

(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
2016年6月23日 (23.06.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/095805 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/097411
- (22) 国际申请日: 2015年12月15日 (15.12.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410784461.2 2014年12月16日 (16.12.2014) CN
- (71) 申请人: 北京赛林泰医药技术有限公司 (CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市海淀区闵庄路3号16号楼, Beijing 100195 (CN)。正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。连云港润众制药有

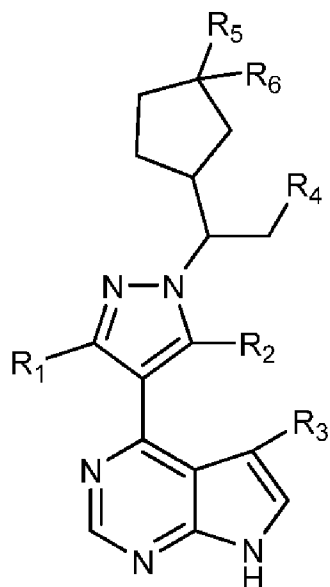
限公司 (LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市连云港经济技术开发区大浦工业区金桥路16号, Jiangsu 222069 (CN)。

- (72) 发明人: 祝力 (ZHU, Li); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园15号楼, Beijing 100195 (CN)。校登明 (XIAO, Dengming); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园15号楼, Beijing 100195 (CN)。胡远东 (HU, Yuandong); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园15号楼, Beijing 100195 (CN)。戴丽光 (DAL, Li-guang); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园15号楼, Beijing 100195 (CN)。段小伟 (DUAN, Xiaowei); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园15号楼, Beijing 100195 (CN)。孙颖慧 (SUN, Yinghui); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园15号楼, Beijing 100195 (CN)。彭勇 (PENG, Yong); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园15号楼, Beijing

[见续页]

(54) Title: PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUND

(54) 发明名称: 吡咯并嘧啶化合物



I

(57) Abstract: The present application relates to the field of pharmaceutical chemistry, and in particular, to a pyrrolopyrimidine compound represented by general formula (I), a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention further relates to a method for preparing the pyrrolopyrimidine compound represented by general formula (I), pharmaceutical compositions and an application of the pyrrolopyrimidine compound in treating diseases mediated by Janus Kinase.

(57) 摘要: 本申请涉及药物化学领域, 具体涉及如式 I 所示的吡咯并嘧啶化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐。本申请还涉及制备如式 I 所示的吡咯并嘧啶化合物的方法、药物组合物、以及该化合物在治疗两面神酶介导的疾病中的用途。



100195 (CN)。孔凡胜 (KONG, Fansheng); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园15号楼, Beijing 100195 (CN)。罗鸿 (LUO, Hong); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园15号楼, Beijing 100195 (CN)。韩永信 (HAN, Yongxin); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷清华科技园15号楼, Beijing 100195 (CN)。杨玲 (YANG, Ling); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。王善春 (WANG, Shanchun); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

- (74) 代理人: 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED); 中国北京市海淀区知春路甲48号盈都大厦A座19A, Beijing 100098 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,

GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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))。

吡咯并嘧啶化合物

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2014 年 12 月 16 日向中国国家知识产权局提交的第 201410784461.2 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本申请涉及医药领域。具体而言，本申请涉及如式 I 所示的吡咯并嘧啶化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐。本申请还涉及制备如式 I 所示的吡咯并嘧啶化合物的方法、药物组合物、以及该化合物在治疗两面神激酶介导的疾病中的用途。

背景技术

蛋白激酶 (Protein kinases, PK) 又称蛋白质磷酸化酶 (Protein phosphokinase), 是一类催化蛋白质磷酸化反应的酶。蛋白激酶通过催化蛋白的磷酸化从而发挥其生理学功能, 包括细胞生长、存活和分化、器官形成和形态变化、新血管的生成、组织修复和再生。除了正常生理功能外, 许多蛋白激酶在人类的疾病 (例如癌症) 中起着重要的作用。蛋白激酶的一个亚组致癌蛋白激酶在失调时可引起肿瘤的形成和生长, 并进一步导致肿瘤转移和发展。迄今, 致癌蛋白激酶是癌症疾病治疗最重要的靶标之一。

蛋白激酶可分为受体型和非受体型。非受体型酪氨酸激酶 (PTK) 的亚家族中包括两面神激酶 (JAK), 对于非受体型酪氨酸激酶的详细情况可参见 Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. *Oncogene*. 1993,8(8): 2025-31。

两面神激酶 (Janus kinase, JAK) 是一类非受体型酪氨酸激酶 (PTK), 其存在于细胞内, 通过 JAK-STAT 通路传导细胞因子刺激信号。JAK-STAT 通路将细胞外的化学信号经细胞膜传导入位于细胞核内 DNA 上的基因启动子上, 最终影响细胞中 DNA 转录与活性水平发生改变。JAK-STAT 通路由三个主要部分组成: 1) 受体; 2) 两面神激酶 (JAK) 和 3) 信号转导和转录激活蛋白 (STAT)。所述受体可由干扰素、白细胞介素、生长因子或其它化学信使激活, 激活导致 JAK 自身磷酸化; 接下来 STAT 蛋白与磷酸化受体结合, 使得 STAT 被 JAK 磷酸化; 然后磷酸化 STAT 蛋白从受体上分离、二聚并易位到细胞核中, 以结合到特异性 DNA 位点并改变转录 (Scott, M. J., C. J. Godshall et al. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis"

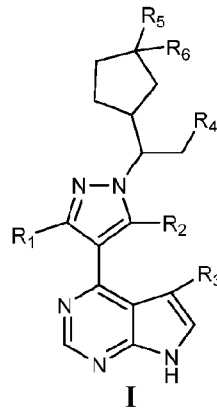
Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9)。

JAK 家族在涉及免疫应答的细胞增殖和功能性细胞因子依赖性调节中产生作用。目前，有四种已知的哺乳动物 JAK 家族成员：JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 (Tyrosine kinase 2)。JAK 蛋白的大小范围在 120-140kDa，其包含 7 个保守的 JAK 同源性 (JH) 结构域；其中之一为功能性催化激酶结构域，而另一个为假性激酶 (pseudokinase) 结构域，其有效地发挥调节功能和/或作为 STAT 的停靠位点起作用 (Scott, Godshall et al. 2002, supra)。

目前，两面神激酶或相关激酶的抑制剂已有报道，例如参见 WO9965909、US20040198737、WO2004099204、WO2004099205、WO200142246、WO200472063、WO9962908、WO2007070514 等。

发明概述

本申请一方面提供如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐：



其中，

R_1 和 R_2 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO-C_{1-6}$ 亚烷基- NR_9R_{10} 、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基-CO- NR_9R_{10} 、 $-NHCO-C_{1-6}$ 亚烷基-COO- C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{3-6}$ 亚环烷基-CO- NR_9R_{10} 、 $-NH-C_{2-6}$ 亚烯基-CONR₉R₁₀、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基-氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR_{12}R_{13}$ ，所述 C_{1-8} 烷基任选被羟基、卤素或氨基取代，条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H；

所述 R_7 和 R_8 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基；或者 R_7 与 R_8 与所连 N 原子一起形成 5 元或 6 元杂环基，所述 5 元或 6 元杂环基任选被氧取代；

所述 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自 H、羟基或 C_{1-6} 烷基；或者 R_9 与 R_{10} 与所连 N 原子一起形成 5 或 6 元的杂环基；

所述 R_{11} 选自任选被 C_{1-4} 烷基取代的 5 元或 6 元杂芳基；

所述 R_{12} 和 R_{13} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基；或者 R_{12} 与 R_{13} 与所连 N 原子一起形成 5 元或 6 元杂环基，所述 5 元或 6 元杂环基任选被氧取代；

R_3 选自 H 或卤素；

R_4 选自氰基或 $-CONH_2$ ；

R_5 和 R_6 各自独立地选自 H、羟基或卤素。

本申请的另一方面提供了用于治疗两面神激酶介导的疾病的如式 I 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

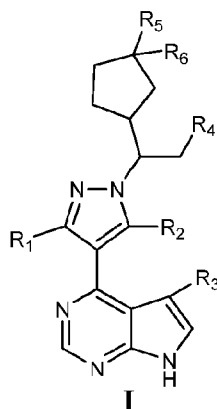
本申请的另一方面提供了药物组合物，其包含治疗有效量的如式 I 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本申请的再一方面提供了如式 I 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐或者上述药物组合物在制备用于治疗两面神激酶介导的疾病的药物中的用途。

本申请的又一方面提供了用于治疗两面神激酶介导的疾病的方法，包括给予患者治疗有效量的如式 I 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐或者上述药物组合物。

发明详述

本申请一方面提供了如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐：



其中，

R_1 和 R_2 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO-C_{1-6}$ 亚烷基- NR_9R_{10} 、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO-C_{1-6}$ 亚烷基- $COO-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{3-6}$ 亚环烷基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{2-6}$ 亚烯基- $CONR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基-氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR_{12}R_{13}$ ，所述 C_{1-8} 烷基任选被羟基、卤素或氨基取代，条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H；

所述 R_7 和 R_8 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基；或者 R_7 与 R_8 与所连 N 原子一起形成 5 元或 6 元杂环基，所述 5 元或 6 元杂环基任选被氧取代；

所述 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自 H、羟基或 C_{1-6} 烷基；或者 R_9 与 R_{10} 与所连 N 原子一起形成 5 或 6 元的杂环基；

所述 R_{11} 选自任选被 C_{1-4} 烷基取代的 5 元或 6 元杂芳基；

所述 R_{12} 和 R_{13} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基；或者 R_{12} 与 R_{13} 与所连 N 原子一起形成 5 元或 6 元杂环基，所述 5 元或 6 元杂环基任选被氧代取代；

R_3 选自 H 或卤素；

R_4 选自氰基或 $-CONH_2$ ；

R_5 和 R_6 各自独立地选自 H、羟基或卤素。

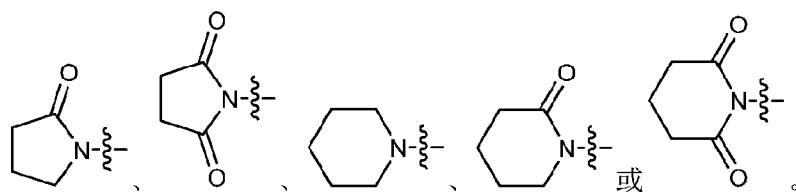
在一些优选的实施方式中， R_1 和 R_2 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-COO-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH-C_{3-5}$ 亚环烷基、 $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{2-4}$ 亚烯基、 $-CONR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 亚烷基、氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-NR_{12}R_{13}$ ，所述 C_{1-6} 烷基任选被羟基、卤素或氨基取代，条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H。

在一些优选的实施方式中， R_1 选自 H、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-COO-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{3-6}$ 亚环烷基、 $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{2-6}$ 亚烯基、 $-CONR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基、氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-NR_{12}R_{13}$ ，所述 C_{1-8} 烷基任选被羟基、卤素或氨基取代； R_2 选自 H 或 $-NH_2$ ，条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H。

在一些优选的实施方式中， R_1 选自 H、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-COO-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH-C_{3-5}$ 亚环烷基、 $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{2-4}$ 亚烯基、 $-CONR_9R_{10}$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 亚烷基、氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-NR_{12}R_{13}$ ，所述 C_{1-6} 烷基任选被羟基、卤素或氨基取代； R_2 选自 H 或 $-NH_2$ ，条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H。

在一些优选的实施方式中，所述 R_7 和 R_8 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基酰基或

C_{1-4} 烷基磺酰基；或者 R_7 与 R_8 与所连 N 原子一起形成选自下述的杂环基：

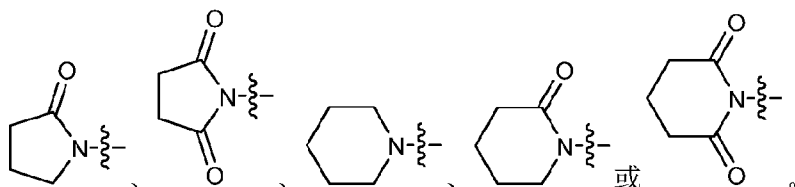


在一些优选的实施方式中，所述 R_7 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基；

R₈ 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₇ 与 R₈ 与所连 N 原子一起形成 5 元或 6 元杂环基，所述 5 元或 6 元杂环基任选被氧取代。

在一些优选的实施方式中，所述 R₇ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基酰基或 C₁₋₄ 烷基磺酰基；

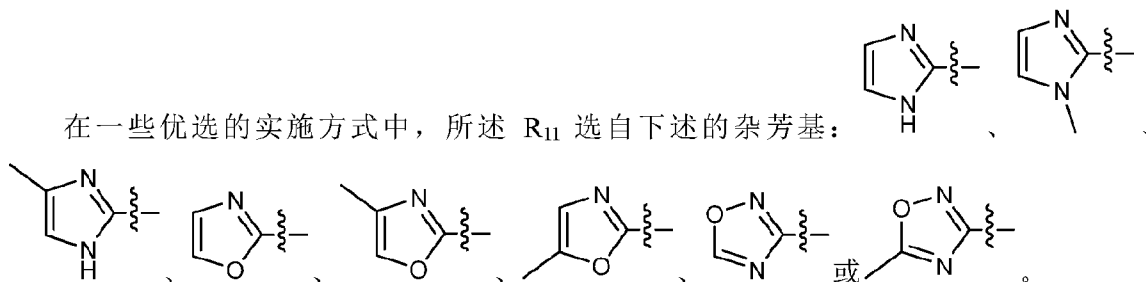
R₈ 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基；或者 R₇ 与 R₈ 与所连 N 原子一起形成选自下述的杂环基：



在一些优选的实施方式中，所述 R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自 H、羟基或 C₁₋₄ 烷基；或者 R₉ 与 R₁₀ 与所连 N 原子一起形成四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基或噁唑烷基。

