.8mL) 中的溶液中加入 4-(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基环己叉)乙腈 (4.80g, 0.0191mol),接着加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (1.19mL, 0.00797mol)。使所得混合物在室温下搅拌过夜,然后蒸发至干燥。使该混合物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 20% EtOAc/ 己烷,得到需要的产物为顺式-和反式-混合物 (2.33g, 33%)。LCMS(M+H) 446.3。

[0911] 步骤 3. 1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-羟基环己基乙腈

[0912] 向 4-(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡

唑-1-基)环己基乙腈(1.8g,0.0042mol)在乙腈(69.74mL)中的混合物中加入氟硅酸(2.0M,在水中,4.17mL)。使该混合物在室温下搅拌过夜。蒸发掉大部分溶剂后,将该混合物用碳酸氢钠水溶液中中和,用醚萃取。合并有机层,用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,再浓缩至干燥。该残余物(顺式-和反式-异构体的1:3.5混合物)直接用于下一步骤(1.20g,90.6%)。LCMS(M+H)318.3。

[0913] 步骤4. 1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-((5-甲基异噁唑-3-基)氧基)环己基乙腈

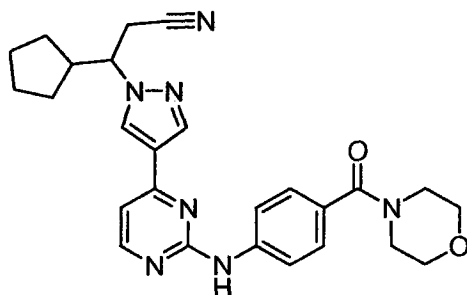
[0914] 向1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-羟基环己基乙腈(0.6g,0.00189mol)在四氢呋喃(9mL)中的溶液中加入5-甲基异噁唑-3-醇(0.22g,0.0023mol)、三苯膦(0.594g,0.00226mol),接着加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.446mL,0.00226mol)。将该混合物在70°C下加热过夜。蒸发至干燥后,将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用0至80%EtOAc/己烷,得到需要的产物。LCMS(M+H)399.1。

[0915] 步骤5. {4-((5-甲基异噁唑-3-基)氧基)-1-(4-2-((4-吗啉-4-基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环己基}乙腈

[0916] 将1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-((5-甲基异噁唑-3-基)氧基)环己基乙腈(30mg,0.08mmol)、4-吗啉-4-基苯胺(20.1mg,0.113mmol)和对甲苯磺酸(11mg,0.064mmol)在干燥的1,4-二噁烷(0.6mL)中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释,在RP-HPLC上以pH 1.0纯化,得到两种需要的产物为TFA盐。第一峰保留时间1.618min,LCMS(M+H)541.5;第二峰保留时间1.641min,LCMS(M+H)541.5。

[0917] 实施例213:3-环戊基-3-(4-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

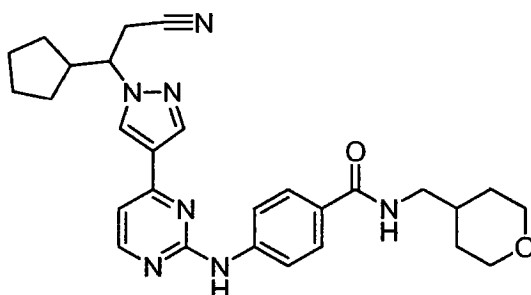
[0918]



[0919] 此化合物是根据实施例120所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用吗啉代替1-甲基哌嗪。LCMS(M+H)472.2。

[0920] 实施例214:4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯甲酰胺

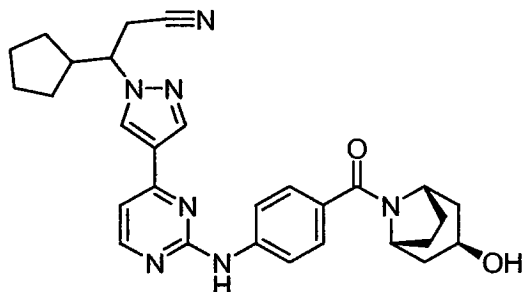
[0921]



[0922] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氨基甲基四氢吡喃代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 500. 2。

[0923] 实施例 215 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-((3-桥)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

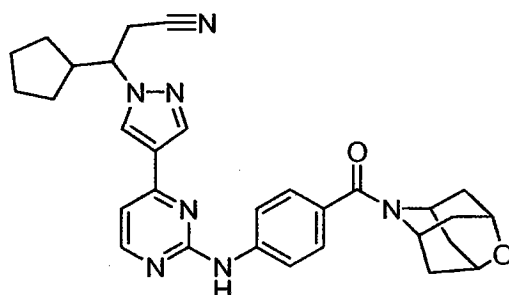
[0924]



[0925] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用(3-桥)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇盐酸盐代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 512. 2。

[0926] 实施例 216 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(2-氧杂-6-氮杂三环[3.3.1.1(3,7)]癸-6-基羰基)苯基)氨基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

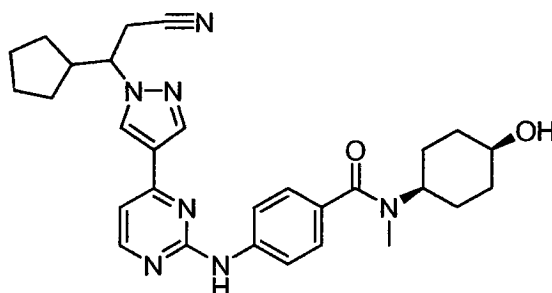
[0927]



[0928] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2-氧杂-6-氮杂三环[3.3.1.13,7]癸烷盐酸盐代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 524. 2。

[0929] 实施例 217 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(顺式-4-羟基环己基)-N-甲基苯甲酰胺

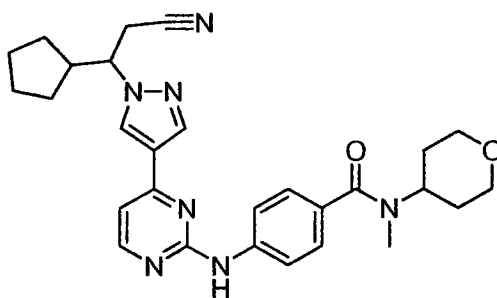
[0930]



[0931] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用顺式-4-(甲基氨基)-环己醇盐酸盐代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 514. 2。

[0932] 实施例 218 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

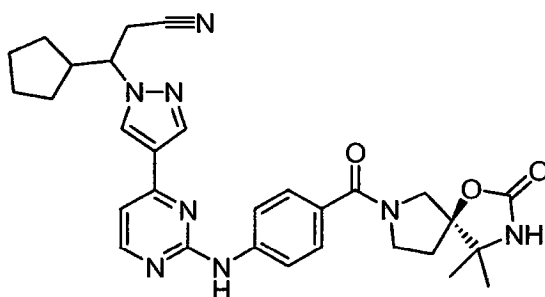
[0933]



[0934] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用四氢-N-甲基-2H-吡喃-4-胺代替1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 500.2。

[0935] 实施例 219:3-环戊基-3-(4-(2-(4-((S*)-4,4-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0936]



[0937] 步骤 1. 3-(1,1-二甲基丙-2-烯-1-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯

[0938] 在室温下向 3-氧代吡咯烷-1-甲酸苄酯 (4.50g, 0.0205mol), 4-溴-2-甲基-2-丁烯 (4.75mL, 0.0412mol) 在 25.0mL 饱和氯化铵和四氢呋喃 (4.75mL, 0.0586mol) 中的混悬液中加入锌 (2.70g, 0.0412mol)。刚开始搅拌时就放出气体和热。在 30 至 45min 之后,使所得淡灰色混合物通过硅藻土过滤。将滤液用 EtOAc 萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥,再蒸发至干燥。将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 40% EtOAc/己烷,得到需要的产物 (5.22g, 87.89%)。LCMS(M+H) 290.2。

[0939] 步骤 2. 3-(1,1-二甲基-2-氧代乙基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯

[0940] 将 3-(1,1-二甲基丙-2-烯-1-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯 (20.00g, 0.06912mol) 在二氯甲烷 (500.0mL, 7.8mol) 中的溶液在 -78°C 下用臭氧处理,直到溶液变蓝。将该混合物用氢吹扫 1min,用二甲基硫化物 (15.2mL, 0.207mol) 猝灭,再使之逐渐温热至室温。LCMS 显示过氧化中间体 (M+H) 338.2。向该混合物中加入另外 10mL 的二甲基硫化物,再使该混合物在室温下搅拌过夜。蒸发至干燥后,使该残余物直接上硅胶(洗脱使用 0 至 80% EtOAc/己烷),得到醛产物 (14.1g, 70.07%)。LCMS(M+H) 292.2。

[0941] 步骤 3. 2-{1-[(苯甲氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-3-基}-2-甲基丙酸

[0942] 将 3-(1,1-二甲基-2-氧代乙基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯 (12.70g, 0.04359mol) 溶解于丙酮 (179.5mL, 2.444mol), 并冷却至 15°C, 滴加 1.0M 的氯化氢水溶液 (65.39mL, 0.06539mol)。添加完 HCl 之后,滴加在丙酮 (493.6mL, 6.722mol) 中的高锰酸钾 (11.0g, 0.0697mol) 溶液。使反应混合物在室温下搅拌 6h, 过滤, 滤饼用丙酮洗涤。在真空中蒸发滤液, 用二氯甲烷稀释, 干燥, 过滤, 在真空中蒸发溶剂, 得到粗产物, 其直接用于下一步骤。LCMS(M+H) 308.2。

[0943] 步骤 4. 4,4-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸苄酯
 [0944] 向 2-{1-[(苯甲氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-3-基}-2-甲基丙酸 (13.40g, 0.0436mol) 在四氢呋喃 (170.2mL, 2.099mol) 中的溶液中加入叠氮化二苯基磷 (9.40mL, 0.0436mol) 和三乙胺 (6.08mL, 0.0436mol), 再将该混合物在氮气下回流 4h。然后使该反应混合物在减压下浓缩, 用 EtOAc 稀释, 用碳酸氢钠水溶液洗涤。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 再蒸发至干燥。在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 100% EtOAc/己烷, 得到环状氨基甲酸酯 (2.53g, 19.07%)。LCMS (M+H) 305.2。将该外消旋的氨基甲酸酯使用手性 HPLC 分离, 得到两种对映体。

[0945] 步骤 5. 4,4-二甲基-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-酮

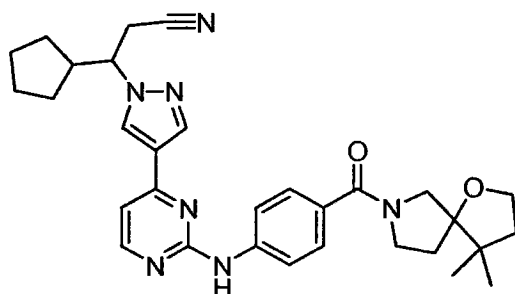
[0946] 将 4,4-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸苄酯 (0.50g, 0.0016mol) (手性分离的第二个峰) 在 20mL 的 MeOH 中的混合物在 10% Pd/C 存在下在氢气瓶压力下氢化 2h。滤出催化剂后, 将滤液浓缩至干燥, 再将所得残余物直接用于下一步骤。LCMS (M+H) 171.2。

[0947] 步骤 6. 3-环戊基-3-(4-(2-(4-((S*)-4,4-二甲基-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0948] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的, 其中使用 4,4-二甲基-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-酮代替 1-甲基哌嗪。LCMS (M+H) 555.2。

[0949] 实施例 220 : 3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4,4-二甲基-1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

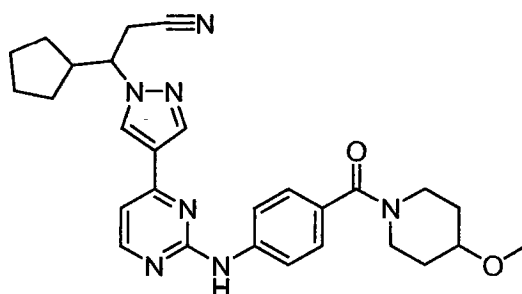
[0950]



[0951] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的, 其中使用 4,4-二甲基-1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷 TFA 盐代替 1-甲基哌嗪。LCMS (M+H) 540.5。

[0952] 实施例 221 : 3-环戊基-3-(4-(2-(4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

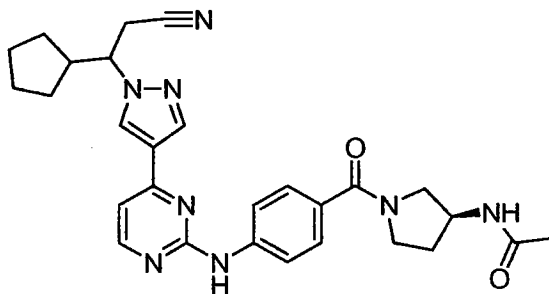
[0953]



[0954] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用 4-甲氧基哌啶盐酸盐代替 1-甲基哌嗪。LCMS (M+H) 500.2。

[0955] 实施例 222 :N-((3S)-1-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基))-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-基)乙酰胺

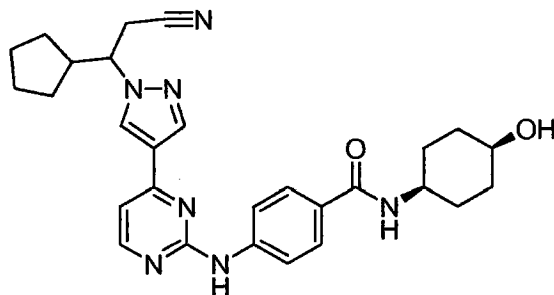
[0956]



[0957] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 N-(3R)-3-吡咯烷基-乙酰胺代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 513. 2。

[0958] 实施例 223 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基))-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)-N-(顺式-4-羟基环己基)苯甲酰胺

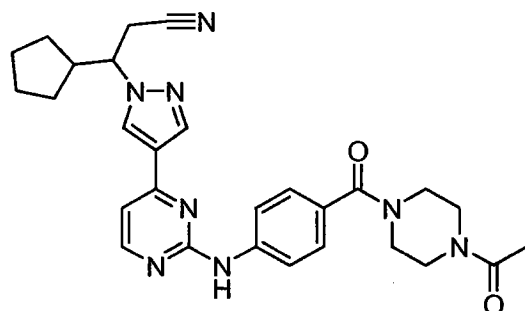
[0959]



[0960] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用顺式-4-氨基-环己醇盐酸盐代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 500. 2。

[0961] 实施例 224 :3-(4-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基))-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈

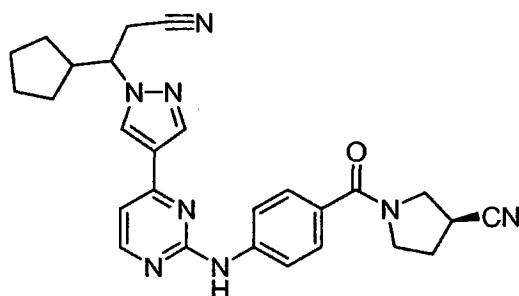
[0962]



[0963] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-乙酰基哌嗪代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 513. 2。

[0964] 实施例 225 : (3S)-1-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基))-1H-吡唑-4-基)咪啉-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-甲腈

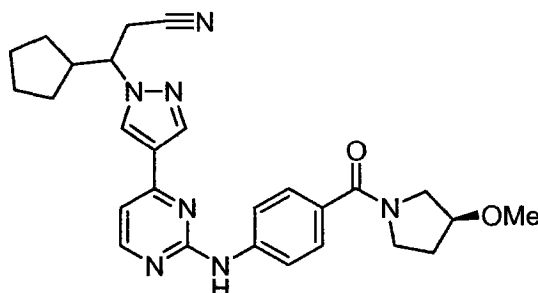
[0965]



[0966] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (S)-3-吡咯烷甲腈盐酸盐代替 1-甲基哌嗪。LCMS (M+H) 481. 4。

[0967] 实施例 226 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

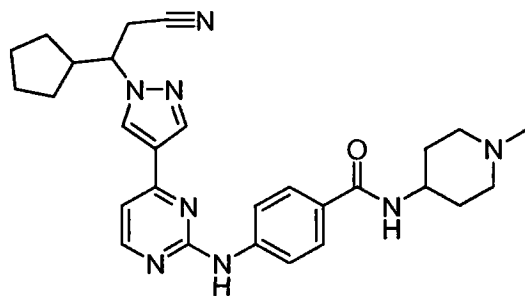
[0968]



[0969] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3S)-3-甲氧基-吡咯烷盐酸盐代替 1-甲基哌嗪。LCMS (M+H) 486. 2。

[0970] 实施例 227 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺

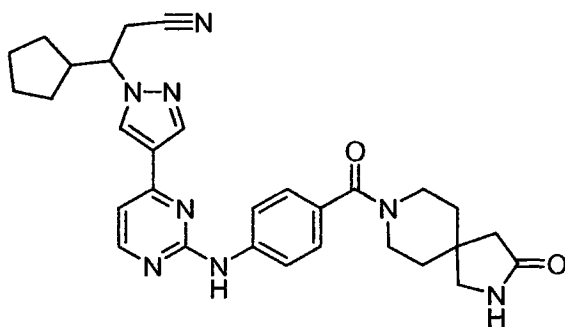
[0971]



[0972] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基-4-哌啶胺代替 1-甲基哌嗪。LCMS (M+H) 499. 3。

[0973] 实施例 228 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

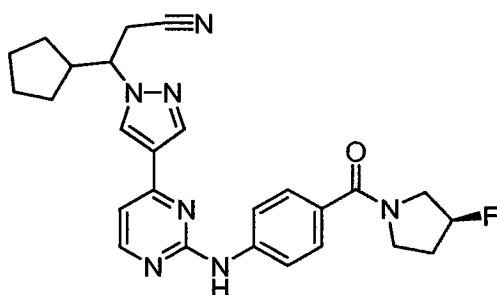
[0974]



[0975] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 539. 2。

[0976] 实施例 229 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-((S)-3-氟吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

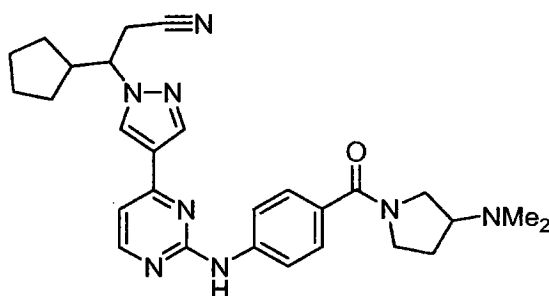
[0977]



[0978] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3S)-3-氟-吡咯烷盐酸盐代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 474. 4。

[0979] 实施例 230 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

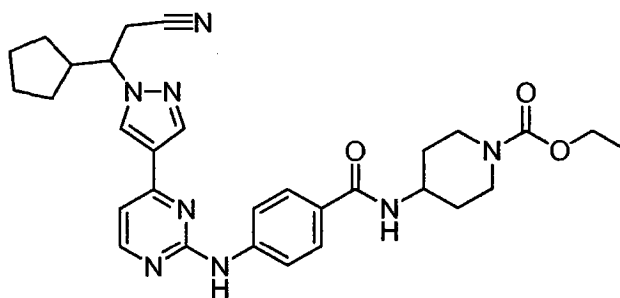
[0980]



[0981] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 N,N-二甲基-3-吡咯烷胺代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 499. 5。

[0982] 实施例 231 :4-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰氨基)哌啶-1-甲酸乙酯

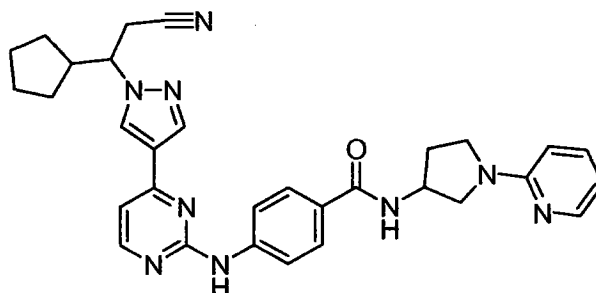
[0983]



[0984] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氨基-1-哌啶甲酸乙酯代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 557.5。

[0985] 实施例 232 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

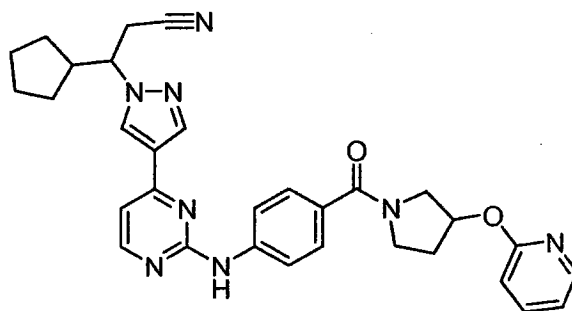
[0986]



[0987] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 1-(2-吡啶基)-3-吡咯烷胺代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 548.4。

[0988] 实施例 233 :3-环戊基-3-(4-(2-(4-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

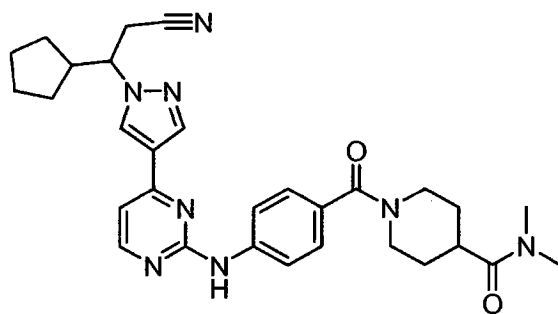
[0989]



[0990] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 2-(3-吡咯烷基氧基)-吡啶代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 549.2。

[0991] 实施例 234 :1-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺

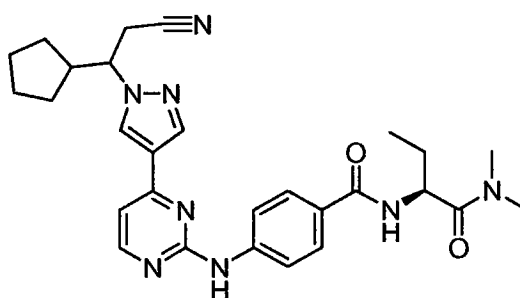
[0992]



