

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2021年7月29日 (29.07.2021)



(10) 国际公布号  
**WO 2021/147952 A1**

(51) 国际专利分类号:

*C07D 487/04* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/073081

(22) 国际申请日: 2021年1月21日 (21.01.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202010071941.X 2020年1月21日 (21.01.2020) CN  
202011003941.2 2020年9月22日 (22.09.2020) CN

(71) 申请人: 江苏先声药业有限公司 (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市玄武区玄武大道699-18号, Jiangsu 210042 (CN)。

(72) 发明人: 张国宝(ZHANG, Guobao); 中国上海市浦东新区芙蓉花路118弄, Shanghai 201321 (CN)。 陈家隽(CHEN, Chichun); 中国上海市浦东新区芙蓉花路118弄, Shanghai 201321 (CN)。 周峰(ZHOU, Feng); 中国上海市浦东新区芙蓉花路118弄, Shanghai 201321 (CN)。 蒋蕾(JIANG, Lei); 中国上海市浦东新区芙蓉花路118弄, Shanghai 201321 (CN)。 唐锋(TANG, Feng); 中国江苏省南京市玄武区玄武大道699号-18, Jiangsu 210042 (CN)。 唐任宏(TANG, Renhong); 中国上海市浦东新区芙蓉花路118弄, Shanghai 201321 (CN)。 任晋生(REN, Jinsheng); 中国江苏省南京市玄武区玄武大道699号-18, Jiangsu 210042 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

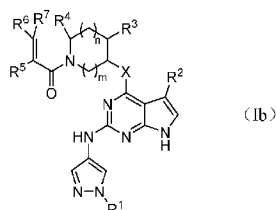
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PYRIMIDOPYRROLE COMPOUND

(54) 发明名称: 嘧啶并吡咯类化合物



(57) Abstract: Provided in the present application is a pyrimido five-membered ring compound represented by formula (Ib) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition and a preparation method therefor, and a use thereof as a JAK3 and/or BTK inhibitor.

(57) 摘要: 本申请提供了式(Ib)所示的嘧啶并五元环类化合物或其药学可接受的盐、药物组合物及其制备方法, 以及作为JAK3和/或BTK抑制剂的用途。



WO 2021/147952 A1

## 嘧啶并吡咯类化合物

本申请要求 2020 年 1 月 21 日向中国国家知识产权局提交的, 专利申请号为 202010071941.X, 发明名称为“嘧啶并吡咯类化合物”以及 2020 年 9 月 22 日向中国国家知识产权局提交的, 专利申请号为 202011003941.2, 发明名称为“嘧啶并吡咯类化合物”的两件在先申请的优先权。所述两件申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

### 技术领域

本发明涉及一种新型的嘧啶并吡咯类化合物或药学可接受的盐, 含有它们的药物组合物以及其在预防或者治疗激酶相关性疾病如 Janus 激酶(JAK, 特别是 JAK3)和/或布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)相关性疾病中的用途。

### 背景技术

自身免疫病是由免疫功能异常引起对自身细胞或组织的攻击, 导致炎症和组织损伤的一类疾病, 包括风湿性关节炎(RA)、炎症性肠炎(IBD)和系统性红斑狼疮(SLE)等。BTK 和 JAK3 是针对自身免疫病的两个重要靶点。

BTK 是非受体型酪氨酸激酶 TEC 家族的一员, 其结构上包括了 PH 结构域、TH 结构域、SH3 结构域、SH2 结构域和 SH1 结构域。BTK 在 B 细胞抗原受体(BCR)信号通路的活化过程中起着关键的作用, 调控着 B 细胞的发育和活化, 对 B 细胞的增殖、促炎细胞因子的表达和抗体的分泌发挥着重要的作用(Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2014 Apr;14(4):219-32), 因此 BTK 成为治疗 B 细胞异常活化相关疾病的重要靶点之一, 包括自身免疫病和 B 细胞淋巴瘤。Ibrutinib、Acalabrutinib 和 Zanubrutinib 是已经获批的三个 BTK 抑制剂, 主要治疗 B 细胞淋巴瘤, 在部分病人中有明显疗效, 但是临床上也观察到存在严重的副作用和耐药突变。2017 年 ibrutinib 被美国 FDA 批准用于治疗移植物抗宿主病(GVHD), 而其它的 BTK 抑制剂目前正在临床上积极探索治疗自身免疫疾病, 包括 RA、SLE 和多发性硬化症(MS)。

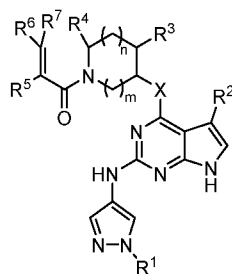
JAK3 是非受体酪氨酸激酶 JAK 家族的一员。JAK 激酶家族有 4 个成员: JAK-1、JAK-2、JAK-3 和 TYK-2。信号转导子和转录激活子(STAT)是 JAK3 的下游底物, JAK3 活化 STAT 使其成为二聚体进入细胞核内, 对特定基因的转录表达进行调节。JAK-STAT 信号通路对淋巴细胞增殖、分化以及促炎细胞因子的表达具有重要作用 (JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 December 28; 17(1): 78; The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annual Review of Medicine*. Vol. 66:311-328), 因此 JAK3 成为自身免疫病及恶性肿瘤的靶点之一。Tofacitinib 是 FDA 批准的 JAK3 抑制剂, 其在 RA 和 IBD 上展现出良好的临床疗效。但也有一定的不良反应, 包括严重的感染、肝损伤等, 这被认为与 Tofacitinib 对 JAK1/2 选择性不足有关 (JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 December 28; 17(1): 78; JAK-inhibitors. *New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(Suppl 1):i43-i54)。

除了 BTK 和 JAK3 抑制剂各自单独的临床作用, 同时抑制 BTK/JAK3 信号通路则会表现出协同的疗效。数个研究表明, 在胶原蛋白诱导的大鼠关节炎模型(CIA)中同时抑制 BTK 和 JAK, 观察到关节肿胀有明显缓解, 破骨细胞数量减少, 病理评分也显著改善, 疗效优于单药作用 (2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract 484; 2013 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract 2353)。Abbvie 公司于 2018 年 9 月和 2019 年 6 月分别启动了 ABBV599(BTK 抑制剂和 JAK 抑制剂联用)针对 RA 和 SLE 的临床二期实验。另一针对 BTK/JAK3 双靶点抑制剂 DWP212525 也在小鼠 CIA 模型中展现出了对疾病的缓解和对关节的保护作用 (2019 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract 965)。

鉴于庞大的自身免疫病市场以及未被满足的市场需求, 基于 BTK 和 JAK3 在自身免疫病上的功能以及已有的临床效果, 有必要开发针对 BTK 和 JAK3 具有良好活性, 且选择性好、毒副作用低的双靶点小分子抑制剂。

### 发明内容

本发明提供一种式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐:



(Ib)

其中：

X 选自 O 或 NH；

R<sup>1</sup> 选自 H 或任选被 R<sup>a</sup> 取代的以下基团：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基、3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；

R<sup>a</sup> 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO<sub>2</sub> 或任选被 R<sup>b</sup> 取代的下列基团：NH<sub>2</sub>、SH、S(O)NH<sub>2</sub>、S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、P(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基、3-14 元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基氧基、3-14 元杂环基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基或 5-10 元杂芳基氧基；

R<sup>b</sup> 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、SH、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基、3-14 元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基氧基、3-14 元杂环基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基或 5-10 元杂芳基氧基；

R<sup>2</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基或苯基，所述 C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基或苯基任选被 R<sup>d</sup> 取代；

R<sup>d</sup> 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN 或任选被选自 F、Cl、Br、I、OH 的基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；

R<sup>3</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I 或任选被选自 F、Cl、Br、I、OH 的基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基；

R<sup>4</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN 或任选被 R<sup>c</sup> 取代的以下基团：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基；



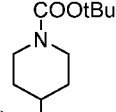
R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN 或任选被 R<sup>e</sup> 取代的以下基团：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基或 3-10 元杂环基；

R<sup>c</sup>、R<sup>e</sup> 独立地选自 F、Cl、Br、I、OH；

n 选自 0 或 1；

m 选自 1 或 2；

条件是：当 R<sup>2</sup>=Cl 时，X=O、n=1 且 R<sup>1</sup> 不为甲基或环丙基；当 R<sup>2</sup>=H 时，X=O 且 R<sup>1</sup> 不为乙基、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、环丙基、、 或 ；当 R<sup>2</sup>=F 时，R<sup>1</sup> 不为乙基或 CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>。

在一些实施方案中，X 选自 NH。

在一些实施方案中，X 选自 O。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup> 选自 C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基或苯基，所述 C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基或苯基任选被 R<sup>d</sup> 取代。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup> 选自 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基或苯基，所述 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基或苯基任选被 R<sup>d</sup> 取代。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup> 选自 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基或苯基，所述 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基或苯基任选被 R<sup>d</sup> 取代。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup> 选自环丙基或苯基，所述环丙基或苯基任选被 R<sup>d</sup> 取代。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup> 选自 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基或苯基。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup> 选自环丙基或苯基。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup> 选自 H、F、Cl、Br 或 I。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup> 选自 H、F 或 Cl。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I 或任选被选自 F、Cl、Br、I、OH 的基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I 或任选被选自 F、Cl、Br、I、OH 的基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

烷基。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自H、F、Cl、Br或I。

在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自H或F。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自H或任选被R<sup>a</sup>取代的以下基团：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-10元杂芳基。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基或3-10元杂环基，所述C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基或3-10元杂环基任选被R<sup>a</sup>取代。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或4-6元杂环基，所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或4-6元杂环基任选被R<sup>a</sup>取代。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或4-6元杂环基，所述4-6元杂环基含有O原子和/或N原子，所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或4-6元杂环基任选被R<sup>a</sup>取代。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或4-6元杂环基，所述4-6元杂环基含有O和/或N作为环原子，所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或4-6元杂环基任选被R<sup>a</sup>取代。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或4-6元杂环基，所述4-6元杂环基含有一个O原子或一个N原子，所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或4-6元杂环基任选被R<sup>a</sup>取代。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或4-6元杂环基，所述4-6元杂环基含有一个O或一个N作为环原子，所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或4-6元杂环基任选被R<sup>a</sup>取代。

在一些实施方案中，R<sup>a</sup>选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO<sub>2</sub>或任选被R<sup>b</sup>取代的下列基团：NH<sub>2</sub>、SH、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、5-10元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基氧基或5-10元杂芳基氧基。

在一些实施方案中，R<sup>b</sup>选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、SH、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基氧基、3-10元杂环基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、5-10元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基氧基或5-10元杂芳基氧基。

在一些实施方案中，R<sup>a</sup>选自F、Cl、Br、I、OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。

在一些实施方案中，R<sup>a</sup>选自F、Cl、Br、I或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>a</sup>选自F或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>a</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>a</sup>选自F或甲基。

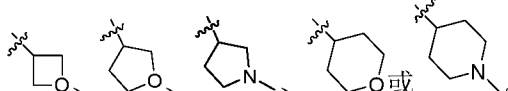
在一些实施方案中，R<sup>a</sup>选自F。

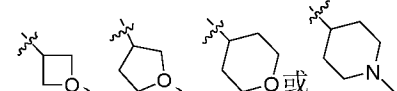
在一些实施方案中，R<sup>a</sup>选自甲基。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自甲基、三氟甲基、乙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、N-甲基吡咯烷基、四氢吡喃基或N-甲基哌啶基。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自甲基、乙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或N-甲基哌啶基。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自乙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或N-甲基哌啶基。

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自甲基、三氟甲基、乙基、或

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自甲基、乙基、或

在一些实施方案中，R<sup>1</sup>选自乙基、或

在一些实施方案中，R<sup>4</sup>选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN或任选被R<sup>c</sup>取代的以下基团：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>4</sup>选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>4</sup>选自H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>4</sup>选自H或甲基。

在一些实施方案中，R<sup>5</sup>选自H、F、Cl、Br、I、CN或任选被R<sup>e</sup>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>5</sup>选自H、F、Cl、Br、I、CN。

在一些实施方案中，R<sup>5</sup>选自H或CN。

在一些实施方案中，R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>独立选自H、F、Cl、Br、I、CN或任选被R<sup>e</sup>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>独立选自H、CN或任选被R<sup>e</sup>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>独立选自H、CN或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在一些实施方案中，R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>独立选自H或叔丁基。

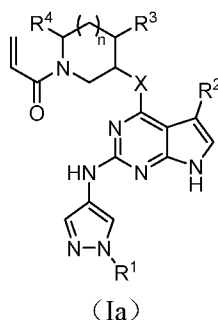
在一些实施方案中，所述n选自1。

在一些实施方案中，所述n选自0。

在一些实施方案中，所述m选自1。

在一些实施方案中，所述m选自2。

在一些实施方案中，所述式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐选自式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

X选自O或NH；

R<sup>1</sup>选自H或任选被R<sup>a</sup>取代的以下基团：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>环烷基、3-14元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或5-10元杂芳基；

R<sup>a</sup>选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO<sub>2</sub>或任选被R<sup>b</sup>取代的下列基团：NH<sub>2</sub>、SH、S(O)NH<sub>2</sub>、S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、P(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>环烷基、3-14元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>环烷基氧基、3-14元杂环基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、5-10元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

R<sup>b</sup>选自F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、SH、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>环烷基、3-14元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>环烷基氧基、3-14元杂环基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、5-10元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基氧基或5-10元杂芳基氧基；

R<sup>2</sup>选自C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>环烷基或苯基，所述C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>环烷基或苯基任选被R<sup>d</sup>取代；

R<sup>d</sup>选自F、Cl、Br、I、OH、CN或任选被选自F、Cl、Br、I、OH的基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>3</sup>选自H、F、Cl、Br、I或任选被选自F、Cl、Br、I、OH的基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基；

R<sup>4</sup>选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN或任选被R<sup>c</sup>取代的以下基团：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基；

R<sup>c</sup>选自F、Cl、Br、I、OH；

n选自0或1。

在一些实施方案中，X选自NH。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup>选自C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基或苯基，所述C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基或苯基任选被R<sup>d</sup>取代。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup>选自C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或苯基，所述C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或苯基任选被R<sup>d</sup>取代。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup>选自环丙基或苯基，所述环丙基或苯基任选被R<sup>d</sup>取代。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup>选自C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或苯基。

在一些实施方案中，R<sup>2</sup>选自环丙基或苯基。

在一些实施方案中, R<sup>3</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I 或任选被选自 F、Cl、Br、I、OH 的基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

在一些实施方案中, R<sup>3</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I 或任选被选自 F、Cl、Br、I、OH 的基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基。

在一些实施方案中, R<sup>3</sup> 选自 H、F、Cl、Br 或 I。

在一些实施方案中, R<sup>3</sup> 选自 H 或 F。

在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自 H 或任选被 R<sup>a</sup> 取代的以下基团: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基。

在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基或 3-10 元杂环基, 所述 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基或 3-10 元杂环基任选被 R<sup>a</sup> 取代。

在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 4-6 元杂环基, 所述 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 4-6 元杂环基任选被 R<sup>a</sup> 取代。

在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 4-6 元杂环基, 所述 4-6 元杂环基含有 O 原子和/或 N 原子, 所述 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 4-6 元杂环基任选被 R<sup>a</sup> 取代。

在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 4-6 元杂环基, 所述 4-6 元杂环基含有 O 和/或 N 作为环原子, 所述 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 4-6 元杂环基任选被 R<sup>a</sup> 取代。

在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 4-6 元杂环基, 所述 4-6 元杂环基含有一个 O 原子或一个 N 原子, 所述 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 4-6 元杂环基任选被 R<sup>a</sup> 取代。

在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 4-6 元杂环基, 所述 4-6 元杂环基含有一个 O 或一个 N 作为环原子, 所述 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 4-6 元杂环基任选被 R<sup>a</sup> 取代。

在一些实施方案中, R<sup>a</sup> 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO<sub>2</sub> 或任选被 R<sup>b</sup> 取代的下列基团: NH<sub>2</sub>、SH、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基或 5-10 元杂芳基氧基。

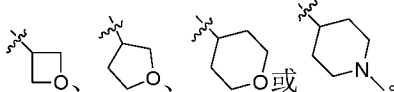
在一些实施方案中, R<sup>b</sup> 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、SH、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基或 5-10 元杂芳基氧基。

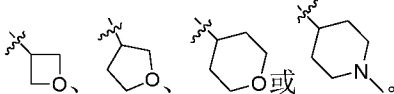
在一些实施方案中, R<sup>a</sup> 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基。

在一些实施方案中, R<sup>a</sup> 选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

在一些实施方案中, R<sup>a</sup> 选自甲基。在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自甲基、乙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或 N-甲基哌啶基。

在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自乙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或 N-甲基哌啶基。

在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自甲基、乙基、 或

在一些实施方案中, R<sup>1</sup> 选自乙基、 或

在一些实施方案中, R<sup>4</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN 或任选被 R<sup>c</sup> 取代的以下基团: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基。

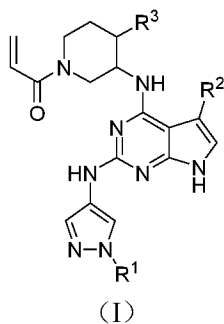
在一些实施方案中, R<sup>4</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

在一些实施方案中, R<sup>4</sup> 选自 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

在一些实施方案中, R<sup>4</sup> 选自 H 或甲基。

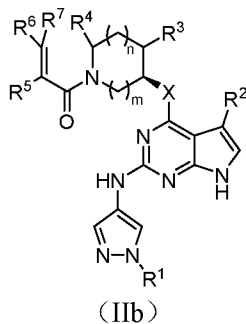
在一些实施方案中, 所述 n 选自 1。

在一些实施方案中, 所述 n 选自 0。在一些实施方案中, 所述式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐选自式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐:



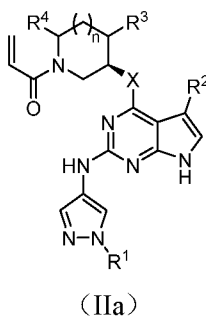
其中：R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>如式 (Ib) 中所定义。

在一些实施方案中，所述式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐选自式 (IIb) 化合物或其药学上可接受的盐：



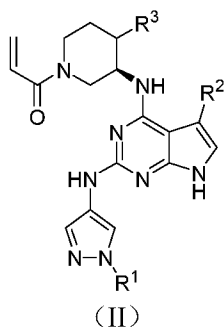
其中：R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、X、m 和 n 如式 (Ib) 中所定义。

在一些实施方案中，所述式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐选自式 (IIa) 化合物或其药学上可接受的盐：



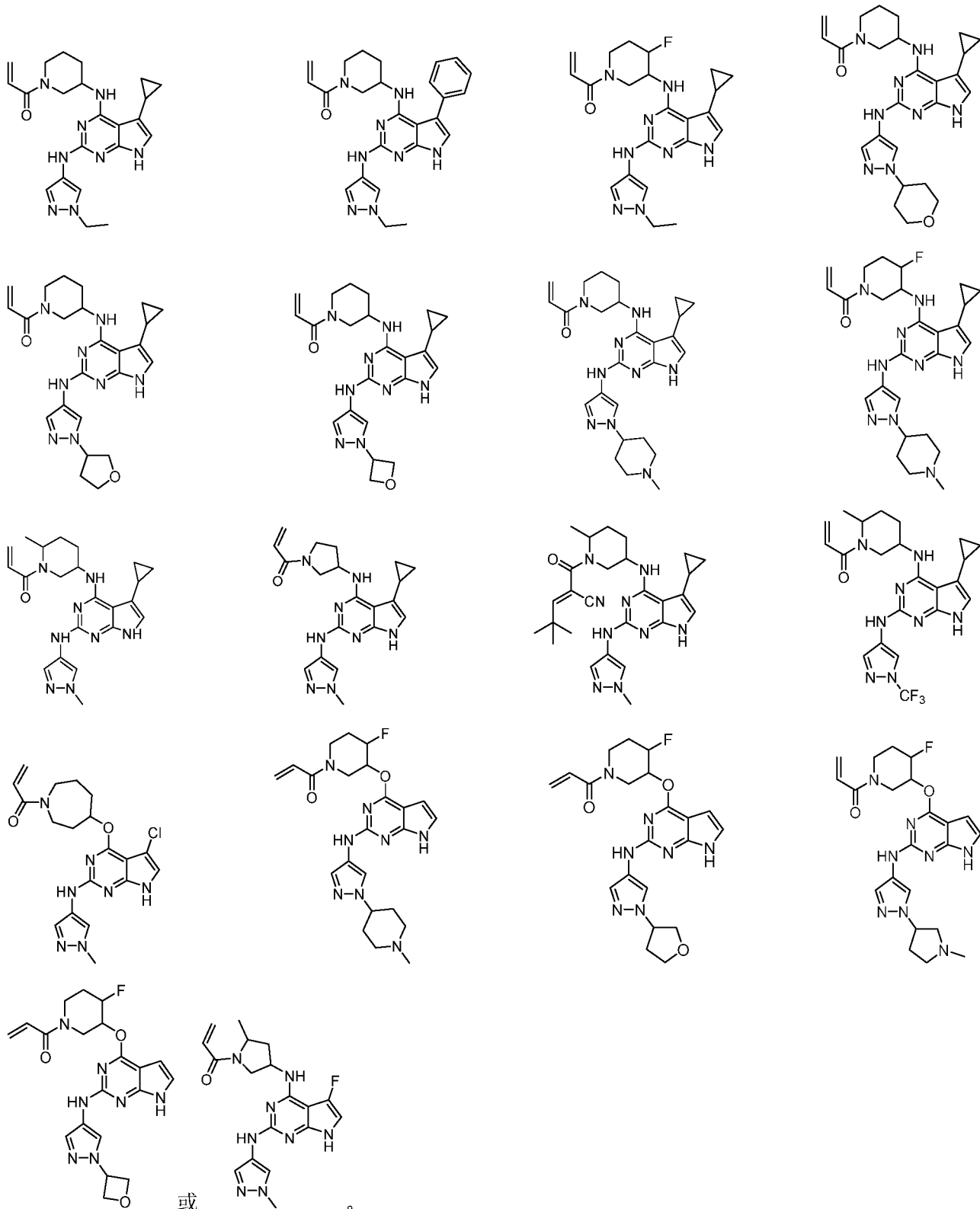
其中，X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 n 如上文所定义。

在一些实施方案中，所述式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐选自式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐：



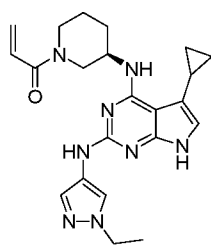
其中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>如上文定义。