在一些优选的实施方式中，所述 R₉ 选自 H、羟基或 C₁₋₆ 烷基；R₁₀ 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₉ 与 R₁₀ 与所连 N 原子一起形成 5 或 6 元的杂环基。

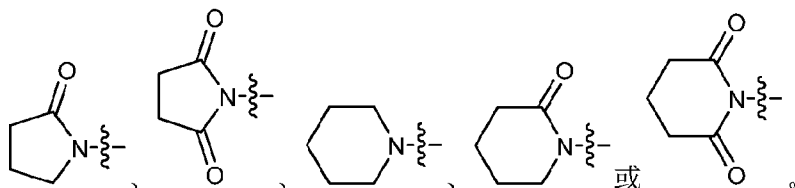
在一些优选的实施方式中，所述 R₉ 选自 H、羟基或 C₁₋₄ 烷基；R₁₀ 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基；或者 R₉ 与 R₁₀ 与所连 N 原子一起形成四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基或噁唑烷基。



在一些优选的实施方式中，所述 R₁₁ 选自下述的杂芳基：

在一些优选的实施方式中，所述 R₁₂ 和 R₁₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基酰基

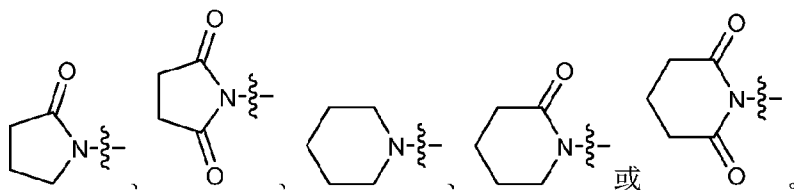
或 C₁₋₄ 烷基磺酰基；或者 R₁₂ 与 R₁₃ 与所连 N 原子一起形成选自下述的杂环基：



在一些优选的实施方式中，所述 R₁₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基酰基或 C₁₋₆ 烷基磺酰基；R₁₃ 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；或者 R₁₂ 与 R₁₃ 与所连 N 原子一起形成 5 元或 6 元杂环基，所述 5 元或 6 元杂环基任选被氧取代。

在一些优选的实施方式中，所述 R₁₂ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基酰基或 C₁₋₄ 烷基磺酰基；

R_{13} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基; 或者 R_{12} 与 R_{13} 与所连 N 原子一起形成选自下述的杂环基: 

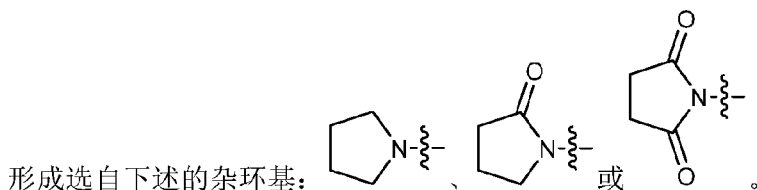


在一些较优选的实施方式中, R_1 和 R_2 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH$ -亚甲基- NR_9R_{10} 、 $-NH$ -亚乙基- NR_9R_{10} 、 $-NH$ -亚丙基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO$ -亚甲基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO$ -亚乙基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO$ -亚丙基- NR_9R_{10} 、 $-NH$ -亚甲基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚乙基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚丙基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO$ -亚甲基- COO -甲基、 $-NHCO$ -亚甲基- COO -乙基、 $-NHCO$ -亚甲基- COO -丙基、 $-NHCO$ -亚乙基- COO -甲基、 $-NHCO$ -亚乙基- COO -乙基、 $-NHCO$ -亚乙基- COO -丙基、 $-NHCO$ -亚丙基- COO -甲基、 $-NHCO$ -亚丙基- COO -乙基、 $-NHCO$ -亚丙基- COO -丙基、 $-NH$ -亚环丙基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚环丁基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚环戊基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚乙烯基- $CONR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚丙烯基- $CONR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚烯丙基- $CONR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚甲基-氰基、 $-NH$ -亚乙基-氰基、 $-NH$ -亚丙基-氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-CONH$ -亚甲基- $NR_{12}R_{13}$ 、 $-CONH$ -亚乙基- $NR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH$ -亚丙基- $NR_{12}R_{13}$, 所述甲基、乙基、丙基、丁基任选地被一个或多个选自羟基、F、Cl、Br、I、甲氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或甲基乙基氨基的基团取代, 条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H。

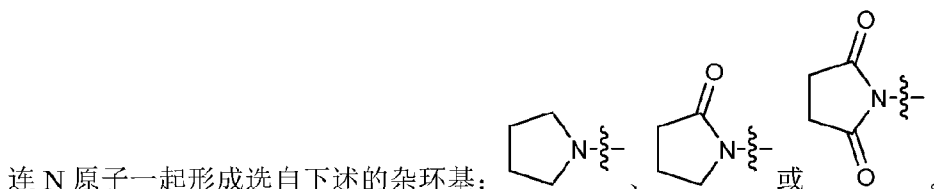
在一些较优选的实施方式中, R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH$ -亚甲基- NR_9R_{10} 、 $-NH$ -亚乙基- NR_9R_{10} 、 $-NH$ -亚丙基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO$ -亚甲基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO$ -亚乙基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO$ -亚丙基- NR_9R_{10} 、 $-NH$ -亚甲基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚乙基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚丙基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO$ -亚甲基- COO -甲基、 $-NHCO$ -亚甲基- COO -乙基、 $-NHCO$ -亚甲基- COO -丙基、 $-NHCO$ -亚乙基- COO -甲基、 $-NHCO$ -亚乙基- COO -乙基、 $-NHCO$ -亚乙基- COO -丙基、 $-NHCO$ -亚丙基- COO -甲基、 $-NHCO$ -亚丙基- COO -乙基、 $-NHCO$ -亚丙基- COO -丙基、 $-NH$ -亚环丙基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚环丁基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚环戊基- $CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚乙烯基- $CONR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚丙烯基- $CONR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚烯丙基- $CONR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚甲基-氰基、 $-NH$ -亚乙基-氰基、 $-NH$ -亚丙基-氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-CONH$ -亚甲基- $NR_{12}R_{13}$ 、 $-CONH$ -亚乙基- $NR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH$ -亚丙基- $NR_{12}R_{13}$, 所述甲基、乙基、丙基、丁基任选地被一个或多个选自羟基、F、Cl、Br、I、甲氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或甲基乙基氨基的基团取代; R_2 选

自 H 或 -NH₂，条件是 R₁ 和 R₂ 不同时为 H。

在一些较优选的实施方式中，所述 R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基或丙磺酰基；或者 R₇ 与 R₈ 与所连 N 原子一起

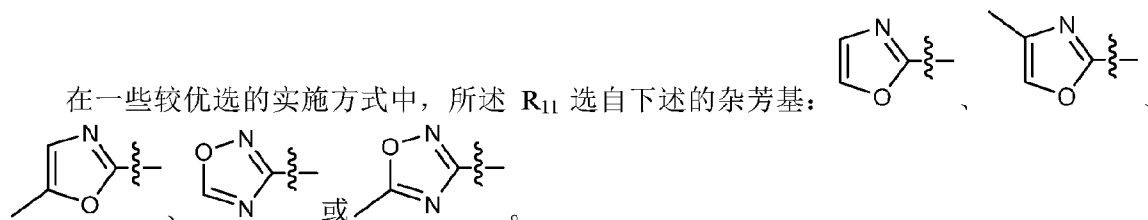


在一些较优选的实施方式中，所述 R₇ 选自 H、甲基、乙基、丙基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基或丙磺酰基；R₈ 选自 H、甲基、乙基或丙基；或者 R₇ 与 R₈ 与所

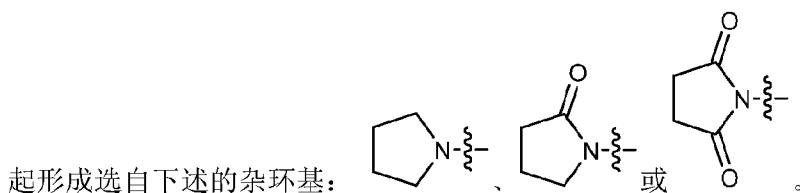


在一些较优选的实施方式中，所述 R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自 H、羟基、甲基、乙基或丙基；或者 R₉ 与 R₁₀ 与所连 N 原子一起形成哌啶基、吗啉基或哌嗪基。

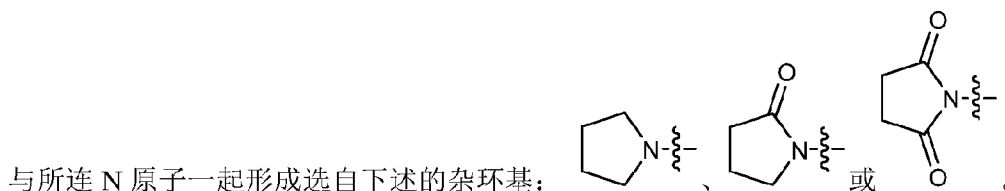
在一些较优选的实施方式中，所述 R₉ 选自 H、羟基、甲基、乙基或丙基；R₁₀ 选自 H、甲基、乙基或丙基；或者 R₉ 与 R₁₀ 与所连 N 原子一起形成哌啶基、吗啉基或哌嗪基。



在一些较优选的实施方式中，所述 R₁₂ 和 R₁₃ 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基或丙磺酰基；或者 R₁₂ 与 R₁₃ 与所连 N 原子一



在一些较优选的实施方式中，所述 R₁₂ 选自 H、甲基、乙基、丙基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、甲磺酰基、乙磺酰基或丙磺酰基；R₁₃ 选自 H、甲基、乙基或丙基；或者 R₁₂ 与 R₁₃



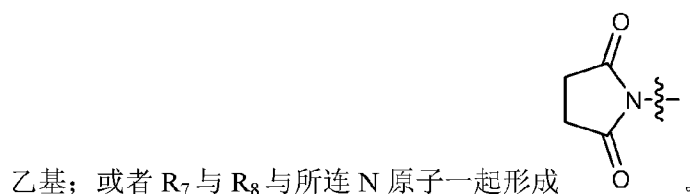
在一些更优选的实施方式中， R_1 和 R_2 各自独立地选自 H、Br、氰基、甲基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH$ -亚乙基- $-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO$ -亚甲基- $-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚甲基- $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚乙基- $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO$ -亚乙基- $-COO$ -乙基、 $-NH$ -亚环丁基- $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚丙烯基- $-CONR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚乙基-氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH$ -亚乙基- $-NR_{12}R_{13}$ ，所述甲基任选地被羟基、F 或甲氨基的基团取代，条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H。

在一些更优选的实施方式中， R_1 选自 H、Br、氰基、甲基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH$ -亚乙基- $-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO$ -亚甲基- $-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚甲基- $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚乙基- $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NHCO$ -亚乙基- $-COO$ -乙基、 $-NH$ -亚环丁基- $-CO-NR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚丙烯基- $-CONR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚乙基-氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH$ -亚乙基- $-NR_{12}R_{13}$ ，所述甲基任选地被羟基、F 或甲氨基的基团取代；所述 R_2 选自 H 或 $-NH_2$ ，条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H。

在一些更优选的实施方式中，所述 R_7 和 R_8 各自独立地选自 H、乙基、乙酰基或甲磺酰

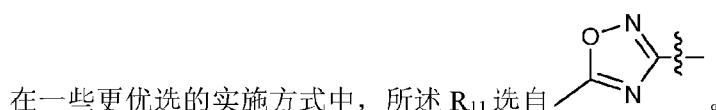


在一些更优选的实施方式中，所述 R_7 选自 H、乙基、乙酰基或甲磺酰基； R_8 选自 H 或



在一些更优选的实施方式中，所述 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自 H 或羟基；或者 R_9 与 R_{10} 与所连 N 原子一起形成吗啉基。

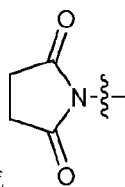
在一些更优选的实施方式中，所述 R_9 选自 H 或羟基； R_{10} 选自 H；或者 R_9 与 R_{10} 与所连 N 原子一起形成吗啉基。



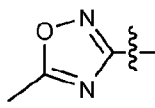
在一些更优选的实施方式中，所述 R_{12} 和 R_{13} 各自独立地选自 H 或甲基。

在一些更优选的实施方式中，所述 R_{12} 选自 H 或甲基； R_{13} 选自 H 或甲基。

在一些特别优选的实施方式中， R_1 选自 H、Br、氰基、甲基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH$ -亚乙基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO$ -亚甲基- NR_9R_{10} 、 $-NH$ -亚甲基- CO - NR_9R_{10} 、 $-NH$ -亚乙基- CO - NR_9R_{10} 、 $-NHCO$ -亚乙基- COO -乙基、 $-NH$ -亚环丁基- CO - NR_9R_{10} 、 $-NH$ -亚丙烯基- $CONR_9R_{10}$ 、 $-NH$ -亚乙基-氰基、 $-NHCO$ - NH - R_{11} 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH$ -亚乙基- $NR_{12}R_{13}$ ，所述甲基任选地被羟基、F 或甲氨基的基团取代；所述 R_7 和 R_8 各自独立地选自 H、乙基、乙酰基或甲磺酰基；或者 R_7 与 R_8



与所连 N 原子一起形成；所述 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自 H 或羟基；或者 R_9 与 R_{10}