[0993] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 N,N-二甲基-4-哌啶甲酰胺代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 541. 2。

[0994] 实施例 235 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-((S)-1-(二甲基氨基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺

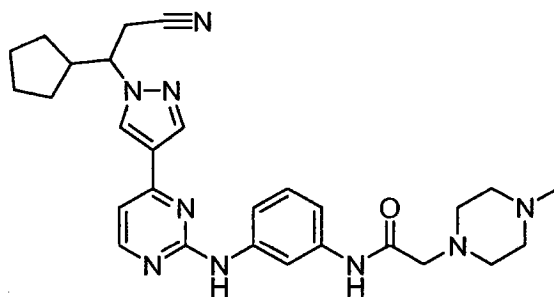
[0995]



[0996] 此化合物是根据实施例 120 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (2S)-2-氨基-N,N-二甲基-丁酰胺盐酸盐代替 1-甲基哌嗪。LCMS(M+H) 515. 2。

[0997] 实施例 236 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

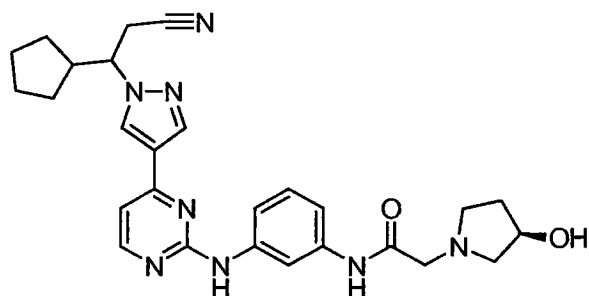
[0998]



[0999] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基哌嗪代替吡咯烷。LCMS(M+H) 514. 2。

[1000] 实施例 237 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)乙酰胺

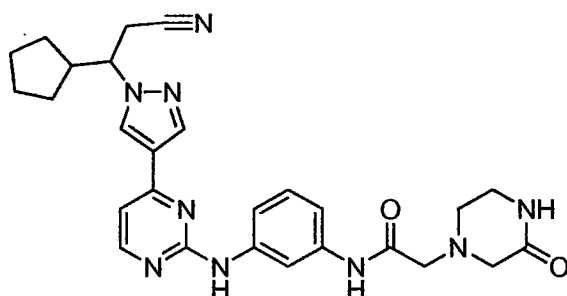
[1001]



[1002] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3R)-3-吡咯烷醇代替吡咯烷。LCMS (M+H) 501. 2。

[1003] 实施例 238 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙酰胺

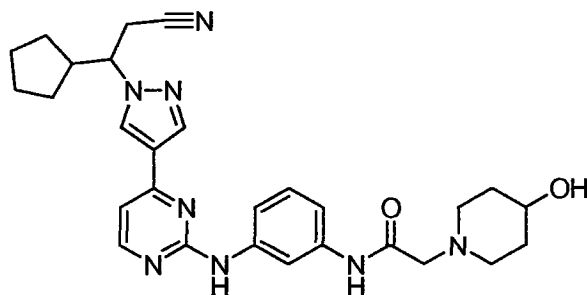
[1004]



[1005] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2-哌嗪酮代替吡咯烷。LCMS (M+H) 514. 2。

[1006] 实施例 239 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)乙酰胺

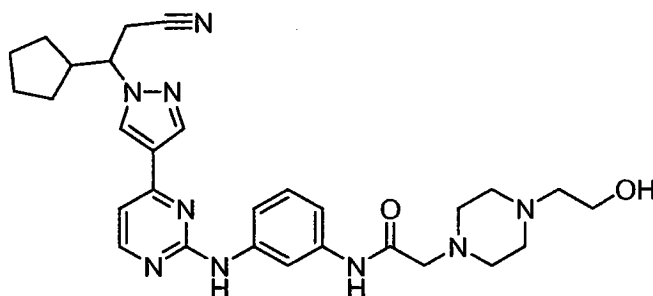
[1007]



[1008] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-羟基哌啶代替吡咯烷。LCMS (M+H) 515. 5。

[1009] 实施例 240 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺

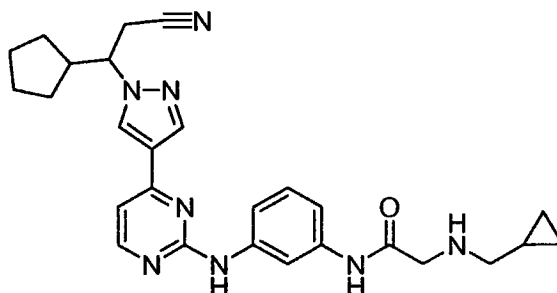
[1010]



[1011] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-哌嗪乙醇代替吡咯烷。LCMS (M+H) 544. 2。

[1012] 实施例 241 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-(环丙基甲基氨基)乙酰胺

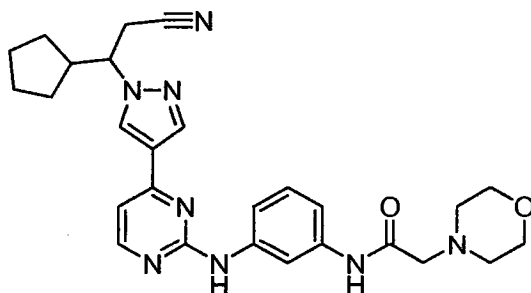
[1013]



[1014] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用环丙烷甲胺代替吡咯烷。LCMS (M+H) 485. 5。

[1015] 实施例 242 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-吗啉代乙酰胺

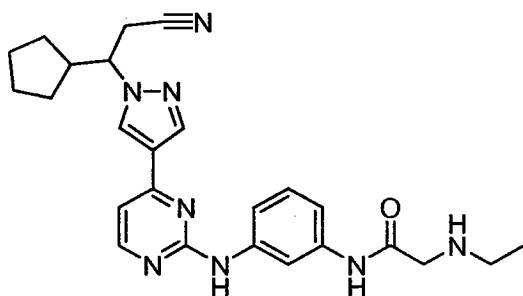
[1016]



[1017] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用吗啉代替吡咯烷。LCMS (M+H) 501. 2。

[1018] 实施例 243 :N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)-2-(乙基氨基)乙酰胺

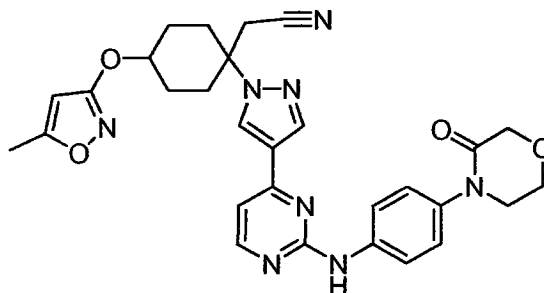
[1019]



[1020] 此化合物是根据实施例 118 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用乙胺代替吡咯烷。LCMS(M+H) 459. 4。

[1021] 实施例 244 :2-(4-(5-甲基异噁唑-3-基氧基)-1-(4-(2-(4-(3-氧代吗啉代)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环己基)乙腈

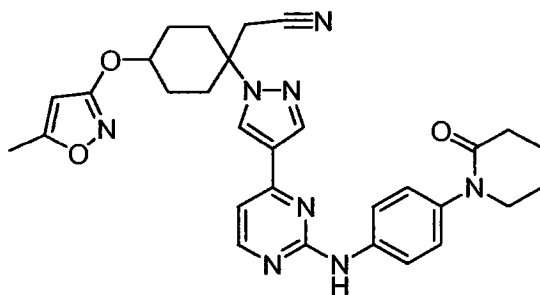
[1022]



[1023] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 212 所述操作法制备的,在步骤 5 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮。第一峰保留时间 1.663min, LCMS(M+H) 555.5;第二峰保留时间 1.694min, LCMS(M+H) 555.5。

[1024] 实施例 245 :2-(4-(5-甲基异噁唑-3-基氧基)-1-(4-(2-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环己基)乙腈

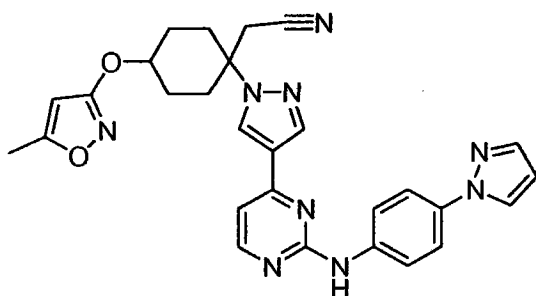
[1025]



[1026] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 212 所述操作法制备的,在步骤 5 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 1-(4-氨基苯基)-2-哌啶酮。一个异构体的保留时间 1.762min, LCMS(M+H) 553.5;另一个异构体的保留时间 1.737min, LCMS(M+H) 553.2。

[1027] 实施例 246 :2-(1-(4-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(5-甲基异噁唑-3-基氧基)环己基)乙腈

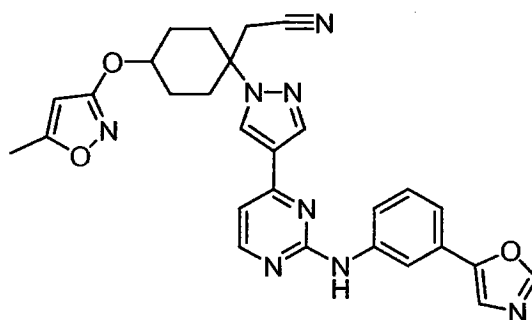
[1028]



[1029] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 212 所述操作法制备的, 在步骤 5 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺。第一峰保留时间 1.954min, LCMS(M+H) 522.2; 第二峰保留时间 1.964min, LCMS(M+H) 522.2。

[1030] 实施例 247: 2-(4-(5-甲基异噁唑-3-基氧基)-1-(4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环己基)乙腈

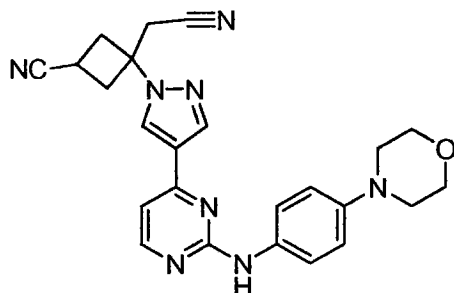
[1031]



[1032] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 212 所述操作法制备的, 在步骤 5 中将 4-吗啉-4-基苯胺替换为 3-(5-噁唑基)-苯胺。第一峰保留时间 1.999min, LCMS(M+H) 523.4; 第二峰保留时间 2.022min, LCMS(M+H) 523.4。

[1033] 实施例 248: 3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷甲腈

[1034]



[1035] 步骤 1. 3-氧代环丁烷甲腈

[1036] 将 3-亚甲基环丁烷甲腈 (10.0g, 0.1074mol) 和 0.2M 的在水 (2mL) 中的四氧化钬在水 (100mL) 和 1,4-二噁烷 (300mL) 中的混合物搅拌 5min, 在此期间, 该混合物变为棕色。在使温度保持在室温下, 在 30min 的期间分批加入高碘酸钠 (48.2g, 0.225mol)。使该混合物搅拌另外的 1.5h。将该混合物用 EtOAc 萃取, 再将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥。除去溶剂后, 该粗制产物直接用于下一步骤 (7.10g, 69.5%)。

[1037] 步骤 2. 3-(氰基亚甲基)环丁烷甲腈

[1038] 在 0°C 下向 1.0M 的叔丁醇钾在四氢呋喃 (78.4mL) 中的溶液中滴加氰基甲基磷酸

二乙酯 (13.3mL, 0.0822mol) 在四氢呋喃 (100mL, 2mol) 中的溶液。使反应温热至室温, 然后再次冷却至 0°C。向该反应混合物中加入 3-氧代环丁烷甲腈 (7.10g, 0.0746mol) 在四氢呋喃 (70mL) 中的溶液。使反应温热至室温, 并搅拌过夜。用水猝灭后, 将该混合物用醚萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 再蒸发至干燥。将该粗制混合物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 40% EtOAc/ 己烷, 得到需要的产物 (2.05g, 23.2%)。

[1039] 步骤 3. 3-(氰基甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基) 环丁烷甲腈

[1040] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (1.73g, 0.00890mol) 在乙腈 (22.2mL) 中的溶液中加入 3-(氰基亚甲基) 环丁烷甲腈 (1.05g, 0.00889mol), 接着加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (0.666mL, 0.00445mol)。使所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后蒸发至干燥。使该混合物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 80% EtOAc/ 己烷, 得到需要的产物为外消旋混合物 (320mg, 11.5%)。LCMS(M+H) 313.4。

[1041] 步骤 4. 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基) 环丁烷甲腈

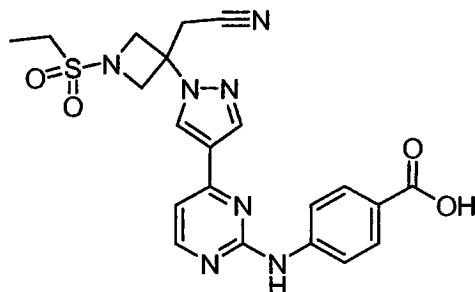
[1042] 将 2,4-二氯嘧啶 (0.916g, 0.00615mol)、3-(氰基甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基) 环丁烷甲腈 (1.60g, 0.00512mol)、四(三苯膦) 钯 (400mg, 0.3mmol) 和磷酸钾 (3.3g, 0.015mol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 和水 (2mL) 中的混合物在 100°C 下加热过夜。冷却至室温后, 使该混合物用 EtOAc 稀释, 用水、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 100%, 得到需要的产物 (1.15g, 75.1%)。LCMS(M+H) 299.3。

[1043] 步骤 5. 3-(氰基甲基)-3-(4-2-((4-吗啉-4-基苯基)氨基)嘧啶-4-基-1H-吡唑-1-基) 环丁烷甲腈

[1044] 将 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基) 环丁烷甲腈 (30mg, 0.1mmol)、4-吗啉-4-基苯胺 (26.8mg, 0.151mmol) 和对甲苯磺酸 (15mg, 0.085mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.8mL) 中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释, 在 RP-HPLC 上以 pH 1.0 纯化, 得到两个需要的顺式-和反式-产物为 TFA 盐。第一峰保留时间 1.267min, LCMS(M+H) 441.4; 第二峰保留时间 1.296min, LCMS(M+H) 441.4。

[1045] 实施例 249: 4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基) 苯甲酸

[1046]



[1047] 步骤 1. (3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基) 乙腈

[1048] 在 0°C 下, 向 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基) 氮杂环丁烷-3-基乙腈盐酸盐 (1.42g, 0.00456mol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的混合物中加入三乙胺 (1.59mL,

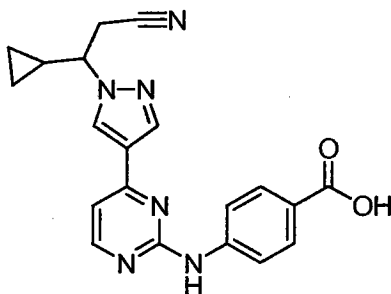
0.0114mol),接着加入乙磺酰氯(0.497mL,0.00525mol)。使反应在室温下搅拌1h,用1N HCl猝灭。分离有机层,用碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,再蒸发至干燥。该粗产物直接用于下一步骤(1.26g,75.3%)。LCMS(M+H)367.3。

[1049] 步骤2.4-((4-1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸

[1050] 将(3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(0.926g,0.00252mol)、对氨基苯甲酸(0.519g,0.00379mol)和对甲苯磺酸(0.37g,0.0021mol)在干燥的1,4-二噁烷(20mL)中的混合物回流过夜。使该混合物冷却至室温,过滤。将该固体用二噁烷洗涤,风干,得到需要的产物(812mg,68.8%)。LCMS(M+H)468.4。

[1051] 实施例250:4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酸

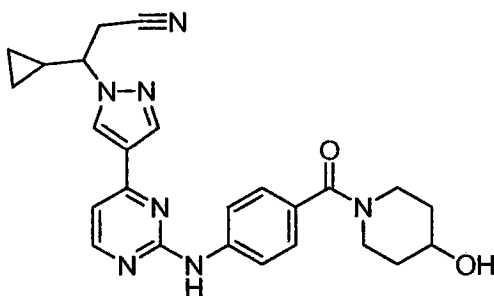
[1052]



[1053] 将3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈(2.74g,0.0100mol)、对氨基苯甲酸(2.06g,0.0150mol)和对甲苯磺酸(1.5g,0.0085mol)在干燥的1,4-二噁烷(80mL)中的混合物回流过夜。使该混合物冷却至室温,过滤。将该固体用二噁烷洗涤,风干,得到需要的产物为外消旋混合物(3.02g,80.58%)。LCMS(M+H)375.3。

[1054] 实施例251:3-环丙基-3-(4-(2-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

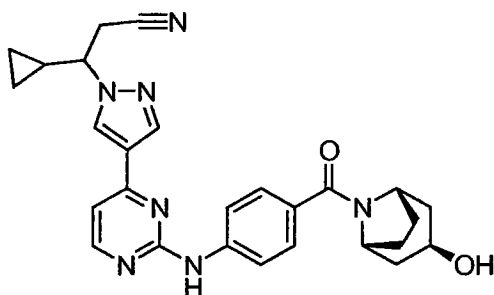
[1055]



[1056] 向4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酸(30mg,0.07mmol)、4-羟基哌啶(7.5mg,0.074mmol)和苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸酯(40mg,0.089mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(31μL,0.18mmol)。使反应在室温下搅拌1h,用水猝灭,在HPLC上纯化,得到需要的产物为外消旋混合物(TFA盐)。LCMS(M+H)458.2。

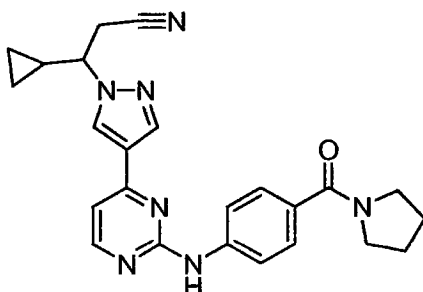
[1057] 实施例252:3-环丙基-3-(4-(2-(4-((3-桥)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛

烷-8-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈
[1058]



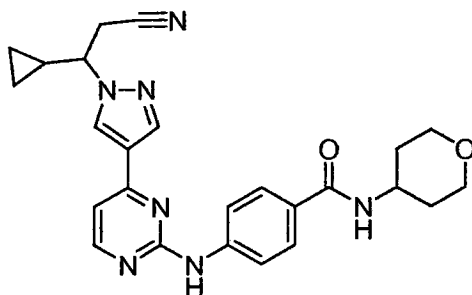
[1059] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用(3-桥)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇盐酸盐代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H)484.2。

[1060] 实施例 253 :3-环丙基-3-(4-(2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈
[1061]



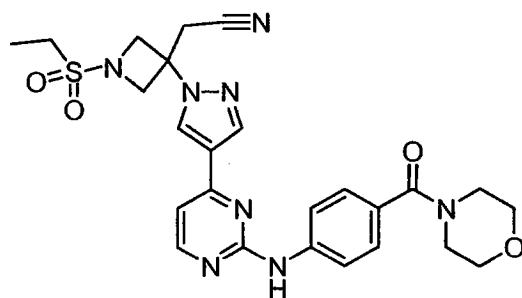
[1062] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用吡咯烷代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H)428.2。

[1063] 实施例 254 :4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺
[1064]



[1065] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用四氢-2H-吡喃-4-胺代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H)458.4。

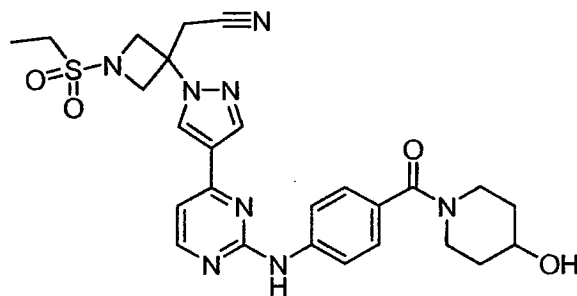
[1066] 实施例 255 :2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
[1067]



[1068] 向 4-((4-1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸 (30mg, 0.07mmol)、吗啉 (0.0065g, 0.074mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸酯 (40mg, 0.089mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中的混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺 (31 μ L, 0.18mmol)。使反应在室温下搅拌 1h, 用水猝灭, 在 HPLC 上纯化, 得到需要的产物为 TFA 盐。LCMS (M+H) 537.5。

[1069] 实施例 256 : 2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(4-羟基哌啶-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

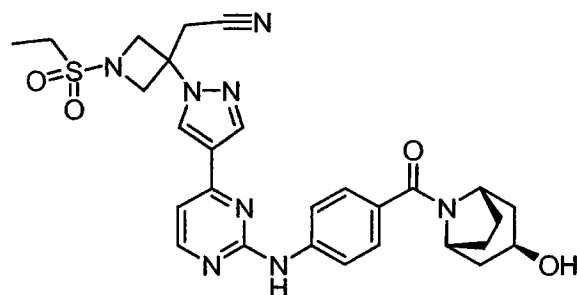
[1070]



[1071] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的, 其中使用 4-羟基哌啶代替吗啉。LCMS (M+H) 551.2。

[1072] 实施例 257 : 2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-((3-桥)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

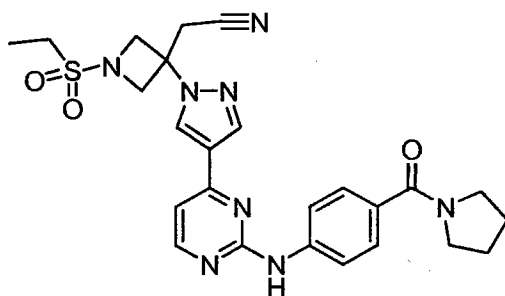
[1073]



[1074] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的, 其中使用 (3-桥)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇盐酸盐代替吗啉。LCMS (M+H) 577.2。

