



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109311896 B

(45) 授权公告日 2021.08.24

- (21) 申请号 201780039336.0
(22) 申请日 2017.06.30
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 109311896 A
(43) 申请公布日 2019.02.05
(30) 优先权数据
 10-2016-0083050 2016.06.30 KR
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2018.12.24
(86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/KR2017/006980 2017.06.30
(87) PCT国际申请的公布数据
 W02018/004306 EN 2018.01.04
(73) 专利权人 株式会社大熊制药
 地址 韩国京畿道华城市乡南邑制药公园四
 街35-14
(72) 发明人 金仁宇 韩美玲 柳孜京 吴玗珠
 金知德 金男润 全善娥 李俊熙
 朴俊奭
- (74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有
 限公司 11270
 代理人 李雪 姚开丽
(51) Int.Cl.
 C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 403/12 (2006.01)
 C07D 403/14 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01)
 A61K 31/496 (2006.01)
(56) 对比文件
 CN 102482277 A, 2012.05.30
 WO 2015083028 A1, 2015.06.11
 CN 105732637 A, 2016.07.06
 CN 102066338 A, 2011.05.18
 CN 105073750 A, 2015.11.18
 Wenjun Zhou等, .Discovery of selective
 irreversible inhibitors for EGFR-T790M.
 《Bioorganic & Medicinal Chemistry
 Letters》.2010, 第638-643页, 尤其是Scheme 1.
 表1.

审查员 黄清昌

权利要求书11页 说明书135页

(54) 发明名称

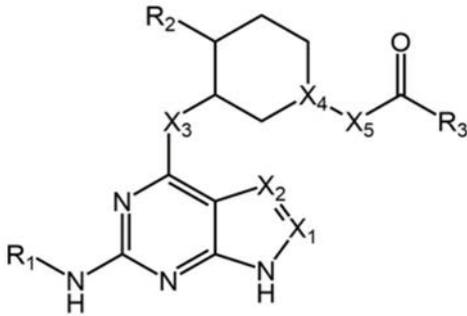
吡唑并嘧啶衍生物作为激酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及吡唑并嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐。根据本发明的化合物可以有效地用于预防或治疗与激酶抑制作用相关的疾病。

1. 一种由以下化学式1表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[化学式1]



在化学式1中,

R₁是苯并噻唑基、异噻唑基、异噁唑基,或吡唑基;

其中,R₁是未取代的,或者是被选自自由以下基团组成的组中的取代基取代的:未取代的或被C₁₋₄烷基取代的哌嗪基;未取代的或被C₁₋₄烷氧基取代的苄基;一个或两个未取代的或被吗啉代、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷氧基、氰基或-CONH(C₁₋₄烷基)取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;C₃₋₆环烷基;吗啉代;-CO-(吗啉代);吗啉代和卤素两者;-N(C₁₋₄烷基)₂;-NHCO(C₂₋₄烯基);-NHCO(吡咯烷基);未取代的或被-N(C₁₋₄烷基)₂取代的C₁₋₄烷氧基;C₆₋₁₀芳氧基;未取代的或被一个或两个C₁₋₄烷基取代的吡唑基;吡咯烷基;四氢吡喃基;和卤素,

R₂是氢、C₁₋₄烷基或卤素;

R₃是未取代的C₁₋₄烷基或被卤素取代的C₁₋₄烷基;未取代的C₂₋₆烯基或被一个或两个独立地选自自由氰基、C₃₋₆环烷基和-N(C₁₋₄烷基)₂组成的组中的取代基取代的C₂₋₆烯基;或未取代的C₂₋₄炔基或被C₃₋₆环烷基取代的C₂₋₄炔基,

X₁是CR₄或N,

其中,R₄是氢、C₁₋₄烷基或卤素;

X₂是CR₅,

其中,R₅是氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、卤素、氰基或C₁₋₄烷基硫基,

X₃是NR₆、O或S,

其中,R₆是氢或C₁₋₄烷基,

X₄是CH或N,并且

X₅是键或NH。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,

其中,R₁是:

未取代的苯并噻唑基;

被C₁₋₄烷基取代的异噻唑基;

未取代的异噁唑基或被C₁₋₄烷基取代的异噁唑基;或者

被以下基团取代的吡唑基:被C₁₋₄烷氧基取代的苄基;一个或两个未取代的C₁₋₄烷基或被吗啉代、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷氧基、氰基或-CONH(C₁₋₄烷基)取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;C₃₋₆环烷基;或四氢吡喃基。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R₂是氢、甲基或氟。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R₃是-CH₂Cl、-CH=CH₂、-

CH=CHCH₃、-C(CN)=CHCH(CH₃)₂、-C(CN)=CH(环戊基)、-C(CN)=CH(环丙基)、-C(CN)=CHC(CH₃)₃、-C(CN)=CHCH(CH₃)₂、-C≡CCH₃、-C≡CCH₂CH₃或-C≡C-(环丙基)。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X₁是CH或N。

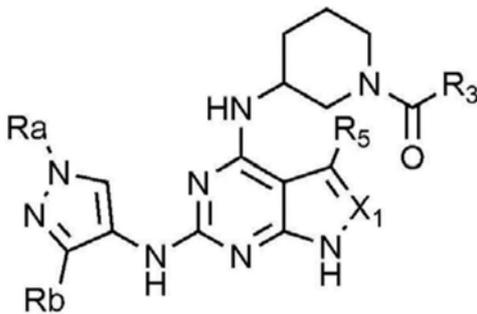
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X₂是CR₅,且R₅是氢、甲基、氟、氯、氰基或甲硫基。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X₃是NH、N(CH₃)、S或O。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X₄是N,且X₅是键,或者X₄是CH,且X₅是NH。

9. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,由化学式1表示的化合物由以下化学式1-3表示:

[化学式1-3]



在化学式1-3中,

X₁是CH或N,

Ra是未取代的苄基或被C₁₋₄烷氧基取代的苄基;未取代的C₁₋₄烷基或被吗啉代、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷氧基、氰基或-CONH(C₁₋₄烷基)取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;C₃₋₆环烷基;或四氢吡喃基,

Rb是氢或C₁₋₄烷基,

R₃是未取代的C₂₋₄烯基或被氰基或-N(C₁₋₄烷基)₂取代的C₂₋₄烯基;或C₂₋₄炔基,且

R₅是氢或卤素。

10. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,由化学式1表示的化合物选自以下化合物组成的组:

12) (R)-1-(3-(2-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

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

15) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

16) (R)-1-(3-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

17) (R)-1-(3-(2-(1-(2-甲氧乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

18) (R)-1-(3-(2-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-

4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

19) (R)-1-(3-(2-(1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

20) (R)-1-(3-(2-(1-(3-甲氧苄基)-1H-吡啶-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

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

22) (R)-1-(3-(2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

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

24) (R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-1H-吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺,

25) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮,

31) (R)-1-(3-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

32) (R)-1-(3-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

33) (R)-1-(3-(6-(1-乙基-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

34) (R)-1-(3-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

35) (R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1H-吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺,

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

38) (R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

39) (R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

40) (R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

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

44) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

45) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

- 46) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 47) (R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-3-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺,
- 48) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 49) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 50) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 51) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 52) (R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-3-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1H-吡唑-1-基)乙腈,
- 53) (R)-1-(3-(6-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基氨基)-3-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 54) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 55) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 56) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 57) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 58) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 59) (R)-1-(3-(3-氯-6-(异噁唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 60) (R)-2-(4-((4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺,
- 62) (R)-1-(3-((5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 63) (R)-1-(3-((5-氯-2-((1-异丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 64) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 65) (R)-1-(3-((6-((1-异丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- 66) (R)-1-(3-((6-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-

基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

67) (R)-1-(3-((6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

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

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

71) (R)-1-(3-((6-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

72) (R)-1-(3-((6-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

73) (R)-1-(3-((6-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

74) (R)-1-(3-((6-((1-(2-甲氧乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

75) (R)-1-(3-((2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

76) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

77) 1-((3S,4R)-3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

78) (R)-1-(3-((2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

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

81) (R)-1-(3-((2-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

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

83) (R)-1-(3-((5-氟-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

84) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

85) (R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

86) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

87) (R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

88) (R) -4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,

89) (R) -4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-2-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,

90) (R) -1-(3-((3-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

91) (R) -1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

92) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

93) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

94) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

95) (R) -1-(3-((5-氯-2-((1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

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

99) (R) -1-(3-((5-氯-2-((5-甲基异噁唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

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

101) (R) -1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

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

103) (R) -1-(3-((2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

104) (R) -1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

105) (R) -1-(3-((6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

106) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

107) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

108) (R) -1-(3-((3-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

109) (R) -1-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

110) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

111) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

112) (R)-1-(3-((6-((1-(叔丁基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-3-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

113) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-异丁基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

114) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

115) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

116) (R)-1-(3-((3-氯-6-(异噁唑-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

117) (R)-1-(3-(3-氯-6-(5-甲基异噁唑-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

118) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) (甲基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

119) (R)-1-(3-((3-氯-6-(异噁唑-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) (甲基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

120) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

121) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

122) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(2-(二乙氨基) 乙基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

123) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

124) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-异丁基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

125) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(3-甲氧苄基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

126) 2-(4-((4-(((3R,4R)-1-丙烯酰基-4-甲基哌啶-3-基) 氨基)-3-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基) 氨基)-1H-吡啶-1-基) 乙腈,

127) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

128) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

129) (R) -1- (3- ((6- ((1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3- (甲硫基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

130) (R) -1- (3- ((6- (异噁唑-4-基氨基) -3- (甲硫基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

131) (R) -1- (3- ((6- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3- (甲硫基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) (甲基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

132) 1- ((3R,4R) -3- ((6- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3- (甲硫基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

133) 1- ((3R,4R) -3- ((6- ((1- (2,2-二氟乙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) -3- (甲硫基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

134) 2- (4- ((4- (((3R,4R) -1-丙烯酰基-4-甲基哌啶-3-基) 氨基) -3- (甲硫基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基) 氨基) -1H-吡唑-1-基) 乙腈,

135) 1- ((3R,4R) -3- ((6- ((1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3- (甲硫基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

136) (R) -1- (3- ((5-氯-2- ((3-甲基异噁唑-5-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

144) (R) -1- (3- ((6- ((1- (1- (2,2,2-三氟乙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

145) (R) -1- (3- ((6- ((1- (2- (二乙氨基) 乙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

146) (R) -1- (3- ((6- (异噁唑-4-基氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

147) (R) -1- (3- ((3-氯-6- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氧基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

148) (R) -4- ((1-丙烯酰基哌啶-3-基) 氧基) -2- ((1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,

149) (R) -4- ((1-丙烯酰基哌啶-3-基) 氧基) -2- ((1- (2,2-二氟乙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,

150) (R) -4- ((1-丙烯酰基哌啶-3-基) 氧基) -2- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,

151) (R) -1- (3- ((2- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氧基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

153) (R) -1- (3- ((3-氯-6- ((1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氧基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

154) (R,E) -2- (3- ((3-氯-6- ((1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氧基) 哌啶-1-羰基) -3-环丙基丙烯腈,

155) (R,E) -2- (3- ((3-氯-6- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氧基) 哌啶-1-羰基) -3-环丙基丙烯腈,

156) (R,E) -4- ((1- (2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰) 哌啶-3-基) 氧基) -2- ((1-乙基-1H-吡

唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,

157) (R,E)-4-((1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)氧基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,

158) (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,

159) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

160) (E)-2-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,

161) (E)-2-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,

162) (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,

163) (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈,

164) (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,

165) (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环戊基丙烯腈,

166) (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,

167) (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,

168) (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,

169) (E)-2-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,

170) (E)-2-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,

171) (R,E)-3-环丙基-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈,

172) (R,E)-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,

173) (R,E)-3-环丙基-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)丙烯腈,

174) (R,E)-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,

175) (R,E)-3-环丙基-2-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈,

176) (R,E)-3-环丙基-2-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)丙烯腈,

177) (R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,

178) (R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,

179) (R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]噻啉-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,

180) (R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]噻啉-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,

181) (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,

182) (R,E)-3-环丙基-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈,

183) 2-氯-1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮,

184) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

185) (R)-1-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

186) (R)-1-(3-((6-((1-异丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

187) (R)-1-(3-((6-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

188) (R)-1-(3-((6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

189) (R)-1-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

190) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

191) (R)-1-(3-((6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

192) (R)-1-(3-((6-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,和

193) 1-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啉-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

11. 一种用于预防或治疗炎性疾病、增殖性疾病、免疫介导的疾病,或肿瘤的药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1~10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中,所述免疫介导的疾病是自身免疫疾病。
13. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中,所述增殖性疾病是过度增殖性疾病。
14. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中,所述肿瘤是癌症。

吡唑并嘧啶衍生物作为激酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及具有激酶抑制活性的吡唑并嘧啶衍生物、其制备方法及其用途。

背景技术

[0002] 蛋白激酶是催化其他蛋白的特定残基磷酸化的酶，并且在将细胞外信号转导至细胞核的信号转导途径中起重要作用。此外，它涉及体内的各种疾病。在炎性疾病、自身免疫疾病、增殖性疾病或过度增殖性疾病和/或免疫介导的疾病的发病或发展中，有各种证据表明T细胞(或T淋巴细胞)和B细胞(或B淋巴细胞)起到重要作用。

[0003] Janus激酶(下文称为“JAK”)是细胞质蛋白酪氨酸激酶，其在调节淋巴-造血系统中的细胞功能中起关键作用。已知细胞因子在调节炎症、免疫和正常细胞功能中起重要作用，并且JAK通过酪氨酸磷酸化激活STAT(信号转导和转录激活因子)蛋白，以提供细胞因子的快速信号传导途径。已知JAK/STAT信号传导与过敏；哮喘；自身免疫疾病(例如移植排斥、类风湿性关节炎、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化等)；实体癌；血癌(例如白血病、淋巴瘤等)有关。

[0004] JAK家族分为四种成员：JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。JAK家族的成员彼此配对以介导来自各种细胞因子的信号。它包括与造血生长因子信号传导相关的JAK2和JAK1，并且TYK2和JAK2的组合对于干扰素信号传导是重要的并且有助于宿主耐受。JAK2可诱导贫血、血小板减少、白细胞减少，特别是当它参与造血生长因子信号传导并引起过度抑制时。

[0005] 据发现，JAK1、JAK2和TYK2的表达是广泛分布的，而JAK3的表达局限于淋巴细胞，并且与IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21受体的成员的常见 γ 链的信号传导有关，特别是与IL-2家族的常见 γ 链有关。一旦细胞因子结合，受体就会在附近携带相邻的JAK3，这会诱导 β -链C-末端的自身磷酸化。结果，它引起STAT蛋白的激活，这是将信号重新传递到细胞核的重要步骤。JAK3通过该过程控制各种细胞因子的信号通路。这使得JAK3成为免疫抑制的有吸引力的靶标。

[0006] B细胞在自身免疫和/或炎性疾病的发展中起重要作用。减少B细胞的基于蛋白质的治疗剂(例如Rituxan)在自身抗体诱导的炎性疾病(例如类风湿性关节炎)中是有效的。因此，在B细胞活化中起作用的蛋白激酶抑制剂是用于治疗B细胞介导的疾病的有用治疗剂，例如用于产生自身抗体。

[0007] 通过B细胞受体(BCR)的信号转导调节各种B细胞应答，包括增殖和分化成成熟的抗体生成细胞。BCR是B细胞活性的重要调节元件，并且异常的信号转导可导致致病性自身抗体的形成，其引起多种自身免疫和/或炎性疾病以及失调的B细胞的增殖。

[0008] 布鲁顿酪氨酸激酶(下文中，称为“BTK”)是B细胞的发育、活化、信号传导和存活的重要调节剂。BTK参与通过将各种细胞外配体与其细胞表面受体结合而启动的信号转导途径。在连接B细胞抗原受体(BCR)后，通过蛋白酪氨酸激酶Lyn和Syk的一致作用，BTK的活性是诱导磷脂酶C- γ 2介导的钙动员所必需的。因此，抑制BTK可以是阻断B细胞介导的疾病发病过程的有用治疗方法。

[0009] 如上所述,Janus激酶和基于TEC的激酶在参与炎症疾病、自身免疫疾病、增殖性疾病或过度增殖性疾病和免疫介导的疾病的发展的T细胞和/或B细胞的活化中起重要作用。因此,有效抑制这些疾病的物质的开发可用作相关治疗剂。可以治疗和预防的疾病的具体实例包括癌症、移植排斥、多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、牛皮癣、哮喘、过敏性皮炎、特应性皮炎、湿疹、I型糖尿病、糖尿病并发症、溃疡性结肠炎、克罗恩病(Crohn's disease)、自身免疫性甲状腺疾病、全身性脱毛、干燥综合征(Sjogren's syndrome)等。

[0010] 目前,JAK3激酶抑制剂托法替尼(CP-690550)(辉瑞公司)已被批准并用于治疗类风湿性关节炎。此外,BTK激酶抑制剂依鲁替尼(PCI-32765)(Pharmacoclics公司)处于临床阶段,但在临床病例中已报道了严重的副作用,如皮疹和腹泻。因此,需要开发一种更稳定和有效的抑制JAK和/或BTK的物质(参见,Nat Rev Rheumatol.2009Jun 5(6)317-24;Expert Opin Investig Drugs.2014Aug 23(8)1067-77;Drug Discov Today 2014Aug 19(8)1200-4;W02002/096909;W02010-009342)。

[0011] 因此,本发明人发现了一种具有优异抑制活性的新化合物作为激酶抑制剂,从而完成了本发明。具体地,本发明的化合物显示出对JAK和/或BTK的亲合力。属于本发明的化合物本身主要具有激酶抑制活性,但不排除在吸收到体内后通过特殊的身体环境或代谢过程的产物显示出作为有效药剂的药理作用的可能性。

发明内容

[0012] 技术问题

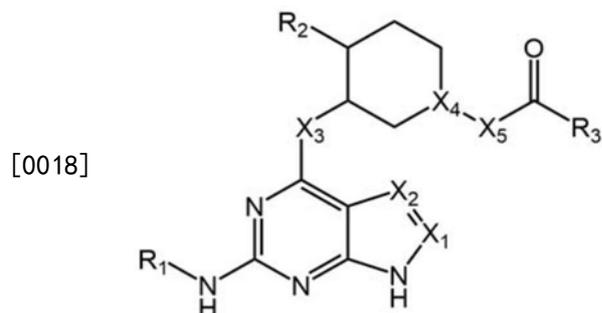
[0013] 本发明的一个目的是提供具有激酶抑制活性的吡唑并嘧啶衍生物及其制备方法。

[0014] 本发明的另一个目的是提供含有吡唑并嘧啶衍生物作为活性成分的药物组合物。

[0015] 技术方案

[0016] 为了实现上述目的,本发明提供由以下化学式1表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0017] [化学式1]



[0019] 在化学式1中,

[0020] R_1 是 C_{6-10} 芳基;或含有1~3个N、O或S的 C_{2-10} 杂芳基;

[0021] 其中, R_1 是未取代的,或者是被选自以下基团组成的组中的取代基取代的:未取代的或被 C_{1-4} 烷基取代的哌嗪基;未取代的或被 C_{1-4} 烷氧基取代的苄基;一个或两个未取代的或被吗啉代、-N(C_{1-4} 烷基)₂、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或-CONH(C_{1-4} 烷基)取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基;吗啉代;-CO-(吗啉代);吗啉代和卤素;-N(C_{1-4} 烷基)₂;-NHCO(C_{2-4} 烯基);-NHCO(吡咯烷基);未取代的或被-N(C_{1-4} 烷基)₂取代的 C_{1-4} 烷氧基; C_{6-10} 芳氧基;未取代的或被

一个或两个C₁₋₄烷基取代的吡唑基;吡咯烷基;四氢吡喃基和卤素,

[0022] R₂是氢、C₁₋₄烷基或卤素;

[0023] R₃是未取代的C₁₋₄烷基或被氰基或卤素取代的C₁₋₄烷基;未取代的C₂₋₆烯基或被一个或两个独立地选自自由氰基、C₃₋₆环烷基和-N(C₁₋₄烷基)₂组成的组中的取代基取代的C₂₋₆烯基;或未取代的C₂₋₄炔基或被C₃₋₆环烷基取代的C₂₋₄炔基,X₁是CR₄或N,

[0024] 其中,R₄是氢、C₁₋₄烷基或卤素;

[0025] X₂是CR₅或N,

[0026] 其中,R₅是氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、卤素、氰基或C₁₋₄烷基硫基,

[0027] X₃是NR₆、O或S,

[0028] 其中,R₆是氢或C₁₋₄烷基,

[0029] X₄是CH或N,并且

[0030] X₅是键或NH。

[0031] 优选地,R₁是苯并噁唑基、异噁唑基、异噁唑基、苯基、吡唑基或吡啶基。

[0032] 优选地,R₁是苯基,其中,R₁是被C₁₋₄烷基取代的哌嗪基;吗啉代;-CO-(吗啉代);-N(C₁₋₄烷基)₂; -NHCO(C₂₋₄烯基); -NHCO(吡咯烷基);被-N(C₁₋₄烷基)₂取代的C₁₋₄烷氧基;苯氧基;未取代的吡咯基或被一个或两个C₁₋₄烷基取代的吡咯基;或吡咯烷基。更优选地,R₃是未取代的C₂₋₄烯基或被氰基取代的C₂₋₄烯基,或者是未取代的C₂₋₄烯基或被氰基或-N(C₁₋₄烷基)₂取代的C₂₋₄烯基。

[0033] 优选地,R₁是吡唑基,其中,R₁是被C₁₋₄烷氧基取代的苄基;一个或两个未取代的C₁₋₄烷基或被吗啉代、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷氧基、氰基或-CONH(C₁₋₄烷基)取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;C₃₋₆环烷基;或四氢吡喃基。更优选地,R₃是未取代的C₂₋₄烯基或被氰基或-N(C₁₋₄烷基)₂取代的C₂₋₄烯基;或C₂₋₄炔基。

[0034] 优选地,R₁是未取代的苯并噁唑基、被C₁₋₄烷基取代的异噁唑基或未取代的异噁唑基。更优选地,R₃是未取代的C₂₋₄烯基或被氰基或-N(C₁₋₄烷基)₂取代的C₂₋₄烯基;或C₂₋₄炔基。

[0035] 优选地,R₁是

[0036] 未取代的苯并噁唑基;

[0037] 被C₁₋₄烷基取代的异噁唑基;

[0038] 未取代的异噁唑基或被C₁₋₄烷基取代的异噁唑基;

[0039] 被以下基团取代的吡唑基:被C₁₋₄烷氧基取代的苄基;一个或两个未取代的C₁₋₄烷基或被吗啉代、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷氧基、氰基或-CONH(C₁₋₄烷基)取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;C₃₋₆环烷基;或四氢吡喃基;

[0040] 被以下基团取代的苯基:被C₁₋₄烷基取代的哌嗪基;吗啉代;-CO-(吗啉代);吗啉代和卤素;-N(C₁₋₄烷基)₂; -NHCO(C₂₋₄烯基); -NHCO(吡咯烷基);被-N(C₁₋₄烷基)₂取代的C₁₋₄烷氧基;苯氧基;未取代的吡唑基或被一个或两个C₁₋₄烷基取代的吡唑基;或吡咯烷基;或

[0041] 未取代的吡啶基。

[0042] 优选地,R₂是氢、甲基或氟。

[0043] 优选地,R₃是-CH₂Cl、-CH₂CN、-CH=CH₂、-CH=CHCH₃、-C(CN)=CHCH(CH₃)₂、-C(CN)=CH(环戊基)、-C(CN)=CH(环丙基)、-C(CN)=CHC(CH₃)₃、-C(CN)=CHCH(CH₃)₂、-C≡CCH₃、-C≡CCH₂CH₃或-C≡C-(环丙基)。

[0044] 优选地, X_1 是 CH 或 N。

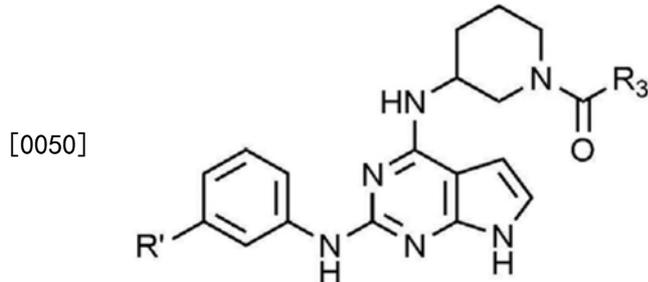
[0045] 优选地, X_2 是 CR_5 , 且 R_5 是氢、甲基、氟、氯、氰基或甲硫基。

[0046] 优选地, X_3 是 NH、N(CH₃)、S 或 O。

[0047] 优选地, X_4 是 N, 且 X_5 是键; 或 X_4 是 CH, 且 X_5 是 NH。

[0048] 优选地, 化学式 1 表示的化合物由以下化学式 1-1 表示:

[0049] [化学式 1-1]



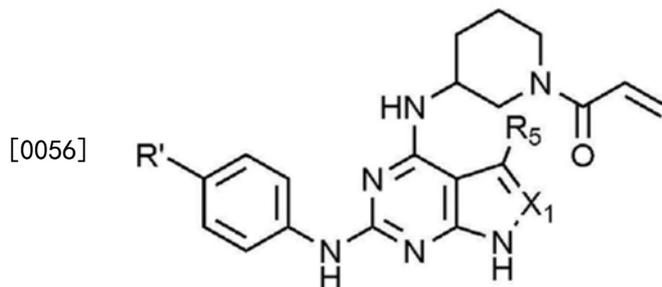
[0051] 在化学式 1-1 中,

[0052] R' 是 -NHC(O)(C₂₋₄ 烯基); -NHC(O)(吡咯烷基); 或未取代的或被两个 C₁₋₄ 烷基取代的吡唑基,

[0053] R_3 是未取代的 C₁₋₄ 烷基或被氰基取代的 C₁₋₄ 烷基; 或未取代的 C₂₋₄ 烯基或被氰基或 -N(C₁₋₄ 烷基) 取代的 C₂₋₄ 烯基。

[0054] 优选地, 化学式 1 表示的化合物由以下化学式 1-2 表示:

[0055] [化学式 1-2]



[0057] 在化学式 1-2 中,

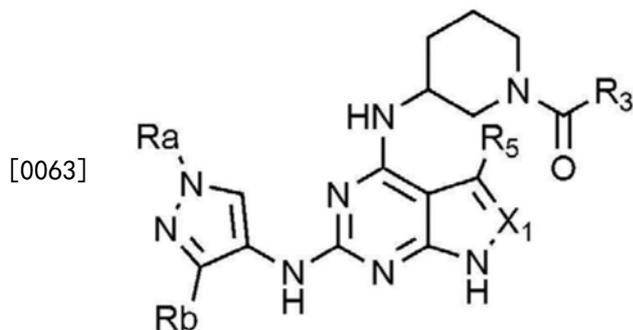
[0058] X_1 是 CH 或 N,

[0059] R' 是未取代的哌嗪基或被 C₁₋₄ 烷基取代的哌嗪基; 吗啉代; -CO- (吗啉代); -N(C₁₋₄ 烷基)₂; 未取代的 C₁₋₄ 烷氧基或被 -N(C₁₋₄ 烷基)₂ 取代的 C₁₋₄ 烷氧基; 苯氧基; 未取代的吡唑基或被一个或两个 C₁₋₄ 烷基取代的吡唑基; 或吡咯烷基, 且

[0060] R_5 是氢或卤素。

[0061] 优选地, 化学式 1 表示的化合物由以下化学式 1-3 表示:

[0062] [化学式 1-3]



[0064] 在化学式1-3中，

[0065] X_1 是CH或N，

[0066] Ra是未取代的苄基或被 C_{1-4} 烷氧基取代的苄基；未取代的 C_{1-4} 烷基或被吗啉代、-N(C_{1-4} 烷基)₂、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或-CONH(C_{1-4} 烷基)取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 卤代烷基； C_{3-6} 环烷基；或四氢吡喃基，

[0067] Rb是氢或 C_{1-4} 烷基，

[0068] R_3 是未取代的 C_{2-4} 烯基或被氰基或-N(C_{1-4} 烷基)₂取代的 C_{2-4} 烯基；或 C_{2-4} 炔基，且

[0069] R_5 是氢或卤素。

[0070] 化学式1表示的化合物的代表性实例如下：

[0071] 1) (R)-1-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，

[0072] 2) (R)-N-(3-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)苯基)吡咯烷-1-羧酰胺，

[0073] 3) (S)-N-(3-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)苯基)吡咯烷-1-羧酰胺，

[0074] 4) (R)-1-(3-(2-(4-吗啉代苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，

[0075] 5) (R)-1-(3-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，

[0076] 6) (R)-1-(3-(2-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，

[0077] 7) (R)-1-(3-(2-(4-(2-(二乙氨基)乙氧基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，

[0078] 8) (R)-1-(3-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，

[0079] 9) (R)-1-(3-(2-(4-(二甲氨基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，

[0080] 10) (R)-1-(3-(2-(3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，

[0081] 11) (S)-1-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，

[0082] 12) (R)-1-(3-(2-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)

哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0083] 13) (R)-1-(3-(2-(4-苯氧基苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0084] 14) (R)-1-(3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0085] 15) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0086] 16) (R)-1-(3-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0087] 17) (R)-1-(3-(2-(1-(2-甲氧乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0088] 18) (R)-1-(3-(2-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0089] 19) (R)-1-(3-(2-(1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0090] 20) (R)-1-(3-(2-(1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0091] 21) (R)-1-(3-(2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0092] 22) (R)-1-(3-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0093] 23) (R)-1-(3-(2-(异噁唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0094] 24) (R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺,

[0095] 25) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮,

[0096] 26) (R)-N-(3-(4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0097] 27) 1-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0098] 28) 3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈,

[0099] 29) N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)环己基)丙烯酰胺,

[0100] 30) (R)-1-(3-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0101] 31) (R)-1-(3-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

- [0102] 32) (R)-1-(3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0103] 33) (R)-1-(3-(6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0104] 34) (R)-1-(3-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0105] 35) (R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺,
- [0106] 36) (R)-1-(3-(5-氯-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0107] 37) (R)-1-(3-(5-氯-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0108] 38) (R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0109] 39) (R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0110] 40) (R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0111] 41) (R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0112] 42) (R)-1-(3-(3-氯-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0113] 43) (R)-1-(3-(3-氯-6-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0114] 44) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0115] 45) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0116] 46) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0117] 47) (R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-3-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺,
- [0118] 48) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0119] 49) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0120] 50) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0121] 51) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-

基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0122] 52) (R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-3-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1H-吡啶-1-基)乙腈,

[0123] 53) (R)-1-(3-(6-(1-叔丁基-1H-吡啶-4-基氨基)-3-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0124] 54) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0125] 55) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-异丁基-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0126] 56) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0127] 57) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0128] 58) (R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(3-甲氧苄基)-1H-吡啶-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0129] 59) (R)-1-(3-(3-氯-6-(异噁唑-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0130] 60) (R)-2-(4-((4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺,

[0131] 61) (R)-1-(3-((5-氯-2-((4-吗啉代苄基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0132] 62) (R)-1-(3-((5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0133] 63) (R)-1-(3-((5-氯-2-((1-异丁基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0134] 64) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0135] 65) (R)-1-(3-((6-((1-异丁基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0136] 66) (R)-1-(3-((6-((1-叔丁基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0137] 67) (R)-1-(3-((6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0138] 68) (R)-1-(3-((5-氯-2-((4-(吗啉-4-羰基)苄基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0139] 69) (R)-1-(3-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0140] 70) (R)-1-(3-((2-((1-叔丁基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

- [0141] 71) (R) -1- (3- ((6- ((1- (四氢-2H-吡喃-4-基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0142] 72) (R) -1- (3- ((6- ((1- (2-吗啉代乙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0143] 73) (R) -1- (3- ((6- ((1- 丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0144] 74) (R) -1- (3- ((6- ((1- (2-甲氧乙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0145] 75) (R) -1- (3- ((2- ((3-甲基异噻唑-5-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0146] 76) 1- ((3S,4R) -3- ((2- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) -4-氟哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0147] 77) 1- ((3S,4R) -3- ((6- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) -4-氟哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0148] 78) (R) -1- (3- ((2- ((1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0149] 79) (R) -1- (3- ((2- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0150] 80) (R) -1- (3- ((2- ((4- (3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基) 苯基) 氨基) -5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0151] 81) (R) -1- (3- ((2- (苯并[d]噻唑-6-基氨基) -5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0152] 82) (R) -1- (3- ((2- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0153] 83) (R) -1- (3- ((5-氟-2- ((3-甲基异噻唑-5-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0154] 84) 1- ((3R,4R) -3- ((2- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0155] 85) (R) -1- (3- ((2- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0156] 86) 1- ((3S,4R) -3- ((2- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) -4-氟哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0157] 87) (R) -1- (3- ((2- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) (甲基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0158] 88) (R) -4- ((1-丙烯酰基哌啶-3-基) 氨基) -2- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,
- [0159] 89) (R) -4- ((1-丙烯酰基哌啶-3-基) 氨基) -2- ((1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,
- [0160] 90) (R) -1- (3- ((3-氯-6- ((1- (2,2-二氟乙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并

- [3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0161] 91) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0162] 92) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0163] 93) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0164] 94) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0165] 95) (R)-1-(3-((5-氯-2-((1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0166] 96) (R)-1-(3-((5-氯-2-(异噁唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0167] 97) (R)-1-(3-((5-氯-2-((2-氟-4-吗啉代苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0168] 98) (R)-1-(3-((5-氯-2-((3-氟-4-吗啉代苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0169] 99) (R)-1-(3-((5-氯-2-((5-甲基异噁唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0170] 100) (R)-1-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0171] 101) (R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0172] 102) (R)-1-(3-((2-(异噁唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0173] 103) (R)-1-(3-((2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0174] 104) (R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0175] 105) (R)-1-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0176] 106) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0177] 107) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0178] 108) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0179] 109) (R)-1-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

- [0180] 110) (R) -1- (3- ((3-氯-6- ((1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0181] 111) (R) -1- (3- ((3-氯-6- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0182] 112) (R) -1- (3- ((6- ((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3-氯-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0183] 113) (R) -1- (3- ((3-氯-6- ((1-异丁基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0184] 114) (R) -1- (3- ((3-氯-6- ((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0185] 115) (R) -1- (3- ((3-氯-6- ((1-丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0186] 116) (R) -1- (3- ((3-氯-6- (异噁唑-4-基氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 硫基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0187] 117) (R) -1- (3- (3-氯-6- (5-甲基异噁唑-4-基氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0188] 118) (R) -1- (3- ((3-氯-6- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) (甲基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0189] 119) (R) -1- (3- ((3-氯-6- (异噁唑-4-基氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) (甲基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0190] 120) 1- ((3R,4R) -3- ((3-氯-6- ((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0191] 121) 1- ((3R,4R) -3- ((3-氯-6- ((1-丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0192] 122) 1- ((3R,4R) -3- ((3-氯-6- ((1-(2-(二乙氨基) 乙基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0193] 123) 1- ((3R,4R) -3- ((3-氯-6- ((1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0194] 124) 1- ((3R,4R) -3- ((3-氯-6- ((1-异丁基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0195] 125) 1- ((3R,4R) -3- ((3-氯-6- ((1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0196] 126) 2- (4- ((4- (((3R,4R) -1-丙烯酰基-4-甲基哌啶-3-基) 氨基) -3-氯-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-6-基) 氨基) -1H-吡唑-1-基) 乙腈,
- [0197] 127) 1- ((3R,4R) -3- ((3-氯-6- ((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0198] 128) 1- ((3R,4R) -3- ((3-氯-6- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-基) 氨基) -4-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,
- [0199] 129) (R) -1- (3- ((6- ((1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3-(甲硫基) -1H-吡唑并

- [3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0200] 130) (R)-1-(3-((6-(异噁唑-4-基氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0201] 131) (R)-1-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0202] 132) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0203] 133) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0204] 134) 2-(4-(4-((3R,4R)-1-丙烯酰基-4-甲基哌啶-3-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙腈,
[0205] 135) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0206] 136) (R)-1-(3-((5-氯-2-((3-甲基异噁唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0207] 137) (R)-1-(3-((5-氯-2-(吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0208] 138) 3-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)-3-氧代丙腈,
[0209] 139) (R)-3-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈,
[0210] 140) (R,E)-1-(3-((5-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮,
[0211] 141) 1-((R)-3-((5-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-环丙基丙-2-炔-1-醇,
[0212] 142) 1-((R)-3-((5-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)戊-2-炔-1-醇,
[0213] 143) 1-((R)-3-((5-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-醇,
[0214] 144) (R)-1-(3-((6-((1-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0215] 145) (R)-1-(3-((6-((1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0216] 146) (R)-1-(3-((6-(异噁唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0217] 147) (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0218] 148) (R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氧基)-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,

- [0219] 149) (R) -4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氧基)-2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,
- [0220] 150) (R) -4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氧基)-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,
- [0221] 151) (R) -1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0222] 152) (R) -1-(3-((2-((4-吗啉代苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0223] 153) (R) -1-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0224] 154) (R,E) -2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,
- [0225] 155) (R,E) -2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,
- [0226] 156) (R,E) -4-((1-(2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰)哌啶-3-基)氧基)-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,
- [0227] 157) (R,E) -4-((1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)氧基)-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈,
- [0228] 158) (R,E) -2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,
- [0229] 159) 1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
- [0230] 160) (E) -2-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,
- [0231] 161) (E) -2-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,
- [0232] 162) (R,E) -2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,
- [0233] 163) (R,E) -2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈,
- [0234] 164) (R,E) -2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,
- [0235] 165) (R,E) -2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环戊基丙烯腈,
- [0236] 166) (R,E) -2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,
- [0237] 167) (R,E) -2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,
- [0238] 168) (R,E) -2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]

嘧啶-4-基) (甲基氨基) 哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,
[0239] 169) (E)-2-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,
[0240] 170) (E)-2-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,
[0241] 171) (R,E)-3-环丙基-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈,
[0242] 172) (R,E)-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,
[0243] 173) (R,E)-3-环丙基-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈,
[0244] 174) (R,E)-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,
[0245] 175) (R,E)-3-环丙基-2-(3-((6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈,
[0246] 176) (R,E)-3-环丙基-2-(3-((6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈,
[0247] 177) (R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,
[0248] 178) (R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,
[0249] 179) (R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,
[0250] 180) (R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈,
[0251] 181) (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,
[0252] 182) (R,E)-3-环丙基-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈,
[0253] 183) 2-氯-1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮,
[0254] 184) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0255] 185) (R)-1-(3-((6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0256] 186) (R)-1-(3-((6-((1-异丁基-1H-吡啶-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0257] 187) (R)-1-(3-((6-((1-(叔丁基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

[0258] 188) (R) -1- (3- ((6- ((1-环丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

[0259] 189) (R) -1- (3- ((6- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

[0260] 190) (R) -1- (3- ((6- ((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

[0261] 191) (R) -1- (3- ((6- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮,

[0262] 192) (R) -1- (3- ((6- ((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) -3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮, 和

[0263] 193) 1- ((3S,4R) -3- ((3-氯-6- ((1-乙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基) 氨基) -4-氟哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮。

[0264] 此外, 本发明化合物可以盐的形式存在, 尤其是以药学上可接受的盐存在。作为盐, 可以使用本领域常用的盐, 例如由药学上可接受的游离酸形成的酸加成盐, 但不限于此。本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指由化学式1表示的化合物的任何有机或无机加成盐, 其浓度相对无毒, 对患者无害并且有效地活化并且其副作用不会降低上述化合物的有益功效。

[0265] 药学上可接受的盐可通过常规方法使用无机酸或有机酸获得。例如, 药学上可接受的盐可以通过以下方法来制备: 将化学式1表示的化合物溶解在水混溶性有机溶剂, 例如, 丙酮、甲醇、乙醇或乙腈中, 然后加入有机酸或无机酸, 过滤并干燥沉淀的晶体。或者, 可以通过在减压下从加酸的反应混合物中除去溶剂或过量的酸, 然后干燥残余物, 或通过加入不同的有机溶剂, 然后过滤沉淀的盐来制备。此时, 优选的盐可包括衍生自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、扁桃酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸或甲苯磺酸等。