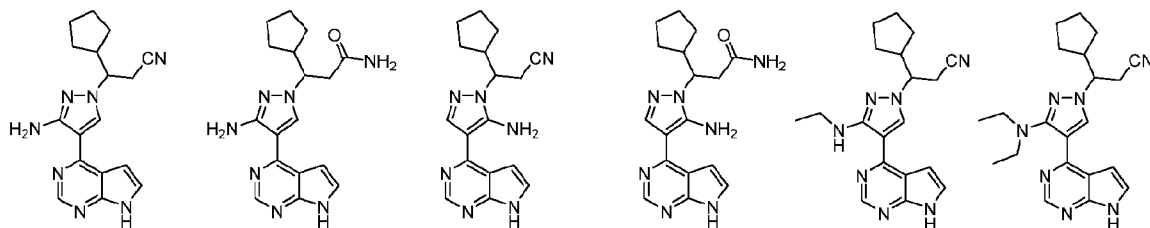
与所连 N 原子一起形成咪唑基；所述 R_{11} 选自；所述 R_{12} 和 R_{13} 各自独立地选自 H 或甲基； R_2 选自 H 或 $-NH_2$ ，条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H。

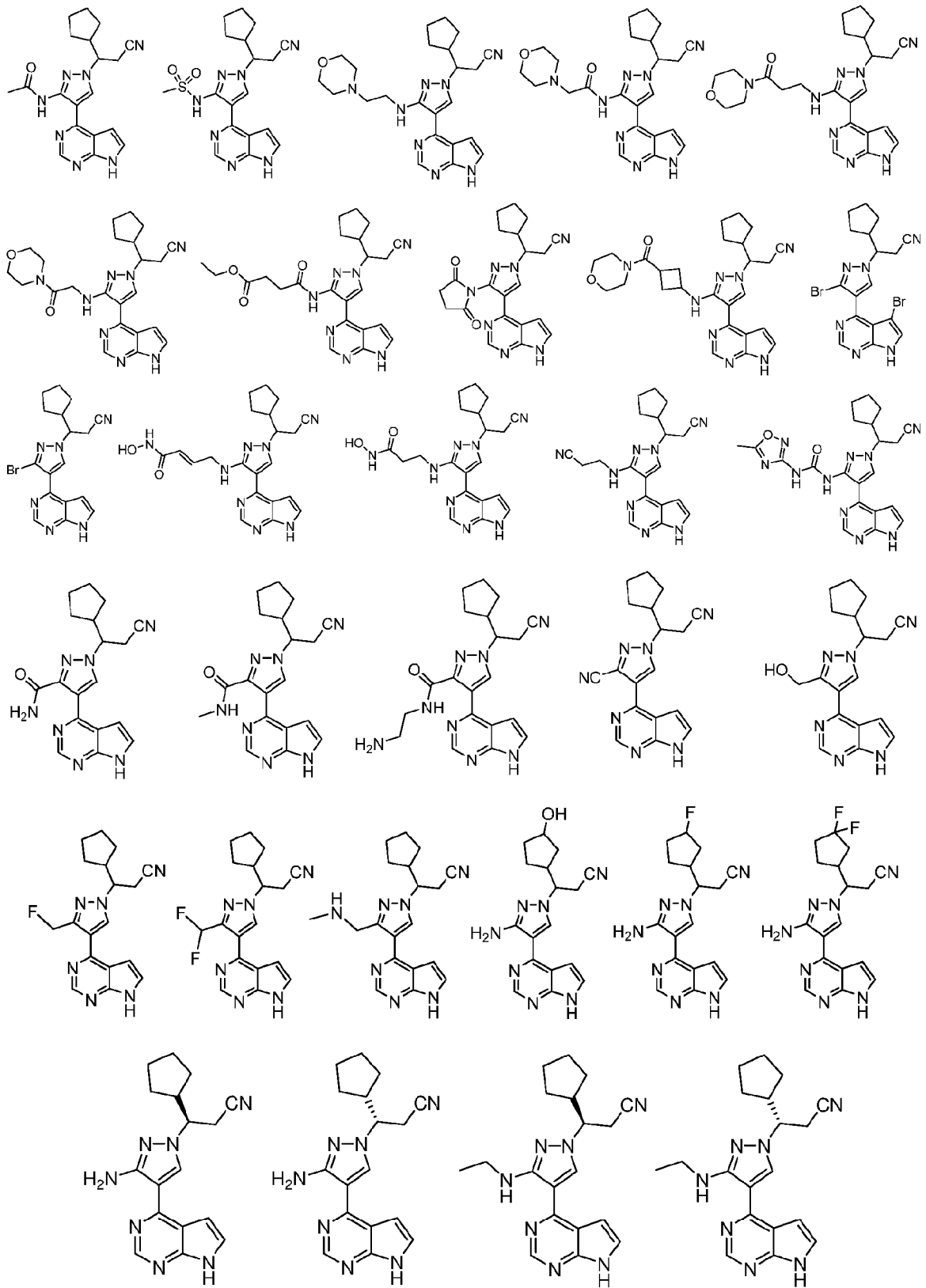
在一些特别优选的实施方式中，所述 R_1 选自 H、Br、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_2H_5$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2$ -咪唑基、 $-NHC(=O)CH_2$ -咪唑基、 $-NHCH_2CH_2C(=O)$ -咪唑基、 $-NHCH_2C(=O)$ -咪唑基、 $-NHC(=O)CH_2CH_2C(=O)OC_2H_5$ 、丁二酰亚胺基、 $-NH$ -亚环丁基- $C(=O)$ -咪唑基、 $-NHCH_2CH=CHC(=O)NHOH$ 、 $-NHCH_2CH_2C(=O)NHOH$ 、 $-NHCH_2CH_2CN$ 、 $-NHC(=O)NH$ -(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2NHCH_3$ ；所述 R_2 选自 H 或 $-NH_2$ ，条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H。

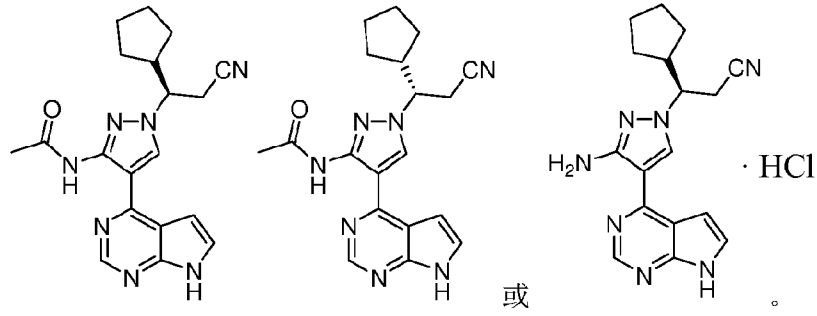
在一些优选的实施方式中， R_3 选自 H 或 Br。

在一些优选的实施方式中， R_5 和 R_6 各自独立地选自 H、羟基或 F。

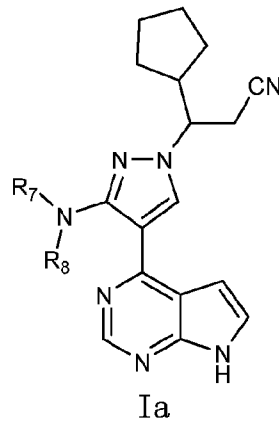
在一些特别具体优选的实施方式中，本申请所述的式 I 化合物选自：







作为本申请式 I 化合物的一种优选方式，提供如下的式 Ia 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐：

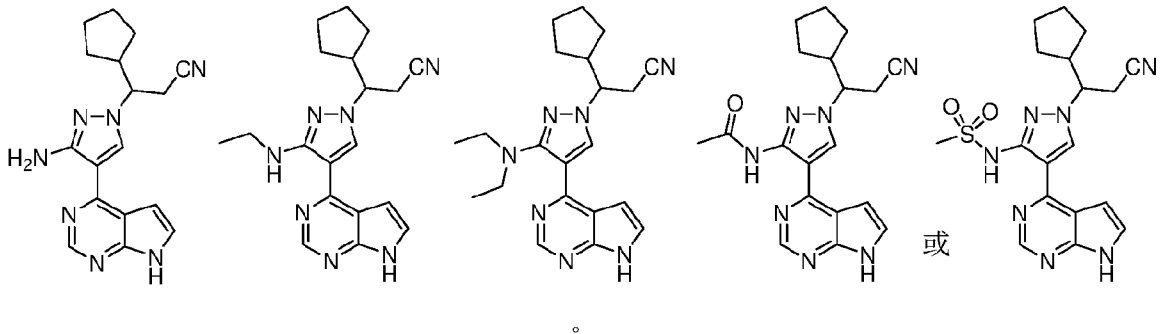


其中，所述 R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基酰基或 C₁₋₆ 烷基磺酰基。

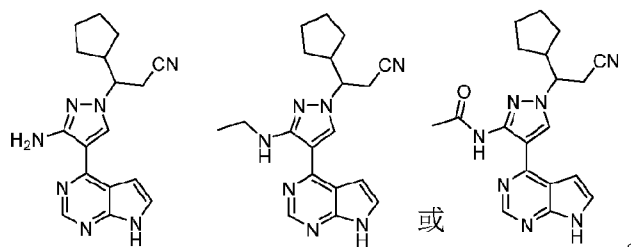
作为一种式 Ia 所示的化合物的优选方式，所述 R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基、戊磺酰基或己磺酰基。

作为一种式 Ia 所示的化合物的优选方式，所述 R₇ 选自 H，所述 R₈ 选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基、戊磺酰基或己磺酰基。

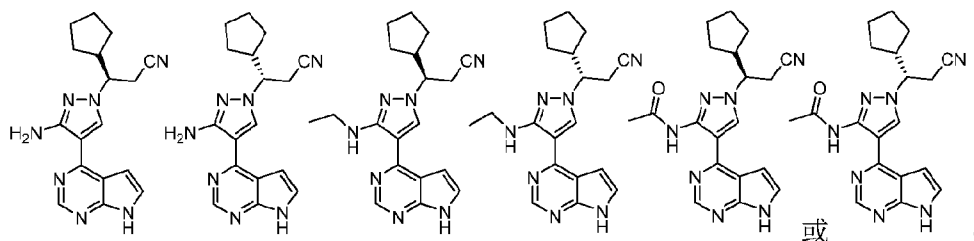
在一些特别具体优选的实施方式中，本申请所述的式 Ia 化合物选自：



在进一步特别优选的实施方式中，本申请所述的式 I 化合物选自：



在一些实施方案中，式 I 化合物的立体异构体特别优选选自：



定义

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，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_2CH_3)、单取代的 (如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的 (如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等) 或完全被取代的 (CF_2CF_3)。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。

本文所用的 C_{m-n} 指该部分中具有 $m\sim n$ 个碳原子。例如，“ C_{1-8} 烷基”指该烷基具有 1~8 个碳原子。

本文中的数字范围，是指给定范围中的各个整数。例如“ C_{1-8} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子、7 个碳原子、8 个碳原子。

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即可。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。

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。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氰基”指-CN 基团。

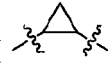

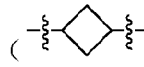

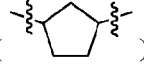
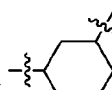
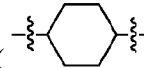
术语“氧代”指=O 基团。

术语“氨基”指-NH₂ 基团、-NH(C₁₋₆ 烷基)基团或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 基团。氨基的具体例子包括但不限于-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC₂H₅、-N(C₂H₅)₂、-N(C₃H₇)₂、-N(CH₃)C₂H₅ 等。

术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团，其通过单键与分子的其余部分连接。该术语的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH(CH₂CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C(CH₂CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃)等。术语“C₁₋₈ 烷基”指具有 1~8 个碳原子的烷基。术语“C₁₋₆ 烷基”指具有 1~6 个碳原子的烷基。术语“C₁₋₄ 烷基”指具有 1~4 个碳原子的烷基。所述“烷基”、“C₁₋₈ 烷基”、“C₁₋₆ 烷基”或“C₁₋₄ 烷基”可以是非取代的或是被一个或多个选自羟基、卤素或氨基的取代基取代。

术语“丙、丁、戊”等等表示碳原子数量的文字与官能团形成的基团包括其所有同分异构体形式，例如：1) 丙基包括 CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-；2) 丁酰基包括 CH₃CH₂CH₂CO-、(CH₃)₂CHCO-。

术语“亚烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团，其通过两个连接点与分子的其余部分连接。该术语的非限制性实例包括亚甲基 (-CH₂-)、1,1-亚乙基 (-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基 (-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基 (-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基 (-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基 (-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 等。术语“C₁₋₆ 亚烷基”指具有 1~6 个碳原子的亚烷基。术语“C₁₋₄ 亚烷基”指具有 1-4 个碳原子的亚烷基。

术语“亚环烷基”是指饱和的环烷烃，其通过两个连接点与分子的其余部分连接。该术语的非限制性实例包括 1,2-亚环丙基 ()、1,1-亚环丙基 ()、1,3-亚环丁基 ()、1,1-亚环丁基 ()、1,3-亚环戊基 ()、1,3-亚环己基 ()、1,4-亚环己基 () 等。术语“C₃₋₆ 亚环烷基”指具有 3~6 个碳原子的亚环烷基。术语

“C₃₋₅ 亚环烷基”指具有 3~5 个碳原子的亚环烷基。

术语“亚烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪烃基团，其通过两个连接点与分子的其余部分连接。亚烯基的非限制性实例包括但不限于 1,2-亚乙烯基(-CH=CH-)、1,3-亚丙烯基(-CH=CH-CH₂-)、1,4-亚-2-丁烯基(-CH₂-CH=CH-CH₂-)等。术语“C₂₋₆ 亚烯基”指具有 2~6 个碳原子的亚烯基。术语“C₂₋₄ 亚烯基”指具有 2~4 个碳原子的亚烯基。

术语“烷基酰基”是指烷基与-CO-相连而构成的基团，该术语的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基等。术语“C₁₋₆ 烷基酰基”指 C₁₋₆ 烷基与-CO-相连而构成的基团。术语“C₁₋₄ 烷基酰基”指 C₁₋₄ 烷基与-CO-相连而构成的基团。