在一些实施方案中，所述式 (Ib) 所示的化合物或其药学可接受的盐，选自以下化合物或其药学可接受的盐：

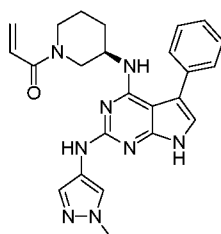


在一些实施方案中，所述式 (Ib) 所示的化合物或其药学可接受的盐，选自以下化合物或药学可接受的盐：

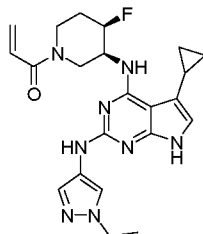




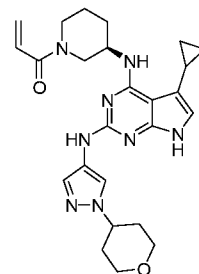
001



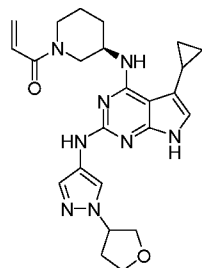
002



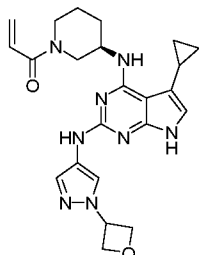
003



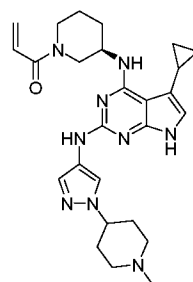
004



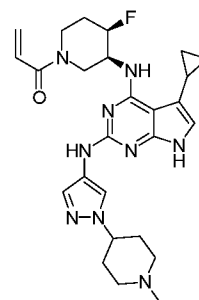
005



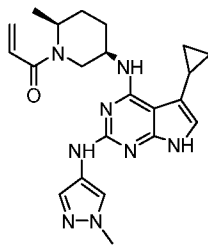
006



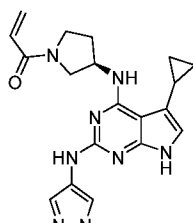
007



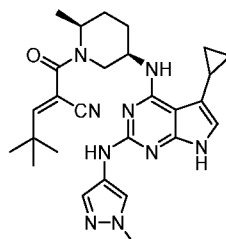
008



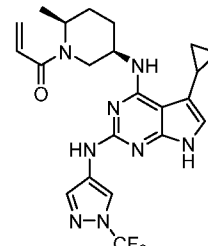
009



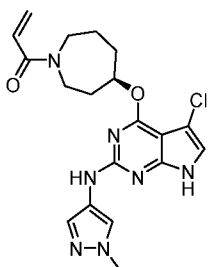
010



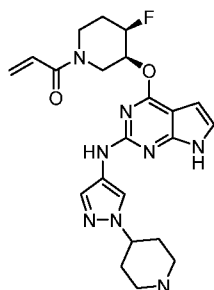
011



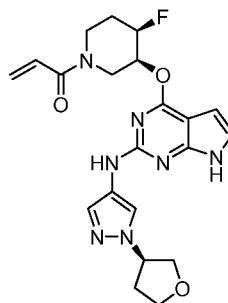
012



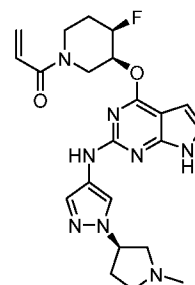
013



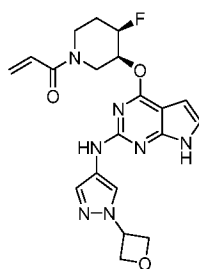
014



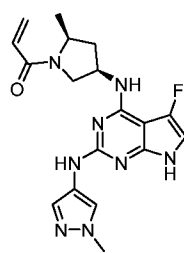
015



016



017



018

或

本发明还提供药物组合物，其包含式 (Ib) 所示化合物或其药学可接受的盐和药学上可接受的辅料。  
 本发明还提供药物组合物，其包含式 (Ib) 所示化合物或其药学可接受的盐、药学可接受的载体和/或赋形剂。

进一步，本发明涉及式 (Ib) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备预防或者治疗 Janus 激酶(JAK，特别是 JAK3)和/或布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)相关性疾病的药物中的用途。

进一步，本发明涉及式 (Ib) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在预防或者治疗

Janus 激酶(JAK, 特别是 JAK3)和/或布鲁顿酪氨酸激酶(BTK) 相关性疾病中的用途。


进一步, 本发明涉及预防或者治疗 Janus 激酶(JAK, 特别是 JAK3)和/或布鲁顿酪氨酸激酶(BTK) 相关性疾病的式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐, 或其药物组合物。

本发明还涉及治疗 Janus 激酶(JAK, 特别是 JAK3)和/或布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)相关性疾病的方法, 该方法包括给以患者治疗上有效剂量的包含本发明所述的式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐的药物制剂。

本发明的优选方案, 其中所述的 Janus 激酶(JAK, 特别是 JAK3)和/或布鲁顿酪氨酸激酶(BTK) 相关性疾病包括但不限于肿瘤(如 B 细胞淋巴瘤)和自身免疫病(如风湿性关节炎、炎症性肠炎和系统性红斑狼疮)等。

#### 术语定义和说明



除非另有说明, 本发明说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义, 包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等, 可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构, 应当属于本发明说明书记载的范围内。

本发明中“”处表示连接位点。

术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐, 包括无机酸和碱、有机酸和碱的盐。

术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体, 包括顺反异构体、对映异构体、非对映异构体和构象异构体。

本发明的化合物可以具有不对称碳原子(光学中心)或双键。外消旋体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自 Machr, J.Chem.Ed.1985, 62:114-120。除非另有说明, 用楔形键和虚楔键 () 表示一个立体中心的绝对构型, 用黑实键和虚键 () 表示脂环化合物的顺反构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心, 除非另有规定, 它们包括 E、Z 几何异构体。同样地, 所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物, 包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体, 及其外消旋混合物和其他混合物, 例如对映异构体或非对映体富集的混合物, 所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物, 均包括在本发明的范围之内。本申请的含有不对称原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分, 或通过使用手性原料或手性试剂合成。

术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在, 尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物, 其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如, 在很多脂族醛和酮如乙醛中, 酮型占优势; 而在酚中, 烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

术语“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前体药物与其它化学组分的混合物, 其它组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代, 只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代(即=O)时, 意味着两个氢原子被取代, 氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生, 该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如, 乙基“任选”被卤素取代, 指乙基可以是未被取代的(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、单取代的(如 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)、多取代的(如 CHFCH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>等)或完全被取代的(CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)。本领域技术人

员可理解,对于包含一个或多个取代基的任何基团,不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基”应理解为表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等;“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”应理解为表示具有1、2、3、4、5、6个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”应理解为表示具有1、2、3、4个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。术语“烷氧基”可理解为“烷基氧基”或“烷基-O”,优选地,“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基”可以包含“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基”和“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基”。

术语“C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基”应理解为优选表示直链或支链的一价烃基,其包含一个或多个双键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9、10个碳原子,优选“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基”,进一步优选“C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基”,更进一步优选C<sub>2</sub>或C<sub>3</sub>烯基。应理解,在所述烯基包含多于一个双键的情况下,所述双键可相互分离或共轭。所述烯基例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基。

术语“C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基”应理解为表示直链或支链的一价烃基,其包含一个或多个三键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9、10个碳原子,优选“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基”,进一步优选“C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基”,更进一步优选C<sub>2</sub>或C<sub>3</sub>炔基。所述炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基丙-2-炔基。

术语“C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其具有3~14个碳原子。术语“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其具有3~10个碳原子。术语“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其具有3、4、5、6个碳原子。环烷基的例子如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,或者是双环烃基如十氢化萘环。根据本发明,所述双环烃环包括桥环、螺环或并环结构。

术语“环烷基氧基”可理解为“环烷基-O”,优选地,“C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>环烷基氧基”可以包含“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基氧基”和“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基氧基”。

术语“3-14元杂环基”应理解为具有3-14个环原子的饱和的或部分饱和的一价单环或双环烃环,其包含1-5个,优选1-3个选自N、O和S的杂原子。术语“3-10元杂环基”意指饱和的或部分饱和的一价单环或双环烃环,其包含1-5个,优选1-3个选自N、O和S的杂原子。术语“4-6元杂环基”应理解为具有4、5、6个环原子的饱和的或部分饱和的一价单环或双环烃环,其包含1-5个,优选1-3个选自N、O和S的杂原子。特别地,所述杂环基可以包括但不限于:4元环,如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基;5元环,如四氢吡喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基;或6元环,如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基;或部分饱和的6元环如四氢吡啶基;或7元环,如二氮杂环庚烷基。任选地,所述杂环基可以是苯并稠合的。所述杂环基可以是双环的,例如但不限于5,5元环,如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环,或者5,6元双环,如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。含氮原子的环可以是部分不饱和的,即它可以包含一个或多个双键,例如但不限于2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基,或者,它可以是苯并稠合的,例如但不限于二氢异喹啉基。根据本发明,所述杂环基是无芳香性的。所述双环烃环包括桥环、螺环或并环结构。

术语“3-14元杂环基氧基”可理解为“3-14元杂环基-O”,优选地,“3-14元杂环基氧基”可以包含“3-10元杂环基氧基”。

术语“C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基”应理解为优选表示具有6、7、8、9、10个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环或双环烃环。特别是具有6个碳原子的环(“C<sub>6</sub>芳基”),例如苯基;或者具有9个碳原子的环(“C<sub>9</sub>芳基”),例如茚满基或茚基,或者具有10个碳原子的环(“C<sub>10</sub>芳基”),例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基。

术语“C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基氧基”可理解为“C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基-O”。

“5-10元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系：其具有5、6、7、8、9、10个环原子，特别是5或6或9或10个环原子，且其包含1-5个，优选1-3个独立选自N、O和S的杂原子并且，另外在每一种情况下可为苯并稠和的。特别地，杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等以及它们的苯并衍生物，例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡辛因基、吲哚基、嘌呤基等以及它们的苯并衍生物；或噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、蔡啶基、蝶啶基等。

术语“5-10元杂芳基氧基”可理解为“5-10元杂芳基-O”。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I和<sup>36</sup>Cl等。

某些同位素标记的本申请化合物（例如用<sup>3</sup>H及<sup>14</sup>C标记的那些）可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化（即<sup>3</sup>H）和碳-14（即<sup>14</sup>C）同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如<sup>15</sup>O、<sup>13</sup>N、<sup>11</sup>C和<sup>18</sup>F可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外，用较重同位素（诸如氘（即<sup>2</sup>H））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求），并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

本发明的化合物的所有的同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；

(ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本发明化合物的用量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性，即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。适用于上述制剂的典型的“药学上可接受的载体”的实例为：糖类，淀粉类，纤维素及其衍生物等在药物制剂中常用到的辅料。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括(comprise)”、“含有(comprise)”或“包含(comprise)”及其英文变体例如comprises或comprising应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

本文所述的通式 (Ib) 化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为 0.01 到 100mg/kg 体重，优选为 0.05 到 50mg/kg 体重，更优选 0.1 到 30mg/kg 体重，以单独或分开剂量的形式。本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

#### 具体实施方式

以下实施例详细说明发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。市售化合物采用供应商目录名称。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 和/或质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移的单位为  $10^{-6}$  (ppm)。NMR 测定的溶剂为氘代二甲基亚砜、氘代氯仿、氘代甲醇等，内标为四甲基硅烷 (TMS)；“IC<sub>50</sub>”指半数抑制浓度，指达到最大抑制效果一半时的浓度。下文的洗脱剂可由两种或多种溶剂形成混合洗脱剂，其百分比为各溶剂的体积比，如“甲醇/二氯甲烷：0-8%”表示梯度洗脱过程中，混合洗脱剂中的甲醇：二氯甲烷的体积用量为 0:100~8:100。

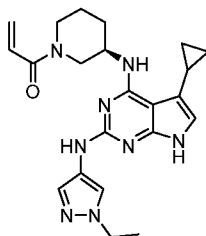
本发明采用以下缩略词：

缩略词	化学名称	缩略词	化学名称
EA	乙酸乙酯	TFA	三氟乙酸
PE	石油醚	Pd/C	钯碳
FA	甲酸	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
ACN	乙腈	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	三(二亚苄基丙酮)二钯
SEM	2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基	BINAP	1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦
Boc	叔丁氧羰基	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸铯
Cbz	苄氧羰基	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯
DMSO	二甲基亚砜	NaH	氢化钠
XantPhos	4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽	LiOH	氢氧化锂
NH <sub>4</sub> Cl	氯化铵		

#### 实施例 1 化合物 001 的制备

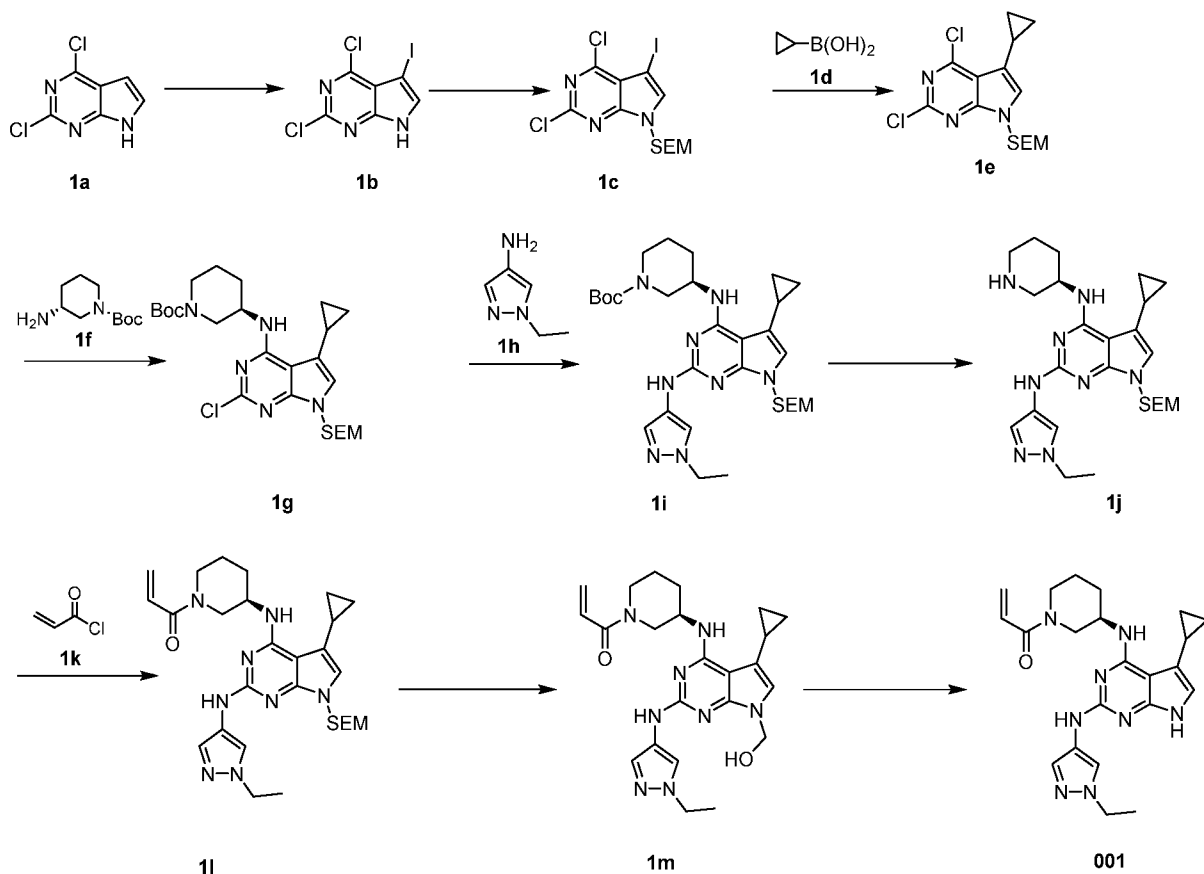
(R) -1-(3-((5-环丙基-2-((1-乙基-1*H*-吡啶-4-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

13



001

合成路线及具体合成步骤:



第一步: 2,4-二氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (**1b**) 的合成

室温下将 2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 **1a** (10 g, 53.2 mmol), N-碘代丁二酰亚胺 (14.4 g, 79.8 mmol) 和 2,4,6-三甲基苯胺 (718 mg, 0.53 mmol) 溶于二氯甲烷中 (100 mL) 中, 反应液在 110°C 搅拌 16 个小时至反应完全。混合物倒入水中用二氯甲烷萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用硅胶柱纯化 (EA:PE = 0 ~ 20 %) 纯化得到标题产物 **1b** (13.0 g)。

LCMS: Rt: 1.708 min; MS m/z (ESI): 313.8 [M+H]<sup>+</sup>。

第二步: 2,4-二氯-5-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (**1c**) 的合成

室温下将 2,4-二氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 **1b** (7 g, 22.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (70 mL) 中, 0°C 下氢氧化钠 (3.58 g, 89.6 mmol, 60%) 和 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (5.6 g, 33.6 mmol) 依次加入, 反应液在 0°C 搅拌 0.5 个小时至反应完全。50 mL 水缓慢加入反应液中淬灭反应, 混合物倒入水中用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用硅胶柱纯化 (EA:PE = 0 ~ 20 %) 纯化得到标题产物 **1c** (3.5 g)。

LCMS: Rt: 1.230 min; MS m/z (ESI): 444.0 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步: 2,4-二氯-5-环丙基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (**1e**) 的合成

室温下将 2,4-二氯-5-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 **1c** (1.1 g, 2.5 mmol), 环丙基硼酸 **1d** (341 mg, 2.8 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (176 mg, 0.25 mmol), 氧化银 (286 mg, 1.25 mmol) 和磷酸钾 (1.6 g, 7.5 mmol) 依次加入二氧六环 (12 mL) 溶液中, 然后在氮气氛下 90°C 搅拌 2 个小时至反应完全。混合物过滤, 液相倒入水中用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用硅胶柱纯化 (EA:PE = 0~20%) 纯化得到标题产物 **1e** (500 mg)。

LCMS: Rt: 1.983 min; MS m/z (ESI): 358.0 [M+H]<sup>+</sup>。

第四步: 叔丁基 (R)-3-((2-氯-5-环丙基-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 (**1g**) 的合成

室温下将 2,4-二氯-5-环丙基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 **1e** (480 mg, 1.3 mmol), (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 **1f** (528 mg, 2.6 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (521 mg, 3.9 mmol) 溶于异丙醇 (5 mL) 中, 反应液至于封管中在 110°C 搅拌 16 小时至反应完全。反应液倒入水中用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用硅胶柱纯化 (EA:PE = 0~20%) 纯化得到标题产物 **1g** (580 mg)。

LCMS: Rt: 2.251 min; MS m/z (ESI): 522.2 [M+H]<sup>+</sup>。

第五步: 叔丁基 (R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-环丙基-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 (**1i**) 的合成

室温下将叔丁基 (R)-3-((2-氯-5-环丙基-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 **1g** (560 mg, 1.1 mmol), 1-乙基-1H-吡啶-4-胺 **1h** (238 mg, 2.2 mmol) 和三氟乙酸 (123 mg, 1.1 mmol) 溶于异丙醇 (6 mL) 中, 反应液至于封管中在 110°C 搅拌 16 小时至反应完全。反应液用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液调碱至 pH=9, 倒入水中用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用硅胶柱纯化 (EA:PE = 0~10%) 纯化得到标题产物 **1i** (100 mg)。

LCMS: Rt: 1.440 min; MS m/z (ESI): 597.3 [M+H]<sup>+</sup>。

第六步: (R)-5-环丙基-N<sup>2</sup>-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-(哌啶-3-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (**1j**) 的合成

室温下将叔丁基 (R)-3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-环丙基-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 **1i** (100 mg, 0.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 和盐酸二氧六环 (1 mL, 4 M) 溶液中, 反应液在室温搅拌 2 小时至反应完全。反应液用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液调碱至 pH=9, 倒入水中用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 **1j** (80 mg, 粗品)。

LCMS: Rt: 1.201 min; MS m/z (ESI): 497.3 [M+H]<sup>+</sup>。

第七步: (R)-1-(3-((5-环丙基-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-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-基)丙-2-烯-1-酮 (**1l**) 的合成

室温下将 (R)-5-环丙基-N<sup>2</sup>-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-N<sup>4</sup>-(哌啶-3-基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 **1j** (80 mg, 0.2 mmol) 溶解到二氯甲烷 (2 mL) 中, 在 -10°C 下加入三乙基胺 (64 mg, 0.6 mmol) 和丙烯酰氯 **1k** (38 mg, 0.4 mmol)。反应液在 -10°C 下继续反应 30 分钟至反应完全。反应液用清水 (20 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL\*2) 萃取, 合并有机相旋干得到标题产物 **1l** (100 mg)。

LCMS: Rt: 1.796 min; MS m/z (ESI): 551.3 [M+H]<sup>+</sup>。

第八步: (R)-1-(3-((5-环丙基-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7-(羟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**1m**) 的合成

室温下将 (R)-1-(3-((5-环丙基-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-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-基)丙-2-烯-1-酮 **1l** (100 mg, 0.2 mmol) 和三氟乙酸 (103 mg, 0.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 反应液在室温搅拌 0.5 小时至反应完全。反应液用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液调碱至 pH=9, 倒入水中用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 **1m** (80 mg, 粗品)。

LCMS: Rt: 1.003 min; MS m/z (ESI): 451.2 [M+H]<sup>+</sup>。

第九步: (R) -1-(3-((5-环丙基-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 (**001**) 的合成

室温下将 (R) -1-(3-((5-环丙基-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7-((羟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 **1m** (80 mg, 0.2 mmol) 溶解到四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入氢氧化钠 (2 mL) 溶液, 反应液室温下搅拌反应 1 小时至反应完全。反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL\*2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干得到的粗品。用高效液相制备色谱法纯化得到标题产物 **001** (15.82 mg)。

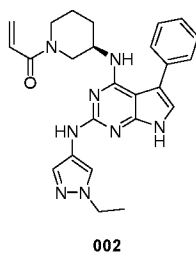
高效液相制备色谱法: 沃特世 waters (waters) 2767 制备色谱仪, 流动相 A (Mobile phase A): 10 mmol% FA in water, 流动相 B (Mobile phase B): 乙腈, 色谱柱: Sunfire (Prep C18 OBD 19\*250 mm 10  $\mu$ m), 梯度 (Gradient): 10% ACN 运行 4 min, 45%-55% ACN 运行至 14 min, 95% ACN 运行至 14 min, 10% ACN 运行至 17 min 结束纯化, 得到目标化合物。

LCMS: Rt: 0.933 min; MS m/z (ESI): 421.2[M+H]<sup>+</sup>。

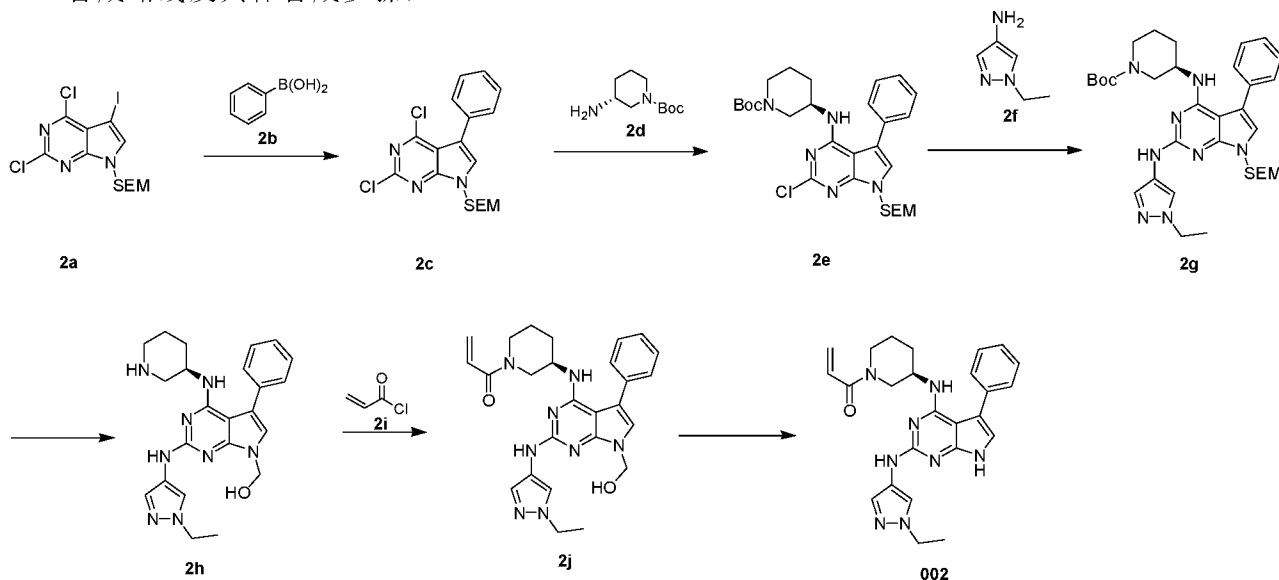
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 22.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.07 (dd, J = 38.5, 16.3 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 91.0, 51.4, 9.1 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 3.80 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.39 – 1.28 (m, 3H), 0.76 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 0.59 – 0.41 (m, 2H)。

## 实施例 2 化合物 **002** 的制备

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



合成路线及具体合成步骤:



第一步: 2,4-二氯-5-苯基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (**2c**) 的合成

室温下将 2,4-二氯-5-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 **2a** (1.7 g, 3.8 mmol), 苯硼酸 **2b** (466 mg, 3.8 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (112 mg, 0.15 mmol) 和碳酸钠 (1.2 g, 11.4 mmol) 依次加入二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL) 溶液中, 然后在氮气下 85°C 搅拌 2 个小时至反应完全。混合物过滤, 液相倒入水中用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用硅胶柱纯化 (EA:PE = 0 ~ 20%) 纯化得到标题产物 **2c** (900 mg)。



LCMS: Rt: 1.994 min; MS m/z (ESI): 394.0[M+H]<sup>+</sup>.