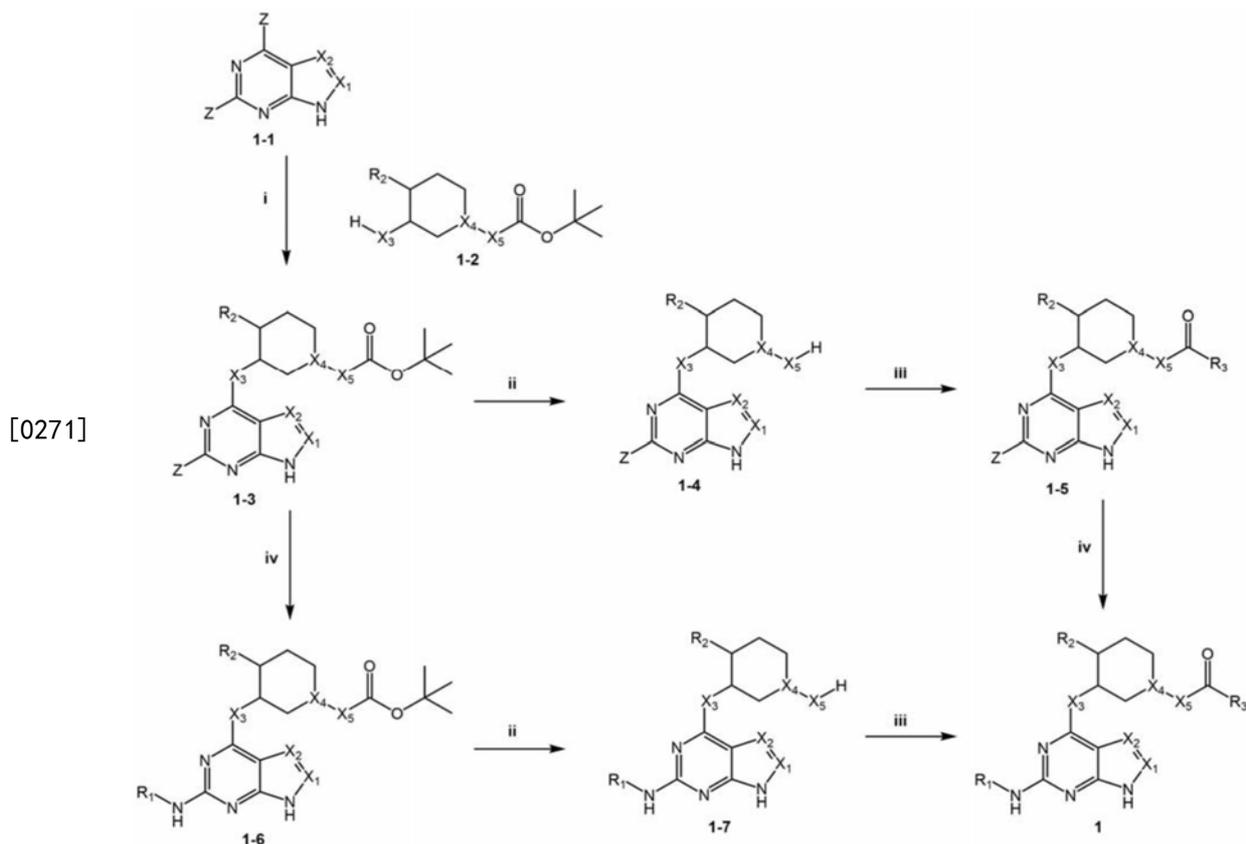
[0266] 当制备化学式1的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物时, 可以使用化学式1的化合物的药学上不可接受的盐或溶剂化物作为中间体。

[0267] 根据本发明的化学式1的化合物不仅包括其药学上可接受的盐, 而且包括可以由其制备的所有溶剂化物和水合物, 并且还包含所有可能的立体异构体。化学式1的化合物的溶剂化物、水合物和立体异构体可以使用常规方法由化学式1的化合物来制备。

[0268] 此外, 根据本发明的化学式1的化合物可以以结晶形式或以非结晶形式制备, 并且当化学式1的化合物以结晶形式制备时, 其可以任选地水合化或溶剂化。在本发明中, 化学式1的化合物不仅可以包括化学计量的水合物, 还可以包括含有各种量的水的化合物。根据本发明的化学式1的化合物的溶剂化物包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。

[0269] 此外, 作为示例, 本发明可以通过以下的反应路线1制备化学式1表示的化合物。

[0270] [反应路线1]



[0272] (反应路线1中, $X_1 \sim X_3$ 和 $R_1 \sim R_3$ 如前所定义, 并且当 X_4 为N时, X_5 为键, 并且当 X_4 为CH时, X_5 为NH; 且Z为卤素。优选地, Z是氯)

[0273] 步骤i是通过使化学式1-1表示的化合物与化学式1-2表示的化合物反应制备化学式1-3表示的化合物的步骤。该反应优选在室温至高温下, 在N,N-二异丙基乙胺存在下进行, 溶剂优选为乙醇。

[0274] 步骤ii是通过从化学式1-3表示的化合物中除去保护基来制备化学式1-4表示的化合物的步骤。该反应优选在盐酸条件(优选6N盐酸条件)下进行, 且溶剂优选为甲醇。

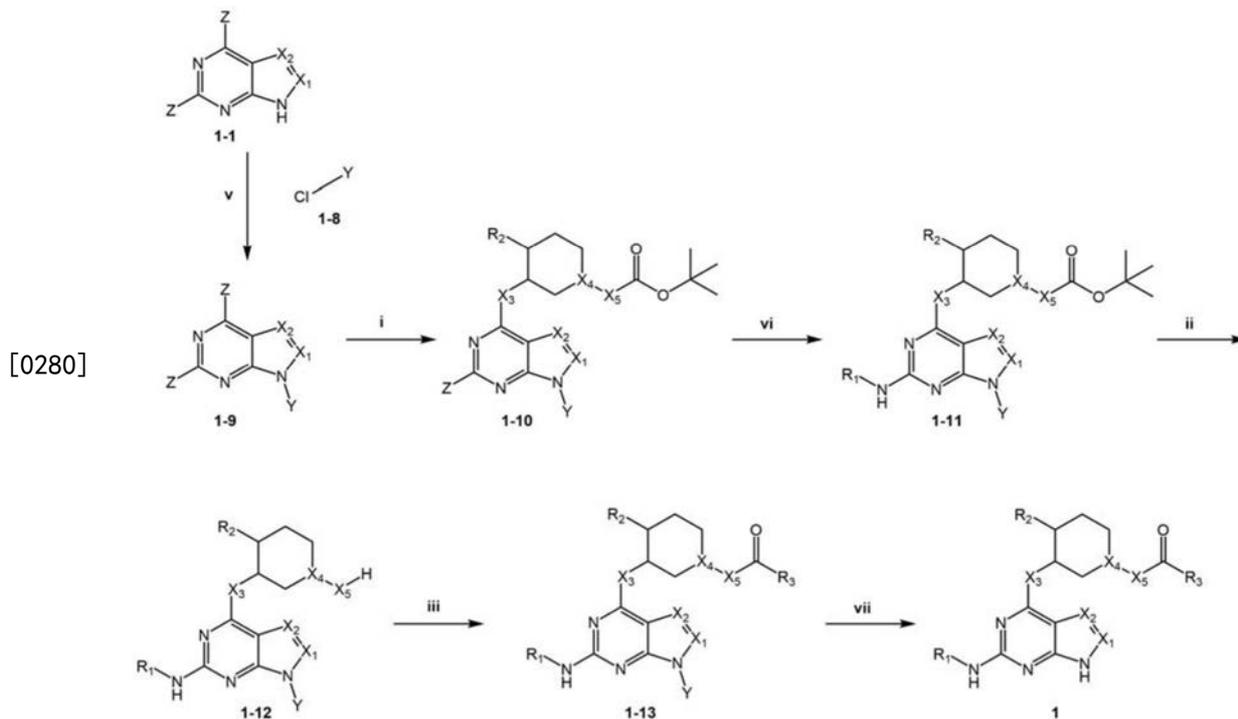
[0275] 步骤iii是通过使化学式1-4表示的化合物与 R_3 -酰基氯反应制备化学式1-5表示的化合物的步骤。该反应优选在三乙胺或碳酸氢钠的条件下, 在 $-20^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ 下进行。此外, 该溶剂优选为二氯甲烷, 或者四氢呋喃与水的混合溶液。或者, 步骤iii可以通过使 R_3 -羧酸代替 R_3 -酰基氯反应来进行。在这种情况下, 反应优选在N,N-二异丙基乙胺、1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐的条件下, 在室温下进行, 且溶剂优选为四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺。

[0276] 步骤iv是通过使化学式1-5表示的化合物与 R_1 - NH_2 反应制备化学式1表示的化合物的步骤。该反应优选在三氟乙酸的条件下, 在高温下进行, 且溶剂优选为2-丁醇。

[0277] 此外, 如上述反应路线1所示, 从化学式1-3表示的化合物开始, 可以按化学式1-6表示的化合物、化学式1-7表示的化合物和化学式1表示的化合物的顺序进行制备, 除反应物外, 步骤iv、ii和iii中的每一个与上述相同。

[0278] 此外, 作为示例, 本发明可以通过以下的反应路线2制备化学式1表示的化合物。

[0279] [反应路线2]



[0281] (在反应路线2中, $X_1 \sim X_3$ 和 $R_1 \sim R_3$ 如上所定义, 并且当 X_4 为 N 时, X_5 为键, 并且当 X_4 为 CH 时, X_5 为 NH。Y 是 4-甲基苄基磺酰基或 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基, Z 是卤素, 优选地 Z 是氯)

[0282] 步骤 v 是通过使化学式 1-1 表示的化合物与化学式 1-8 表示的化合物反应制备化学式 1-9 表示的化合物的步骤。反应优选在碱性条件下, 在 0°C 以下的温度下进行, 并且溶剂优选为丙酮或 N,N-二甲基甲酰胺。

[0283] 步骤 i 是化学式 1-9 表示的化合物制备化学式 1-10 表示的化合物的步骤, 除反应物外, 该步骤与反应路线 1 的步骤 i 相同。

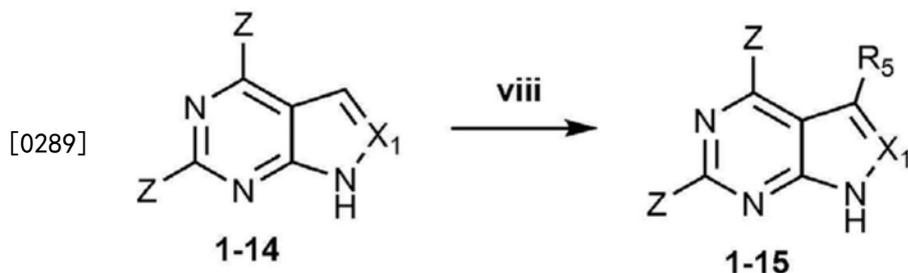
[0284] 步骤 vi 是通过使化学式 1-10 表示的化合物与 $R_1\text{-NH}_2$ 反应制备化学式 1-11 表示的化合物的步骤。反应优选在配体、钯催化剂和碱的条件下, 在 $100^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$ 的温度下进行, 并且溶剂优选为 1,4-二氧六环。

[0285] 步骤 ii 是化学式 1-11 表示的化合物制备化学式 1-12 表示的化合物的步骤, 除反应物外, 该步骤与反应路线 1 的步骤 ii 相同。

[0286] 步骤 iii 是化学式 1-12 表示的化合物制备化学式 1-13 表示的化合物的步骤, 除反应物外, 该步骤与反应路线 1 的步骤 iii 相同。

[0287] 步骤 vii 是通过从化学式 1-13 表示的化合物中除去 Y 来制备化学式 1 表示的化合物的步骤。当 Y 是 4-甲基苄基磺酰基时, 反应优选在碱性条件下, 在 $40^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 的温度下进行, 并且溶剂优选为甲醇。此外, 当 Y 是 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基时, 该反应优选在室温下, 在三氟乙酸条件下进行。溶剂优选为二氯甲烷。

[0288] 此外, 本发明提供了当 X_2 为 CR_5 且 R_5 为卤素时, 如以下反应路线 3 所示制备由以下化学式 1-15 表示的化合物的方法。由化学式 1-15 表示的化合物可以用作反应路线 1 和反应路线 2 中的化学式 1-1 表示的化合物。[反应路线 3]



[0290] (在反应路线3中, X_1 和 R_5 如上所限定, 并且 Z 是卤素。优选地, Z 是氯)。

[0291] 步骤viii是通过由化学式1-14表示的化合物制备由化学式1-15表示的化合物的步骤。该反应优选在室温至60℃下, 在N-卤代琥珀酰亚胺的存在下进行, 并且溶剂优选为N, N-二甲基甲酰胺。

[0292] 此外, 本发明提供用于预防或治疗与激酶抑制作用有关的疾病的药物组合物, 其包含由化学式1表示的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或异构体作为活性成分。

[0293] 在这种情况下, 与激酶抑制作用相关的疾病包括炎性疾病、自身免疫疾病、增殖性疾病或过度增殖性疾病和免疫介导的疾病。

[0294] 如本文所用, 术语“预防”是指通过给药本发明的组合物来延迟或抑制上述疾病的发生、扩散或复发的任何行为, 并且“治疗”是指通过给药本发明的组合物可以更好地改善或改变上述疾病的症状的任何行为。

[0295] 根据标准药学实践, 根据本发明的药物组合物可以配制成用于口服或肠胃外给药的类型。除活性成分外, 这些制剂可含有添加剂, 例如药学上可接受的载体、佐剂或稀释剂。

[0296] 合适的载体包括例如生理盐水、聚乙二醇、乙醇、植物油和异丙基肉豆蔻酸酯等。稀释剂包括例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸等, 但不限于此。此外, 本发明的化合物可以溶解在油、丙二醇或通常用于制备注射溶液的其他溶剂中。此外, 本发明的化合物可以配制成用于局部敷用的软膏或乳膏。

[0297] 本发明化合物的药物剂型可包括以其药学上可接受的盐或溶剂化物的形式使用所述化合物, 以及单独或作为与其它药学活性化合物的组合和/或合适的混合物使用所述化合物。

[0298] 通过将化合物溶解、悬浮或乳化在水溶性溶剂, 如生理盐水、5%葡萄糖或非水溶剂, 如合成脂肪酸甘油酯, 高级脂肪酸酯或丙二醇中, 可将本发明化合物配制成注射液。本发明的制剂可包括常规添加剂, 例如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂。

[0299] 本发明化合物的优选剂量可根据患者的状态和体重、疾病的严重程度、药物的类型、给药的途径和持续时间而变化, 但可由本领域技术人员合适地选择。然而, 为了达到理想的效果, 本发明化合物可以每天0.0001mg/kg (体重) ~ 100mg/kg (体重) 的剂量给药, 优选以0.001mg/kg (体重) ~ 100mg/kg (体重) 的剂量给药。通过口服或肠胃外途径, 可以每天进行一次, 或者每天以分剂量进行给药。根据给药方法, 该组合物可含有0.001wt% ~ 99wt% 的本发明化合物, 优选含有0.01wt% ~ 60wt% 的本发明化合物。

[0300] 根据本发明的药物组合物可以通过各种途径给药予哺乳动物, 例如大鼠、小鼠、家畜、人。给药可以通过所有可能的方法进行, 例如口服、直肠、静脉内、肌肉内、皮下、子宫内、脑室内注射。

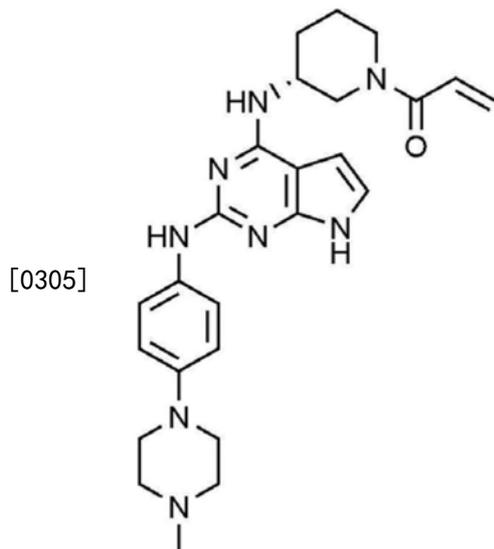
[0301] 有益效果

[0302] 根据本发明的由化学式1表示的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或异构体可以有效地用于预防或治疗与激酶抑制作用相关的疾病。

具体实施方式

[0303] 下面,将通过实施例更详细地描述本发明。然而,提供这些实施例仅用于说明目的,不应解释为将本发明的范围限制于这些实施例。

[0304] 制备例1:制备1(R)-1-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0306] 步骤1:制备叔丁基(R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0307] 将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(500.0mg,2.7mmol)溶于乙醇(10mL)中,向其中加入N,N'-二异丙基乙胺(695.0μL,4.0mmol)和叔丁基-(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(639.3mg,4.0mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌12小时后,分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(900.0mg,产率:98.0%)。

[0308] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.06(s,1H),6.38(s,1H),4.24-4.20(m,1H),3.84-3.82(m,1H),3.80-3.30(m,3H),2.01-1.90(m,1H),1.80-1.75(m,1H),1.65-1.55(m,2H),1.43(s,9H)。

[0309] 步骤2:制备(R)-2-氯-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐

[0310] 向叔丁基(R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(474.0mg,1.4mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(5.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反应。

[0311] ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 7.11(d,1H),6.63(d,1H),4.52-4.49(m,1H),3.66-3.63(m,1H),3.37-3.34(m,1H),3.02-2.90(m,2H),2.19-2.16(m,1H),2.12-2.09(m,1H),1.90-1.77(m,2H)。

[0312] 步骤3:制备(R)-1-(3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0313] 在将(R)-2-氯-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(500.0mg, 1.7mmol)溶解于二氯甲烷(10.0mL)后,在0℃下加入三乙胺(725.3μL, 5.2mmol),然后将混合物搅拌30分钟。将丙烯酰氯(155.0μL, 1.9mmol)加入到反应混合物中,然后在0℃下搅拌1小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(250.0mg,产率:66.0%)。

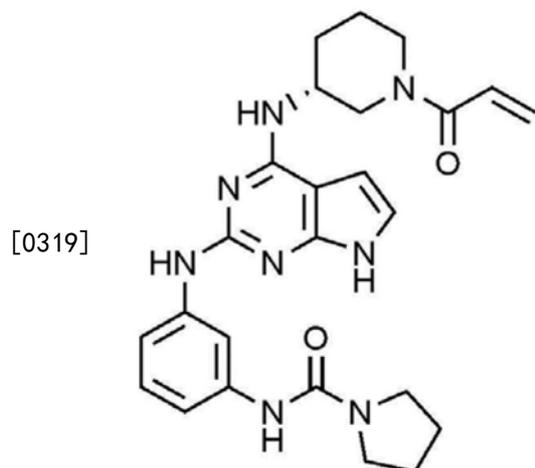
[0314] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.02 (s, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 4.60-4.28 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.25-2.96 (m, 2H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H)。

[0315] 步骤4:制备(R)-1-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0316] 将(R)-1-(3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-酮(27.0mg, 0.09mmol)和4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(11.5mg, 0.06mmol)溶于2-丁醇(2.0mL)中。向其中加入三氟乙酸(6.9μL, 0.07mmol),使反应混合物在110℃下反应12小时,然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液来中和反应混合物,并通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(2.3mg,产率:6.4%)。

[0317] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.52 (m, 2H), 6.92-90 (m, 2H), 6.84-6.50 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.28-6.03 (m, 1H), 5.80-5.46 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 3H), 3.16-3.13 (m, 5H), 2.67-2.63 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H)。

[0318] 实施例2:制备(R)-N-(3-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)苯基)吡咯烷-1-羧酰胺,



[0320] 步骤1:制备2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0321] 在将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.0g, 16.0mmol)溶于丙酮(20.0mL)后,向其中加入4-甲苯磺酰氯(4.6g, 23.9mmol)。冷却至0℃后,缓慢滴加2M氢氧化钠溶液(12.0mL),然后在室温下搅拌2小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(2.9g,产率:80.0%)。

[0322] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)。

[0323] 步骤2:制备叔丁基-(R)-3-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0324] 在将2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(500.0mg,1.5mmol)溶于乙醇(10mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(382.0μL,2.2mmol)和叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(322.0mg,1.6mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌12小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(681.0mg,产率:92.0%)。

[0325] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31-7.23 (m, 4H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 9H)。

[0326] 步骤3:制备N-(3-硝基苯基)吡咯烷-1-羧酰胺

[0327] 将1-异氰酸基-3-硝基苯(1.0g,6.1mmol)溶于四氢呋喃(10.0mL)中后,向其中加入吡咯烷(0.6mL,7.3mmol)。使反应混合物反应1小时,然后减压浓缩溶剂。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(1.3g,产率:89.0%)。

[0328] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 3.49-3.47 (m, 4H), 1.98 (s, 4H)。

[0329] 步骤4:制备N-(3-氨基苯基)吡咯烷-1-羧酰胺

[0330] 在将N-(3-硝基苯基)吡咯烷-1-羧酰胺(1.3g,5.5mmol)溶解在甲醇(30.0mL)中后,向其中加入过量的兰尼镍并用氢气置换。将反应混合物搅拌1小时,通过硅藻土过滤,并浓缩滤液,得到标题化合物(1.1g,产率:100.0%)。

[0331] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.88-6.85 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.18 (s, 4H), 1.83 (s, 4H)。

[0332] 步骤5:制备叔丁基-(R)-3-((2-((3-(吡咯烷-1-羧酰胺基)苯基)氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0333] 将叔丁基-(R)-3-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(200.0mg,0.4mmol)溶于无水1,4-二氧六环(2.0mL)中,向其中加入N-(3-氨基苯基)吡咯烷-1-羧酰胺(73.8mg,0.4mmol)、乙酸钡(4.0mg,0.02mmol)、4,5-双-9,9-二甲基氧杂蒽(20.8mg,0.04mmol)和碳酸铯(234.1mg,0.7mmol)。使用微波使反应混合物在120℃下反应30分钟。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(190.0mg,产率:78.2%)。

[0334] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 7H), 2.33 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 6H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 9H)。

[0335] 步骤6:制备(R)-N-(3-((4-(哌啶-3-基氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)吡咯烷-1-羧酰胺盐酸盐

[0336] 向叔丁基-(R)-3-((2-((3-(吡咯烷-1-羧酰胺基)苯基)氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(190.0mg,0.3mmol)中加入6N盐酸溶液(5.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反应。

[0337] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 3H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 5H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.16-2.14 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 7H), 1.79-

1.75 (m, 1H)。

[0338] 步骤7:制备(R)-N-(3-((4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)吡咯烷-1-羧酰胺

[0339] 在将(R)-N-(3-((4-(哌啶-3-基氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)吡咯烷-1-羧酰胺盐酸盐(160.8mg, 0.3mmol)溶解于二氯甲烷(10.0mL)中后,在0℃下加入三乙胺(110.0μL, 0.8mmol),然后搅拌30分钟。将丙烯酰氯(60.6μL, 0.4mmol)加入到反应混合物中,然后在0℃下搅拌1小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(250.0mg, 产率:66.9%)。

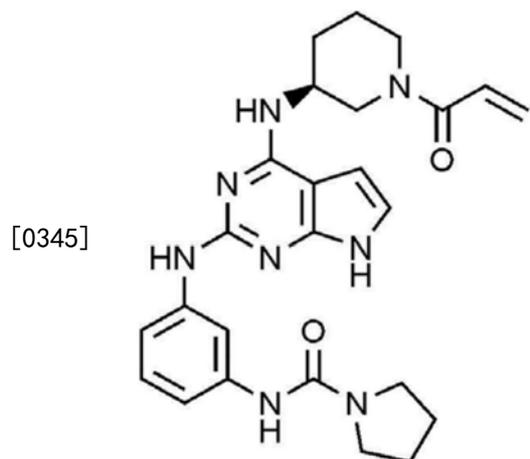
[0340] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.31-6.99 (m, 5H), 6.85-6.45 (m, 2H), 6.30-5.94 (m, 1H), 6.80-5.32 (m, 1H), 4.30-4.07 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.10-2.70 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.94 (s, 4H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 2H)。

[0341] 步骤8:制备(R)-N-(3-((4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)吡咯烷-1-羧酰胺

[0342] 将(R)-N-(3-((4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)吡咯烷-1-羧酰胺(25.0mg, 0.04mmol)溶于甲醇(1.0mL)中。将氢氧化钾(4.5mg, 0.08mmol)加入到反应混合物中,然后在50℃下搅拌12小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(2.0mg, 产率:11.1%)。

[0343] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.10-6.43 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.31-6.00 (m, 1H), 5.81-5.41 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.43-3.17 (m, 2H), 3.19-3.00 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.93-1.92 (m, 4H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.79-1.59 (m, 2H)。

[0344] 实施例3:制备(S)-N-(3-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)吡咯烷-1-羧酰胺,

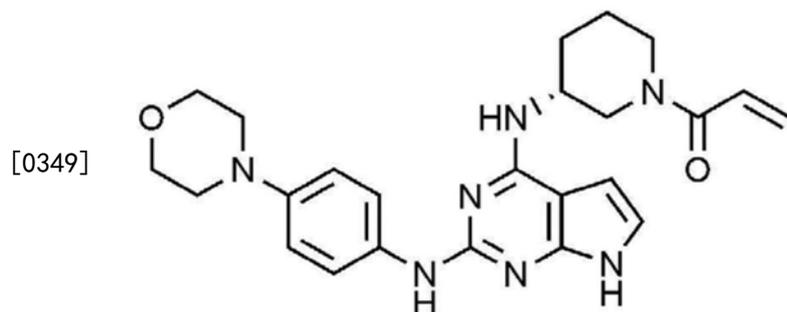


[0346] 除了在实施例2中使用叔丁基-(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯而不是叔丁基(S)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例2相同的方式制备标题化合物(10mg, 产率:25.3%)。

[0347] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.10-6.43 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.31-6.00 (m, 1H), 5.81-5.41 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.43-3.17

(m, 2H), 3.19-3.00 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.93-1.92 (m, 4H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.79-1.59 (m, 2H)。

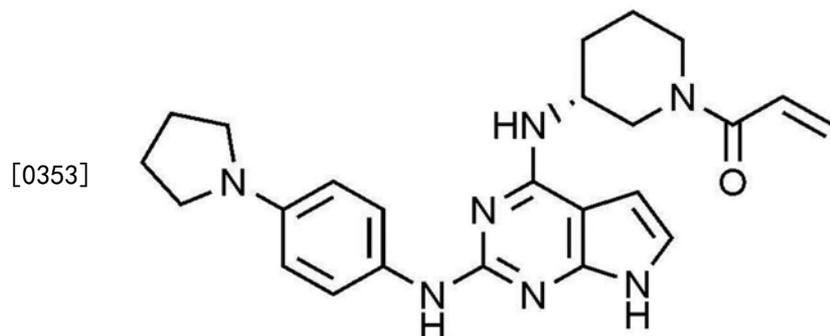
[0348] 实施例4:制备(R)-1-(3-(2-(4-吗啉代苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,



[0350] 除了使用4-吗啉代苯胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(9.6mg,产率:20.0%)。

[0351] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.50 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.74-6.63 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.41-6.02 (m, 1H), 5.80-5.45 (m, 1H), 4.21-4.05 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.79-2.73 (m, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 2H)。

[0352] 实施例5:制备(R)-1-(3-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

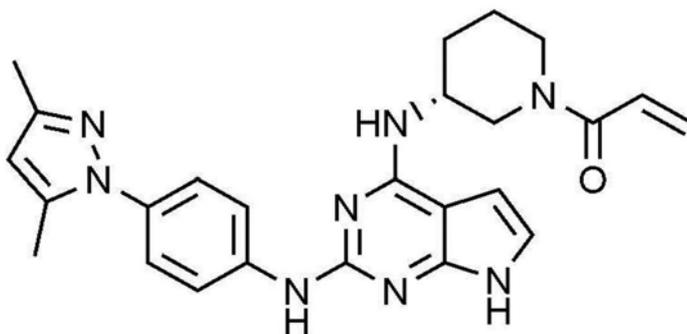


[0354] 除了使用4-(吡咯烷-1-基)苯胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(5.6mg,产率:11.9%)。

[0355] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.36 (m, 2H), 6.85-6.50 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 6.39-6.05 (m, 1H), 5.85-5.54 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.26-3.05 (m, 6H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 4H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 3H)。

[0356] 实施例6:制备(R)-1-(3-(2-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0357]

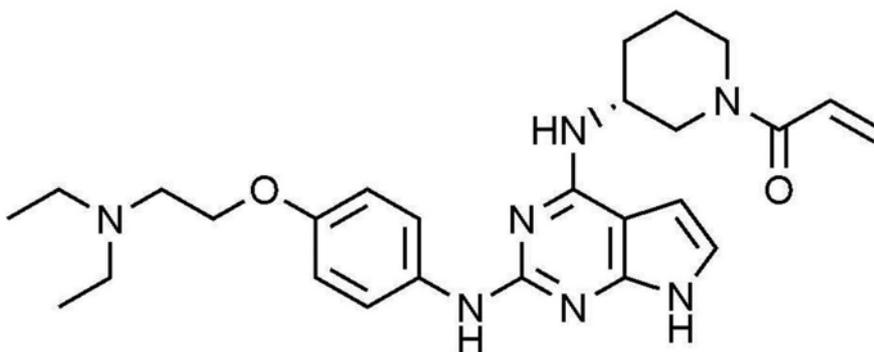


[0358] 除了使用4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(17.3mg,产率:34.0%)。

[0359] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.86-7.84 (m, 2H), 7.24-7.23 (m, 2H), 7.04-6.68 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.24-6.01 (m, 2H), 5.76-5.50 (m, 1H), 4.35-4.11 (m, 2H), 3.50-2.74 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.87-1.60 (m, 3H)。

[0360] 实施例7:制备(R)-1-(3-(2-(4-(2-(二乙氨基)乙氧基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0361]

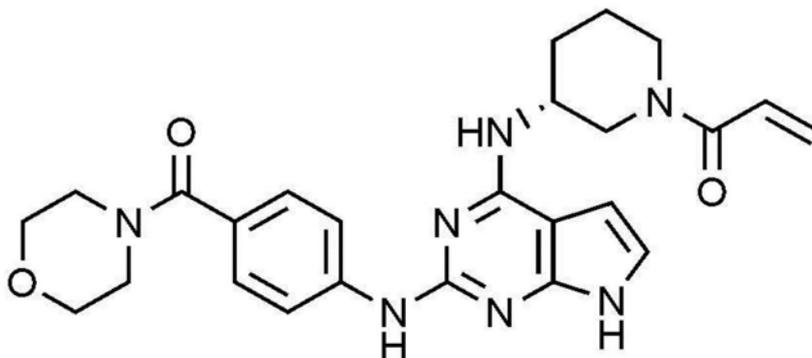


[0362] 除了使用4-(2-(二乙氨基)乙氧基)苯胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(10.0mg,产率:19.0%)。

[0363] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.50 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.74-6.50 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.30-6.06 (m, 1H), 5.80-5.46 (m, 1H), 4.21-4.06 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 3H), 2.72-2.66 (m, 5H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.85-1.59 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 6H)。

[0364] 实施例8:制备(R)-1-(3-(2-(4-(吗啉-4-羰基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0365]

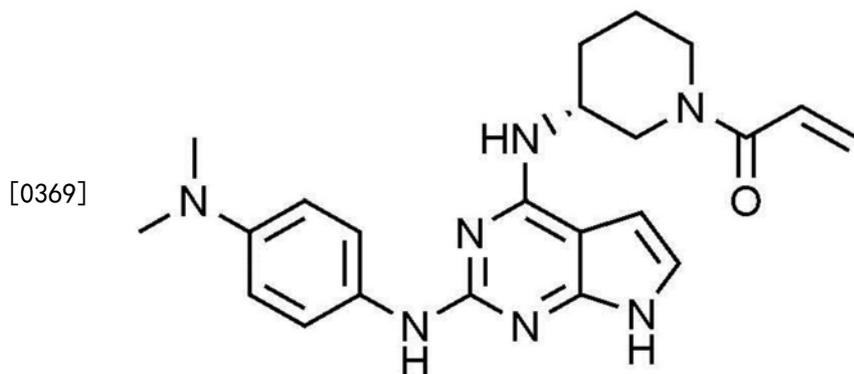


[0366] 除了使用(4-氨基苯基)(吗啉代)甲酮代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯

胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(6.9mg,产率:13.3%)。

[0367] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.84-7.79 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.64-6.55 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.27-6.03 (m, 1H), 5.80-5.46 (m, 1H), 4.40-4.16 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 9H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.15-1.93 (m, 1H), 1.85-1.61 (m, 2H)。

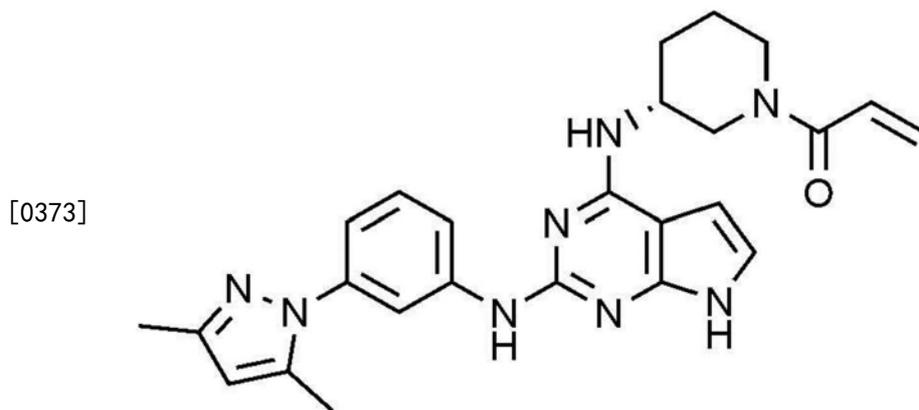
[0368] 实施例9:制备(R)-1-(3-(2-(4-(二甲氨基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0370] 除了使用N,N-二甲苯-1,4-二胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(8.1mg,产率:18.4%)。

[0371] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.43 (m, 2H), 6.83-6.47 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 6.27-6.02 (m, 1H), 5.78-5.46 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.26-3.07 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.14-2.13 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H)。

[0372] 实施例10:制备(R)-1-(3-(2-(3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

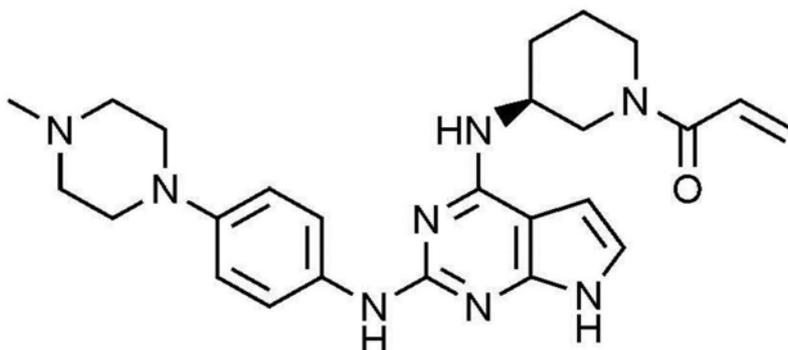


[0374] 除了使用3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(9.8mg,产率:19.6%)。

[0375] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.19-8.17 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.64-6.55 (m, 2H), 6.44-6.42 (m, 1H), 6.23-6.03 (m, 2H), 5.85-5.55 (m, 1H), 4.36-4.00 (m, 2H), 3.67-3.40 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.86-1.48 (m, 3H)。

[0376] 实施例11:制备(S)-1-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0377]

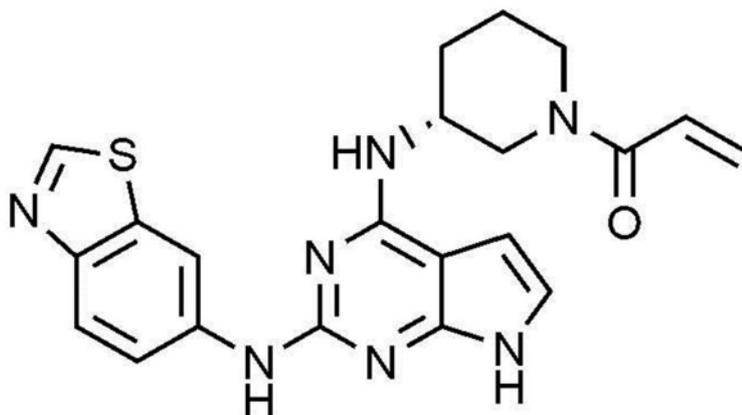


[0378] 除了使用叔丁基(S)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例1中的叔丁基-(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(9.8mg,产率:19.6%)。

[0379] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.51 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.50-6.41 (m, 2H), 6.28-6.03 (m, 1H), 5.80-5.46 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H)。

[0380] 实施例12:制备(R)-1-(3-(2-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0381]

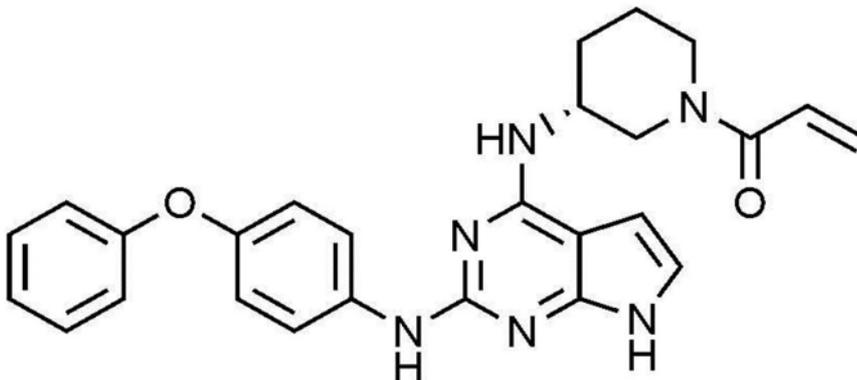


[0382] 除了使用苯并[d]噻唑-6-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(7.5mg,产率:29.8%)。

[0383] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 6.81-6.43 (m, 3H), 6.27-5.93 (m, 1H), 5.80-5.33 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.26-2.74 (m, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 2H)。

[0384] 实施例13:制备(R)-1-(3-(2-(4-苯氧基苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0385]

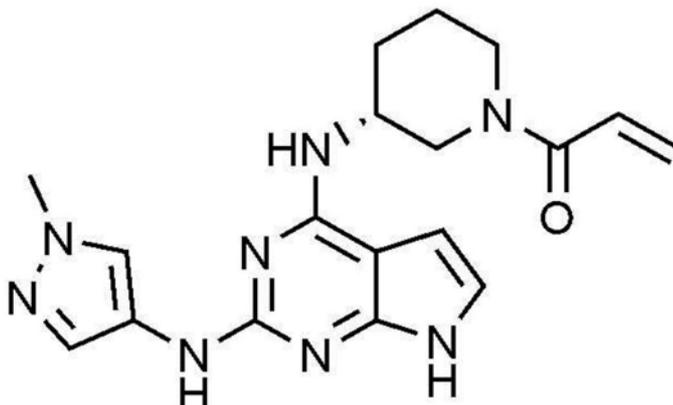


[0386] 除了使用4-苯氧胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(6.0mg,产率:12.2%)。

[0387] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.35 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.71-6.49 (m, 2H), 6.37-6.10 (m, 1H), 5.70-5.58 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.79-1.53 (m, 2H)。

[0388] 实施例14:制备(R)-1-(3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0389]

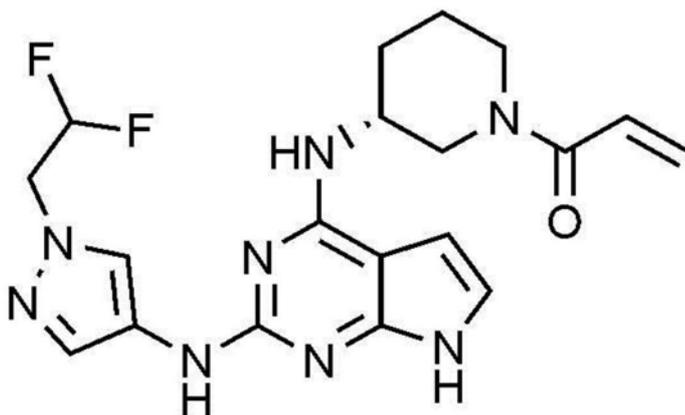


[0390] 除了使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(10.0mg,产率:28.6%)。

[0391] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.89 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.84-6.52 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.25-6.07 (m, 1H), 5.78-5.50 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.27-2.80 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H)。

[0392] 实施例15:制备(R)-1-(3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0393]

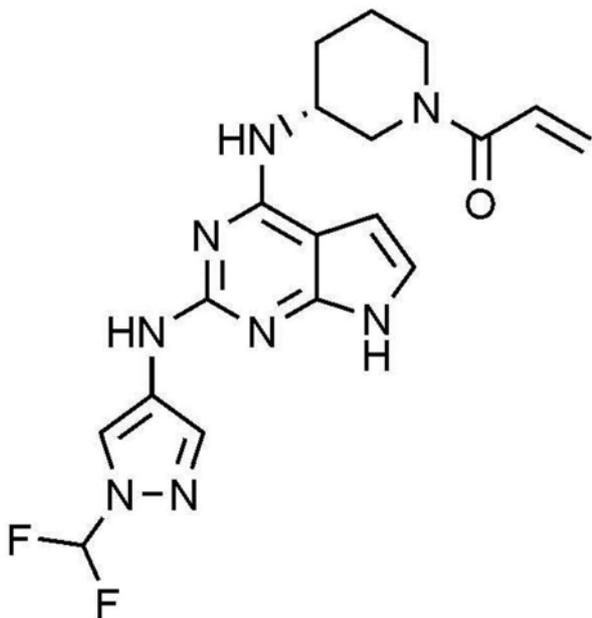


[0394] 除了使用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(14.0mg,产率:30.9%)。

[0395] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.12-7.99 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 6.83-6.52 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.26-6.05 (m, 2H), 5.79-5.50 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 2H)。

[0396] 实施例16:制备(R)-1-(3-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0397]