术语“烷基磺酰基”是指烷基与-SO₂-相连而构成的基团，该术语的非限制性实例包括甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基等。术语“C₁₋₆ 烷基磺酰基”指 C₁₋₆ 烷基与-SO₂-相连而构成的基团。术语“C₁₋₄ 烷基磺酰基”指 C₁₋₄ 烷基与-SO₂-相连而构成的基团。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。术语“5 元或 6 元杂芳基”是指具有 5~6 个环原子的杂芳基。所述“杂芳基”或“5 元或 6 元杂芳基”可以是非取代的或是被一个或多个选自羟基、卤素或 C₁₋₄ 烷基的取代基取代。

术语“杂环基”是指无芳香性的单环、稠合多环、桥环或螺环体系基团，其中部分环原子是选自 N、O、S(O)_n（其中 n 为 0、1 或 2）的杂原子，其余环原子为 C。这样的环可以是饱和的或不饱和的（例如具有一个或多个双键），但是不具有完全共轭的 π-电子体系。杂环基的非限制性实例包括环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基、吡啶基、噁丁环基、噻丁环基、四氢咪唑基、吡咯烷基、噁唑烷基、四氢吡唑基、吡咯啉基、二氢咪唑基、二氢噻吩基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、二氢噻喃基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基和氮杂螺[3.3]庚基等。术语“5 元或 6 元杂环基”是指具有 5~6 个环原子的杂环基。所述“杂环基”或“5 元或 6 元杂环基”可以是非取代的或是被一个或多个选自羟基、卤素、C₁₋₄ 烷基或氧代的取代基取代。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、

过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。金属盐的非限制性实例包括但不限于碱金属的盐，例如钠盐、钾盐等；碱土金属的盐，例如钙盐、镁盐、钡盐等；铝盐等。与有机碱形成的盐的非限制性实例包括但不限于与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺等形成的盐。与无机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。与有机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸等形成的盐。与碱性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。与酸性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

本申请的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备，然后从反应溶液中分离盐产物固体；也可以使用其他的盐形成方法。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

本申请的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。本申请的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。

本申请的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、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、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J.Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。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。

本申请的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、*Z* 式和 *E* 式异构体、(-)-和(+)-对对映体、(*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。

可以通过手性拆分、手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本申请某化合物的一种对映体, 可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备, 其中将所得非对映体混合物分离, 并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者, 当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时, 与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐, 然后通过本领域所公知的分步结晶法或色谱法进行非对映异构体拆分, 然后回收得到纯的对映体。此外, 对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的, 所述色谱法采用手性固定相, 并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本申请的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氚(^3H), 碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。本申请的化合物的所有同位素组成的变换, 无论放射性与否, 都包括在本发明的范围之内。

本申请的化合物还包括本文中所述化合物的前药。本文中使用的“前药”是指当给予哺乳动物患者时释放活性母体药物的任何共价结合的载体。可通过常规操作或在体内, 按可分解为母体化合物的修饰方式, 修饰存在于化合物中的官能团, 制备前药。前药包括当给予哺乳动物患者时, 其中例如: 羟基、氨基、巯基或羧基与任何基团连接的分解后分别形成游离羟基、氨基、巯基或羧基的化合物。前药的实例包括但不限于本发明化合物中醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物, 或者胺官能团甲基胺、乙基胺衍生物。

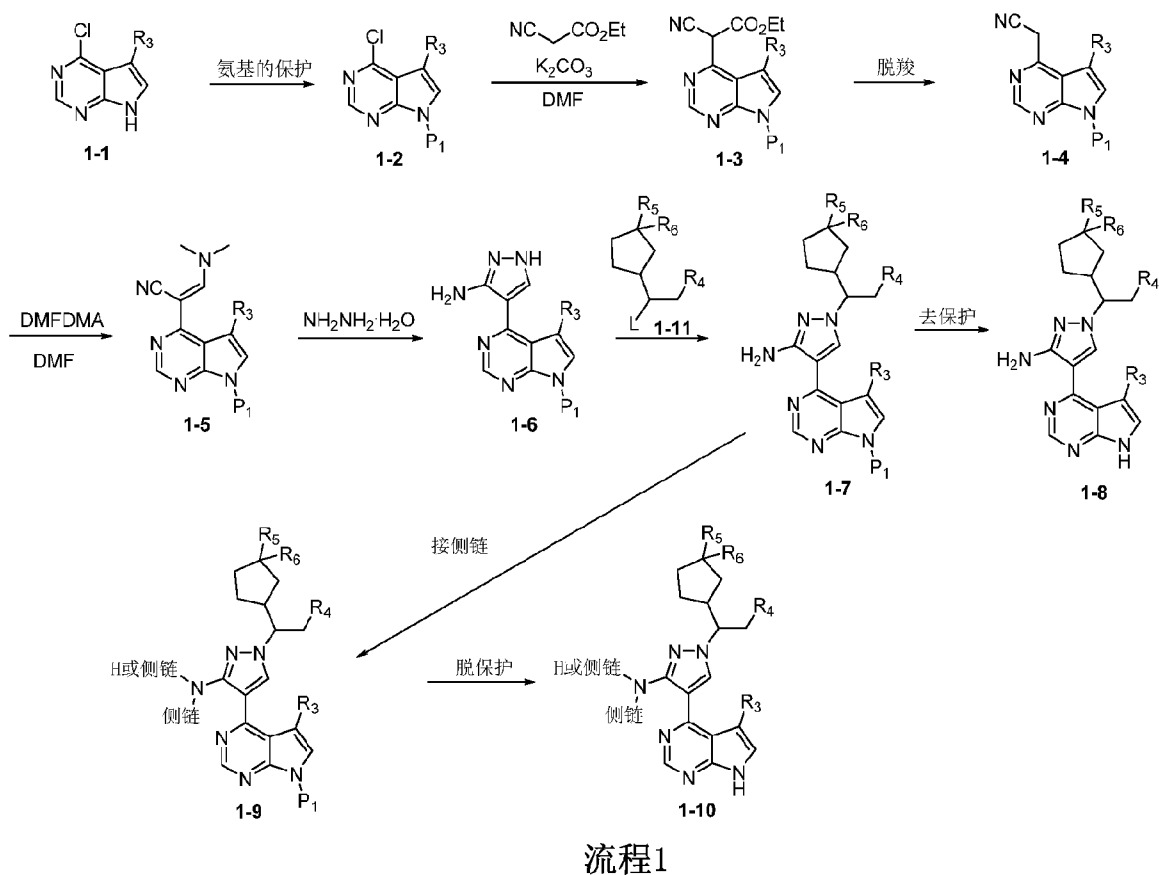
本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请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申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物, 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。

本领域任何合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本申请中的氨基)选择合适的保护基。对于经过训练的从业者来说, Greene and Wuts 的 (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991) 是这方面的权威。本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

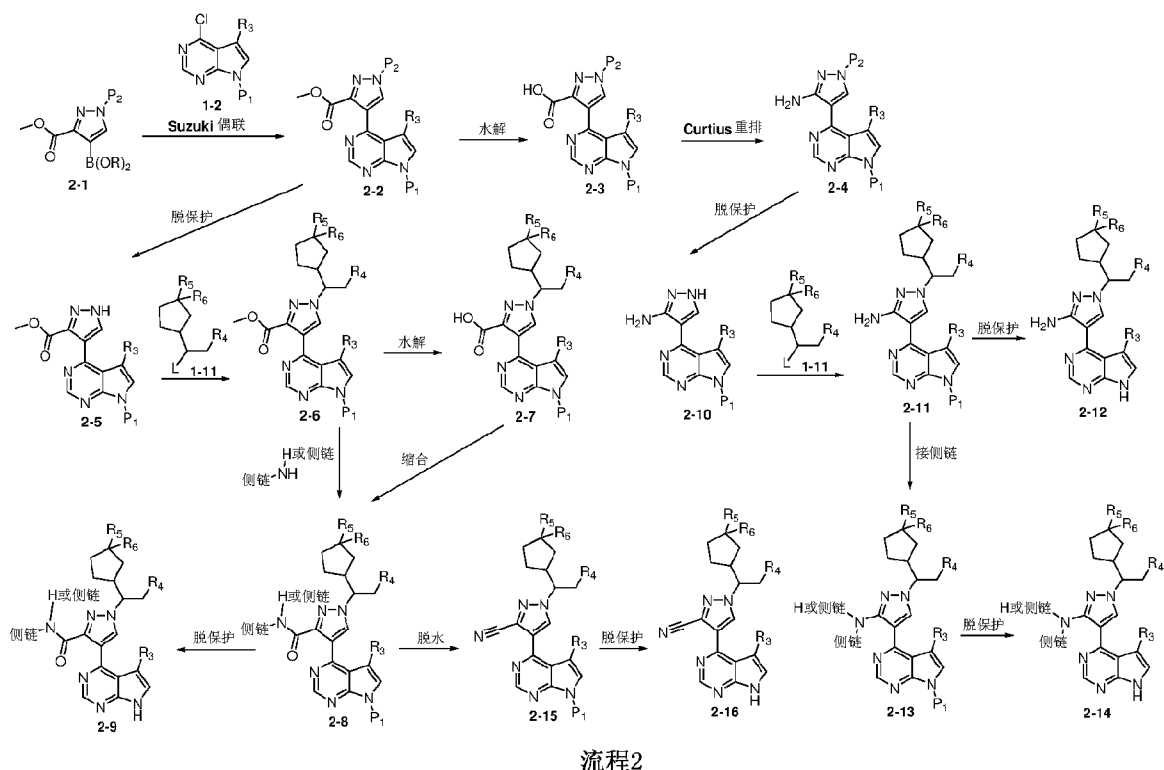
可按照本领域中已知的任何合适的方法, 监测本文中所述反应。例如, 可通过广谱方法例如核磁共振波谱(例如 ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱、分光光度测定(例如 UV-可见光)或质谱, 或通过色谱例如高效液相色谱(HPLC)或薄层层析监测产物形成。

本申请通式 I 的部分化合物可以由有机合成领域技术人员通过流程 1 用本领域的标准方法来制备:



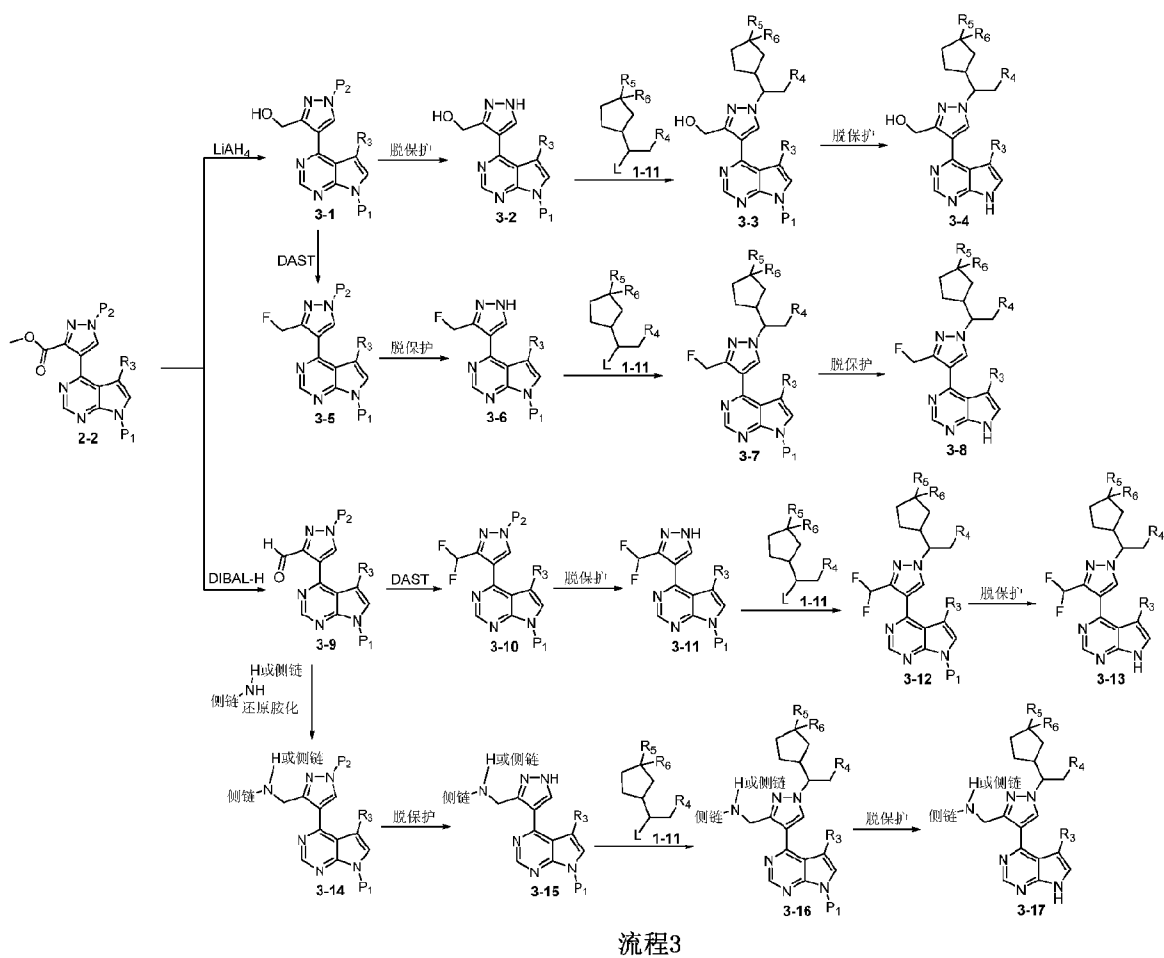
如流程 1 所示, 含氨基取代的吡唑核心 1-8 和 1-10 可由吡咯并[2, 3-b]嘧啶作为起始原料来合成。化合物 1-1 的氨基可被合适的保护基团 (P_1) 保护, 得到的 1-2 与氰基乙酸乙酯反应生成 1-3, 脱羧后得到 1-4, 随后与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 反应生成 1-5, 与水合肼反应后, 环化得到含氨基吡唑的核心化合物 1-6, 其可进一步与试剂 1-11 (其中 L 为离去基团) 反应得到化合物 1-7, 1-7 脱去氨基上的保护基得到本申请化合物 1-8。化合物 1-7 与多种侧链连接, 得到的化合物 1-9 经脱保护, 得到取代氨基吡唑的本申请化合物。