第二步: 叔丁基 (R) -3- ((2-氯-5-苯基-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 (**2e**) 的合成

室温下将 2,4-二氯-5-苯基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 **2c** (900 mg, 2.3 mmol), (R) -3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 **2d**(930 mg, 4.6 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (900 mg, 6.9 mmol) 溶于异丙醇 (10 mL) 中, 反应液在 110 °C 搅拌 16 小时至反应完全。反应液倒入水中用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用硅胶柱纯化 (EA:PE = 0 ~20 %) 纯化得到标题产物 **2e** (230 mg)。

LCMS: Rt: 2.467 min; MS m/z (ESI): 558.2[M+H]<sup>+</sup>.

第三步: 叔丁基 (R) -3- ((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-苯基-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 (**2g**) 的合成

室温下将叔丁基 (R) -3- ((2-氯-5-苯基-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 **2e** (230 mg, 0.4 mmol), 1-乙基-1H-吡啶-4-胺 **2f**(89 mg, 0.8 mmol)和三氟乙酸 (46 mg, 0.4 mmol) 溶于异丙醇 (3 mL) 中, 反应液在 110 °C 搅拌 16 小时至反应完全。反应液用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液调碱至 pH=9, 倒入水中用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到的粗品用硅胶柱纯化 (EA:PE = 0 ~10 %) 纯化得到标题产物 **2g** (130 mg)。

LCMS: Rt: 1.749 min; MS m/z (ESI): 633.3[M+H]<sup>+</sup>.

第四步: (R) - (2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-苯基-4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 甲醇 (**2h**) 的合成

室温下将叔丁基 (R) -3- ((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-苯基-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 **2g** (130 mg, 0.2 mmol), 溶于二氯甲烷 (1 mL)和盐酸二氧六环 (1 mL) 溶液中, 反应液在室温搅拌 16 小时至反应完全。反应液用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液调碱至 pH=9, 倒入水中用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 **2h** (100 mg, 粗品)。

LCMS: Rt: 0.682 min; MS m/z (ESI): 433.3 [M+H]<sup>+</sup>.

第五步: (R) -1- (3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7-(羟甲基)-5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**2j**) 的合成

室温下将 (R) - (2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-苯基-4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 甲醇 **2h** (90 mg, 0.2 mmol) 溶解到二氯甲烷 (2 mL) 中, 在 -10 °C 下加入三乙基胺 (64 mg, 0.6 mmol) 和丙烯酰氯 **2i** (38 mg, 0.4 mmol)。反应液在 -10 °C 下继续反应 30 分钟至反应完全。反应液用清水 (20 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL\*2) 萃取, 合并有机相旋干得到标题产物 **2j** (90 mg)。

LCMS: Rt: 1.253 min; MS m/z (ESI): 487.2 [M+H]<sup>+</sup>.

第六步: (R) -1- (3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**002**) 的合成

室温下将 (R) -1- (3-((2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7-(羟甲基)-5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 **2j** (90 mg, 0.2 mmol) 溶解到四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入 NaOH(2 mL)溶液, 反应液室温下搅拌反应 30 分钟至反应完全。反应液用清水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL\*2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干得到的粗品。用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **002** (29.31 mg)。

高效液相制备色谱法: 沃特世 Waters (waters) 2767 制备色谱仪, 流动相 A (Mobile phase A): 10 mmol% FA in water, 流动相 B (Mobile phase B): 乙腈, 色谱柱: Sunfire (Prep C18 OBD 19\*250 mm 10 μm), 梯度 (Gradient): 10% ACN 运行 3 min, 40%-45% ACN 运行至 13 min, 95% ACN 运行至 15 min, 10% ACN 运行至 19 min 结束纯化, 得到目标化合物。

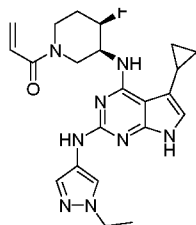
LCMS: Rt: 1.043 min; MS m/z (ESI): 457.2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 20.4, 13.3 Hz, 5H), 7.30 (dd, J = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 6.92 – 6.40 (m, 2H), 6.03 (dd, J = 38.0, 16.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 99.3, 10.1 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 35.0, 14.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 4H).

### 实施例 3 化合物 **003** 的制备

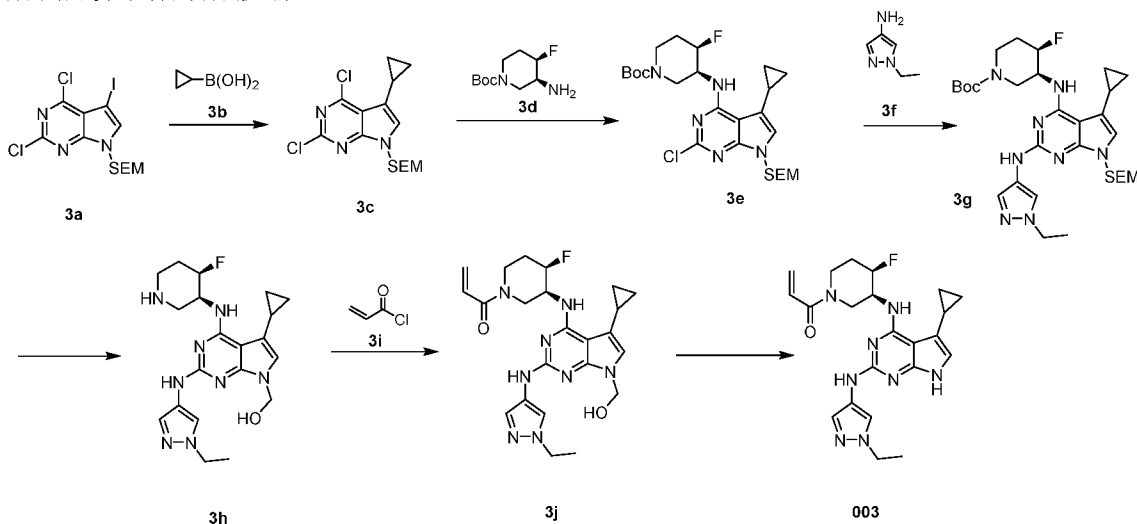
1-丙烯酰基-(3S, 4R) -3-((5-环丙基-2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟哌啶

17



003

合成路线和具体合成步骤:



制备方法同实施例 2，不同之处为环丙基硼酸（**3b**）代替实施例 2 中的苯硼酸（**2b**），以及(3*S*,4*R*)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯（**3d**）代替实施例 2 中的（*R*）-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯（**2d**），并用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **003** (8.84 mg)。

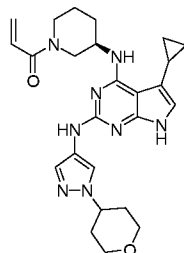
高效液相制备色谱法: 沃特世 waters (waters) 2767 制备色谱仪，流动相 A (Mobile phase A): 10 mmol% FA in water, 流动相 B (Mobile phase B): 乙腈，色谱柱: Sunfire (Prep C18 OBD 19\*250 mm 10  $\mu$ m), 梯度 (Gradient): 10% ACN 运行 4 min, 45%-55% ACN 运行至 14 min, 95% ACN 运行至 14 min, 10% ACN 运行至 17 min 结束纯化，得到目标化合物。

LCMS: Rt: 0.869 min; MS m/z (ESI): 439.1[M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 0.5H), 6.72 - 6.61 (m, 0.5H), 6.51 (s, 1H), 6.21 - 5.85 (m, 2H), 5.78 - 5.52 (m, 1H), 5.25 - 5.00 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 3H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.42 - 3.28 (s, 1.5H), 3.14 - 3.06 (m, 0.5H), 2.15 - 1.75 (m, 3H), 1.32 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.64 - 0.48 (m, 2H)。

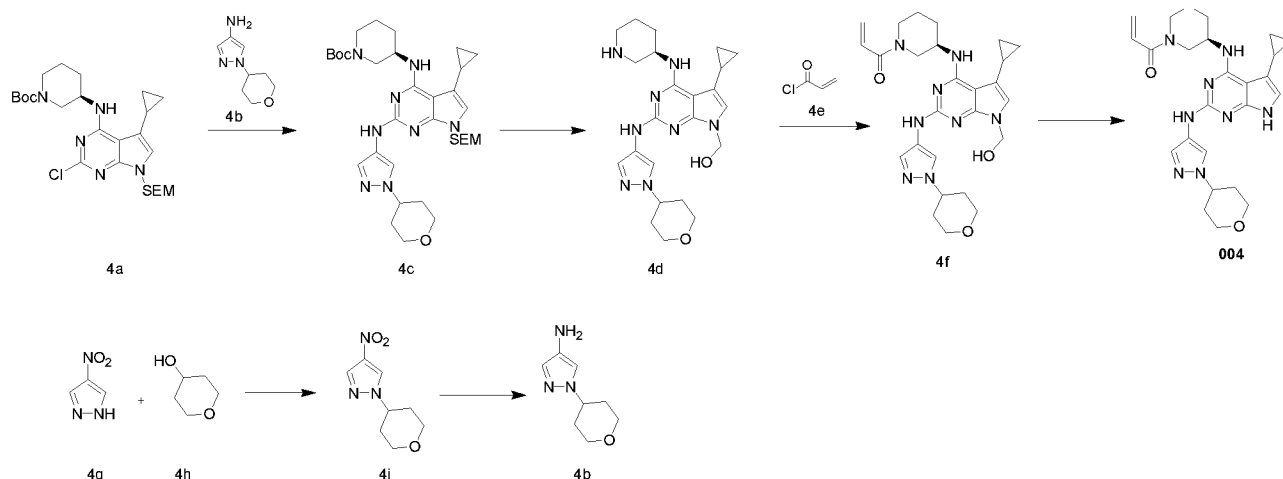
#### 实施例 4 化合物 004 的制备

(*R*)-1-(3-((5-环丙基-2-((1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



004

合成路线和具体合成步骤:



#### 第一步：4-硝基-1-（四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吡唑（4i）的合成

室温下将 4-硝基-1H-吡唑 **4g** (500 mg, 4.4 mmol)，四氢-2H-吡喃-4-醇 **4h** (451 mg, 4.4 mmol)，三苯基膦 (1.4 g, 5.3 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (20 mL) 中添加偶氮二甲酸二叔丁酯 (1.32 g, 5.7 mmol)。该体系在氮气的条件下，室温搅拌 16 小时。添加水 (30 mL) 淬灭，用乙酸乙酯 (30 mL\*3) 萃取。有机层被收集，干燥，过滤，旋干。剩余物用薄层柱色谱法 (乙酸乙酯/石油醚：10-50%) 纯化得到标题产物 **4i** (600 mg)。

LCMS: Rt: 1.26 min; MS m/z (ESI): 198.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 第二步：1-（四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吡唑-4-胺（4b）的合成

室温下将 4-硝基-1-（四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吡唑 **4i** (600 mg, 3.2 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 中添加湿钯碳 (30 mg)。混合物在氢气氛下，室温反应 3 小时。随后被过滤，滤液旋干得到粗产品 **4b** (480 mg)。

LCMS: Rt: 0.376 min; MS m/z (ESI): 168.4 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 第三步：叔丁基 (R)-3-((5-环丙基-2-(((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-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-甲酸酯（4c）的合成

室温下将 (R)-叔丁基 3-((2-氯-5-环丙基-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-甲酸酯 **4a** (即上述实施例 1 中的 **1g**) (180 mg, 0.34 mmol)，1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺 **4b** (170 mg, 1.02 mmol)，1,1'-联萘-2,2'-二苯膦 (21 mg, 0.034 mmol)，碳酸铯 (326 mg, 1 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (31 mg, 0.034 mmol) 和 1,4-二氧六环 (10 mL) 添加到反应瓶中，混合物在氮气，120 °C 的条件下反应 16 h。反应结束后，溶剂被旋干，剩余物用薄层柱色谱法 (甲醇/二氯甲烷：0-8%) 纯化得到目标产物 **4c** (260 mg)。

LCMS: Rt: 1.306 min; MS m/z (ESI): 653.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 第四步：(R)-5-环丙基-4-((哌啶-3-基氨基)-2-(((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)甲醇（4d）的合成

室温下将 (3R)-叔丁基 3-((5-环丙基-2-(((1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-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-甲酸酯 **4c** (200 mg, 0.31 mmol) 溶解在二氯甲烷 (3 mL) 中，添加 4 M 盐酸·二氧六环 (6 mL) 并在搅拌 1 小时，随后旋干，室温下将剩余物溶解在二氯甲烷 (3 mL) 中，添加三氟乙酸 (3 mL) 并搅拌 1 个小时。混合物被旋干得到粗产品 **4d** (140 mg)。

LCMS: Rt: 0.875 min; MS m/z (ESI): 453.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 第五步：(R)-1-(3-((5-环丙基-7-(羟甲基)-2-(((1-(四氢-2H-吡喃-4-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（4f）的合成

室温下将 (R)-5-环丙基-4-((哌啶-3-基氨基)-2-(((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)甲醇 **4d** (140 mg, 0.31 mmol) 和三乙胺 (94 mg, 0.93 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中，混合物被冷却到 0 °C 添加溶解在二氯甲烷 (1 mL) 中的丙烯酰氯 **4e** (35 mg, 0.6031 mmol)，并搅拌 2 小时。反应用水淬灭后，溶剂被旋干，剩余物用二氯甲烷萃取。有机层被收集，干燥，旋干得到粗产品 **4f** (270 mg)。

LCMS: Rt: 1.127 min; MS m/z (ESI): 507.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 第六步：(R)-1-(3-((5-环丙基-2-(((1-(四氢-2H-吡喃-4-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（004）的合成

室温下将 (R)-1-(3-((5-环丙基-7-(羟甲基)-2-(((1-(四氢-2H-吡喃-4-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 **4f** (157 mg, 0.31 mmol) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 添加 2 M 氢氧化钠 (2 mL)。混合物被搅拌 2 小时, 旋干四氢呋喃, 然后用二氯甲烷萃取。有机层旋干, 溶解在乙腈中用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **004** (58.0 mg)。

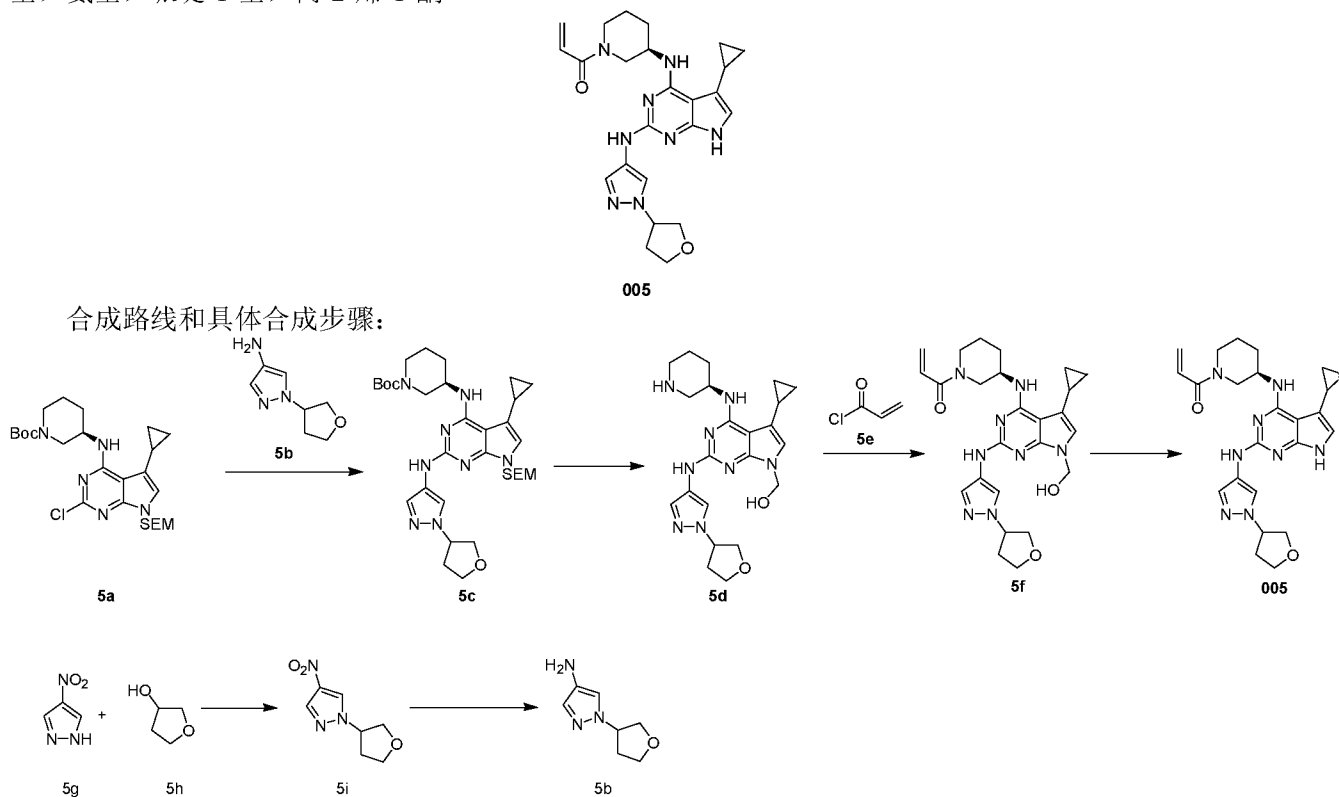
高效液相制备色谱法: 沃特世 Waters (waters) 2767 制备色谱仪, 流动相 A (Mobile phase A): 0.1% FA in water, 流动相 B (Mobile phase B): 乙腈, 色谱柱: Sunfire (Prep C18 OBD 19\*250 mm 10  $\mu$ m), 梯度 (Gradient): 10% ACN 运行 3 min, 30%-35% ACN 运行至 14 min, 95% ACN 运行至 17 min, 10% ACN 运行至 21 min 结束纯化, 得到目标化合物。

LCMS: Rt: 0.830 min; MS m/z (ESI): 477.2 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.60 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.95-6.54 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.20-5.94 (m, 1H), 5.86-5.74 (m, 1H), 5.74 -5.45 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 2H), 3.96, 3.93 (two s, 3H), 3.85 - 3.51 (m, 5H), 2.01 - 1.80 (m, 7H), 1.75-1.47 (m, 2H), 0.88-0.67 (m, 2H), 0.58-0.36 (m, 2H)。

### 实施例 5 化合物 005 的制备

1-((3R)-3-((5-环丙基-2-((1-(四氢呋喃-3-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



制备方法同实施例 4, 不同之处为四氢呋喃-3-醇 (**5h**) 替换四氢-2H-吡喃-4-醇 (**4h**), 并用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **005** (57.98 mg)。

高效液相制备色谱法: 沃特世 waters (waters) 2767 制备色谱仪, 流动相 A (Mobile phase A): 0.1% FA in water, 流动相 B (Mobile phase B): 乙腈, 色谱柱: Sunfire (Prep C18 OBD 19\*250 mm 10  $\mu$ m), 梯度 (Gradient): 10% ACN 运行 3 min, 30%-35% ACN 运行至 14 min, 95% ACN 运行至 17 min, 10% ACN 运行至 21 min 结束纯化, 得到目标化合物。

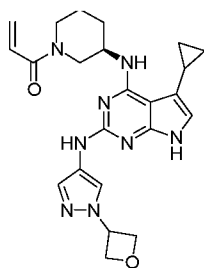
LCMS: Rt: 1.09 min; MS m/z (ESI): 463.1 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.92-6.58 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.13 -5.99 (m, 1H), 5.84 -5.49 (m, 2H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.96 - 3.51 (m, 8H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.96 - 1.59 (m, 5H), 0.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 0.52 - 0.48 (m, 2H)。

### 实施例 6 化合物 006 的制备

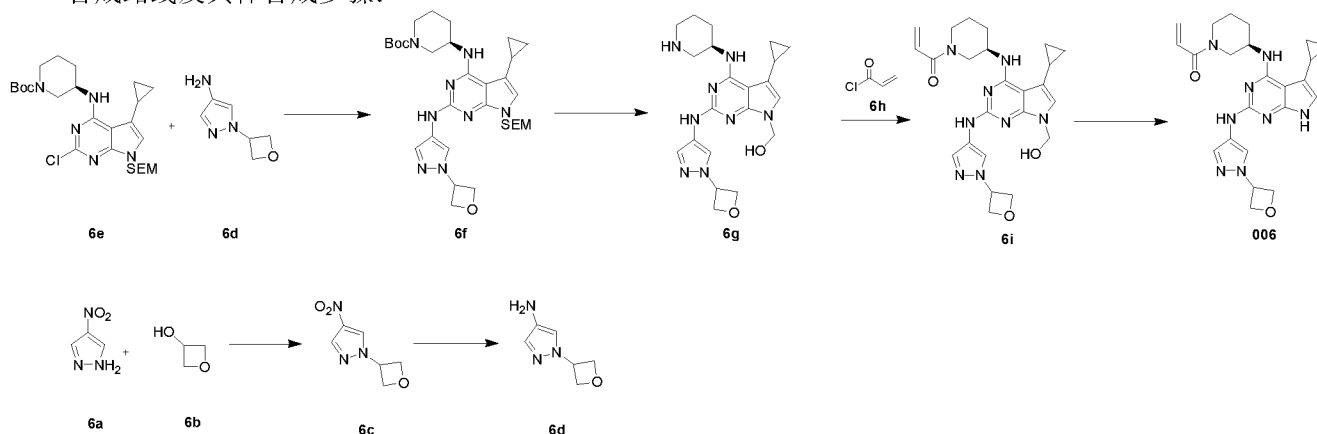
(R)-1-丙烯酰基-3-((5-环丙基-2-((1-氧杂环丁烷-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶

20



006

合成路线及具体合成步骤:



制备方法同实施例 4，不同之处为 3-氧杂环丁烷醇（**6b**）替换实施例 4 中的四氢-2H-吡喃-4-醇（**4h**），并用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **006** (24.48 mg)。

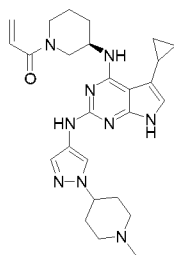
高效液相制备色谱法: 沃特世 waters (waters) 2767 制备色谱仪，流动相 A (Mobile phase A): 10 mmol% TFA in water, 流动相 B (Mobile phase B): 乙腈，色谱柱: Sunfire (Prep C18 OBD 19\*250 mm 10  $\mu$ m), 梯度 (Gradient): 10% ACN 运行 4 min, 40%-45% ACN 运行至 14 min, 95% ACN 运行至 14 min, 10% ACN 运行至 17 min 结束纯化，得到目标化合物。

LCMS: Rt: 0.809 min; MS m/z (ESI): 449.1[M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  11.52-11.16 (m, 1H), 9.89-9.51 (m, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.79-6.51 (m, 2H), 6.20-5.70 (m, 2H), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.99-4.83 (m, 3H), 4.39-4.01 (m, 3H), 4.04-3.40 (m, 4H), 2.10-1.88 (m, 2H), 1.88-1.45 (m, 2H), 1.00-0.79 (m, 2H), 0.62-0.43 (m, 2H)。

#### 实施例 7 化合物 **007** 的制备

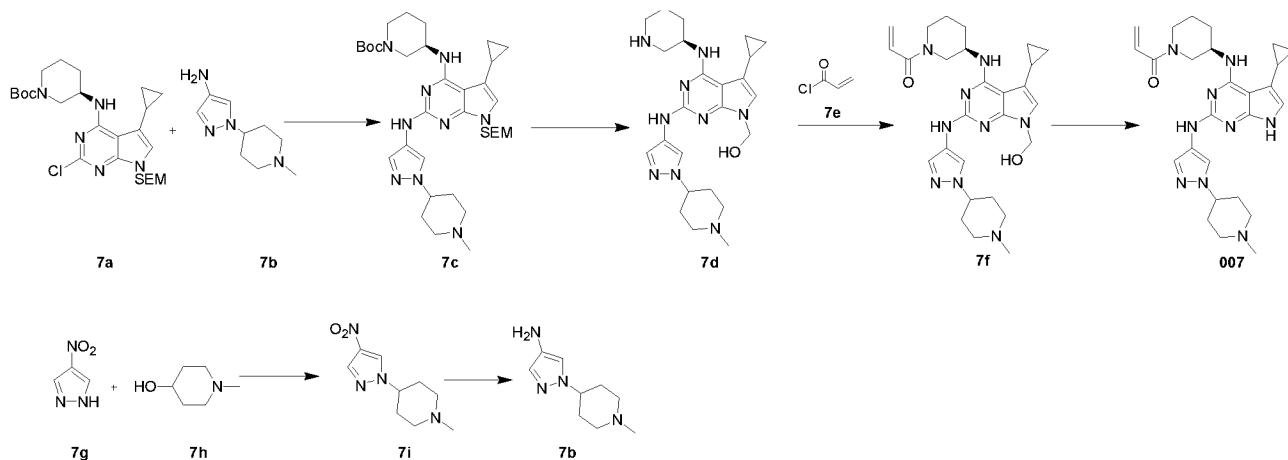
(R)-1-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



007

合成路线及具体合成步骤:

21



制备方法同实施例 4，不同之处为 1-甲基哌啶-4-醇 (**7h**) 替换实施例 4 中的四氢-2H-吡喃-4-醇 (**4h**)，并用高效液相制备色谱法纯化得到标题化合物 **007** (13.03 mg)。

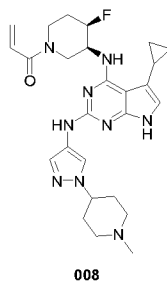
高效液相制备色谱法: 沃特世 waters (waters) 2767 制备色谱仪，流动相 A (Mobile phase A): 0.1% FA in water, 流动相 B (Mobile phase B): 乙腈，色谱柱: Sunfire (Prep C18 OBD 19\*250 mm 10 μm)，梯度 (Gradient): 10% ACN 运行 3 min, 35%-40% ACN 运行至 15 min, 95% ACN 运行至 19 min, 10% ACN 运行至 22 min 结束纯化，得到目标化合物。

LCMS: Rt: 0.728 min; MS m/z (ESI): 490.2 [M+H]<sup>+</sup>。

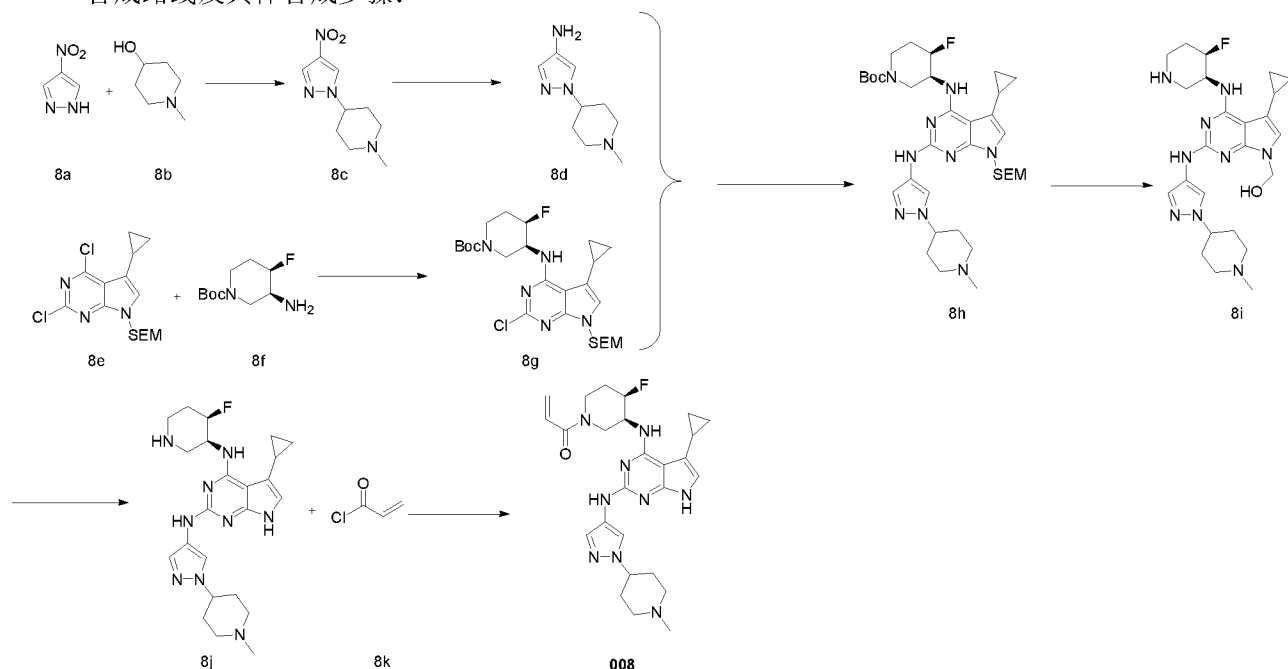
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.84 – 5.35 (m, 2H), 4.43 – 3.34 (m, 8H), 2.87 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.29 – 1.41 (m, 12H), 0.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.58 – 0.37 (m, 2H)。

#### 实施例 8 化合物 008 的制备

1-((3S,4R)-3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-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



合成路线及具体合成步骤:



第一步: 1-甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶 (**8c**) 的合成

将三苯基膦(34.8 g, 132.8 mmol)溶解在无水四氢呋喃(300 mL)溶液中并冷却至 0°C, 然后缓慢注入 DIAD(26.8 g, 132.8 mmol), 在 0°C 下搅拌 10 分钟, 此时溶液有大量白色沉淀生成。

将化合物 4-硝基-1H-吡啶 **8a**(10.0 g, 88.5 mmol)和化合物 1-甲基哌啶-4-醇 **8b** (11.2 g, 97.4 mmol)均溶解在无水四氢呋喃(100 mL)中, 然后缓慢地滴加到上述溶液中。待滴加完毕后将冰浴撤掉, 反应溶液在室温下搅拌过夜。

后处理: 将反应溶液在减压下浓缩, 得到的粗品溶解在乙酸乙酯(150 mL)中, 然后用 3 mol/L 盐酸溶液(100 mL)萃取。收集到的水相用饱和的碳酸钾溶液调节 pH 值至 9-10, 然后用乙酸乙酯(200 mLx2)萃取。合并的有机相用饱和的食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到标题产物 **8c** (16.5g)。

LCMS: Rt: 0.405 min; MS m/z (ESI): 211.1[M+H]<sup>+</sup>。

第二步: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-胺 (**8d**) 的合成

室温下将化合物 1-甲基-4-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)哌啶 **8c** (16.5g, 78.6 mmol) 溶解在乙醇(200 mL)中, 然后加入 10% Pd/C (3.3 g), 反应液在氢气气氛下搅拌过夜。反应结束后, 将反应液过滤, 滤液旋干得到标题产物 **8d** (12.8g)

LCMS: Rt: 1.47 min; MS m/z (ESI): 181.1 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步: 叔-丁基 (3S,4R)-3-((2-氯-5-环丙基-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)-4-氟哌啶-1-羧酸酯 (**8g**) 的合成

室温下将化合物 2,4-二氯-5-环丙基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 **8c** (357.0 mg, 1.0 mmol), 化合物叔-丁基 (3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-羧酸酯 **8f** (545.0 mg, 2.5 mmol) 和 DIPEA (387.0 mg) 均溶解在乙醇(8 mL)中, 然后将混合液加入到闷罐中 120°C 搅拌过夜。反应结束后, 将反应液浓缩旋干。得到的粗品通过正相柱分离纯化得到标题产物 **8g** (256 mg)。LCMS: Rt: 1.941 min; MS m/z (ESI): 540.2 [M+H]<sup>+</sup>。

第四步: 叔-丁基 (3S,4R)-3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-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)-4-氟哌啶-1-羧酸酯 (**8h**) 的合成

将中间体 1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-胺 **8d** (254 mg, 1.41 mmol), 中间体叔-丁基 (3S,4R)-3-((2-氯-5-环丙基-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)-4-氟哌啶-1-羧酸酯 **8g** (256 mg, 0.47 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.1 eq), BINAP(0.1 eq) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq) 加入到二氧六环(8 mL)中, 氮气保护下, 加热到 110°C 搅拌过夜。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 过滤。滤液直接通过反相柱纯化 (Prep-HPLC (Boston Prime C18 150\*30mm\*5 $\mu$ m; A%: 水(含 0.225%FA); B%: ACN 10%-40%, 8-20 min) 得到标题产物 **8h** (153.0 mg)。

LCMS: Rt: 1.279 min; MS m/z (ESI): 684.4[M+H]<sup>+</sup>。

第五步: (5-环丙基-4-((3S,4R)-4-氟哌啶-3-基)氨基)-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲醇 (**8i**) 的合成

将中间体叔-丁基 (3S,4R)-3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-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)-4-氟哌啶-1-羧酸酯 **8h** (153 mg, 0.22 mmol) 溶解在 TFA (3 mL) 中, 然后在室温下搅拌 1h。反应结束后旋干, 得到的标题产物 **8i** (185 mg, 纯度: 66.8%) 直接投入下一步反应。

LCMS: Rt: 1.171 min; MS m/z (ESI): 484.1[M+H]<sup>+</sup>。

第六步: 5-环丙基-N<sup>4</sup>-((3S,4R)-4-氟哌啶-3-基)-N<sup>2</sup>-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (**8j**) 的合成

将(5-环丙基-4-((3S,4R)-4-氟哌啶-3-基)氨基)-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲醇 **8i** (185 mg) 溶解在丙酮(3 mL)和 H<sub>2</sub>O(3 mL)的混合液中, 加入碳酸钾固体调节 PH 至 9-10, 然后将反应液加热到 40°C 搅拌过夜。LCMS 检测到中间体 **8i** 完全转化到标题产物 **8j**, 反应液直接进行下一步反应。

LCMS: Rt: 1.45 min; MS m/z (ESI): 454.1 [M+H]<sup>+</sup>。

第七步: 1-((3S,4R)-3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-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 (**008**) 的合成

将上一步的反应液冷却至 0°C, 继续加碳酸钾固体调节 PH 至 9-10, 然后将丙稀酰氯 **8k** (91 mg, 0.66 mmol) 溶解在丙酮(1 mL)中滴加到反应液中。滴加完毕后, 反应液在 0°C 下搅拌 1h, LCMS 检测到原料消失。反应结束后, 将反应液过滤后直接送制备 (Prep-HPLC (Boston Prime C18 150\*30mm\*5 $\mu$ m; A%: 水(含 0.225%FA); B%: ACN 13%-43%, 8-15 min) 进行纯化, 得到目标产物 **008** (9.58 mg)。

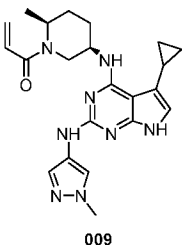
LCMS: Rt: 5.287 min; MS m/z (ESI): 508.7[M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95-6.76 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.16-6.10 (m, 1H), 5.88-5.61 (m, 2H), 5.13-4.94 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.99-3.46 (m, 5H),

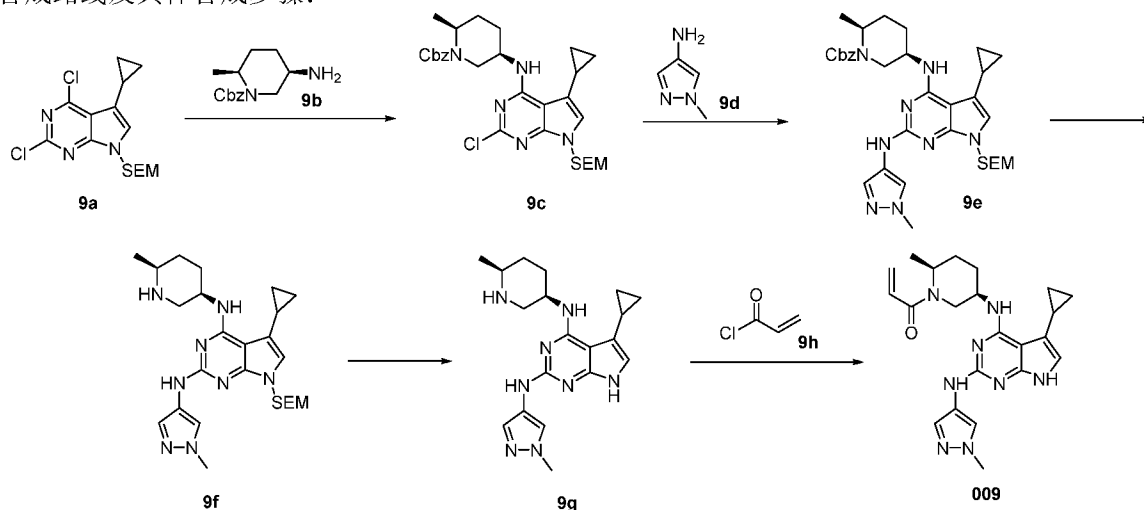
2.84 (d,  $J=10.8$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.04-1.72 (m, 9H), 0.87-0.69 (m, 2 H), 0.60-0.51 (m, 1 H), 0.46-0.40 (m, 1H).

### 实施例 9 化合物 009 的制备

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



合成路线及具体合成步骤:



第一步: (2S,5R)-5-((2-氯-5-环丙基-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)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (**9c**) 的合成

室温下分别将 2,4-二氯-5-环丙基-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (**9a**, 500 mg, 1.39 mmol), (2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (**9b**, 346 mg, 1.39 mmol) 和 DIPEA (448 mg, 3.48 mmol) 加入到异丙醇 (10.0 mL) 溶液中, 将反应体系加热到 110 °C, 并在此温度下搅拌反应 16 小时。将反应液在减压下浓缩得到粗产品, 后经过柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=1/10) 纯化得到 **9c** (385 mg, 收率: 48.6%)。

LCMS: Rt: 2.157 min; MS  $m/z$  (ESI): 570.2 [M+H];

$^1\text{H}$  NMR (400M Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.45-7.39 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.72 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.20 (dd,  $J=17.6, 12.4$  Hz, 2H), 4.60-4.55 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.54 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 2.73 (t,  $J=11.6$  Hz, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 1H), 1.25 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.93 (t,  $J=8.0$  Hz, 3H), 0.72-0.71 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

第二步: (2S,5R)-5-((5-环丙基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-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)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (**9e**) 的合成

室温氮气保护下, 将  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (32.0 mg, 0.035 mmol) 和 BINAP (21.8 mg, 0.035 mmol) 加入到 **9c** (200 mg, 0.351 mmol), 1-甲基-1H-吡唑-4-氨基 (**9d**, 40.8 mg, 0.421 mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (285.9 mg, 0.878 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10.0 mL) 溶液中, 反应体系升温至 100 °C 搅拌反应 16 小时, 冷却至室温。过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30.0 mL) 洗涤, 将此溶液在减压下浓缩后, 过 Chem-flash 纯化 (乙腈/0.1%三氟乙酸), 得到 **9e** (195 mg, 收率: 88.0%)。

LCMS: Rt: 2.148 min; MS  $m/z$  (ESI): 631.3 [M+H]。

第三步: 5-环丙基-N<sup>2</sup>-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>4</sup>-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (**9f**) 的合成

室温氮气保护下, 将 Pd/C (5 mg) 加入到 **9e** (195 mg, 0.309 mmol) 的甲醇 (5.0 mL) 中, 反应体系在氢气下室温搅拌 16 小时。反应混合物减压过滤, 用甲醇 (20.0 mL) 洗涤滤饼, 合并滤液, 减压蒸干, 残留物过 Chem-flash 纯化 (乙腈/0.1%三氟乙酸), 得到 **9f** (136 mg, 收率: 88.3%)。



LCMS: Rt: 1.212 min; MS m/z (ESI): 497.3 [M+H]。

第四步：5-环丙基-N<sup>2</sup>-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>4</sup>-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (**9g**) 的合成

在 0 °C 下，将三氟乙酸 (1 mL) 加入到 **9f** (136 mg, 0.273 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5.0 mL) 中，反应液室温搅拌 2 小时，减压下将反应液浓缩，得到的黄色油状物加入到 DIPEA (1.0 mL) 的甲醇溶液 (5.0 mL) 中，反应液 50 °C 搅拌 6 小时。减压下将反应液浓缩，残留物过 Chem-flash 纯化(乙腈/0.1%三氟乙酸)，得到 **9g** (95 mg, 收率: 94.8%)。

LCMS: Rt: 1.124 min; MS m/z (ESI): 367.2 [M+H]。

第五步：1-((2S,5R)-5-((5-环丙基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**009**) 的合成

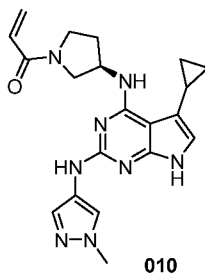
将 **9g** (95 mg, 0.259 mmol) 溶解在四氢呋喃 (2.0 mL) 和 H<sub>2</sub>O (3.0 mL) 的混合液中，加入磷酸钾固体 (137.5 mg, 0.648 mmol)，在 0 °C 搅拌下，将丙烯酰氯(**9h**, 28.2 mg, 0.311 mmol) 滴加到反应液中，室温搅拌 2 小时。反应液过滤，滤液用 Prep-HPLC (甲酸体系) 制备纯化 (A%: 水(含 0.225%FA); B%: ACN 13%-43%, 8-10 min) 得到 **009** (18.35 mg, 收率: 16.8%)。

LCMS: Rt: 4.416 min; MS m/z (ESI): 421.5 [M+H]；

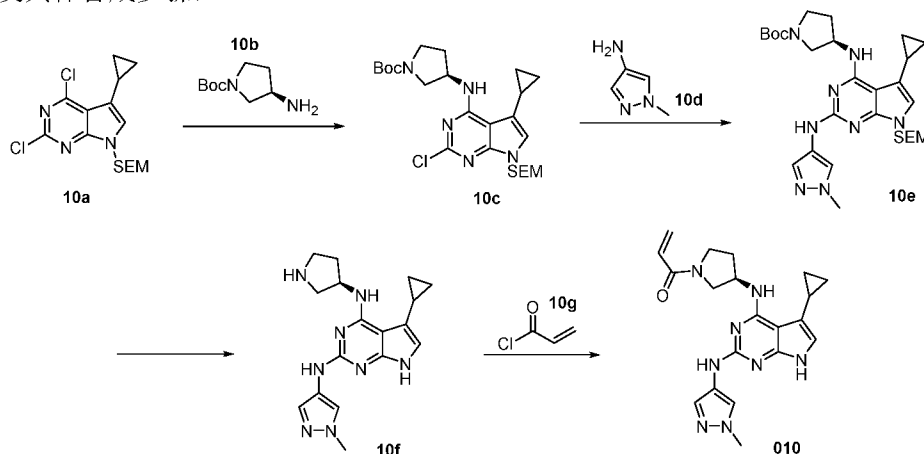
<sup>1</sup>H NMR (400M Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.59 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.11-6.07 (m, 1H), 5.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.64 (brs, 1H), 4.79-4.28 (m, 2H), 4.13 (brs, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 0.61-0.57 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 1H)。

#### 实施例 10 化合物 **010** 的制备

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



合成路线及具体合成步骤:



第一步：(R)-3-((2-氯-5-环丙基-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)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (**10c**) 的合成

室温下分别将 **10a** (500 mg, 1.4 mmol), (R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (**10b**, 313 mg, 1.68 mmol) 和 DIPEA (543 mL, 4.2 mmol) 加入到异丙醇 (10.0 mL) 溶液内。将反应体系密封并加热到 110 °C, 在此温度下搅拌 16 小时。将反应液在减压下浓缩得到粗产品, 后经过柱 (石油醚/乙酸乙酯 = 4/1) 纯化得到 **10c** (450 mg, 收率: 49.3%)。LCMS: Rt: 1.320 min; MS m/z (ESI): 508.3 [M+H]。

第二步: ((R)-3-((5-环丙基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-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)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (**10c**) 的合成

室温在氮气保护下,将  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (72.3 mg, 0.079 mmol), BINAP (49.1 mg, 0.079 mmol) 加入到 **10c** (400 mg, 0.79 mmol), 1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (**10d**, 92 mg, 0.94 mmol) 和碳酸铯 (772 mg, 2.37 mmol) 的 1,4-二氧六环 (30 mL) 溶液中, 反应体系升温至 100°C 搅拌 16 小时, 冷却至室温。加水 (30 ml) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50.0 ml\*2) 萃取, 将有机相浓缩后经过柱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化得到 **10e** (361 mg, 收率: 80.4%)。

LCMS: Rt: 1.474 min; MS m/z (ESI): 569.3 [M+H];

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.74 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.82-4.75 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.59 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 9H), 0.94-0.91 (m, 4H), 0.62 (s, 2H), 0.00 (s, 9H)。

第三步: (R)-5-环丙基- $\text{N}^2$ -(1-甲基-1H-吡唑-4-基)- $\text{N}^4$ -(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (**10f**) 的合成

室温下将 **10e** (361 mg, 0.63 mmol) 加入到三氟乙酸 (1.0 mL) 的二氯甲烷溶液 (3.0 mL) 中, 反应液室温搅拌 2 小时, 得到单一产物。减压下将反应液浓缩, 加入到四氢呋喃/水 (4.0 mL / 2 mL) 的氢氧化锂溶液 (100 mg, 2.3 mmol) 中, 反应液室温搅拌 4 小时。减压下将反应液浓缩, 得到 **10f** (190 mg, 收率: 88.8%)。

LCMS: Rt: 1.245 min; MS m/z (ESI): 339.5 [M+H]。

第四步: (R)-1-(3-((5-环丙基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**010**) 的合成

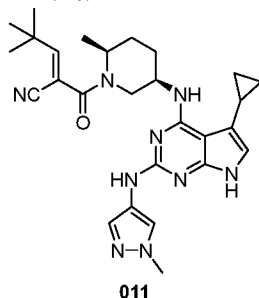
将 **10f** (190 mg, 0.56 mmol) 溶解在四氢呋喃 (4.0 mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mL) 的混合液中, 加入磷酸钾固体 (297 mg, 1.4 mmol) 室温搅拌, 将丙烯酰氯 **10g** (71 mg, 0.78 mmol) 滴加进去, 0°C 下搅拌 2 小时, 过滤, 制备纯化 (Prep-HPLC (Boston Prime C18 150\*30mm\*5 $\mu\text{m}$ ; A%: 水(含 0.225%FA); B%: ACN 13%-43%, 8-10 min) 得到 **010** (25.59 mg, 收率: 11.2%)。

LCMS: Rt: 6.005 min; MS m/z (ESI): 393.2 [M+H]。

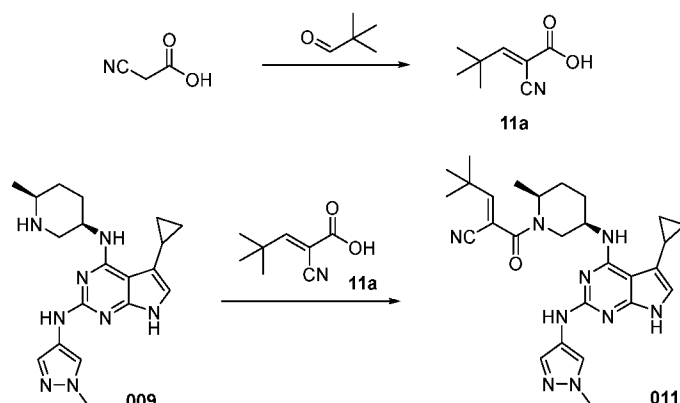
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.83 (brs, 1H), 8.88 (brs, 1H), 7.84 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.67-6.54 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18-6.12 (m, 1H), 5.68 (t,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 0.79 (t,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 0.50 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H)。

#### 实施例 11 化合物 011 的制备

(E)-2-((2S, 5R)-5-((5-环丙基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈



合成路线及具体合成步骤:



第一步：2-氰基-4,4-二甲基-2-戊烯酸（11a）的合成

将氰乙酸 (5.00 g, 58.0 mmol)溶于无水甲醇(50.0 mL)中，加入三甲基乙醛 (5.00 g, 58.0 mmol) 和氢氧化钠(4.64 g, 116 mmol)，40 °C 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩，残留物经柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷=1/10)得到中间体 11a (4.2 g, 65.0%)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.30 (s, 9H).