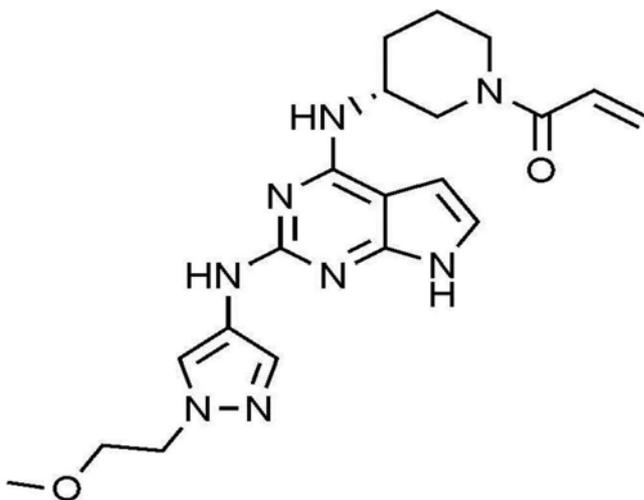


[0398] 除了使用1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(7.0mg,产率:24.2%)。

[0399] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.22-7.02 (m, 1H), 6.77-6.57 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.25-6.06 (m, 1H), 5.78-5.52 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 2H)。

[0400] 实施例17:制备(R)-1-(3-(2-(1-(2-甲氧乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0401]

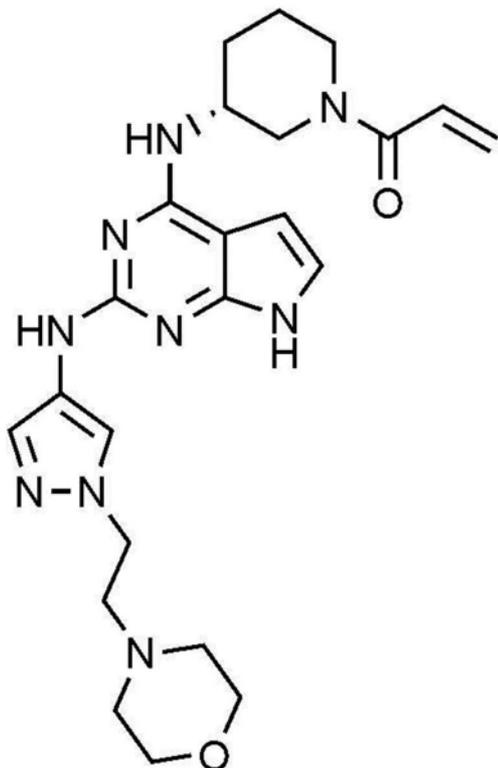


[0402] 除了使用1-(2-甲氧乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(6.5mg,产率:27.1%)。

[0403] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.74-6.52 (m, 2H, 6.41 (s, 1H), 6.26-6.06 (m, 1H), 5.78-5.51 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 3H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.18-2.17 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.65-1.63 (m, 2H)。

[0404] 实施例18:制备(R)-1-(3-(2-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0405]

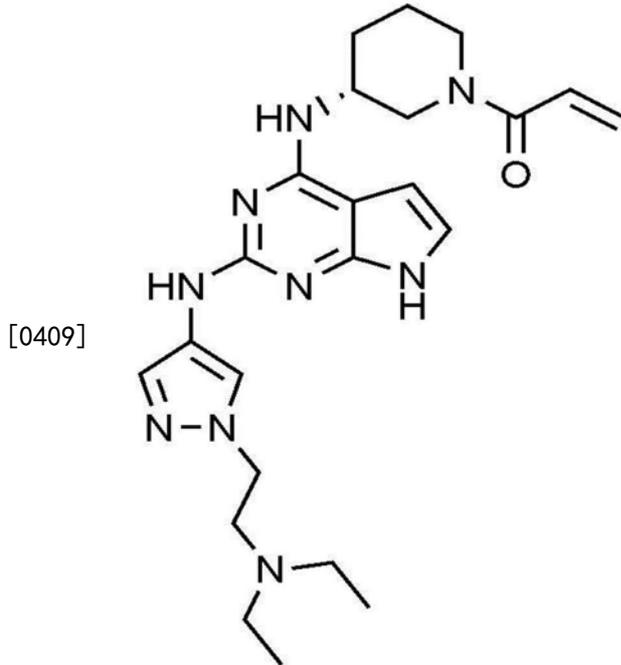


[0406] 除了使用1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(17.5mg,产率:34.3%)。

[0407] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.73-6.56 (m, 2H, 6.41 (s, 1H),

6.40-6.07 (m, 1H) , 5.78-5.51 (m, 1H) , 4.23-4.18 (m, 4H) , 3.65-3.64 (m, 4H) , 3.30-3.16 (m, 1H) , 2.78-2.71 (m, 3H) , 2.46 (s, 4H) , 2.18-2.13 (m, 1H) , 1.94-1.92 (m, 1H) , 1.62-1.60 (m, 2H) 。

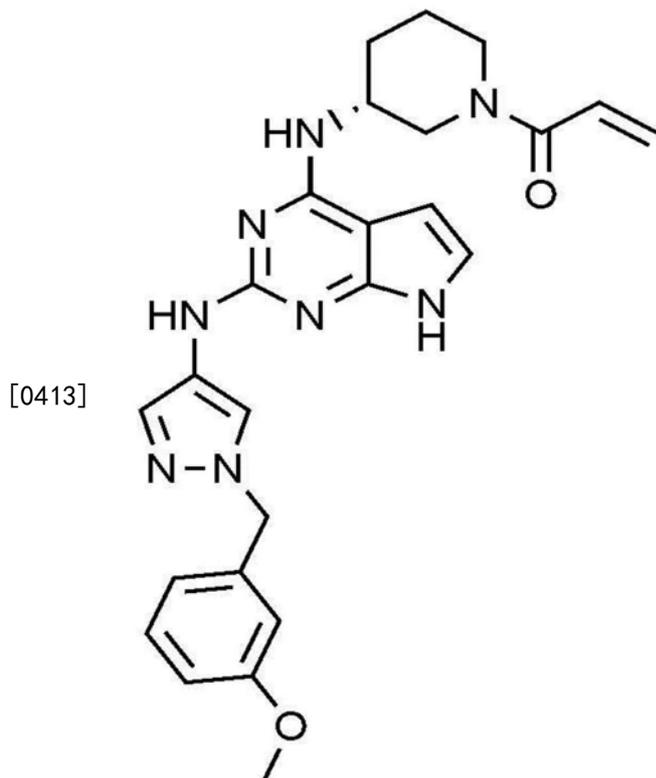
[0408] 实施例19:制备(R)-1-(3-(2-(1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0410] 除了使用1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(4.5mg,产率:10.0%)。

[0411] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, 1H) , 7.56 (d, 1H) , 6.74-6.57 (m, 2H) , 6.42 (s, 1H) , 6.41-6.08 (m, 1H) , 5.78-5.52 (m, 1H) , 4.25-4.19 (m, 4H) , 3.31-3.12 (m, 1H) , 3.02-2.92 (m, 2H) , 2.66-2.60 (m, 6H) , 2.20-2.17 (m, 1H) , 2.00-1.92 (m, 1H) , 1.80-1.72 (m, 2H) , 1.71-1.59 (m, 2H) , 1.34-1.29 (m, 4H) 。

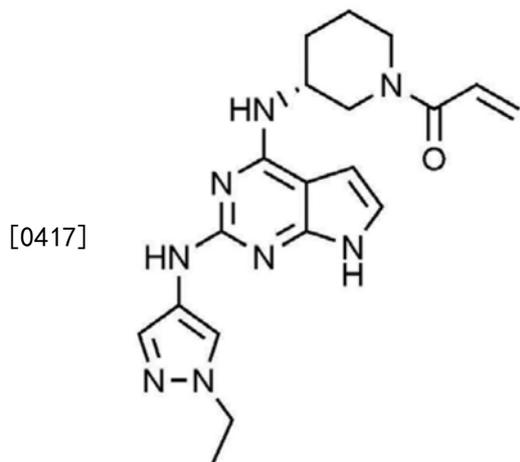
[0412] 实施例20:制备(R)-1-(3-(2-(1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0414] 除了使用1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(9.0mg,产率:17.6%)。

[0415] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 3H), 6.76-6.70 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.21-6.18 (m, 1H), 5.73-5.71 (m, 1H), 5.24-5.19 (m, 2H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.38-3.01 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.69-1.49 (m, 2H)。

[0416] 实施例21:制备(R)-1-(3-(2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



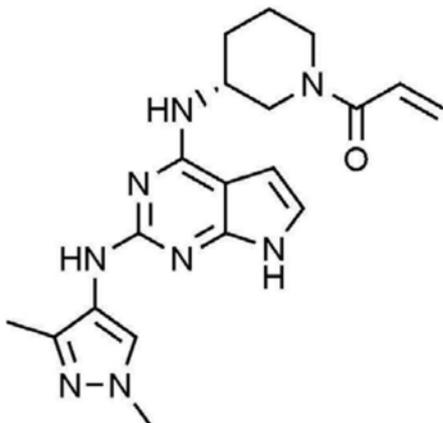
[0418] 除了使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(15.0mg,产率:36.6%)。

[0419] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.73-6.52 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.26-6.06 (m, 1H), 5.78-5.51 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 3H), 4.20-4.07 (m, 3H), 3.28-3.08 (m,

1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.39-1.23 (m, 2H)。

[0420] 实施例22: 制备(R)-1-(3-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0421]

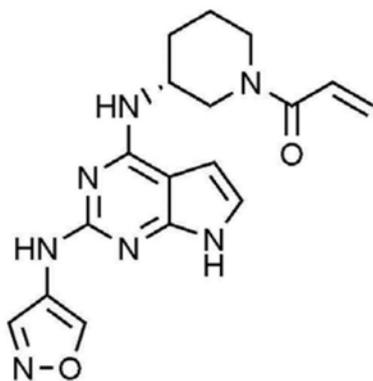


[0422] 除了使用1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例1相同的方式制备标题化合物(3.5mg, 产率:8.5%)。

[0423] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, 1H), 6.73-6.56 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.40-6.39 (m, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H)。

[0424] 实施例23: 制备(R)-1-(3-(2-(异噁唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0425]

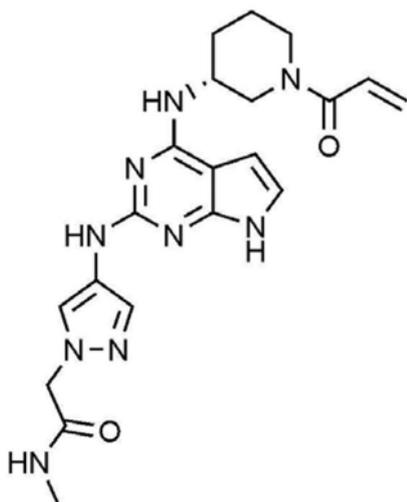


[0426] 除了使用异噁唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例1相同的方式制备标题化合物(4.5mg, 产率:11.8%)。

[0427] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.04 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 6.78-6.57 (m, 2H), 6.43-6.12 (m, 1H), 5.56-5.34 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H)。

[0428] 实施例24: 制备(R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺

[0429]

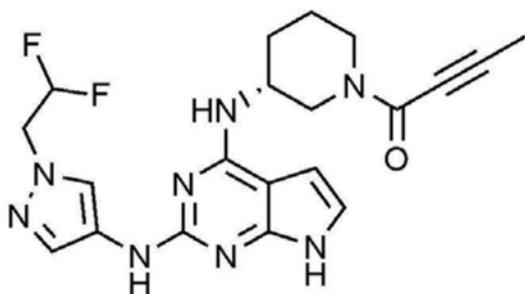


[0430] 除了使用2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(11.9mg,产率:40.2%)。

[0431] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.96-7.90 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 6.86-6.50 (m, 1H), 6.27-6.09 (m, 1H), 5.80-5.56 (m, 1H), 4.42-4.29 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.97-3.41 (m, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 3H)。

[0432] 实施例25:制备(R)-1-(3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮

[0433]



[0434] 步骤1:制备叔丁基-(R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0435] 在将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(500.0mg, 2.7mmol)溶于乙醇(10mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(695.0 μ L, 4.0mmol)和叔丁基-(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(639.3mg, 4.0eq)。将反应混合物在110 $^{\circ}$ C下搅拌12小时,并分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,并且减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(900.0mg,产率:98%)。

[0436] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.06 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.80-3.30 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

[0437] 步骤2:制备(R)-2-氯-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0438] 向叔丁基(R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(474.0mg, 1.4mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(5.0mL, 过量)。在室温下搅拌30分钟后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液中和。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩,得到无需分离的标题化合物。

[0439] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.11 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 2H)。

[0440] 步骤3: 制备(R)-1-(3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮

[0441] 在将2-丁烯酸(84.1mg, 0.2mmol)溶于四氢呋喃(3.0mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(69.2mg, 0.4mmol)和1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(90.6mg, 0.2mmol),并搅拌30分钟。将(R)-2-氯-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-3-胺(50.0mg, 0.2mmol)加入到该反应混合物中,然后在室温下搅拌12小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(49.0mg, 产率:77.8%)。

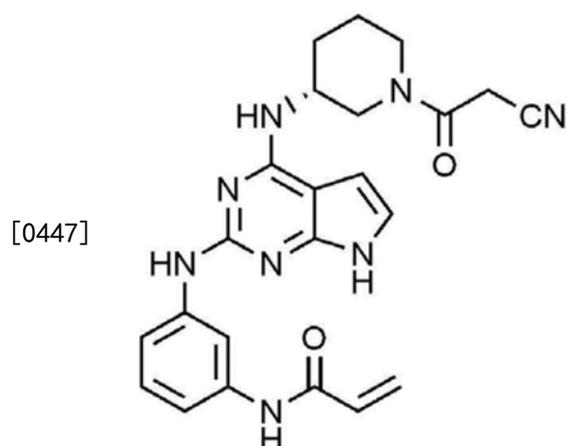
[0442] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.03-7.01 (m, 1H), 6.61-6.55 (m, 1H), 4.45-3.83 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H)。

[0443] 步骤4: 制备(R)-1-(3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮

[0444] 将(R)-1-(3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮(25.0mg, 0.08mmol)和2,2-二氟乙基-1H-吡唑-4-胺(7.2mg, 0.05mmol)溶于2-丁醇(2.0mL)中。将三氟乙酸(4.8 μL , 0.06mmol)加入到反应混合物中并在110 $^\circ\text{C}$ 下反应5小时,然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液中和该反应混合物。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(5.1mg, 产率:24.3%)。

[0445] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.65-7.50 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.44-6.38 (m, 1H), 6.30-6.06 (m, 1H), 5.60-4.29 (m, 6H), 3.29-3.15 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 4H)。

[0446] 实施例26: 制备(R)-N-(3-(4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺



[0448] 步骤1: 制备叔丁基-(R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0449] 在将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(500.0mg, 2.7mmol)溶于乙醇(10mL)中后,

向其中加入N,N-二异丙基乙胺(695.0 μ L,4.0mmol)和叔丁基-(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(639.3mg,4.0eq)。将反应混合物在110 $^{\circ}$ C下搅拌12小时,并分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(900.0mg,产率:98.0%)。

[0450] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.06 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.80-3.30 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

[0451] 步骤2:制备(R)-2-氯-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0452] 向叔丁基(R)-3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(474.0mg,1.4mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(5.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液中和。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩,得到无需分离的标题化合物。

[0453] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.11 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 2H)。

[0454] 步骤3:制备(R)-1-(3-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0455] 在将氰基乙酸(40.6mg,0.4mmol)溶于四氢呋喃(3.0mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(140 μ L,0.8mmol)和1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(181.3mg,0.4mmol)并搅拌30分钟。将(R)-2-氯-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(100.0mg,0.3mmol)加入到该反应混合物中,然后在室温下搅拌12小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(49.0mg,产率:77.8%)。

[0456] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.99 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.84-3.62 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 1H)。

[0457] 步骤4:制备N-(3-硝基苯基)丙烯酰胺

[0458] 将3-硝基苯胺(300.0mg,2.2mmol)溶于四氢呋喃(3.0mL)中,向其中加入三乙胺(450.0 μ L,3.3mmol),并搅拌混合物10分钟。冷却至0 $^{\circ}$ C后,加入丙烯酰氯(260.0 μ L,3.3mmol),然后搅拌2小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(365.0mg,产率:87.0%)。

[0459] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 6.45-6.42 (m, 2H), 5.83 (s, 1H)。

[0460] 步骤5:制备N-(3-氨基苯基)丙烯酰胺

[0461] 将N-(3-硝基苯基)丙烯酰胺(365.0mg,1.9mmol)溶于乙醇(3.0mL)中。向其中加入氯化锡(857.0mg,3.8mmol),在100 $^{\circ}$ C下搅拌反应混合物2小时,然后用1N氢氧化钠溶液中和。用二氯甲烷萃取反应混合物,减压浓缩,得到标题化合物(300.3mg,产率:98.0%)。

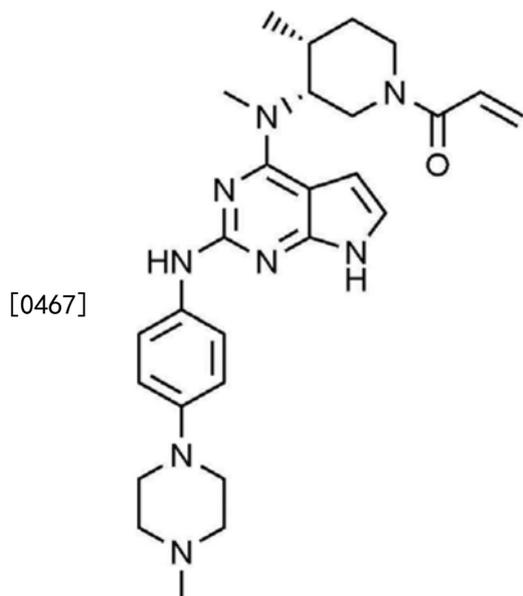
[0462] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 6.30-6.21 (m, 1H), 5.74-5.72 (m, 1H)。

[0463] 步骤6:制备(R)-N-(3-(4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺

[0464] 将(R)-1-(3-((2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(25.0mg,0.08mmol)和N-(3-氨基苯基)丙烯酰胺(7.2mg,0.05mmol)溶于2-丁醇(2.0mL)中。将三氟乙酸(4.8 μ L,0.06mmol)加入到反应混合物中并在110 $^{\circ}$ C下反应5小时,然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液中和该反应混合物。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(5.1mg,产率:24.3%)。

[0465] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.22-7.21 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.97-7.95 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.47-6.42 (m, 2H), 6.37-6.31 (m, 1H), 5.76-5.73 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 2H)。

[0466] 实施例27:制备1-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0468] 步骤1:制备2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0469] 将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.0g,15.9mmol)和4-甲苯磺酰氯(3.7g,23.9mmol)溶于丙酮(20.0mL)中。冷却至0 $^{\circ}$ C后,向其中缓慢滴加2M氢氧化钠溶液(12.0mL),搅拌2小时,然后通过丙酮过滤,得到标题化合物(2.9g,产率:80.0%)。

[0470] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)。

[0471] 步骤2:制备叔丁基(3R,4R)-3-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸酯

[0472] 将2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.5g,5.1mmol)和(3R,4R)-1-苄基-N,4-二甲基哌啶-3-胺(965.0mg,5.1mmol)溶于乙醇(20.0mL)中。向其中滴加N,N-二异丙基乙胺(4.2g,30.6mmol),在110 $^{\circ}$ C下反应12小时,然后减压浓缩,用柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(1.3g,产率:85.0%)。

[0473] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.18 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.37-7.22 (m, 7H), 6.62 (s, 1H), 3.76-3.51 (m, 2H), 3.49-3.31 (m, 3H), 2.89-2.45 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.13 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 3H), 0.88 (s, 3H)。

[0474] 步骤3:制备叔丁基(3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0475] 在将叔丁基(3R,4R)-3-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸酯(100mg,0.3mmol)、乙酸钡(3.04mg,0.02mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(7.87mg,0.01mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(53.26mg,0.2mmol)和碳酸钡(184mg,0.6mmol)溶于二氧六环(1.0mL)中后,使用微波装置使混合物在120℃下反应30分钟。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(75.0mg,产率:65.0%)。

[0476] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 4H), 6.98 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.32-3.31 (m, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.72 (t, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.69 (s, 4H), 2.65 (d, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 0.89 (d, 3H)。

[0477] 步骤4:制备叔丁基(3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0478] 在将叔丁基(3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(100mg,0.2mmol)溶于甲醇(3.0mL)中后,向其中加入氢氧化钾(16mg,0.4mmol)。在70℃下反应12小时后,除去甲醇,加入水和乙醚。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(80.0mg,产率:88.0%)。

[0479] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.58 (d, 2H), 7.32-7.29 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.72 (t, 1H), 2.70 (s, 4H), 2.67 (d, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 0.88 (d, 3H)。

[0480] 步骤5:制备N4-甲基-N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N4-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0481] 在将叔丁基(3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(70.0mg,0.1mmol)溶于甲醇(3.0mL)中后,加入过量的10wt%的钨碳并用氢气置换。搅拌5小时后,将反应混合物通过硅藻土过滤。浓缩滤液,得到标题化合物(65.0mg,产率:98.0%)。

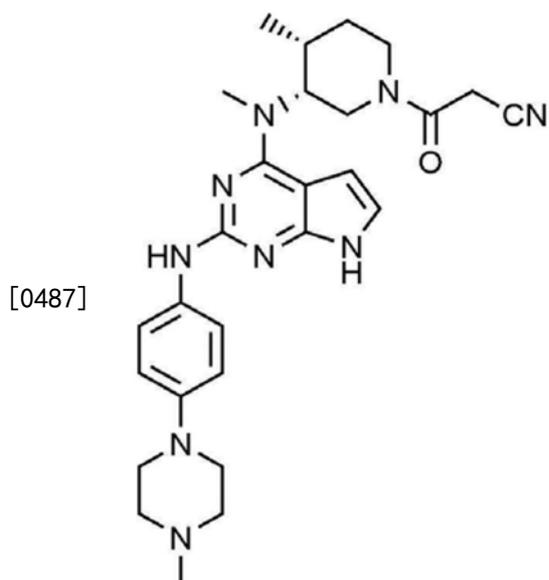
[0482] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.74 (t, 1H), 2.72 (s, 4H), 2.66 (d, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 0.99 (d, 3H)。

[0483] 步骤6:制备1-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0484] 将N4-甲基-N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N4-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺(40mg,0.1mmol)溶解于二氯甲烷(1.0mL)中,向其中加入三乙胺(40.0 μL ,0.3mmol),并且将混合物搅拌10分钟。冷却至0℃后,加入丙烯酰氯(8.0 μL ,0.1mmol),然后搅拌2小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(11.0mg,产率:23.0%)。

[0485] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.16 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.83-6.39 (m, 2H), 6.345-6.19 (m, 1H), 5.77-5.65 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (s, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.59 (s, 1H), 0.99-0.97 (m, 3H)。

[0486] 实施例28:制备3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈



[0488] 步骤1:制备2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0489] 将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (3.0g, 15.9mmol) 和4-甲苯磺酰氯 (3.7g, 23.9mmol) 溶于丙酮 (20.0mL) 中。冷却至0°C后,缓慢滴加2M氢氧化钠溶液 (12.0ml), 然后搅拌2小时后,再用丙酮洗涤,过滤,得到标题化合物 (2.9g, 产率:80.0%)。

[0490] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)。

[0491] 步骤2:制备叔丁基(3R,4R)-3-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸酯

[0492] 将2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1.5g, 5.1mmol) 和(3R,4R)-1-苄基-N,4-二甲基哌啶-3-胺 (965.0mg, 5.1mmol) 溶于乙醇 (20.0mL) 中。逐滴加入N,N-二异丙基乙胺 (4.2g, 30.6mmol), 使混合物在110°C下反应12小时, 然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物 (1.3g, 产率:85.0%)。

[0493] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.18 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.37-7.22 (m, 7H), 6.62 (s, 1H), 3.76-3.51 (m, 2H), 3.49-3.31 (m, 3H), 2.89-2.45 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.13 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 3H), 0.88 (s, 3H)。

[0494] 步骤3:制备叔丁基(3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0495] 在将叔丁基(3R,4R)-3-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸酯 (100mg, 0.3mmol)、乙酸钡 (3.04mg, 0.02mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (7.87mg, 0.01mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (53.26mg,

0.2mmol) 和碳酸铯 (184mg, 0.6mmol) 溶于二氧六环 (1.0mL) 中后, 使用微波装置使混合物在 120℃ 下反应 30 分钟。分离有机层, 用硫酸镁处理, 过滤, 然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物 (75.0mg, 产率: 65%)。

[0496] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 4H), 6.98 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.32-3.31 (m, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.72 (t, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.69 (s, 4H), 2.65 (d, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 0.89 (d, 3H)。

[0497] 步骤4: 制备叔丁基 (3R, 4R) -4-甲基-3-(甲基(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0498] 在将叔丁基 (3R, 4R) -4-甲基-3-(甲基(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲苄磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯 (100.0mg, 0.2mmol) 溶于甲醇 (3.0mL) 中后, 向其中加入氢氧化钾 (16mg, 0.4mmol)。在 70℃ 下反应 12 小时后, 除去甲醇, 加入水和乙醚。分离有机层, 用硫酸镁处理, 过滤, 然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物, 得到 80.0mg (产率: 88.0%) 的标题化合物 (80.0mg, 产率: 88.0%)。

[0499] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.58 (d, 2H), 7.32-7.29 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.72 (t, 1H), 2.70 (s, 4H), 2.67 (d, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 0.88 (d, 3H)。

[0500] 步骤5: 制备 N4-甲基-N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N4-((3R, 4R)-4-甲基哌啶-[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0501] 在将叔丁基 (3R, 4R) -4-甲基-3-(甲基(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯 (70.0mg, 0.1mmol) 溶于甲醇中后, 加入过量的 10wt% 的钯碳并用氢气置换。将反应混合物搅拌 5 小时, 通过硅藻土过滤, 浓缩滤液, 得到标题化合物 (65.0mg, 产率: 98.0%)。

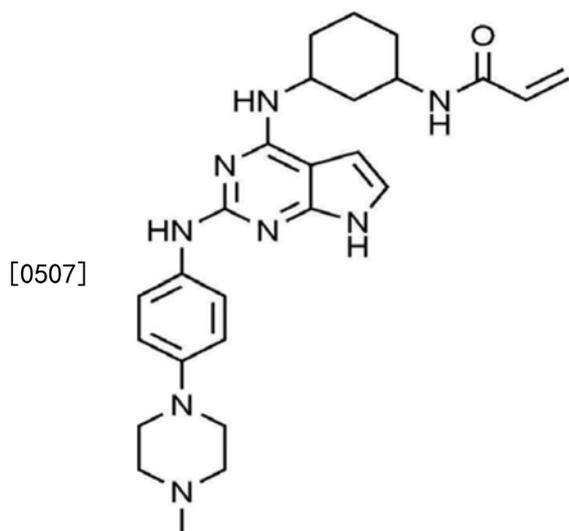
[0502] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.74 (t, 1H), 2.72 (s, 4H), 2.66 (d, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 0.99 (d, 3H)。

[0503] 步骤6: 制备 3-((3R, 4R)-4-甲基-3-(甲基(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

[0504] 在将 N4-甲基-N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N4-((3R, 4R)-4-甲基哌啶-[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (50.0mg, 0.1mmol) 和 2-氰基乙酸 (20.1mg, 0.1mmol) 溶于四氢呋喃中后, 向其中加入 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧基六氟磷酸盐 (89.9mg, 0.1mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (30.6 μL , 0.2mmol)。将混合物搅拌 20 小时, 然后加入水和乙醚。分离有机层, 用硫酸镁处理, 过滤, 然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物 (9.0mg, 产率: 20.0%)。

[0505] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.49 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.09-4.01 (dd, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (s, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 3H)。

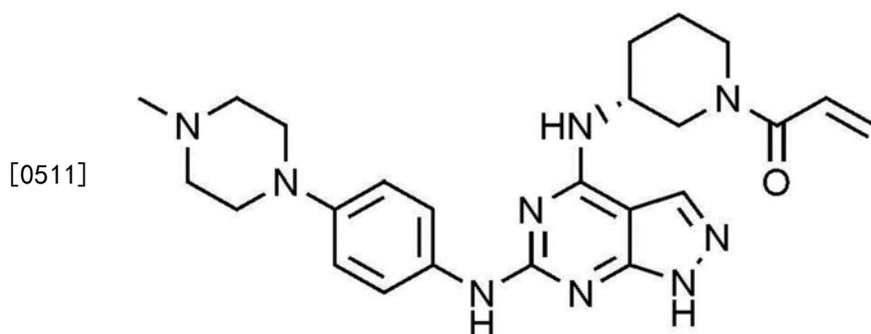
[0506] 实施例29:制备N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)环己基)丙烯酰胺



[0508] 除了使用叔丁基(3-氨基环己基)碳酸酯代替实施例1中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(4.0mg,产率:17.4%)。

[0509] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.47-6.30 (m, 1H), 6.28-6.23 (m, 1H), 5.65-5.63 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.16 (s, 4H), 3.09-2.98 (m, 3H), 2.64-2.61 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H)

[0510] 实施例30:制备(R)-1-(3-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0512] 步骤1:制备叔丁基(R)-3-((6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0513] 在将4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(1.0g, 5.3mmol)溶于乙醇(10mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(695 μ L, 7.9mmol)和叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(1.3g, 6.35mmol)。将反应混合物在110 $^{\circ}$ C下搅拌12小时,并分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,并且然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(1.2g,产率:62.9%)。

[0514] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 4.26-4.07 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 9H)。

[0515] 步骤2:制备(R)-6-氯-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐

[0516] 向叔丁基(R)-3-((6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(500.0mg, 1.4mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(5.0mL, 过量)。在室温下搅拌30分钟后, 浓缩反应混合物, 不经分离进行后续反应。

[0517] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.16-2.92 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H)。

[0518] 步骤3: 制备(R)-1-(3-((6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0519] 在将(R)-6-氯-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(421.0mg, 1.5mmol)溶解于二氯甲烷(10.0mL)中后, 在0°C下加入三乙胺(608.8 μ L, 4.4mmol), 然后将混合物搅拌30分钟。将丙烯酰氯(124.2 μ L, 1.5mmol)加入到反应混合物中, 然后在0°C下搅拌1小时。分离有机层, 用硫酸镁处理, 过滤, 然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物(130.0mg, 产率: 29.3%)。

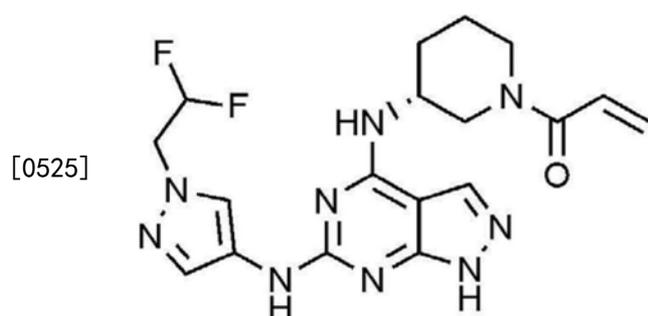
[0520] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 6.88-6.77 (m, 1H), 6.19-6.16 (m, 1H), 5.76-5.64 (m, 1H), 4.47-4.24 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H)。

[0521] 步骤4: 制备(R)-1-(3-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0522] 将(R)-1-(3-((6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30.0mg, 0.10mmol)和4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(12.5mg, 0.07mmol)溶于2-丁醇(2.0mL)中。将三氟乙酸(6.0 μ L, 0.08mmol)加入到反应混合物中, 然后在110°C下反应12小时, 然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液中和该反应混合物。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物(6.6mg, 产率: 24.4%)。

[0523] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 2H), 6.90-6.49 (m, 1H), 6.31-6.05 (m, 1H), 5.84-5.48 (m, 1H), 4.43-4.20 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 4H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H)。

[0524] 实施例31: 制备(R)-1-(3-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



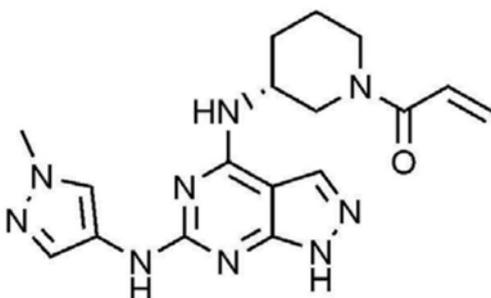
[0526] 除了使用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例30相同的方式制备标题化合物(9.3mg, 产率: 28.2%)。

[0527] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.12-8.5 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 6.89-6.50 (m, 1H), 6.27-6.07 (m, 2H), 5.80-5.55 (m, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H),

4.11-4.03 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 2H)。

[0528] 实施例32:制备(R)-1-(3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0529]

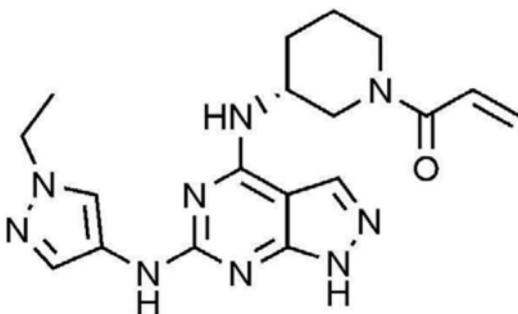


[0530] 除了使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例30相同的方式制备标题化合物(5.2mg,产率:12.8%)。

[0531] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.86-6.56 (m, 1H), 6.26-6.07 (m, 1H), 5.79-5.53 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H)。

[0532] 实施例33:制备(R)-1-(3-(6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0533]

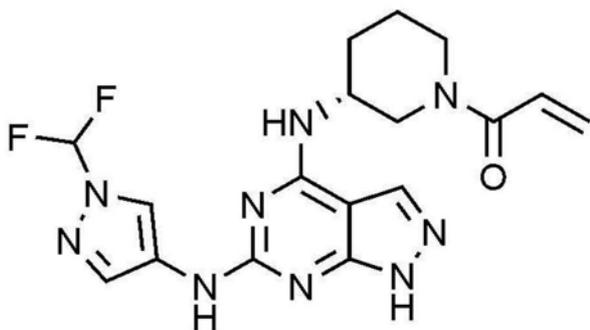


[0534] 除了使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例30相同的方式制备标题化合物(7.5mg,产率:17.9%)。

[0535] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.86-6.57 (m, 1H), 6.26-6.07 (m, 1H), 5.79-5.54 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.46-1.41 (d, 3H)。

[0536] 实施例34:制备(R)-1-(3-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0537]

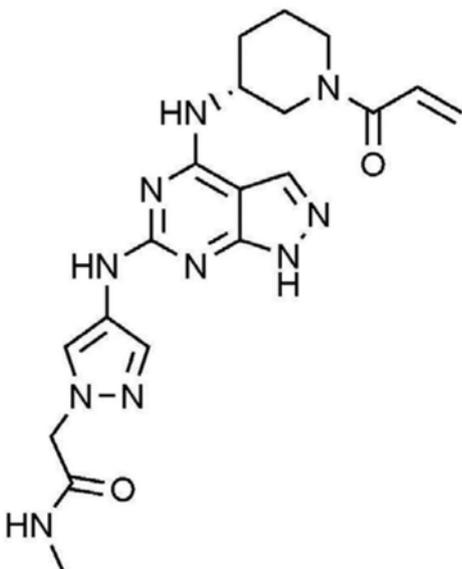


[0538] 除了使用1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例30相同的方式制备标题化合物(6.5mg,产率:14.7%)。

[0539] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50-7.26 (m, 1H), 6.85-6.61 (m, 1H), 6.26-6.07 (m, 1H), 5.79-5.55 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 3H)。

[0540] 实施例35:制备(R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺

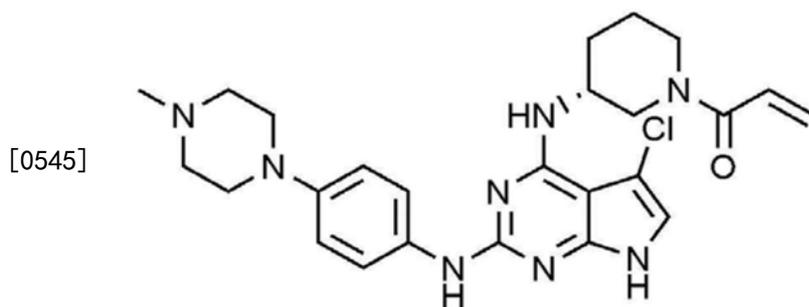
[0541]



[0542] 除了使用2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例30相同的方式制备标题化合物(12.4mg,产率:26.6%)。

[0543] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 6.84-6.60 (m, 1H), 6.26-6.07 (m, 1H), 5.78-5.55 (m, 1H), 4.79-4.77 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.49-3.13 (m, 2H), 2.76 (d, 3H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 3H)。

[0544] 实施例36:制备(R)-1-(3-(5-氯-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0546] 步骤1:制备2,4,5-三氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0547] 在将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.0g,16.0mmol)和N-氯代琥珀酰亚胺(2.6g,19.2mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20.0mL)中后,在0℃下搅拌混合物8小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(2.6g,产率:72.5%)。

[0548] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)。

[0549] 步骤2:制备(R)-叔丁基-((2,5-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0550] 在将2,4,5-三氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.6g,11.6mmol)溶于乙醇(25.0mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(3.0mL,17.4mmol)和叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(2.8g,13.9mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌12小时后,分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(3.5g,产率:77.4%)。

[0551] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 6.96 (s, 1H), 6.09 (bs, 1H), 4.14 (bs, 1H), 3.60-3.30 (m, 4H), 1.98-1.15 (m, 13H)。

[0552] 步骤3:制备(R)-2,5-二氯-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐向(R)-叔丁基-((2,5-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(3.5g,9.0mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(15.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反应。

[0553] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.2 (bs, 1H), 9.53-9.51 (m, 1H), 9.10-9.08 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.71-2.69 (m, 1H), 1.95-1.94 (m, 1H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H)。

[0554] 步骤4:制备(R)-1-(3-((2,5-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0555] 在将(R)-2,5-二氯-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(3.4g,10.5mmol)溶解于3:1的四氢呋喃:蒸馏水的混合溶液中后,在0℃下加入碳酸氢钠(2.6g,31.4mmol),并将混合物搅拌30分钟。将丙烯酰氯(1.3mL,10.5mmol)加入到反应混合物中,然后在0℃下搅拌1小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(2.7g,产率:87.1%)。

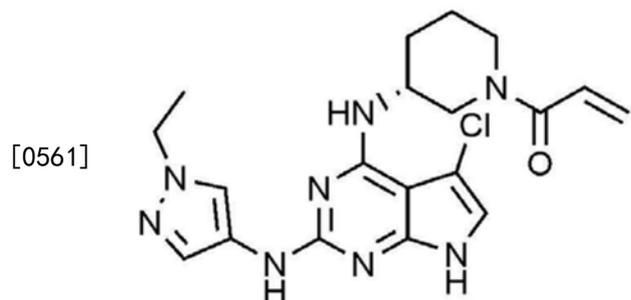
[0556] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.1 (bs, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.42-6.40 (m, 1H), 5.68-5.59 (m, 1H), 4.16-3.33 (m, 4H), 3.10-3.02 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H)。

[0557] 步骤5:制备(R)-1-(3-(5-氯-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0558] 将(R)-1-(3-((2,5-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(200.0mg,0.6mmol)和4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(75.0mg,0.4mmol)溶于2-丁醇(15.0mL)中。将三氟乙酸(36.0 μ L,0.5mmol)加入到反应混合物中,然后在110 $^{\circ}$ C下反应12小时,然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液来中和反应混合物,并通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(4mg,产率:9.6%)。

[0559] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.51 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.86-6.49 (m, 2H), 6.26-6.04 (m, 1H), 5.79-5.43 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 1H), 3.13-3.12 (m, 4H), 2.67-2.66 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H)。

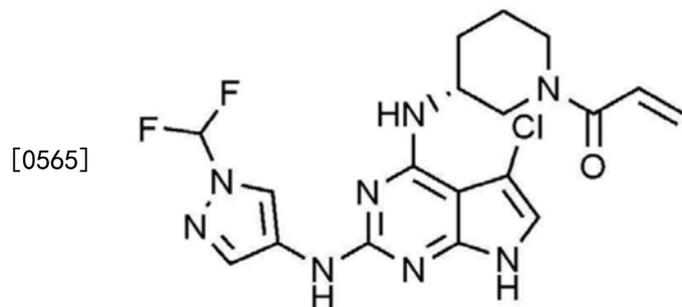
[0560] 实施例37:制备(R)-1-(3-(5-氯-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0562] 除了使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(33.1mg,产率:23.5%)。

[0563] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.94-7.91 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.85-6.52 (m, 2H), 6.25-6.06 (m, 1H), 5.78-5.48 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 4.10 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.43 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0564] 实施例38:制备(R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

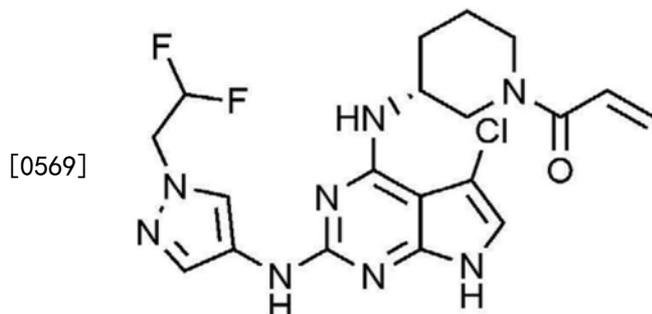


[0566] 除了使用1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(6.6mg,产率:26.7%)。

[0567] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.38-8.36 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.50-7.21 (m, 1H), 6.85-6.50 (m, 2H), 6.24-6.06 (m, 1H), 5.78-5.51 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.86-3.62 (m,