本申请通式 I 的部分化合物也可以由有机合成领域技术人员通过流程 2 用本领域的标准方法来制备:



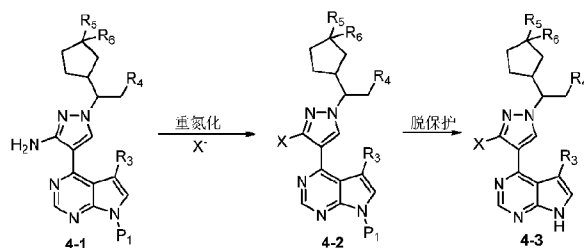
如流程 2 所示，含氨基/氨酰基/氰基取代的吡唑的核心 2-14、2-9 和 2-16 可由酯基取代的吡唑 2-1 (P_2 为保护基团) 作为起始原料来合成。化合物 2-1 与 1-2 进行 Suzuki 偶联反应得到化合物 2-2，经水解、Curtius 重排得到氨基取代的吡唑化合物 2-4，脱去吡唑上的保护基得到化合物 2-10，进一步与试剂 1-11 (其中 L 为离去基团) 反应得到化合物 2-11，2-11 可以经脱保护得到本申请化合物 2-12，亦可在氨基上连接侧链后经脱保护得到本申请化合物 2-14。化合物 2-2 脱去保护基、随后与试剂 1-11 (其中 L 为离去基团) 反应得到化合物 2-6，经水解、与胺缩合或者直接与胺反应得到化合物 2-8。2-8 脱保护得到取代酰胺类本申请化合物 2-9，或者酰胺经脱水得氰基 2-15，随后脱保护得到本申请化合物 2-16。

本申请通式 I 的部分化合物也可以由有机合成领域技术人员通过流程 3 用本领域的标准方法来制备：



如流程 3 所示, 含羟基甲基/氟代甲基/二氟甲基/氨基甲基的化合物 3-4、3-8、3-13 和 3-17 可由流程 2 中的化合物 2-2 来合成。酯基化合物 2-2 经氢化铝锂还原得到醇 3-1, 经 DAST (二乙氨基三氟化硫) 处理得氟代化合物 3-5; 2-2 亦可经 DIBAL-H (二异丁基氢化铝) 还原得到醛基化合物 3-9, 3-9 可由 DAST 处理得二氟化合物 3-10 或通过还原胺化反应得到 3-14。所得中间体 3-1、3-5、3-10 和 3-14 经脱保护, 与 1-11 (其中 L 为离去基团) 反应, 再脱保护得到本申请化合物 3-4、3-8、3-13 和 3-17。

本申请通式 I 的部分化合物也可以由有机合成领域技术人员通过流程 4 用本领域的标准方法来制备:



如流程 4 所示, 含卤代基团的化合物 4-3 可由化合物 4-1 (亦即流程 1 中化合物 1-7 和流程 2 中化合物 2-11) 来合成。4-1 经重氮化、卤代得化合物 4-2, 随后脱去氨基上的保护基得到本申请化合物 4-3。

本申请的另一个方面在于提供了如式 I 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备用于治疗两面神激酶介导的疾病的药物中的用途。

本申请的又一方面提供了一种用于治疗两面神激酶介导的疾病的方法, 包括给予患者治疗有效量的如式 I 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

本申请所述的两面神激酶介导的疾病包括但不限于肿瘤 (例如, 淋巴瘤、白血病)。本申请所述的淋巴瘤可以包括但不限于霍奇金病 (Hodgkins disease) 或非霍奇金淋巴瘤 (Non-Hodgkins leukemia), 所述非霍奇金淋巴瘤包括但不限于 B-细胞淋巴瘤 (B-cell lymphoma) 或 T-细胞淋巴瘤 (T-cell lymphoma)。本申请所述的白血病包括但不限于急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia)、慢性淋巴细胞白血病 (Chronic lymphocytic leukemia)、急性粒细胞白血病 (Acute myeloid leukemia)、慢性粒细胞白血病 (Chronic myelocytic leukemia)。

本申请的实施例化合物具有显著的 JAK 抑制活性。例如, 在本文所述的一种或多种测定中, 具有小于 1000nM 的 JAK 抑制活性, 优选具有小于 200nM 的 JAK 抑制活性, 更优选具有小于 100nM 的 JAK 抑制活性, 特别优选具有小于 20nM 的 JAK 抑制活性。

与其他 JAK 抑制剂相比, 本申请的一些代表性化合物还具有特别优异的药代动力学性质, 作为活性成分时可以较小的剂量给患者施用, 从而降低患者的治疗成本。

术语“患者”是指包括哺乳动物在内的任何动物, 优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物, 最优选人。

本文中使用的短语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床医师正在组织、系统、动物、个体或人中寻找的引起生物学或医学反应的活性化合物或药物的量, 它包括以下一项或多项:

(1) 预防疾病: 例如在易感染疾病、紊乱或病症但尚未经历或出现疾病病理或症状的个体中预防疾病、紊乱或病症。

(2) 抑制疾病: 例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、紊乱或病症 (即阻止病理和/或症状的进一步发展)。

(3) 缓解疾病: 例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中缓解疾病、紊乱或病症 (即逆转病理和/或症状)。

本申请的另一个方面在于提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

作为药物时，可按药物组合物的形式给予本申请化合物。可按药剂领域中熟知的方式制备这些组合物，可通过多种途径给予它们，这取决于是否需要局部或全身治疗和所治疗的区域。可局部（例如，透皮、皮肤、眼和粘膜包括鼻内、阴道和直肠递药）、肺（例如，通过吸入或吹入粉末或气雾剂，包括通过喷雾器；气管内、鼻内）、口服或肠胃外给药。肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输注；或颅内例如鞘内或脑室内给药。可按单次大剂量形式肠胃外给药，或可通过例如连续灌注泵给药。局部给予的药用组合物和制剂可包括透皮贴剂、软膏、洗剂、霜剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体剂和散剂。常规药物载体、水、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必须的或需要的。包衣避孕套（Coated condoms）、手套等也可以是有用的。

本申请还包括含与一种或多种药学上可接受的载体组合的以一种或多种以上本申请化合物为活性成分的药用组合物。在制备本申请的组合物时，通常将活性成分与赋形剂混合，通过赋形剂稀释或装入例如胶囊、小药囊、纸或其它容器形式的这种载体内。当赋形剂用作稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体物质，用作溶媒、载体或活性成分的介质。因此，组合物可以是以下形式：片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂（固体或溶于液体溶媒）；含例如高达 10% 重量活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液和无菌包装粉末。

适宜的赋形剂的某些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄耆胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂还可含有：润滑剂例如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油；湿润剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂例如苯甲酸甲酯和苯甲酸羟基丙酯；甜味剂和矫味剂。可通过使用本领域中已知的方法配制本申请组合物，以便在给予患者后提供速释、缓释或延迟释放活性成分的作用。

可按单位剂型配制组合物，每一剂量含约 5~1000mg，更通常约 100~500mg 活性成分。术语“单位剂型”是指物理上分离的适宜作为用于人患者和其它哺乳动物的单一剂量单位，各单位含有与适宜的药物赋形剂混合的经计算可产生所需疗效的预定量的活性物质。

活性化合物的有效剂量的范围可很大，通常按药用有效量给药。但是，可以理解实际给予的化合物的量通常由医师根据相关情况决定，它们包括所治疗的病症、所选择的给药途径、所给予的实际化合物；患者个体的年龄、重量和反应；患者症状的严重程度等。

对于制备固体组合物例如片剂，将主要的活性成分与药物赋形剂混合，形成含本申请化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当称这些预制剂组合物为均匀时，是指活性成分通常均匀地分布在整個组合物中，致使该组合物可容易地划分为同等有效的单位剂型例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂划分为上述类型的含例如约 0.1~1000mg 本申请活性成分的单位剂型。

可将本申请片剂或丸剂包衣或复合，得到提供长效作用优点的剂型。例如，片剂或丸剂含内剂量和外剂量组分，后者是前者的被膜形式。可通过肠溶层将两种组分隔离，肠溶层用于在胃中阻止崩解，以使内组分完整通过十二指肠或延迟释放。多种物质可用于此类肠溶层或包衣剂，此类物质包括多种高分子酸和高分子酸与此类物质如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的混合物。

其中可掺入本申请化合物和组合物，用于口服或注射给药的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆剂、水或油混悬液；和用食用油例如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳剂；以及酞剂和类似的药用溶媒。

用于吸入或吹入的组合物包括溶于药学上可接受的水或有机溶剂或其混合物的溶液剂和混悬液、散剂。液体或固体组合物可含有如上所述适宜的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，通过口服或鼻呼吸途径给予组合物，实现局部或全身作用。可通过使用惰性气体，使组合物成雾化。可直接由雾化装置吸入雾化溶液，或雾化装置可与面罩帷或间歇正压呼吸机连接。可通过口服或由按适当方式递送制剂的装置通过鼻给予溶液、混悬液或粉末组合物。

给予患者的化合物或组合物的量不固定，取决于给予的药物、给药的目的例如预防或治疗；患者的状态、给药的方式等。在治疗应用时，可给予已患疾病的患者足够治愈或至少部分抑制疾病及其并发症症状的量的组合物。有效剂量应取决于所治疗的疾病状态和主治医师的判断，该判断取决于例如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素。

给予患者的组合物可以是上述药用组合物形式。可通过常规灭菌技术或可过滤灭菌，将这些组合物灭菌。可将水溶液包装原样使用，或冻干，给药前，将冻干制剂与无菌水性载体混合。化合物制剂的 pH 通常为 3~11，更优选 5~9，最优选 7~8。可以理解，使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂会导致形成药物盐。

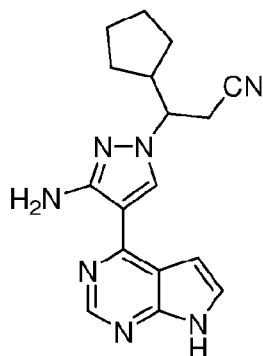
本申请化合物的治疗剂量可根据例如以下而定：治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本申请化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性（例如疏水性）和给药途径。例如可通过含约 0.1~10% w/v 该化合物的生理缓冲水溶液提供本申请化合物，用于肠胃外给药。某些

典型剂量范围为约 1 μ g/kg~约 1g/kg 体重/日。在某些实施方案中，剂量范围为约 0.01mg/kg~约 100mg/kg 体重/日。剂量很可能取决于此类变量，如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状态、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其给药途径。可通过由体外或动物模型试验系统导出的剂量-反应曲线外推，得到有效剂量。

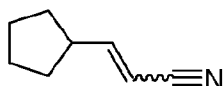
具体实施例

通过具体的实施例更详细地说明本发明。为说明目的提供以下实施例，它们不应以任何方式限制本发明。本领域技术人员应容易认识到，可改变或修改多种非关键性参数，得到基本上相同的结果。按照一种或多种本文中所述的测定，发现以下实施例化合物是 JAK 抑制剂。

实施例 1 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈



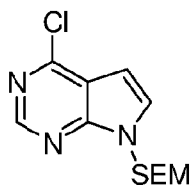
步骤 A: 3-环戊基丙烯腈



冰浴搅拌下，在盛有 1.0M 叔丁醇钾(28.0 g, 250 mmol, 1.2 eq.)的新蒸四氢呋喃溶液中，滴加氰基甲基膦酸二乙酯(44.3 g, 250.0 mmol, 1.2 eq.)的四氢呋喃溶液。移去冰浴，反应物室温搅拌 0.5 小时，再在冰浴冷却下滴加环戊烷甲醛 (20.0g, 204 mmol, 1.0 eq.)。加毕，反应物室温下搅拌过夜，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 3-环戊基丙烯腈(22.3 g, 91%收率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.69 (dd, $J = 18.8$ Hz, $J = 10.4$ Hz, 0.5H, 反式烯烃), 6.37 (t, $J = 10.8$ Hz, 0.5H, 顺式烯烃), 5.29 (d, $J = 17.6$ Hz, 0.5H, 反式烯烃), 5.20 (d, $J = 10.8$ Hz, 0.5H, 顺式烯烃), 3.06-2.99 (m, 0.5H, 顺式产物), 2.62-2.56 (m, 0.5H, 反式产物), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.42-1.26 (m, 2H)。

步骤 B: 4-氯-7-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶

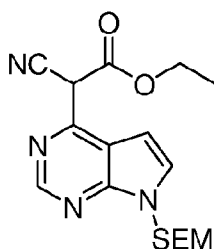


冰浴搅拌下，在盛有 4-氯-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(20.0 g, 130.4 mmol, 1.0 eq.)的干燥 DMF 溶液中，加入 NaH (6.6 g, 57%含量, 156.8 mmol, 1.2 eq)。反应物室温搅拌 1 小时，再在冰浴冷却下滴加 SEMCl (26.1 g, 156.5 mmol, 1.2 eq)。加毕，反应物冰浴搅拌 1 小时，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 4-氯-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(33.43 g, 90.4%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 7.39 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.53 (dd, $J=9.2$ Hz, $J=8.0$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=284[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 C: 2-氰基-2-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯

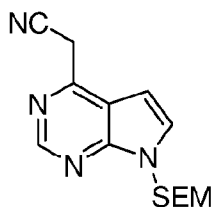


室温搅拌下，4-氯-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(33.5 g, 118 mmol, 1.0 eq.)加入到氰基乙酸乙酯 (40.1 g, 354.0 mmol, 3.0 eq.) 和碳酸钾(33.0 g, 238 mmol, 2.0 eq.)的混合物中。反应物升温到 60℃反应 0.5 小时，然后升温至 130℃反应 1.0 小时。冷却至室温，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 2-氰基-2-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯(30.6 g, 72%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 13.87 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.44 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.30 (dd, $J=14.4$ Hz, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.5 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=361[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 D: 2-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)乙腈

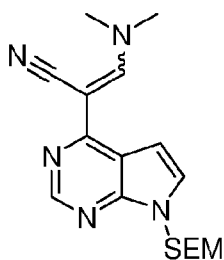


室温搅拌下，氯化钠(49.7 g, 849.0 mmol, 10.0 eq.)加入到 2-氰基-2-(7-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙酯(30.6 g, 84.9 mmol, 1.0 eq.) 的 DMSO 和水的混合溶剂中。反应液氮气保护下 150°C 反应 5 天。冷却至室温，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 2-(7-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)乙腈(18.4 g, 75%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 7.40 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.53 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 0.92 (t, 8.4 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H)。

$m/z=289[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 E: 3-(二甲基氨基)-2-(7-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)丙烯腈

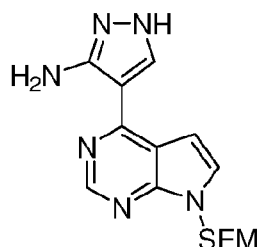


2-(7-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)乙腈(5.3 g, 18.38 mmol, 1.0 eq.)和 DMF-DMA (6.57 g, 55.14 mmol, 3.0 eq.)加入到含 DMF 溶液的封管中。反应液 140°C 下搅拌过夜。冷却至室温，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 3-(二甲基氨基)-2-(7-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)丙烯腈(3.35 g, 53%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.37 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.58 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.38 (brs, 6H), 1.04 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=344[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 F: 4-(7-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氨基-1H-吡啶



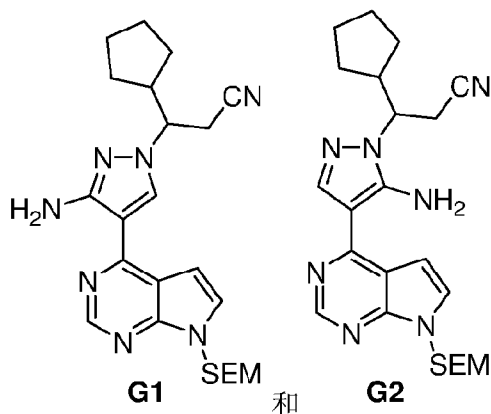
室温搅拌下,水合肼(85%, 2.1 g, 35.6 mmol, 10.0 eq.)加入到 3-(二甲基氨基)-2-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)丙烯腈(1.2 g, 3.5 mmol, 1.0 eq.) 的乙醇溶液中。反应液氮气保护下 90℃搅拌过夜。冷却至室温,加水淬灭,用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,柱层析硅胶柱分离得到 4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氨基-1H-吡咯(456 mg, 40%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 (brs, 1H), 7.71 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.66 (brs, 2H), 5.70 (s, 2H), 3.62 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=331[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 G: 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙烯腈

3-[5-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙烯腈



室温搅拌下, 3-环戊基丙烯腈(5.176 g, 42.71 mmol, 2.52 eq.)加入到 4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氨基-1H-吡唑(5.6 g, 16.95 mmol, 1.0 eq.) 的乙腈溶液中, 随后加入 DBU(5.42 g, 35.60 mmol, 2.1 eq.)。反应液氮气保护下 70℃搅拌过夜。冷却至室温,加水淬灭,用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空

浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(4.49 g, 59%收率)和 3-[5-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(1.60 g, 21%收率)。

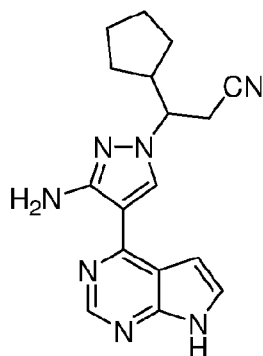
G1: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.34 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.66 (brs, 4H), 4.00 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J=8$ Hz, 2H), 3.08 (dd, $J=16.8$ Hz, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J=16.8$ Hz, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 5H), 1.28-1.22 (m, 2H), 0.92 (dd, $J=14$ Hz, $J=8.4$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=452[\text{M}+1]^+$ 。

G2: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.33 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.12 (brs, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.53 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.14 (dd, $J=16.8$ Hz, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=16.8$ Hz, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 5H), 1.34-1.22 (m, 2H), 0.92 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=452[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 H: 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈



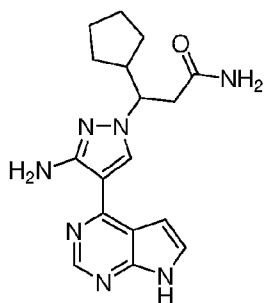
冰浴搅拌下，三氟乙酸(20 mL)加入到 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(3.395 g, 7.52 mmol, 1.0 eq.) 的二氯甲烷溶液中。反应液氮气保护下室温搅拌过夜。真空浓缩，残余物用二氯甲烷溶解后，真空再次浓缩两遍。浓缩物溶于甲醇中，加入乙二胺(2 mL)搅拌过夜，真空浓缩。加水 and 乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(1.94 g, 80.0%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.33 (dd, $J=3.9$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=3.9$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (brs, 2H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.08 (dd, $J=16.8$ Hz,

8.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 16.8$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.49-2.59 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.56-1.74 (m, 4H), 1.21-1.29 (m, 3H)。

$m/z=322[M+1]^+$ 。

实施例 2 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙酰胺

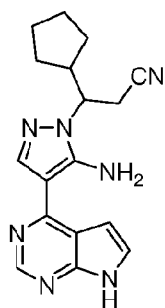


通过实施例 1 中的步骤 H 的柱层析硅胶柱分离得到实施例 2 化合物(0.45 g, 18%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.88-6.89 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.30-4.37 (m, 1H), 2.79 (dd, $J=15.2$ Hz, 9.6 Hz, 1H), 2.54 (dd, $J=15.2$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.37-1.62 (m, 4H), 1.19-1.32 (m, 3H)。

$m/z=340[M+1]^+$ 。

实施例 3 3-[5-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈

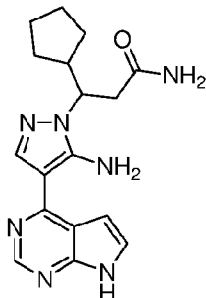


通过实施例 1 中的步骤 G 制备 3-[5-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(130 mg, 0.289 mmol), 并参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 3 化合物(14 mg, 15.1%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.51-10.61 (brs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 1H), 6.01-6.35 (brs 2H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.17 (dd, 16.8 Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.53-1.75 (m, 4H), 1.25-1.35 (m, 3H)。

$m/z=322[M+1]^+$ 。

实施例 4 3-[5-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙酰胺

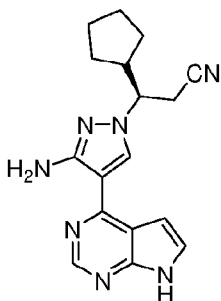


通过实施例 1 中步骤 G 制备 3-[5-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(130 mg, 0.289 mmol)，并参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 4 化合物(65 mg, 70%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 11.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.92-6.94 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.43-4.48 (m, 1H), 2.86 (dd, $J = 15.2$ Hz, 10.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 15.2$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.45-1.73 (m, 4H), 1.23-1.39 (m, 3H)。

$m/z=340[M+1]^+$ 。

实施例 5 (3R)-3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈

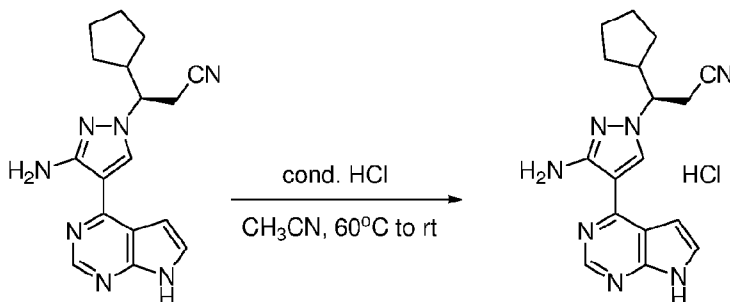


对实施例 1 步骤 H 获得的 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈进行制备型 HPLC 分离(OJ-H 柱, 20%异丙醇/正己烷, 柱温 25°C , 流速 1.0 ml/min, 保留时间 20.30 min), 得到(R)-构型化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.37 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 3.9$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 3.9$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (brs, 2H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 16.8$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.8$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.58-1.77 (m, 4H), 1.23-1.33 (m, 3H)。

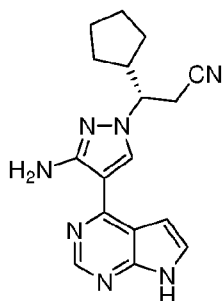
$m/z=322[M+1]^+$ 。

(3R)-3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈盐酸盐



室温下，浓盐酸（12M，0.52mL，6.223mmol，1.0eq.）滴加入到(3R)-3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈（2.0g，6.223mmol，1.0eq.）的乙腈溶液中。反应液 60℃搅拌 1 小时直到溶液澄清，室温下搅拌冷却析出固体。减压浓缩，再加入二氯甲烷，浓缩两次，得深黄色固体粗品 2.3g。向粗品中加入乙酸乙酯 12mL，60℃加热下搅拌 1 小时，冷却至室温搅拌，浅黄色絮状固体过滤，乙酸乙酯洗涤，抽干，得浅黄色固体（2.2g，收率 99.6%，纯度 99.82%，ee 值大于 99.0%）。

实施例 6 (3S)-3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈

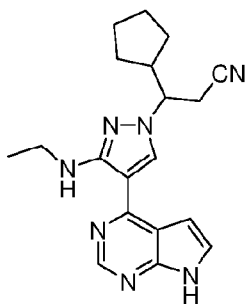


对实施例 1 步骤 H 获得的 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈进行制备型 HPLC 分离(OJ-H 柱，20%异丙醇/正己烷，柱温 25℃，流速 1.0 ml/min，保留时间 17.20 min)，得到(S)-构型化合物。

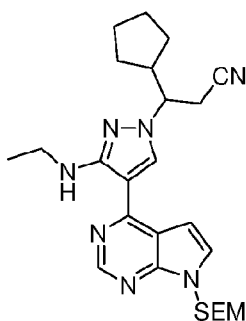
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 3.9$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 3.9$ Hz, 2.4Hz, 1H), 5.69 (brs, 2H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 16.8$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 17.2$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.58-1.74 (m, 4H), 1.22-1.33 (m, 3H)。

$m/z=322[M+1]^+$ 。

实施例 7 3-[3-乙基氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈



步骤 A: 3-[3-乙基氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈

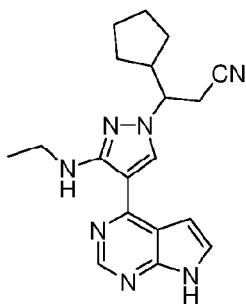


室温下, 碘乙烷(347 mg, 2.22 mmol, 2.0 eq.)加入到 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(500 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq., 由实施例 1, 步骤 G 制备)和碳酸钾(460 mg, 3.33 mmol, 3.0 eq.)的 DMF 溶液中。反应液氮气保护下 70°C 搅拌过夜。加水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到 3-[3-乙基氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(116 mg, 22.6%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.32 (d, $J=3.6$, 1H), 7.01-7.17 (brs, 1H), 6.67 (d, $J=4.0$, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.10 (dd, $J=16.8$ Hz, $J=8$, 1H), 2.91 (dd, $J=17.2$ Hz, $J=4$, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 7H), 1.35-1.22 (m, 3H), 0.91 (t, $J=8.0$, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=480[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 B: 3-[3-乙基氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈

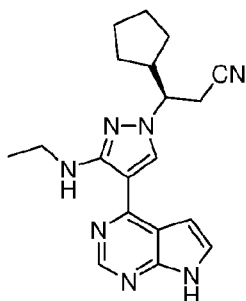


用 3-[3-乙基氨基-4-(7-[[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈代替 3-[3-氨基-4-(7-[[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈, 并参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 7 化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.47 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.01-7.17 (brs, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.44 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J=16.8$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=16.8$ Hz, 3.6Hz, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.59-1.78 (m, 4H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.27-1.32 (m, 3H)。

$m/z=350[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 7A (R)-3-[3-乙基氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈

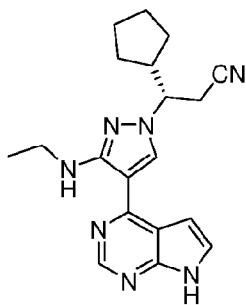


对实施例 7 获得的 3-[3-乙基氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈进行制备型 HPLC 分离 (OD-H 柱, 5%无水乙醇/正己烷, 柱温 30°C , 流速 1.0 mL/min, 保留时间 35.32 min), 得到(R)-构型化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.47 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.03-7.17 (brs, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 3.44 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J=16.8$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=16.8$ Hz, 3.6Hz, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.59-1.78 (m, 4H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.27-1.32 (m, 3H)。

$m/z=350[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 7B (S)-3-[3-乙基氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈

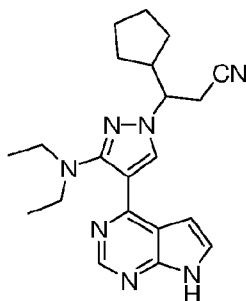


对实施例 7 获得的 3-[3-乙基氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈进行制备型 HPLC 分离(OD-H 柱, 5%无水乙醇/正己烷, 柱温 30°C, 流速 1.0 ml/min, 保留时间 32.13 min), 得到(S)-构型化合物。