第二步：(E)-2-((2*S*, 5*R*)-5-((5-环丙基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈 (011) 的合成

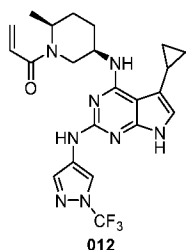
将中间体 009 (250 mg, 682 μmol)和 2-氰基-4,4-二甲基-2-戊烯酸 11a (115 mg, 750 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4.0 mL)中，加入三乙胺 (207 mg, 2.1 mmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(259 mg, 682 μmol)，25 °C 搅拌 16 小时。将反应液过滤后经 Prep-HPLC (Boston Prime C18 150\*30mm\*5μm; 流动相: A%: 水(含 0.225%FA); B%: ACN 22%-52%, 9min) 分离纯化得到 011 (5.9 mg, 收率: 1.7%)。

LCMS: Rt: 3.573 min; MS *m/z* (ESI): 502.5 [M+H].

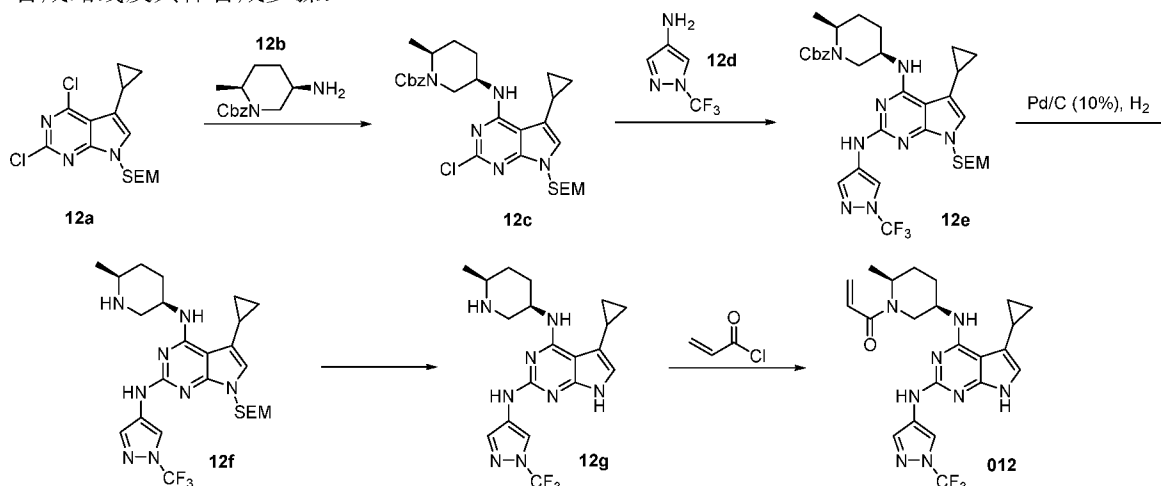
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>) δ = 7.89 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.23 - 2.87 (m, 1H), 2.11 - 1.78 (m, 5H), 1.45 - 1.10 (m, 12H), 0.96 - 0.82 (m, 2H), 0.71 - 0.49 (m, 1H), 0.59 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1H)

实施例 12 化合物 012 的制备

1-((2*S*, 5*R*)-5-((5-环丙基-2-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



合成路线及具体合成步骤:



第一步：(2*S*, 5*R*)-苄基 5-((2-氯-5-环丙基-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-

d]咪啉-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯 (**12c**) 的合成

将 2,4-二氯-5-环丙基-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉 **12a** (2.0 g, 5.6 mmol) 溶于无水异丙醇(30.0 mL)中, 加入二异丙基乙胺 (1.4 g, 11.2 mmol) 和 (2*S*, 5*R*)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄基酯 **12b** (1.52 g, 6.1 mmol), 80 °C 搅拌 16 小时。降温后反应液减压浓缩, 残留物经柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=1/4) 纯化, 得到中间体 **12c** (1.3 g, 40.9%)。

LCMS: Rt: 1.116 min; MS m/z (ESI): 570.2 [M+H].

第二步: (2*S*, 5*R*)-苄基-5-((5-环丙基-2-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基)氨基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7*H*吡咯并[2,3-*d*]咪啉-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯 (**12e**) 的合成

将中间体 **12c** (700 mg, 1.2 mmol) 和 1-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-胺 **12d** (253 mg, 1.4 mmol) 溶于无水二氧六环 (30.0 mL) 中, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯(112 mg, 123 μmol), 联萘二苯膦(76 mg, 123 μmol) 和碳酸铯(1.0 g, 3.1 mmol), 在氮气氛围下 100 °C 搅拌 16 小时。降温后加入水(10.0 mL)稀释, 使用乙酸乙酯(20.0 mL\*2)进行萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(20.0 mL)洗涤, 干燥过滤浓缩。残留物经柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=1/2) 纯化, 得到中间体 **12e** (720 mg, 85.6%)。

LCMS: Rt: 1.240 min; MS m/z (ESI): 685.3 [M+H].

第三步: 5-环丙基-N<sup>4</sup>-((3*R*, 6*S*)-6-甲基哌啶-3-基)-N<sup>2</sup>-(1-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啉-2,4-二胺 (**12f**) 的合成

将中间体 **12e** (370 mg, 540 μmol) 溶于无水甲醇(15.0 mL)中, 加入湿钯碳 (40 mg, 10% Pd)。在氢气氛围下 (15 psi) 25 °C 搅拌 16 小时。反应液过滤浓缩, 得到粗品 **12f** (270 mg), 不经纯化直接用于下一步。

LCMS: Rt: 1.239 min; MS m/z (ESI): 551.3 [M+H].

第四步: 5-环丙基-N<sup>4</sup>-((3*R*, 6*S*)-6-甲基哌啶-3-基)-N<sup>2</sup>-(1-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啉-2,4-二胺 (**12g**) 的合成

将粗品 **12f** (270 mg, 490 μmol) 溶于无水二氯甲烷(10.0 mL)中。加入三氟乙酸(2.0 mL), 25 °C 搅拌 6 小时后, 反应液减压浓缩得到的粗产品溶于甲醇(6.0 mL)中和水(3.0 mL)中, 加入氢氧化锂(21 mg, 490 μmol), 升温至 50 °C 搅拌 2 小时。反应液降温后过滤浓缩, 向残留物加入水后有固体析出, 过滤得到绿色固体粗产品 **12g** (260 mg), 不经纯化直接用于下一步。

LCMS: Rt: 2.543 min; MS m/z (ESI): 421.1 [M+H].

第五步: 1-((2*S*, 5*R*)-5-((5-环丙基-2-((1-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啉-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**012**) 的合成

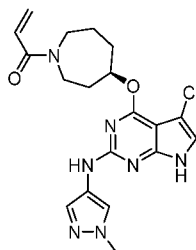
在 0 °C 下, 粗品 **12g** (260 mg, 495 μmol) 溶于四氢呋喃(4.0 mL)和水(2.0 mL)。加入磷酸钾(228 mg, 990 μmol)和丙烯酰氯(45 mg, 495 μmol), 升温至 25 °C 搅拌 2 小时。加水稀释(10.0 mL), 用乙酸乙酯(15.0 mL\*2)萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(15.0 mL)洗涤, 干燥过滤浓缩, 残留物经制备纯化 (Prep-HPLC (Boston Prime C18 150\*30mm\*5 μm; A%: 水(含 0.225%FA); B%: ACN 22%-52%)), 得到产物 **012** (25.4 mg, 10.8%)。

LC-MS: Rt: 2.892 min; MS m/z (ESI): 475.2 [M+H].

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 10.77 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.18 - 5.94 (m, 2H), 5.63 (br s, 1H), 4.92 - 3.93 (m, 3H), 3.17 - 2.72 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.88 (br s, 2H), 1.70 (br s, 2H), 1.22 (br s, 3H), 0.85 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 0.66 - 0.37 (m, 1H), 0.66 - 0.37 (m, 2H).

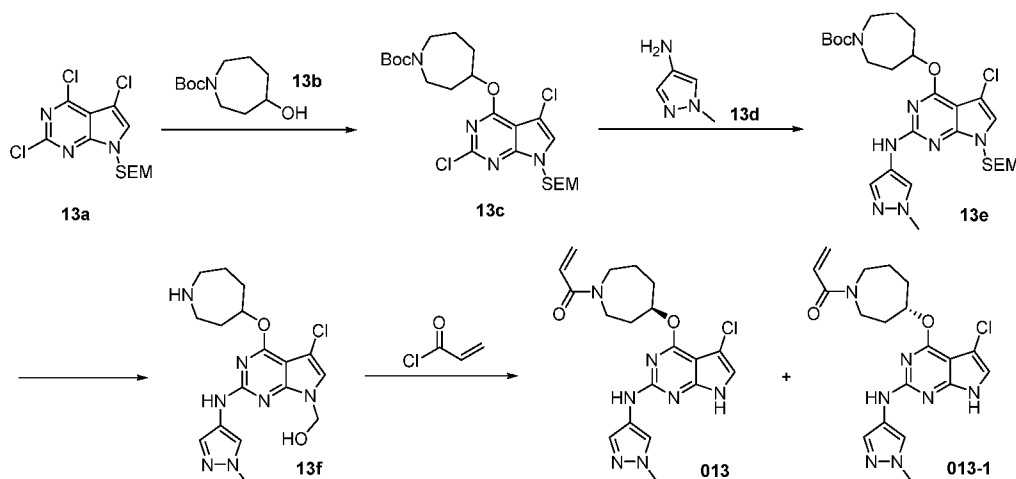
实施例 13 化合物 **013** 的制备

(*R*)-1-(4-((5-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)氨基)-7*H*吡咯并[2,3-*d*]咪啉-4-基)氧基)壬基-1-基)丙-2-烯-1-酮



**013**

合成路线及具体合成步骤:



第一步：4-((2,5-二氯-7-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)-7H吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (**13c**) 的合成

室温下, 将 NaH (60 mg, 1.5 mmol) 分多批次加入到 4-羟基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 **13b** (323 mg, 1.5 mmol) 的无水 DMSO (10.0 mL) 溶液中, 加完搅拌 15 分钟, 然后将 2,4,5-三氯-7-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)-7H 吡咯并[2,3-d]嘧啶 **13a** (527 mg, 1.5 mmol) 加入。反应体系升温到 55 °C, 反应 15 分钟, 冷却到室温, 将饱和氯化铵溶液 (50.0 mL) 加入到反应液中, 用二氯甲烷萃取三次 (50.0 mL\*3), 合并有机相, 用水 (50.0 mL) 和饱和食盐水 (5.0 mL) 各洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥过滤, 此滤液在减压下浓缩后过硅胶柱纯化 (乙酸乙酯:石油醚=1:10), 得到 **13c** (620.4 mg, 收率: 78%)。

LCMS: Rt: 1.775 min; MS m/z (ESI): 533.5[M+H].

第二步：4-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)-7H 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (**13e**) 的合成

室温氮气保护下, 将 **13c** (620.4 mg, 1.17 mmol), 1-甲基-1H-吡唑-4-胺 **13d** (170 mg, 1.76 mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (763 mg, 2.34 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20.0 mL) 溶液中, 反应体系升温至 100 °C 搅拌 16 小时, 冷却至室温。过滤, 滤饼用四氢呋喃 (50.0 mL) 洗涤, 减压浓缩后纯化得到产物 **13e** (595.8 mg, 收率: 86.2%)。

LCMS: Rt: 1.480 min; MS m/z (ESI): 592.2 [M+H].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.59-5.54 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83-3.66 (m, 2H), 3.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 4H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.98 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

第三步：((4-(氮杂环庚烷-4-氧基)-5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H 吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲醇 (**13f**) 的合成

室温下, 将 TFA (12.0 mL) 加入到 中间体 **13e** (6.0 mL) 溶液中, 室温搅拌 2 个小时后, 反应液在减压下浓缩至干, 所得粗品 **13f** 直接用于下一步反应。

LCMS: Rt: 0.763 min; MS m/z (ESI): 392.0[M+H].

第四步：1-(4-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)氮杂环庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**013** 和 **013-1**) 的合成

将粗品 **13f** (1 mmol) 溶于丙酮 (12.0 mL) 和水 (8.0 mL) 的混合溶剂中, 用碳酸钾调节 pH 值到 10, 加热到 35 °C, 搅拌 16 个小时, 反应液冷却至 0 °C, 然后将丙烯酰氯 (126 mg, 1.4 mmol) 溶解在丙酮 (1.0 mL) 中滴加到反应液中。滴加完毕后, 反应液在 0 °C 下搅拌 1 小时。反应液过滤旋干纯化 (Prep-HPLC (Boston Prime C18 150\*30mm\*5μm; A%: 水(含 0.225%FA); B%: ACN 22%-52%)) 得到产物。

**013** (14.28 mg, 收率: 6.9%):

LCMS: Rt: 6.567 min; MS m/z (ESI): 416.1 [M+H];

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.47 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.84-6.74 (m, 1H), 6.18-6.11 (m, 1H), 5.66 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.04 (t, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 2H).

**013-1** (13.82 mg, 收率: 6.7%):

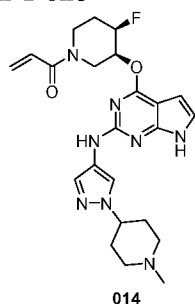
LCMS: Rt: 6.567 min; MS m/z (ESI): 416.1 [M+H];

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.47 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84-6.74 (m, 1H), 6.18-6.11 (m, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.04 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 2H).

#### 实施例 14 化合物 014 的制备

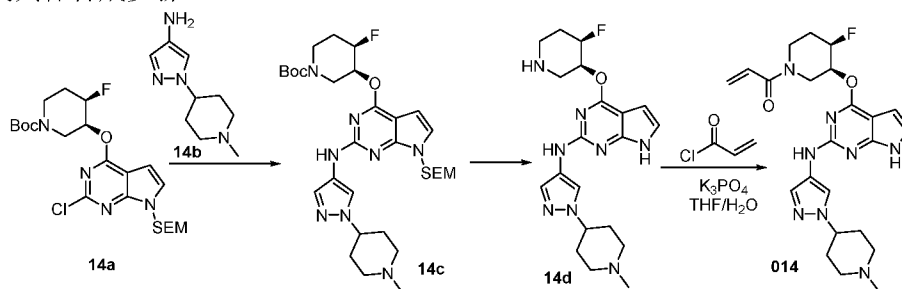
1-((3S,4R) 4-氟-3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

1-((3S,4R)-4-fluoro-3-((2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



014

合成路线及具体合成步骤:



第一步: 1-((3S,4R) 4-氟-3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-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 (14c) 的合成

室温在氮气保护下, 将 1-((3S,4R) 4-氟-3-((2-氯-7-((2-(三甲基硅烷氧基)甲基)-7H 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-四氢吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮 (14a) (125 mg, 0.25 mmol) 和 1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-1H-哌啶-4-基)氨基 (14b) (67.5 mg, 0.38 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10.0 mL), 然后在搅拌下, 加入 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22.8 mg, 0.025 mmol), BINAP (31.1 mg, 0.2 mmol) 和碳酸铯 (162.8 mg, 0.5 mmol), 反应体系升温至 120 系, 搅拌 12 小时后, 冷却至室温过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (60.0 mL) 洗涤, 滤液在减压下浓缩, 纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1), 得到 14c (120 mg, 收率: 74.5%)。

LCMS: Rt: 1.307 min; MS m/z (ESI): 645.3 [M+H].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.24 (s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 3H), 5.18 (d, *J* = 46.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 28.0 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.47 (s, 2H), 1.35 (s, 1H), 1.08 (s, 6H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

第二步: 1-((3S,4R) 4-氟-3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-哌啶 (14d) 的合成

在 0 °C 下, 将三氟乙酸 (5.0 mL) 加入到 14c (125 mg, 0.19 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5.0 mL) 中, 室温下搅拌 16 小时。浓缩后粗产品溶于 THF/H<sub>2</sub>O (6.0 mL, 2:1) 的混合液中, 加入 LiOH (125.0 mg, 5.2 mmol), 室温搅拌 1 h, 得到粗产品经过滤纯化得到 14d (87 mg, 收率: 99%)。

LCMS: Rt: 0.427 min; MS m/z (ESI): 415.2 [M+H].

第三步: 1-((3S,4R) 4-氟-3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-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 (014) 的合成

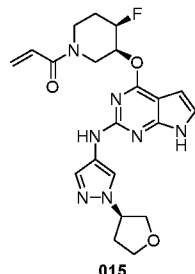
在 0 °C 下, 14d (87 mg, 0.21 mmol) 加入到四氢呋喃 (2.0 mL) 和 H<sub>2</sub>O (1.0 mL) 的混合液中, 再加入磷酸钾 (233.5 mg, 1.1 mmol)。搅拌 10 分钟后, 缓缓滴加入丙烯酰氯 (29.0 mg, 0.32 mmol) 溶于四氢呋喃 (1.0 mL) 的溶液。搅拌 2 小时后过滤, 滤液制备纯化 (Prep-HPLC (Boston Prime C18 150\*30mm\*5 μm; A%: 水(含 0.225%FA); B%: ACN 20%-50%)) 得到产物 014 (35.11 mg, 收率: 35.7%)。

LCMS: Rt: 5.937 min; MS m/z (ESI): 469.3 [M+H].

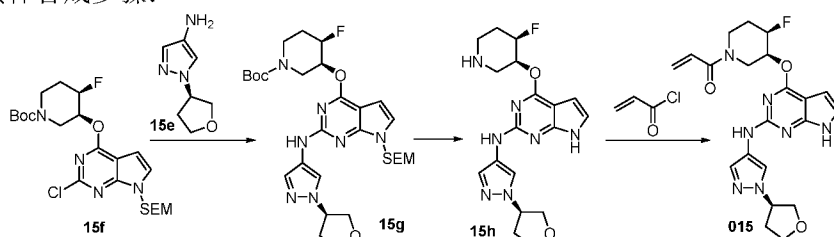
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.32 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02-6.77 (m, 1H), 6.66-6.41 (m, 1H), 6.27-5.90 (m, 1H), 5.78-5.37 (m, 1H), 5.19 (d, *J* = 48.3 Hz, 1H), 3.96 (m, 8H), 3.72 (d, *J* = 32.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 24.4 Hz, 4H), 2.00 (s, 4H).

### 实施例 15 化合物 015 的制备

1-((3S, 4R)-4-氟-3-((2-((1-((R)-四氢呋喃-3-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



合成路线及具体合成步骤:



第一步: (3S, 4R)-4-氟-3-((2-(((1-((R)-四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**15g**) 的合成

将中间体 **15e** (100 mg, 0.20 mmol), (R)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺 **15f** (61 mg, 0.40 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0.02 mmol), XantPhos (12 mg, 0.02 mmol) 和碳酸铯 (130 mg, 0.40 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (2.0 mL) 中, 反应液在氩气保护下 95 °C 搅拌反应 16 小时。降温后反应液用硅藻土过滤, 并用乙酸乙酯 (10.0 mL) 洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)得到 **15g** (150 mg, 收率: 90%)。

LCMS: Rt: 0.73 min; MS m/z (ESI): 618.4 [M+H].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.67 (brs, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.46-5.37 (m, 1H), 5.19-5.03 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 3H), 3.90-3.69 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.59-1.35 (m, 9H), 0.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

第二步: 4-(((3S, 4R)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-N-(1-((R)-四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (**15h**) 的合成

25 °C 下将 **15g** (150 mg, 0.24 mmol) 加入到三氟乙酸 (3.0 mL) 中, 反应液 25 °C 下搅拌 30 分钟。减压下将反应液浓缩, 加入到一水合氢氧化锂的四氢呋喃 (3.0 mL) / 水 (0.5 mL) 溶液 (pH=12) 中, 反应液在 25 °C 搅拌 30 分钟。减压浓缩, 加入 5.0 mL 水稀释后通过乙酸乙酯 (5.0 mL\*3) 萃取。将有机相浓缩得到 **15h** (120 mg, 收率: >99%)。

LCMS: Rt: 1.15 min; MS m/z (ESI): 388.2 [M+H].