[1075] 实施例 258 : 2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

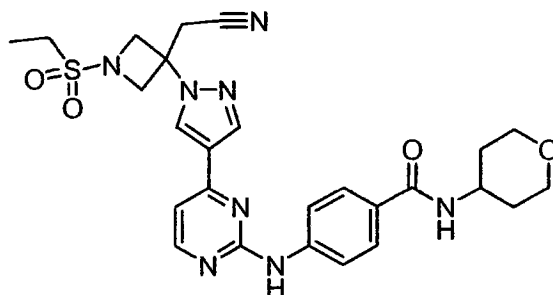
[1076]



[1077] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用吡咯烷代替吗啉。LCMS(M+H) 521. 1。

[1078] 实施例 259 :4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

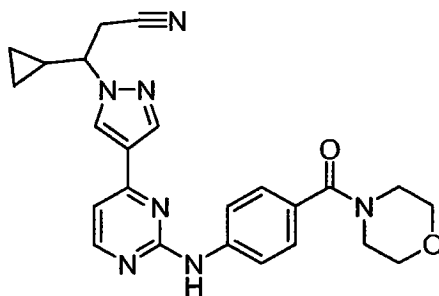
[1079]



[1080] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用四氢-2H-吡喃-4-胺代替吗啉。LCMS(M+H) 551. 1。

[1081] 实施例 260 :3-环丙基-3-(4-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

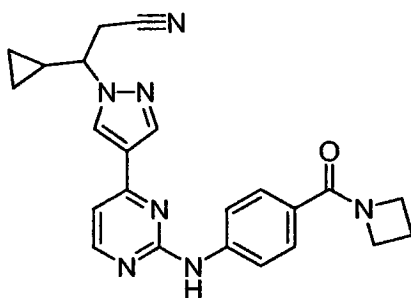
[1082]



[1083] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用吗啉代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H) 444. 1

[1084] 实施例 261 :3-(4-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

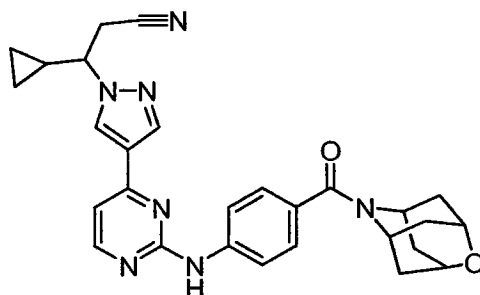
[1085]



[1086] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用氮杂环丁烷盐酸盐代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H) 414. 2。

[1087] 实施例 262 :3-环丙基-3-(4-(2-(4-(2-氧杂-6-氮杂三环[3.3.1.1(3,7)]癸-6-基羰基)苯基)氨基)咪唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

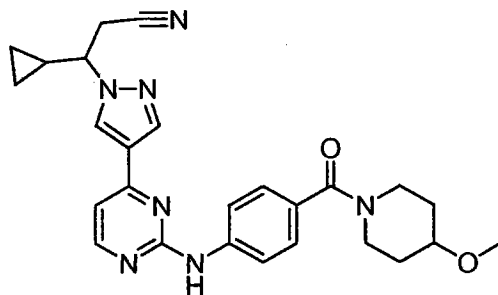
[1088]



[1089] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 2-氧杂-6-氮杂三环[3.3.1.13,7]癸烷盐酸盐代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H) 496. 2。

[1090] 实施例 263 :3-环丙基-3-(4-(2-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

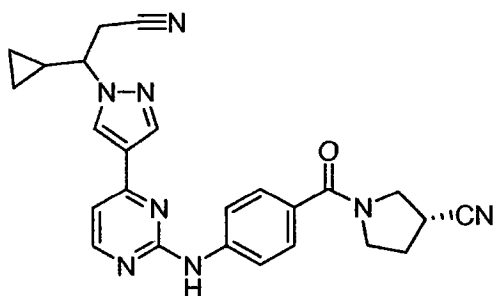
[1091]



[1092] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-甲氧基哌啶盐酸盐代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H) 472. 2。

[1093] 实施例 264 : (3R)-1-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪唑-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-甲腈

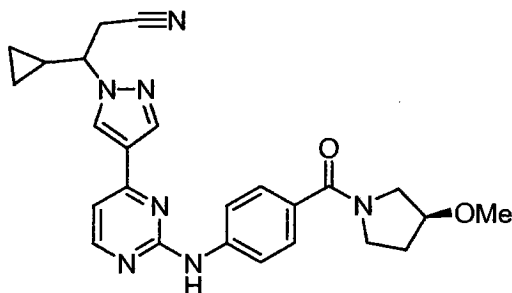
[1094]



[1095] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3R)-3-吡咯烷甲腈盐酸盐代替 4-羟基哌啶。LCMS (M+H) 453. 2。

[1096] 实施例 265 :3-环丙基-3-(4-(2-(4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

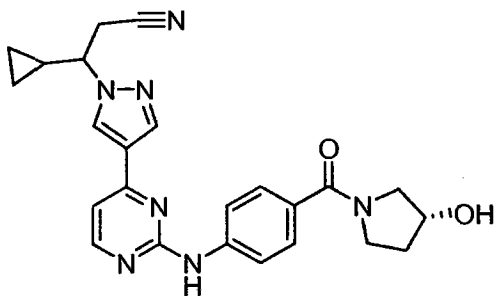
[1097]



[1098] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3S)-3-甲氧基-吡咯烷盐酸盐代替 4-羟基哌啶。LCMS (M+H) 458. 1。

[1099] 实施例 266 :3-环丙基-3-(4-(2-(4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

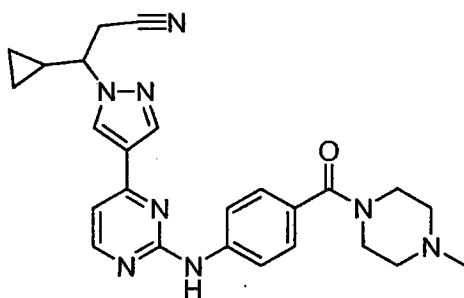
[1100]



[1101] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3R)-3-吡咯烷醇代替 4-羟基哌啶。LCMS (M+H) 444. 2。

[1102] 实施例 267 :3-环丙基-3-(4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

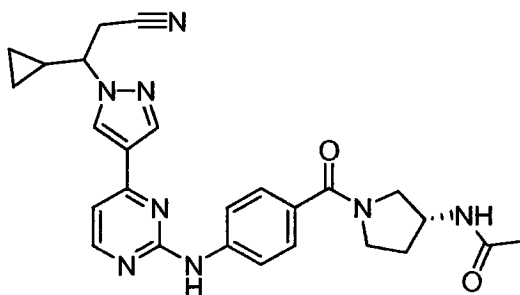
[1103]



[1104] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-甲基哌嗪代替 4-羟基哌啶。LCMS (M+H) 457. 2。

[1105] 实施例 268 :N-((3R)-1-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基))-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-基)乙酰胺

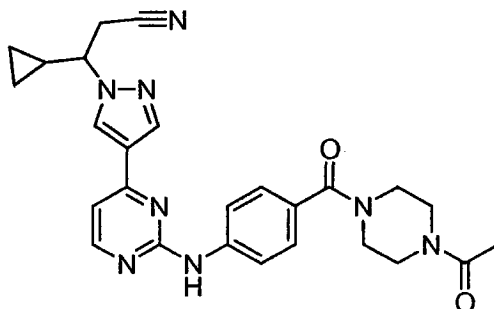
[1106]



[1107] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 N-(3R)-3-吡咯烷基-乙酰胺代替 4-羟基哌啶。LCMS (M+H) 485. 2。

[1108] 实施例 269 :3-(4-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

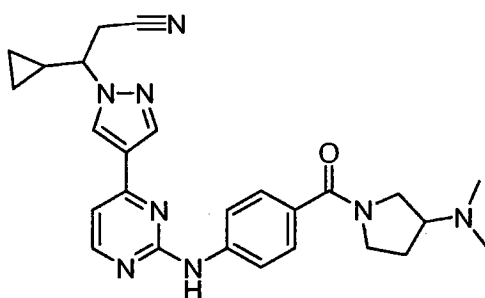
[1109]



[1110] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1-乙酰基哌嗪代替 4-羟基哌啶。LCMS (M+H) 485. 4。

[1111] 实施例 270 :3-环丙基-3-(4-(2-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

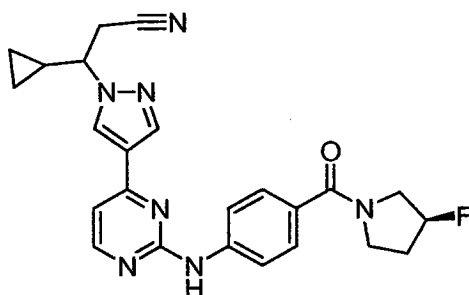
[1112]



[1113] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 N,N-二甲基-3-吡咯烷胺代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H) 471.5。

[1114] 实施例 271 :3-环丙基-3-(4-(2-(4-((S)-3-氟吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

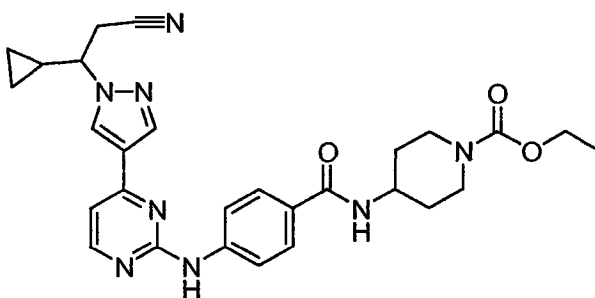
[1115]



[1116] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3S)-3-氟-吡咯烷盐酸盐代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H) 446.1。

[1117] 实施例 272 :4-(4-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)氨基哌啶-1-甲酸乙酯

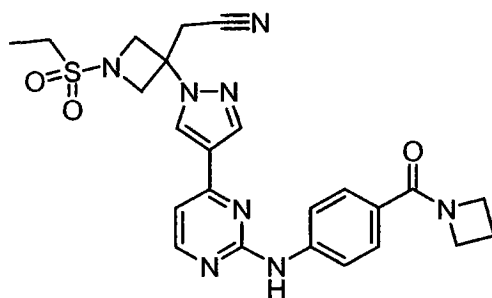
[1118]



[1119] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氨基-1-哌啶甲酸乙酯代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H) 529.2。

[1120] 实施例 273 :2-(3-(4-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

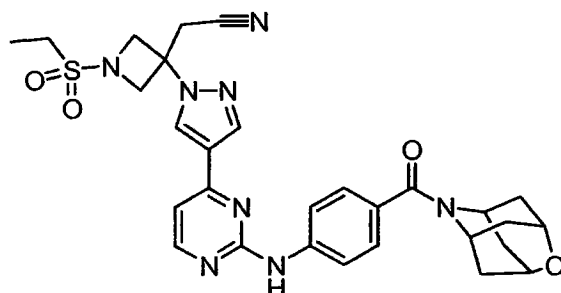
[1121]



[1122] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用氮杂环丁烷盐酸盐代替吗啉。LCMS(M+H) 507. 1。

[1123] 实施例 274 :1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(2-氧杂-6-氮杂三环[3.3.1.1(3,7)]癸-6-基羰基)苯基)氨基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基乙腈

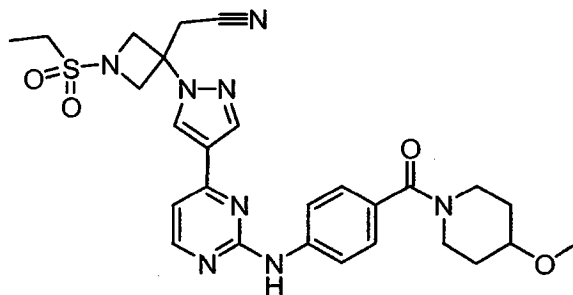
[1124]



[1125] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用 2-氧杂-6-氮杂三环[3.3.1.1.3,7]癸烷盐酸盐代替吗啉。LCMS(M+H) 589. 4。

[1126] 实施例 275 :1-(乙基磺酰基)-3-4-(2-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)羰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基氮杂环丁烷-3-基)乙腈

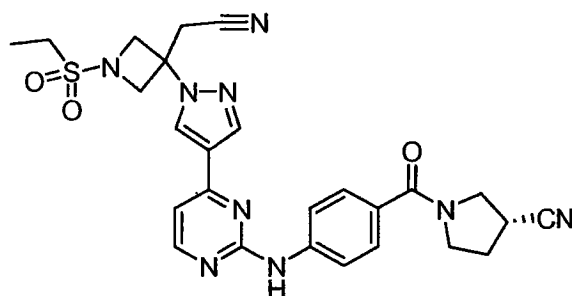
[1127]



[1128] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用 4-甲氧基哌啶盐酸盐代替吗啉。LCMS(M+H) 565. 4。

[1129] 实施例 276 : (R)-1-(4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-甲腈

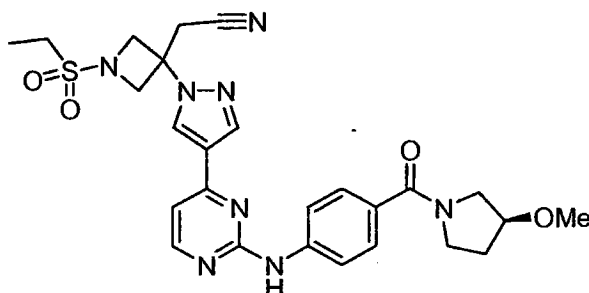
[1130]



[1131] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用 (3R)-3-吡咯烷甲腈盐酸盐代替吗啉。LCMS (M+H) 546. 4。

[1132] 实施例 277 : (S)-2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

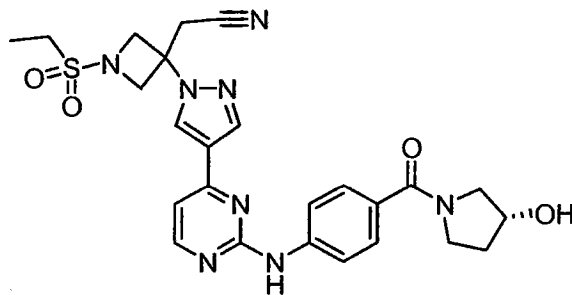
[1133]



[1134] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用 (3S)-3-甲氧基-吡咯烷盐酸盐代替吗啉。LCMS (M+H) 551. 2。

[1135] 实施例 278 : (R)-2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

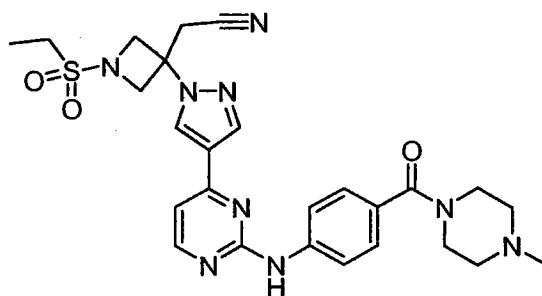
[1136]



[1137] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用 (3R)-3-吡咯烷醇代替吗啉。LCMS (M+H) 537. 3。

[1138] 实施例 279 : 2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

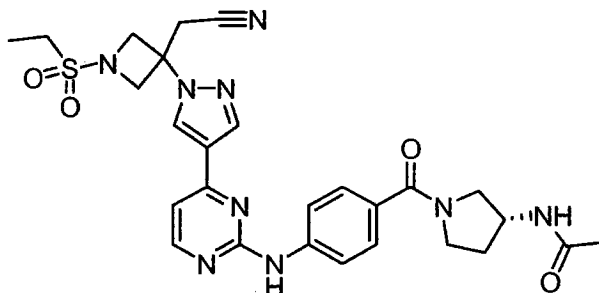
[1139]



[1140] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用 1-甲基哌嗪代替吗啉。LCMS(M+H) 550. 2。

[1141] 实施例 280 : (R)-N-(1-(4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-基)乙酰胺

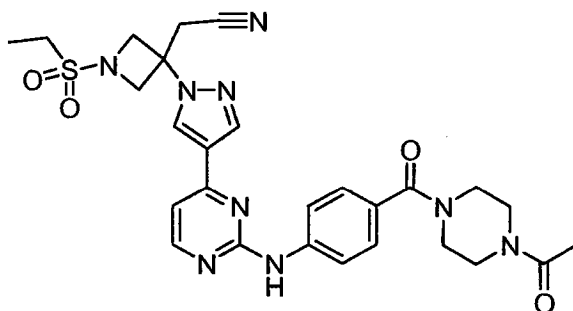
[1142]



[1143] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用 N-(3R)-3-吡咯烷基-乙酰胺代替吗啉。LCMS(M+H) 578. 2。

[1144] 实施例 281 : 2-(3-(4-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

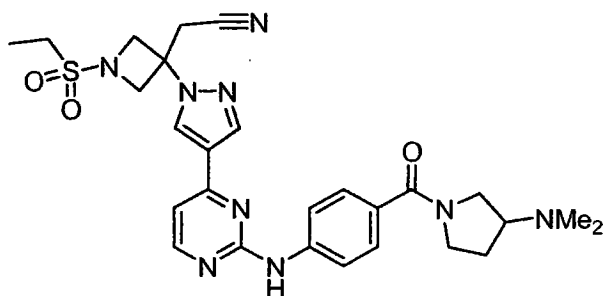
[1145]



[1146] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用 1-乙酰基哌嗪代替吗啉。LCMS(M+H) 578. 2。

[1147] 实施例 282 : 2-(3-(4-(2-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

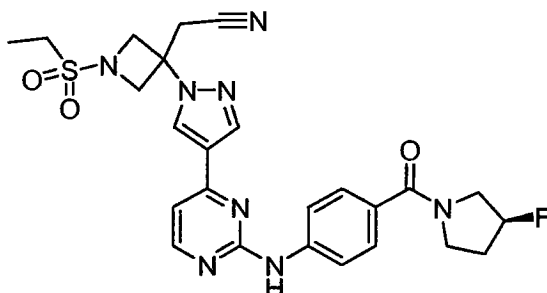
[1148]



[1149] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 N,N-二甲基-3-吡咯烷胺代替吗啉。LCMS(M+H) 564. 4。

[1150] 实施例 283 : (S)-2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(2-(4-(3-氟吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

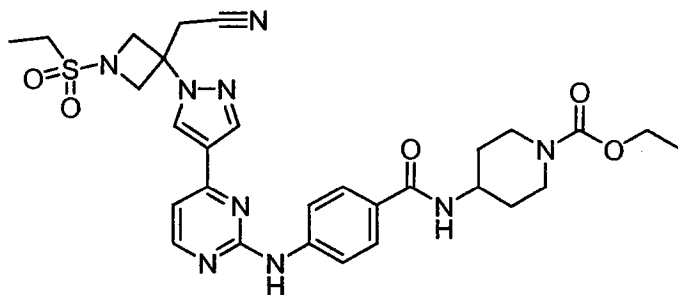
[1151]



[1152] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用 (3S)-3-氟-吡咯烷盐酸盐代替吗啉。LCMS(M+H) 539. 1。

[1153] 实施例 284 : 4-(4-(4-(1-(3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰氨基)哌啶-1-甲酸乙酯

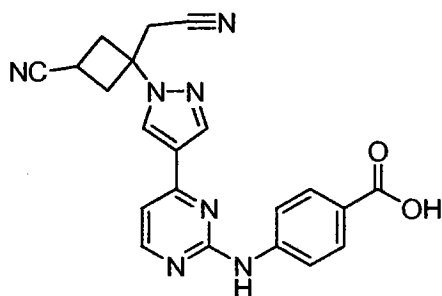
[1154]



[1155] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法制备的,其中使用 4-氨基-1-哌啶甲酸乙酯代替吗啉。LCMS(M+H) 622. 2。

[1156] 实施例 285 : 4-(4-(1-(3-氰基-1-(氰基甲基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酸

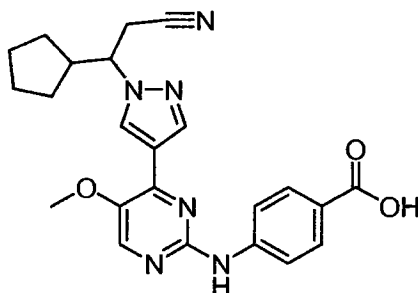
[1157]



[1158] 将 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基)-环丁烷甲腈 (300mg, 0.00100mol)、对氨基苯甲酸 (206mg, 0.00151mol) 和对甲苯磺酸 (150mg, 0.00085mol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (8mL) 中的混合物回流过夜, 冷却至室温。将该固体过滤、收集, 得到标题化合物为顺式-和反式-异构体混合物, 其直接用于下一步骤 (310mg, 77.3%)。LCMS (M+H) 400.4。

[1159] 实施例 286 : 4-(4-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基氨基) 苯甲酸

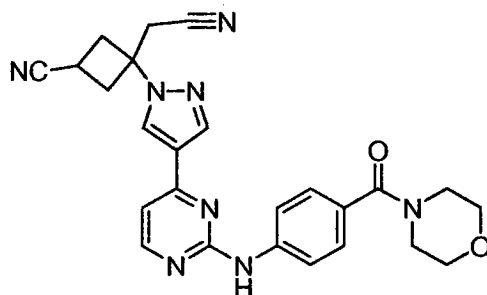
[1160]



[1161] 将 3-(4-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈 (120mg, 0.36mmol)、对氨基苯甲酸 (74.4mg, 0.542mmol) 和对甲苯磺酸 (53mg, 0.31mmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (3mL) 中的混合物回流过夜。使该混合物冷却至室温。将所得固体过滤, 用二噁烷洗涤, 得到需要的产物为外消旋混合物 (120mg, 76.7%)。LCMS (M+H) 433.3。

[1162] 实施例 287 : 3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基) 环丁烷甲腈

[1163]