3H), 3.50-3.45 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H)。

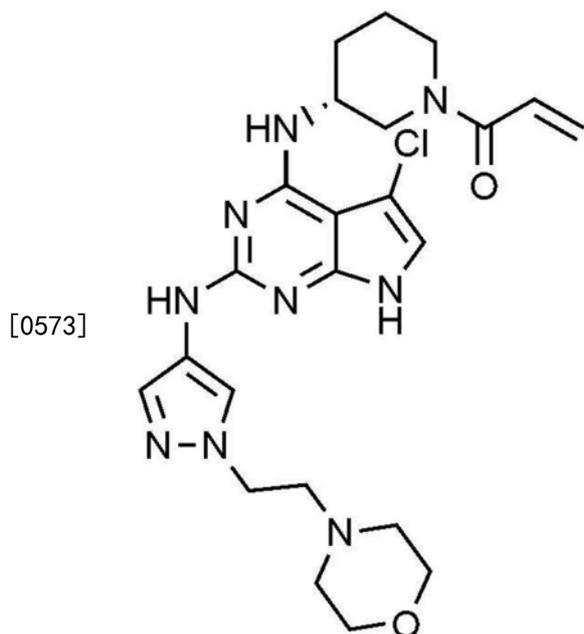
[0568] 实施例39:制备(R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0570] 除了使用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例36相同的方式制备标题化合物(54.7mg, 产率:32.6%)。

[0571] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.08-8.00 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 6.85-6.52 (m, 2H), 6.25-5.99 (m, 2H), 5.78-5.49 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.85-1.84 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H)。

[0572] 实施例40:制备(R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

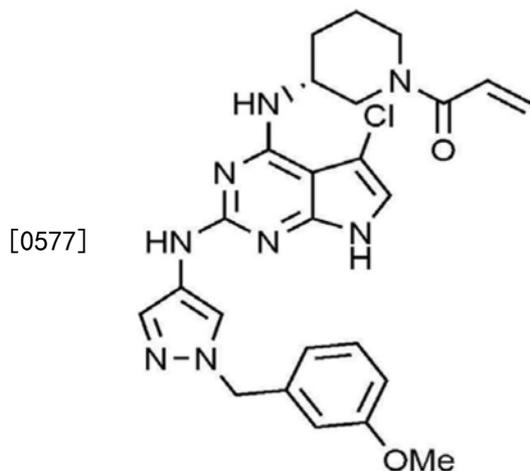


[0574] 除了使用1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例36相同的方式制备标题化合物(5.2mg, 产率:18.4%)。

[0575] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97-7.94 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 6.85-6.55 (m, 1H), 6.25-6.05 (m, 1H), 5.78-5.48 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 4H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 6H), 2.79 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 2H)。

[0576] 实施例41:制备(R)-1-(3-(5-氯-2-(1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基氨基)-7H-吡

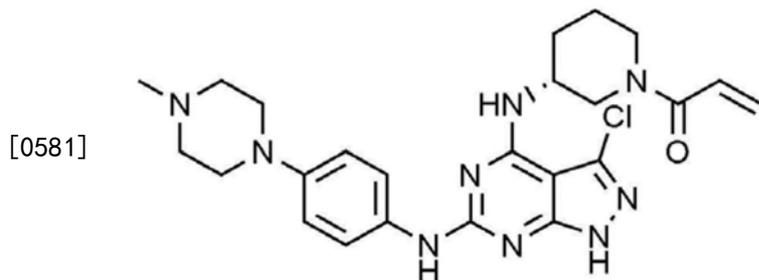
咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0578] 除了使用1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(4.4mg,产率:15.4%)。

[0579] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.03-7.92 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.86-6.45 (m, 6H), 6.24-6.00 (m, 1H), 5.80-5.45 (m, 1H), 5.27-5.25 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.40 (m, 3H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 1H)。

[0580] 实施例42:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0582] 步骤1:制备3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0583] 将4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(5.0g, 26.5mmol)和N-氯代琥珀酰亚胺(5.3g, 39.7mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50.0mL)中。在室温下搅拌24小时后,分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(3.3g,产率:56.0%)。

[0584] 步骤2:制备叔丁基(R)-3-((3,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0585] 在将3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(3.3g, 14.8mmol)溶于乙醇(50mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(3.9mL, 22.2mmol)和叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(3.1g, 15.6mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌3小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(4.3g,产率:75.8%)。

[0586] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4.30-4.25 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.52-3.51 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 9H)。

[0587] 步骤3:制备(R)-3,6-二氯-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺向叔丁基(R)-3-((3,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(4.3g, 11.2mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(30.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反应。

[0588] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4.40-4.36 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H)。

[0589] 步骤4:制备(R)-1-(3-((3,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0590] 在将(R)-3,6-二氯-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(4.0g, 12.4mmol)溶解于溶于3:1的四氢呋喃和蒸馏水的混合溶液中后,在 -20°C 下加入碳酸氢钠(3.1g, 3.7mmol),然后将混合物搅拌30分钟。将丙烯酰氯(4.1mL, 13.0mmol)缓慢滴加到反应混合物中,然后在 -20°C 下搅拌30分钟。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(4.0g,产率:95.2%)。

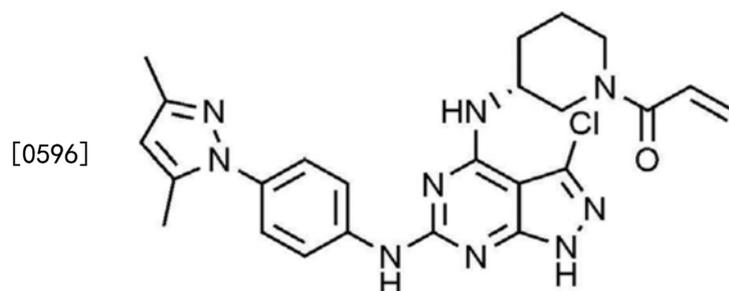
[0591] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.86-6.78 (m, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 5.78-5.68 (m, 1H), 4.55-4.03 (m, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 1H)。

[0592] 步骤5:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0593] 将(R)-1-(3-((3,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30.0mg, 0.09mmol)和4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(11.2mg, 0.06mmol)溶于2-丁醇(2.0mL)中。将三氟乙酸(5.6 μL , 0.07mmol)加入到反应物中,然后在 110°C 下反应12小时,然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液中和该反应混合物。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(15.0mg,产率:51.7%)。

[0594] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.52 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.83-6.50 (m, 1H), 6.28-6.07 (m, 1H), 5.80-5.51 (m, 1H), 4.40-3.88 (m, 3H), 3.66-3.39 (m, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 1H)。

[0595] 实施例43:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

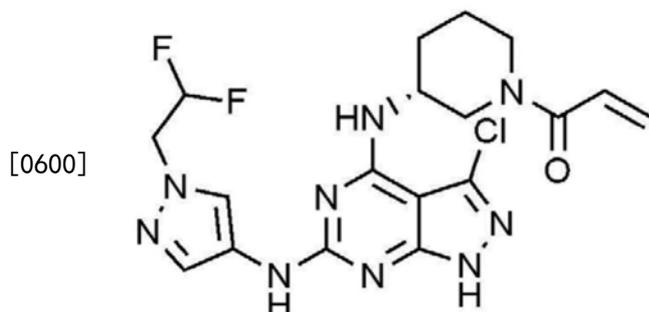


[0597] 除了使用4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(6.1mg,产率:21.0%)。

[0598] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.91-7.87 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.89-6.62 (m, 1H), 6.27-6.10 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.79-5.58 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H),

3.70-3.42 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 1H)。

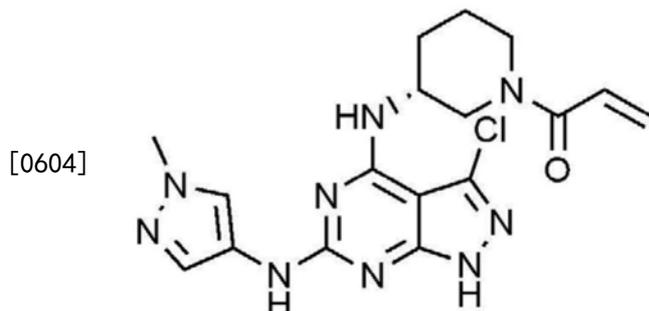
[0599] 实施例44:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0601] 除了使用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(10.1mg,产率:37.4%)。

[0602] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.08-8.04 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 6.86-6.60 (m, 1H), 6.27-6.01 (m, 2H), 5.80-5.48 (m, 1H), 4.58-4.30 (m, 4H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.65-3.38 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H)。

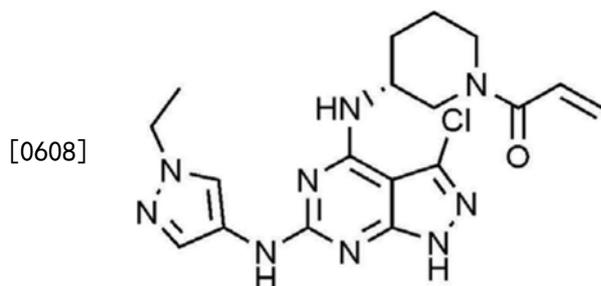
[0603] 实施例45:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0605] 除了使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(10.1mg,产率:35.7%)。

[0606] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.86-6.56 (m, 1H), 6.26-6.10 (m, 1H), 5.79-5.57 (m, 1H), 4.43-4.29 (m, 2H), 3.98-3.56 (m, 5H), 3.46-3.41 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H)。

[0607] 实施例46:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

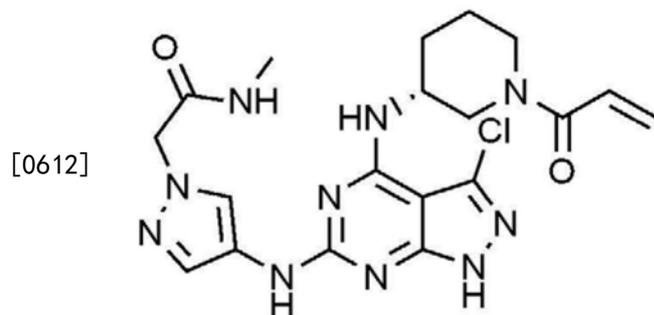


[0609] 除了使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以

与实施例42相同的方式制备标题化合物(11.2mg,产率:38.6%)。

[0610] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.86-6.56 (m, 1H), 6.27-7.09 (m, 1H), 5.80-5.56 (m, 1H), 4.42-4.29 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.66-3.41 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.43 (s, 3H)。

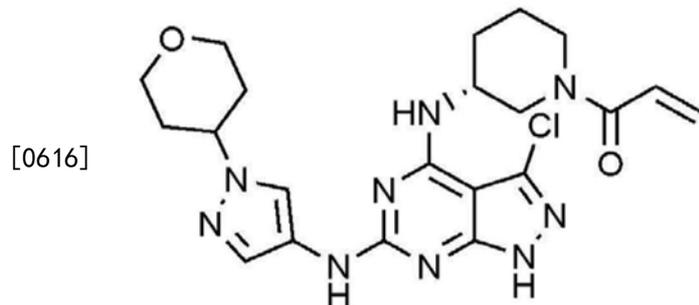
[0611] 实施例47:制备(R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-3-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺



[0613] 除了使用2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(11.9mg,产率:37.2%)。

[0614] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.06-8.02 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 6.85-6.60 (m, 1H), 6.26-6.09 (m, 1H), 5.79-5.50 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.42-4.32 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.81-3.41 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H)。

[0615] 实施例48:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

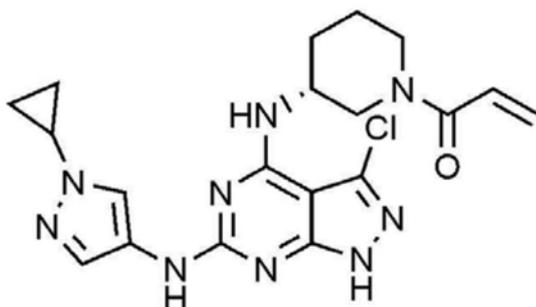


[0617] 除了使用1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(79.3mg,产率:80.9%)。

[0618] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.86-6.62 (m, 1H), 6.27-6.09 (m, 1H), 5.87-5.58 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 3H), 4.11-3.86 (m, 4H), 3.59-3.44 (m, 3H), 2.15-2.00 (m, 5H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.66-1.64 (m, 1H)。

[0619] 实施例49:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0620]

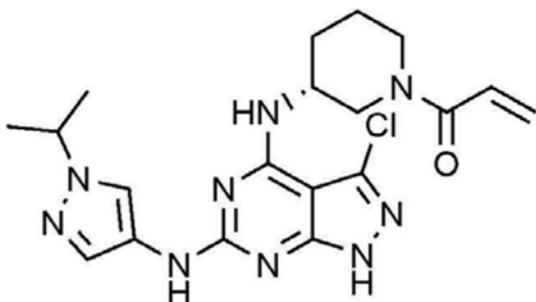


[0621] 除了使用1-环-1H-丙基-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例42相同的方式制备标题化合物(20.2mg, 产率:39.4%)。

[0622] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.86-6.61 (m, 1H), 6.26-6.10 (m, 1H), 5.79-5.58 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.87-1.67 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.32-1.28 (m, 2H), 1.05 (d, 4H)。

[0623] 实施例50: 制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0624]

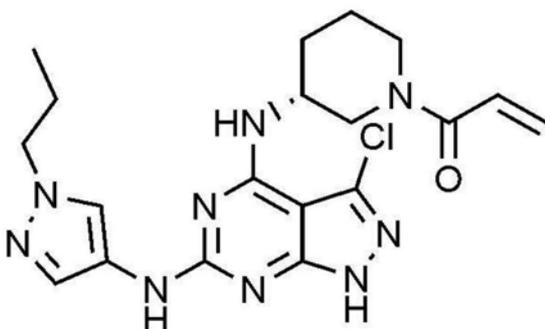


[0625] 除了使用1-异丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例42相同的方式制备标题化合物(5mg, 产率:17.0%)。

[0626] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.86-6.67 (m, 1H), 6.26-6.09 (m, 1H), 5.80-5.57 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.48 (s, 6H)。

[0627] 实施例51: 制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0628]

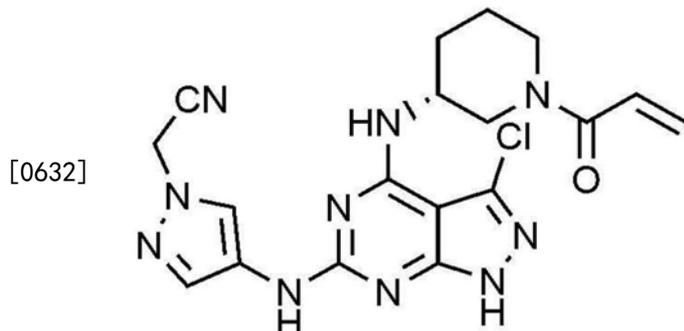


[0629] 除了使用1-丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例42相同的方式制备标题化合物(47.7mg, 产率:48.7%)。

[0630] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.87-6.63 (m, 1H), 6.27-6.10 (m, 1H), 5.80-5.57 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 2H), 4.11-3.87 (m, 3H), 3.66-3.44 (m, 2H), 2.15-

2.00 (s, 1H), 1.90-1.84 (m, 5H), 1.70-1.65 (m, 1H), 0.90-0.87 (m, 3H)。

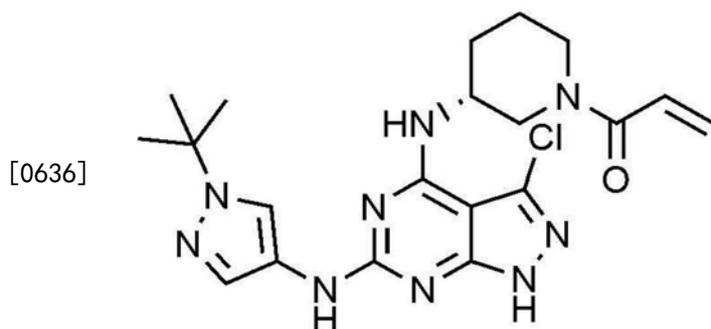
[0631] 实施例52:制备(R)-2-(4-(4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-3-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基氨基)-1H-吡唑-1-基)乙腈



[0633] 除了使用2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙腈代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(52.8mg,产率:53.9%)。

[0634] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.16-8.10 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 6.85-6.65 (m, 1H), 6.28-6.10 (m, 1H), 5.81-5.58 (m, 1H), 5.30-5.26 (m, 2H), 4.58-4.39 (m, 2H), 3.96-3.82 (m, 1H), 3.68-3.44 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H)。

[0635] 实施例53:制备(R)-1-(3-(6-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基氨基)-3-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

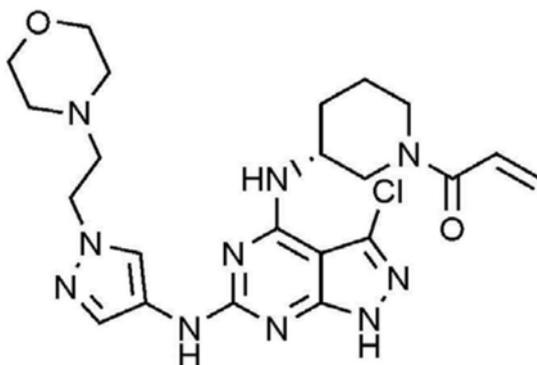


[0637] 除了使用1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(27.3mg,产率:51.2%)。

[0638] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.85-6.61 (m, 1H), 6.26-6.09 (m, 1H), 5.79-5.58 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 3H)。

[0639] 实施例54:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0640]

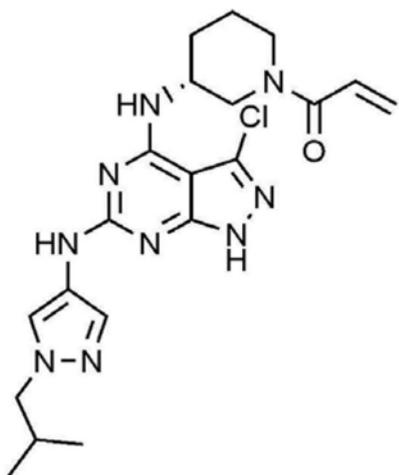


[0641] 除了使用1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(42.0mg,产率:69.0%)。

[0642] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.85-6.62 (m, 1H), 6.27-6.10 (m, 1H), 5.80-5.56 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.48 (s, 4H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.65-1.23 (m, 2H)。

[0643] 实施例55:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0644]

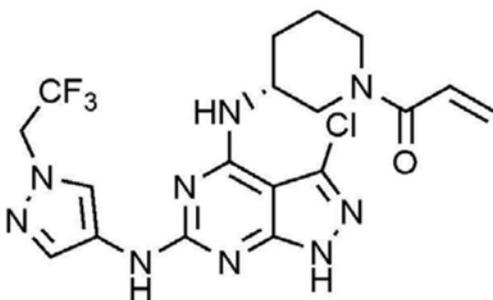


[0645] 除了使用1-异丁基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(12.6mg,产率:23.6%)。

[0646] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.87-6.62 (m, 1H), 6.28-6.11 (m, 1H), 5.81-5.57 (m, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H), 3.67-3.94 (m, 1H), 3.88 (d, 2H), 3.65-3.41 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 1H), 0.91-0.90 (d, 6H)。

[0647] 实施例56:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0648]

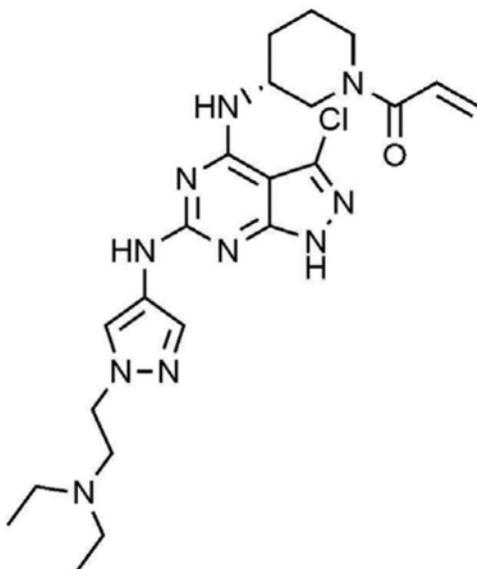


[0649] 除了使用1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(55.8mg,产率:56.9%)。

[0650] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.16-8.10 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 6.87-6.65 (m, 1H), 6.28-6.10 (m, 1H), 5.81-5.59 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 2H), 4.78-4.29 (m, 2H), 3.95-3.54 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H)。

[0651] 实施例57:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0652]

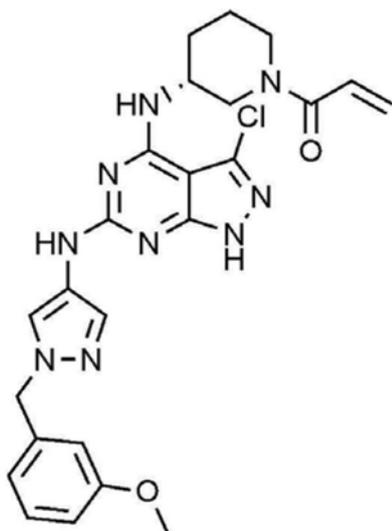


[0653] 除了使用1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(27.8mg,产率:47.6%)。

[0654] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.86-6.12 (m, 1H), 6.26-6.10 (m, 1H), 5.80-5.56 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 3H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.42 (d, 4H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.61-1.15 (m, 6H)。

[0655] 实施例58:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0656]

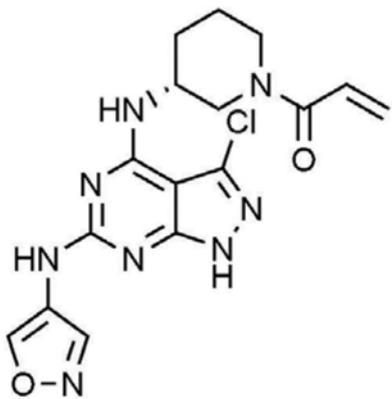


[0657] 除了使用1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(23.4mg,产率:38.4%)。

[0658] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.85-6.59 (m, 4H), 6.24-6.08 (m, 1H), 5.77-5.56 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.67-3.44 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 1H)。

[0659] 实施例59:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(异噁唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0660]

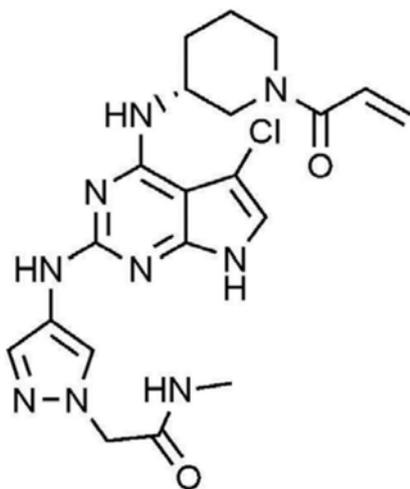


[0661] 除了使用异噁唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(23.1mg,产率:49.6%)。

[0662] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.85-6.62 (m, 1H), 6.27-6.11 (m, 1H), 5.80-5.58 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 2H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.68-3.48 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.66-1.65 (m, 1H)。

[0663] 实施例60:制备(R)-2-(4-((4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺

[0664]

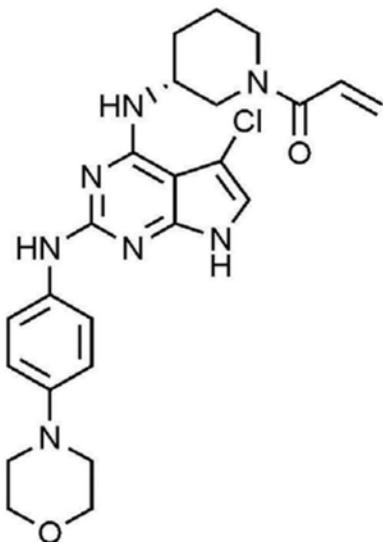


[0665] 除了使用2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(5.9mg,产率:22.8%)。

[0666] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.98-8.05 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 6.52-6.86 (m, 2H), 6.07-6.24 (m, 1H), 5.50-5.77 (m, 1H), 4.76-4.78 (m, 2H), 4.25-4.50 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.85-1.87 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 1H)。

[0667] 实施例61:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((4-吗啉代苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0668]

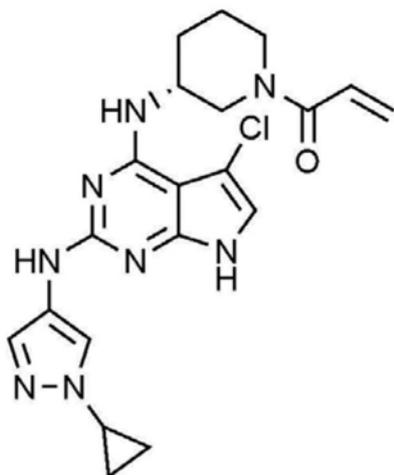


[0669] 除了使用4-吗啉代苯胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(7.4mg,产率:27.2%)。

[0670] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.55 (m, 2H), 6.89-6.90 (m, 2H), 6.46-6.85 (m, 2H), 6.03-6.25 (m, 1H), 5.45-5.80 (m, 1H), 3.96-4.18 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.53-3.66 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.00-3.05 (m, 4H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.83-1.85 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 1H)。

[0671] 实施例62:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0672]

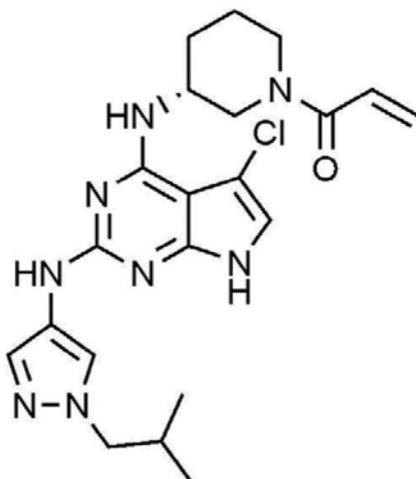


[0673] 除了使用1-环-1H-丙基-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(7.2mg,产率:29.8%)。

[0674] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97-7.93 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 6.84-6.52 (m, 2H), 6.24-6.06 (m, 1H), 5.77-5.50 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.93-3.37 (m, 5H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 4H)。

[0675] 实施例63:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((1-异丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0676]

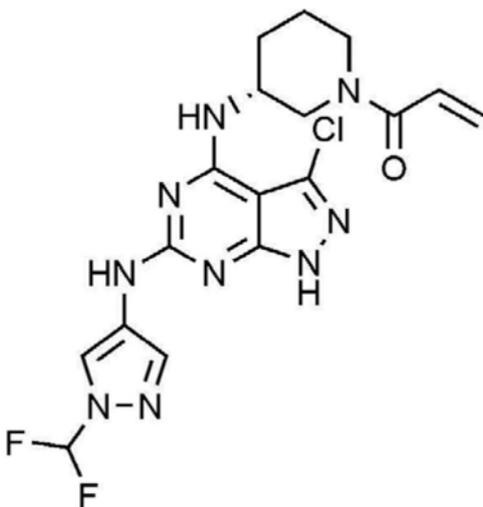


[0677] 除了使用1-异丁基-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(4.9mg,产率:19.6%)。

[0678] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.93-7.88 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 6.89-6.53 (m, 2H), 6.26-6.07 (m, 1H), 5.79-5.51 (m, 1H), 4.38-3.42 (m, 7H), 2.18-2.08 (m, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H)。

[0679] 实施例64:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0680]

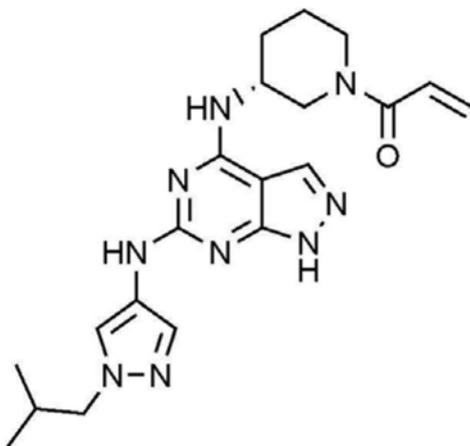


[0681] 除了使用1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例42相同的方式制备标题化合物(24.0mg, 产率:36.9%)。

[0682] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50-7.24 (m, 1H), 6.85-6.60 (m, 1H), 6.26-6.06 (m, 1H), 5.80-5.54 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H)。

[0683] 实施例65: 制备(R)-1-(3-((6-((1-异丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0684]

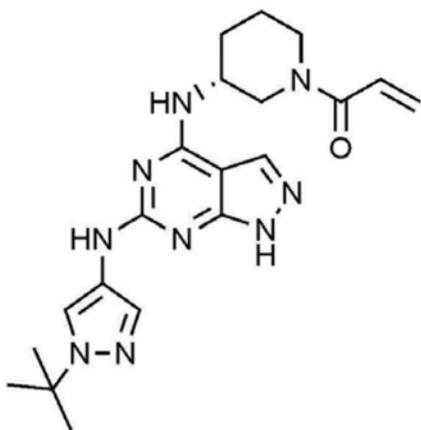


[0685] 除了使用1-异丁基-1H-吡唑-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例30相同的方式制备标题化合物(26.0mg, 产率:49.1%)。

[0686] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.99 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 6.72-6.60 (m, 1H), 6.25-6.13 (m, 1H), 5.73-5.61 (m, 1H), 4.45-4.27 (m, 2H), 3.69-3.94 (m, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.68-3.41 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H), 0.92-0.90 (d, 6H)。

[0687] 实施例66: 制备(R)-1-(3-((6-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0688]

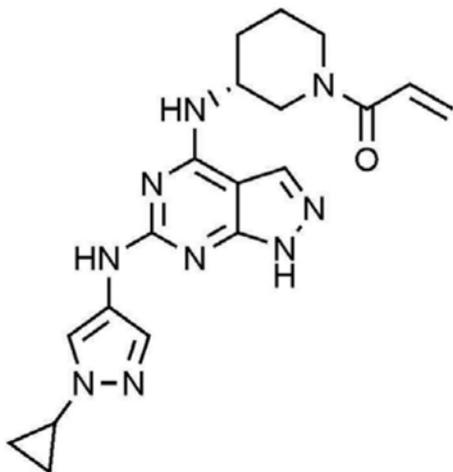


[0689] 除了使用1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例30相同的方式制备标题化合物(27.0mg, 产率:50.9%)。

[0690] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 6.84-6.57 (m, 1H), 6.25-6.08 (m, 1H), 5.80-5.59 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.35-1.29 (m, 3H)。

[0691] 实施例67: 制备(R)-1-(3-((6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0692]

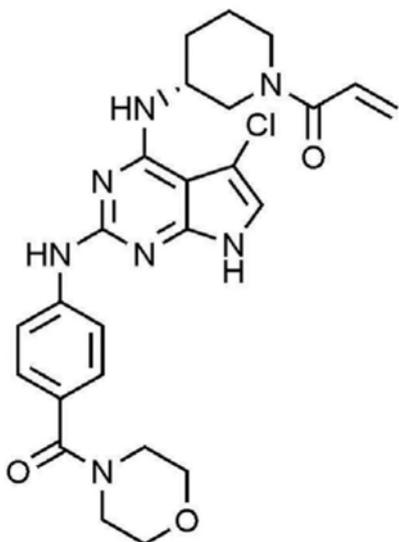


[0693] 除了使用1-环-1H-丙基-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例30相同的方式制备标题化合物(26.0mg, 产率:50.9%)。

[0694] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 6.81-6.51 (m, 1H), 6.27-6.12 (m, 1H), 5.78-5.53 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.89-1.65 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.04 (d, 4H)。

[0695] 实施例68: 制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0696]

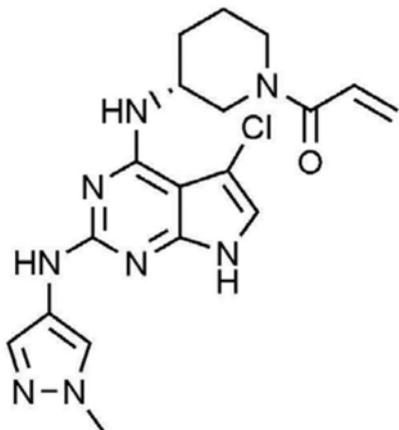


[0697] 除了使用(4-氨基苯基)(吗啉代)甲酮代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(2.5mg,产率:8.7%)。

[0698] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.81 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 6.86-6.54 (m, 2H), 6.26-6.04 (m, 1H), 5.79-5.47 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.93-3.46 (12H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H)。

[0699] 实施例69:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0700]

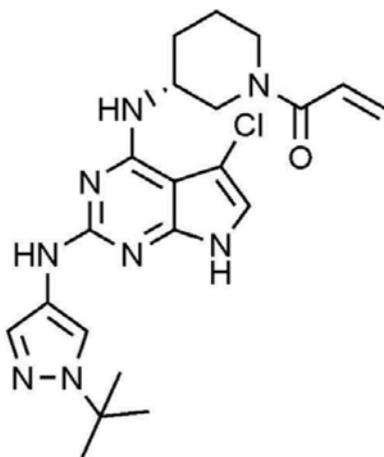


[0701] 除了使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(2.1mg,产率:9.3%)。

[0702] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.92-7.87 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 6.83-6.51 (m, 2H), 6.25-6.06 (m, 1H), 5.78-5.49 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 3.93-3.45 (m, 6H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H)。

[0703] 实施例70:制备(R)-1-(3-((2-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0704]

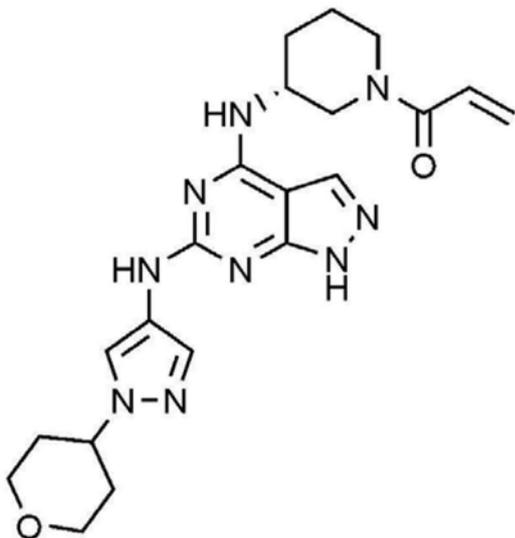


[0705] 除了使用1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例36相同的方式制备标题化合物(5.1mg, 产率:20.4%)。

[0706] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.04-8.02 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 6.82-6.55 (m, 2H), 6.23-6.05 (m, 1H), 5.78-5.50 (m, 1H), 4.35-3.62 (m, 4H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.56 (s, 9H)。

[0707] 实施例71: 制备(R)-1-(3-((6-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0708]

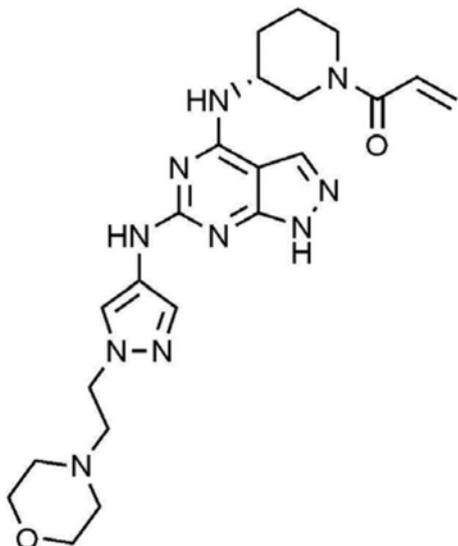


[0709] 除了在实施例30中使用1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺之外, 以与实施例30相同的方式制备标题化合物(22.0mg, 产率:39.2%)。

[0710] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.86-6.57 (m, 1H), 6.26-6.06 (m, 1H), 5.79-5.54 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 4H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.18 (t, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 4H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.56-32 (m, 2H)。

[0711] 实施例72: 制备(R)-1-(3-((6-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0712]

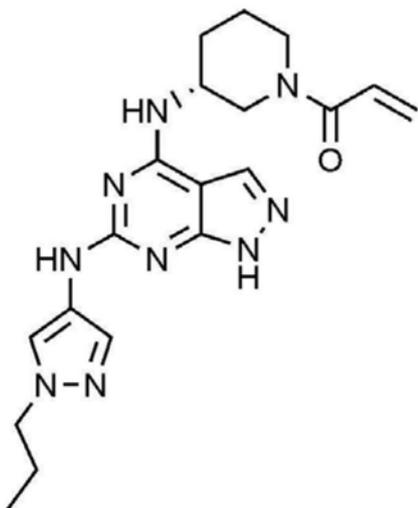


[0713] 除了在实施例30中使用1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-胺之外, 以与实施例30相同的方式制备标题化合物(21.0mg, 产率:35.0%)。

[0714] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.85-6.58 (m, 1H), 6.27-6.07 (m, 1H), 5.79-5.54 (m, 1H), 4.22-4.21 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.43-3.43 (m, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.48 (s, 4H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.66-1.64 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 2H)。

[0715] 实施例73: 制备(R)-1-(3-((6-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0716]

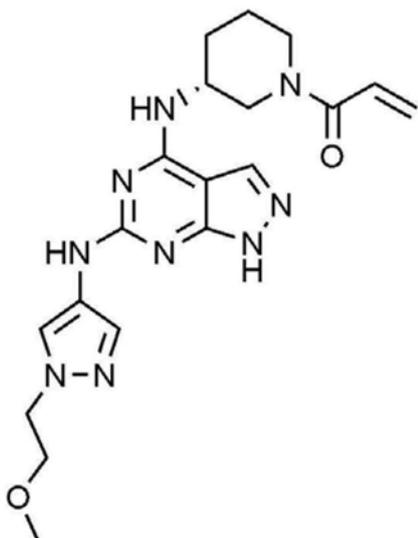


[0717] 除了在实施例30中使用1-丙基-1H-吡唑-4-胺之外, 以与实施例30相同的方式制备标题化合物(21.0mg, 产率:43.1%)。

[0718] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.86-6.59 (m, 1H), 6.27-6.08 (m, 1H), 5.79-5.55 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.44-3.16 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H), 0.91-0.90 (m, 3H)。

[0719] 实施例74: 制备(R)-1-(3-((6-((1-(2-甲氧乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0720]

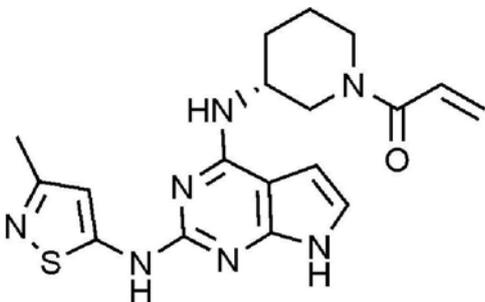


[0721] 除了在实施例30中使用1-(2-甲氧乙基)-1H-吡唑-4-胺之外,以与实施例30相同的方式制备标题化合物(20.7mg,产率:37.7%)。

[0722] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.85-6.57 (m, 1H), 6.26-6.07 (m, 1H), 5.79-5.53 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 3H), 4.07-4.05 (m, 3H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H)。

[0723] 实施例75:制备(R)-1-(3-((2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0724]



[0725] 步骤1:制备2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0726] 在将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.0g, 16.0mmol)溶于丙酮(20.0mL)中后,向其中加入4-甲苯磺酰氯(4.6g, 23.9mmol)。冷却至0℃后,缓慢滴加2M氢氧化钠溶液(12.0mL),然后在室温下搅拌2小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(2.9g,产率:80.0%)。

[0727] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 2.43 (s, 3H)。

[0728] 步骤2:制备叔丁基(R)-3-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0729] 在将2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(500.0mg, 1.5mmol)溶于乙醇(10mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(382.0 μ L, 2.2mmol)和叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(322.0mg, 1.6mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌12小时,然后分离有机层,

用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(681.0mg,产率:92.0%)。

[0730] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31-7.23 (m, 4H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 9H)。

[0731] 步骤3:制备叔丁基(R)-3-((2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0732] 在将叔丁基(R)-3-((2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(300.0mg, 0.6mmol)溶解于无水叔丁醇(2.0mL)中后,向其中加入3-甲基异噻唑-5-胺(67.7mg, 0.6mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(27mg, 0.03mmol)、2',4',6'-三异丙基联苯(28.3mg, 0.06mmol)和碳酸钾(163.9mg, 1.2mmol)。然后,将混合物在110℃下反应12小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(223.0mg,产率:64.5%)。

[0733] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.05-3.80 (m, 2H), 3.20-2.80 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 9H)。

[0734] 步骤4:制备叔丁基(R)-3-((2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0735] 将叔丁基(R)-3-((2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(122.0mg, 0.2mmol)溶于甲醇(1.0mL)中。将氢氧化钾(23.5mg, 0.4mmol)加入到反应混合物中,然后在50℃下搅拌12小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(60.0mg,产率:66.5%)。

[0736] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.84 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.50-4.25 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.20-2.70 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.64-1.23 (m, 9H)。

[0737] 步骤5:制备(R)-N2-(3-甲基异噻唑-5-基)-N4-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐

[0738] 向叔丁基(R)-3-((2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(60.0mg, 0.14mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(2.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反应。

[0739] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.84 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.50-4.25 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.20-2.70 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H)。