第三步: 1-((3S, 4R)-4-氟-3-((2-((1-((R)-四氢呋喃-3-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 (**015**) 的合成

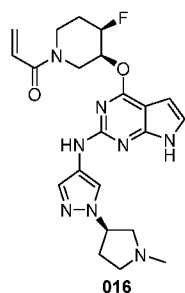
将 **15h** (100 mg, 0.26 mmol) 溶解在四氢呋喃 (0.5 mL) 和水 (0.3 mL) 的混合液中, 加入磷酸钾固体 (110 mg, 0.52 mmol) 后在 25 °C 下搅拌, 将丙烯酰氯 (23 mg, 0.26 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液逐滴滴加进去, 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩后制备纯化 (Prep-HPLC (Boston Prime C18 150\*30mm\*5μm; A%: 水 (含 0.225%FA); B%: ACN 15%-40%)) 得到 **015** (8.5 mg, 收率: 7%)。

LCMS: Rt: 5.07 min; MS m/z (ESI): 442.3 [M+H].

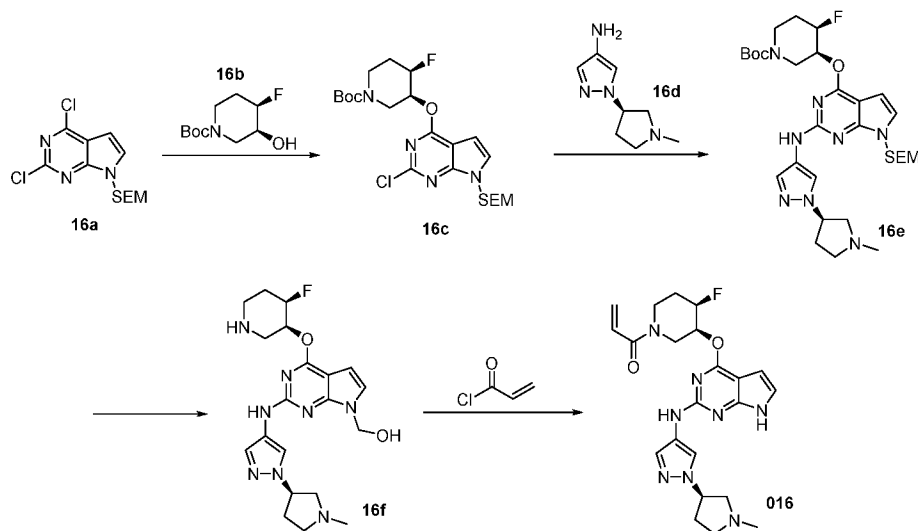
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90-6.49 (m, 1H), 6.21-6.16 (m, 1H), 6.11-5.93 (m, 1H), 5.73-5.41 (m, 2H), 5.24-4.94 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 3H), 3.88-3.60 (m, 5H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 1H), 2.08-1.76 (m, 2H).

### 实施例 16 化合物 016 的制备

1-((3S, 4R)-4-氟-3-((2-((1-((R)-1-甲基吡咯烷-3-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



合成路线及具体合成步骤:



第一步: (3S, 4R)-3-((2-氯-7-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-4-氟吡啶-1-羧酸叔丁酯 (**16c**) 的合成

室温下, 将 NaH (91 mg, 2.27 mmol) 分多批次加入 (3S, 4R)-4-氟-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 **16b** (500 mg, 2.27 mmol) 的 DMSO (15.0 mL) 溶液中, 加完搅拌 15 分钟, 然后将 2,4-二氯-7-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 **16a** (720 mg, 2.27 mmol) 加进去, 反应体系升温到 55 °C, 反应 15 分钟, 将 50.0 mL 饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液加入反应液, 用二氯甲烷萃取三次 (50.0 mL\*3), 有机相合并, 用水 (50.0 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 各洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥过滤减压下浓缩后纯化 (乙酸乙酯: 石油醚=1:8) 得到 **16c** (748 mg, 收率: 58%)。

LCMS: Rt: 1.893 min; MS m/z (ESI): 501.2 [M+H].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.50-5.46 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 3.95-3.62 (m, 4H), 3.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

第二步: (3S, 4R)-4-氟-3-((2-((1-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (**16e**) 的合成

室温氮气保护下, 将 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14.6 mg, 0.016 mmol) 和 BINAP (9.7 mg, 0.016 mmol) 加入到 **16c** (81 mg, 0.162 mmol), (R)-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-胺 **16d** (53.5 mg, 0.324 mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (105 mg, 0.324 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5.0 mL) 溶液中, 反应体系升温至 100 °C 搅拌 16 小时, 冷却至室温。过滤, 滤饼用 50.0 mL 四氢呋喃洗涤, 将此溶液在减压下浓缩后所得粗产品纯化得到 **16e** (67.6 mg, 收率: 66.2%)。

LCMS: Rt: 1.420 min; MS m/z (ESI): 631.8 [M+H].

第三步: (4-((3S, 4R)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-2-((1-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲醇 (**16f**) 的合成

室温下, 将 TFA (8.0 mL) 加入到 **16e** (595.8 mg, 1 mmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中, 室温搅拌 2 个小时, 在减压下浓缩后加入二氯甲烷 (12.0 mL), 在减压下浓缩带走多余三氟乙酸。减压浓缩, 所得粗品 **16f** 直接用于下一步反应。



LCMS: Rt: 0.750 min; MS m/z (ESI): 431.0 [M+H].

第四步: 1-((3S, 4R)-4-氟-3-((2-((1-((R)-1-甲基吡咯烷-3-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 (**016**) 的合成

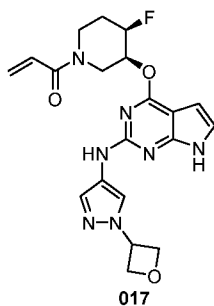
粗品 **16f** (0.11 mmol) 溶于丙酮 (6.0 ml) 和水 (4.0 mL) 的混合溶剂中, 用碳酸钾调节 pH 值到 10, 加热到 35 °C, 搅拌 16 个小时。反应液冷却至 0 °C, 然后将丙烯酰氯 (45 mg, 0.48 mmol) 溶解在丙酮 (1.0 mL) 中滴加到反应液中。滴加完毕后, 反应液过滤旋干。所得粗品用纯化 (Prep-HPLC (Boston Prime C18 150\*30mm\*5 $\mu$ m; A%: 水(含 0.225%FA); B%: ACN 15%-50%)) 得到目标产物 **016** (15.18 mg, 收率: 31%)。

LCMS: Rt: 3.617 min; MS m/z (ESI): 455.2 [M+H].

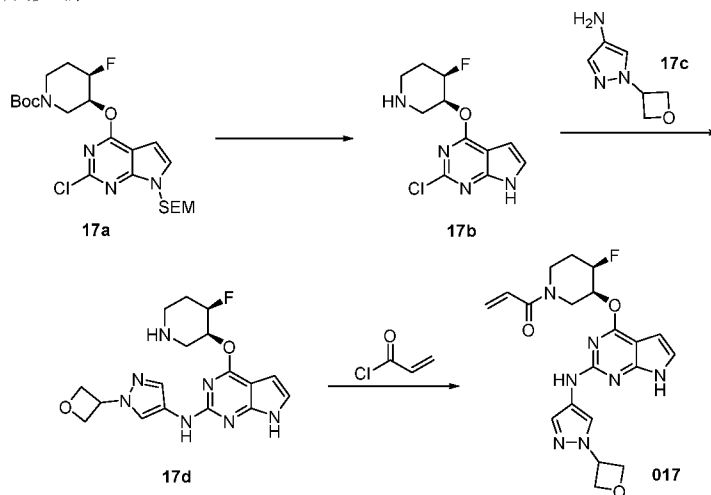
<sup>1</sup>H NMR (400M Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.32 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92-6.49 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.10-5.93 (m, 1H), 5.73-5.41 (m, 2H), 5.25-5.12 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.68-3.51 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H).

#### 实施例 17 化合物 **017** 的制备

1-((3S,4R)-4-氟-3-((2-((1-(氧杂环丁基-3-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



合成路线及具体合成步骤:



第一步: 2-氯-4-(((3S,4R)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (**17b**) 的合成

在 0 °C 下, 将三氟乙酸 (0.5 mL) 加入到 (3S,4R)-3-((2-氯-7-((2-三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 **17a** (180 mg, 0.359 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5.0 mL) 中, 反应液室温搅拌 16 小时, 减压浓缩, 得到的粗品加入到 DIPEA (1.0 mL) 的甲醇溶液 (5.0 mL) 中, 反应液在 30 °C 下搅拌反应 2 小时。溶液减压浓缩后纯化 (乙腈/0.1%三氟乙酸), 得到 **17b** (97.2 mg, 收率: 99%)。

LCMS: Rt: 0.757 min; MS m/z (ESI): 271.1 [M+H].

第二步: 4-(((3S,4R)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-N-(1-(氧杂环丁基-3-基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (**17d**) 的合成

在氮气保护下, 将 **17b** (97.2 mg, 0.359 mmol) 和 1-(氧杂环丁基-3-基)-1H-吡唑-4-胺 **17c**, 60.0 mg, 0.431 mmol 溶于 1,4-二氧六环 (10.0 mL), 然后在搅拌下, 加入 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (32.9 mg, 0.036 mmol), BINAP (22.4 mg, 0.036 mmol) 和碳酸铯 (292.4 mg, 0.897 mmol), 反应体系升温至 100 °C, 搅拌 16 小时后, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (60.0 mL) 洗涤。滤液减压浓缩所得粗品纯化得到 **17d** (45.5 mg, 收率: 33.9%)。

LCMS: Rt: 0.490 min; MS m/z (ESI): 374.4 [M+H].

第三步: 1-((3S,4R)-4-氟-3-((2-((1-(氧杂环丁基-3-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 (**017**) 的合成

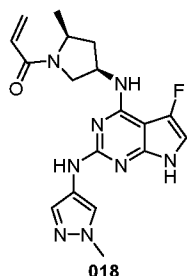
0 °C 搅拌下, 将 **17d** (45.5 mg, 0.122 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合液中, 加入磷酸钾 (64.7 mg, 0.305 mmol) 搅拌。丙烯酸酰 (13.3 mg, 0.146 mmol) 滴加到反应液中, 室温搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤液制备纯化 (Prep-HPLC (Boston Prime C18 150\*30mm\*5 $\mu$ m; A%: 水(含 0.225%FA); B%: ACN 22%-52%)) 得到 **017** (2.15 mg, 收率: 4.2%)。

LCMS: Rt: 5.527 min; MS m/z (ESI): 428.1 [M+H].

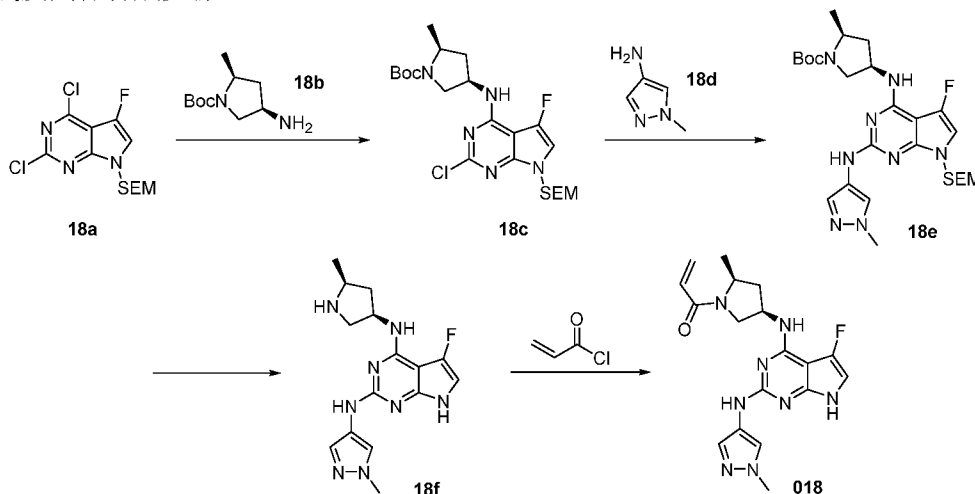
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.34 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.56-6.17 (m, 1H), 6.12-5.92 (m, 1H), 5.74-5.59 (m, 1H), 5.50-5.43 (m, 2H), 5.25-5.12 (m, 1H), 4.92-4.85 (m, 4H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.14-1.90 (m, 2H).

### 实施例 18 化合物 **018** 的制备

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



合成路线及具体合成步骤:



第一步: (2S, 4R)-4-((2-氯-5-氟-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)-2-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (**18c**) 的合成

将 2,4-二氯-5-氟-7-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 **18a** (300 mg, 0.98 mmol), (2S, 4R)-4-氨基-2-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **18b** (197 mg, 0.98 mmol) 加入到 DIPEA (287 mg, 2.25 mmol) 的异丙醇 (10.0 mL) 溶液内, 在 110°C 下搅拌 16 小时。加水(100.0 mL)终止反应, 乙酸乙酯 (100.0 mL \*2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗(100.0 mL), 有机相减压浓缩, 纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:10) 得到 **18c** (380 mg, 收率: 85%)。

LCMS: Rt: 1.997 min; MS m/z (ESI): 500.1 [M+H].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

第二步: (2S, 4R)-4-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-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)-2-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (**18e**) 的合成

室温在氮气保护下, 将 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (84.2 mg, 0.092 mmol), BINAP (57.2 mg, 0.092 mmol) 加入到 **18c** (480 mg, 0.92 mmol), 1-甲基-1H-吡唑-4-胺 **18d** (116 mg, 1.19 mmol) 和碳酸铯 (749 mg, 2.3 mmol) 的 1,4-二氧六

环 (20.0 mL) 溶液中, 反应升温至 120 °C 搅拌过夜, 冷却至室温后过滤。反应液减压浓缩后纯化 (乙酸乙酯:石油醚 =1:1) 得到 **18e** (480 mg, 收率: 93%)。

LCMS: Rt: 1.650 min; MS m/z (ESI): 561.2 [M+H].

第三步: 5-氟-N<sup>2</sup>-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N<sup>4</sup>-((3R, 5S)-5-甲基吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (**18f**) 的合成

室温下将 **18e** (480 mg, 0.85 mmol) 加入到三氟乙酸 (3.0 mL) 的二氯甲烷溶液 (6.0 mL) 中, 反应液在 0 °C 搅拌 6 小时。反应液用饱和碳酸氢钠 (50.0 ml) 淬灭, 用乙酸乙酯(20.0 mL \*2)萃取, 有机相减压浓缩, 粗品未经纯化加入到 LiOH (522mg, 12.7 mmol) 的四氢呋喃/水溶液 (4.0 mL/ 1.0 mL) 中, 反应液 25 °C 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 过反相得到中间体 **18f** (80 mg, 收率: 28%)。

LCMS: Rt: 1.07 min; MS m/z (ESI): 331.2 [M+H].

第四步: 1-((2S, 4R)-4-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (**018**) 的合成

将 **18f** (80 mg, 0.24 mmol) 溶解在四氢呋喃 (6.0 mL) 和水 (2.0 mL) 的混合液中, 加入磷酸钾 (127.0 mg, 0.60 mmol) 搅拌, 将丙烯酰氯 (30.5 mg, 0.34 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液逐滴滴加进去, 25 °C 下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩后经 Prep-HPLC (乙腈/水/1%TFA) 纯化得到 **018** (15.7 mg, 收率: 17.0%)。

LCMS: Rt: 6.327 min; MS m/z (ESI): 385.1 [M+H].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.68-6.53 (m, 3H), 6.15 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.22-4.05 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.48-3.25 (m, 1H), 2.55-2.42(m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

生物学活性及相关性质测试例

#### 测试实施例 1: BTK 激酶活性抑制实验

实验原理: BTK 激酶与化合物共同孵育后, 在 ATP 的作用下与底物反应。使用 Promega 公司的 ADP-GLO 检测试剂盒对反应产生的 ADP 进行定量, 从而反映酶活性。

实验仪器: Labcyte 公司 Echo650 移液系统; Perkin Elmer 公司 Envision 酶标仪; Eppendorf 公司 5810 离心机。

实验材料:

试剂	品牌	货号
Tris hydrochloride 溶液	Sigma	T2663
BRIJ 35 detergent (10%)	Merck	203728
MgCl <sub>2</sub> 溶液	Sigma	M1028
ADP-Glo 激酶检测试剂盒	Promega	V9102
BTK	Carna bioscience	08-180
Poly (4:1 Glu, Tyr)	Sigma	P0275
384 孔板	Perkin Elmer	6007290

实验方法: 用 Echo 移液系统将待测化合物转移至 384 孔板中, 并且加入 2μL/孔的 BTK, 孵育 30 分钟。然后加入 3μL/孔的底物 Poly(4:1 Glu, Tyr)和 ATP 的混合溶液, 启动酶反应。化合物终浓度分别从 3 μM 或 300nM 或 100nM 起始, 3 倍稀释。反应中酶的终浓度为 1.7ng/孔, ATP 终浓度为 36μM, 底物的终浓度为 0.1mg/mL。反应 1 小时后, 加入 5μL/孔 ADP-GLO 试剂, 孵育 40 分钟。然后加入 10μL/孔激酶反应检测试剂, 孵育 30 分钟。用 Envision 酶标仪读取荧光信号, 并计算抑制率、半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。

本发明化合物的生物活性通过以上的试验进行测定, 测得的 IC<sub>50</sub> 值见下表 1。

表 1 实施例化合物对 BTK 激酶活性抑制的 IC<sub>50</sub>

实施例化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)	实施例化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)
001	6.53	010	3.92
002	7.41	011	5.35
003	3.26	012	9.07
004	3.83	013	4.00
005	4.83	014	0.97
006	6.60	015	2.14
007	1.77	016	1.90
008	2.48	017	3.63
009	3.43	018	1.39

### 测试实施例 2: JAK3 激酶活性抑制实验

实验原理: JAK3 激酶与化合物共同孵育后, 在 ATP 的作用下与底物反应。使用 Promega 公司的 ADP-GLO 检测试剂盒对反应产生的 ADP 进行定量, 从而反映酶活性。

实验仪器:

Labcyte 公司 Echo650 移液系统

Perkin Elmer 公司 Envision 酶标仪

Eppendorf 公司 5810 离心机。

实验材料:

试剂	品牌	货号
Tris hydrochloride 溶液	Sigma	T2663
BRIJ 35 detergent (10%)	Merck	203728
MgCl <sub>2</sub> 溶液	Sigma	M1028
ADP-Glo 激酶检测试剂盒	Promega	V9102
JAK3	Carna bioscience	08-046
Poly (4:1 Glu, Tyr)	Sigma	P0275
384 孔板	Perkin Elmer	6007290

实验方法:

用 Echo 移液系统将待测化合物转移至 384 孔板中, 并且加入 2 μL/孔的 JAK3, 孵育 30 分钟。然后加入 3 μL/孔的底物 Poly(4:1 Glu, Tyr)和 ATP 的混合溶液, 启动酶反应。化合物终浓度分别从 3 μM 或 300nM 或 100nM 起始, 3 倍稀释。反应中酶的终浓度为 1.9ng/孔, ATP 终浓度为 36μM, 底物的终浓度为 0.1mg/mL。反应 1 小时后, 加入 5 μL/孔 ADP-GLO 试剂, 孵育 40 分钟。然后加入 10 μL/孔激酶反应检测试剂, 孵育 30 分钟。用 Envision 酶标仪读取荧光信号, 并计算抑制率、半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。

本发明化合物的生物活性通过以上的试验进行测定, 测得的 IC<sub>50</sub> 值见下表 2。

表 2 本发明化合物对 JAK3 激酶活性抑制的 IC<sub>50</sub>

实施例化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)	实施例化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)
001	1.66	010	1.27
002	0.61	011	7.23
003	0.55	012	1.74

004	1.36	013	0.58
005	1.41	014	0.51
006	4.74	015	0.25
007	1.48	016	0.89
008	3.04	017	0.84
009	1.81	018	0.46

### 测试实施例 3: 对 Ramos 细胞中 BTK 磷酸化的抑制作用

实验原理: 将 Ramos 细胞与化合物和刺激剂孵育后, 使用 Cisbio 公司的 BTK 磷酸化检测试剂盒, 通过均相时间分辨荧光(HTRF)的方法检测荧光能量的转移, 从而反映对磷酸化的抑制作用。

实验仪器:

仪器	品牌	型号
生物安全柜	ESCO	CLASSII BSC
离心机	Eppendorf	5810
CO <sub>2</sub> 培养箱	ESCO	CCL-170B-8
细胞计数仪	CountStar	IC1000
Envision	Perkin Elmer	/

实验材料:

试剂	提供商	货号
RPMI-1640 培养基	GIBCO	A10491-01
灭活胎牛血清(HI-FBS)	GIBCO	10100147
HBSS 溶液	GIBCO	14025-092
anti-human IgM 抗体	Jackson Immuno	109-006-129
BTK phospho-Y223 HTRF 检测试剂盒	Cisbio	63ADK017PEH
384 孔板	Perkin Elmer	6007680
Ramos	ATCC	CRL-1596

实验方法:

用 Echo 移液系统将待测化合物转移至 384 孔板中, 将 Ramos 细胞密度调整为  $1 \times 10^7$  细胞/mL, 加入  $10 \mu\text{L}$ /孔细胞悬液, 在  $37^\circ\text{C}$ , 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中孵育 1 小时。然后加入  $5 \mu\text{L}$ /孔的刺激剂 anti-human IgM 抗体, 刺激剂终浓度为  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 孵育 10 分钟。化合物终浓度为  $1 \mu\text{M}$  起始, 4 倍稀释。加入  $5 \mu\text{L}$ /孔的细胞裂解液, 室温孵育 30 分钟。使用 Cisbio 公司的 BTK phospho-Y223 试剂盒对 BTK 的磷酸化程度进行检测, 最终在 Envision 酶标仪上读取发射光 665nm 和 615nm 下的荧光信号, 计算抑制率和半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>)。

本发明化合物的生物活性通过以上的试验进行测定, 测得的 IC<sub>50</sub> 值见下表 3。

表 3 本发明化合物对 Ramos 细胞中 BTK 磷酸化抑制活性

实施例化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)	实施例化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)
001	23.76	010	53.49

002	62.24	011	5.04
003	2.63	012	6.15
004	5.07	013	10.85
005	10.90	014	2.02
006	11.34	015	17.89
007	2.39	016	4.23
008	5.78	017	9.66
009	5.73	018	4.01

#### 测试实施例 4：对 CTLL-2 细胞中 STAT5 磷酸化的抑制作用

实验原理：此实验是评价化合物对 JAK3 下游底物 STAT5 磷酸化的影响。将 CTLL-2 细胞与化合物和刺激剂孵育后，使用 Perkin Elmer 公司的 p-STAT5 (Tyr694/699) 检测试剂盒，通过时间分辨荧光的方法检测供体微珠和受体微珠之间的荧光能量转移，从而反映对磷酸化的抑制作用。

实验仪器：

仪器	品牌	型号
生物安全柜	Thermo Scientific	1300 Series A2
离心机	Eppendorf	5702
CO <sub>2</sub> 培养箱	Thermo Scientific	371
细胞计数仪	Invitrogen	C10281
Envision	Perkin Elmer	/
Echo	Labcyte	655

实验材料：

试剂	品牌	货号
胎牛血清 (FBS)	GIBCO	10099-141
二甲基亚砜 (DMSO)	Sigma	D8418-1L
IL-2	R&D	402-ML-020
CTLL-2	ATCC	TIB-214
AlphaLISA SureFire Ultra p-STAT5 (Tyr694/699) 检测试剂盒	Perkin Elmer	ALSU-PST5-B500