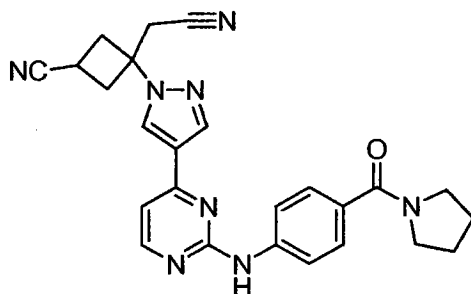


[1164] 向 4-((4-(1-(3-氰基-1-(氰基甲基)环丁基)-1H-吡唑-4-基嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸 (30mg, 0.07mmol)、吗啉 (6.5 μL, 0.074mmol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷六氟磷酸酯 (40mg, 0.089mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中的混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺 (31 μL, 0.18mmol)。使反应在室温下搅拌 1h, 用水猝灭, 在 HPLC 上纯化, 得到需要的顺式-和反式-产物为游离碱。第一峰保留时间 1.421min, LCMS (M+H) 469.4 ;

第二峰保留时间 1.452min, LCMS (M+H) 469.4。

[1165] 实施例 288 : 3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷甲腈

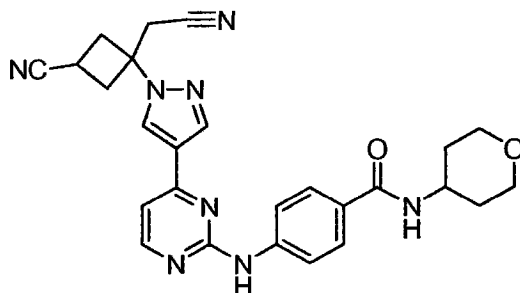
[1166]



[1167] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的, 其中使用吡咯烷代替吗啉。第一峰保留时间 1.566min, LCMS (M+H) 453.4; 第二峰保留时间 1.599min, LCMS (M+H) 453.4。

[1168] 实施例 289 : 4-(4-(1-(3-氰基-1-(氰基甲基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

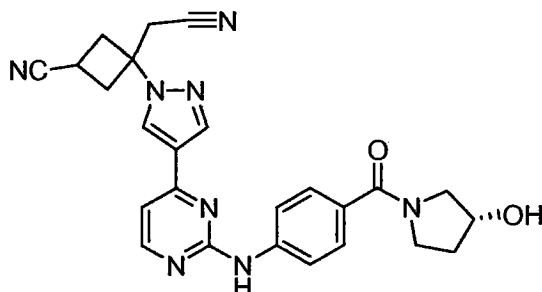
[1169]



[1170] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的, 其中使用四氢-2H-吡喃-4-胺代替吗啉。第一峰保留时间 1.468min, LCMS (M+H) 483.4; 第二峰保留时间 1.490min, LCMS (M+H) 483.4。

[1171] 实施例 290 : (R)-3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷甲腈

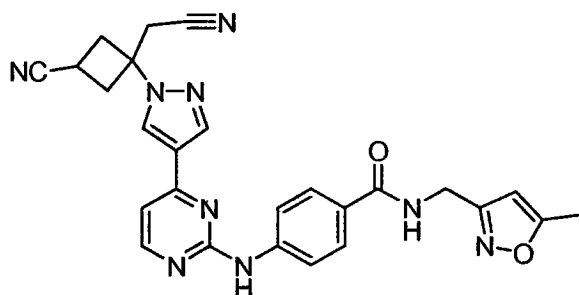
[1172]



[1173] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的, 其中使用 (3R)-3-吡咯烷醇代替吗啉。第一峰保留时间 1.205min, LCMS (M+H) 469.1; 第二峰保留时间 1.228min, LCMS (M+H) 469.1。

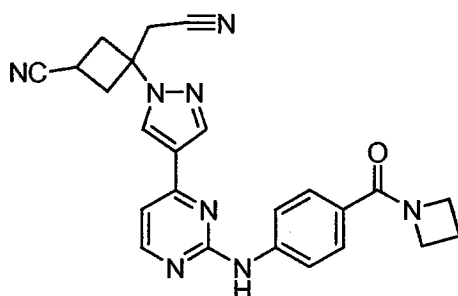
[1174] 实施例 291 : 4-(4-(1-(3-氰基-1-(氰基甲基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧

啉-2-基氨基)-N-((S-甲基异噁唑-S-基)甲基]苯甲酰胺
[1175]



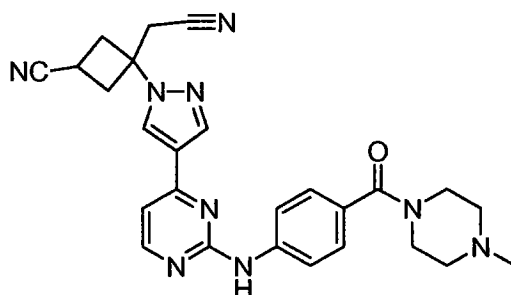
[1176] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的,其中使用 5-甲基-3-异噁唑甲胺代替吗啉。第一峰保留时间 494.4;第二峰保留时间 1.637min, LCMS (M+H) 494.4。

[1177] 实施例 292 :3-(4-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(氰基甲基)环丁烷甲腈
[1178]



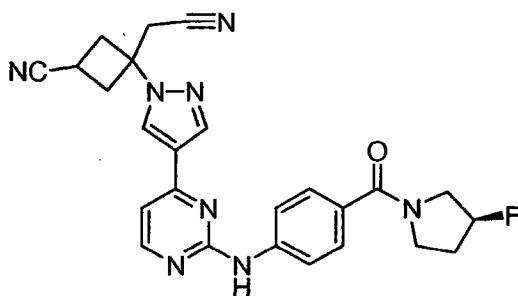
[1179] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的,其中使用氮杂环丁烷盐酸盐代替吗啉。第一峰保留时间 1.498min, LCMS (M+H) 439.4;第二峰保留时间 1.525min, LCMS (M+H) 439.4。

[1180] 实施例 293 :3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷甲腈
[1181]



[1182] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的,其中使用 1-甲基哌嗪代替吗啉。第一峰保留时间 1.032min, LCMS (M+H) 482.4;第二峰保留时间 1.041min, LCMS (M+H) 482.4。

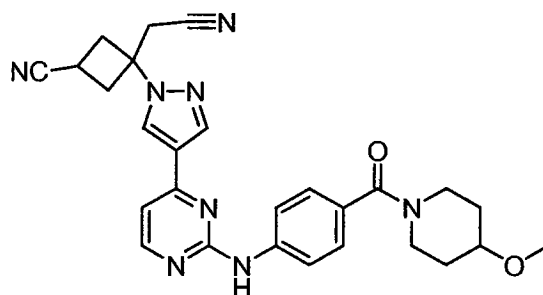
[1183] 实施例 294 : (S)-3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(3-氟吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)咪啉-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷甲腈
[1184]



[1185] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的, 其中使用 (3S)-3- 氟 - 吡咯烷盐酸盐代替吗啉。第一峰保留时间 1.529min, LCMS(M+H) 471.4; 第二峰保留时间 1.561min, LCMS(M+H) 471.4。

[1186] 实施例 295 : 3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(4- 甲氧基哌啶 -1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡唑 -1- 基) 环丁烷甲腈

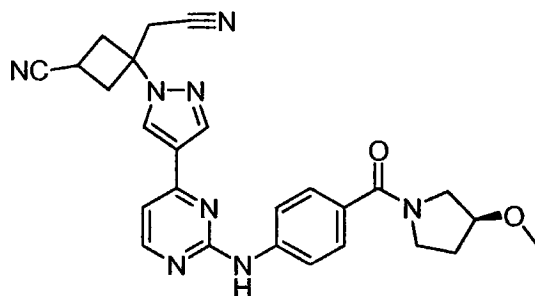
[1187]



[1188] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的, 其中使用 4- 甲氧基哌啶盐酸盐代替吗啉。第一峰保留时间 1.550min, LCMS(M+H) 497.4; 第二峰保留时间 1.583min, LCMS(M+H) 497.4。

[1189] 实施例 296 : (S)-3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(3- 甲氧基吡咯烷 -1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡唑 -1- 基) 环丁烷甲腈

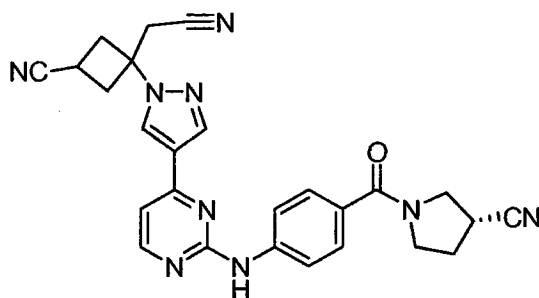
[1190]



[1191] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的, 其中使用 (3S)-3- 甲氧基 - 吡咯烷盐酸盐代替吗啉。第一峰保留时间 1.480min, LCMS(M+H) 483.5; 第二峰保留时间 1.511min, LCMS(M+H) 483.4。

[1192] 实施例 297 : (R)-1-(4-(4-(1-(3- 氰基 -1-(氰基甲基) 环丁基)-1H- 吡唑 -4- 基) 嘧啶 -2- 基氨基) 苯甲酰基) 吡咯烷 -3- 甲腈

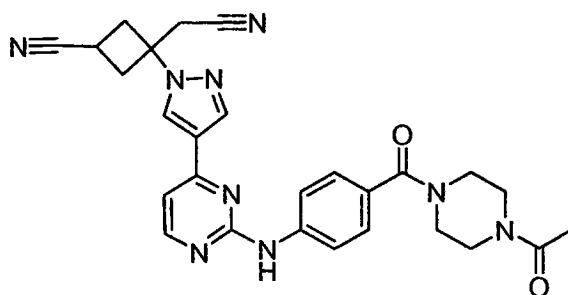
[1193]



[1194] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的,其中使用 (3R)-3-吡咯烷甲腈盐酸盐代替吗啉。第一异构体保留时间 1.474min, LCMS(M+H) 478.4;第二异构体保留时间 1.505min, LCMS(M+H) 478.4。

[1195] 实施例 298:3-(4-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基)环丁烷甲腈

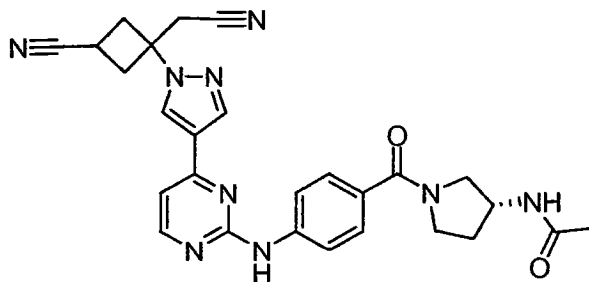
[1196]



[1197] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的,其中使用 1-乙酰基哌嗪代替吗啉。第一异构体保留时间 1.331min, LCMS(M+H) 510.4;第二异构体保留时间 1.355min, LCMS(M+H) 510.4。

[1198] 实施例 299:(R)-N-(1-(4-(4-(1-(3-氰基-1-(氰基甲基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰基)吡咯烷-3-基)乙酰胺

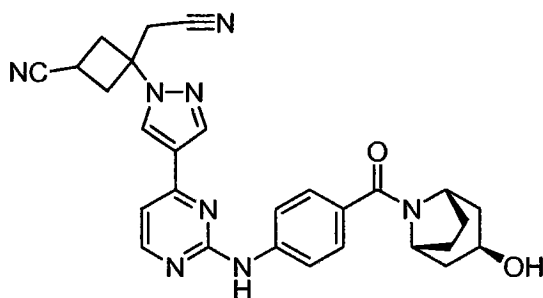
[1199]



[1200] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的,其中使用 N-(3R)-3-吡咯烷基-乙酰胺代替吗啉。第一异构体保留时间 1.226min, LCMS(M+H) 510.1;第二异构体保留时间 1.252min, LCMS(M+H) 510.1。

[1201] 实施例 300:3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-((3-桥)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷甲腈

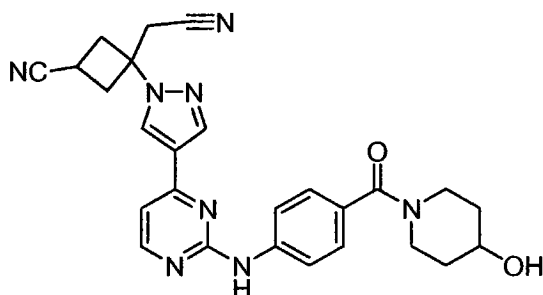
[1202]



[1203] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的, 其中使用 (3- 桥)-8- 氮杂双环 [3.2.1] 辛烷-3- 醇盐酸盐代替吗啉。第一异构体保留时间 1.411min, LCMS (M+H) 509.4; 第二异构体保留时间 1.440min, LCMS (M+H) 509.4。

[1204] 实施例 301 : 3-(氰基甲基)-3-(4-(2-(4-(4- 羟基哌啶-1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶-4- 基)-1H- 吡唑-1- 基) 环丁烷甲腈

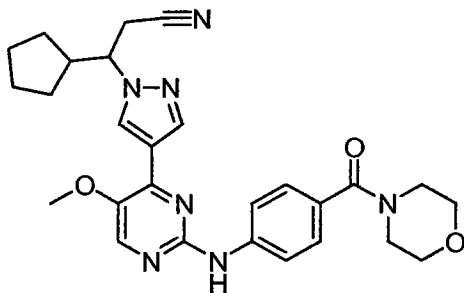
[1205]



[1206] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 287 所述操作法制备的, 其中使用 4- 羟基哌啶代替吗啉。第一异构体保留时间 1.195min, LCMS (M+H) 483.1; 第二异构体保留时间 1.220min, LCMS (M+H) 483.1。

[1207] 实施例 302 : 3- 环戊基-3-(4-(5- 甲氧基-2-(4-(吗啉-4- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶-4- 基)-1H- 吡唑-1- 基) 丙腈

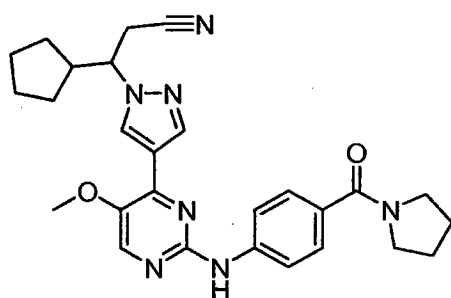
[1208]



[1209] 向 4-(4-(1-(2- 氰基-1- 环戊基乙基)-1H- 吡唑-4- 基)-5- 甲氧基嘧啶-2- 基氨基) 苯甲酸 (25mg, 0.058mmol)、吗啉 (5.0 μ L, 0.058mmol) 和苯并三唑-1- 基氧基三(二甲基氨基) 磷六氟磷酸酯 (31mg, 0.069mmol) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (0.4mL) 中的混合物中加入 N,N- 二异丙基乙胺 (24 μ L, 0.14mmol)。使反应在室温下搅拌 1h, 用水猝灭, 在 HPLC 上纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物。LCMS (M+H) 502.5。

[1210] 实施例 303 : 3- 环戊基-3-(4-(5- 甲氧基-2-(4-(吡咯烷-1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶-4- 基)-1H- 吡唑-1- 基) 丙腈

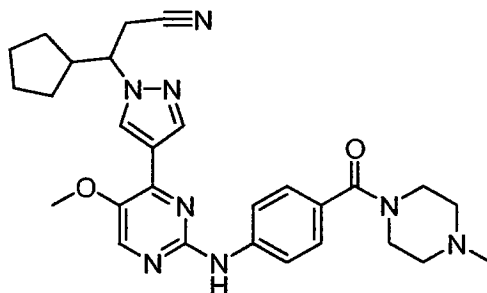
[1211]



[1212] 此化合物是根据实施例 302 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用吡咯烷代替吗啉。LCMS(M+H) 486. 5。

[1213] 实施例 304 :3- 环戊基 -3-(4-(5- 甲氧基 -2-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 羰基) 苯基氨基) 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡唑 -1- 基) 丙腈

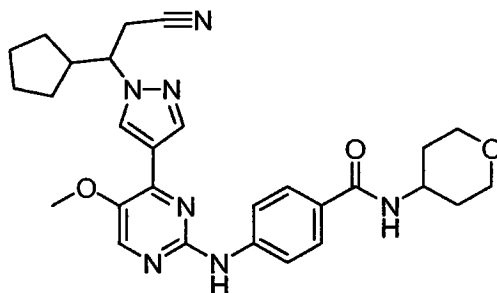
[1214]



[1215] 此化合物是根据实施例 302 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 1- 甲基哌嗪代替吗啉。LCMS(M+H) 515. 5。

[1216] 实施例 305 :4-(4-(1-(2- 氰基 -1- 环戊基乙基)-1H- 吡唑 -4- 基)-5- 甲氧基嘧啶 -2- 基氨基)-N-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基) 苯甲酰胺

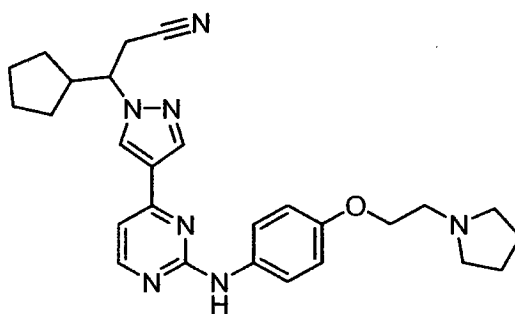
[1217]



[1218] 此化合物是根据实施例 302 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用四氢 -2H- 吡喃 -4- 胺代替吗啉。LCMS(M+H) 516. 4。

[1219] 实施例 306 :3- 环戊基 -3-[4-(2-{[4-(2- 吡咯烷 -1- 基乙基) 苯基] 氨基} 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡唑 -1- 基] 丙腈

[1220]



[1221] 步骤 1. 4-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺

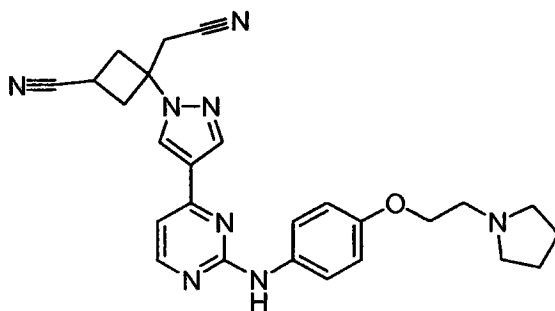
[1222] 将 1-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]吡咯烷 (来自 Combi-Blocks, LLC, 5.00g, 0.0212mol) 在 100mL 的 MeOH 中的混合物在 0.5g 10% Pd/C 存在下、在氢气瓶压力下氢化过夜。滤出催化剂后,将滤液蒸发至干燥,再直接用于下一步骤 (4.36g, 99.88%)。LCMS (M+H) 207.4。

[1223] 步骤 2. 3-环戊基-3-[4-(2-[[4-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯基]氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

[1224] 使 3-[4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈 (根据实施例 33, 步骤 2 所述操作法制备; 0.030g, 0.000099mol) 和 4-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯胺 (0.0308g, 0.000149mol) 在乙酸 (0.7mL, 0.01mol) 中的混合物回流过夜。蒸发至干燥后,将该残余物用 EtOAc 稀释,用碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,干燥,浓缩。使残余物进行 RP-HPLC, 获得需要的产物为外消旋混合物 (游离碱)。LCMS (M+H) 472.4。

[1225] 实施例 307: 3-(氰基甲基)-3-[4-(2-[[4-(2-吡咯烷-1-基乙基)苯基]氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

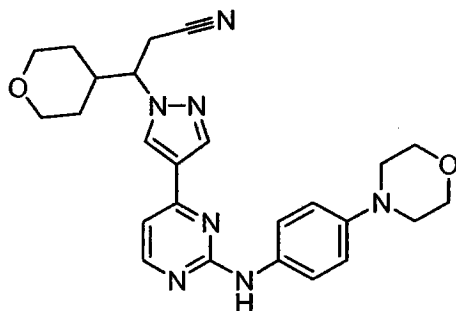
[1226]



[1227] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 306 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 3-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基)-环丁烷甲腈和 1-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]吡咯烷作为起始物质。第一异构体保留时间 1.055min, LCMS (M+H) 469.4。第二峰保留时间 1.072min, LCMS (M+H) 469.4。

[1228] 实施例 308: 3-(4-{2-[(4-吗啉-4-基苯基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈

[1229]



[1230] 步骤 1. (2E)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈

[1231] 向 1.0M 的叔丁醇钾在四氢呋喃中的溶液 (9.20mL, 0.00920mol) 在 0°C 下滴加氰基甲基磷酸二乙酯 (1.56mL, 0.00965mol) 在四氢呋喃 (11.73mL, 0.1447mol) 中的溶液。使反应温热至室温, 然后再次冷却至 0°C。向该反应混合物中加入四氢-2H-吡喃-4-甲醛 (1.0g, 0.0088mol) 在四氢呋喃 (2.35mL, 0.0289mol) 中的溶液。使反应温热至室温, 并搅拌过夜。用水猝灭后, 使该混合物用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 再蒸发至干燥。该粗制混合物直接用于下一步骤。LCMS (M+H) 138.0。

[1232] 步骤 2. 3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

[1233] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶 (1.25g, 0.00644mol) 在乙腈 (20mL, 0.4mol) 中的溶液中加入 (2E)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈 (1.00g, 0.00729mol), 接着加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (1.09mL, 0.00729mol)。使所得混合物在室温下搅拌过夜。蒸发至干燥后, 将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0-100% EtOAc/己烷, 得到需要的产物 (1.30g, 60.93%)。LCMS (M+H) 332.4。

[1234] 步骤 3. 3-[4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈

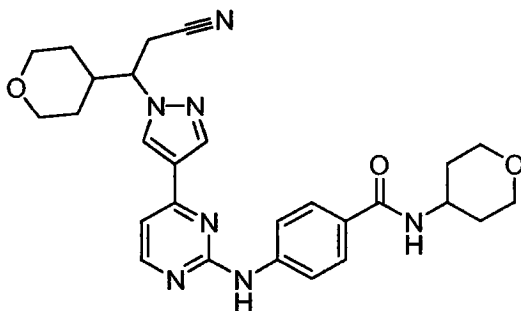
[1235] 将 2,4-二氯嘧啶 (0.589g, 0.00395mol)、3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈 (1.30g, 0.00392mol)、四(三苯膦)钯 (0) (0.3g, 0.0002mol) 和磷酸钾 (2.5g, 0.012mol) 在 1,4-二噁烷 (10mL, 0.1mol) 和水 (1mL, 0.06mol) 中的混合物在 100°C 下加热过夜。冷却至室温后, 使该混合物用 EtOAc 稀释, 用水、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 100% EtOAc/己烷, 得到需要的产物 (890mg, 71.36%)。LCMS (M+H) 318.3