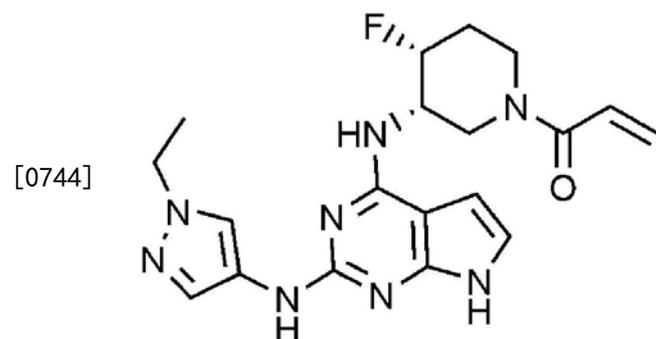
[0740] 步骤6:制备(R)-1-(3-((2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0741] 在将(R)-N2-(3-甲基异噻唑-5-基)-N4-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐(34.5mg, 0.07mmol)溶解于3:1的四氢呋喃:蒸馏水的混合溶液中(2.5mL)后,在-20℃下向其中加入碳酸氢钠(16.8mg, 0.07mmol),然后将混合物搅拌30分钟。将丙烯酰

氯 (6.3 μ L, 0.07mmol) 缓慢滴加到反应混合物中, 然后在 -20 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。分离有机层, 用硫酸镁处理, 过滤, 然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物 (3.0mg, 产率: 8.6%)。

[0742] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.85 (s, 1H), 6.84-6.48 (m, 3H), 6.27-6.05 (m, 1H), 5.78-5.55 (m, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 1H)。

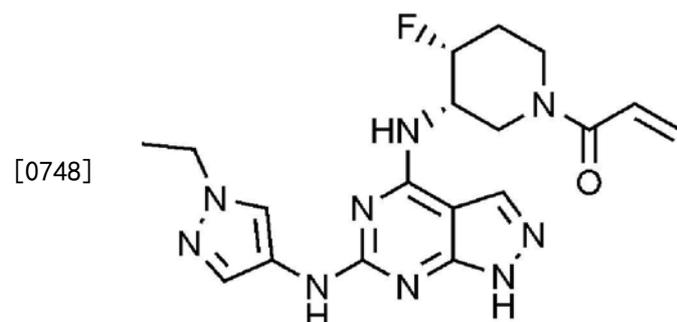
[0743] 实施例76: 制备 1-((3S, 4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0745] 除了使用 1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例 1 中的 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3S, 4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯代替实施例 1 中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯, 以与实施例 1 相同的方式制备标题化合物 (15.5mg, 产率: 36.6%)。

[0746] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.89 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.28-6.14 (m, 1H), 5.81-5.62 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.80-4.30 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 3H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 3H)。

[0747] 实施例77: 制备 1-((3S, 4R)-3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



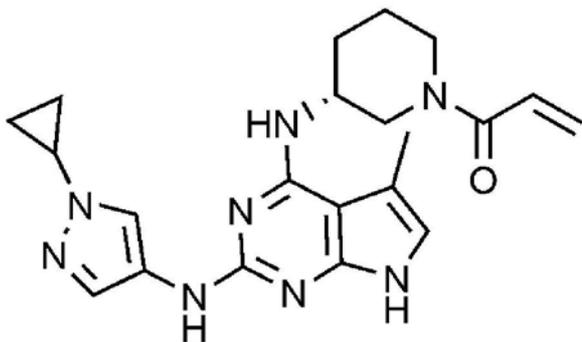
[0749] 除了使用 1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例 30 中的 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3S, 4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯代替实施例 30 中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯, 以与实施例 30 相同的方式制备标题化合物 (7.1mg, 产率: 20.0%)。

[0750] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 6.86-6.60 (m, 1H), 6.29-6.15 (m, 1H), 5.81-5.79 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.72-4.25 (m, 2H), 4.13-4.03 (m, 3H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H)。

[0751] 实施例78: 制备 (R)-1-(3-((2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基-7H-吡

咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0752]



[0753] 步骤1:制备叔丁基(R)-3-((2-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0754] 在将2,4-二氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(300.0mg,1.5mmol)溶于乙醇(10mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(695.0μL,2.2mmol)和叔丁基-(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(356.9mg,1.8mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌12小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(461.6mg,产率:85.3%)。

[0755] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.84 (s, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 9H)。

[0756] 步骤2:制备(R)-2-氯-5-甲基-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐

[0757] 向叔丁基-(R)-3-((2-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(461.6mg,1.3mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(2.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反应。

[0758] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.84 (s, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H)。

[0759] 步骤3:制备(R)-1-(3-((2-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0760] 在将(R)-2-氯-5-甲基-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(387.8mg,1.3mmol)溶于3:1的四氢呋喃:蒸馏水的混合溶液(4mL)中后,在-20℃下向其中加入碳酸氢钠(323.4mg,3.9mmol),然后将混合物搅拌30分钟。将丙烯酰氯(121.4μL,1.4mmol)缓慢滴加到反应混合物中,然后在-20℃下搅拌1小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(210.4mg,产率:61.0%)。

[0761] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.88-6.76 (m, 2H), 6.24-6.14 (m, 1H), 5.78-5.65 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.20-3.62 (m, 3H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.37 (d, 3H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H)。

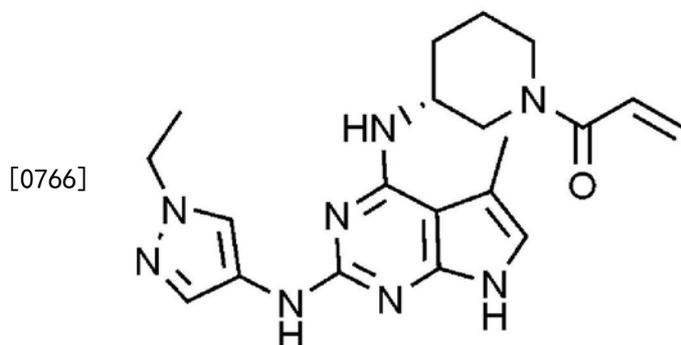
[0762] 步骤4:制备(R)-1-(3-((2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0763] 将(R)-1-(3-((2-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30.0mg,0.09mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(9.6mg,0.08mmol)溶于2-丁醇(2.0mL)中。将三氟乙酸(5.8 μ L,0.08mmol)加入到反应混合物中,然后在120 $^{\circ}$ C下反应3小时,然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液来中和反应混合物,并通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(3.6mg,产率:11.3%)。

[0764] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.90-6.48 (m, 2H), 6.26-6.05 (m, 1H), 5.49-5.50 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.03-3.80 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.04-0.92 (m, 4H)。

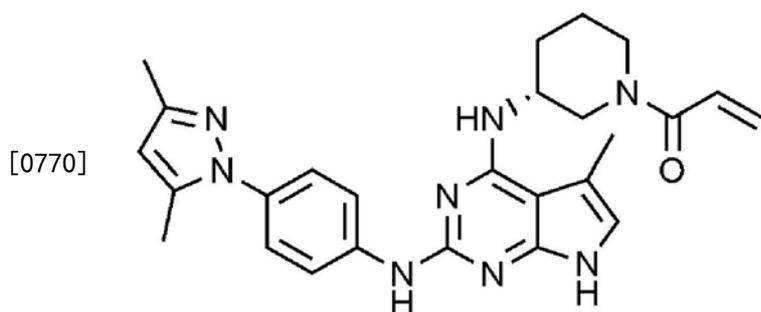
[0765] 实施例79:制备(R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0767] 除了使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例78中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺,以与实施例78相同的方式制备标题化合物(2.8mg,产率:8.43%)。

[0768] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.91 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.90-6.48 (m, 2H), 6.27-6.05 (d, 1H), 5.80-5.50 (d, 1H), 4.36-4.32 (d, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 4.00-3.56 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 3H)。

[0769] 实施例80:制备(R)-1-(3-((2-((4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



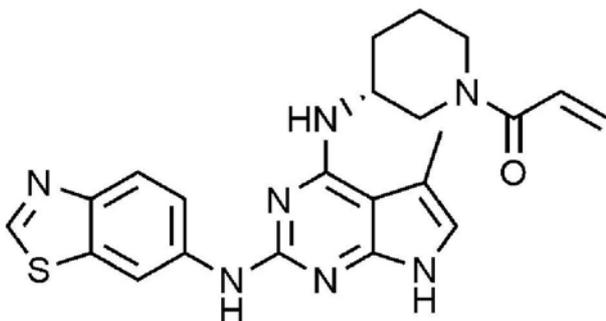
[0771] 除了使用4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯胺代替实施例78中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺,以与实施例78相同的方式制备标题化合物(7.1mg,产率:25.1%)。

[0772] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.86-7.82 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.85-6.54 (m, 2H), 6.26-6.01 (m, 2H), 5.78-5.48 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H)。

[0773] 实施例81:制备(R)-1-(3-((2-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,

3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0774]

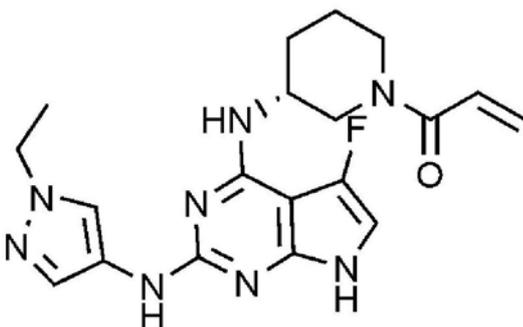


[0775] 除了使用苯并[d]噻唑-6-胺代替实施例78中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺,以与实施例78相同的方式制备标题化合物(2.6mg,产率:10.0%)。

[0776] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.79-8.73 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 6.85-6.56 (m, 3H), 6.30-5.97 (m, 1H), 5.79-5.34 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H)。

[0777] 实施例82:制备(R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0778]



[0779] 步骤1:制备2,4-二氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0780] 在将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(200mg, 1.06mmol)溶于乙腈(5.0mL)中后,向其中加入1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(561.6mg, 1.6mmol)和乙酸(1mL)。将混合物在80°C下加热,并搅拌24小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(170.0mg,产率:80.1%)。

[0781] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.36 (s, 1H)。

[0782] 步骤2:制备2,4-二氯-5-氟-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0783] 在将2,4-二氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(100.0mg, 0.5mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中后,向其中加入氢氧化钠(29.1mg, 0.7mmol),然后搅拌30分钟。向反应混合物中加入2-(氯代甲氧基)乙基)三甲基硅烷(127.0 μ L, 0.7mmol)并在室温下搅拌2小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(138.7mg,产率:85.1%)。

[0784] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.57 (t, 2H), 0.90 (t, 2H), 0.00

(s, 9H)。

[0785] 步骤3:制备叔丁基(R)-3-((2-氯-5-氟-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0786] 在将2,4-二氯-5-氟-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(138.7mg, 0.4mmol)溶于乙醇(100mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(107.8 μ L, 0.6mmol)和叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(123.9mg, 0.6mmol)。将反应混合物在110 $^{\circ}$ C下搅拌12小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,并减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(109.2mg, 产率:53.2%)。

[0787] ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.01 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 9H), 0.88 (t, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[0788] 步骤4:制备叔丁基(R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0789] 在将叔丁基(R)-3-((2-氯-5-氟-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(109.2mg, 0.2mmol)溶于无水叔丁醇(2.0mL)中后,向其中加入1-乙基-1H-吡唑-4-胺(20.2mg, 0.2mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(8.3mg, 0.01mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(8.7mg, 0.02mmol)和碳酸钾(50.3mg, 0.4mmol)。将混合物在110 $^{\circ}$ C下反应12小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(67.0mg, 产率:65.0%)。

[0790] ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 3H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.70-3.41 (m, 3H), 3.20-2.92 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.57-1.25 (m, 13H), 0.90 (t, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[0791] 步骤5:制备(R)-N2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-N4-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐

[0792] 向叔丁基(R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(67.0mg, 0.15mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(3.0mL, 过量)。在60 $^{\circ}$ C~70 $^{\circ}$ C下搅拌2小时后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反应。

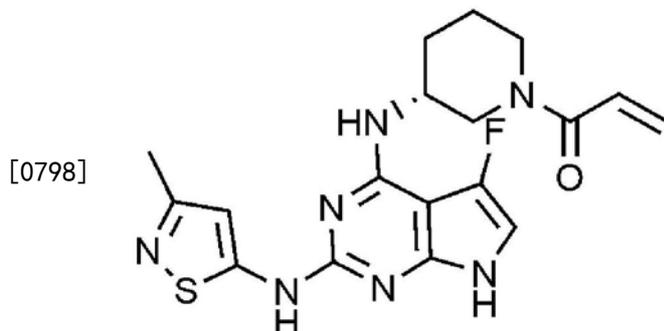
[0793] ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.05-7.40 (m, 3H), 6.90-6.40 (m, 1H), 6.30-6.03 (m, 1H), 5.85-5.55 (m, 1H), 4.70-2.90 (m, 7H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 3H)。

[0794] 步骤6:制备(R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0795] 在将(R)-N2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-N4-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐(67.5mg, 0.2mmol)溶解于3:1的四氢呋喃:蒸馏水的混合溶液(4mL)中后,在-20 $^{\circ}$ C下向其中加入碳酸氢钠(44.7mg, 0.5mmol),然后将混合物搅拌30分钟。将丙烯酰氯(15.1 μ L, 0.2mmol)缓慢滴加到反应混合物中,并在-20 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(4.3mg, 产率:6.1%)。

[0796] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.97 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 6.90-6.40 (m, 1H), 6.27-6.05 (m, 1H), 5.79-5.48 (m-2H), 4.23-4.01 (m, 4H), 3.93-3.83 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 3H)。

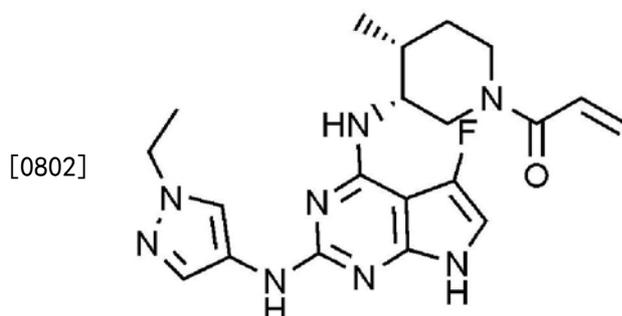
[0797] 实施例83:制备(R)-1-(3-((5-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0799] 除了使用3-甲基异噻唑-5-胺代替实施例82中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺,以与实施例82相同的方式制备标题化合物(2.0mg,产率:1.4%)。

[0800] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.6 (m, 1H), 6.85-6.63 (m, 2H), 6.30-6.05 (m, 1H), 5.80-5.50 (m, 1H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.70-3.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 3H)。

[0801] 实施例84:制备1-((3R,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0803] 步骤1:制备2,4-二氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0804] 在将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(200mg,1.06mmol)溶于乙腈(5.0mL)中后,向其中加入1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(561.6mg,1.6mmol)和乙酸(1mL)。将混合物在80℃下加热,并搅拌24小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(170.0mg,产率:80.1%)。

[0805] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.36 (s, 1H)。

[0806] 步骤2:制备2,4-二氯-5-氟-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0807] 在将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(369.4mg,1.8mmol)溶于二氯甲烷(30.0mL)中后,向其中加入4-二甲氨基吡啶(43.8mg,0.4mmol)和三乙胺(499.8mg,3.6mmol),然后搅拌30分钟。将4-甲苯磺酰氯(393.1mg,2.1mmol)加入至反应混合物中,并

将混合物在室温下搅拌12小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(363.0mg,产率:56.2%)。

[0808] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)。

[0809] 步骤3:制备叔丁基(3R,4R)-3-((2-氯-5-氟-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸酯

[0810] 在将2,4-二氯-5-氟-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(100.0mg,0.3mmol)溶于乙醇(3mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(72.5 μ L,2.2mmol)和叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯(89.3mg,0.3mmol)。将反应混合物在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌12小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(121.0mg,产率:81.7%)。

[0811] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.48-4.03 (m, 3H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.58-1.36 (m, 4H), 1.00-0.80 (m, 9H)。

[0812] 步骤4:制备叔丁基(3R,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-氟-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸酯

[0813] 在将叔丁基(3R,4R)-3-((2-氯-5-氟-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸酯(100.0mg,0.2mmol)溶于无水叔丁醇(2.0mL)中后,向其中加入1-乙基-1H-吡啶-4-胺(21.3mg,0.2mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(8.5mg,0.01mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(8.9mg,0.2mmol)和碳酸钾(51.5mg,0.4mmol),然后在100 $^{\circ}\text{C}$ 下反应12小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(58.3mg,产率:51.1%)。

[0814] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.57-1.32 (m, 8H), 0.98-0.86 (m, 9H)。

[0815] 步骤5:制备叔丁基(3R,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸酯

[0816] 将叔丁基(3R,4R)-3-[(2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-氟-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸酯(58.3mg,0.1mmol)溶于甲醇(2.0mL)中。将氢氧化钾(10.7mg,0.2mmol)加入到反应混合物中,然后在50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌5小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(28.6mg,产率:65.5%)。

[0817] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.27-4.07 (m, 3H), 3.16-2.85 (m, 2H), 2.07-2.00 (s, 1H), 1.63-1.61 (m, 1H), 1.46-1.28 (m, 7H), 1.15-1.00 (m, 9H)。

[0818] 步骤6:制备N2-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-5-氟-N4-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐

[0819] 向叔丁基(3R,4R)-3-[(2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸酯(28.6mg,0.06mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(2.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反

应。

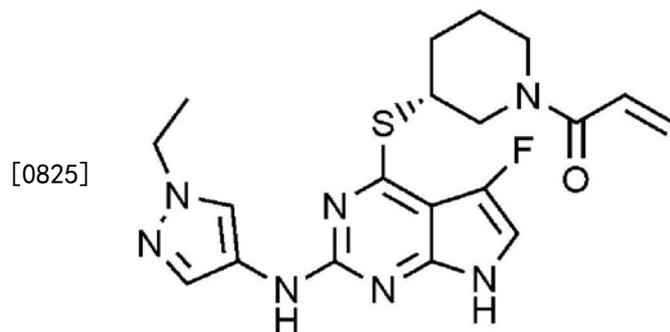
[0820] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.96-7.88 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 4.22-4.20 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.48-1.46 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 4H)。

[0821] 步骤7: 制备1-((3R,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0822] 在将N2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-N4-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐 (22.5mg, 0.06mmol) 溶解于3:1的四氢呋喃:蒸馏水的混合溶液 (4.0mL) 中后,在-20℃下向其中加入碳酸氢钠 (14.4mg, 0.2mmol),然后将混合物搅拌30分钟。将丙烯酰氯 (5.1 μ L, 0.07mmol) 缓慢滴加到反应混合物中,然后在-20℃下搅拌1小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物 (3.5mg, 产率:14.9%)。

[0823] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.01-7.80 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 6.86-6.35 (m, 1H), 6.20-6.00 (m, 1H), 5.85-5.45 (m, 1H), 4.58-4.30 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.84-3.83 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 3H)。

[0824] 实施例85: 制备(R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

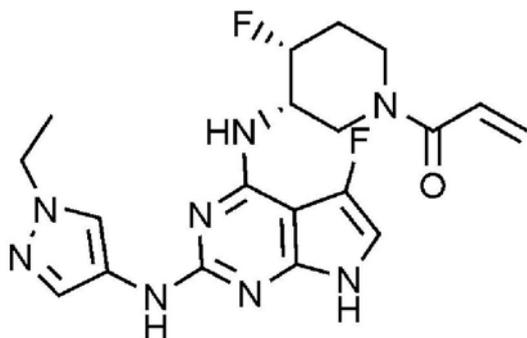


[0826] 除了使用叔丁基(R)-3-硫基哌啶-1-羧酸酯代替实施例84中的叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例84相同的方式制备标题化合物 (4.1mg, 产率:19.9%)。

[0827] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.09-8.05 (m, 1H), 7.85-7.50 (m, 2H), 6.85-6.60 (m, 1H), 6.28-6.11 (m, 1H), 5.80-5.58 (m, 1H), 4.60-4.00 (m, 4H), 3.80-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H)。

[0828] 实施例86: 制备1-((3S,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0829]

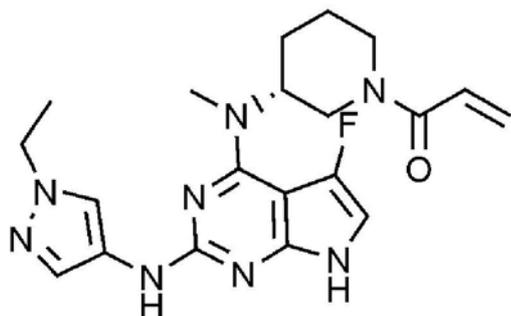


[0830] 除了使用叔丁基 (3R,4R) -3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯代替实施例84中的叔丁基 (3R,4R) -3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯, 以与实施例84相同的方式制备标题化合物 (7.9mg, 产率:22.2%)。

[0831] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.98 (m, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.27-6.15 (m, 1H), 5.89-5.81 (m, 1H), 5.07-4.97 (m, 1H), 4.58-4.40 (m, 1H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.46-1.33 (m, 3H)。

[0832] 实施例87: 制备 (R) -1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0833]

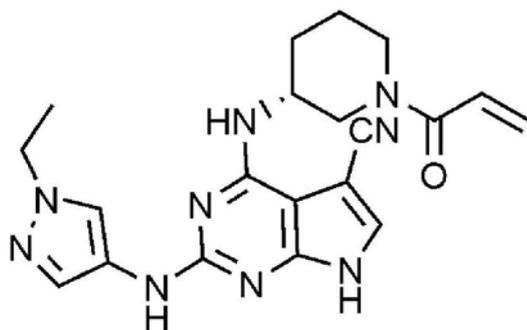


[0834] 除了使用叔丁基 (R) -3-(甲氨基)哌啶-1-羧酸酯代替实施例84中的叔丁基 (3R,4R) -3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯, 以与实施例84相同的方式制备标题化合物 (7.9mg, 产率:22.2%)。

[0835] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95-7.61 (m, 3H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.25-6.05 (m, 1H), 5.75-5.60 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 3H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 3H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 3H)。

[0836] 实施例88: 制备 (R) -4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈

[0837]



[0838] 步骤1:制备叔丁基(R)-3-((2-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[0839] 在将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈(300.0mg,1.4mmol)溶于乙醇(3.0mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(369.8 μ L,2.1mmol)和叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(425.2mg,2.1mmol)。将反应混合物在110 $^{\circ}$ C下搅拌12小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(308mg,产率:57.7%)。

[0840] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.83 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 9H)。

[0841] 步骤2:制备(R)-2-氯-4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈盐酸盐

[0842] 向叔丁基(R)-3-((2-氯-5-氰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(308.0mg,0.8mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(5.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反应。

[0843] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.83 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H)。

[0844] 步骤3:制备(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈

[0845] 在将(R)-2-氯-4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈盐酸盐(252.8mg,0.8mmol)溶于3:1的四氢呋喃:蒸馏水的混合溶液(4.0mL)中后,在-20 $^{\circ}$ C下向其中加入碳酸氢钠(203.4mg,2.4mmol),然后将混合物搅拌30分钟。将丙烯酰氯(68.9 μ L,0.9mmol)缓慢滴加到反应混合物中,在-20 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(130.0mg,产率:48.6%)。

[0846] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, 1H), 6.84-6.75 (m, 1H), 6.20-6.13 (m, 1H), 5.74-5.64 (m, 1H), 4.41-4.03 (m, 2H), 3.94-3.65 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H)。

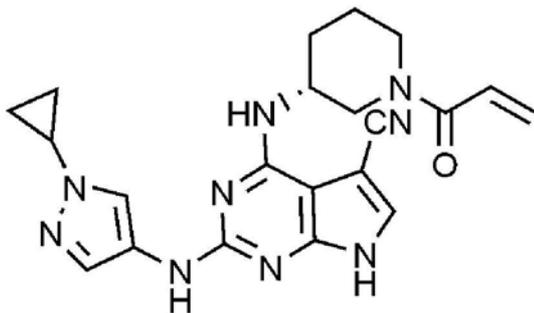
[0847] 步骤4:制备(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈

[0848] 将(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈(30.0mg,0.09mmol)和1-乙基-1H-吡啶-4-胺(7.8mg,0.07mmol)溶于2-丁醇(2.0mL)中。将三氟乙酸(6.4 μ L,0.08mmol)加入到反应混合物中,然后在120 $^{\circ}$ C下反应3小时,然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液来中和反应混合物,并通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(5.5mg,产率:19.6%)。

[0849] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 6.90-6.52 (m, 1H), 6.25-6.04 (m, 1H), 5.78-5.50 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.59-3.28 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 3H)。

[0850] 实施例89:制备(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-2-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈

[0851]

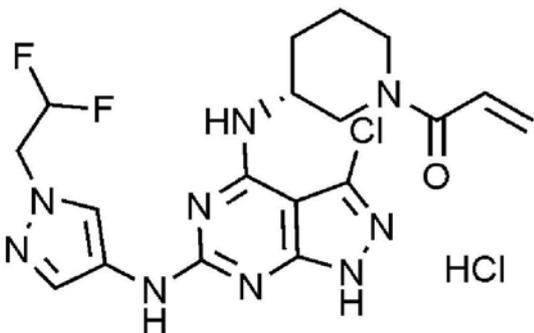


[0852] 除了使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例88中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺,以与实施例88相同的方式制备标题化合物(2.8mg,产率:8.43%)。

[0853] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 6.85-6.51 (m, 1H), 6.24-6.04 (m, 1H), 5.77-5.50 (m, 1H), 4.41-3.95 (m, 2H), 3.85-3.45 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 3H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.05-1.04 (m, 4H)。

[0854] 实施例90:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮盐酸盐

[0855]

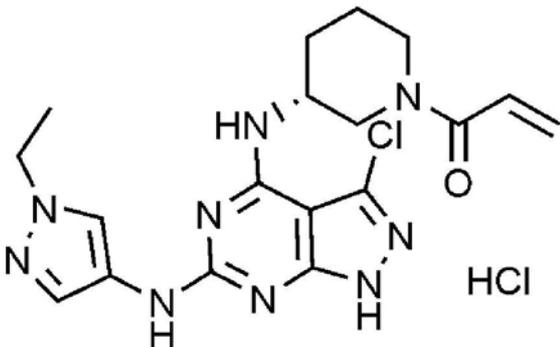


[0856] 在将(R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(实施例44)(30.0mg,0.07mmol)溶于乙酸乙酯中后,向其中加入溶解在乙醚中的2.0N盐酸溶液(3.0mL,过量)。在室温下搅拌1小时后,浓缩反应混合物,得到标题化合物(28.0mg,产率:82.3%)。

[0857] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.10-8.04 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 6.87-6.50 (m, 1H), 6.28-6.15 (m, 2H), 6.04-5.80 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 3H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.05-.3.90 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.66-1.64 (m, 1H)。

[0858] 实施例91:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮盐酸盐

[0859]

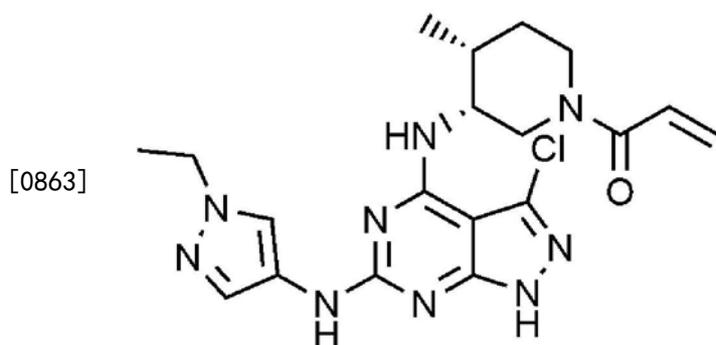


[0860] 除了使用(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-

d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(实施例46)代替实施例90中的R)-1-(3-(3-氯-6-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,以与实施例90相同的方式制备标题化合物(2.8mg,产率:8.43%)。

[0861] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.27-6.15 (m, 1H), 5.81-5.58 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 3H)。

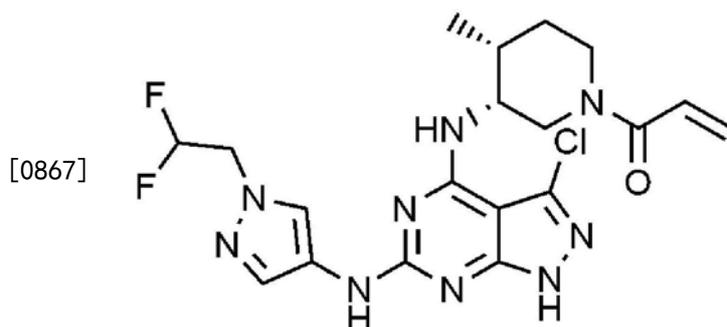
[0862] 实施例92:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0864] 除了使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(5.7mg,产率:26.6%)。

[0865] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.90-6.46 (m, 1H), 6.20-6.01 (m, 1H), 5.77-5.42 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 2H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 3H), 1.05 (d, 3H)。

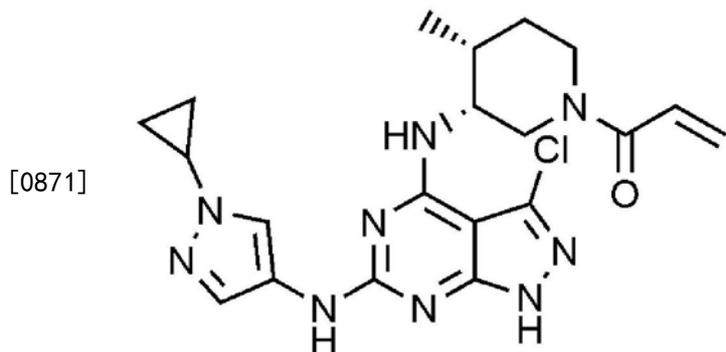
[0866] 实施例93:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0868] 除了使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(31.5mg,产率:66.4%)。

[0869] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.90-6.45 (m, 1H), 6.30-6.01 (m, 2H), 5.77-5.42 (m, 1H), 4.67-4.39 (d, m, 5H), 3.16-2.84 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.04 (d, 3H)。

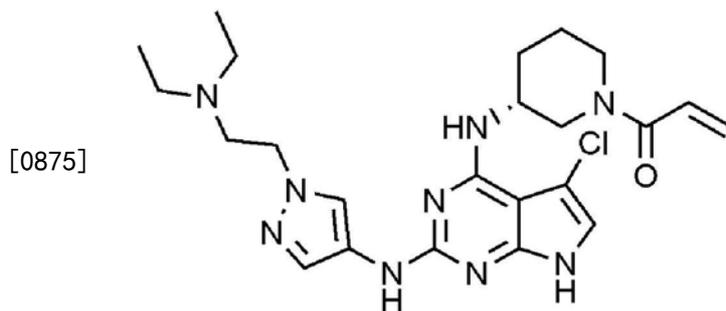
[0870] 实施例94:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0872] 除了使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(30.0mg,产率:66.1%)。

[0873] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.89-6.43 (m, 1H), 6.20-6.01 (m, 1H), 5.77-5.42 (m, 1H), 4.69-4.10 (m, 3H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.15-2.85 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 7H)。

[0874] 实施例95:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

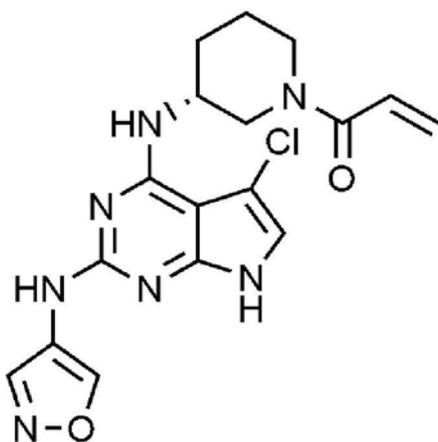


[0876] 除了使用1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(4.5mg,产率:18.6%)。

[0877] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.98-7.92 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.82-6.55 (m, 2H), 6.25-6.06 (m, 1H), 5.78-5.50 (m, 1H), 4.34-3.40 (m, 7H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 4H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 6H)。

[0878] 实施例96:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-(异噁唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0879]

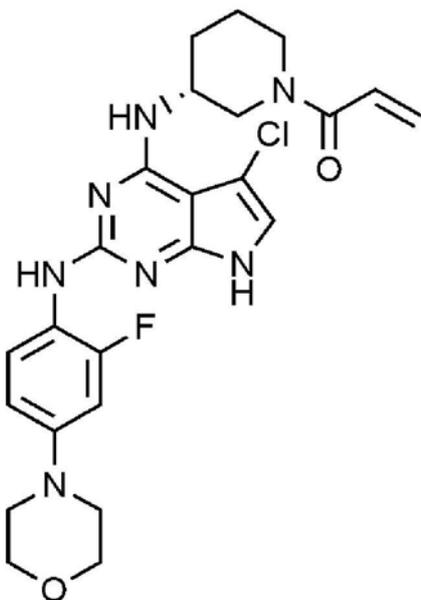


[0880] 除了使用异噁唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例36相同的方式制备标题化合物(8.3mg, 产率:42.8%)。

[0881] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.90-6.53 (m, 2H), 6.25-6.08 (m, 1H), 5.78-5.50 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 1H), 1.72-1.55 (m, 1H)。

[0882] 实施例97: 制备(R)-1-(3-((5-氯-2-(异噁唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

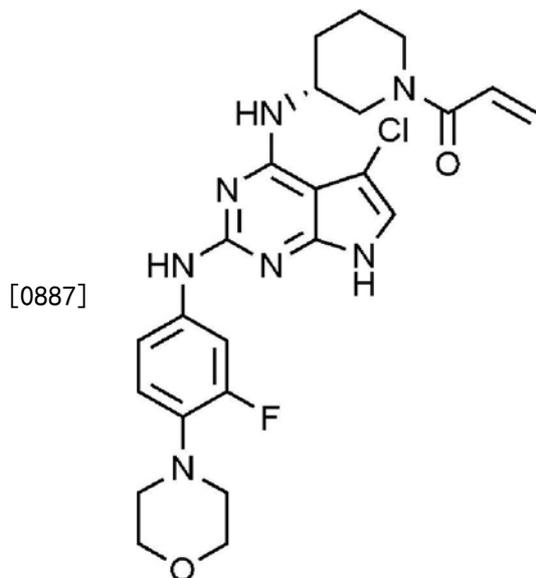
[0883]



[0884] 除了使用2-氟-4-吗啉代苯胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例36相同的方式制备标题化合物(11.4mg, 产率:45.8%)。

[0885] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.90 (m, 1H), 7.08-6.51 (m, 4H), 6.25-6.05 (m, 1H), 5.80-5.45 (m, 1H), 4.35-4.10 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.65-3.35 (m, 3H), 3.25-3.00 (m, 4H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 2H)。

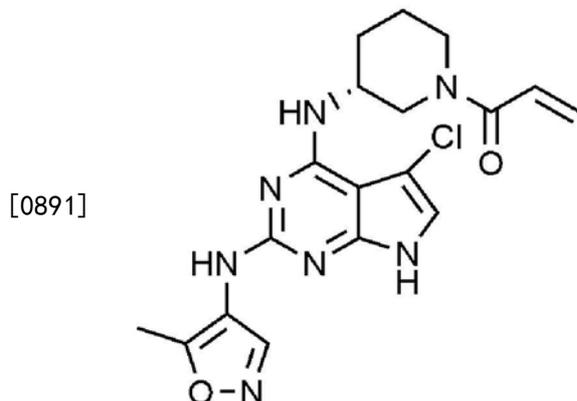
[0886] 实施例98: 制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((3-氟-4-吗啉代苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0888] 除了使用3-氟-4-吗啉代苯胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(6.9mg,产率:27.8%)。

[0889] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.84-7.72 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.87-6.50 (m, 2H), 6.28-6.00 (m, 1H), 5.80-5.43 (m, 1H), 4.48-3.90 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 4H), 3.76-3.58 (m, 2H), 3.52-3.33 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H)。

[0890] 实施例99:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((5-甲基异噁唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

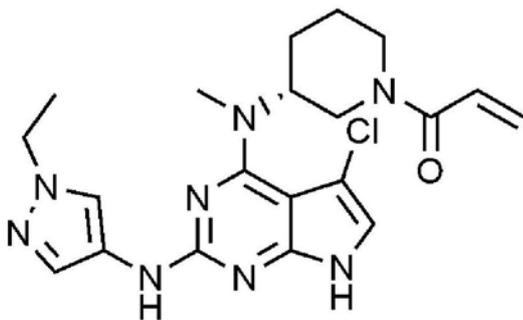


[0892] 除了使用5-甲基异噁唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(7.6mg,产率:37.7%)。

[0893] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.75-8.65 (m, 1H), 6.90-6.50 (m, 2H), 6.25-6.04 (m, 1H), 5.80-5.52 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H)。

[0894] 实施例100:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0895]

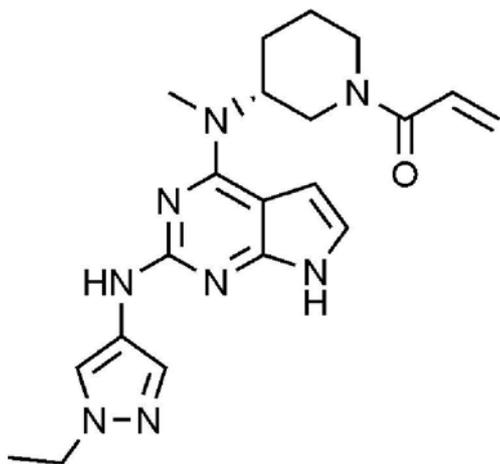


[0896] 除了使用叔丁基(R)-3-(甲氨基)哌啶-1-羧酸酯代替实施例36中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(9.1mg,产率:42.6%)。

[0897] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.75 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.90-6.60 (m, 1H), 6.40-6.10 (m, 2H), 5.80-5.60 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H)。

[0898] 实施例101:制备(R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0899]

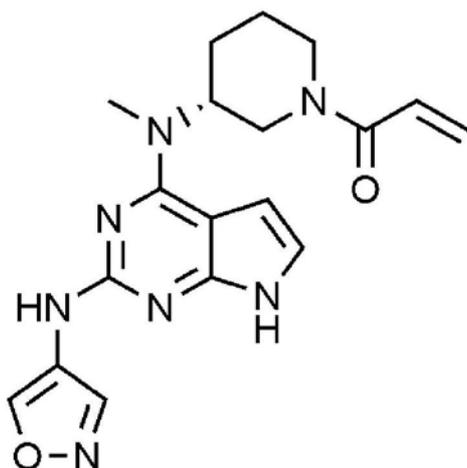


[0900] 除了使用叔丁基(R)-3-(甲氨基)哌啶-1-羧酸酯代替实施例1中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(8.2mg,产率:41.4%)。

[0901] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.66-6.61 (m, 2H), 6.34-6.31 (m, 3H), 5.67-5.65 (m, 1H), 4.76-4.75 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.81-2.50 (m, 1H), 2.10-1.87 (m, 5H), 1.69-1.63 (m, 1H)。

[0902] 实施例102:制备(R)-1-(3-((2-(异噁唑-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0903]

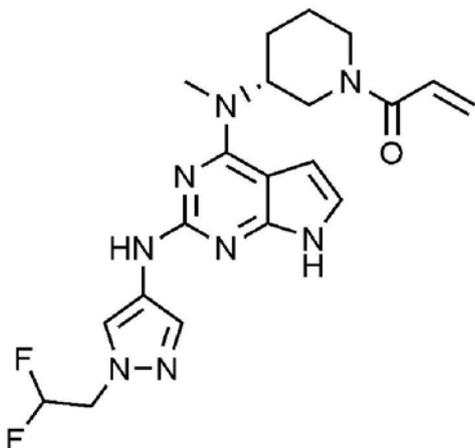


[0904] 除了使用叔丁基(R)-3-(甲氨基)哌啶-1-羧酸酯代替实施例1中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用异噁唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(8.7mg,产率:47.3%)。

[0905] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.83-6.74 (m, 2H), 6.52-6.51 (m, 1H), 6.27-6.17 (m, 1H), 5.79-5.66 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.03-2.02 (m, 3H), 1.61-1.60 (m, 4H)。

[0906] 实施例103:制备(R)-1-(3-((2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0907]

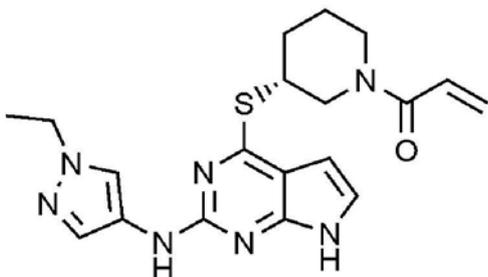


[0908] 除了使用叔丁基(R)-3-(甲氨基)哌啶-1-羧酸酯代替实施例1中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(8.7mg,产率:40.6%)。

[0909] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97-7.96 (m, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.49-6.48 (m, 1H), 6.27-6.10 (m, 2H), 5.80-5.62 (m, 1H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.45-4.44 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.11-2.93 (m, 2H), 2.03-2.02 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H)。

[0910] 实施例104:制备(R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0911]

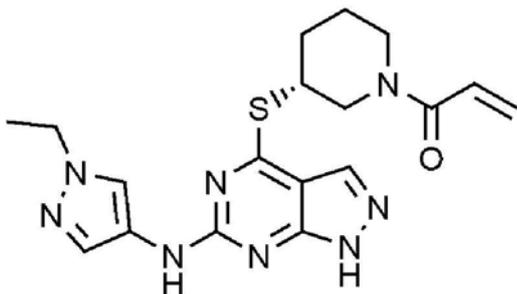


[0912] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例1中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(5.9mg,产率:29.9%)。