实验方法：

将 CTLL-2 细胞种在 384 孔板中， $1.5 \times 10^4$  细胞/15 $\mu$ l/孔，用 Echo 将化合物转移至 384 孔板中，在 37°C，5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中孵育 30 分钟。然后加入 5  $\mu$ L/孔的刺激剂 IL-2，终浓度为 1 ng/mL，孵育 30 分钟。化合物终浓度从 3  $\mu$ M 起始，3 倍稀释。加入 5  $\mu$ L/孔细胞裂解液，室温孵育 10 分钟。用 Perkin Elmer 公司的 AlphaLISA p-STAT5 (Tyr694/699) 检测试剂盒对 STAT5 的磷酸化程度进行检测，最终在 Envision 酶标仪上读取 AlphaLISA 信号，计算抑制率和半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>)。

本发明化合物的生物活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC<sub>50</sub> 值见下表 4。

表 4 本发明化合物对 CTLL-2 细胞中 STAT5 磷酸化的抑制活性

实施例化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)	实施例化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)
----------	-----------------------	----------	-----------------------

001	11.31	009	46.85
003	19.85	010	143.82
004	44.57	012	13.29
005	18.03	013	17.20
006	13.92	015	47.08
007	185.27	017	76.98
008	200.28	018	27.20

#### 测试实施例 5：对小鼠脾脏中 BTK 靶点的占据

实验原理：此实验是评价化合物在小鼠脾脏中对 BTK 靶点的占据。将冷冻的脾脏样品匀浆，然后与带生物素标记的探针化合物孵育，化合物未占据的 BTK 蛋白与探针结合，化合物已经占据的 BTK 蛋白则不能与探针结合，通过 ELISA 方法检测，从而反映化合物对 BTK 靶点的占据。

实验仪器：

仪器	品牌	型号
离心机	Eppendorf	5810
离心机	Eppendorf	5430R
组织研磨仪	美壁	LD48
Envision	Perkin Elmer	/

实验材料：

试剂	品牌	货号
Anti-BTK 抗体	Cell signal	8547S
链霉亲和素包被板	R&D Systems	CP004
CNX-500	MCE	HY-100338
ELISA 显色液	R&D Systems	DY999
ELISA 终止液	R&D Systems	DY994
RIPA 裂解液	Sigma	R0278
Anti-rabbit IgG 抗体	Cell signal	7074S
BCA Protein Assay 试剂盒	Pierce	23225

实验方法：

使用 C57BL/6N 雌性小鼠，将待测化合物配制在 2% Tween80 /0.5% methycellulose 溶液中灌胃给药，剂量为 10mg/kg，给药后 0.5h 或者 24 小时后取脾脏保存于干冰中。将冷冻的脾脏样品匀浆并用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度。将蛋白浓度调整一致后的脾脏匀浆液与探针化合物 CNX-500 孵育 1 小时，CNX-500 终浓度为 1 $\mu$ M。然后转移 100 $\mu$ L/孔至链霉亲和素包被板中孵育过夜。弃上清并清洗，加入 anti-BTK 抗体孵育 2 小时。弃上清并清洗，加入 HRP 标记的 Anti-rabbit IgG 抗体，孵育 1 小时。弃上清并清洗，用显色液显色 10-15 分钟，终止反应后，使用 Envision 在波长 450nm 下读取吸光度值。计算占据比率，占据比率计算公式为：

$$\text{占据比率(\%)} = \left[ \frac{\text{信号}_{\max} - \text{信号}_{\text{待测化合物}}}{\text{信号}_{\max} - \text{信号}_{\min}} \right] \times 100$$

其中:

信号<sub>max</sub>表示: 对照组样品加入探针化合物后产生的信号;

信号<sub>min</sub>表示: 对照组样品不加探针化合物后产生的信号;

信号<sub>待测化合物</sub>表示: 给待测化合物的样品加入探针化合物后产生的信号。

实验结果如表 5 所示。

表 5 本发明化合物对小鼠脾脏中 BTK 靶点的占据

化合物编号	剂量	BTK 占据	
		时间点	占据比率
009	10mpk	0.5h	100%
		24h	43%

#### 测试实施例 6: 对小鼠全血中 IL-2 诱导的 STAT5 磷酸化的抑制作用

实验原理: 此实验是评价化合物对 JAK3 下游底物 STAT5 磷酸化的影响。小鼠口服给药后取全血, 加入刺激剂 IL-2 孵育 15 分钟, 通过流式细胞技术检测淋巴细胞中 STAT5 磷酸化水平, 从而反映化合物对 JAK3 靶点的抑制作用。

实验仪器:

仪器	品牌	型号
生物安全柜	ESCO	CLASSII BSC
离心机	Eppendorf	5810
CO <sub>2</sub> 培养箱	ESCO	CCL-170B-8
Flow cytometer	BD Biosciences	Canto II
-4℃ 冷藏箱	海尔	HYC-650

实验材料:

试剂	品牌	货号
AF647 Mouse Anti-pStat5 抗体	BD Biosciences	562076
BV 421 anti-mouse CD8 抗体	Biolegend	100738
BV421 Anti-Mouse CD3 抗体	BD Biosciences	740014
FITC Anti-Mouse CD4 抗体	BD Biosciences	553047
IL-2	R&D	402-ML-020
小鼠 Fc 封闭抗体	Biolegend	156603
裂解固定液	BD Biosciences	558049
细胞染色液	Biolegend	420201
96 孔板	Corning	3799
Perm Buffer III	BD Biosciences	558050



96 孔深孔板	Axygen	P-96-450V-C
---------	--------	-------------

实验方法:

使用 C57BL/6N 雌性小鼠, 将待测化合物配制在 2% Tween80 /0.5% methycellulose 溶液中, 灌胃给药, 剂量为 10mg/kg, 给药 0.5 小时后取全血置于肝素钠抗凝管中。将全血 80 $\mu$ L/孔种于 96 孔板中, 加入小鼠 Fc 封闭抗体, 然后再加入检测抗体 5 $\mu$ L/孔, 不同批次实验中检测抗体为 CD8 抗体或者 CD3 抗体/CD4 抗体混合液。加入 10 $\mu$ L/孔刺激剂 IL-2, 孵育 15 分钟, 刺激剂终浓度为 200ng/mL。将全血转移 60 $\mu$ L/孔至 96 孔深孔板中, 并加入裂解固定液 350 $\mu$ L/孔, 孵育 10 分钟。离心弃上清后, 将细胞重悬于 100 $\mu$ L/孔 Perm Buffer III, 孵育 30 分钟。离心弃上清, 加入 pSTAT5 抗体 50 $\mu$ L/孔, 孵育 30 分钟。离心弃上清后, 将细胞重悬于染色液中, 用流式细胞仪检测 pSTAT5 的信号, 并计算抑制率。抑制率计算公式为:

$$\text{抑制率}(\%) = \left[ \frac{\text{信号}_{\max} - \text{信号}_{\text{待测化合物}}}{\text{信号}_{\max} - \text{信号}_{\min}} \right] \times 100$$

其中:

信号<sub>max</sub>表示: 对照组样品加入刺激剂 IL-2 后产生的信号;

信号<sub>min</sub>表示: 对照组样品不加刺激剂 IL-2 后产生的信号;

信号<sub>待测化合物</sub>表示: 给待测化合物的样品加入刺激剂 IL-2 后产生的信号。

实验结果如表 6 所示。

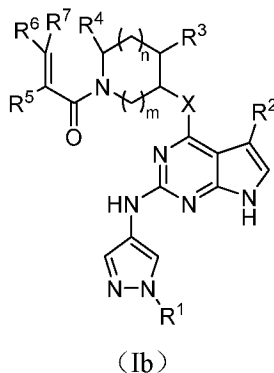
表 6 本发明化合物对小鼠全血中 IL-2 诱导的 STAT5 磷酸化的抑制作用

化合物编号	剂量	对 STAT5 磷酸化的抑制作用	
		时间点	抑制率
009	10mpk	0.5h	54%

以上, 对本发明的实施方式进行了说明。但是, 本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内, 所做的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。

## 权利要求书

1、式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐：



X 选自 O 或 NH；

R<sup>1</sup> 选自 H 或任选被 R<sup>a</sup> 取代的以下基团：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基、3-14 元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；

R<sup>a</sup> 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO<sub>2</sub> 或任选被 R<sup>b</sup> 取代的下列基团：NH<sub>2</sub>、SH、S(O)NH<sub>2</sub>、S(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、P(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基、3-14 元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基氧基、3-14 元杂环基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基或 5-10 元杂芳基氧基；

R<sup>b</sup> 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、=O、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、SH、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基、3-14 元杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基氧基、3-14 元杂环基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基或 5-10 元杂芳基氧基；

R<sup>2</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基或苯基，所述 C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基或苯基任选被 R<sup>d</sup> 取代；

R<sup>d</sup> 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN 或任选被选自 F、Cl、Br、I、OH 的基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；

R<sup>3</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I 或任选被选自 F、Cl、Br、I、OH 的基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基；

R<sup>4</sup> 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN 或任选被 R<sup>c</sup> 取代的以下基团：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基；

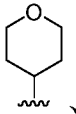
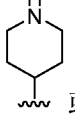
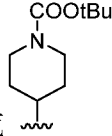
R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN 或任选被 R<sup>c</sup> 取代的以下基团：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基或 3-10 元杂环基；

R<sup>c</sup>、R<sup>e</sup> 独立地选自 F、Cl、Br、I、OH；

n 选自 0 或 1；

m 选自 1 或 2；

条件是：当 R<sup>2</sup>=Cl 时，X=O、n=1 且 R<sup>1</sup> 不为甲基或环丙基；当 R<sup>2</sup>=H 时，X=O 且 R<sup>1</sup> 不为乙

基、 $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、环丙基、、 或  ;当  $\text{R}^2=\text{F}$  时,  $\text{R}^1$  不为乙基或  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 。

2、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, X 选自 NH。

3、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,  $\text{R}^1$  选自 H 或任选被  $\text{R}^a$  取代的以下基团:  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  芳基或 5-10 元杂芳基。

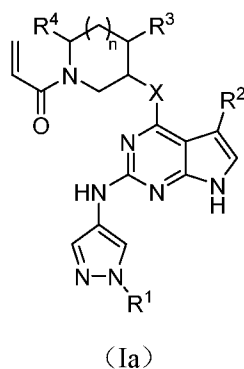
4、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,  $\text{R}^1$  选自  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基或 3-10 元杂环基, 所述  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基或 3-10 元杂环基任选被  $\text{R}^a$  取代。

5、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,  $\text{R}^2$  选自  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  环烷基或苯基, 所述  $\text{C}_3\text{-C}_{14}$  环烷基或苯基任选被  $\text{R}^d$  取代。

6、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,  $\text{R}^2$  选自环丙基或苯基, 所述环丙基或苯基任选被  $\text{R}^d$  取代。

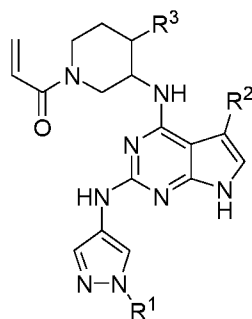
7、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于,  $\text{R}^2$  选自 H、F、Cl、Br 或 I。

8、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐选自式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐:



其中: X、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  和 n 如权利要求 1 中所定义。

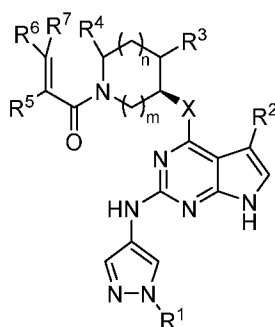
9、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐选自式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  如权利要求 1 中所定义。

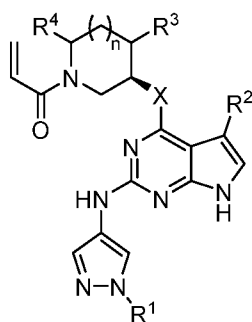
10、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐选自式 (IIb) 化合物或其药学上可接受的盐：



(IIb)

其中： $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、 $m$  和  $n$  如权利要求 1 中所定义。

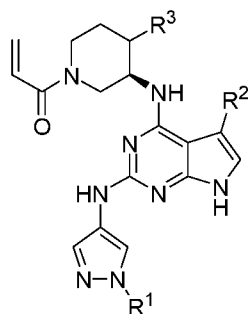
11、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐选自式 (IIa) 化合物或其药学上可接受的盐：



(IIa)

其中， $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $n$  如权利要求 1 中所定义。

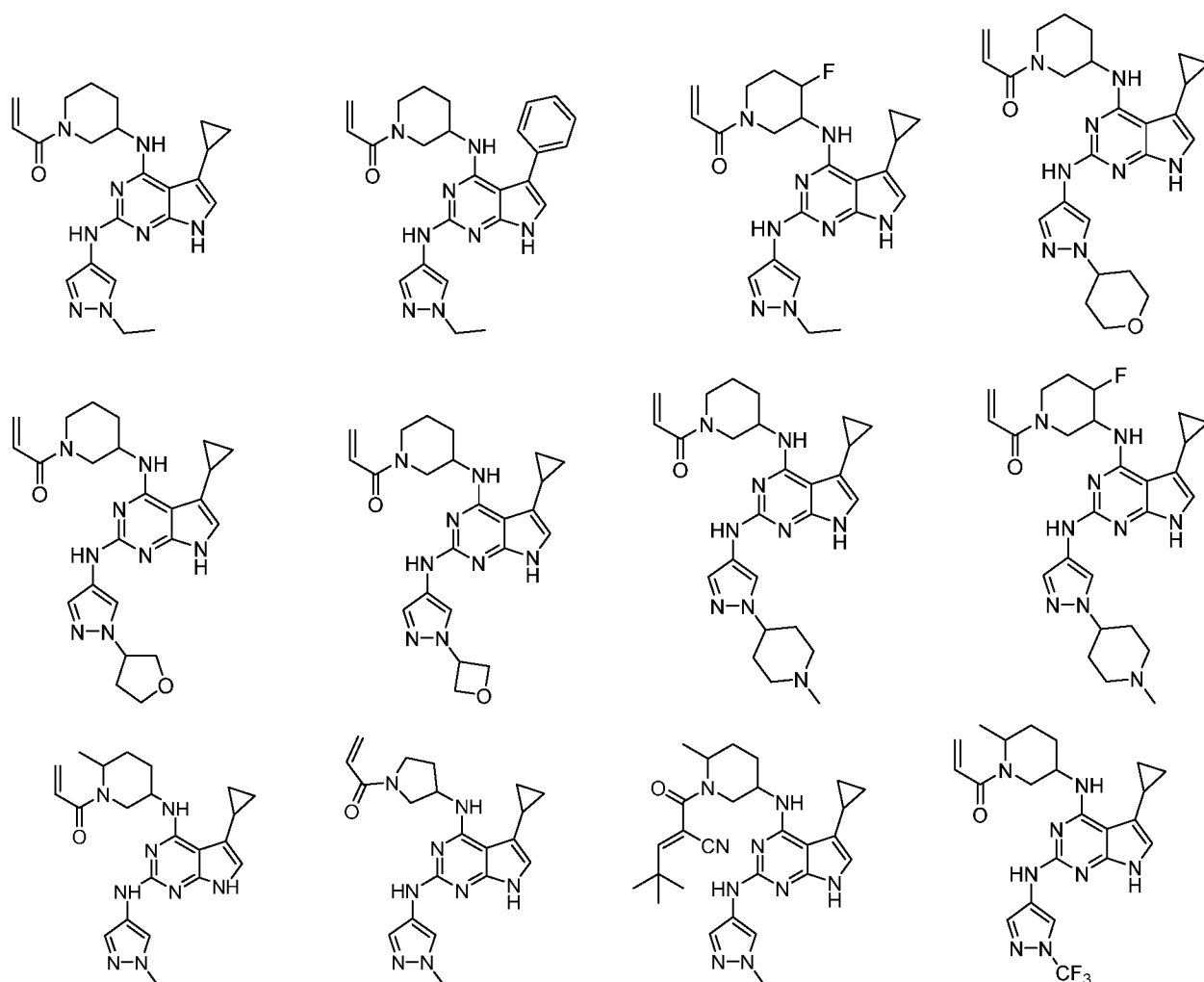
12、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐选自式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐：

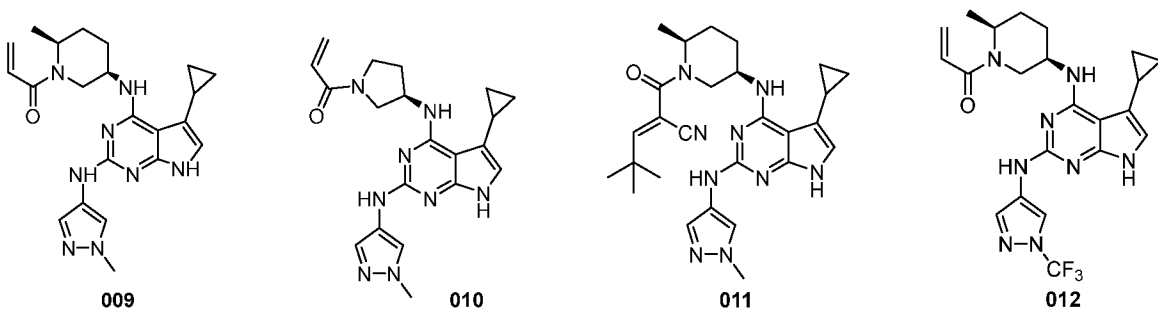
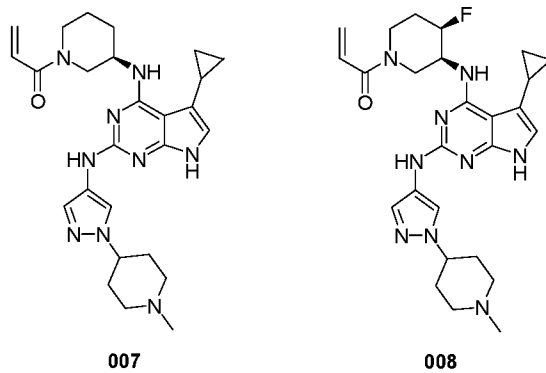
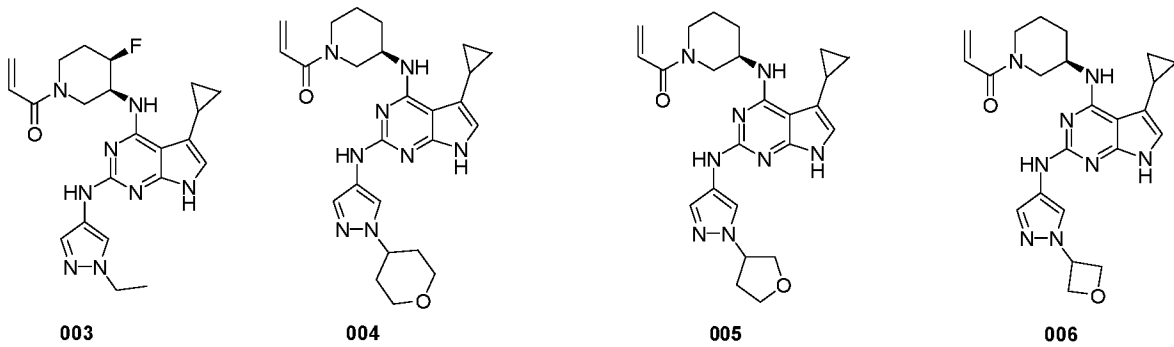
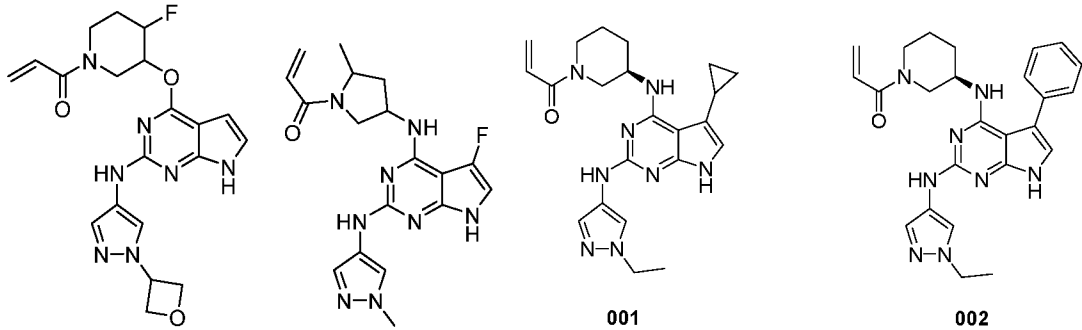
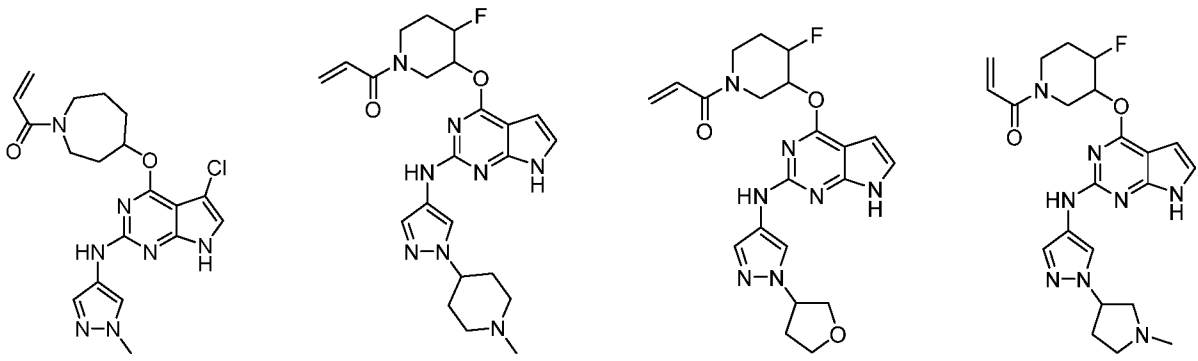


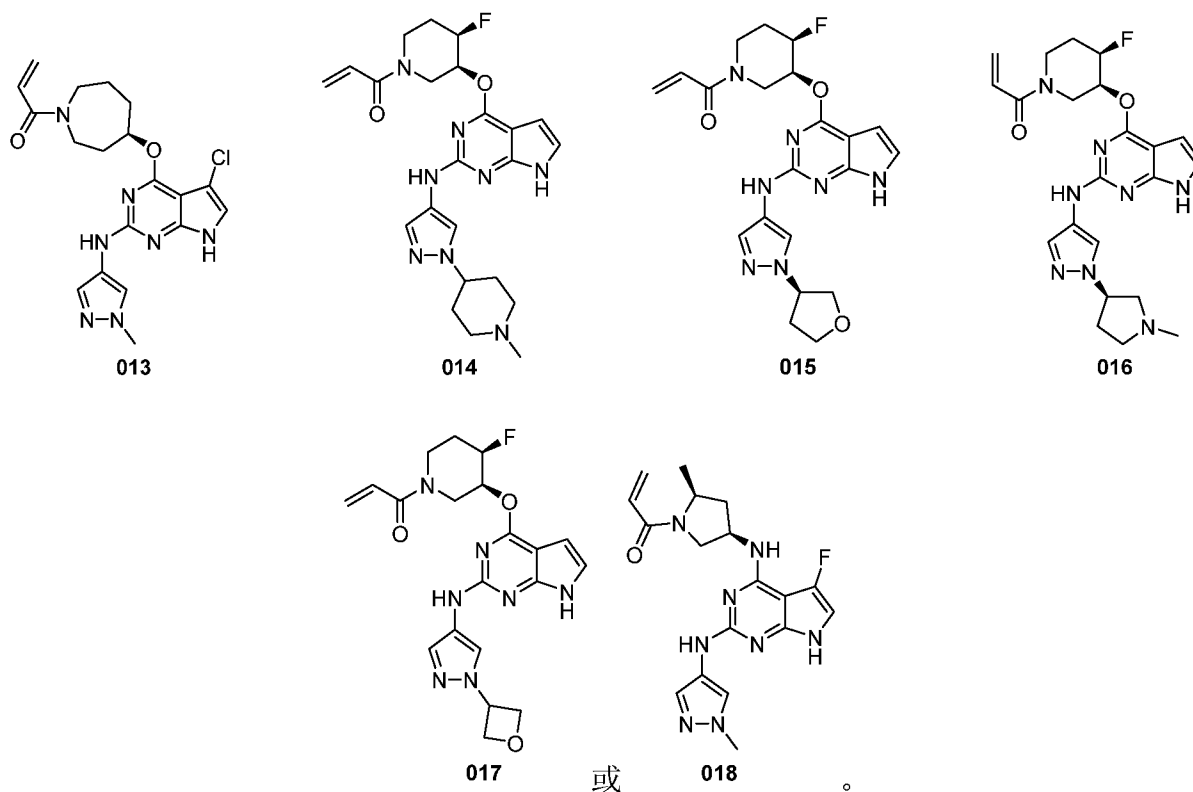
(II)