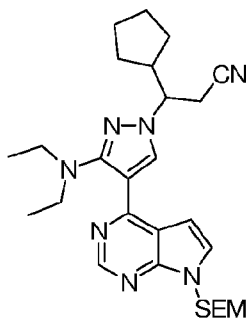
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.02-7.17 (brs, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.44 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J=16.8$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=16.8$ Hz, 3.6Hz, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.59-1.77 (m, 4H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.27-1.32 (m, 3H)。

$m/z=350[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 8 3-环戊基-3-[3-(二乙基氨基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



步骤 A: 3-环戊基-3-[3-(二乙基氨基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



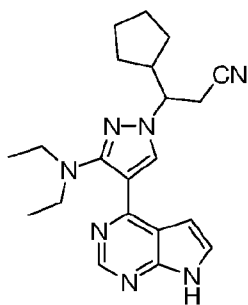
室温下, 碘乙烷(347 mg, 2.22 mmol, 2.0 eq.)加入到 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]

甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(500 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq., 由实施例 1, 步骤 G 制备)和碳酸钾(460 mg, 3.33 mmol, 3.0 eq.)的 DMF 溶液中。反应液氮气保护下 70°C 搅拌过夜。加水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到 3-[3-乙基氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(2 mg, 0.4% 收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 8.0$, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H), 3.14 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.82-1.51 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 3H), 1.17-1.11 (m, 6H), 1.04-0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=508[\text{M}+1]^+$ 。

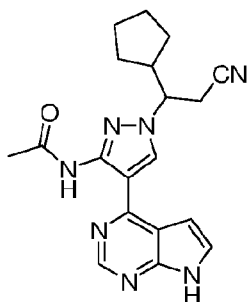
步骤 B: 3-环戊基-3-[3-(二乙基氨基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



用 3-[3-(二乙基氨基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈, 并参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 8 化合物。

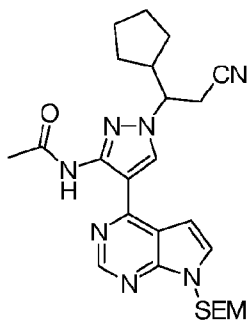
$m/z=378[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 9 N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺



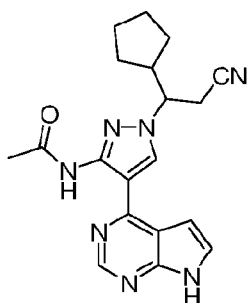
步骤 A: N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]

嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺



零度下，将乙酰氯(17.4 mg, 0.211 mmol, 1.0 eq.)滴加到 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(100 mg, 0.221 mmol, 1.0 eq., 由实施例 1 步骤 G 制备)的二氯甲烷溶液中。反应液室温搅拌 2 小时，反应完毕后，加水 and 乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 N-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺(90 mg, 83%收率)。

步骤 B: N-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)乙酰胺



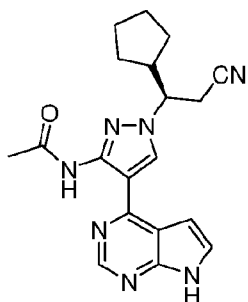
用 N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈，并参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 9 化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 11.51-11.61 (brs, 1H), 10.21-10.41 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.27-4.39 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.97-3.01 (m, 1H), 2.43-2.71 (m, 4H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.56-1.79 (m, 4H), 1.25-1.31 (m, 3H)。

$m/z=364[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 9A N-[1-(R)-2-氰基-1-环戊基乙基]-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺

胺

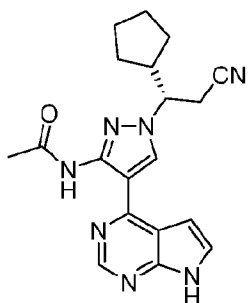


对实施例 9 获得的 N-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)乙酰胺进行制备型 HPLC 分离(OJ-H 柱, 7%无水乙醇/正己烷, 柱温 35°C, 流速 1.0 ml/min, 保留时间 60.6 min), 得到(R)-构型化合物。

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 11.52-11.61 (brs, 1H), 10.22-10.41 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.27-4.39 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.97-3.02 (m, 1H), 2.41-2.71 (m, 4H), 1.93-2.01 (m, 1H), 1.56-1.78 (m, 4H), 1.24-1.31 (m, 3H)。

$m/z=364[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 9B N-[1-((S)-2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺

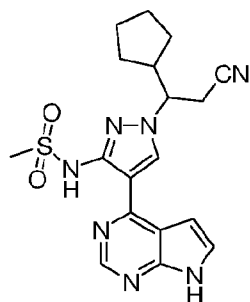


对实施例 9 获得的 N-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)乙酰胺进行制备型 HPLC 分离(OJ-H 柱, 7%无水乙醇/正己烷, 柱温 35°C, 流速 1.0 ml/min, 保留时间 55.5 min), 得到(S)-构型化合物。

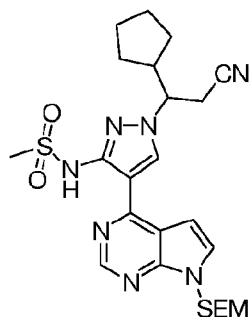
$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 11.52-11.62 (brs, 1H), 10.22-10.41 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.27-4.40 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.41-2.72 (m, 4H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.55-1.79 (m, 4H), 1.24-1.33 (m, 3H)。

$m/z=364[M+1]^+$ 。

实施例 10 N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]甲基磺酰胺



步骤 A: N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]甲基磺酰胺



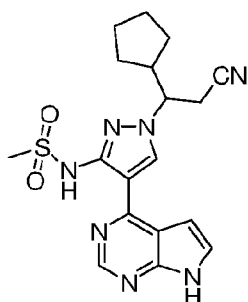
零度下, 吡啶(30.0 mg, 0.379 mmol, 1.7 eq.)滴加入到 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(100 mg, 0.221 mmol, 1.0 eq., 由实施例 1 步骤 G 制备)的二氯甲烷溶液中, 紧随其后滴加入甲基磺酰氯(25.0 mg, 0.211 mmol, 1.0 eq.)。反应液室温搅拌 72 小时, 反应完毕后, 加水 and 乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到 N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]甲基磺酰胺(85 mg, 73%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 11.20-10.70 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 8.0$, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 4H), 1.32-1.23 (m, 3H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=530[M+1]^+$ 。

步骤 B: N-(1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)甲基磺酰

胺

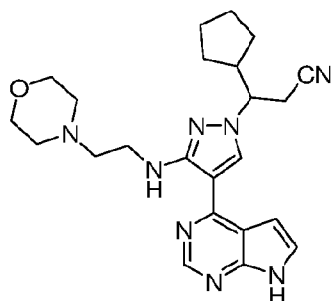


用 N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]甲基磺酰胺代替 3-[3-氨基-4-(7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈，并参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 10 化合物。

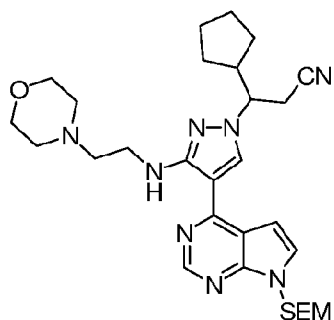
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 12.25 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.35-1.63 (m, 7H)。

$m/z=400[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 11 3-环戊基-3-[3-(2-吗啉基乙基氨基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



步骤 A: 3-环戊基-3-(3-(2-吗啉基乙基氨基)-4-7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

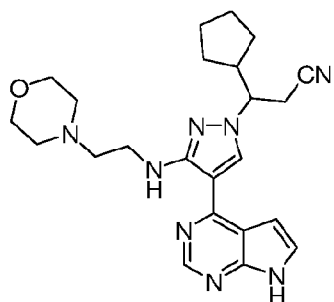


室温下, 4-(2-氯乙基)吗啉(46 mg, 0.243 mmol, 1.1 eq.), 碳酸钾(91 mg, 0.663 mmol, 3.0 eq.)和碘化钾(4 mg, 0.023 mmol, 0.1 eq.)加入到 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(100 mg, 0.211 mmol, 1.0 eq., 由实施例 1 步骤 G 制备)的乙腈溶液中。反应液 90°C 微波 3 个小时。加水 and 乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到 3-环戊基-3-[3-(2-吗啉基乙基氨基)-4-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(12 mg, 9.7%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.84 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68-7.43 (brs, 1H), 7.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 4H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 3H), 2.89-2.70 (m, 4H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=565[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 B: 3-环戊基-3-[3-(2-吗啉基乙基氨基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

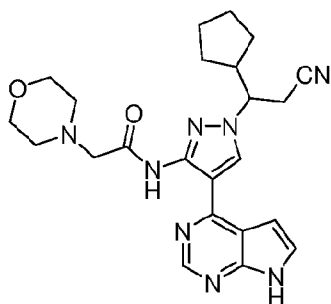


用 3-环戊基-3-[3-(2-吗啉基乙基氨基)-4-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈, 并参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 11 化合物。

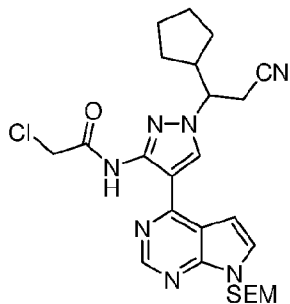
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.46-7.58 (brs, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.77-3.90 (m, 4H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.13(dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.54-2.79 (m, 7H), 1.92-1.99 (m, 1H), 1.59-1.78 (m, 4H), 1.28-1.32 (m, 3H)。

$m/z=435[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 12 N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-2-吗啉基乙酰胺



步骤 A: 2-氯-N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺

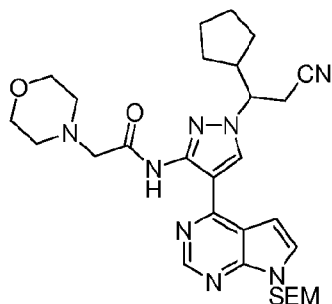


冰浴搅拌下, 2-氯乙酰氯(17 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq.)加入到 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq., 由实施例 1 步骤 G 制备)和三乙胺(20 mg, 0.20 mmol, 1.5 eq.)的干燥 THF 溶液中。反应液室温下搅拌 15 分钟, 加水 and 乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 残留物直接用于下步反应。

^1H NMR (CDCl_3) δ 12.78 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.71 (2H, s), 4.30-4.39 (3H, m), 3.57 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 7.2 Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 3.6 Hz), 2.70-2.80 (1H, m), 1.99-2.06 (1H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 1.34-1.38 (3H, m), 0.95 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.02 (9H, s)。

$m/z=528[M+1]^+$ 。

步骤 B: N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-2-吗啉基乙酰胺

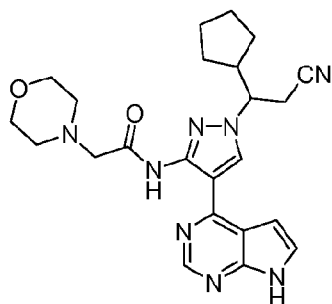


上步所得粗品溶于 DMF 溶液(5 mL)中, 加入吗啉(13 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq.), 碳酸钾(37 mg, 0.27 mmol, 2.2 eq.)和碘化钠(20 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.), 混合物于 100°C 下搅拌过夜。冷却至室温, 加水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(97 mg), 为黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 12.27 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.68 (2H, s), 4.30-4.35 (1H, m), 3.84-3.89 (4H, m), 3.57 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.26 (2H, s), 3.10 (1H, dd, $J = 17.3$ Hz, 6.9 Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 3.6 Hz), 2.72-2.77 (1H, m), 2.66-2.70 (4H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 1.58-1.80 (4H, m), 1.30-1.34 (3H, m), 0.93 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.05 (9H, s)。

$m/z=579[M+1]^+$ 。

步骤 C: N-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-2-吗啉基乙酰胺



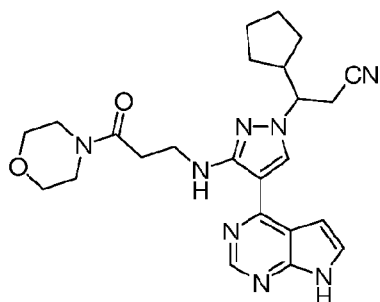
上步所得化合物, 参照实施例 1 中所述的步骤 H, 反应得到标题化合物(40 mg, 67%收率), 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 12.27 (1H, s), 9.71 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 3.2$

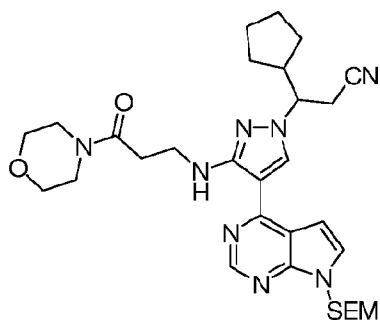
Hz), 6.74 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.33-4.38 (1H, m), 3.87-3.90 (4H, m), 3.28 (2H, s), 3.11 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 6.8 Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 4.0 Hz), 2.69-2.72 (5H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 1.55-1.81 (4H, m), 1.28-1.34 (3H, m)。

$m/z=449[M+1]^+$ 。

实施例 13 3-环戊基-3-[3-(3-吗啉基-3-氧代丙基氨基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



步骤 A: 3-环戊基-3-[3-(3-吗啉基-3-氧代丙基氨基)-4-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

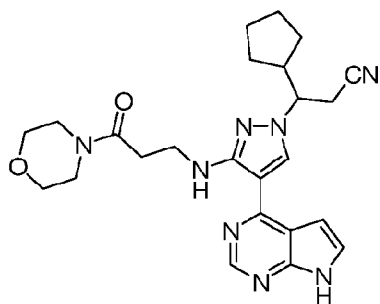


用侧链 3-溴-N-丙酰吗啉代替 4-(2-氯乙基)吗啉, 参照实施例 11 中所述的步骤 A 制备该化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65-7.58 (brs, 1H), 7.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 4H), 3.55-3.15 (m, 6H), 3.12-3.08 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.89-2.72 (m, 3H), 2.62-2.52 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.33-1.24 (m, 3H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=593[M+1]^+$ 。