[1236] 步骤 4. 3-[4-{2-[(4-吗啉-4-基苯基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-1-基]-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈

[1237] 将 3-[4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈 (20mg, 0.00008mol)、4-吗啉-4-基苯胺 (20.1mg, 0.000113mol) 和对甲苯磺酸 (11mg, 0.000064mol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.5mL, 0.006mol) 中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释, 在 RP-HPLC 上以 pH 10 纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (游离碱)。LCMS (M+H) 460.4。

[1238] 实施例 309: 4-[4-{1-[2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-1H-吡啶-4-基}嘧啶-2-基)氨基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

[1239]



[1240] 步骤 1. 4-[(4-{1-[2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}嘧啶-2-基)氨基]苯甲酸

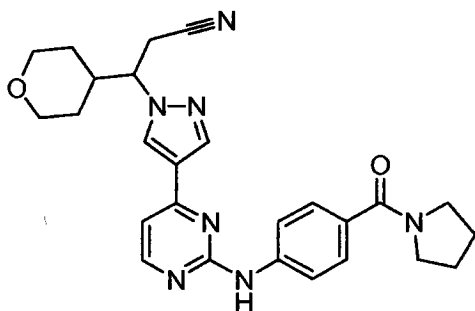
[1241] 将 3-[4-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈(来自实施例 308 步骤 3, 140mg, 0.00044mol)、对氨基苯甲酸(90.6mg, 0.000661mol)和对甲苯磺酸(64mg, 0.00037mol)在干燥的 1,4-二噁烷(3mL, 0.04mol)中的混合物回流过夜, 冷却至室温。需要的产物沉出, 再通过过滤收集(180mg, 97.64%)。LCMS(M+H) 419.3。

[1242] 步骤 2. 4-[(4-{1-[2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}嘧啶-2-基)氨基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

[1243] 向 4-[(4-{1-[2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}嘧啶-2-基)氨基]苯甲酸(20mg, 0.00005mol)、四氢-2H-吡喃-4-胺(4.8mg, 0.000048mol)和苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸酯(25mg, 0.000057mol)在 N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL, 0.004mol)中的混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺(20 μL, 0.00011mol)。使反应在室温下搅拌 1h, 用水猝灭, 在 HPLC 上纯化, 获得需要的产物为外消旋混合物(游离碱)。LCMS(M+H) 502.4。

[1244] 实施例 310 : 3-[4-(2-{[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈

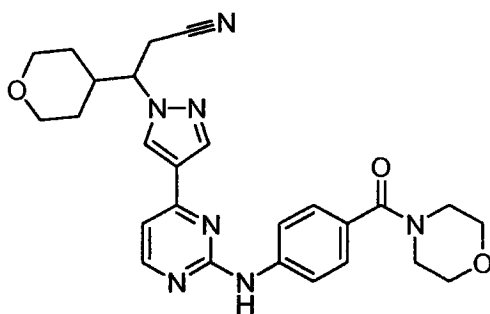
[1245]



[1246] 此化合物是根据实施例 309 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用吡咯烷代替步骤 2 中的四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H) 472.4。

[1247] 实施例 311 : 3-[4-(2-{[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈

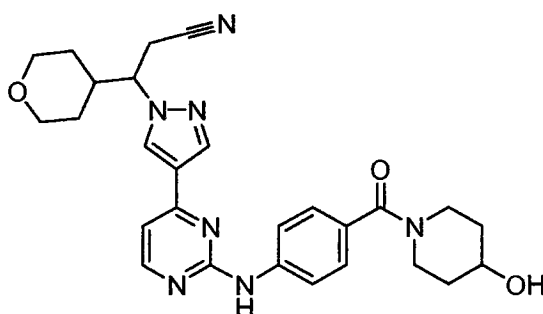
[1248]



[1249] 此化合物是根据实施例 309 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用吗啉代替步骤 2 中的四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS (M+H) 488. 4。

[1250] 实施例 312 :3-{4-[2-({4-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基]苯基}氨基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基}-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈

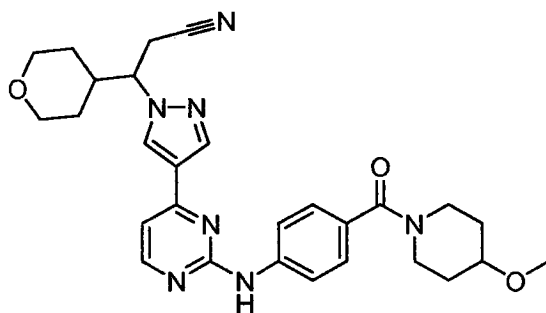
[1251]



[1252] 此化合物是根据实施例 309 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-羟基哌啶代替步骤 2 中的四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS (M+H) 502. 4。

[1253] 实施例 313 :3-{4-[2-({4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]苯基}氨基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基}-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈

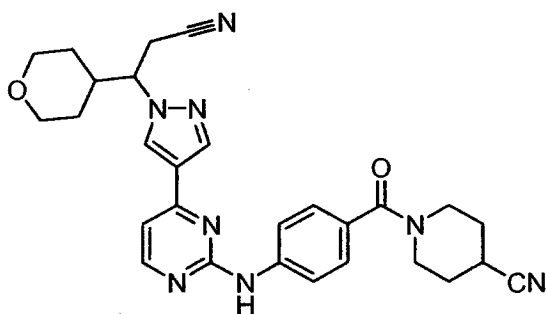
[1254]



[1255] 此化合物是根据实施例 309 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-甲氧基哌啶盐酸盐代替步骤 2 中的四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS (M+H) 516. 4。

[1256] 实施例 314 :1-{4-[(4-{1-[2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}嘧啶-2-基)氨基]苯甲酰基}哌啶-4-甲腈

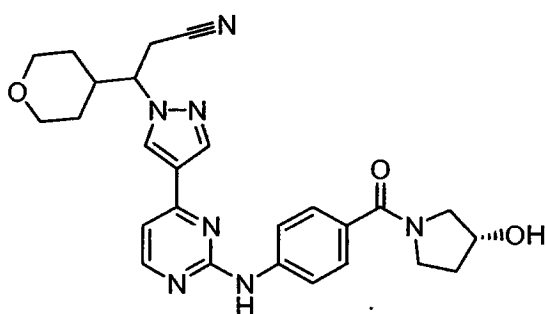
[1257]



[1258] 此化合物是根据实施例 309 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氰基哌啶盐酸盐代替步骤 2 中的四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS (M+H) 511.4。

[1259] 实施例 315 :3-(4-{2-[4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]羰基]苯基}氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈

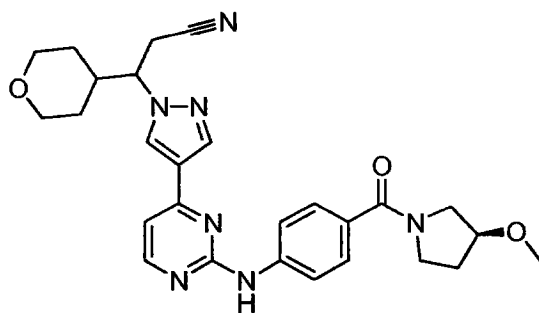
[1260]



[1261] 此化合物是根据实施例 309 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3R)-3-吡咯烷醇代替步骤 2 中的四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS (M+H) 488.4。

[1262] 实施例 316 :3-(4-{2-[4-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]羰基]苯基}氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙腈

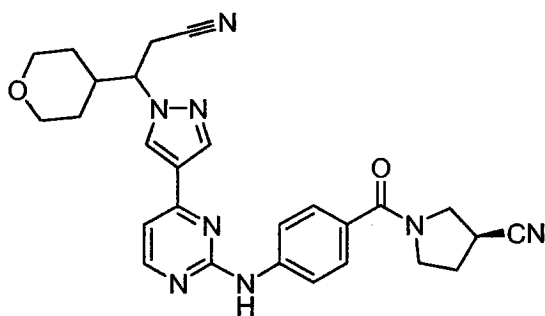
[1263]



[1264] 此化合物是根据实施例 309 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3S)-3-甲氧基吡咯烷代替步骤 2 中的四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS (M+H) 502.4。

[1265] 实施例 317 : (3S)-1-{4-[4-{1-[2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}嘧啶-2-基}氨基]苯甲酰基}吡咯烷-3-甲腈

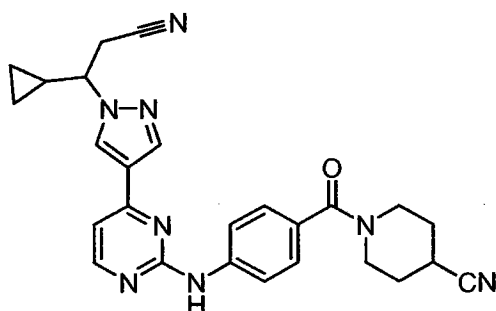
[1266]



[1267] 此化合物是根据实施例 309 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3S)-3-氰基吡咯烷代替步骤 2 中的四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H) 497.4。

[1268] 实施例 318 :1-[4-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}氨基)苯甲酰基]哌啶-4-甲腈

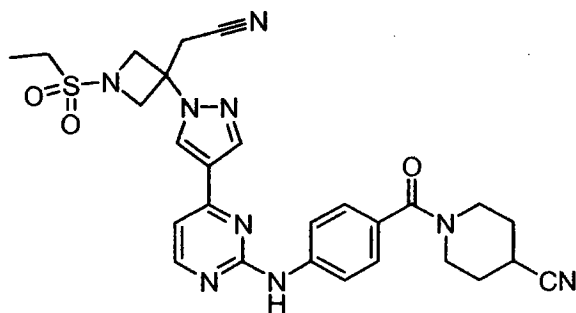
[1269]



[1270] 此化合物是根据实施例 251 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氰基哌啶盐酸盐代替 4-羟基哌啶。LCMS(M+H) 467.4。

[1271] 实施例 319 :1-{4-[4-{1-[3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-吡唑-4-基}嘧啶-2-基}氨基]苯甲酰基}哌啶-4-甲腈

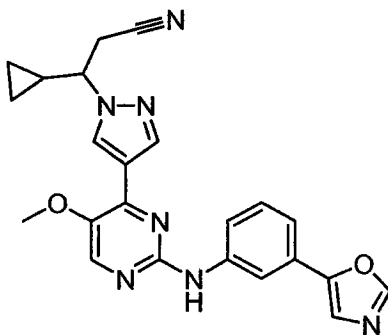
[1272]



[1273] 此化合物是根据实施例 255 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氰基哌啶盐酸盐代替吗啉。LCMS(M+H) 560.4。

[1274] 实施例 320 :3-环丙基-3-[4-(5-甲氧基-2-{{3-(1,3-噁唑-5-基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

[1275]



[1276] 步骤 1. 3-[4-(2-氯-5-甲氧基咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环丙基丙腈

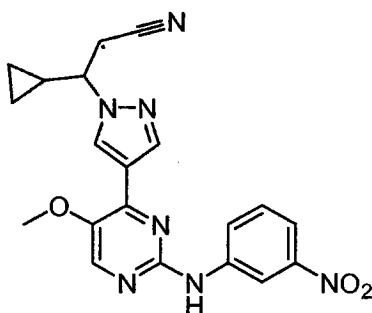
[1277] 将 2,4-二氯-5-甲氧基咪唑 (来自 Aldrich Chemicals, 1.47g, 0.00821mol)、3-环丙基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈 (来自实施例 177 步骤 1, 2.34g, 0.00815mol)、四(三苯膦)钯(0) (0.6g, 0.0005mol) 和磷酸钾 (5.2g, 0.025mol) 在 1,4-二噁烷 (20mL, 0.3mol) 和水 (2mL, 0.1mol) 中的混合物在 100℃ 下加热过夜。冷却至室温后, 将该混合物用 AcOEt 稀释, 用水、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 洗脱使用 0 至 60%, 得到需要的产物 (580mg, 23.43%)。LCMS (M+H) 304.3。

[1278] 步骤 2. 3-环丙基-3-[4-(5-甲氧基-2-[(3-(1,3-噁唑-5-基)苯基)氨基]咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

[1279] 将 3-[4-(2-氯-5-甲氧基咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环丙基丙腈 (20mg, 0.00008mol)、3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺 (18.1mg, 0.000113mol) 和对甲苯磺酸 (11mg, 0.000064mol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (0.5mL, 0.006mol) 中的混合物回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释, 在 RP-HPLC 上以 pH10 纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (游离碱)。LCMS (M+H) 428.1。

[1280] 实施例 321: 3-环丙基-3-[4-(5-甲氧基-2-[(3-硝基苯基)氨基]咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

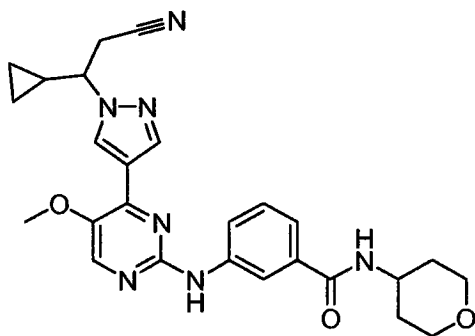
[1281]



[1282] 将 3-[4-(2-氯-5-甲氧基咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环丙基丙腈 (来自实施例 320 步骤 1, 60mg, 0.0002mol)、间硝基苯胺 (40.9mg, 0.000296mol) 和对甲苯磺酸 (29mg, 0.00017mol) 的混合物在干燥的 1,4-二噁烷 (1mL, 0.02mol) 中的溶液回流过夜。将该混合物用乙腈和水稀释, 在 RP-HPLC 上以 pH 10 纯化, 得到需要的产物为外消旋混合物 (游离碱)。LCMS (M+H) 406.2。

[1283] 实施例 323: 3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-甲氧基咪唑-2-基}氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

[1284]



[1285] 步骤 1. 3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-甲氧基咪唑-2-基}氨基)苯甲酸

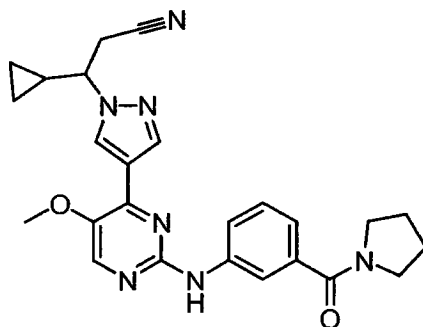
[1286] 将 3-[4-(2-氯-5-甲氧基咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环丙基丙腈 (来自实施例 320 步骤 1, 250mg, 0.00082mol)、3-氨基苯甲酸 (169mg, 0.00123mol) 和对甲苯磺酸 (120mg, 0.00070mol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (5mL, 0.07mol) 中的混合物回流过夜, 然后冷却至室温。滤出不溶物质。将该过滤物蒸发至干燥, 得到粗制产物 (330mg, 99.14%)。LCMS (M+H) 405.3。

[1287] 步骤 2. 3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-甲氧基咪唑-2-基}氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

[1288] 向 3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-甲氧基咪唑-2-基}氨基)苯甲酸 (30mg, 0.00007mol)、四氢-2H-吡喃-4-胺 (7.5mg, 0.000074mol) 和苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸酯 (39mg, 0.000089mol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL, 0.006mol) 中的混合物中加入 N,N-二异丙基乙胺 (31 μL, 0.00018mol)。使反应在室温下搅拌 1h, 用水猝灭, 在 HPLC 上纯化, 得到需要的产物为非对映异构体混合物 (游离碱)。LCMS (M+H) 488.2。

[1289] 实施例 324 : 3-环丙基-3-[4-(5-甲氧基-2-[[3-(吡咯烷-1-基)羰基]苯基]氨基)咪唑-4-基]-1H-吡唑-1-基]丙腈

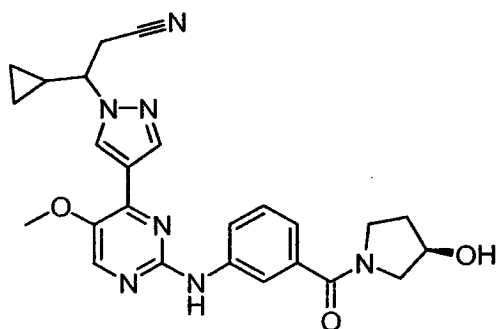
[1290]



[1291] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以外消旋混合物制备的, 其中使用吡咯烷代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS (M+H) 458.3。

[1292] 实施例 325 : 3-环丙基-3-(4-{2-[[3-((3R)-3-羟基吡咯烷-1-基)羰基]苯基]氨基}-5-甲氧基咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

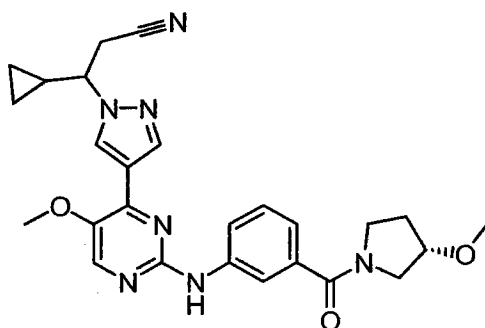
[1293]



[1294] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3R)-3-吡咯烷醇代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H) 474. 3。

[1295] 实施例 326 :3-环丙基-3-(4-{5-甲氧基-2-[(3-{[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]羰基}苯基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-1-基)丙腈

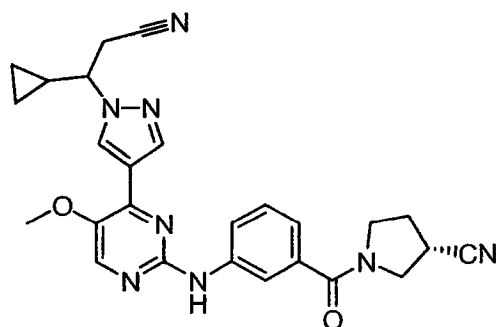
[1296]



[1297] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3S)-3-甲氧基吡咯烷盐酸盐代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H) 488. 3。

[1298] 实施例 327 : (3S)-1-[3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-甲氧基嘧啶-2-基}氨基)苯甲酰基]吡咯烷-3-甲腈

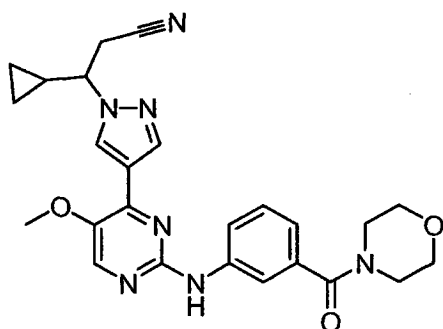
[1299]



[1300] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以非对映异构体混合物制备的,其中使用 (3S)-3-氰基吡咯烷代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H) 483. 2。

[1301] 实施例 328 :3-环丙基-3-[4-(5-甲氧基-2-{[3-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

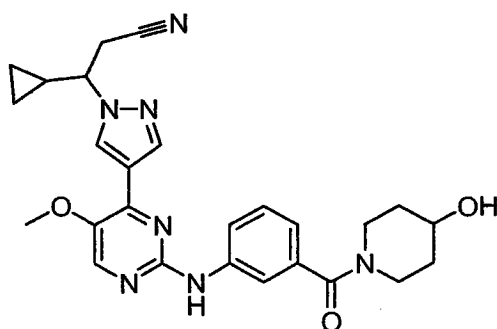
[1302]



[1303] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用吗啉代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H) 474. 3。

[1304] 实施例 329 :3-环丙基-3-{4-[2-({3-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基]苯基}氨基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基}丙腈

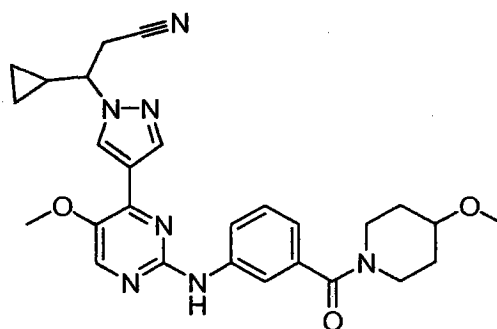
[1305]



[1306] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-羟基哌啶代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H) 488. 3。

[1307] 实施例 330 :3-环丙基-3-{4-[5-甲氧基-2-({3-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]苯基}氨基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基}丙腈

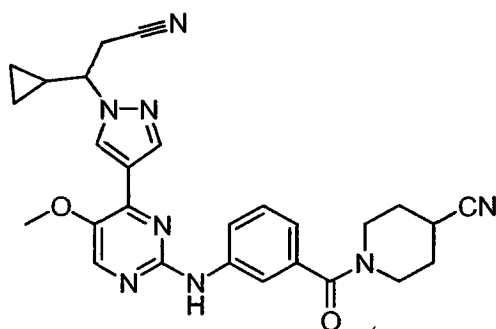
[1308]



[1309] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-甲氧基哌啶盐酸盐代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H) 502. 3。

[1310] 实施例 331 :1-[3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-甲氧基嘧啶-2-基}氨基)苯甲酰基]哌啶-4-甲腈

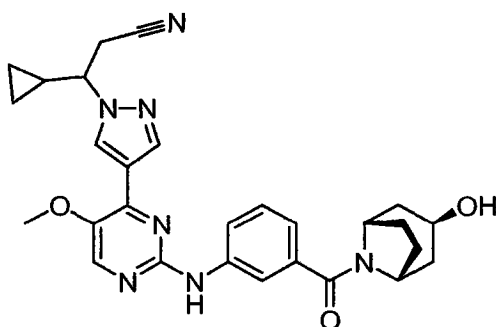
[1311]