其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  如权利要求 1 中所定义。

13、根据权利要求 1 所述的式 (Ib) 所示化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，其中化合物选自如下结构之一：







14、一种药物组合物，所述组合物包含权利要求 1 至 13 任一项的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料。

15、权利要求 1 至 13 任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或者治疗 Janus 激酶(JAK)和/或布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)相关性疾病的药物中的用途。

16、根据权利要求 15 所述用途，所述的 Janus 激酶(JAK)和/或布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)相关性疾病为肿瘤或自身免疫性疾病。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/073081

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D487/-, A61K31/-, A61P35/-, A61P37/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, WPI, EPODOC, STN(REGISTRY, CAPLUS): 吡咯并嘧啶, 嘧啶并吡咯, 吡咯并[2, 3-d]嘧啶, 激酶抑制剂, JAK, BTK, JAK3, pyrrolo[2, 3-d]pyrimidiny1, pyrrolopyrimidiny1, kinase, inhibitor, structural formula search		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019132562 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 July 2019 (2019-07-04) description pages 4-9, embodiments 1-10, 12-20, 22-28, 30, 33, 35-36, experiments 1-2	1-16
X	WO 2019132560 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 July 2019 (2019-07-04) description pages 4-6, embodiments 1-12, experiments 1-2	1-16
X	WO 2019132561 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 July 2019 (2019-07-04) description pages 4-6, embodiments 1-11, experiments 1-2	1-16
X	CN 109311896 A (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 05 February 2019 (2019-02-05) claims 1-14, embodiments 1-193, experiment 1	1-16
A	CN 103748096 A (ACEA BIOSCIENCES, INC.) 23 April 2014 (2014-04-23) description, paragraphs 0006-0021, pages 34-40, compounds 1-36, biology embodiments B-E	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>01 April 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>20 April 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2021/073081**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102482277 A (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 30 May 2012 (2012-05-30) claims 26, 78-88, tables 1, 6, embodiment 6	1-16
A	CN 103814030 A (PFIZER INC.) 21 May 2014 (2014-05-21) claims 1-23, embodiments 1-117, tables 1-3	1-16
A	WO 2018184206 A1 (ACEA THERAPEUTICS, INC.) 11 October 2018 (2018-10-11) abstract, description page 3, table 1	1-16

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/073081**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019132562	A1	04 July 2019	KR	20190080803	A	08 July 2019
				AU	2018394997	B2	04 February 2021
				IL	275207	D0	30 July 2020
				CL	2020001752	A1	27 November 2020
				PE	20201146	A1	26 October 2020
				CA	3084962	A1	04 July 2019
				CN	111527091	A	11 August 2020
				EP	3733673	A1	04 November 2020
				US	2020308177	A1	01 October 2020
				EC	SP20035590	A	31 July 2020
				AU	2018394997	A1	11 June 2020
				SG	CN 11202004917	A	29 June 2020
					U		
					CO	2020007162	A2
WO	2019132560	A1	04 July 2019	AU	2018394995	A1	25 June 2020
				EC	SP20035222	A	31 July 2020
				CL	2020001754	A1	27 November 2020
				BR	112020013164	A2	01 December 2020
				KR	20190080540	A	08 July 2019
				EP	3733671	A1	04 November 2020
				CN	111491934	A	04 August 2020
				CA	3084777	A1	04 July 2019
				SG	11202004918 X	A	29 June 2020
				US	2020299298	A1	24 September 2020
WO	2019132561	A1	04 July 2019	WO	2019132561	A8	11 June 2020
				SG	11202004916 Y	A	29 June 2020
				EC	SP20035588	A	31 July 2020
				CL	2020001749	A1	06 November 2020
				CN	111527088	A	11 August 2020
				BR	112020013237	A2	01 December 2020
				CO	2020007156	A2	19 June 2020
				EP	3733674	A1	04 November 2020
				KR	20190080541	A	08 July 2019
				CA	3085160	A1	04 July 2019
				AU	2018394996	A2	16 July 2020
AU	2018394996	A1	25 June 2020				
CN	109311896	A	05 February 2019	EP	3478687	A1	08 May 2019
				CO	2018013293	A2	14 December 2018
				CL	2018003511	A1	05 April 2019
				JP	2020143162	A	10 September 2020
				WO	2018004306	A1	04 January 2018
				AU	2017287762	B2	26 September 2019
				BR	112018074621	A2	06 March 2019
				US	2020317673	A1	08 October 2020
				DO	P2018000275	A	31 October 2018
				PE	20190811	A1	13 June 2019
				SG	11201811470 P	A	30 January 2019
				PH	12018502507	A1	08 July 2019
				EC	SP18093777	A	31 December 2018
				KR	20180003472	A	09 January 2018

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/073081**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				JP	2019519579	A	11 July 2019
				AU	2017287762	C1	23 April 2020
				ZA	201808431	B	27 May 2020
				EP	3478687	A4	19 February 2020
				RU	2714206	C1	13 February 2020
				IL	263306	D0	31 December 2018
				CA	3025636	A1	04 January 2018
				AU	2017287762	A1	13 December 2018
				NZ	748746	A	28 August 2020
				MX	2018016287	A	20 May 2019
CN	103748096	A	23 April 2014	JP	6215938	B2	18 October 2017
				EP	2880035	B9	17 May 2017
				EP	3170825	B1	10 April 2019
				AU	2013300106	B2	30 November 2017
				CA	2881275	C	20 October 2020
				HK	1210471	A1	22 April 2016
				HR	P20170311	T1	21 April 2017
				MX	2015001715	A	06 July 2015
				KR	102181365	B1	23 November 2020
				CN	107266453	B	07 February 2020
				ES	2618007	T3	20 June 2017
				RU	2645672	C2	27 February 2018
				JP	2017061581	A	30 March 2017
				CN	107266453	A	20 October 2017
				EP	2880035	B1	07 December 2016
				LT	2880035	T	27 March 2017
				AU	2013300106	A1	19 February 2015
				WO	2014025486	A1	13 February 2014
				ES	2733576	T3	02 December 2019
				RU	2018104702	A	22 February 2019
				SG	11201500872 S	A	30 March 2015
				CA	2881275	A1	13 February 2014
				HU	E031955	T2	28 August 2017
				RU	2015107831	A	27 September 2016
				KR	20150068949	A	22 June 2015
				EP	3170825	A1	24 May 2017
				NZ	629807	A	28 April 2017
				IN	914DEN2015	A	12 June 2015
				DK	2880035	T3	06 March 2017
				PT	2880035	T	10 March 2017
				EP	2880035	A1	10 June 2015
				BR	112015002709	A2	04 July 2017
				JP	2015524468	A	24 August 2015
				CN	103748096	B	20 October 2017
				CY	1120844	T1	11 December 2019
				MX	361992	B	19 December 2018
CN	102482277	A	30 May 2012	IL	216140	A	29 March 2018
				IL	216140	D0	31 January 2012
				EP	2440559	A4	21 November 2012
				ES	2659725	T3	19 March 2018

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/073081**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 2440559 A2	18 April 2012
		US 2012094999 A1	19 April 2012
		WO 2010129053 A3	24 March 2011
		US 2019040065 A1	07 February 2019
		WO 2010129053 A2	11 November 2010
		JP 5918693 B2	18 May 2016
		KR 101705158 B1	09 February 2017
		JP 2012526113 A	25 October 2012
		KR 20120047208 A	11 May 2012
		EP 2440559 B1	10 January 2018
		WO 2010129053 A8	15 December 2011
		CN 102482277 B	19 September 2017
		CA 2760794 C	25 July 2017
		US 9908884 B2	06 March 2018
		CA 2760794 A1	11 November 2010
<hr/>			
CN 103814030 A	21 May 2014	TN 2014000115 A1	01 July 2015
		NI 201400023 A	01 October 2014
		WO 2013042006 A1	28 March 2013
		US 2013079324 A1	28 March 2013
		UY 34342 A	30 April 2013
		CL 2014002726 A1	13 February 2015
		CL 2014000566 A1	10 October 2014
		DO P2014000055 A	15 May 2014
		AP 2014007475 A0	28 February 2014
		EA 201490673 A1	30 June 2014
		JP 5914667 B2	11 May 2016
		MD 20140023 A2	30 June 2014
		AR 088760 A1	02 July 2014
		TW 201313723 A	01 April 2013
		TW I492946 B	21 July 2015
		US 2015203502 A1	23 July 2015
		CA 2847540 C	17 May 2016
		EP 2758402 A1	30 July 2014
		BR 112014006840 A2	04 April 2017
		ES 2575710 T9	17 October 2016
		UA 110259 C2	10 December 2015
		JP 2014526549 A	06 October 2014
		PE 20141228 A1	01 October 2014
		AP 201407475 A0	28 February 2014
		EP 2758402 B9	14 September 2016
		IL 231592 D0	28 May 2014
		AU 2012311184 A1	06 March 2014
		SG 2014014450 A	26 September 2014
		CO 6910196 A2	31 March 2014
		CR 20140132 A	16 May 2014
		AP 201407475 D0	28 February 2014
		EP 2758402 B1	27 April 2016
		MX 2014003501 A	22 July 2014
		CA 2847540 A1	28 March 2013
		ES 2575710 T3	30 June 2016

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/073081**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				KR	20140059246	A	15 May 2014
				US	9040547	B2	26 May 2015
				MA	35451	B1	01 September 2014
WO	2018184206	A1	11 October 2018	CN	111212837	A	29 May 2020
				TW	201841641	A	01 December 2018
				JP	2020516682	A	11 June 2020
				EP	3606925	A1	12 February 2020
				CA	3059072	A1	11 October 2018
				AU	2017408099	A2	14 November 2019
				AU	2017408099	A1	07 November 2019
				BR	112019020840	A2	28 April 2020

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/073081

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																										
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D487/-, A61K31/-, A61P35/-, A61P37/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, WPI, EPDOC, STN(REGISTRY, CAPLUS):吡咯并嘧啶, 嘧啶并吡咯, 吡咯并[2,3-d]嘧啶, 激酶抑制剂, JAK, BTK, JAK3, pyrrolo[2,3-d]pyrimidinyl, pyrrolopyrimidinyl, kinase, inhibitor, 结构式检索</p>																										
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019132562 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 说明书第4-9页, 实施例1-10、12-20、22-28、30、33、35-36, 实验例1-2</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019132560 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 说明书第4-6页, 实施例1-12, 实验例1-2</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019132561 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 说明书第4-6页, 实施例1-11, 实验例1-2</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 109311896 A (株式会社大熊制药) 2019年 2月 5日 (2019 - 02 - 05) 权利要求1-14, 实施例1-193, 实验例1</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103748096 A (美国艾森生物科学公司) 2014年 4月 23日 (2014 - 04 - 23) 说明书第0006-0021段, 第34-40页化合物1-36, 生物学实施例B-E</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102482277 A (达纳-法伯癌症研究所有限公司) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 权利要求26、78-88, 表1、6, 实施例6</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103814030 A (辉瑞大药厂) 2014年 5月 21日 (2014 - 05 - 21) 权利要求1-23, 实施例1-117, 表1-3</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2019132562 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 说明书第4-9页, 实施例1-10、12-20、22-28、30、33、35-36, 实验例1-2	1-16	X	WO 2019132560 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 说明书第4-6页, 实施例1-12, 实验例1-2	1-16	X	WO 2019132561 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 说明书第4-6页, 实施例1-11, 实验例1-2	1-16	X	CN 109311896 A (株式会社大熊制药) 2019年 2月 5日 (2019 - 02 - 05) 权利要求1-14, 实施例1-193, 实验例1	1-16	A	CN 103748096 A (美国艾森生物科学公司) 2014年 4月 23日 (2014 - 04 - 23) 说明书第0006-0021段, 第34-40页化合物1-36, 生物学实施例B-E	1-16	A	CN 102482277 A (达纳-法伯癌症研究所有限公司) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 权利要求26、78-88, 表1、6, 实施例6	1-16	A	CN 103814030 A (辉瑞大药厂) 2014年 5月 21日 (2014 - 05 - 21) 权利要求1-23, 实施例1-117, 表1-3	1-16
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
X	WO 2019132562 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 说明书第4-9页, 实施例1-10、12-20、22-28、30、33、35-36, 实验例1-2	1-16																								
X	WO 2019132560 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 说明书第4-6页, 实施例1-12, 实验例1-2	1-16																								
X	WO 2019132561 A1 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 说明书第4-6页, 实施例1-11, 实验例1-2	1-16																								
X	CN 109311896 A (株式会社大熊制药) 2019年 2月 5日 (2019 - 02 - 05) 权利要求1-14, 实施例1-193, 实验例1	1-16																								
A	CN 103748096 A (美国艾森生物科学公司) 2014年 4月 23日 (2014 - 04 - 23) 说明书第0006-0021段, 第34-40页化合物1-36, 生物学实施例B-E	1-16																								
A	CN 102482277 A (达纳-法伯癌症研究所有限公司) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 权利要求26、78-88, 表1、6, 实施例6	1-16																								
A	CN 103814030 A (辉瑞大药厂) 2014年 5月 21日 (2014 - 05 - 21) 权利要求1-23, 实施例1-117, 表1-3	1-16																								
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																										
<p>* 引用文件的具体类型:                  “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件                  “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利                  “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)                  “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件                  “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件                  “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件                  “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性                  “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性                  “&amp;” 同族专利的文件</p>																										
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 4月 1日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 4月 20日</p>																								
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>王莉敏</p> <p>电话号码 86-(10)-53960198</p>																								

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2018184206 A1 (ACEA THERAPEUTICS, INC.) 2018年 10月 11日 (2018 - 10 - 11) 摘要, 说明书第3页, 表1	1-16

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/073081

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)				
WO	2019132562	A1	2019年 7月 4日	KR	20190080803	A	2019年 7月 8日				
				AU	2018394997	B2	2021年 2月 4日				
				IL	275207	D0	2020年 7月 30日				
				CL	2020001752	A1	2020年 11月 27日				
				PE	20201146	A1	2020年 10月 26日				
				CA	3084962	A1	2019年 7月 4日				
				CN	111527091	A	2020年 8月 11日				
				EP	3733673	A1	2020年 11月 4日				
				US	2020308177	A1	2020年 10月 1日				
				EC	SP20035590	A	2020年 7月 31日				
				AU	2018394997	A1	2020年 6月 11日				
				SG	11202004917U	A	2020年 6月 29日				
				CO	2020007162	A2	2020年 6月 19日				
				WO	2019132560	A1	2019年 7月 4日	AU	2018394995	A1	2020年 6月 25日
								EC	SP20035222	A	2020年 7月 31日
CL	2020001754	A1	2020年 11月 27日								
BR	112020013164	A2	2020年 12月 1日								
KR	20190080540	A	2019年 7月 8日								
EP	3733671	A1	2020年 11月 4日								
CN	111491934	A	2020年 8月 4日								
CA	3084777	A1	2019年 7月 4日								
SG	11202004918X	A	2020年 6月 29日								
US	2020299298	A1	2020年 9月 24日								
WO	2019132561	A1	2019年 7月 4日	WO	2019132561	A8	2020年 6月 11日				
				SG	11202004916Y	A	2020年 6月 29日				
				EC	SP20035588	A	2020年 7月 31日				
				CL	2020001749	A1	2020年 11月 6日				
				CN	111527088	A	2020年 8月 11日				
				BR	112020013237	A2	2020年 12月 1日				
				CO	2020007156	A2	2020年 6月 19日				
				EP	3733674	A1	2020年 11月 4日				
				KR	20190080541	A	2019年 7月 8日				
				CA	3085160	A1	2019年 7月 4日				
AU	2018394996	A2	2020年 7月 16日								
AU	2018394996	A1	2020年 6月 25日								
CN	109311896	A	2019年 2月 5日	EP	3478687	A1	2019年 5月 8日				
				CO	2018013293	A2	2018年 12月 14日				
				CL	2018003511	A1	2019年 4月 5日				
				JP	2020143162	A	2020年 9月 10日				
				WO	2018004306	A1	2018年 1月 4日				
				AU	2017287762	B2	2019年 9月 26日				
				BR	112018074621	A2	2019年 3月 6日				
				US	2020317673	A1	2020年 10月 8日				
				DO	P2018000275	A	2018年 10月 31日				
				PE	20190811	A1	2019年 6月 13日				
				SG	11201811470P	A	2019年 1月 30日				
				PH	12018502507	A1	2019年 7月 8日				
				EC	SP18093777	A	2018年 12月 31日				
				KR	20180003472	A	2018年 1月 9日				
JP	2019519579	A	2019年 7月 11日								



国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/073081

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
				AU	2017287762	C1	2020年 4月 23日
				ZA	201808431	B	2020年 5月 27日
				EP	3478687	A4	2020年 2月 19日
				RU	2714206	C1	2020年 2月 13日
				IL	263306	D0	2018年 12月 31日
				CA	3025636	A1	2018年 1月 4日
				AU	2017287762	A1	2018年 12月 13日
				NZ	748746	A	2020年 8月 28日
				MX	2018016287	A	2019年 5月 20日
CN	103748096	A	2014年 4月 23日	JP	6215938	B2	2017年 10月 18日
				EP	2880035	B9	2017年 5月 17日
				EP	3170825	B1	2019年 4月 10日
				AU	2013300106	B2	2017年 11月 30日
				CA	2881275	C	2020年 10月 20日
				HK	1210471	A1	2016年 4月 22日
				HR	P20170311	T1	2017年 4月 21日
				MX	2015001715	A	2015年 7月 6日
				KR	102181365	B1	2020年 11月 23日
				CN	107266453	B	2020年 2月 7日
				ES	2618007	T3	2017年 6月 20日
				RU	2645672	C2	2018年 2月 27日
				JP	2017061581	A	2017年 3月 30日
				CN	107266453	A	2017年 10月 20日
				EP	2880035	B1	2016年 12月 7日
				LT	2880035	T	2017年 3月 27日
				AU	2013300106	A1	2015年 2月 19日
				WO	2014025486	A1	2014年 2月 13日
				ES	2733576	T3	2019年 12月 2日
				RU	2018104702	A	2019年 2月 22日
				SG	11201500872S	A	2015年 3月 30日
				CA	2881275	A1	2014年 2月 13日
				HU	E031955	T2	2017年 8月 28日
				RU	2015107831	A	2016年 9月 27日
				KR	20150068949	A	2015年 6月 22日
				EP	3170825	A1	2017年 5月 24日
				NZ	629807	A	2017年 4月 28日
				IN	914DEN2015	A	2015年 6月 12日
				DK	2880035	T3	2017年 3月 6日
				PT	2880035	T	2017年 3月 10日
				EP	2880035	A1	2015年 6月 10日
				BR	112015002709	A2	2017年 7月 4日
				JP	2015524468	A	2015年 8月 24日
				CN	103748096	B	2017年 10月 20日
				CY	1120844	T1	2019年 12月 11日
				MX	361992	B	2018年 12月 19日
CN	102482277	A	2012年 5月 30日	IL	216140	A	2018年 3月 29日
				IL	216140	D0	2012年 1月 31日
				EP	2440559	A4	2012年 11月 21日
				ES	2659725	T3	2018年 3月 19日
				EP	2440559	A2	2012年 4月 18日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/073081

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				US	2012094999	A1	2012年 4月 19日
				WO	2010129053	A3	2011年 3月 24日
				US	2019040065	A1	2019年 2月 7日
				WO	2010129053	A2	2010年 11月 11日
				JP	5918693	B2	2016年 5月 18日
				KR	101705158	B1	2017年 2月 9日
				JP	2012526113	A	2012年 10月 25日
				KR	20120047208	A	2012年 5月 11日
				EP	2440559	B1	2018年 1月 10日
				WO	2010129053	A8	2011年 12月 15日
				CN	102482277	B	2017年 9月 19日
				CA	2760794	C	2017年 7月 25日
				US	9908884	B2	2018年 3月 6日
				CA	2760794	A1	2010年 11月 11日
CN	103814030	A	2014年 5月 21日	TN	2014000115	A1	2015年 7月 1日
				NI	201400023	A	2014年 10月 1日
				WO	2013042006	A1	2013年 3月 28日
				US	2013079324	A1	2013年 3月 28日
				UY	34342	A	2013年 4月 30日
				CL	2014002726	A1	2015年 2月 13日
				CL	2014000566	A1	2014年 10月 10日
				DO	P2014000055	A	2014年 5月 15日
				AP	2014007475	A0	2014年 2月 28日
				EA	201490673	A1	2014年 6月 30日
				JP	5914667	B2	2016年 5月 11日
				MD	20140023	A2	2014年 6月 30日
				AR	088760	A1	2014年 7月 2日
				TW	201313723	A	2013年 4月 1日
				TW	1492946	B	2015年 7月 21日
				US	2015203502	A1	2015年 7月 23日
				CA	2847540	C	2016年 5月 17日
				EP	2758402	A1	2014年 7月 30日
				BR	112014006840	A2	2017年 4月 4日
				ES	2575710	T9	2016年 10月 17日
				UA	110259	C2	2015年 12月 10日
				JP	2014526549	A	2014年 10月 6日
				PE	20141228	A1	2014年 10月 1日
				AP	201407475	A0	2014年 2月 28日
				EP	2758402	B9	2016年 9月 14日
				IL	231592	D0	2014年 5月 28日
				AU	2012311184	A1	2014年 3月 6日
				SG	2014014450	A	2014年 9月 26日
				CO	6910196	A2	2014年 3月 31日
				CR	20140132	A	2014年 5月 16日
				AP	201407475	D0	2014年 2月 28日
				EP	2758402	B1	2016年 4月 27日
				MX	2014003501	A	2014年 7月 22日
				CA	2847540	A1	2013年 3月 28日
				ES	2575710	T3	2016年 6月 30日
				KR	20140059246	A	2014年 5月 15日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/073081

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				US	9040547	B2	2015年 5月 26日
				MA	35451	B1	2014年 9月 1日
WO	2018184206	A1	2018年 10月 11日	CN	111212837	A	2020年 5月 29日
				TW	201841641	A	2018年 12月 1日
				JP	2020516682	A	2020年 6月 11日
				EP	3606925	A1	2020年 2月 12日
				CA	3059072	A1	2018年 10月 11日
				AU	2017408099	A2	2019年 11月 14日
				AU	2017408099	A1	2019年 11月 7日
				BR	112019020840	A2	2020年 4月 28日