[0913] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.85-6.45 (m, 1H), 6.28-6.02 (m, 2H), 5.80-5.43 (m, 1H), 4.66-4.25 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.90-3.45 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H)。

[0914] 实施例105:制备(R)-1-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)巯基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0915]

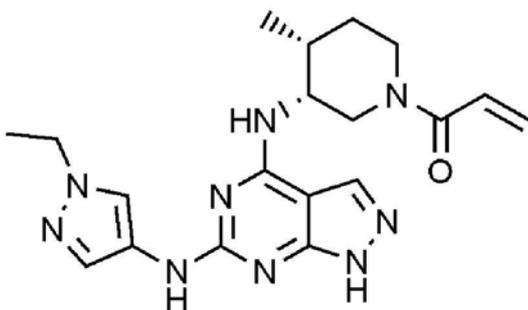


[0916] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例30中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例30相同的方式制备标题化合物(8.4mg,产率:42.2%)。

[0917] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.10 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.90-6.50 (m, 1H), 6.30-6.10 (m, 1H), 5.80-5.50 (m, 1H), 4.60-6.35 (m, 1H), 4.30-4.00 (m, 3H), 3.90-3.35 (m, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H)。

[0918] 实施例106:制备1-((3R,4R)-3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0919]

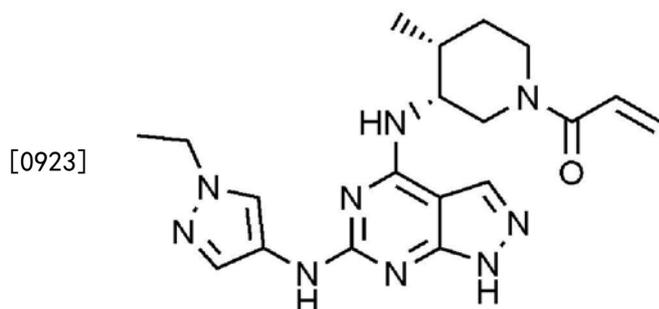


[0920] 除了使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例30中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基

哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例30相同的方式制备标题化合物(8.2mg,产率:41.6%)。

[0921] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.90 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 6.88-6.33 (m, 1H), 6.20-5.90 (m, 1H), 5.75-5.30 (m, 1H), 4.70-4.35 (m, 3H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.04-2.80 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 5H), 1.10-1.00 (m, 3H)。

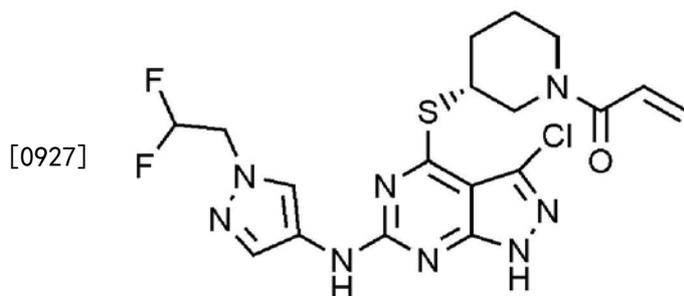
[0922] 实施例107:制备1-((3R,4R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0924] 除了使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例1中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例1中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例1相同的方式制备标题化合物(5.7mg,产率:28.8%)。

[0925] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.88-6.30 (m, 3H), 6.30-5.30 (m, 2H), 4.60-4.30 (m, 3H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.95-3.35 (m, 1H), 2.98-2.13 (m, 2H), 1.88-1.55 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 3H)。

[0926] 实施例108:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

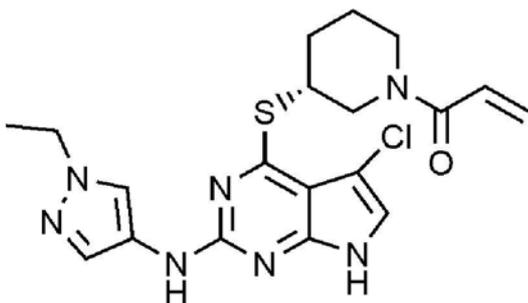


[0928] 除了使用叔丁基(R)-3-硫基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(9.3mg,产率:39.7%)。

[0929] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.05 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 6.88-6.45 (m, 1H), 6.30-6.00 (m, 2H), 5.80-5.50 (m, 1H), 4.65-4.30 (m, 3H), 4.28-4.00 (m, 1H), 3.92-3.60 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H)。

[0930] 实施例109:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0931]

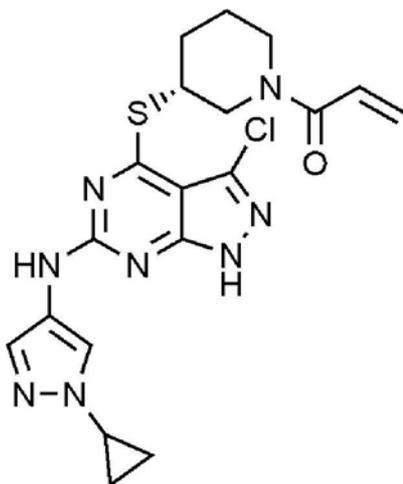


[0932] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例36中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例36中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例36相同的方式制备标题化合物(8.2mg,产率:37.8%)。

[0933] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.87-6.50 (m, 1H), 6.26-6.08 (m, 1H), 5.80-5.50 (m, 1H), 4.70-4.30 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 3H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.70-3.15 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H)。

[0934] 实施例110:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)巯基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0935]

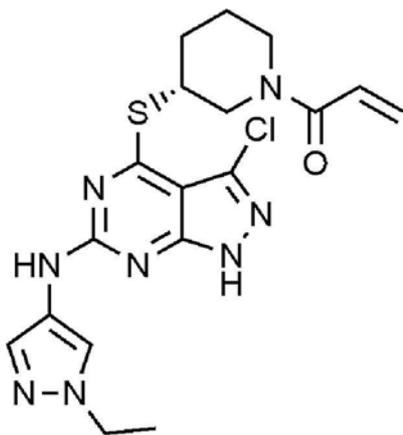


[0936] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(4.4mg,产率:19.7%)。

[0937] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.13-8.00 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 6.88-6.45 (m, 1H), 6.30-6.10 (m, 1H), 5.82-5.50 (m, 1H), 4.68-4.50 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.48-3.31 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.13-1.00 (m, 4H)。

[0938] 实施例111:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)巯基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0939]

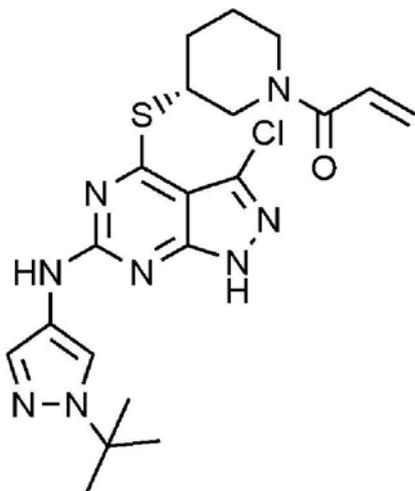


[0940] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(7.5mg,产率:34.5%)。

[0941] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.10-7.93 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 6.88-6.50 (m, 1H), 6.30-6.10 (m, 1H), 5.80-5.50 (m, 1H), 4.65-3.30 (m, 6H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H)。

[0942] 实施例112:制备(R)-1-(3-((6-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)巯基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0943]

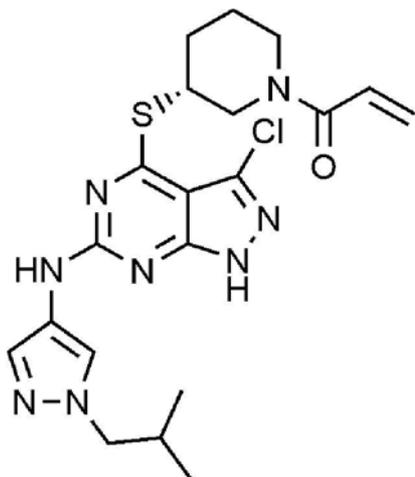


[0944] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替在实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-胺代替4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(10.3mg,产率:44.7%)。

[0945] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.05 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 6.88-6.50 (m, 1H), 6.30-6.10 (m, 1H), 5.80-5.50 (m, 1H), 4.70-3.30 (m, 4H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.59 (s, 9H)。

[0946] 实施例113:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-异丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)巯基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0947]

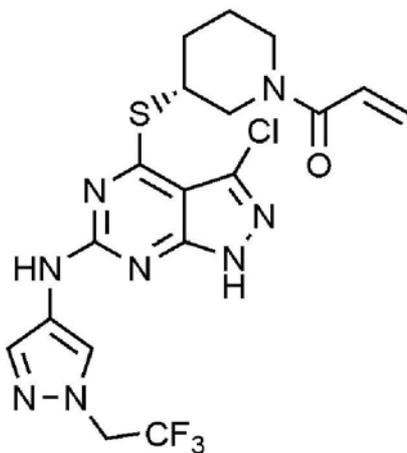


[0948] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-异丁基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(4.7mg,产率:20.4%)。

[0949] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.10-7.95 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 6.88-6.50 (m, 1H), 6.30-6.10 (m, 1H), 5.80-5.50 (m, 1H), 4.70-3.35 (m, 6H), 2.28-2.10 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 6H)。

[0950] 实施例114:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)巯基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0951]

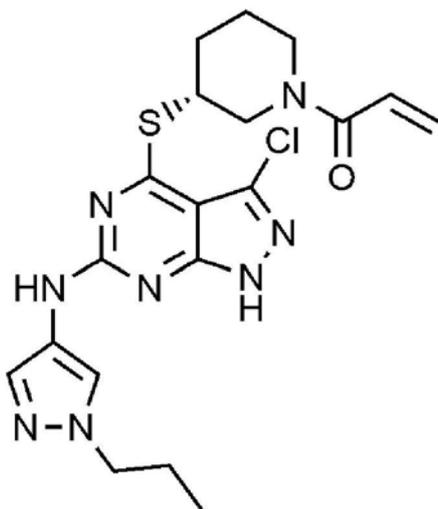


[0952] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(10.1mg,产率:41.5%)。

[0953] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.10 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 6.88-6.50 (m, 1H), 6.30-6.10 (m, 1H), 5.82-5.50 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 2H), 4.45-3.30 (m, 4H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 1H)。

[0954] 实施例115:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)巯基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0955]

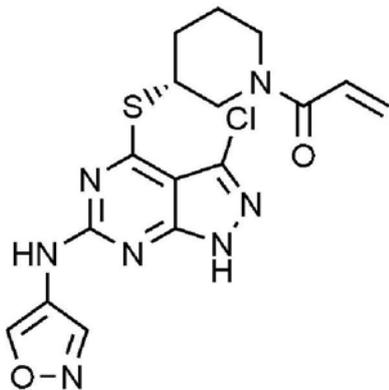


[0956] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(9.8mg,产率:43.8%)。

[0957] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.10-7.95 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 6.90-6.50 (m, 1H), 6.30-6.05 (m, 1H), 5.80-5.50 (m, 1H), 4.42-4.20 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 4H), 1.77-1.50 (m, 2H), 0.96-0.81 (m, 3H)。

[0958] 实施例116:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-(异噁唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)巯基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0959]

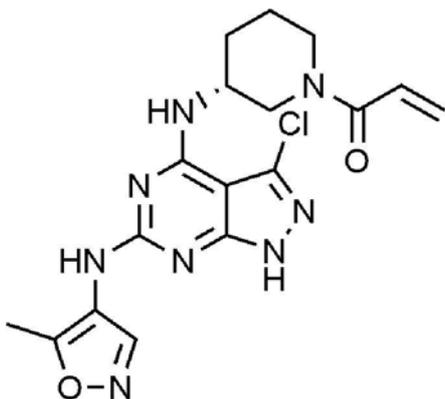


[0960] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用异噁唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(9.8mg,产率:48.1%)。

[0961] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.20-9.10 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.90-6.53 (m, 1H), 6.30-6.10 (m, 1H), 5.80-5.50 (m, 1H), 4.70-3.62 (m, 5H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 1H)

[0962] 实施例117:制备(R)-1-(3-(3-氯-6-(5-甲基异噁唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0963]

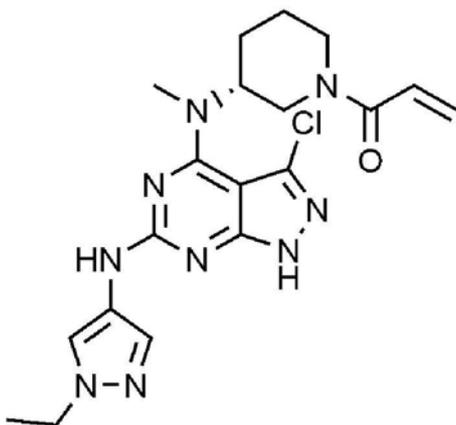


[0964] 除了使用5-甲基异噁唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(4.2mg,产率:20.8%)。

[0965] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.70-8.66 (m, 1H), 6.84-6.61 (m, 1H), 6.26-6.11 (m, 1H), 5.79-5.59 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.63-3.43 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 1H)。

[0966] 实施例118:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0967]

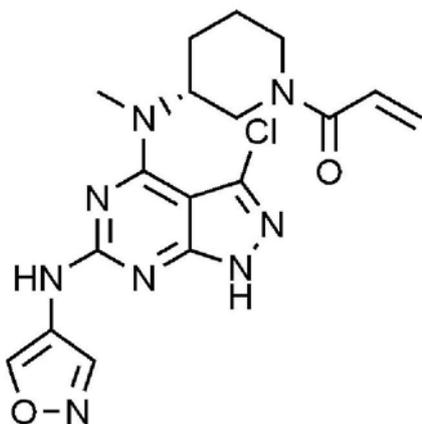


[0968] 除了使用叔丁基(R)-3-(甲氨基)哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(9.5mg,产率:44.3%)。

[0969] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 6.83-6.67 (m, 1H), 6.24-6.13 (m, 1H), 5.77-5.64 (m, 1H), 4.74-4.52 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.10-2.62 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 3H), 1.63-1.62 (m, 1H), 1.43 (t, 3H)。

[0970] 实施例119:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-(异噁唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0971]

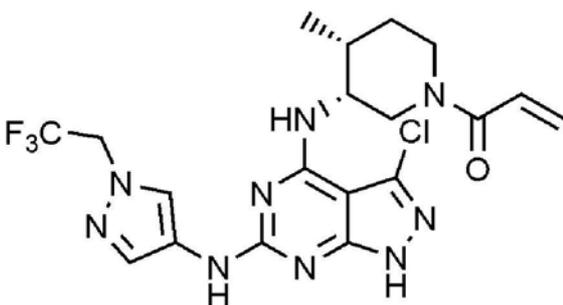


[0972] 除了使用叔丁基(R)-3-(甲氨基)哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用异噁唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 以与实施例42相同的方式制备标题化合物(8.7mg, 产率:43.3%)。

[0973] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.84-6.72 (m, 1H), 6.24-6.16 (m, 1H), 5.78-5.67 (m, 1H), 4.82-4.56 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.61-1.60 (m, 2H)。

[0974] 实施例120:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0975]

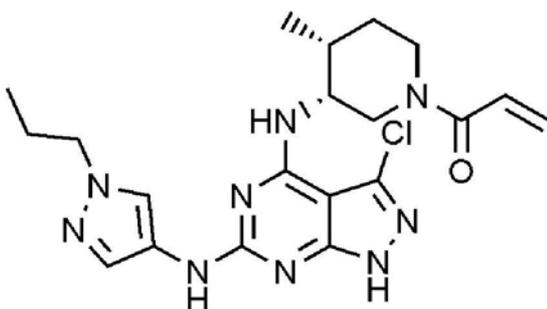


[0976] 除了使用1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯, 以与实施例42相同的方式制备标题化合物(8.1mg, 产率:33.4%)。

[0977] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.86-6.42 (m, 1H), 6.20-6.02 (m, 1H), 5.77-5.42 (m, 1H), 4.66-4.38 (m, 2H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.12-2.85 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.05-1.04 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H)。

[0978] 实施例121:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0979]

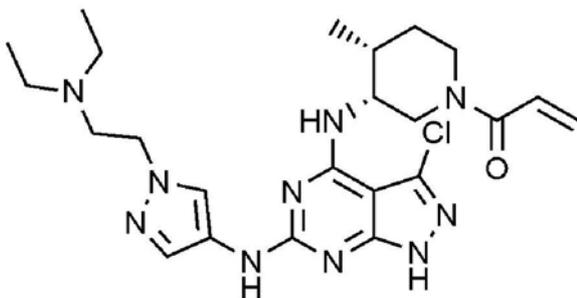


[0980] 除了使用1-丙基-1H-吡唑-4-胺代替在实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(7.1mg,产率:32.1%)。

[0981] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.86-6.42 (m, 1H), 6.19-6.01 (m, 1H), 5.77-5.42 (m, 1H), 4.68-4.12 (m, 3H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.12-2.84 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.05-1.04 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 0.95-0.89 (m, 3H)。

[0982] 实施例122:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0983]

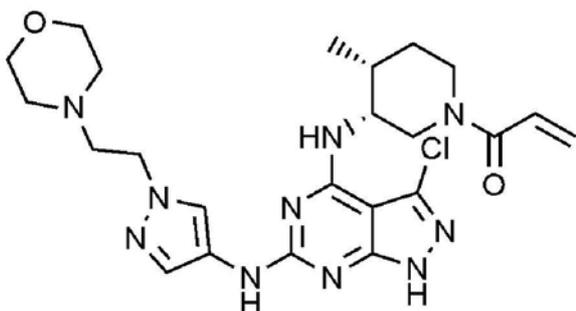


[0984] 除了使用1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(6.4mg,产率:25.7%)。

[0985] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.87-6.43 (m, 1H), 6.20-6.02 (m, 1H), 5.77-5.42 (m, 1H), 4.71-4.20 (m, 5H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 4H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 4H), 1.05-1.04 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H)。

[0986] 实施例123:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0987]

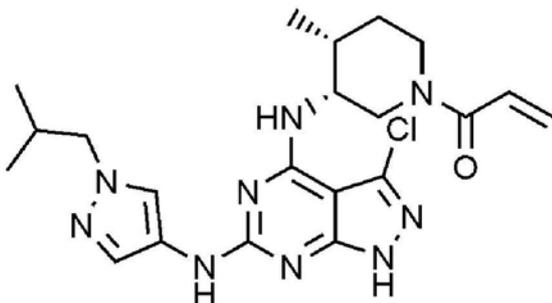


[0988] 除了使用1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(12.4mg,产率:48.2%)。

[0989] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.87-6.44 (m, 1H), 6.21-6.02 (m, 1H), 5.76-5.42 (m, 1H), 4.70-4.24 (m, 5H), 3.69-3.63 (m, 4H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.12-2.85 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.05-1.04 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H)。

[0990] 实施例124:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-异丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

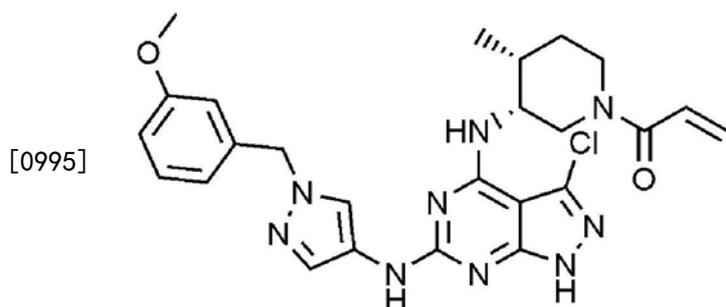
[0991]



[0992] 除了使用1-异丁基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(8.3mg,产率:36.2%)。

[0993] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.87-6.43 (m, 1H), 6.20-6.02 (m, 1H), 5.78-5.42 (m, 1H), 4.69-4.11 (m, 3H), 3.90-3.89 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.14-2.83 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.05-1.04 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 0.94-0.93 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H)。

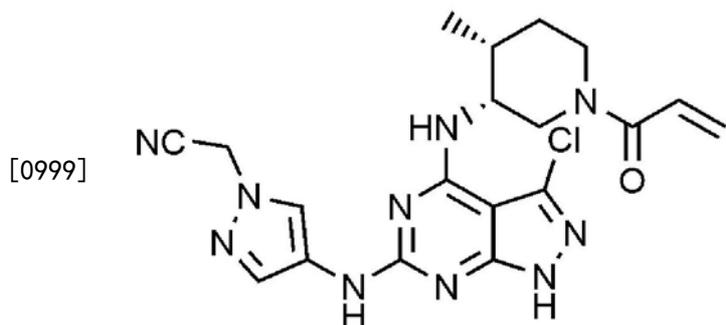
[0994] 实施例125:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[0996] 除了使用1-(3-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(9.8mg,产率:37.7%)。

[0997] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.87-6.43 (m, 1H), 6.19-6.00 (m, 1H), 5.75-5.38 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.71-4.11 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.14-2.83 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.02-1.01 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H)。

[0998] 实施例126:制备2-(4-((4-((3R,4R)-1-丙烯酰基-4-甲基哌啶-3-基)氨基)-3-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙腈

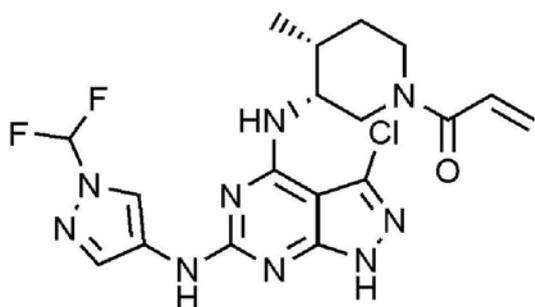


[1000] 除了使用2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙腈代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(4.1mg,产率:18.7%)。

[1001] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.87-6.42 (m, 1H), 6.18-6.01 (m, 1H), 5.77-5.41 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.76-4.10 (m, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.15-2.84 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.05-1.04 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H)。

[1002] 实施例127:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1003]

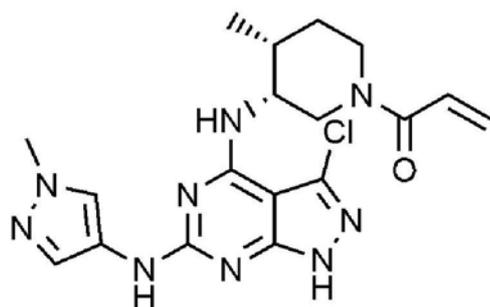


[1004] 除了使用1-二氟甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺以及使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(10.2mg,产率:45.1%)。

[1005] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (t, $J=60\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.41 (m, 1H), 6.19-6.00 (m, 1H), 5.76-5.41 (m, 1H), 4.75-4.11 (m, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.13-2.82 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.05-1.04 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H)。

[1006] 实施例128:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1007]

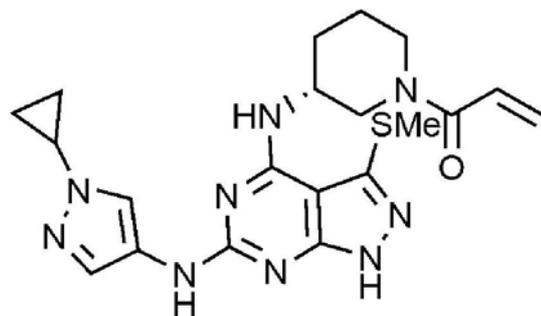


[1008] 除了使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例42中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例42中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例42相同的方式制备标题化合物(8.0mg,产率:38.5%)。

[1009] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.87-6.41 (m, 1H), 6.19-6.00 (m, 1H), 5.77-5.40 (m, 1H), 4.69-4.38 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.12-2.83 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.05-1.04 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H)。

[1010] 实施例129:制备(R)-1-(3-((6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1011]



[1012] 步骤1:制备叔丁基(R)-3-((6-氯-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[1013] 在将4,6-二氯-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(300.0mg,1.3mmol)溶于乙醇(3mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(333.4 μ L,1.9mmol)和叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯(383.4mg,1.9mmol)。将反应混合物在110 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(403.2mg,产率:79.4%)。

[1014] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4.77-4.59 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 9H)。

[1015] 步骤2:制备(R)-6-氯-3-(甲硫基)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐

[1016] 向叔丁基(R)-3-((6-氯-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(403.2mg,1.0mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(2.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反应。

[1017] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4.60-4.57 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H)。

[1018] 步骤3:制备(R)-1-(3-((6-氯-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1019] 在将(R)-6-氯-3-(甲硫基)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(339.6mg,1.0mmol)溶于3:1的四氢呋喃:蒸馏水的混合溶液(4mL)中后,在-20 $^{\circ}$ C下向其中加入碳酸氢钠(255.3mg,1.1mmol),然后将混合物搅拌30分钟。将丙烯酰氯(86.4 μ L,1.1mmol)缓慢滴加到反应混合物中,然后在-20 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(207.0mg,产率58.1%)。

[1020] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.83-6.72 (m, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 5.78-5.62 (m, 1H), 4.79-4.26 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 3H), 2.57 (d, 3H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 2H)。

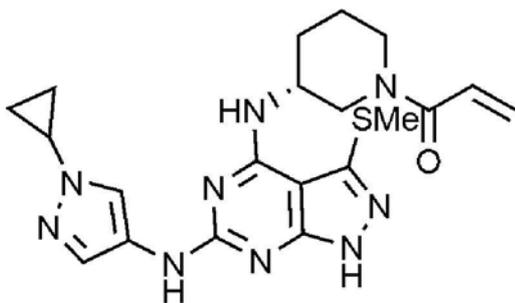
[1021] 步骤4:制备(R)-1-(3-((6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1022] 将(R)-1-(3-((6-氯-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30.0mg,0.09mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(9.6mg,0.08mmol)溶于2-丁醇(2.0mL)中。将三氟乙酸(5.2 μ L,0.07mmol)加入到反应混合物中,然后在120 $^{\circ}$ C下反应3小时,然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液中和该反应混合物。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(16.9mg,产率:58.9%)。

[1023] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.86-6.52 (m, 1H), 6.25-6.05 (m, 1H), 5.78-5.50 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.07-1.00 (m, 4H)。

[1024] 实施例130:制备(R)-1-(3-((6-(异噁唑-4-基氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1025]

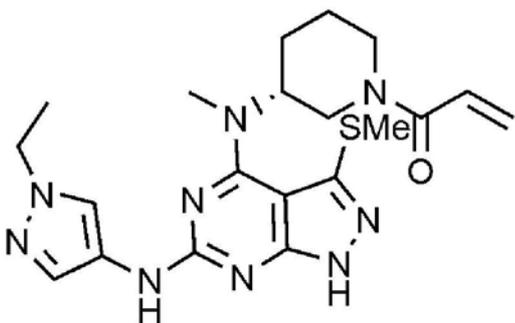


[1026] 除了使用异噁唑-4-胺代替实施例129中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例129相同的方式制备标题化合物 (9.8mg, 产率:48.9%)。

[1027] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 9.10-9.00 (m, 1H), 8.52-8.45 (m, 1H), 6.90-6.50 (m, 1H), 6.30-6.02 (m, 1H), 5.80-5.50 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.20-3.40 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.97-1.60 (m, 3H)

[1028] 实施例131: 制备 (R)-1-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1029]

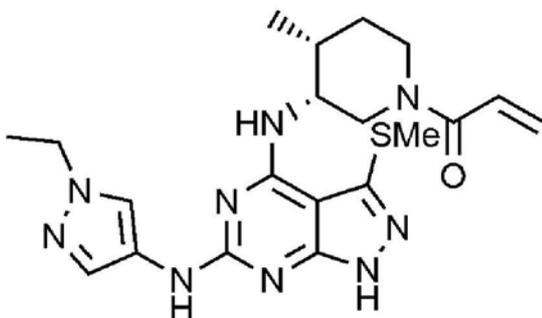


[1030] 除了使用叔丁基 (R)-3-(甲氨基)哌啶-1-羧酸酯代替实施例129中的叔丁基 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例129中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例129相同的方式制备标题化合物 (6.4mg, 产率:28.9%)。

[1031] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.98-7.90 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 6.85-6.57 (m, 1H), 6.22-6.05 (m, 1H), 5.77-5.55 (m, 1H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 3H), 3.40-2.60 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 3H)。

[1032] 实施例132: 制备 1-((3R,4R)-3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

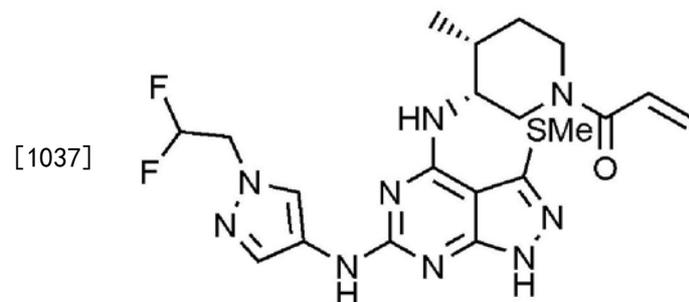
[1033]



[1034] 除了使用叔丁基 (3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例129中的叔丁基 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例129中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例129相同的方式制备标题化合物 (10.1mg, 产率:45.8%)。

[1035] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.15-7.90 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 6.90-6.38 (m, 1H), 6.20-5.90 (m, 1H), 5.80-5.30 (m, 1H), 4.80-4.35 (m, 3H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 1H), 3.10-2.70 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 4H), 1.10-0.98 (m, 3H)。

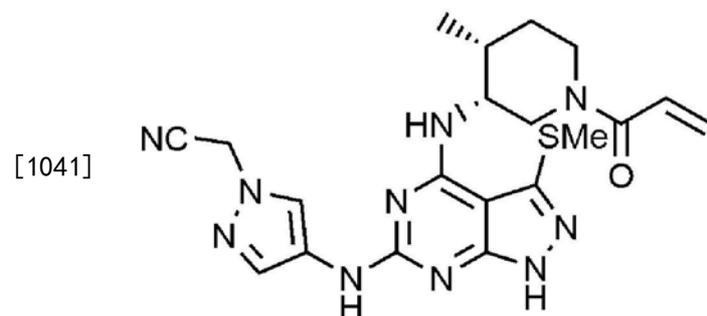
[1036] 实施例133: 制备1-((3R,4R)-3-((6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[1038] 除了使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例129中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例129中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例129相同的方式制备标题化合物(5.2mg, 产率: 21.6%)。

[1039] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.10-8.00 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 6.90-6.35 (m, 1H), 6.30-5.90 (m, 2H), 5.80-5.30 (m, 1H), 4.75-4.35 (m, 5H), 4.20-3.30 (m, 1H), 3.10-2.80 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 3H)。

[1040] 实施例134: 制备2-(4-((4-((3R,4R)-1-丙烯酰基-4-甲基哌啶-3-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙腈

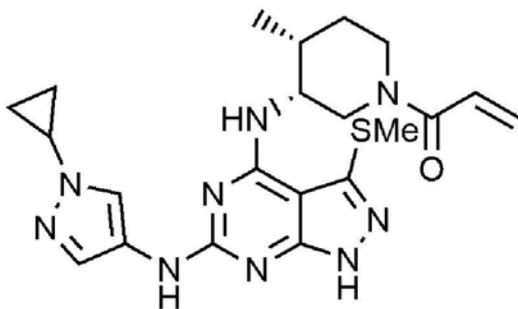


[1042] 除了使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例129中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯以及使用2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙腈代替实施例129中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例129相同的方式制备标题化合物(10.3mg, 产率: 45.5%)。

[1043] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.10 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 6.90-6.35 (m, 1H), 6.20-5.90 (m, 1H), 5.80-5.35 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.80-4.35 (m, 3H), 4.20-3.30 (m, 1H), 3.13-2.75 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 3H)。

[1044] 实施例135: 制备1-((3R,4R)-3-((6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1045]

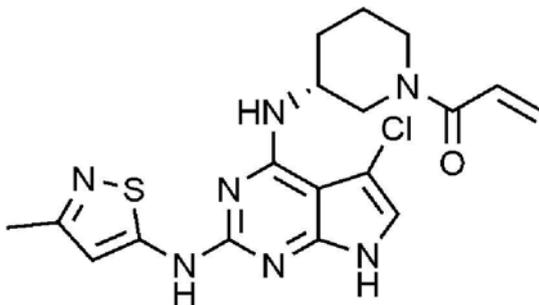


[1046] 除了使用叔丁基(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例129中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯,以与实施例129相同的方式制备标题化合物(5.2mg,产率:21.6%)。

[1047] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.10-7.90 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 6.90-6.35 (m, 1H), 6.20-5.95 (m, 1H), 5.80-5.35 (m, 1H), 4.80-4.10 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.40-2.75 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 7H)。

[1048] 实施例136:制备3-((3S,4R)-3-((3-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-4-氟哌啶-1-基)-3-氧代丙烯腈

[1049]



[1050] 步骤1:制备2,4,5-三氯-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[1051] 将2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5.0g, 26.6mmol)和N-氯代琥珀酰亚胺(5.3g, 39.9mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50.0mL)中后,然后在室温下搅拌24小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(5.5g,产率:93.4%)。

[1052] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H)。

[1053] 步骤2:制备叔丁基(R)-3-((2,5-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-哌啶-1-羧酸酯

[1054] 在将2,4,5-三氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.2g, 9.9mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺中后,在0℃下,向其中滴加氢化钠(262.0mg, 10.9mmol)。搅拌30分钟后,滴加(2-(氯代甲氧基)乙基)三甲基硅烷(1.7mL, 9.89mmol),并且在室温下将混合物搅拌3小时30分钟。然后,分离有机层,用硫酸钠处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(2.0g,产率:58.3%)。

[1055] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.74 (s, 1H), 5.60-5.59 (m, 2H), 3.59-3.58 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.01 (m, 9H)。

[1056] 步骤3:制备(R)-叔丁基3-((2,5-二氯-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[1057] 将叔丁基(R)-3-((2,5-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-哌啶-1-羧酸酯(2.0g,5.7mmol)、(R)-叔丁基3-氨基哌啶-1-羧酸酯(1.4g,3.97mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.5mL,5.96mmol)溶于乙醇(30.0mL)中,然后在105℃下搅拌7小时。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(2.2g,产率:74.4%)。

[1058] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.24 (s, 1H), 5.48-5.43 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 5H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.57-1.01 (m, 10H), 0.90-0.81 (m, 2H), 0.01 (m, 9H)。

[1059] 步骤4:制备叔丁基(R)-3-((5-氯-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7-((2-(三甲基-甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[1060] 将(R)-叔丁基3-((2,5-二氯-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(200.0mg,0.39mmol)、3-甲基异噻唑-5-胺(39.8mg,0.35mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(18.0mg,0.002mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(18.5mg,0.39eq)和碳酸钾(118.0mg,0.86eq)溶于叔丁醇中,将混合物在室温下搅拌45分钟,然后在105℃下搅拌24小时。然后,反应溶液在溶于甲醇中的同时通过硅藻土过滤,然后通过柱色谱分离得到标题化合物(120.0mg,产率:52.0%)。

[1061] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.00 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.52-6.48 (m, 2H), 4.55-4.20 (m, 1H), 4.08-3.85 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.98-1.55 (m, 3H), 1.50-1.10 (m, 9H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.01 (m, 9H)。

[1062] 步骤5:制备(R)-5-氯-N2-(3-甲基异噻唑-5-基)-N4-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[1063] 在将叔丁基(R)-3-((5-氯-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(567.0mg,1.76mmol)溶于二氯甲烷中后,向其中滴加三氟乙酸(1.5mL)并将混合物在60℃下搅拌12小时。经TLC确认起始物消失后,用碳酸氢钠中和反应混合物,并用乙酸乙酯和水萃取。用硫酸钠干燥有机层,然后减压浓缩得到标题化合物(100.0mg,产率:29.0%)。

[1064] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.05-6.92 (m, 1H), 6.60-6.50 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H)。

[1065] 步骤6:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

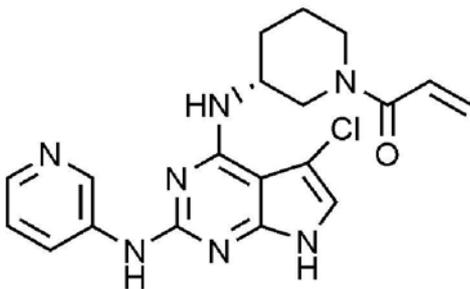
[1066] 在将(R)-5-氯-N2-(3-甲基异噻唑-5-基)-N4-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺(40.0mg,0.11mmol)溶于20:3的四氢呋喃:H₂O的混合溶液中后,在0℃下向其中加入碳酸氢钠(27.7mg,0.33eq),然后搅拌15分钟。将丙烯酰氯(8.9 μ L,0.11eq)加入到反应混合物中,然后在0℃下搅拌15分钟。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(4.2mg,产率:9.2%)。

[1067] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 6.88-6.50 (m, 3H), 6.35-6.02 (m, 1H), 5.80-5.45 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.99-1.60 (m, 4H)。

[1068] 实施例137:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-(吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-

4-基)氨基)吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1069]

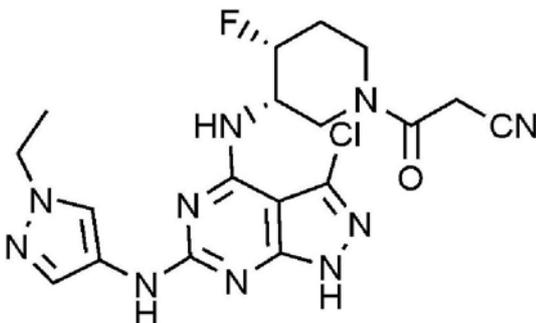


[1070] 除了使用吡啶-3-胺代替实施例136中的3-甲基异噻唑-5-胺,以与实施例136相同的方式制备标题化合物(33.1mg,产率:23.5%)。

[1071] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.95-8.88 (m, 1H), 8.35-8.23 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 1H), 7.02-6.50 (m, 2H), 6.30-6.00 (m, 1H), 5.80-5.40 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 3.90-3.40 (m, 3H), 2.15-1.55 (m, 4H)。

[1072] 实施例138:制备3-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

[1073]



[1074] 步骤1:制备3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[1075] 将4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(5.0g,26.5mmol)和N-氯代琥珀酰亚胺(5.3g,39.7mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50.0mL)后,然后在室温下搅拌24小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(3.3g,产率:56.0%)。

[1076] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.07 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)。

[1077] 步骤2:制备叔丁基(3S,4R)-3-((3,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羧酸酯

[1078] 在将3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(350.0mg,1.5mmol)溶于乙醇(50mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(391.8 μ L,2.3mmol)和叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯(490.9mg,2.3mmol)。将反应混合物在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌12小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(350.0mg,产率:57.7%)。

[1079] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 5.10-5.00 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 3H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[1080] 步骤3:制备(3S,4R)-3-(3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羧酸酯

[1081] 将叔丁基 (3S,4R) -3-((3,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羧酸酯 (150.0mg, 0.4mmol) 和1-乙基-1H-吡唑-4-胺 (31.6mg, 0.3mmol) 溶于2-丁醇 (3.0mL) 中。将三氟乙酸 (26.2μL, 0.3mmol) 加入到反应混合物中, 然后在120℃下反应5小时, 然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液中和该反应混合物。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物 (49.8mg, 产率: 36.8%)。

[1082] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) , 5.10-5.00 (m, 1H) , 4.55-4.35 (m, 1H) , 4.16-4.09 (m, 2H) , 3.90-3.50 (m, 2H) , 3.16-2.95 (m, 1H) , 2.20-1.85 (m, 3H) , 1.46-1.22 (m, 12H)。

[1083] 步骤4: 制备3-氯-N6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N4-((3S,4R)-4-氟哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺盐酸盐

[1084] 向 (3S,4R) -3-(3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羧酸酯 (45.0mg, 0.09mmol) 中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液 (2.0mL, 过量)。在室温下搅拌30分钟后, 浓缩反应混合物, 不经分离进行后续反应。

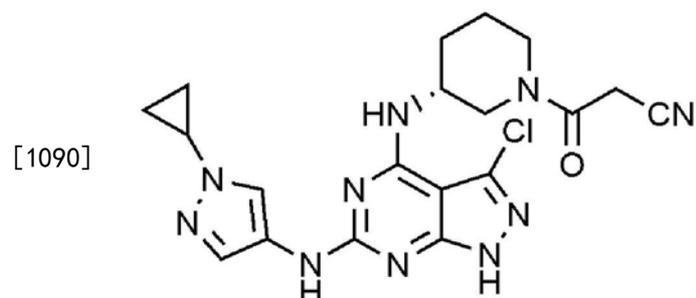
[1085] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) , 5.10-5.00 (m, 1H) , 4.55-4.35 (m, 1H) , 4.16-4.09 (m, 2H) , 3.90-3.50 (m, 2H) , 3.16-2.95 (m, 1H) , 2.20-1.85 (m, 3H) , 1.46-1.39 (m, 3H)。

[1086] 步骤5: 制备3-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)-3-氧代丙烯腈

[1087] 在将2-氰基乙酸 (20.9mg, 0.2mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 中后, 向其中加入1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐 (93.5mg, 0.3mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (51.6μL, 0.6mmol) 和3-氯-N6-(1-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺)盐酸盐 (85.3mg, 0.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。分离有机层, 用硫酸镁处理, 过滤, 然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物 (60.0mg, 产率: 65.5%)。