[1312] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 4-氰基哌啶盐酸盐代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H)497.2。

[1313] 实施例 332 :3-环丙基-3-(4-{2-[3-[(3-桥)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]羰基}苯基)氨基]-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

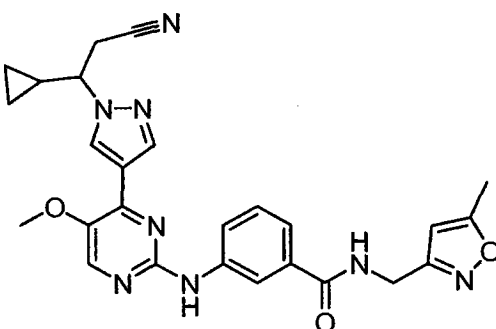
[1314]



[1315] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用(3-桥)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇盐酸盐代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H)514.1。

[1316] 实施例 333 :3-({4-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-甲氧基嘧啶-2-基}氨基)-N-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]苯甲酰胺

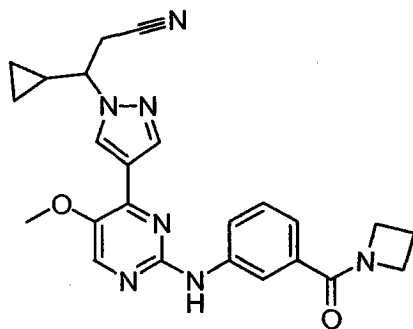
[1317]



[1318] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用 5-甲基-3-异噁唑甲胺代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H)499.1。

[1319] 实施例 334 :3-[4-(2-{3-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯基}氨基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基]-3-环丙基丙腈

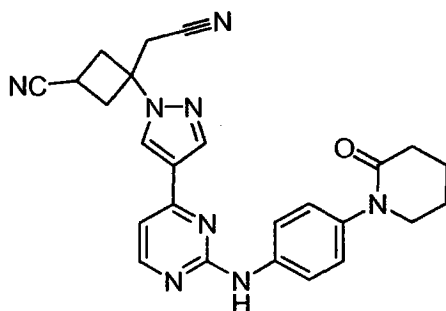
[1320]



[1321] 此化合物是根据实施例 323 所述操作法以外消旋混合物制备的,其中使用氮杂环丁烷盐酸盐代替四氢-2H-吡喃-4-胺。LCMS(M+H)444.1。

[1322] 实施例 336 :3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

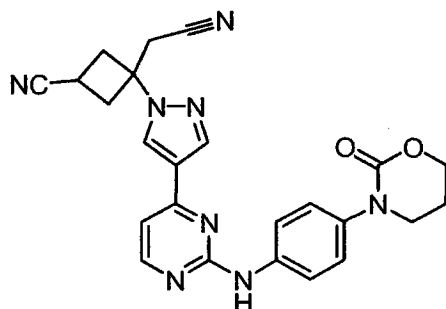
[1323]



[1324] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 248 所述操作法制备的,其中使用 1-(4-氨基苯基)-2-哌啶酮代替步骤 5 中的 4-吗啉-4-基苯胺。第一峰保留时间 1.315min, LCMS(M+H)453.3。第二峰保留时间 1.340, LCMS(M+H)453.3。

[1325] 实施例 337 :3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(2-氧代-1,3-氧杂氮杂环己烷-3-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

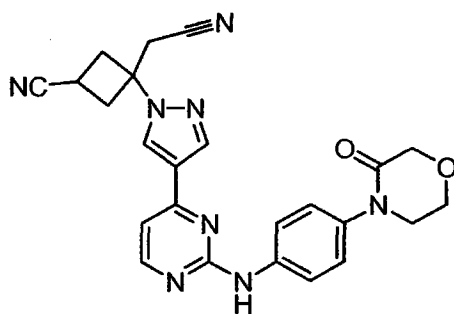
[1326]



[1327] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 248 所述操作法制备的,其中使用 3-(4-氨基苯基)-1,3-氧杂氮杂环己烷-2-酮代替步骤 5 中的 4-吗啉-4-基苯胺。第一峰保留时间 1.196min, LCMS(M+H)455.2。第二峰保留时间 1.231, LCMS(M+H)455.2。

[1328] 实施例 338 :3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

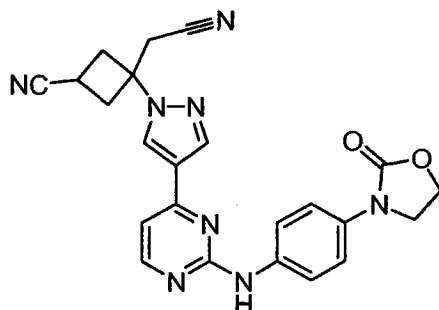
[1329]



[1330] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 248 所述操作法制备的, 其中使用 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮代替步骤 5 中的 4-吗啉-4-基苯胺。第一峰保留时间 1.205min, LCMS (M+H) 455.3。第二峰保留时间 1.238, LCMS (M+H) 455.3。

[1331] 实施例 339 :3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{{4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

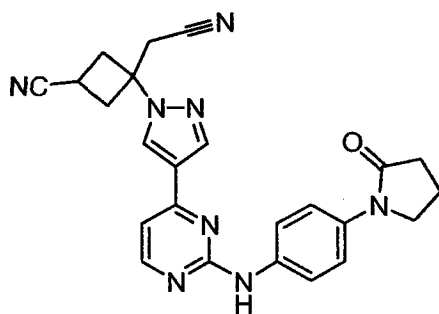
[1332]



[1333] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 248 所述操作法制备的, 其中使用 3-(4-氨基苯基)-2-噁唑烷酮代替步骤 5 中的 4-吗啉-4-基苯胺。第一峰保留时间 1.271min, LCMS (M+H) 441.1。第二峰保留时间 1.294min, LCMS (M+H) 441.1。

[1334] 实施例 340 :3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{{4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

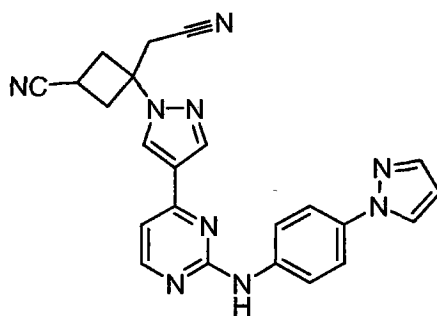
[1335]



[1336] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 248 所述操作法制备的, 其中使用 1-(4-氨基苯基)-2-吡咯烷酮代替步骤 5 中的 4-吗啉-4-基苯胺。第一峰保留时间 1.434min, LCMS (M+H) 439.4。第二峰保留时间 1.467, LCMS (M+H) 439.4。

[1337] 实施例 341 :3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{{4-(1H-吡唑-1-基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

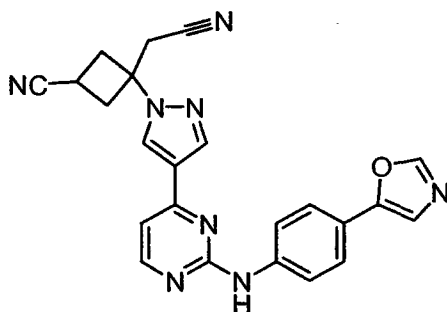
[1338]



[1339] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 248 所述操作法制备的, 其中使用 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺代替步骤 5 中的 4-吗啉-4-基苯胺。第一峰保留时间 1.683min, LCMS (M+H) 422.4。第二峰保留时间 1.718min, LCMS (M+H) 422.4。

[1340] 实施例 342 : 3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(1,3-噁唑-5-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

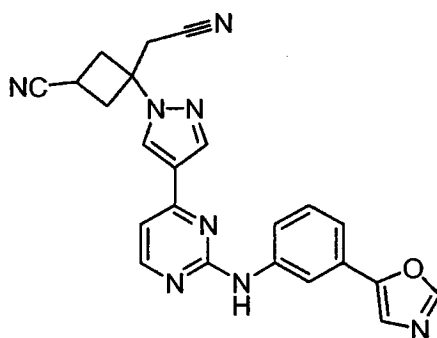
[1341]



[1342] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 248 所述操作法制备的, 其中使用 4-(5-噁唑基)-苯胺代替步骤 5 中的 4-吗啉-4-基苯胺。第一峰保留时间 1.592min, LCMS (M+H) 423.4。第二峰保留时间 1.720min, LCMS (M+H) 423.3。

[1343] 实施例 343 : 3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[3-(1,3-噁唑-5-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

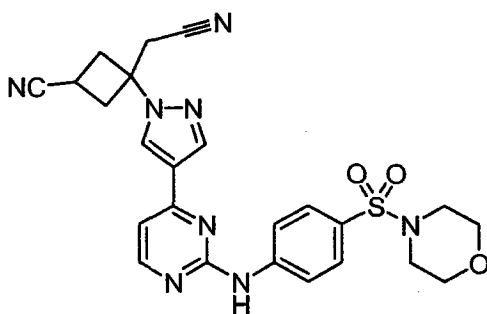
[1344]



[1345] 标题化合物的顺式 - 和反式 - 异构体是根据实施例 248 所述操作法制备的, 其中使用 3-(5-噁唑基)-苯胺代替步骤 5 中的 4-吗啉-4-基苯胺。第一峰保留时间 1.670min, LCMS (M+H) 423.4。第二峰保留时间 1.703min, LCMS (M+H) 423.3。

[1346] 实施例 344 : 3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

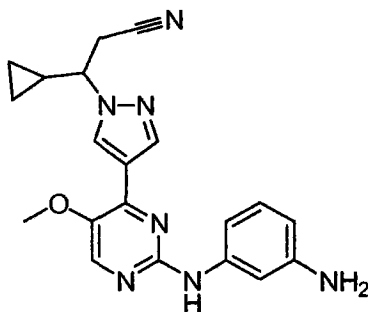
[1347]



[1348] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 248 所述操作法制备的,其中使用 4-(4-吗啉基磺酰基)-苯胺代替步骤 5 中的 4-吗啉-4-基苯胺。第一峰保留时间 1.747min, LCMS (M+H) 505.3。第二峰保留时间 1.782min, LCMS (M+H) 505.3。

[1349] 实施例 345 :3-(4-{2-[(3-氨基苯基)氨基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

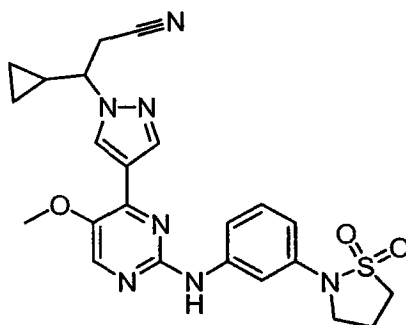
[1350]



[1351] 将 3-环丙基-3-(4-{5-甲氧基-2-[(3-硝基苯基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-1-基)丙腈(来自实施例 321, 0.010g, 0.000025mol) 在 2mL 的 MeOH 中的混合物在 10% Pd/C 存在下、在氢气瓶压力下氢化 2h。滤出催化剂后,将滤液蒸发至干燥,得到需要的产物为外消旋混合物(8mg, 86.39%)。LCMS (M+H) 376.1。

[1352] 实施例 346 :3-环丙基-3-[4-(2-[[3-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)苯基]氨基]-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

[1353]



[1354] 步骤 1. 3-氯-N-(3-(4-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

[1355] 向 3-(4-{2-[(3-氨基苯基)氨基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈(根据实施例 345 制备, 8.0mg, 0.000021mol) 在 1,4-二噁烷(0.1mL, 0.002mol) 中的混合物中加入三乙胺(0.02mL, 0.0001mol), 接着加入 3-氯丙烷-1-磺酰氯(0.0039mL, 0.000032mol)。使反应在室温下搅拌 1h, 用 1N HCl 猝灭。将该混合物用 EtOAc 萃取, 再分

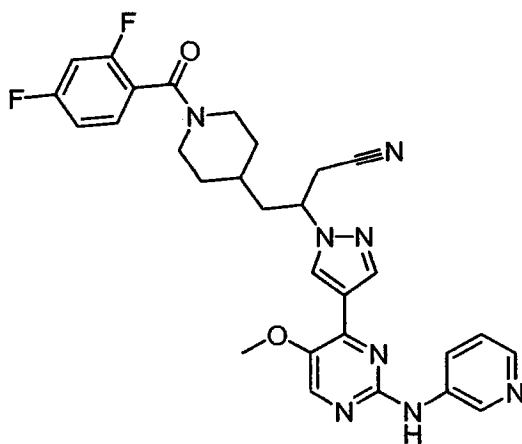
离有机层。将合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,蒸发至干燥,得到需要的磺酰化中间体。

[1356] 步骤 2. 3-环丙基-3-[4-(2-{[3-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)苯基]'-氨基}-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

[1357] 将以上制备的粗制产物溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.066mL, 0.00086mol) 和三乙胺 (0.03mL, 0.0002mol) 中。将反应混合物在 80°C 下加热过夜。冷却至室温之后,使该混合物蒸发至干燥。使该残余物在 RP-HPLC 上以 pH 10 纯化,得到需要的产物为外消旋混合物(游离碱)。LCMS(M+H) 480.3。

[1358] 实施例 347: 4-[1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基]-3-{4-[5-甲氧基-2-(吡唑-3-基氨基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基}丁腈

[1359]



[1360] 步骤 1. 4-{2-[4-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氰基丙基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1361] 向 2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶 (0.967g, 0.00540mol) 和 4-{3-氰基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(来自实施例 1 步骤 3, 2.00g, 0.00450mol) 在 1,4-二噁烷 (40mL, 0.5mol) 中的混合物中加入 1M 碳酸钠 (0.954g, 0.00900mol) 在水 (8.99mL, 0.499mol) 中的溶液和四(三苯膦)钯(0) (0.4g, 0.0003mol)。使反应混合物在 100°C 下加热过夜。冷却至室温后,使该混合物用 EtOAc 稀释,用水、盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,浓缩。将残余物在硅胶上纯化,洗脱使用 0 至 80% EtOAc/己烷,得到需要的产物 (1.59g, 76.64%)。LCMS(M+Na) 483.4。

[1362] 步骤 2. 3-(4-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(哌啶-4-基)丁腈

[1363] 将 4-{2-[4-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-氰基丙基}哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.030g, 0.000065mol) 和 0.5mL 的 TFA 的混合物在室温下搅拌 1h。蒸发至干燥后,该残余物直接用于下一步骤。

[1364] 步骤 3. 3-(4-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-4-(1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基)丁腈

[1365] 向以上制备的 TFA 盐和二氯甲烷 (0.5mL, 0.008mol) 的混合物中加入 2,4-二氟苯甲酰氯 (9.99 μL , 0.0000814mol), 接着加入三乙胺 (0.027mL, 0.00020mol)。使反应混合物在室温下搅拌 1h,用碳酸氢钠水溶液猝灭,再用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用水、

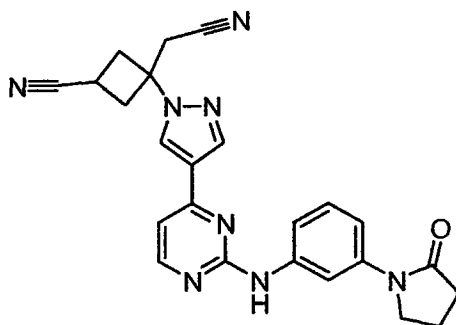
盐水洗涤, $MgSO_4$ 干燥, 再蒸发至干燥。该残余物未经进一步纯化即直接用于下一步骤。
LCMS (M+H) 501. 3。

[1366] 步骤 4. 4-[1-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基]-3-{4-[5-甲氧基-2-(吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基]丁腈

[1367] 使粗制的胺(来自步骤 3)、对甲苯磺酸一水合物(0.0105g, 0.0000553mol) 和 2-吡啶胺(0.00919g, 0.0000976mol) 溶解于 0.5mL 的二噁烷, 并在 100℃ 下加热 5h。将反应混合物在 pH 2 下进行 RP-HPLC, 得到所需产物的外消旋混合物, 为 TFA 盐。LCMS (M+H) 559. 4。

[1368] 实施例 348 :3-(氰基甲基)-3-[4-(2-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]环丁烷甲腈

[1369]



[1370] 标题化合物的顺式-和反式-异构体是根据实施例 248 所述操作法制备的, 其中使用 1-(3-氨基苯基)-2-吡咯烷酮(来自 Matrix Scientific) 代替步骤 5 中的 4-吗啉-4-基苯胺。第一峰保留时间 1.526min, LCMS (M+H) 439. 3。第二峰保留时间 1.575min, LCMS (M+H) 439. 3。

[1371] 选择的实施例的 NMR 数据表:

[1372]

实施例	^1H NMR(400MHz) δ (ppm)
5 (CD ₃ OD)	8.63(1H, d, J = 9.6Hz), 8.28(1H, s), 8.20(1H, d, J = 6.4Hz), 7.59(2H, d, J = 8.8Hz), 7.40(1H, m), 7.23(3H, m), 7.06(2H, m), 4.85(1H, m), 4.58(1H, m), 3.92(4H, m), 3.48(1H, m), 3.45(4H, m), 3.08(3H, m), 2.77(1H, m), 2.17(1H, m), 1.81(2H, m), 1.34 ~ 1.20(4H, m).
24 (CD ₃ OD)	8.58(1H, s), 8.31(1H, s), 8.20(1H, d, J = 6.4Hz), 7.60(2H, m), 7.25(3H, m), 4.54(1H, m), 3.92(4H, m), 3.79(1H, m), 3.66(1H, m), 3.37(4H, m), 3.22(2H, m), 2.80(3H, s), 2.76(1H, dt, J = 2.4 和 12.0Hz), 2.63(1H, dt, J = 2.4 和 12.0Hz), 2.13(1H, m), 1.98(1H, d, J = 12.8), 1.42 ~ 1.33(2H, m), 1.27(1H, m).
25 (CD ₃ OD)	8.54(1H, s), 8.26(1H, s), 8.19(1H, d, J = 6.0Hz), 7.74(2H, m), 7.65(1H, m), 7.59(4H, m), 7.22(3H, m), 4.48(1H, m), 3.92(4H, m), 3.84(1H, m), 3.73(1H, m), 3.36(4H, m), 3.15(2H, m), 2.29(1H, m), 2.16(1H, m), 1.90(2H, m), 1.35(2H, m), 1.22(1H, m).
29 (CD ₃ OD)	8.61(1H, s), 8.28(1H, d, J = 5.6Hz), 8.21(1H, s), 7.57(2H, m), 7.02(1H, d, J = 5.6 Hz), 6.98(2H, m), 3.84(2H, m), 3.67(2H, m), 3.31(2H, s), 3.10(6H, m), 3.01(2H, t, J = 11.2Hz), 2.85(2H, d, J = 14.8Hz), 2.39(1H, m), 2.19(2H, m), 1.00(2H, m), 0.93(2H, m).
35 (CD ₃ OD)	8.59(1H, s), 8.27(1H, s), 8.18(1H, d, J = 6.4Hz), 7.58(2H, d, J = 8.8Hz), 7.23(3H, m), 4.46(1H, dt, J = 4.0 和 10.0Hz), 3.91(4H, m), 3.33(4H, m), 3.22 ~ 3.08(2H, m), 2.51(1H, m), 1.94(1H, m), 1.74 ~ 1.53(4H, m), 1.38(2H, m), 1.21(1H, m).

42 (CD ₃ OD)	8.63(1H, s), 8.28(1H, s), 8.21(1H, d, J = 6.4Hz), 7.60(2H, d, J = 8.8Hz), 7.22(3H, m), 4.84(1H, m), 3.92(4H, m), 3.70(1H, m), 3.64(1H, m), 3.35(4H, m), 3.08(2H, m), 2.95(2H, q, J = 7.2Hz), 2.69(1H, dt, J = 2.4 和 12.0Hz), 2.16(1H, m), 1.93(1H, m), 1.80(1H, m), 1.58(1H, m), 1.26(3H, t, J = 7.2Hz), 1.72 ~ 1.17(4H, m).
55 (CD ₃ OD)	8.59(1H, s), 8.25(1H, s), 8.19(1H, d, J = 6.0Hz), 7.69(1H, d, J = 2.4Hz), 7.59(2H, d, J = 8.8Hz), 7.24(2H, d, J = 8.8Hz), 7.20(1H, d, J = 6.0Hz), 6.59(1H, d, J = 2.4Hz), 4.83(1H, m), 3.92(4H, m), 3.91(3H, s), 3.73(1H, m), 3.66(1H, m), 3.53(4H, m), 3.06(2H, m), 2.33(2H, t, J = 12.4Hz), 2.11(1H, m), 1.91(1H, m), 1.76(1H, m), 1.55(1H, m), 1.30(2H, m), 1.00(1H, m).
93 (CD ₃ OD)	8.81(1H, s), 8.31(1H, s), 8.25(1H, d, J = 6.0Hz), 7.64(2H, d, J = 8.8Hz), 7.27(2H, d, J = 8.8Hz), 7.23(1H, d, J = 6.0Hz), 4.60(2H, d, J = 9.2Hz), 4.32(2H, d, J = 9.2Hz), 3.93(4H, m), 3.58(2H, s), 3.38(4H, m), 2.65(1H, m), 1.10(4H, m).
94 (CD ₃ OD)	8.85(1H, s), 8.53(1H, d, J = 2.0Hz), 8.33(1H, s), 8.21(1H, d, J = 6.4Hz), 7.60(2H, d, J = 8.8Hz), 7.27(3H, m), 6.85(1H, d, J = 2.0Hz), 4.38(1H, d, J = 15.6Hz), 4.00(1H, d, J = 15.6Hz), 3.92(4H, m), 3.41(1H, m), 3.36(4H, m), 3.21(1H, m), 3.16(2H, s), 2.84(2H, m), 2.23(2H, m).
101 (CD ₃ OD)	8.60(1H, s), 8.35(1H, s), 8.06(1H, s), 7.68(2H, m), 7.31(2H, m), 4.47(1H, dt, J = 3.2 和 9.6Hz), 4.02(3H, s), 3.95(4H, m), 3.41(4H, m), 3.22 ~ 3.07(2H, m), 2.51(1H, m), 1.93(1H, m), 1.73 ~ 1.54(4H, m), 1.39(2H, m), 1.22(1H, m).