[1088] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H) , 7.61 (s, 1H) , 5.07-5.05 (m, 1H) , 4.49-4.37 (m, 1H) , 4.17-4.13 (m, 2H) , 3.59-3.40 (m, 2H) , 3.16-2.94 (m, 1H) , 2.80 (s, 2H) , 2.25-2.15 (m, 1H) , 2.10-1.90 (m, 2H) , 1.46-1.43 (m, 3H)。

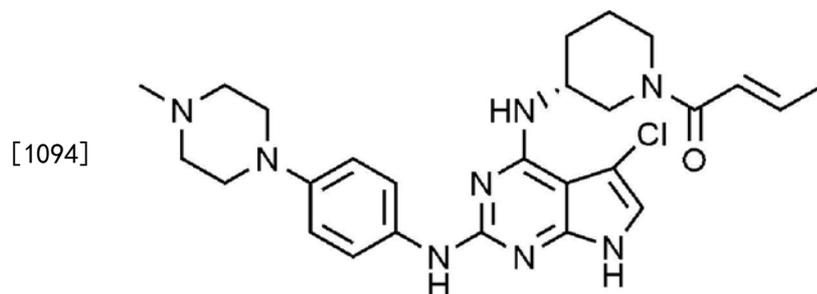
[1089] 实施例139: 制备(R)-3-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈



[1091] 除了使用叔丁基 (R) -3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例138中的叔丁基 (3S,4R) -3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例138中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例138相同的方式制备标题化合物 (7.9mg, 产率: 35.7%)。

[1092] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.50-4.00 (m, 3H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.72-7.60 (m, 3H)。

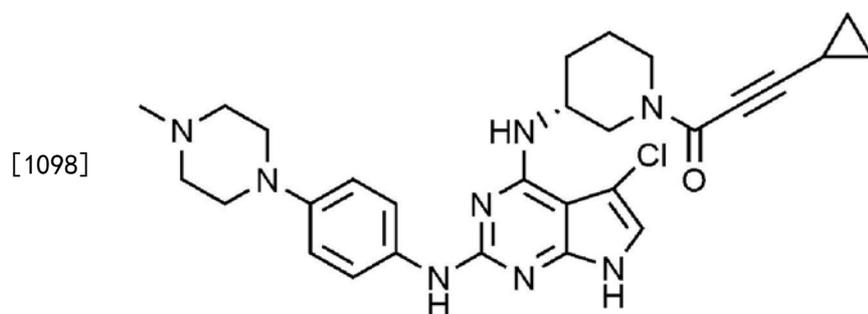
[1093] 实施例140:制备(R,E)-1-(3-((5-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮



[1095] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例138中的4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例138中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯、使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺代替实施例138中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺以及使用(E)-丁-2-烯酸代替实施例138中的2-氰基乙酸,以与实施例138相同的方式制备标题化合物(11.6mg,产率:45.7%)。

[1096] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.50 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.78-6.70 (m, 1H), 6.65-6.45 (m, 1H), 6.20-6.10 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.85-3.40 (m, 3H), 3.20-3.05 (m, 4H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10-1.50 (m, 8H)。

[1097] 实施例141:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-环丙基丙-2-炔-1-酮

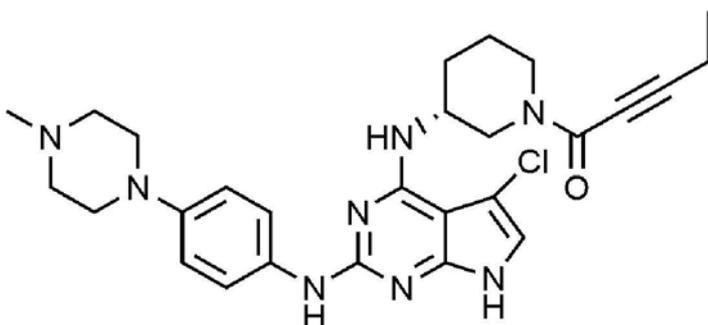


[1099] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例138中的4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例138中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯、使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺代替实施例138中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺以及使用3-环丙基丙炔酸代替实施例138中的2-氰基乙酸,以与实施例138相同的方式制备标题化合物(7.8mg,产率:29.3%)。

[1100] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.50 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.10-1.50 (m, 4H), 1.15-0.40 (m, 5H)。

[1101] 实施例142:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)戊-2-炔-1-酮

[1102]

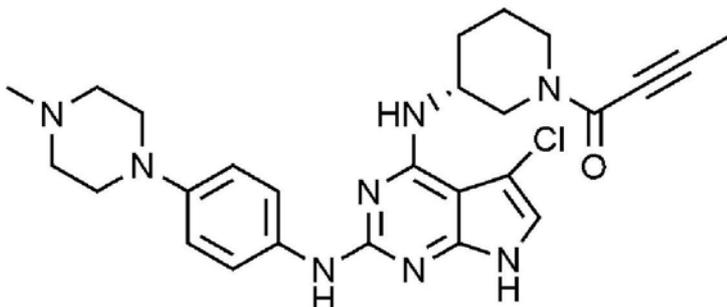


[1103] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例138中的4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例138中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯、使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺代替实施例138中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺以及使用戊-2-炔酸代替实施例138中的2-氰基乙酸,以与实施例138相同的方式制备标题化合物(7.5mg,产率:28.9%)。

[1104] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.50 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 4.40-3.80 (m, 4H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.12-1.45 (m, 6H), 1.25-0.80 (m, 3H)。

[1105] 实施例143:制备(R)-1-(3-((5-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮

[1106]

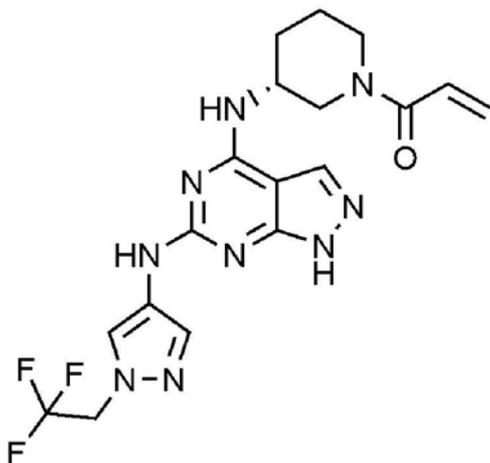


[1107] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例138中的4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例138中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯、使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺代替实施例138中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺以及使用丁-2-炔酸代替实施例138中的2-氰基乙酸,以与实施例138相同的方式制备标题化合物(6.2mg,产率:24.3%)。

[1108] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.50 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.78-6.70 (m, 1H), 4.40-3.70 (m, 4H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.15-1.55 (m, 7H)。

[1109] 实施例144:制备(R)-1-(3-((6-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1110]

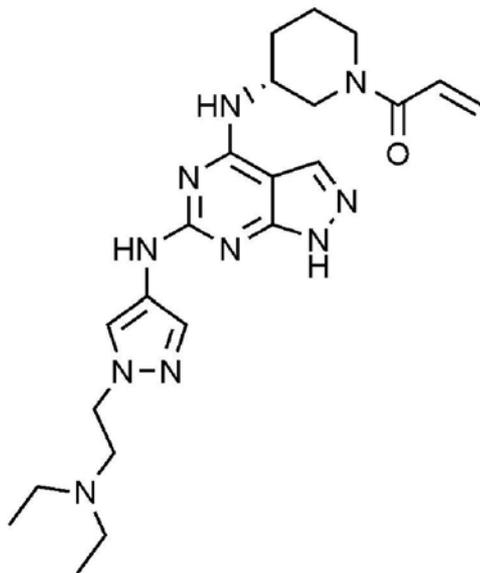


[1111] 除了使用1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例30相同的方式制备标题化合物(5.3mg,产率:24.5%)。

[1112] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.01 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.28-6.07 (m, 1H), 5.80-5.51 (m, 1H), 4.27-4.02 (m, 4H), 3.50-3.16 (m, 1H), 2.67-2.15 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.61-1.60 (m, 1H), 1.31-1.27 (m, 1H)。

[1113] 实施例145:制备(R)-1-(3-((6-((1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1114]

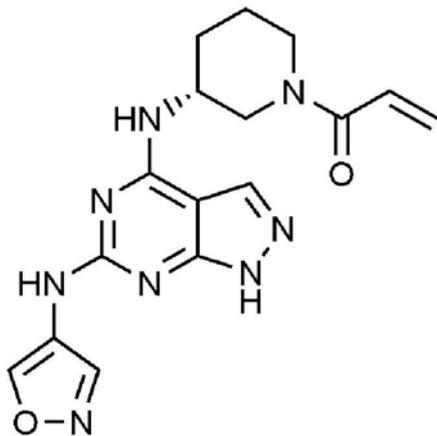


[1115] 除了使用1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例30中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例30相同的方式制备标题化合物(4.9mg,产率:21.7%)。

[1116] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.03-7.99 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 1H), 6.85-6.58 (m, 1H), 6.26-6.07 (m, 1H), 5.79-5.54 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 3H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.20-2.15 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.10 (t, 6H)。

[1117] 实施例146:制备(R)-1-(3-((6-(异噁唑-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1118]

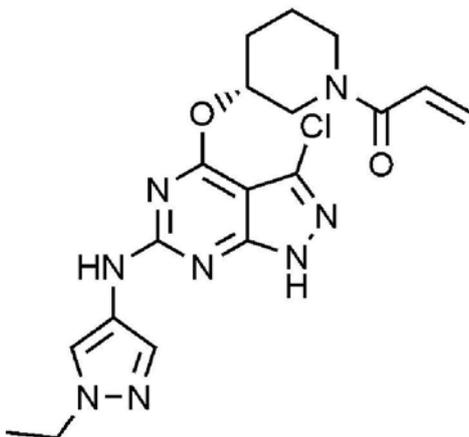


[1119] 除了使用异噁唑-4-胺代替4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,以与实施例30相同的方式制备标题化合物(7.1mg,产率:39.9%)。

[1120] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 6.85-6.55 (m, 1H), 6.27-6.09 (m, 1H), 5.79-5.56 (m, 1H), 4.27-4.04 (m, 3H), 3.48-3.20 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H)。

[1121] 实施例147:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1122]



[1123] 步骤1:制备3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶

[1124] 将4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶(2.5g, 13.3mmol)和N-氯代琥珀酰亚胺(2.7g, 19.9mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30.0mL)后,然后在室温下搅拌混合物24小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(1.6g,产率:56.0%)。

[1125] 步骤2:制备3,4,6-三氯-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶

[1126] 在将3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶(1.3g, 5.8mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中后,向其中加入氢化钠(207.1mg, 8.6eq),然后搅拌30分钟。向该反应混合物中加入(2-(氯代甲氧基)乙基)三甲基硅烷(840.0 μL , 5.8mmol),然后在室温下反应3小时,向其中加入水并用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(1.6g,产率:81.0%)。

[1127] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5.69 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 0.92 (t, 2H), -0.05 (s, 9H)。

[1128] 步骤3:制备叔丁基(R)-3-((3,6-二氯-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羧酸酯

[1129] 将叔丁基(R)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯(800.0mg,2.26mmol)溶于四氢呋喃(10.0mL)中,并在冰浴中冷却至0℃。将氢氧化钠(303.2mg,4.52mmol)加入到反应混合物中,然后搅拌30分钟。随后,加入3,4,6-三氯-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(1.3g,2.0eq),并搅拌2小时,向其中加入水,并用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(1.3g,产率:67.7%)。

[1130] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5.64 (s, 2H), 5.47-5.35 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.44-1.21 (m, 10H), 0.92 (t, 2H), -0.05 (s, 9H)。

[1131] 步骤4:制备叔丁基(R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羧酸酯

[1132] 在将叔丁基(R)-3-((3,6-二氯-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羧酸酯(250.0mg,0.48mmol)溶于叔丁醇(3.0mL)中后,向其中加入1-乙基-1H-吡唑-4-胺(64mg,0.53mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(44.9mg,0.024mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(23.8mg,0.048mmol)和碳酸钾(135.4mg,0.96mmol),并在110℃下反应12小时,向其中加入水,并用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(182.0mg,产率:62.5%)。

[1133] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.30-7.06 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.98-3.68 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.46-3.45 (m, 1H), 3.21-3.20 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 3H), 1.60-1.22 (m, 13H), 0.92 (t, 2H), -0.05 (s, 9H)。

[1134] 步骤5:制备叔丁基(R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羧酸酯

[1135] 将叔丁基(R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羧酸酯(182.0mg,0.30mmol)溶于四氢呋喃(2.0mL)中,向其中加入四丁基氟化铵(2.0mL,过量),然后搅拌20小时。然后加入水并用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(126.0mg,产率:87.5%)。

[1136] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 7.29-7.05 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.95-3.65 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.46-3.45 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.59-1.20 (m, 13H)。

[1137] 步骤6:制备(R)-3-氯-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺盐酸盐

[1138] 将叔丁基(R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羧酸酯(126.0mg,0.27mmol)溶于1,4-二氧六环(0.5mL)中,然后加入4N HCl的二氧六环溶液(3.0mL,过量)。然后在室温下将混合物搅拌2小时。浓缩反应产物,得到标题化合物(98.1mg,产率:100%)。

[1139] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.25-7.06 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.94-3.64

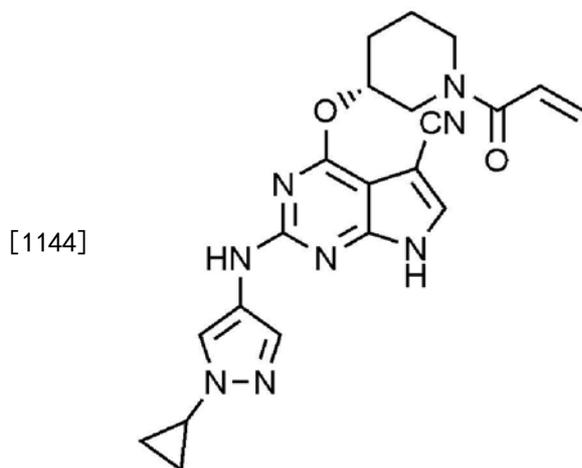
(m, 5H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 3H), 1.60-1.22 (m, 4H)。

[1140] 步骤7:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1141] 在将(R)-3-氯-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺盐酸盐(30.0mg, 0.07mmol)溶于THF:H₂O=3:1(1.0/0.3mL)中后,在-20℃下向其中加入碳酸氢钠(20.7mg, 0.22mmol),然后搅拌30分钟。将丙烯酰氯(8.0μL, 0.8mmol)加入到反应混合物中,然后在-20℃下反应1小时,向其中加入水并用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(4.9mg, 产率:15.3%)。

[1142] ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.85-6.55 (m, 1H), 6.17-6.04 (m, 1H), 6.01-5.72 (m, 1H), 5.61-5.44 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 3H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 3H)。

[1143] 实施例148:制备(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氧基)-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈

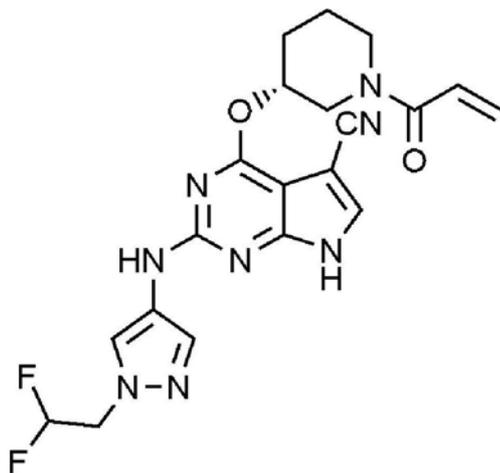


[1145] 除了使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例147中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺以及使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈代替实施例147中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶,以及与实施例147相同的方式制备标题化合物(7.8mg, 产率:37.5%)。

[1146] ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ8.02-8.01 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 6.80-6.40 (m, 1H), 6.13-5.92 (m, 1H), 5.72-5.36 (m, 2H), 4.70-4.10 (m, 2H), 3.73-3.57 (m, 3H), 2.13-2.07 (m, 3H), 1.66-1.65 (m, 1H), 1.09-1.01 (m, 4H)。

[1147] 实施例149:制备(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氧基)-2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈

[1148]

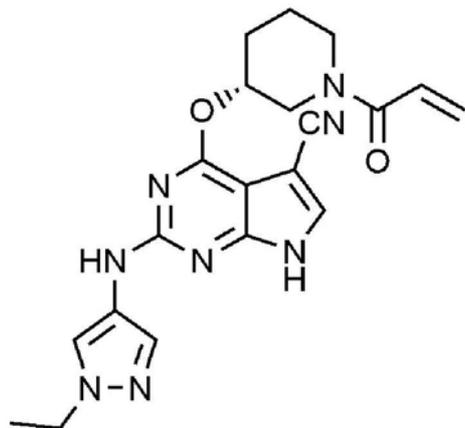


[1149] 除了使用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例147中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺以及使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈代替步骤2的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶,以与实施例147相同的方式制备标题化合物(9.0mg,产率:40.5%)。

[1150] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 6.80-6.39 (m, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 5.94-5.40 (m, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.78-3.55 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.65-1.64 (m, 1H)。

[1151] 实施例150:制备(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氧基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈

[1152]

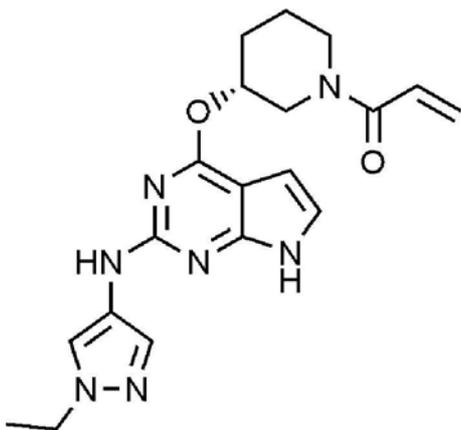


[1153] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈代替实施例147中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶,以与实施例147相同的方式制备标题化合物(4.3mg,产率:21.1%)。

[1154] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 6.81-6.41 (m, 1H), 6.13-5.92 (m, 1H), 5.72-5.39 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 4H), 3.85-3.55 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.66-1.65 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 3H)。

[1155] 实施例151:制备(R)-1-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1156]

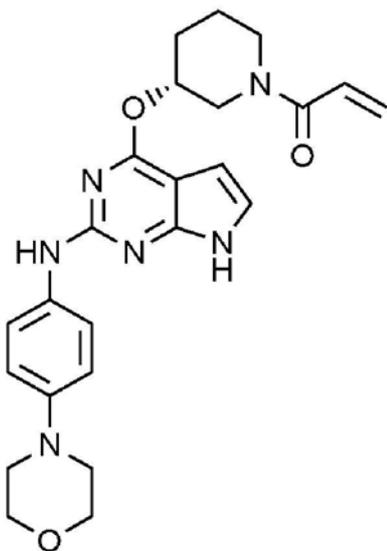


[1157] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例147中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶,以与实施例147相同的方式制备标题化合物(5.9mg,产率:30.9%)。

[1158] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.98-7.96 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 6.84-6.50 (m, 2H), 6.25-6.05 (m, 2H), 5.70-5.47 (m, 2H), 4.16-4.12 (m, 4H), 3.77-3.59 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.66-1.64 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 3H)。

[1159] 实施例152:制备(R)-1-(3-((2-((4-吗啉代苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1160]

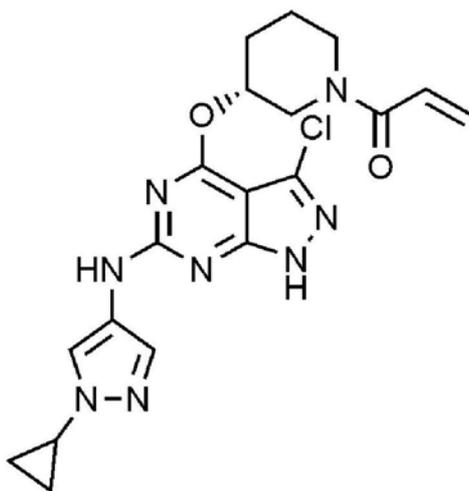


[1161] 除了使用4-吗啉代苯胺代替实施例147中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺以及使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例147中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶,以与实施例147相同的方式制备标题化合物(7.2mg,产率:32.3%)。

[1162] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.55 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.84-6.83 (m, 1H), 6.26-6.03 (m, 2H), 6.00-5.75 (m, 1H), 5.61-5.44 (m, 1H), 5.35-5.34 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.05-3.04 (m, 4H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H)。

[1163] 实施例153:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1164]

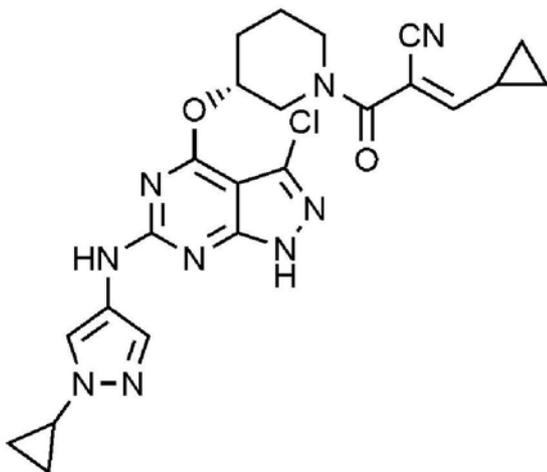


[1165] 除了使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例147中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺,以与实施例147相同的方式制备标题化合物(7.5mg,产率:35.2%)。

[1166] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.80-7.50 (m, 1H), 6.17-6.01 (m, 2H), 5.74-5.58 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 3H), 2.07-1.99 (m, 3H), 1.66-1.64 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 4H)。

[1167] 实施例154:制备(R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈

[1168]



[1169] 步骤1:制备(R)-3-氯-N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺盐酸盐

[1170] 除了使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例147中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺,以与实施例147相同的方式制备标题化合物(102.5mg,产率:45.8%)。

[1171] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 4H)。

[1172] 步骤2:制备(R)-1-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1173] 在将(R)-3-氯-N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺盐酸盐(85.3mg, 0.24mmol)和2-氰基乙酸(20.0mg, 0.24mmol)溶于N,N-二甲

基甲酰胺 (2.0mL) 中后, 向其中加入 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐 (112.2mg, 0.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后分离有机层, 用硫酸镁处理, 过滤, 然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物 (72.0mg, 产率: 65.5%)。

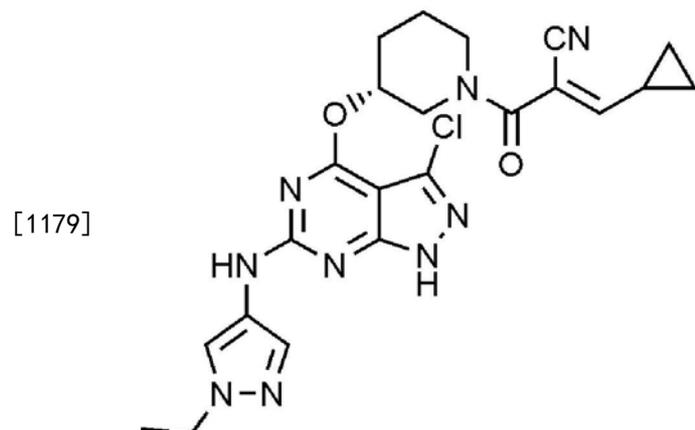
[1174] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 4H)。

[1175] 步骤 3: 制备 (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈

[1176] 在将 (R)-1-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (50.0mg, 0.12mmol) 溶于甲醇中后, 向其中加入哌啶 (23.0 μL , 0.23mmol) 和环丙烷甲醛 (13.2 μL , 0.18mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 5 小时后, 分离有机层, 用硫酸镁处理, 过滤, 然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物 (9.6mg, 产率 33.2%)。

[1177] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.61-3.51 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 3H), 1.76-1.70 (m, 3H), 1.13-1.03 (m, 6H), 0.99-0.89 (m, 3H)。

[1178] 实施例 155: 制备 (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈

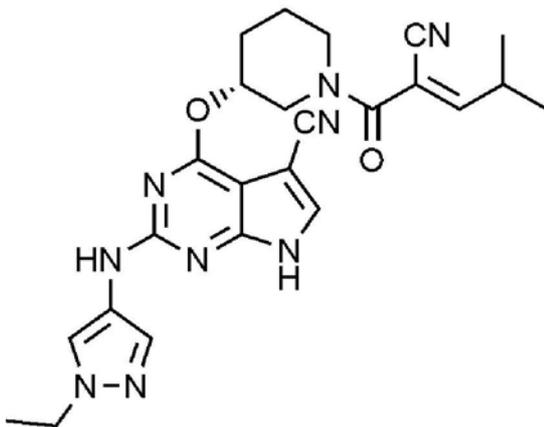


[1180] 除了使用 1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例 154 中的 1-环丙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例 154 相同的方式制备标题化合物 (11.2mg, 产率: 46.3%)。

[1181] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.63-4.41 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.13-0.89 (m, 4H)。

[1182] 实施例 156: 制备 (R,E)-4-((1-(2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰)哌啶-3-基)氧基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈

[1183]

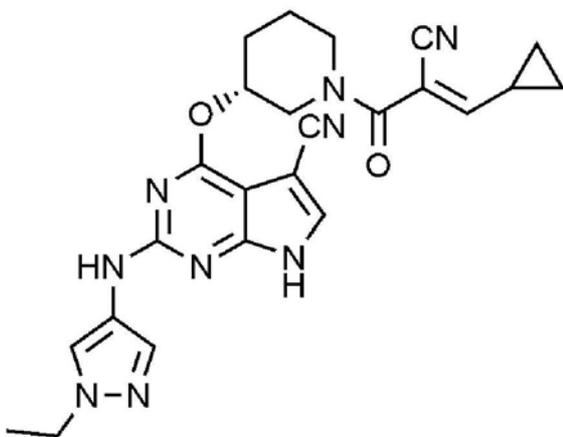


[1184] 除了使用(R)-4-((1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)氧基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈代替实施例154中的(R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈以及使用异丁醛代替实施例154中的环丙烷甲醛,以与实施例154相同的方式制备标题化合物(4.5mg,产率:15.3%)。

[1185] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.62-7.61 (m, 2H), 6.92-6.52 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.50-3.90 (m, 4H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.02-2.81 (m, 1H), 2.55-2.03 (m, 4H), 1.72-1.71 (m, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.16-1.15 (m, 3H), 0.89-0.88 (m, 3H)。

[1186] 实施例157:制备(R,E)-4-((1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰基)哌啶-3-基)氧基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈

[1187]

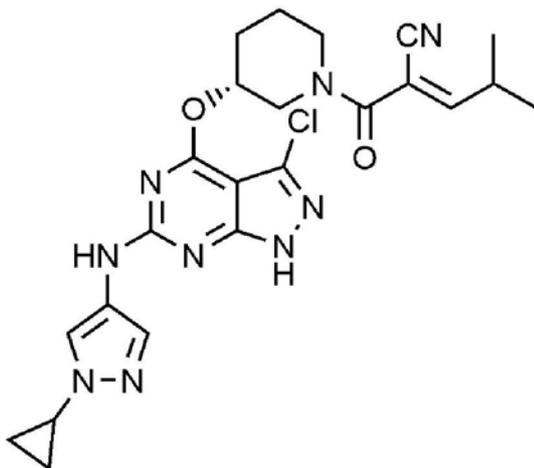


[1188] 除了使用(R)-4-((1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)氧基)-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈代替实施例154中的((R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈,以与实施例154相同的方式制备标题化合物(5.3mg,产率:16.8%)。

[1189] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.60-7.59 (m, 2H), 6.69-6.22 (m, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.37-4.00 (m, 3H), 3.51-3.00 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 3H), 1.33-1.32 (m, 1H), 1.50-1.54 (m, 3H), 1.01-0.89 (m, 5H)。

[1190] 实施例158:制备(R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈

[1191]

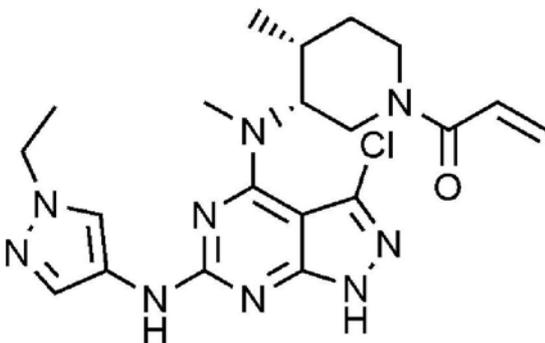


[1192] 除了使用异丁醛代替实施例154中的环丙烷甲醛,以与实施例154相同的方式制备标题化合物(11.8mg,产率:47.4%)。

[1193] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 6.80-6.60 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.38-3.90 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 3H), 3.02-2.60 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.73-1.72 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 4H), 1.07-1.04 (m, 6H)。

[1194] 实施例159:制备(1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1195]



[1196] 步骤1:制备3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[1197] 将4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(1.0g, 5.3mmol)和N-氯代琥珀酰亚胺(1.0g, 7.9mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(15.0mL),然后在室温下搅拌混合物8小时。加入纯净水直至形成晶体,然后搅拌10分钟。此后,加入纯净水直至大量晶体出现,然后在用纯净水洗涤的同时过滤。将过滤的固体溶于过量的乙酸乙酯和二氯甲烷中。用硫酸钠处理,用乙酸乙酯洗涤并过滤。减压浓缩有机层得到标题化合物(1.1g,产率:93.4%)。

[1198] 步骤2:制备N-((3R,4R)-1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-3,6-二氯-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[1199] 在将(3R,4R)-1-苄基-N,4-二甲基哌啶-3-胺二盐酸盐(195.5mg, 0.6mmol)溶于乙醇(5.0ml)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(350.8 μ L, 2.0mmol),并将混合物在室温下搅拌10分钟。加入3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(50.0mg, 0.4mmol),升温至100 $^{\circ}\text{C}$,并且进一步搅拌2小时。其后,减压过滤溶液,通过柱色谱分离所得剩余物,得到标题化合物(45.1mg,产率:24.9%)。

[1200] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.21 (m, 5H), 5.11-5.07 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52-

3.48 (m, 2H), 2.98-2.70 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.73-1.72 (m, 2H), 0.95-0.94 (d, J=5Hz, 3H)。

[1201] 步骤3:制备N4-((3R,4R)-1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-3-氯-N6-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-N4-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

[1202] 将N-((3R,4R)-1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-3,6-二氯-N-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(54.5mg,0.1mmol)和1-乙基-1H-吡啶-4-胺(11.5mg,0.1mmol)溶于2-丁醇(2.0mL)中。将三氟乙酸(9.5 μ L,0.1mmol)加入到反应混合物中,然后在190 $^{\circ}$ C下反应15小时,然后浓缩反应物。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液来中和反应混合物,并通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(10.4mg,产率:16.1%)。

[1203] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35-7.21 (m, 5H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.01-2.77 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 3H), 0.95-0.94 (d, J=5Hz, 3H)。

[1204] 步骤4:制备3-氯-N6-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-N4-甲基-N4-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

[1205] 将N4-((3R,4R)-1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-3-氯-N6-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-N4-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(10.4mg,0.02mmol)溶于甲醇(1.0mL)中,向其中加入Pd/C(3.0mg),并加入氢气。将反应混合物在室温下搅拌3小时,并且通过硅藻土过滤。浓缩滤液,得到标题化合物(9.0mg,产率:100%)。

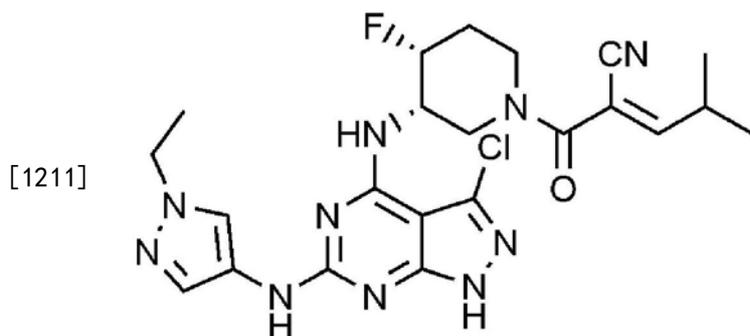
[1206] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.12-2.72 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 3H), 0.90-0.89 (d, J=5Hz, 3H)。

[1207] 步骤5:制备1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1208] 将3-氯-N6-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-N4-甲基-N4-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(9.0mg,0.02mmol)溶解于3:1的四氢呋喃:H₂O的混合溶液(1.0mL)中后,在0 $^{\circ}$ C下向其中加入碳酸氢钠(5.8mg,0.07mmol),然后搅拌10分钟。将丙烯酰氯(1.9 μ L,0.02mmol)缓慢滴加到反应混合物中,然后在0 $^{\circ}$ C下搅拌10分钟。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(4.7mg,产率:45.9%)。

[1209] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.24-6.20 (m, 1H), 5.78-5.71 (m, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 3H), 1.07-1.06 (d, J=5Hz, 3H)。

[1210] 实施例160:制备(E)-2-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈



[1212] 步骤1:制备3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[1213] 将4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(10.0g,53.0mmol)和N-氯代琥珀酰亚胺(10.6g,79.4mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(100.0mL)中,然后在室温下搅拌24小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(6.6g,产率:56.0%)。

[1214] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)。

[1215] 步骤2:制备叔丁基(3S,4R)-3-((3,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟吡啶-1-羧酸酯

[1216] 在将3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(700.0mg,3.0mmol)溶于乙醇(100mL)中后,向其中加入N,N-二异丙基乙胺(783.6 μ L,4.6mmol)和叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟吡啶-1-羧酸酯(981.8mg,4.6mmol)。将反应混合物在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌12小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(700.0mg,产率:57.7%)。

[1217] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 5.10-5.00 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 3H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[1218] 步骤3:制备(3S,4R)-3-(3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟吡啶-1-羧酸酯

[1219] 将(3S,4R)-3-((3,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟吡啶-1-羧酸酯(300.0mg,0.8mmol)和1-乙基-1H-吡唑-4-胺(63.2mg,0.6mmol)溶于2-丁醇(6.0mL)中。将三氟乙酸(52.4 μ L,0.6mmol)加入到反应混合物中,然后在120 $^{\circ}\text{C}$ 下反应5小时,然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液来中和反应混合物,并通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(99.6mg,产率:36.8%)。

[1220] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H) 7.56 (s, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.90-3.50 (m, 2H), 3.16-2.95 (m, 1H), 2.20-1.85 (m, 3H), 1.46-1.22 (m, 12H)。

[1221] 步骤4:制备3-氯-N6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N4-((3S,4R)-4-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺盐酸盐

[1222] 向(3S,4R)-3-(3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟吡啶-1-羧酸酯(90.0mg,0.18mmol)中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液(4.0mL,过量)。在室温下搅拌30分钟后,浓缩反应混合物,不经分离进行后续反应。

[1223] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H) 7.56 (s, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.90-3.50 (m, 2H), 3.16-2.95 (m, 1H), 2.20-1.85 (m, 3H), 1.46-1.39

(m, 3H)。

[1224] 步骤5:制备3-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)-3-氧代丙烯腈

[1225] 在将2-氰基乙酸(41.8mg, 0.4mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(4.0mL)中后,向其中加入1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(187.0mg, 0.6mmol)、N,N-二异丙基乙胺(103.2μL, 1.2mmol)和3-氯-N6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N4-((3S,4R)-4-氟哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺盐酸盐(170.6mg, 0.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(120.0mg, 产率:65.5%)。

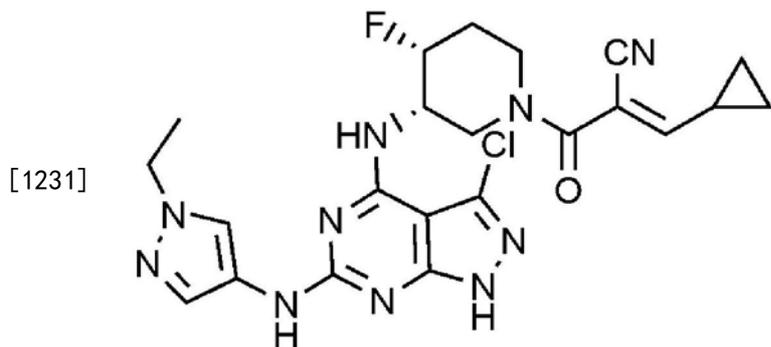
[1226] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 2H), 3.16-2.94 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 3H)。

[1227] 步骤6:制备(E)-2-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)-4-甲基戊-2-烯腈

[1228] 在将3-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)-3-氧代丙烯腈(25.0mg, 0.06mmol)溶于甲醇(3.0mL)中后,向其中加入哌啶(11.1μL, 0.08mmol)和异丁醛(67.7mg, 0.08mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时后,分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(4.8mg, 产率:17.1%)。

[1229] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.82-4.60 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 4.08-3.80 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 3H), 1.19-1.13 (m, 6H)。

[1230] 实施例161:制备(E)-2-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)-3-环丙基丙烯腈



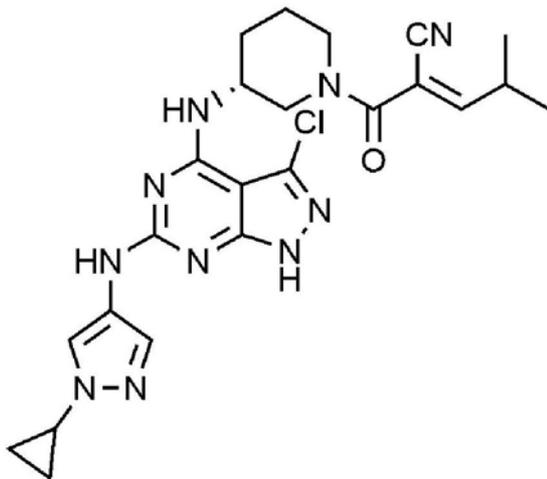
[1232] 除了使用环丙烷甲醛代替实施例160中的异丁醛,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(3.6mg, 产率:12.9%)。

[1233] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.89-1.58 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 3H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 4H)。

[1234] 实施例162:制备(R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡

唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈

[1235]

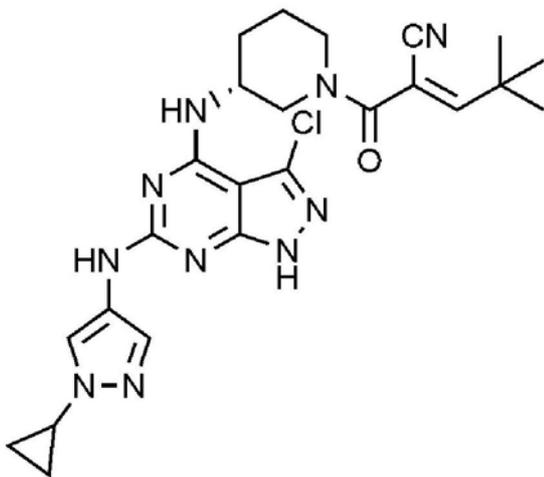


[1236] 除了使用1-环丙基-4H-吡唑-4-胺代替实施例160中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺以及使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(7.0mg,产率:28.2%)。

[1237] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.96-6.65 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 2H), 1.606-1.59 (m, 2H), 1.65-1.05 (m, 6H), 0.92-0.89 (m, 4H)。

[1238] 实施例163:制备(R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈

[1239]

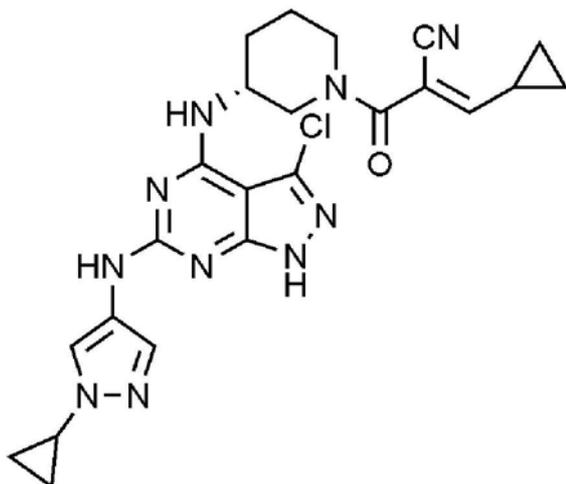


[1240] 除了使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯、使用三甲基乙醛代替实施例160中的异丁醛以及使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例160中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(9.7mg,产率:38.1%)。

[1241] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.92-6.62 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 9H), 1.09-0.99 (m, 4H)。

[1242] 实施例164:制备(R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈

[1243]

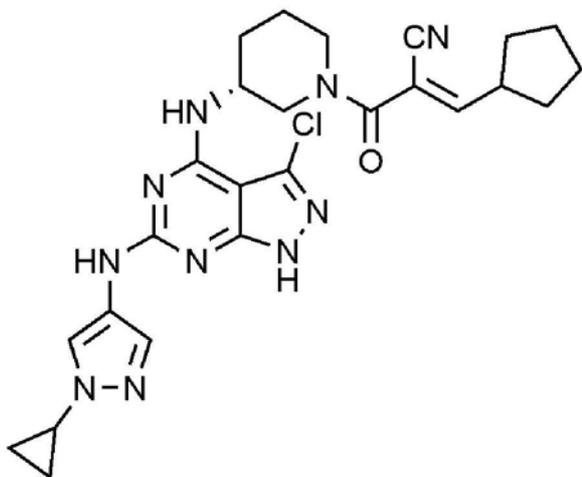


[1244] 除了使用叔丁基 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基 (3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯、使用环丙烷甲醛代替实施例160中的异丁醛以及使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例160中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例160相同的方式制备标题化合物 (11.6mg, 产率:47.2%)。