122 (CD ₃ OD)	8.46(1H, s), 8.38(1H, d, J = 5.2Hz), 8.20(1H, s), 7.87(2H, d, J = 8.8Hz), 7.54(2H, d, J = 8.8Hz), 7.10(1H, d, J = 5.2Hz), 4.43(1H, dt, J = 4.4 和 10.4Hz), 3.59(4H, m), 3.14(2H, m), 2.51(1H, m), 1.99(2H, m), 1.92(2H, m), 1.55(4H, m), 1.45 ~ 1.23(4H, m).
124 (CD ₃ OD)	8.45(1H, s), 8.38(1H, d, J = 5.2Hz), 8.20(1H, s), 7.87(2H, dd, J = 2.0 和 7.2Hz), 7.41(2H, dd, J = 2.0 和 7.2Hz), 7.09(1H, d, J = 5.2Hz), 4.43(1H, dt, J = 10.0 和 1.1 Hz), 4.17(1H, m), 3.89(1H, m), 3.80(1H, m), 3.32(2H, m), 3.13(2H, m), 2.50(1H, m), 1.93(3H, m), 1.74 ~ 1.23(9H, m).

[1373]

132 (CD ₃ OD)	8.58(1H, s), 8.41(1H, s), 8.30(2H, m), 8.21(1H, s), 7.57(1H, m), 7.52(1H, s), 7.42(1H, m), 7.39(1H, m), 4.47(1H, m), 4.03(3H, s), 3.16(2H, m), 2.51(1H, m), 1.92 ~ 1.22(8H, m).
171 (CD ₃ OD)	8.57(1H, s), 8.26(1H, s), 8.17(1H, d, J = 6.0Hz), 7.58(2H, d, J = 9.2Hz), 7.23(3H, m), 4.65(1H, m), 3.92(4H, m), 3.34(4H, m), 3.03(2H, m), 2.97(1H, m), 2.20(1H, m), 1.94 ~ 1.81(5H, m).
177 (CD ₃ OD)	8.63(1H, s), 8.28(1H, s), 8.17(1H, d, J = 6.4Hz), 7.57(2H, d, J = 9.2Hz), 7.24(2H, d, J = 9.2Hz), 7.23(1H, d, J = 6.4Hz), 3.96(1H, m), 3.91(4H, t, J = 5.2Hz), 3.34(4H, t, J = 5.2Hz), 3.27(2H, m), 1.50(1H, m), 0.84(1H, m), 0.66(1H, m), 0.57(1H, m), 0.48(1H, m).
212 第1 异构体 (CD ₃ OD)	8.81(1H, s), 8.31(1H, s), 8.18(1H, d, J = 6.4Hz), 7.59(2H, d, J = 9.2Hz), 7.29(1H, d, J = 6.4Hz), 7.23(2H, d, J = 9.2Hz), 5.73(1H, s), 4.67(1H, m), 3.91(4H, t, J = 4.8Hz), 3.33(4H, t, J = 4.8Hz), 3.10(2H, s), 2.79(2H, m), 2.30(3H, s), 2.18 ~ 2.06(4H, m), 1.61(2H, m).
212 第2 异构体 (CD ₃ OD)	8.77(1H, s), 8.29(1H, s), 8.19(1H, d, J = 6.2Hz), 7.57(2H, m), 7.27(1H, d, J = 6.2 Hz), 7.21(2H, m), 5.82(1H, s), 4.73(1H, m), 3.90(4H, br s), 3.21(4H, br s), 3.09(2H, s), 2.59(2H, m), 2.33(3H, s), 2.08(4H, m), 1.74(2H, m).

213 (CD ₃ OD)	8.56(1H, s), 8.33(1H, d, J = 6.0Hz), 8.26(1H, s), 7.81(2H, d, J = 8.8Hz), 7.50(2H, d, J = 8.8Hz), 7.24(1H, d, J = 6.0Hz), 4.46(1H, dt, J = 3.6 和 9.6Hz), 3.71(8H, m), 3.22 ~ 3.07(2H, m), 3.51(1H, m), 1.93(1H, m), 1.74 ~ 1.54(4H, m), 1.39(2H, m), 1.23(1H, m).
221 (CD ₃ OD)	8.57(1H, s), 8.32(1H, d, J = 6.0Hz), 8.26(1H, s), 7.80(2H, d, J = 8.8Hz), 7.48(2H, d, J = 8.4Hz), 7.25(1H, d, J = 6.0Hz), 4.46(1H, dt, J = 4.4 和 10.0Hz), 4.01(1H, m), 3.61(1H, m), 3.54(1H, m), 3.44(1H, m), 3.37(3H, s), 3.22 ~ 3.07(3H, m), 2.51(1H, m), 1.93(3H, m), 1.74 ~ 1.54(6H, m), 1.38(2H, m), 1.23(1H, m).
225 (CD ₃ OD)	8.57(1H, s), 8.33(1H, d, J = 6.0Hz), 8.27(1H, s), 7.81(2H, d, J = 8.8Hz), 7.63(2H, d, J = 8.8Hz), 7.26(1H, d, J = 6.0Hz), 4.66(1H, dt, J = 4.0 和 10.0Hz), 3.91(1H, m), 3.82(2H, m), 3.71(1H, m), 3.22 ~ 3.08(3H, m), 2.51(1H, m), 2.32(2H, m), 1.93(1H, m), 1.73 ~ 1.54(4H, m), 1.39(2H, m), 1.22(1H, m).
226 (CD ₃ OD)	8.56(1H, s), 8.33(1H, d, J = 5.6Hz), 8.26(1H, s), 7.81(2H, dd, J = 1.6 和 8.8Hz), 7.59(2H, dd, J = 1.6 和 8.8Hz), 7.23(1H, d, J = 5.6Hz), 4.46(1H, dt, J = 4.4 和 10.0 Hz), 3.68(3H, s), 3.68(1H, m), 3.57(1H, m), 3.14(2H, m), 2.51(1H, m), 2.12(2H, m), 1.94(2H, m), 1.74 ~ 1.54(6H, m), 1.39(2H, m), 1.23(1H, m).
227 (CD ₃ OD)	8.53(1H, s), 8.36(1H, d, J = 6.0Hz), 8.25(1H, s), 7.86(4H, m), 7.23(1H, d, J = 6.0 Hz), 4.46(1H, dt, J = 10.0 和 4.0Hz), 4.15(1H, m), 3.59(1H, br d, J = 12.8Hz), 3.40(1H, m), 3.14(4H, m), 2.89(3H, s), 2.51(1H, m), 2.25(2H, br d, J = 12.8Hz), 1.92(3 H, m), 1.74 ~ 1.54(4H, m), 1.40(2H, m), 1.23(1H, m).

248 第 1 异构体 (CD ₃ OD)	8.74(1H, s), 8.31(1H, s), 8.20(1H, d, J = 6.4Hz), 7.61(2H, d, J = 8.8Hz), 7.25(3H, m), 3.92(4H, m), 3.40(2H, s), 3.36(4H, m), 3.17(3H, m), 3.00(2H, m).
248 第 2 异构体 (CD ₃ OD)	8.77(1H, s), 8.30(1H, s), 8.22(1H, d, J = 6.4Hz), 7.61(1H, d, J = 6.4Hz), 7.25(3H, m), 3.92(4H, m), 3.47(1H, m), 3.40(2H, s), 3.36(4H, m), 3.18(2H, m), 2.96(2H, m).
251 (CD ₃ OD)	8.48(1H, s), 8.38(1H, d, J = 5.2Hz), 8.20(1H, s), 7.87(2H, m), 7.40(2H, m), 7.10(1H, d, J = 5.2Hz), 4.18(1H, m), 3.90(2H, m), 3.80(1H, m), 3.26(4H, m), 1.91(2H, m), 1.51(3H, m), 0.83(1H, m), 0.66(1H, m), 0.57(1H, m), 0.50(1H, m).
253 (CD ₃ OD)	8.60(1H, s), 8.32(1H, d, J = 6.0Hz), 8.26(1H, s), 7.78(2H, d, J = 8.8Hz), 7.60(2H, d, J = 8.8Hz), 7.26(1H, d, J = 6.0Hz), 3.95(1H, m), 3.58(4H, td, J = 6.8 和 18.8Hz), 3.27(2H, m), 1.96(4H, m), 1.50(1H, m), 0.84(1H, m), 0.66(1H, m), 0.58(1H, m), 0.49(1H, m).

[1374]

254 (CD ₃ OD)	8.60(1H, s), 8.34(1H, d, J = 5.6Hz), 8.27(1H, s), 7.99(2H, d, J = 8.4Hz), 7.79(2H, d, J = 8.4Hz), 7.28(1H, d, J = 5.6Hz), 4.85(1H, m), 4.12(1H, m), 3.98(3H, m), 3.53(2H, m), 3.26(1H, m), 1.91(2H, m), 1.69(2H, m), 1.51(1H, m), 0.85(1H, m), 0.66(1H, m), 0.58(1H, m), 0.49(1H, m).
255 (CD ₃ OD)	8.67(1H, s), 8.40(1H, d, J = 5.2Hz), 8.27(1H, s), 7.88(2H, m), 7.44(2H, m), 7.13(1H, d, J = 5.2Hz), 4.60(2H, d, J = 9.2Hz), 4.26(2H, J = 9.2Hz), 3.70(8H, m), 3.57(2H, s), 3.03(2H, q, J = 7.2Hz), 1.36(3H, t, J = 7.4Hz).
258 (CD ₃ OD)	8.67(1H, s), 8.41(1H, d, J = 5.2Hz), 8.27(1H, s), 7.86(2H, d, J = 8.8Hz), 7.54(2H, d, J = 8.8Hz), 7.13(1H, d, J = 5.2Hz), 4.60(2H, d, J = 9.6Hz), 4.26(2H, d, J = 9.6Hz), 3.58(4H, m), 3.57(2H, s), 3.16(2H, q, J = 7.6Hz), 1.98(2H, m), 1.92(2H, m), 1.36(3H, t, J = 7.6Hz).
259 (CD ₃ OD)	8.67(1H, s), 8.42(1H, d, J = 5.6Hz), 8.27(1H, s), 7.85(4H, m), 7.15(1H, d, J = 5.6Hz), 4.59(2H, d, J = 9.6Hz), 4.27(2H, d, J = 9.6Hz), 4.00(1H, m), 3.57(2H, s), 3.34 ~ 3.13(6H, m), 1.90(1H, m), 1.65(1H, m), 1.36(3H, t, J = 7.2Hz), 1.29(2H, m).
260 (CD ₃ OD)	8.49(1H, s), 8.38(1H, d, J = 4.8Hz), 8.20(1H, s), 7.88(2H, m), 7.43(2H, m), 7.10(1H, d, J = 5.2Hz), 3.94(1H, m), 3.70(8H, m), 3.26(2H, m), 1.50(1H, m), 0.84(1H, m), 0.66(1H, m), 0.57(1H, m), 0.49(1H, m).

263 (CD ₃ OD)	8.48(1H, s), 8.38(1H, d, J = 5.2Hz), 8.20(1H, s), 7.87(2H, d, J = 8.4Hz), 7.40(2H, d, J = 8.4Hz), 7.10(1H, d, J = 5.2Hz), 4.0(1H, br s), 3.94(1H, m), 3.75(1H, br s), 3.53(1H, m), 3.42(1H, br s), 3.37(3H, s), 3.26(2H, m), 1.92(2H, br s), 1.59(2H, br s), 1.49(1H, m), 1.29(1H, d, J = 6.8Hz), 0.83(1H, m), 0.65(1H, m), 0.56(1H, m), 0.49(1H, m).
265 (CD ₃ OD)	8.63(1H, s), 8.30(1H, d, J = 6.0Hz), 8.29(1H, s), 7.60(2H, m), 7.63(2H, m), 7.32(1H, d, J = 6.0Hz), 3.97(1H, m), 3.68(4H, m), 3.55(1H, m), 3.29(3H, s), 3.27(2H, m), 2.18 ~ 1.98(2H, m), 1.50(1H, m), 0.85(1H, m), 0.65(1H, m), 0.58(1H, m), 0.49(1H, m).
266 (DMSO-d ₆)	9.80(1H, s), 8.56(1H, s), 8.45(1H, d, J = 5.2Hz), 8.23(1H, s), 7.88(2H, d, J = 8.8Hz), 7.50(2H, m), 7.16(2H, d, J = 8.8Hz), 4.96(1H, dd, J = 30.4和3.2Hz), 4.26(1H, br d, J = 30.6Hz), 4.03(1H, m), 3.63(1H, m), 3.55(1H, m), 3.48(1H, m), 3.28(2H, t, J = 8.0Hz), 1.90(1H, m), 1.79(1H, m), 1.39(1H, m), 0.70(1H, m), 0.52(2H, m), 0.43(1H, m)
276 (CD ₃ OD)	8.71(1H, s), 8.40(2H, d, J = 5.6Hz), 8.29(1H, s), 7.87(2H, d, J = 8.4Hz), 7.59(2H, d, J = 8.4Hz), 7.19(2H, d, J = 5.6Hz), 4.60(2H, d, J = 9.2Hz), 4.26(2H, d, J = 9.2Hz), 3.94 ~ 3.70(5H, m), 3.58(2H, s), 3.16(2H, q, J = 7.2Hz), 1.36(3H, t, J = 7.2Hz).
277 (CD ₃ OD)	8.74(1H, s), 8.37(1H, d, J = 5.6Hz), 8.30(1H, s), 7.82(2H, m), 7.58(2H, m), 7.22(1H, d, J = 5.6Hz), 4.59(2H, d, J = 9.6Hz), 4.26(2H, d, J = 9.6Hz), 3.69(4H, m), 3.59(1H, m), 3.58(3H, s), 3.38(2H, s), 3.16(2H, q, J = 7.5Hz), 2.10(2H, m), 1.36(3H, t, J = 7.6Hz).

290 第 1 异构体 (CD ₃ OD)	8.59(1H, s), 8.40(1H, d, J = 5.2Hz), 8.25(1H, s), 7.87(2H, m), 7.55(2H, m), 7.13(1H, d, J = 5.2Hz), 3.78 ~ 3.52(3H, m), 3.48(2H, m), 3.38(2H, s), 3.35(1H, m), 3.18(2H, m), 2.97(2H, m), 2.02(1H, m), 1.30(1H, m).
290 第 2 异构体 (CD ₃ OD)	8.63(1H, s), 8.40(1H, d, J = 5.2Hz), 8.25(1H, s), 7.86(2H, m), 7.55(2H, dd, J = 6.8 和 8.4Hz), 7.12(1H, d, J = 5.2Hz), 3.80 ~ 3.43(6H, m), 3.94(2H, m), 3.38(2H, s), 3.34(1H, m), 2.01(2H, m), 1.26(1H, m).
293 第 1 异构体 (CD ₃ OD)	8.59(1H, s), 8.39(1H, d, J = 5.6Hz), 8.25(1H, s), 7.89(2H, d, J = 8.8Hz), 7.45(2H, d, J = 8.8Hz), 7.14(1H, d, J = 5.6Hz), 3.77(4H, m), 3.48(1H, t, J = 8.8Hz), 3.39(2H, s), 3.19(2H, m), 2.97(2H, m), 2.83(4H, m), 2.58(3H, s).
293 第 2 异构体 (CD ₃ OD)	8.63(1H, s), 8.40(2H, d, J = 5.2Hz), 8.25(1H, s), 7.88(2H, d, J = 8.4Hz), 7.44(2H, d, J = 8.4Hz), 7.13(1H, d, J = 5.2Hz), 3.73(4H, m), 3.47(1H, m), 3.38(2H, s), 3.34(2H, m), 2.95(2H, m), 2.70(4H, m), 2.49(3H, s).

[1375]

295 第 1 异构体 (CD ₃ OD)	8.58(1H, s), 8.39(1H, d, J = 5.2Hz), 8.25(1H, s), 7.87(2H, d, J = 8.8Hz), 7.41(2H, d, J = 8.8Hz), 7.13(1H, d, J = 5.2Hz), 3.54 ~ 3.35(6H, m), 3.38(3H, s), 3.37(2H, s), 3.18(2H, m), 2.97(2H, m), 1.93(1H, m), 1.61(1H, m), 1.25(2H, m).
295 第 2 异构体 (CD ₃ OD)	8.63(1H, s), 8.39(1H, d, J = 5.2Hz), 8.25(1H, s), 7.87(2H, m), 7.40(2H, m), 7.12(1H, d, J = 5.2Hz), 3.51(1H, m), 3.45(2H, m), 3.40(1H, m), 3.38(3H, s), 3.33(2H, s), 3.32(2H, m), 3.25(2H, m), 2.95(2H, m), 1.92(1H, m), 1.60(1H, m), 1.26(2H, m).
296 第 1 异构体 (CD ₃ OD)	8.59(1H, s), 8.40(1H, d, J = 5.2Hz), 8.25(1H, s), 7.87(2H, d, J = 8.4Hz), 7.54(2H, d, J = 8.4Hz), 7.13(1H, d, J = 5.2Hz), 3.75 ~ 3.56(3H, m), 3.47(1H, m), 3.38(3H, s), 3.22(2H, s), 3.18(2H, m), 2.98(2H, m), 2.10(2H, m), 1.22(2H, m).
296 第 2 异构体 (CD ₃ OD)	8.63(1H, s), 8.40(1H, d, J = 5.2Hz), 8.25(1H, s), 7.87(2H, d, J = 8.4Hz), 7.54(2H, d, J = 8.4Hz), 7.13(1H, d, J = 5.2Hz), 3.72 ~ 3.45(6H, m), 3.38(3H, s), 3.34(1H, m), 3.27(2H, s), 2.95(2H, m), 2.10(2H, m), 1.25(1H, m).
297 第 1 异构体 (CD ₃ OD)	8.59(1H, s), 8.40(1H, d, J = 5.2Hz), 8.25(1H, s), 7.89(2H, d, J = 8.0Hz), 7.57(2H, d, J = 8.8Hz), 7.14(1H, d, J = 5.2Hz), 3.93 ~ 3.73(4H, m), 3.50 ~ 3.43(2H, m), 3.38(2H, s), 3.19(2H, m), 2.97(2H, m), 1.25(2H, m).
297 第 2 异构体 (CD ₃ OD)	8.63(1H, s), 8.40(1H, d, J = 5.2Hz), 8.25(1H, s), 7.88(2H, d, J = 8.4Hz), 7.56(2H, d, J = 8.4Hz), 7.13(1H, d, J = 5.2Hz), 3.81(3H, m), 3.47(2H, m), 3.38(2H, s), 3.36(1H, m), 3.26(2H, m), 2.95(2H, m), 1.27(2H, m).

308 (DMSO-d ₆)	9.24(1H, s), 8.44(1H, s), 8.29(1H, d, J = 5.2Hz), 8.14(1H, s), 7.61(2H, d, J = 8.8 Hz), 6.96(1H, d, J = 5.2Hz), 6.85(2H, d, J = 8.8Hz), 4.47(1H, m), 3.81(1H, dd, J = 11.6 和 3.2Hz), 3.70(1H, dd, J = 11.6 和 3.2Hz), 3.67(4H, m), 3.28(1H, m), 3.23 ~ 3.06(4H, m), 2.97(4H, m), 2.01(1H, m), 1.62(1H, m), 1.17(2H, m), 0.82(1H, br d, J = 12.4Hz).
309 (DMSO-d ₆)	9.78(1H, s), 8.50(1H, s), 8.41(2H, d, J = 5.2Hz), 8.20(1H, s), 8.06(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.85(2H, d, J = 8.8Hz), 7.76(2H, d, J = 8.8Hz), 7.12(1H, d, 7.6Hz), 4.50(1H, m), 3.93(1H, m), 3.82(3H, m), 3.71(1H, dd, J = 11.6 和 5.8Hz), 3.31(2H, m), 3.24 ~ 3.07(5H, m), 2.03(1H, m), 1.67(3H, m), 1.51(2H, qd, J = 13.2 和 4.8Hz), 1.18(2H, m), 0.83(1H, br d, J = 12.4Hz).
310 (DMSO-d ₆)	9.75(1H, s), 8.50(1H, s), 8.40(1H, d, J = 4.8Hz), 8.20(1H, s), 7.83(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46(2H, d, J = 8.8Hz), 7.10(1H, d, J = 4.8Hz), 4.49(1H, m), 3.82(1H, dd, J = 16.2 和 2.8Hz), 3.71(1H, dd, J = 11.6 和 2.8Hz), 3.40(4H, m), 3.24 ~ 3.07(4H, m), 2.03(1H, m), 1.77(4H, m), 1.63(1H, br d, J = 12.0Hz), 1.18(2H, m), 0.88 ~ 0.82(2H, m).
312 (DMSO-d ₆)	9.74(1H, s), 8.50(1H, s), 8.40(1H, d, J = 5.2Hz), 8.20(1H, s), 7.83(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29(2H, d, J = 8.4Hz), 7.10(1H, d, J = 5.2Hz), 4.74(1H, d, J = 3.6Hz), 4.49(1H, m), 3.82(1H, dd, J = 11.2 和 2.4Hz), 3.71(1H, d, J = 11.2 和 2.4Hz), 3.67(2H, m), 3.23 ~ 3.07(7H, m), 2.03(1H, m), 1.64(3H, m), 1.27(2H, m), 1.18(2H, m), 0.83(1H, br d, J = 12.0Hz).

336 第 1 异构体 (DMSO-d ₆)	9.62(1H, s), 8.72(1H, s), 8.44(1H, d, J = 5.2Hz), 8.24(1H, s), 7.79(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15(3H, m), 3.55(3H, m), 3.33(2H, s), 3.08(2H, m), 2.82(2H, m), 2.36(2H, t, J = 6.8Hz), 1.82(4H, m).
336 第 2 异构体 (DMSO-d ₆)	9.56(1H, s), 8.71(1H, s), 8.39(1H, d, J = 5.2Hz), 8.20(1H, s), 7.74(2H, d, J = 9.2 Hz), 7.10(3H, m), 3.49(3H, m), 3.40(2H, s), 3.10(2H, m), 2.84(2H, m), 2.30(2H, t, J = 6.4Hz), 1.78(4H, m).
347 (DMSO-d ₆)	9.31(1H, t, J = 2.0Hz), 9.24(1H, dd, J = 6.0 和 1.2Hz), 8.92(1H, d, J = 14.4Hz), 8.81(1H, s), 8.55(1H, d, J = 2.8Hz), 7.89(1H, m), 7.82(1H, m), 7.41(1H, m), 7.34(1H, m), 7.15(1H, m), 6.88(1H, br s), 4.92(1H, m), 4.42(1H, m), 4.34(1H, m), 4.18(3H, s), 3.28(1H, m), 3.16(2H, m), 2.89(1H, m), 2.65(1H, m), 2.02(1H, m), 1.92(1H, m), 1.74(2H, m), 1.23(1H, m), 1.06(2H, m).
348	9.61(1H, s), 8.94(1H, s), 8.80(1H, m), 8.44(1H, d, J = 5.2Hz), 8.34(1H, s), 7.24(2H,

[1376]

第 1 异构体 (DMSO-d ₆)	m), 7.18(1H, d, J = 5.2Hz), 7.01(1H, d, J = 7.2Hz), 3.85(2H, t, J = 7.2Hz), 3.57(1H, dd, J = 8.8 和 8.8Hz), 3.33(2H, s), 3.14(2H, m), 2.83(2H, m), 2.54(2H, t, J = 7.6 Hz), 2.07(2H, m).
348 第 2 异构体 (DMSO-d ₆)	9.56(1H, s), 8.93(1H, s), 8.77(1H, m), 8.38(1H, d, J = 5.2Hz), 8.30(1H, s), 7.19(2H, m), 7.12(1H, d, J = 5.2Hz), 6.95(1H, d, J = 7.6Hz), 3.80(2H, t, J = 7.2Hz), 3.49(1H, m), 3.27(2H, s), 3.16(2H, m), 2.85(2H, m), 2.48(2H, t, J = 7.6Hz), 2.02(2H, m).

[1377] 实施例 A: 体外 JAK 激酶分析

[1378] 根据以下 Park et al, Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104 中描述的体外分析, 针对 JAK 靶的抑制活性测试本发明化合物。使用杆状病毒在昆虫细胞中表达具有 N-末端 His 标记的人 JAK1(a. a. 837-1142), JAK2(a. a. 828-1132) 和 JAK3(a. a. 781-1124) 的催化域, 再纯化。JAK1、JAK2 或 JAK3 的催化活性是通过测定生物素化肽的磷酸化来分析

的。该磷酸化肽是通过均时解析荧光法 (homogenous time resolved fluorescence, HTRF) 检测的。针对每种激酶在反应物中测定化合物的 IC₅₀, 所述反应物含有酶、ATP 和 500nM 肽, 在含有 100mM NaCl、5mM DTT 和 0.1mg/mL (0.01%) BSA 的 50mM Tris (pH 7.8) 缓冲溶液中。反应中的 ATP 浓度, JAK1 为 90 μM, Jak2 为 30 μM, JAK3 为 3 μM。使反应在室温下进行 1hr, 然后用 20 μL 的 45mM EDTA、300nM SA-APC、6nM Eu-Py20 的分析缓冲溶液 (Perkin Elmer, Boston, MA) 中止。与铕抗体结合进行 40 分钟, 再在 Fusion 读板器 (Perkin Elmer, Boston, MA) 中测定 HTRF 信号。一些上述化合物根据此分析法测试。针对任一个上述 JAK 靶, 具有 100 μM 或更少的 IC₅₀ 的化合物被认为是有活性的。

[1379] 激酶分析法的 IC₅₀ 数据表

[1380]

实施例	JAK-2	17	<100	33	<100	49	<100
	IC₅₀ (nM)	18	<100	34	<100	50	<100
1	<100	19	<100	35	<100	51	<100
2	<100	20	<100	36	<100	52	<100
3	<100	21	<100	37	<100	53	<100
4	<100	22	<100	38	<100	54	<100
5	<100	23	<100	39	<100	55	<100
6	<100	24	<100	40	<100	56	<100
7	<100	25	<100	41	<100	57	<100
8	<100	26	<100	42	<100	58	<100
11	<100	27	<100	43	<100	59	<100
12	<100	28	<100	44	<100	60	<100
13	<100	29	<100	45	<100	61	<100
14	<100	30	<100	46	<100	62	<100
15	<100	31	<100	47	<100	63	<100
16	<100	32	<100	48	<100	64	<100

[1381]

65	<100	114	<100	163	<100	213	<100
66	<100	115	<100	164	<100	214	<100
67	<100	116	<100	165	<100	215	<100
68	<100	117	<100	166	<100	216	<100
69	<100	118	<100	167	<100	217	<100
70	<100	119	-	168	<100	218	<100
71	<100	120	<100	169	-	219	<100
72	<100	121	<100	170	-	220	<100
73	<100	122	<100	171	<100	221	<100
74	<100	123	<100	172	-	222	<100
75	<100	124	<100	173	<100	223	<100
76	<100	125	<100	174	<100	224	<100
77	<100	126	<100	175	<100	225	<100
78	<100	127	<100	176	<100	226	<100
79	<100	128	<100	177	<100	227	<100
80	<100	129	<100	178	<100	228	<100
81	<100	130	<100	179	<100	229	<100
82	<100	131	<100	180	<100	230	<100
83	<100	132	<100	181	<100	231	<100
84	<100	133	<100	182	<100	232	<100
85	<100	134	<100	183	<100	233	<100
86	<100	135	<100	184	<100	234	<100
87	<100	136	<100	185	<100	235	<100
88	<100	137	<100	186	<100	236	<100
89	<100	138	<100	187	<100	237	<100
90	<100	139	<100	188	<100	238	<100
91	<100	140	<100	189	<100	239	<100
92	>100	141	<100	190	<100	240	<100
93	<100	142	<100	191	-	241	<100
94	<100	143	<100	192	<100	242	<100
95	<100	144	<100	193	<100	243	<100
96	<100	145	<100	194	<100	244	<100
97	<100	146	<100	195	<100	245	<100
98	<100	147	<100	196	<100	246	<100
99	<100	148	<100	197	<100	247	<100
100	-	149	<100	199	<100	248	<100
101	<100	150	<100	200	<100	249	-
102	<100	151	<100	201	<100	250	-
103	<100	152	<100	202	<100	251	<100
104	<100	153	<100	203	<100	252	<100
105	<100	154	<100	204	<100	253	<100
106	<100	155	<100	205	<100	254	<100
107	<100	156	<100	206	<100	255	<100
108	<100	157	<100	207	<100	256	<100
109	<100	158	<100	208	<100	257	<100
110	<100	159	<100	209	<100	258	<100
111	<100	160	<100	210	<100	259	<100
112	<100	161	<100	211	<100	260	<100
113	<100	162	<100	212	<100	261	<100

[1382]

262	<100	284	<100	306	<100	329	<100
263	<100	285	-	307	<100	330	<100
264	<100	286	-	308	<100	331	<100
265	<100	287	<100	309	<100	332	<100
266	<100	288	<100	310	<100	333	<100
267	<100	289	<100	311	<100	334	<100
268	<100	290	<100	312	<100	336	<100
269	<100	291	<100	313	<100	337	<100
270	<100	292	<100	314	<100	338	<100
271	<100	293	<100	315	<100	339	<100
272	<100	294	<100	316	<100	340	<100
273	<100	295	<100	317	<100	341	<100
274	<100	296	<100	318	<100	342	<100
275	<100	297	<100	319	<100	343	<100
276	<100	298	<100	320	<100	344	<100
277	<100	299	<100	321	<100	345	-
278	<100	300	<100	323	<100	346	<100
279	<100	301	<100	324	<100	347	<100
280	<100	302	<100	325	<100	348	<100
281	<100	303	<100	326	<100		
282	<100	304	<100	327	<100		
283	<100	305	<100	328	<100		

[1383] 实施例 B:细胞分析

[1384] 根据至少一种以下细胞分析针对 JAK 靶的抑制活性测试一种或多种本发明化合物。

[1385] 为了生长,使依赖于细胞活素类以及由此 JAK/STAT 信号转导的癌细胞系在 RPMI 1640、10% FBS 和 1nG/mL 的适宜细胞活素中以 6000 细胞每孔辅板 (96 孔板格)。将化合物加至在 DMSO/ 介质 (最终浓度 0.2% DMSO) 中的细胞中,再在 37°C、5% CO₂ 孵育 72 小时。化合物对细胞存活力的作用使用 CellTiter-Glo Luminescent 细胞存活力分析 (Promega) 接着使用 TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA) 定量进行评价的。化合物的可能的脱靶作用 (off-target effect) 是使用非 -JAK 驱动细胞系用相同分析读数器平行测定的。具有 10 μM 或更少的 IC₅₀、具有针对 JAK 驱动增殖选择性的化合物被认为是有活性的。全部试验以双份进行。

[1386] 以上细胞系亦可用于检测化合物对 JAK 激酶或潜在的下流底物例如 STAT 蛋白、Akt、Shp2 或 Erk 的磷酸化的作用。这些试验可以在细胞因子因子整夜饥饿之后进行,接着与化合物短暂预孵育 (2 小时或更少),再进行 1 小时或更少的细胞因子刺激。然后从细胞中萃取蛋白,再通过类似于本领域训练的技术分析,包括西式印迹法或使用抗体的 ELISA,所述抗体可以区分磷酸化蛋白和总蛋白。这些试验可使用正常细胞或癌症细胞,以研究化合物对肿瘤细胞存活生物学或者对炎性疾病介质的活性。例如,就后者而言,例如 IL-6、IL-12、IL-23 或 IFN 的细胞因子可用于刺激 JAK 活化,导致 STAT 蛋白的磷酸化,并且可能会导致转录模式化 (通过阵列或 qPCR 技术评价) 或者蛋白例如 IL-17 的产生和 / 或分泌。化合物抑制这些细胞因子介导的作用的能力可使用本领域常规技术测定。

[1387] 本文的化合物在细胞模型上测试,该细胞模型设计用于评价它们抑制突变体 JAK 的效能和活性,例如在骨髓增生障碍中所见到的 JAK2V617F 突变体。这些试验通常使用血液系统的细胞因子依赖性细胞 (例如 BaF/3),在这些细胞中异位表达野生型或突变型

JAK 激酶 (James, C, et al. Nature 434 :1144-1148 ;Staerk, J., et al. J. Biol. Chem. 280 : 41893-41899)。终点包括化合物对细胞存活、增殖和磷酸化 JAK、STAT、Akt 或 Erk 蛋白的作用。

[1388] 已经或者可以针对它们抑制 T- 细胞增殖的活性来评价本文的某些化合物。例如可以考虑第二细胞因子 (例如 JAK) 驱动增殖分析的分析法, 以及免疫抑制或者免疫活化抑制的简化分析法。以下简述此试验是如何进行的。外周血单核细胞 (PBMC) 是从人全血样品使用 Ficol1 Hypaque 分离法制备的, T- 细胞 (级分 2000) 可从 PBMC 通过淘洗获得。新鲜分离的人 T- 细胞可以维持在培养介质中 (RPMI 1640, 补充 10% 胎牛血清、100U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素), 密度为 2×10^6 细胞 /ml, 37°C, 至多达 2 天。对于 IL-2 刺激的细胞增殖分析, 首先将 T- 细胞用终浓度为 10 μ g/mL 的植物凝集素 (PHA) 处理 72hr。用 PBS 洗涤一次之后, 将 6000 细胞 / 孔铺板到 96- 孔板, 再在培养介质中在 100U/mL 人 IL-2 (ProSpec-Tany TechnoGene ;Rehovot, Israel) 存在下用不同浓度的化合物处理。在 37°C 下将该板孵育 72h, 再使用 CellTiter-Glo Luminescent 试剂根据制造商建议的方案 (Promega ;Madison, WI) 评价增殖指数。

[1389] 实施例 C : 体内抗肿瘤效能

[1390] 本发明化合物可以在免疫缺陷小鼠的人肿瘤移植模型中进行评价。例如, INA-6 浆细胞瘤细胞系的致瘤突变体可以用于移植到 SCID 小鼠皮下 (Burger, R., et al. Hematol J. 2 :42-53, 2001)。然后将荷瘤动物随机分成药物或载剂治疗组, 可以通过任意数目的常规途径包括口服、i. p. 或使用植入泵连续输注来施用不同剂量的化合物。使用测径器经时跟踪肿瘤生长。此外, 可以在开始针对上述分析 (实施例 B) 治疗之后任何时间采集肿瘤样品, 以评价化合物对 JAK 活性和下游发信号途径的作用。此外, 化合物的选择性可以使用通过其它已知激酶 (例如 BCR-ABL1) 驱动的移植肿瘤模型例如 K562 肿瘤模型进行评价。

[1391] 实施例 D : 鼠科动物皮肤接触迟发性超敏感性应答测试

[1392] 还可针对它们在 T 细胞驱动的鼠科动物迟发性超敏感性测试模型中的效能测试本发明化合物。鼠科动物皮肤接触迟发型超敏感性 (DTH) 应答据认为是一种临床接触性皮炎以及其它 T- 淋巴细胞介导的皮肝免疫障碍例如银屑病的模型 (Immunol Today. 1998 Jan ;19(1) :37-44)。鼠科动物 DTH 具有银屑病的多种特征, 包括免疫浸润、伴有炎症细胞因子增加、以及角质化细胞过度增殖。此外, 临床上治疗银屑病有效的许多种药物亦是小鼠 DTH 应答的有效抑制剂 (Agents Actions. 1993Jan ;38(1-2) :116-21)。

[1393] 在第 0 和 1 天, 向它们剃过的腹部局部施用抗原 2,4- 二硝基 - 氟苯 (DNFB) 来使 Balb/c 小鼠致敏。在第 5 天, 使用工程千分卡测定耳的厚度。记录测定结果并且用作基线。然后将两种动物的耳均通过局部施用浓度 0.2%、总量 20 μ L (内耳 10 μ L, 外耳 10 μ L) 的 DNFB 来激发。激发后 24-72 小时, 再次测定耳。在两个致敏和激发期 (第 -1 天至第 7 天) 或者之前以及在整个激发期 (通常是第 4 至 7 天的下午) 给予测试化合物治疗。测试化合物 (不同浓度) 治疗是全身或者局部施用 (治疗耳是局部施用)。与无治疗情况下相比, 通过耳肿胀的减小来表征测试化合物的效能。引起 20% 或更多的减小的化合物被认为是有效的。在一些试验中, 对小鼠激发但不致敏 (阴性对照)。

[1394] 测试化合物的抑制作用 (抑制 JAK-STAT 途径的活性) 可通过免疫组织化学分析进行确证。JAK-STAT 途径的活化导致功能性转录因子的形成和易位。此外, 免疫细胞的流

入量和角质化细胞增殖增加亦将在耳中产生独特的表型变化,这是可以研究和定量的。使用与磷酸化 STAT3(克隆 58E12, Cell Signaling Technologies) 的特异性相互作用的抗体,将甲醛固定和石蜡包埋的耳切片(在 DTH 模型的激发期之后采集)进行免疫组织化学分析。将小鼠耳用测试化合物、载剂或地塞米松(临床有效的银屑病治疗法)治疗,或者在供比较的 DTH 模型中不用任何治疗。测试化合物和地塞米松可在质和量上产生类似的转录变化,并且测试化合物和地塞米松均可减少浸润细胞的数目。全身和局部施用测试化合物可产生抑制作用,即,减少浸润细胞的数目和抑制转录变化。

[1395] 实施例 E:体内抗炎活性

[1396] 本发明化合物可以或者已经在啮齿动物或非啮齿动物模型中进行评价,该模型设计用于复制简单或复杂的炎症应答。例如关节炎的啮齿动物模型可用于评价预防或治疗给予的化合物的治疗效果。这些模型包括但不限于小鼠或大鼠胶原诱导的关节炎、大鼠佐剂诱导的关节炎、和胶原抗体诱导的关节炎。自身免疫性疾病(包括但不限于多发性硬化、I 型糖尿病、葡萄膜视网膜炎(uveoretinitis)、甲状腺病(thyroiditis)、重症肌无力、免疫球蛋白肾病、心肌炎、气道过敏(哮喘)、狼疮或结肠炎)亦可用于评价本发明化合物的治疗效果。这些模型已大研究团体中建立并且是本领域技术人员熟知的(Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al., Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.)。

[1397] 实施例 F:基于 ABL1 和 T315I 细胞的分析

[1398] 可以将增殖和存活依赖于 ABL1 激酶的癌细胞系在 RPMI 1640 和 10% FBS 中以 3000 细胞/孔(96 孔板格)辅板。可以将化合物添加到在 DMSO/ 介质(终浓度 0.2% DMSO)的细胞中,再在 37°C、5% CO₂ 下孵育 72 小时。化合物对细胞存活力的作用是使用 CellTiter-Glo Luminescent 细胞存活力分析法(Promega)接着使用 TopCount(Perkin Elmer, Boston, MA) 定量进行评价的。ABL1- 依赖性细胞系可以包括天然依赖于 ABL1 活性的那些,或者设计依赖于 ABL1 活性的那些,或者设计依赖于 ABL1 活性的那些(例如 BaF/3 细胞)。后者可使用野生型 ABL1 或突变型 ABL1(例如 T315I ABL1)产生,从而可以评价化合物抑制 ABL1 激酶的不同突变体的活性。用相同的分析读数器,使用非 -ABL1 驱动力的细胞系平行测试化合物的潜在的脱靶作用。具有 IC₅₀ 为 10 μM 或更小并且针对 JAK 驱动增殖的选择性的化合物被认为是有效的。全部试验以双份或更多份进行。

[1399] 以上细胞系可用于测试化合物对磷酸化 of ABL1 和/或 ABL1 底物例如 STAT 蛋白、Akt、Erk 或 Crk1 的磷酸化的作用。在细胞与化合物孵育不同时间(通常为 10 分钟至 4 小时)之后进行这些试验,这取决于许多因素(例如感兴趣的磷-蛋白的半衰期)。然后从细胞中提取蛋白,再通过本领域技术人员熟知的技术分析,所述技术包括西式印迹法或者使用可区分磷酸化和总蛋白的抗体的 ELISA。这些试验可使用正常细胞或者癌细胞以评价化合物对癌细胞或正常细胞的活性。

[1400] 这些相同的细胞系可以用于检测以独特的或相同的化合物抑制 ABL 和 JAK 激酶的作用。例如,表达 BCR-ABL1 的 BaF/3 细胞(突变体或野生型)可用于评价化合物对由 ABL1- 激酶驱动的细胞的生长、存活和发信号的影响。然而,如果这些相同的细胞在活化 JAK 激酶的特异性细胞因子(例如 IL-3)存在下生长,则化合物的影响可以在 ABL 和 JAK 激酶

均会有助于肿瘤细胞存活力和增殖的的细胞中进行评价。

[1401] 实施例 G: ABL1 和 T315I ABL1 HTRF 分析

[1402] 可以如下文所述针对 ABL1 激酶（野生型和 T315I 突变型）的抑制活性测试本文描述的化合物。ABL1 激酶的催化域（残基 27 至 C- 末端）可是以 N- 末端 His 标记的并且通过杆状病毒在昆虫细胞中表达和纯化。它们可以以纯化形式购自 Upstate Cell Signaling Solutions。ABL1 和 T315I ABL1 催化 p28 的磷酸化。该磷酸化的 p28 可通过均时解析荧光法（HTRF）检测。可以针对各种激酶在反应物中测定化合物的 IC_{50} ，所述反应物含有：1-2nM ABL1 或 T315I ABL1、500nM 肽、35 μ M ATP（对于 ABL1）和 10 μ M ATP（对于 T315I ABL1）、在含有 50mM Tris 的 pH 7.8 分析缓冲溶液中的 2.0% DMSO、100mM NaCl、10mM $MgCl_2$ 、5mM DTT、0.6mg/mL BSA。反应通过在室温下进行一个半小时，并且可通过添加 20 μ L 另外的在分析缓冲溶液中的 50mM NaCl、0.4mg/mL BSA、45mMEDTA、200nM SA-APC、4nM Eu-Py20 来中止。可以将板在室温下孵育 40min，然而可以在读板器上测定 HTRF。

[1403] 其它激酶分析可以以类似方式进行，其中使用商业可得的激酶和底物和 / 或服务提供商例如 Invitrogen、Cerep 或 Upstate Biosciences 的合约。

[1404] 实施例 H: 体内抗肿瘤效能

[1405] 本发明化合物可以在有免疫能力的小鼠或者免疫缺陷的小鼠中的人肿瘤移植模型中进行评价。例如，已经用 BCR-ABL1（野生型或突变型）转化的 BaF/3 细胞系的致瘤突变体可以用于皮下或静脉移植 Balb/c 或 Balb/c nu/nu 小鼠。然后将荷瘤细胞的动物随机分为药物治疗组和载剂治疗组，可以通过任何数目的常规途径施用不同剂量的化合物，所述常规途径包括口服、i. p. 或使用植入泵连续输注。使用测径器经时跟踪瘤细胞生长（对于皮下接种），还可以跟踪动物存活（对于静脉接种）。此外，为了上述分析可以在治疗开始之后的任何时间采集瘤细胞样品，以评价化合物对激酶活性（JAK、ABL 或其它）和下游信号途径的作用。此外，可以使用异种移植瘤模型评价化合物的选择性，该型是通过其它‘脱靶’激酶驱动的。

[1406] 除了本文中所述那些外，根据前述说明书，本领域技术人员可理解本发明的各种改进形式。此类改进也意欲落入权利要求书的范围内。在本申请中引用的包括所有专利、专利申请和公开文献在内的各篇参考文献全文引入本文作为参考。