[1245] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.65-6.34 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 4H), 0.99-0.87 (m, 4H)。

[1246] 实施例165: 制备 (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环戊基丙烯腈

[1247]

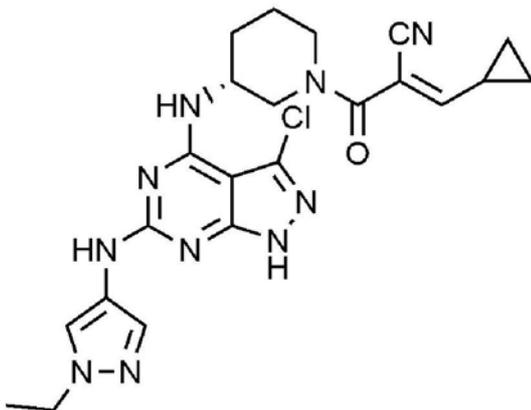


[1248] 除了使用叔丁基 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基 (3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯、使用环戊烷甲醛代替实施例160中的异丁醛以及使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例160中的1-乙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例160相同的方式制备标题化合物 (8.7mg, 产率:33.5%)。

[1249] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00-6.65 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.62-3.57 (m, 5H), 2.19-1.88 (m, 5H), 1.74-1.28 (m, 8H), 0.91-0.88 (m, 5H)。

[1250] 实施例166: 制备 (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈

[1251]

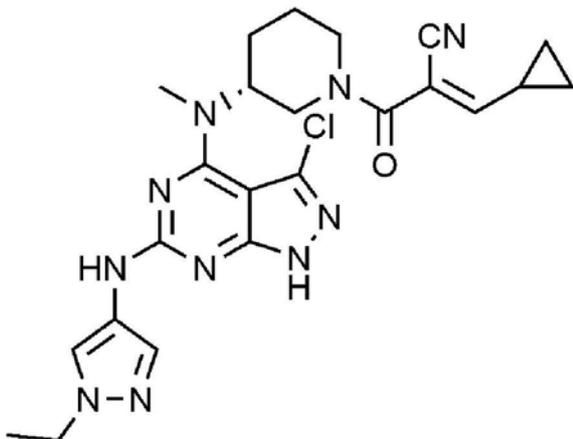


[1252] 除了使用叔丁基 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基 (3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙烷甲醛代替实施例160中的异丁醛, 以与实施例160相同的方式制备标题化合物 (8.9mg, 产率:36.9%)。

[1253] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.60-6.30 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.14-4.13 (m, 2H), 3.79-3.47 (m, 3H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.73-1.72 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 3H), 1.20-0.80 (m, 4H)。

[1254] 实施例167: 制备 (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈

[1255]

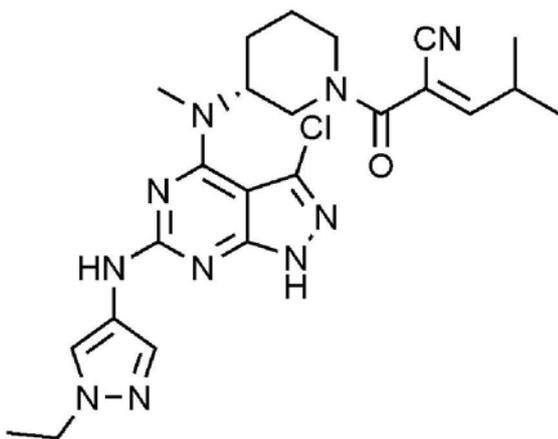


[1256] 除了使用叔丁基 (R)-3-(甲氨基)哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基 (3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙烷甲醛代替实施例160中的异丁醛, 以与实施例160相同的方式制备标题化合物 (6.1mg, 产率:24.8%)。

[1257] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.61-4.55 (m, 2H), 4.14-3.98 (m, 3H), 3.30-3.26 (m, 3H), 2.19-2.03 (m, 5H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.45 (t, 3H), 0.89-0.88 (m, 4H)。

[1258] 实施例168: 制备 (R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈

[1259]

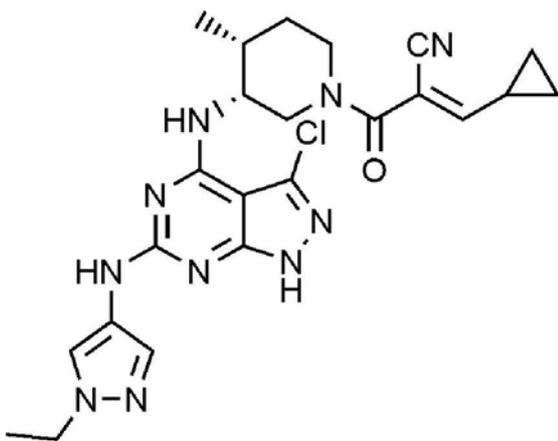


[1260] 除了使用叔丁基 (R)-3-(甲氨基)哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基 (3S, 4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯, 以与实施例160相同的方式制备标题化合物 (4.9mg, 产率:19.7%)。

[1261] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 6.90-6.60 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 3H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 2H), 1.45 (t, 3H), 1.14-1.00 (m, 6H)。

[1262] 实施例169: 制备 (E)-2-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈

[1263]

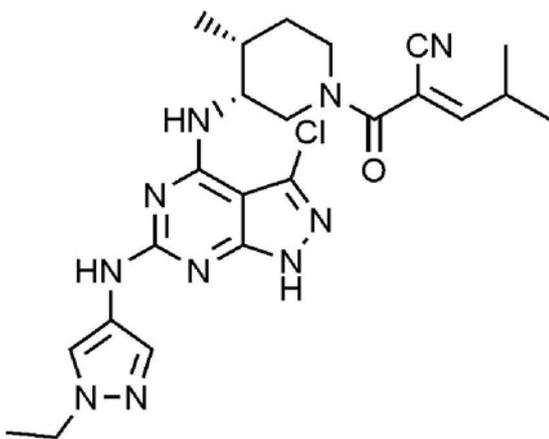


[1264] 除了使用叔丁基 (3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基 (3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙烷甲醛代替实施例160中的异丁醛, 以与实施例160相同的方式制备标题化合物 (11.1mg, 产率:44.9%)。

[1265] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 3H), 1.90-1.57 (m, 4H), 1.45 (t, 3H), 1.08-1.00 (m, 6H)。

[1266] 实施例170: 制备 (E)-2-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈

[1267]

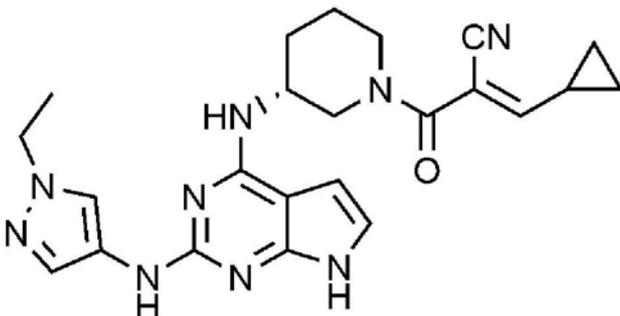


[1268] 除了使用叔丁基 (3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基 (3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯, 以与实施例160相同的方式制备标题化合物 (10.7mg, 产率:43.1%)。

[1269] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 6.70-6.40 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.09-3.08 (m, 1H), 2.56-2.55 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 3H), 1.08-1.01 (m, 5H), 0.91-0.88 (m, 3H)。

[1270] 实施例171: 制备 (R,E)-3-环丙基-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈

[1271]

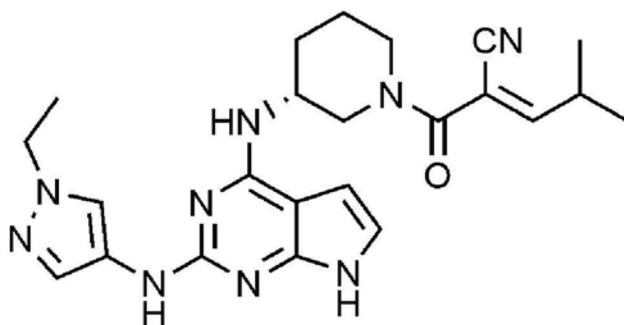


[1272] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例160中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、使用叔丁基 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中叔丁基 (3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙烷甲醛代替实施例160中的异丁醛, 以与实施例160相同的方式制备标题化合物 (8.9mg, 产率:40.1%)。

[1273] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.74 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.57-6.14 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 4.05-3.59 (m, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 4H), 1.45-1.42 (m, 3H), 1.51-1.32 (m, 1H), 0.66-0.24 (m, 2H)。

[1274] 实施例172: 制备 (R,E)-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈

[1275]

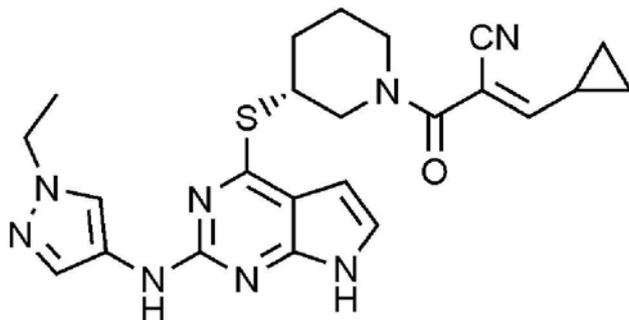


[1276] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例160中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶以及使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(4.3mg,产率:19.1%)。

[1277] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.86-6.53 (m, 2H), 6.41 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.96-3.52 (m, 3H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.86-1.58 (m, 3H), 1.46-1.42 (m, 3H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H), 0.74-0.72 (m, 1H)。

[1278] 实施例173:制备(R,E)-3-环丙基-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)丙烯腈

[1279]

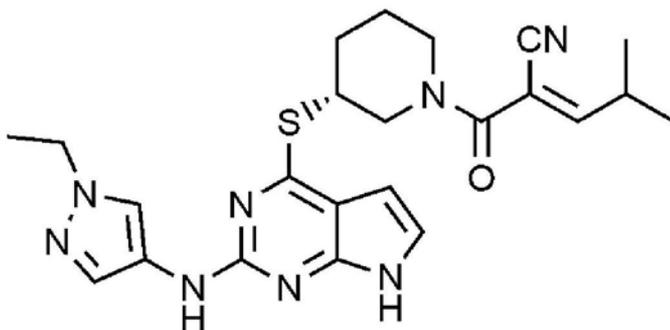


[1280] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例160中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙烷甲醛代替实施例160中异丁醛,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(10.8mg,产率:46.9%)。

[1281] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.92 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.54-6.02 (m, 2H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H), 4.05-3.47 (m, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.03-1.57 (m, 5H), 1.46-1.43 (m, 3H), 1.16-1.01 (m, 2H), 0.84-0.12 (m, 2H)。

[1282] 实施例174:制备(R,E)-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈

[1283]

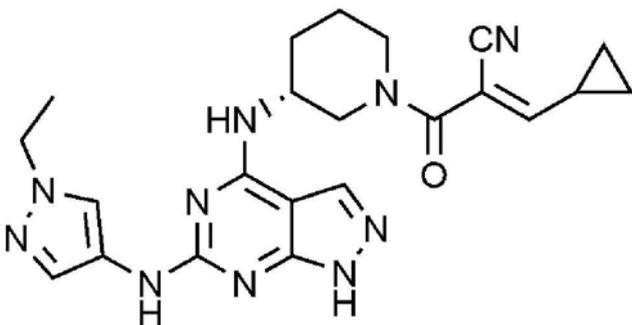


[1284] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例160中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶以及使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(10.8mg,产率:46.3%)。

[1285] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.60-6.10 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.50-3.32 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.79-1.50 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.20-0.90 (m, 2H), 0.85-0.10 (m, 2H)。

[1286] 实施例175:制备(R,E)-3-环丙基-2-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈

[1287]

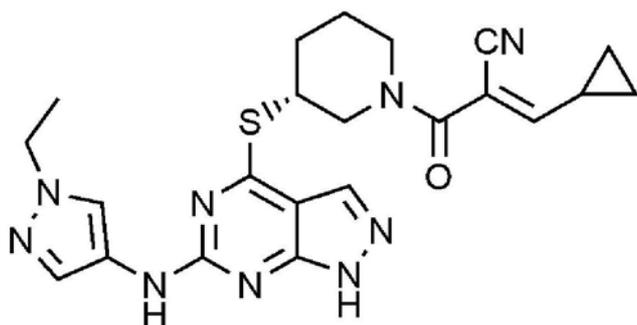


[1288] 除了使用4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶代替实施例160中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙烷甲醛代替实施例160中的异丁醛,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(7.3mg,产率:32.7%)。

[1289] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.57-6.10 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H), 4.02-3.44 (m, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 4H), 1.46-1.43 (m, 3H), 1.18-1.14 (m, 1H), 0.74-0.28 (m, 2H)。

[1290] 实施例176:制备(R,E)-3-环丙基-2-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)丙烯腈

[1291]

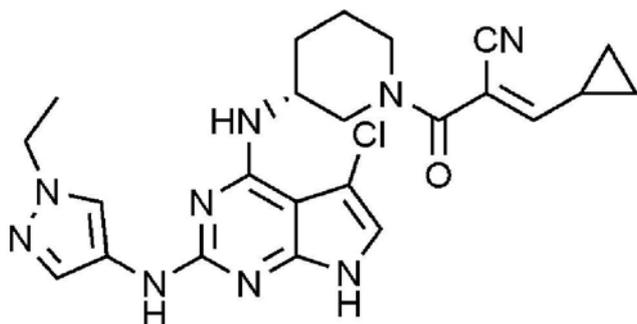


[1292] 除了使用4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶代替实施例160中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙烷甲醛代替实施例160中的异丁醛,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(11.1mg,产率:47.8%)。

[1293] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.10-7.60 (m, 3H), 6.40-6.00 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.05-3.30 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 3H), 0.80-0.10 (m, 4H)。

[1294] 实施例177:制备(R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈

[1295]

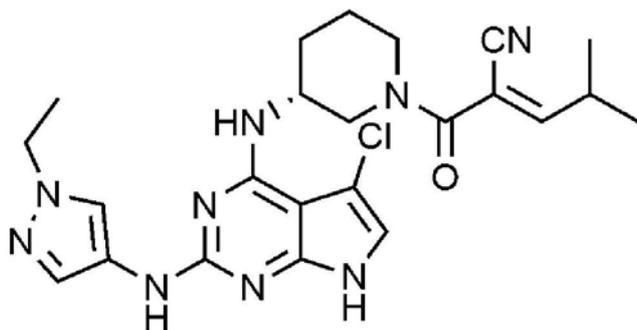


[1296] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例160中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙烷甲醛代替实施例160中的异丁醛,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(8.5mg,产率:35.4%)。

[1297] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95-7.88 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.50-6.00 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.35-4.00 (m, 3H), 4.00-3.40 (m, 2H), 2.15-1.50 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.20-0.95 (m, 2H), 0.80-0.10 (m, 2H)。

[1298] 实施例178:制备(R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈

[1299]

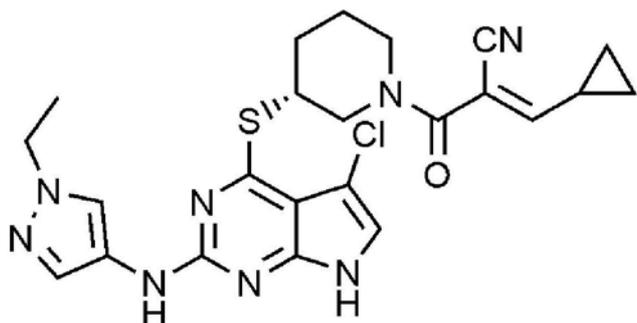


[1300] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例160中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶以及使用叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(4.5mg,产率:18.8%)。

[1301] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95-7.88 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 6.90-6.50 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 2H), 3.98-3.40 (m, 3H), 2.70-2.50 (m, 1H), 2.15-1.50 (m, 5H), 1.48-1.40 (m, 3H), 1.20-0.55 (m, 6H)。

[1302] 实施例179:制备(R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈

[1303]

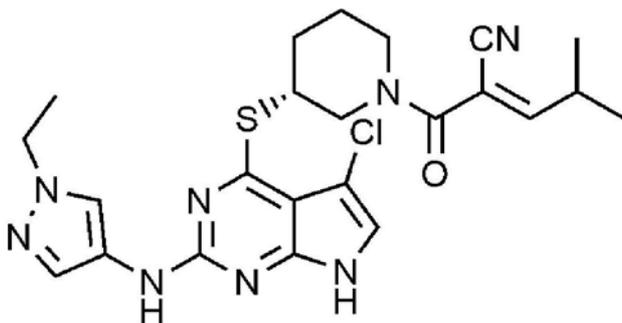


[1304] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、使用叔丁基(R)-3-硫基哌啶-1-羧酸酯代替叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙烷甲醛代替异丁醛,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(6.4mg,产率:25.7%)。

[1305] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.45-5.98 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.04-3.60 (m, 3H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 5H), 1.49-1.40 (m, 3H), 1.20-0.93 (m, 2H), 0.75-0.20 (m, 2H)。

[1306] 实施例180:制备(R,E)-2-(3-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)硫基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈

[1307]

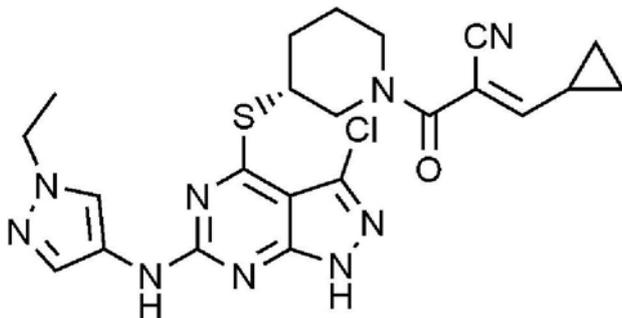


[1308] 除了使用2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶代替实施例160中的3,4,6-三氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶以及使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(10.4mg,产率:41.7%)。

[1309] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.70-6.48 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.04-3.85 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.08-1.70 (m, 5H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 3H), 1.25-0.98 (m, 3H), 0.75-0.55 (m, 2H)。

[1310] 实施例181:制备(R,E)-2-(3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)巯基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈

[1311]

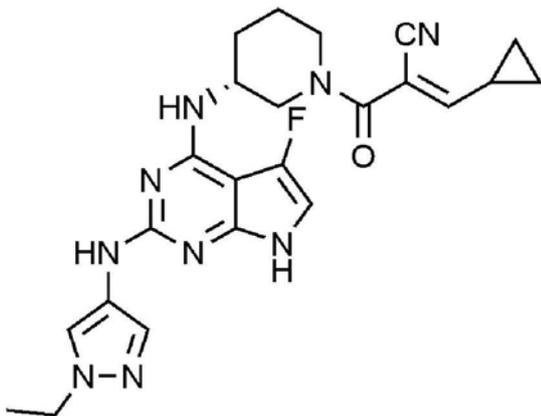


[1312] 除了使用叔丁基(R)-3-巯基哌啶-1-羧酸酯代替实施例160中的叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用环丙烷甲醛代替实施例160中的异丁醛,以与实施例160相同的方式制备标题化合物(7.6mg,产率:30.6%)。

[1313] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.55-6.20 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.04-3.65 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.08-1.55 (m, 8H), 1.20-0.90 (m, 2H), 0.80-0.20 (m, 2H)。

[1314] 实施例182:制备(R,E)-3-环丙基-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羰基)丙烯腈

[1315]



[1316] 步骤1:制备(R)-3-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丙酰基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

[1317] 在将2-氰基乙酸(83.6mg,0.8mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(8.0mL)中后,向其中加入1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(374.0mg,1.2mmol)、N,N-二异丙基乙胺(206.4 μ L,2.4mmol)和(R)-N2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-N4-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐(实施例82的第5步)(341.2mg,0.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(240.0mg,产率:64.9%)。

[1318] ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 7.97-7.45(m,3H),4.30-4.20(m,1H),4.18-4.10(m,2H),3.90-3.79(m,2H),3.70-3.60(m,3H),2.18-1.75(m,4H),1.73-1.50(m,2H),1.45-1.38(m,2H)。

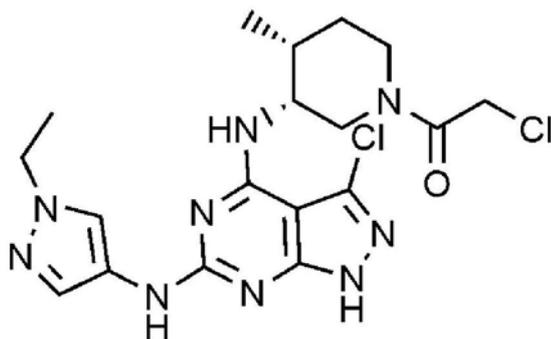
[1319] 步骤2:制备(R,E)-3-环丙基-2-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)丙烯腈

[1320] 在将(R)-3-(3-((2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丙酰基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈(50.0mg,0.12mmol)溶于甲醇中后,向其中加入哌啶(22.2 μ L,0.16mmol)和环丙烷甲醛(135.4mg,0.16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时,然后分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(9.6mg,产率:17.1%)。

[1321] ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 7.97-7.45(m,3H),6.55-6.25(m,1H),4.30-4.20(m,1H),4.18-4.10(m,2H),3.90-3.79(m,2H),3.70-3.60(m,1H),2.18-1.75(m,4H),1.73-1.50(m,2H),1.45-1.38(m,3H),1.20-1.00(m,4H)。

[1322] 实施例183:制备2-氯-1-((3R,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮

[1323]

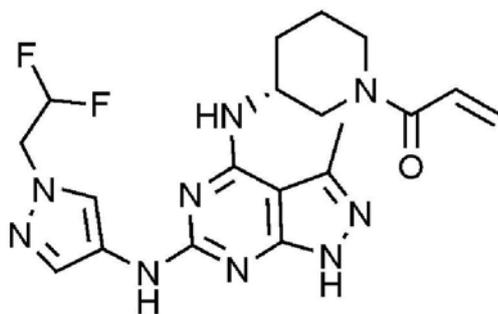


[1324] 除了使用叔丁基 (3R, 4R) -3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸酯代替实施例138中的叔丁基 (3S, 4R) -3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯以及使用2-氯乙酸代替实施例138中的2-氰基乙酸, 以与实施例138相同的方式制备标题化合物 (4.7mg, 产率: 15.5%)。

[1325] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.79-4.39 (m, 3H), 4.23-4.12 (m, 3H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.16-2.92 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 3H), 1.07-1.04 (m, 3H)。

[1326] 实施例184: 制备 (R) -1-(3-((6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1327]



[1328] 步骤1: 制备叔丁基 (R) -3-((6-氯-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯

[1329] 在将4,6-二氯-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 (300.0mg, 1.5mmol) 溶于乙醇 (10mL) 中后, 向其中加入N,N-二异丙基乙胺 (695.0 μ L, 2.2mmol) 和叔丁基 (R) -3-氨基哌啶-1-羧酸酯 (355.0mg, 1.8mmol)。将反应混合物在110 $^{\circ}$ C下搅拌12小时, 然后分离有机层, 用硫酸镁处理, 过滤, 然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物, 得到标题化合物 (414.5mg, 产率: 76.3%)。

[1330] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4.59-4.50 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.63-1.30 (m, 10H)。

[1331] 步骤2: 制备 (R) -6-氯-3-甲基-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐

[1332] 向叔丁基 (R) -3-((6-氯-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸酯 (414.5mg, 1.1mmol) 中加入溶解在甲醇中的6N盐酸溶液 (2.0mL, 过量)。在室温下搅拌30分钟后, 浓缩反应混合物, 不经分离进行后续反应。

[1333] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4.71-4.65 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H),

3.07-2.97 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H)。

[1334] 步骤3:制备(R)-1-(3-((6-氯-3-甲基-7H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1335] 在将(R)-6-氯-3-甲基-N-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐溶于3:1的四氢呋喃:蒸馏水的混合溶液(4mL)中后,在-20℃下向其中加入碳酸氢钠(349.9mg, 4.2mmol),然后搅拌30分钟。将丙烯酰氯(131.4μL, 1.5mmol)缓慢滴加到反应混合物中,然后在-20℃下搅拌1小时。分离有机层,用硫酸镁处理,过滤,然后减压浓缩。通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(265.4mg, 产率:56.4%)。

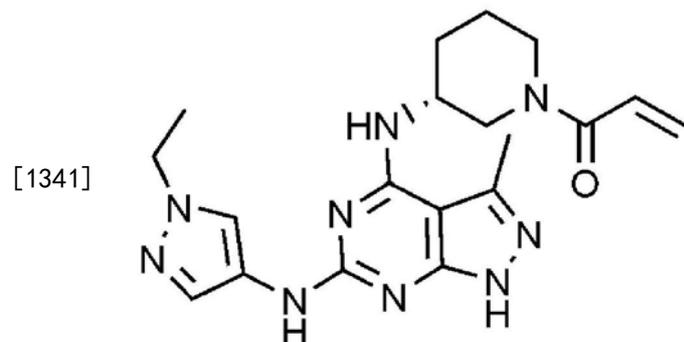
[1336] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6.91-6.79 (m, 1H), 6.25-6.17 (m, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.20-2.96 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.15-2.13 (m, 1H), 2.10-1.82 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H)。

[1337] 步骤4:制备(R)-1-(3-((6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1338] 将(R)-1-(3-((6-氯-3-甲基-7H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30.0mg, 0.09mmol)和1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺(10.6mg, 0.07mmol)溶于2-丁醇(2.0mL)中。将三氟乙酸(6.6μL, 0.09mmol)加入到反应混合物中,然后在120℃下反应3小时,然后浓缩溶剂。通过加入溶解在甲醇中的7N氨溶液来中和反应混合物,并通过柱色谱分离剩余物,得到标题化合物(16.7mg, 产率:55.3%)。

[1339] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.87-6.53 (m, 1H), 6.28-6.11 (m, 2H), 6.08-5.54 (m, 1H), 4.58-4.32 (m, 4H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.50-3.12 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 1H)。

[1340] 实施例185:制备(R)-1-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

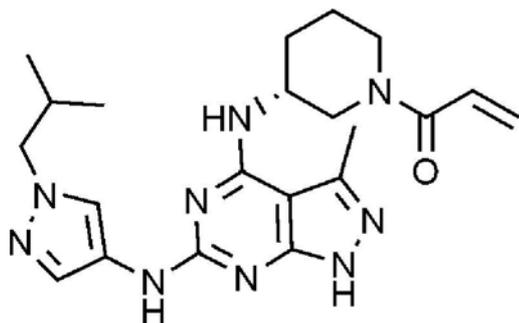


[1342] 除了使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例184中的1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺,以与实施例184相同的方式制备标题化合物(21.9mg, 产率:79.3%)。

[1343] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.87-6.55 (m, 1H), 6.28-6.08 (m, 1H), 5.81-5.54 (m, 1H), 4.51-3.92 (m, 5H), 3.50-3.18 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H)。

[1344] 实施例186:制备(R)-1-(3-((6-((1-异丁基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1345]

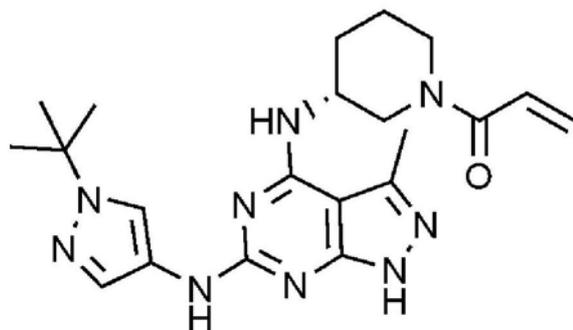


[1346] 除了使用1-异丁基-1H-吡唑-4-胺代替实施例184中的1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例184相同的方式制备标题化合物(19.4mg, 产率:65.5%)。

[1347] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.87-6.55 (m, 1H), 6.29-6.09 (m, 1H), 5.81-5.56 (m, 1H), 4.52-3.93 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.50-3.15 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 1H), 0.90 (s, 6H)。

[1348] 实施例187: 制备(R)-1-(3-((6-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1349]

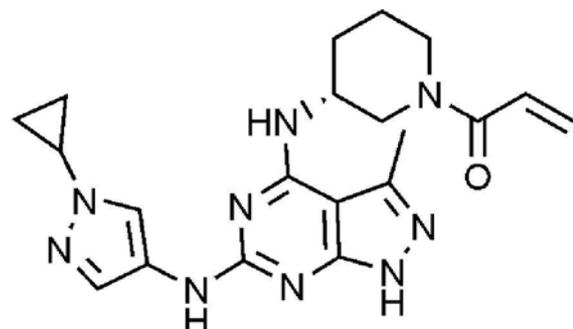


[1350] 除了使用1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例184中的1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例184相同的方式制备标题化合物(17.8mg, 产率:60.1%)。

[1351] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.85-6.58 (m, 1H), 6.27-6.06 (m, 1H), 5.80-5.54 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.45-3.22 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 10H)。

[1352] 实施例188: 制备(R)-1-(3-((6-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1353]

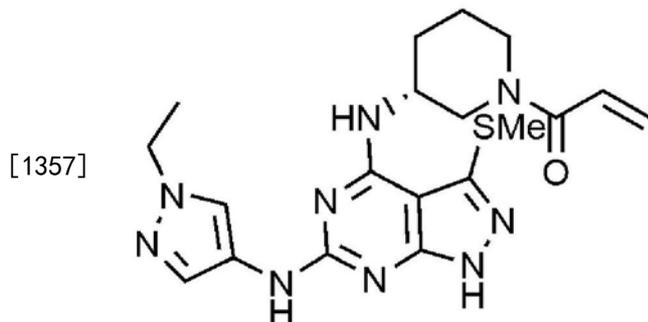


[1354] 除了使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例184中的1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例184相同的方式制备标题化合物(21.9mg, 产率:79.3%)。

[1355] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.87-6.55 (m, 1H), 6.27-6.08

(m, 1H), 5.80-5.54 (m, 1H), 4.48-3.91 (m, 3H), 3.57-3.56 (m, 1H), 3.50-3.22 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 4H)。

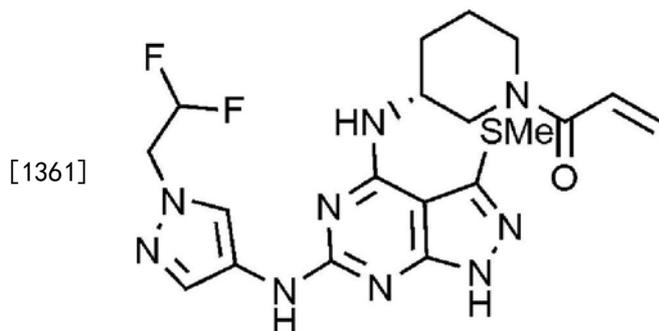
[1356] 实施例189:制备(R)-1-(3-((6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



[1358] 除了使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例129中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺,以与实施例129相同的方式制备标题化合物(20.4mg,产率:79.6%)。

[1359] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.90-6.50 (m, 1H), 6.26-6.08 (m, 1H), 5.80-5.55 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 3H)。

[1360] 实施例190:制备(R)-1-(3-((6-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

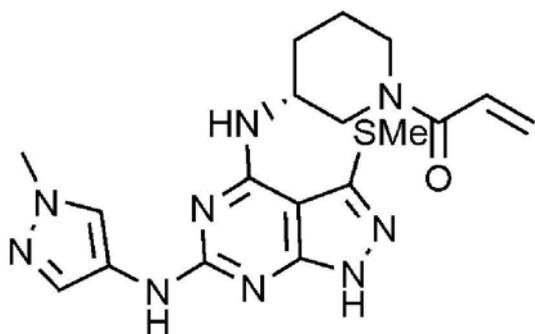


[1362] 除了使用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例129中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺,以与实施例129相同的方式制备标题化合物(16.1mg,产率:57.9%)。

[1363] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.06 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.85-6.50 (m, 1H), 6.26-6.04 (m, 2H), 5.79-5.52 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 2H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H)。

[1364] 实施例191:制备(R)-1-(3-((6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1365]

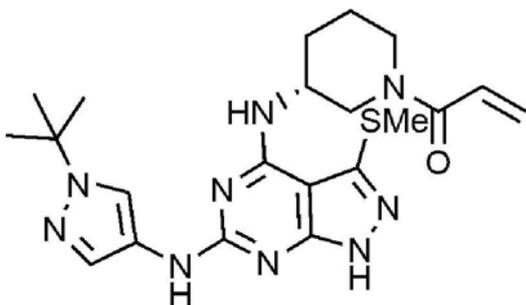


[1366] 除了使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例129中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例129相同的方式制备标题化合物(10.6mg, 产率:42.7%)。

[1367] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.86-6.52 (m, 1H), 6.25-6.04 (m, 1H), 5.79-5.49 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H)。

[1368] 实施例192:制备(R)-1-(3-((6-((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-3-(甲硫基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1369]

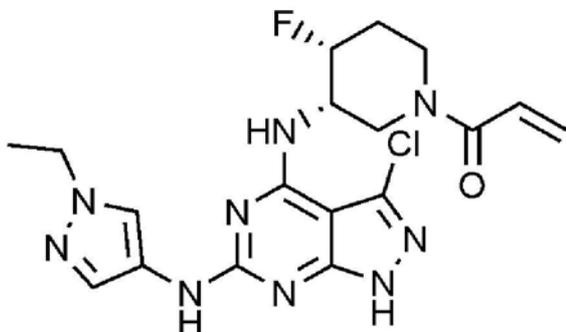


[1370] 除了使用1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例129中的1-环丙基-1H-吡唑-4-胺, 以与实施例129相同的方式制备标题化合物(16.8mg, 产率:61.5%)。

[1371] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.85-6.55 (m, 1H), 6.24-6.04 (m, 1H), 5.79-5.50 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.88-3.48 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.57 (s, 9H)。

[1372] 实施例193:制备1-((3S,4R)-3-((3-氯-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1373]



[1374] 除了使用叔丁基(3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯代替实施例46中的叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸酯, 以与实施例46相同的方式制备标题化合物(8.2mg, 产率:37.8%)。

[1375] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H), 6.31-6.27 (m, 1H), 5.83-5.65 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 4.58-4.25 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 3H), 3.60-3.43 (m, 1H), 3.34-3.05 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.43-1.42 (m, 3H)。

[1376] 实验例1:测量JAK3和BTK酶抑制活性

[1377] 通过在ADP Glow (Glo) 平台上的体外分析测量上述实施例中制备的化合物的JAK3和BTK激酶抑制活性。

[1378] 具体地,使用购自Promega的JAK3激酶测定试剂盒 (Promega, V9441) 和BTK激酶测定试剂盒 (Promega, V9071) 测量JAK3和BTK激酶的抑制活性。用1倍激酶反应缓冲液稀释重组纯化的人JAK3和BTK (JAK3:40mM Tris-Cl, pH 7.5, 20mM MgCl_2 , 0.1mg/mL BSA和50uM DTT/BTK:40mM Tris-Cl, pH 7.5, 20mM MgCl_2 , 0.1mg/mL BSA, 2mM MnCl_2 和50uM DTT), 并且加入到96孔板中 (JAK3:终浓度为每次反应4ng/BTK:终浓度为每次反应8ng)。对化合物进行处理,最终得到1%DMSO水性溶液,并且将在总共25 μL 反应物中含有ATP (JAK3:终浓度为5uM/BTK:终浓度为10uM) 和0.2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 聚 (Glu4, Tyr1) 肽 (JAK3和BTK终浓度) 的底物混合物加入到96孔板中以引发酶促反应。温育 (30 $^\circ\text{C}$) 1小时后,加入等体积 (每次反应25 μL) 的ADP Glo,并在室温下温育 (30 $^\circ\text{C}$) 40分钟。然后,加入激酶检测试剂 (每次反应50 μL),并在室温下温育 (30 $^\circ\text{C}$) 30分钟。根据ADP Glo激酶测定试剂盒的说明书通过化学发光测量激酶活性,并计算根据本发明的化合物的抑制活性。为了分析每种化合物的结果,使用微软Excel,并且通过SigmaPlot软件计算 IC_{50} 值。结果见下表1~表5。

[1379] [表1]

[1380]

实施例编号	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	实施例编号	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
1	3.73	10.7	21	0.4	4.5
2	8.9	27	22	17.3%抑制 @100nM	8.9%抑制 @100nM
3	28.2%抑制 @100nM	30.0%抑制 @100nM	23	0.9	13.9
4	6.9	26.7	24	0.4	15.3
5	24.6	76.7	25	11.2	39.3%抑制 @100nM
6	4.6	9.6	26	39.2	10.3%抑制 @100nM
7	5	14	27	32.8%抑制 @1uM	48.0%抑制 @1uM
8	1.3	14.3	28	185.5	3.3%抑制 @1uM
9	3.9	20.5	29	66.2	47.1%抑制 @1uM
10	32.8%抑制 @100nM	23.7%抑制 @100nM	30	52.6%抑制 @100nM	6
11	36.0%抑制 @100nM	26.5%抑制 @100nM	31	3.4	2.2
12	1.3	10.6	32	10.7	2.8
13	0.4%抑制 @1uM	1%抑制 @1uM	33	4.9	1.6
14	1.1	19.2	34	3.4	2.1
15	0.3	7.2	35	5.2	2.1
16	0.4	10.1	36	1.1	16.5
17	0.6	11.8	37	0.1	2.5
18	0.3	8.8	38	0.1	4.3
19	0.5	8.7	39	0.1	1.9
20	0.7	9.5	40	0.2	1.8

[1381] [表2]

实施例编号	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	实施例编号	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
41	0.5	1.8	61	1.1	1.7
42	5.1	3.2	62	0.2	1.7
43	9.9	6.7	63	0.3	1.7
44	0.3	2.5	64	0.7	1.7
45	0.7	2.9	65	5.5	1.7
46	0.6	2	66	3.7	1.7
47	1.1	5.2	67	5.7	1.7
48	0.4	0.9	68	0.7	12.1
49	0.7	0.9	69	0.3	8.6
50	0.8	1.8	70	0.2	2.3
51	0.8	1.8	71	2.8	1.3
52	0.2	0.8	72	2.2	1.1
53	1	0.9	73	4.4	1.1
54	0.7	1.8	74	5.4	1.7
55	1.3	1.2	75	0.2	4.1
56	0.3	1.8	76	0.3	1.0
57	0.4	1.8	77	6.0	1.1
58	0.5	1.8	78	0.7	11.5
59	1.4	1.8	79	0.4	9.2
60	0.2	1.7	80	8.4	33.3

[1382] [表3]

实施例编号	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	实施例编号	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
81	3.8	25.5	103	1.3	21.0
82	0.3	0.9	104	0.3	2.7
83	1.2	3.4	105	3.6	1.9
84	3.8	6.6	106	54.8	1.8
85	1.5	2.2	107	3.7	7.8
86	0.4	1.0	108	0.6	1.3
87	16.4	42.2	109	0.3	2.0
88	0.2	1.1	110	1.7	1.4
89	0.138	0.864	111	1.1	1.3
90	0.5	1.0	112	1.6	1.8
91	1.1	1.1	113	2.8	2.3
92	4.5	2.1	114	0.9	2.3
93	2.0	1.3	115	1.7	2.0
94	4.5	1.7	116	19.5	25.3
95	0.5	5.9	117	> 400	81.2
96	0.7	24.0	118	3.2	1.3
97	> 80	707.7	119	32.5	11.1
98	2.4	14.1	120	7.8	7.5
101	1.8	7.4	121	18.0	4.9
102	13.2	146.1	122	8.1	6.0

[1383] [表4]

实施例编号	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	实施例编号	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
123	7.9	5.8	143	19.3	165.1
124	8.4	3.5	144	1.4	1.5
125	20.4	8.2	145	1.7	1.4
126	2.9	1.2	146	7.4	1.4
127	43.1	1.5	147	1.4	2.1
128	14.6	5.8	148	0.3	1.6
129	42.3	2.3	149	0.2	1.6
130	9.0	1.1	150	0.3	1.6
131	24.5	1.6	151	0.4	3.0
132	25.5	2.1	152	2.0	4.5
133	16	1.6	153	1.6	2.2
134	17.7	1.8	154	54.2	2.5
135	42.3	2.3	155	53.7	2.2
136	0.1	1.1	156	0.5	1.1
137	2.6	19.6	157	0.6	1.4
138	> 80	92.7	158	2.9	1.2
139	> 80	142.8	159	27.1	4.5
140	> 80	985.9	160	1.5	3.4
141	38.5	306.5	161	5.0	1.3
142	22.4	210.1	162	3.0	4.8

[1388] [表5]

实施例编号	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	实施例编号	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
163	2.7	1.2	179	1.1	8.3
164	8.8	2.2	180	1.5	3.1
165	2.2	1.9	181	30.2	2.2
166	5.6	1.2	182	2.3	2.1
167	43.1	1.5	183	0.8	1.6
168	18.0	4.3	184	4.4	1.4
169	240.9	2.2	185	15.1	2.1
170	11.4	2.9	186	18.0	1.6
171	0.9	2.2	187	14.6	1.8
172	0.9	1.6	188	23.5	2.9
173	1.0	6.0	189	3.4	0.721
174	0.7	2.0	190	2.0	0.760
175	14.9	1.4	191	4.2	0.760
176	42.1	3.0	192	3.0	0.726
177	0.4	1.2	193	0.5	0.9
178	0.5	0.9			

[1390]