步骤 B: 3-环戊基-3-[3-(3-吗啉基-3-氧代丙基氨基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

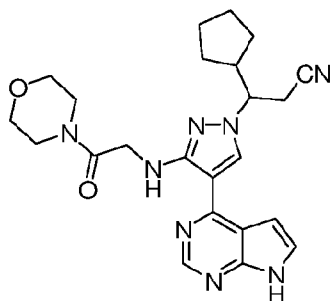


用 3-环戊基-3-[3-(3-吗啉基-3-氧代丙基氨基)-4-7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基]-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈代替 3-[3-氨基-4-(7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈，参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 13 化合物。

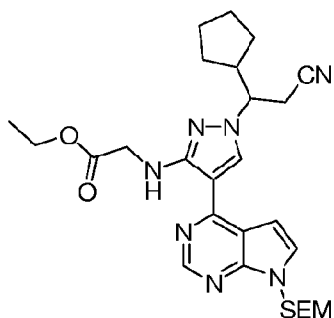
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.59 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 2H), 3.46-3.66 (m, 8H), 3.12 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.82-2.91 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.51-2.57 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.54-1.75 (m, 4H), 1.27-1.32 (m, 3H)。

$m/z=463[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 14 3-环戊基-3-[3-(2-吗啉基-2-氧代乙基氨基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



步骤 A: 乙基-2-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]乙酸酯

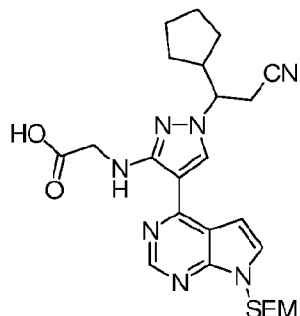


用侧链溴乙酸乙酯代替 4-(2-氯乙基)吗啉, 参照实施例 11 中所述的步骤 A 来制备该化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.27-4.19 (m, 4H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.10 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.60-2.60 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 5H), 1.31-1.24 (m, 5H), 0.93-0.89 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=538[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 B: 2-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]乙酸



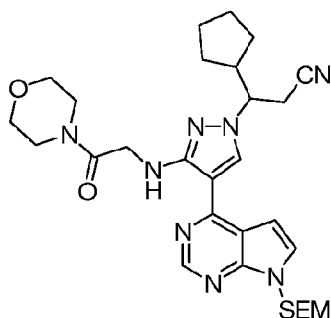
室温下, 氢氧化锂一水合物(88 mg, 2.08mmol, 5.0 eq.)加入到乙基-2-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]乙酸酯(223 mg, 0.415 mmol, 1.0 eq.)的甲醇和水(甲醇/水=5/1)的溶液, 搅拌过夜。反应完毕后, 真空下移去溶剂, 加水稀释, 用 2N 的稀盐酸调节溶液 pH 值到 1~2, 过滤得 2-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]乙酸(170 mg, 81%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.22 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.06 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.56-2.54 (m, 1H),

1.95-1.91 (m, 1H), 1.72-1.23 (m, 4H), 1.58-1.20 (m, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=510[M+1]^+$ 。

步骤 C: 3-环戊基-3-[3-(2-吗啉基-2-氧代乙基氨基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

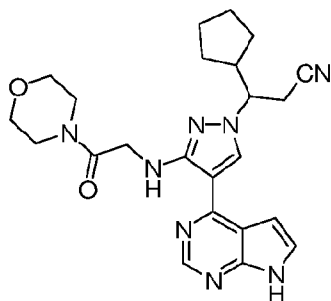


室温下, 吗啉 (10.3 mg, 0.118 mmol, 1.2eq.)、HATU(27 mg, 0.07 mmol, 0.7 eq.)和 2-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]乙酸(50 mg, 0.098 mmol, 1.0 eq.)溶解在 DMF 中。反应液搅拌并降温至零度, 加入 DIEA (19 mg, 0.147 mmol, 1.5 eq.)。反应液搅拌过夜, 反应完毕, 加水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到 3-环戊基-3-[3-(2-吗啉基-2-氧代乙基氨基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(42 mg, 74%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.93-3.70 (m, 6H), 3.62-3.57 (m, 4H), 3.14 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 3H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=579[M+1]^+$ 。

步骤 D: 3-环戊基-3-[3-(2-吗啉基-2-氧代乙基氨基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

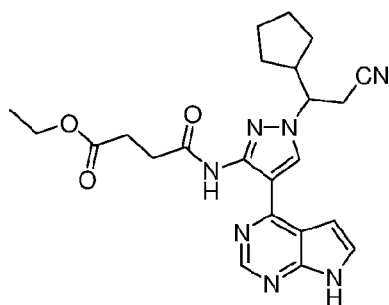


用 3-环戊基-3-[3-(2-吗啉基-2-氧代乙基氨基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈，参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 14 化合物。

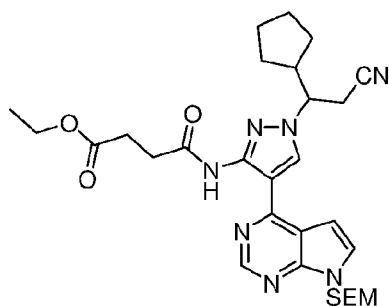
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.64-3.80 (m, 6H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.09 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 1H), 1.55-1.81 (m, 4H), 1.25-1.32 (m, 3H)。

$m/z=449[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 15 4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-4-氧代丁酸乙酯



步骤 A: 4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-4-氧代丁酸乙酯



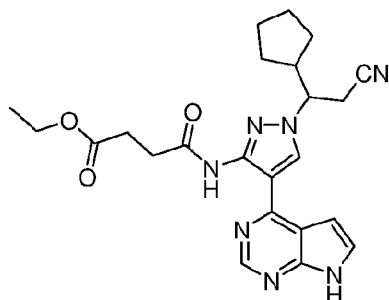
冰浴搅拌下，丁二酸单乙酯酰氯(109 mg, 0.664 mmol, 1.2 eq.)加入到 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(250 mg, 0.553 mmol, 1.0 eq., 由实施例 1 步骤 G 制备)和 N,N-二异丙基乙胺(86 mg, 0.664 mmol, 1.2 eq.)的二氯甲烷(10 mL)溶液中。反应液室温下搅拌 3 小时，补加 N,N-二异丙基乙胺(0.2 mL)和丁二酸单乙酯酰氯(0.1 mL)，反应过夜，加水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有

机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(237 mg, 74%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 11.63-11.68 (1H, brs), 8.85 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.68 (2H, s), 4.22-4.36 (1H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 7.6 Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 3.6 Hz), 2.62-2.88 (5H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.28-1.34 (3H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.93 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.04 (9H, s)。

$m/z=580[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 B: 4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-4-氧代丁酸乙酯

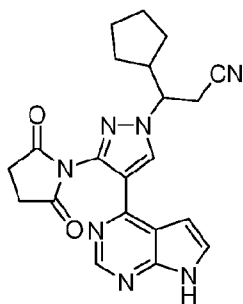


上步所得化合物(237 mg, 0.409 mmol, 1 eq.), 溶于乙腈(4 mL)和水(0.5 mL), 加入 LiBF_4 (383 mg, 4.09 mmol, 10 eq.), 90°C 搅拌过夜, 冷却至室温, 加入氨水溶液搅拌 1 小时, 加入盐水和乙酸乙酯, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

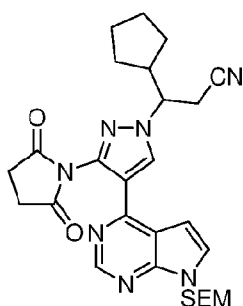
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 11.65 (1H, s), 9.78 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.29-4.36 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 8.0 Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 3.6 Hz), 2.82-2.94 (4H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 1.57-1.83 (4H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.28-1.32 (3H, m)。

$m/z=450[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 16 3-环戊基-3-[3-(丁二酰亚胺-1-基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



步骤 A: 3-环戊基-3-[3-(丁二酰亚胺-1-基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

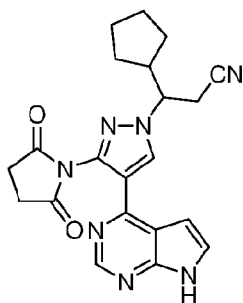


3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(200 mg, 0.443 mmol, 1.0 eq., 由实施例 1 步骤 G 制备) 和丁二酸酐(88 mg, 0.879 mmol, 2.0 eq.)溶于 1,2-二氯乙烷(10 mL)中, 回流过夜。真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(103 mg, 44%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.70 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.64 (2H, s), 4.26-4.32 (1H, m), 3.50 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 6.8 Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 4.8 Hz), 2.94 (4H, s), 2.62-2.70 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 1.59-1.77 (4H, m), 1.27-1.34 (3H, m), 0.90 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.06 (9H, s)。

$m/z=534[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 B: 3-环戊基-3-[3-(丁二酰亚胺-1-基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

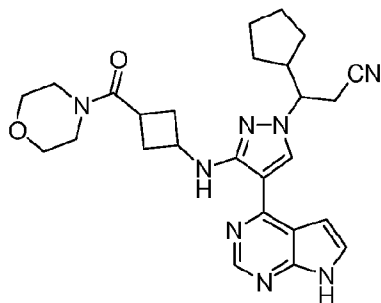


上步所得化合物(103 mg, 0.193 mmol, 1 eq.), 溶于乙腈(4 mL)和水(0.5 mL), 加入 LiBF₄(181 mg, 1.93 mmol, 10 eq.), 90°C 搅拌过夜, 冷却至室温, 加入氨水溶液搅拌 1 小时, 加入盐水和乙酸乙酯, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

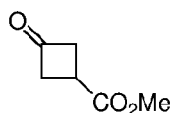
¹H NMR (CDCl₃) δ 9.41-9.46 (1H, brs), 8.69 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.32 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.63 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 4.30-4.35 (1H, m), 3.11 (1H, dd, *J* = 17.2 Hz, 7.2 Hz), 3.04 (1H, dd, *J* = 17.2 Hz, 4.4 Hz), 2.96 (4H, s), 2.61-2.69 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 1.56-1.78 (4H, m), 1.28-1.33 (3H, m)。

m/z=404[M+1]⁺。

实施例 17 3-[3-(3-吗啉-4-羰基)环丁胺-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑]-3-环戊基丙腈



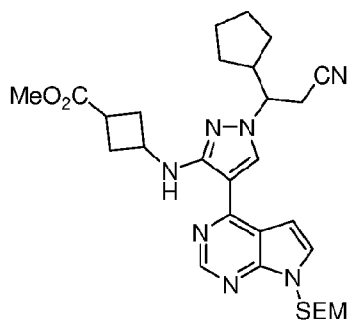
步骤 A: 3-氧代环丁烷甲酸甲酯



向 3-氧代环丁烷羧酸(1g, 8.77mmol)的甲醇溶液中, 滴加 0.2 mL 浓硫酸, 75°C 回流, 待原料反应完, 加碳酸氢钠淬灭反应, 除去溶剂, 萃取得 3-氧代环丁烷甲酸甲酯(1.1g, 99%收率)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.22-3.34 (m, 3H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.78 (s, 3H)。

步骤 B: 3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑]-3-基氨基]环丁烷羧酸甲酯

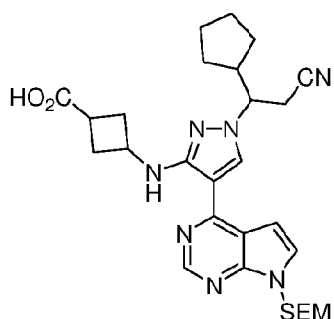


冰浴下，向 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(410.0 mg, 0.91 mmol, 由实施例 1 步骤 G 制备) 的 1,2-二氯乙烷溶液中加入 3-氧代环丁烷甲酸甲酯(117.0 mg, 0.91 mmol)、乙酸(54.6 mg, 0.91 mmol)和氰基硼氢化钠(80.0 mg, 1.27 mmol)，撤去冰浴常温搅拌过夜，待原料反应完，加入饱和氯化铵淬灭反应，水洗，乙酸乙酯萃取，得标题化合物(172mg, 34%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.91 (d, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.00-3.20 (m, 1H), 1.80-2.95 (m, 8H), 1.25-1.80 (m, 7H), 0.91 (t, $J = 8.0$, 2H), -0.05 (s, 9H)。

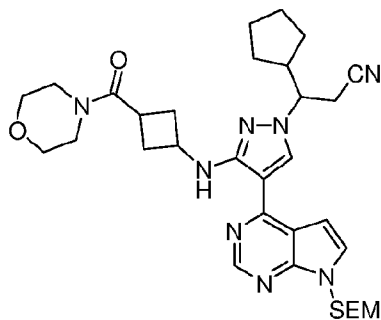
$m/z=564[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 C: 3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]环丁烷甲酸



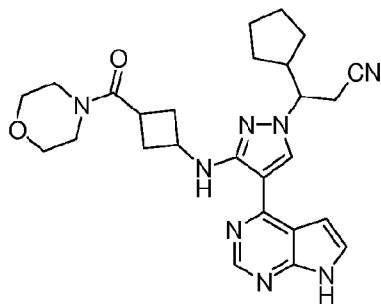
在冰浴下，向 3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]环丁烷羧酸甲酯(84 mg, 0.144 mmol)的甲醇溶液中，滴加一水合氢氧化锂(30 mg, 0.72 mmol)水溶液，常温搅拌过夜，待原料反应完，除去溶剂，水洗，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，柱层析得到目标产物(乙酸乙酯：石油醚=1:1，后用甲醇)，(29 mg, 37%收率)。

步骤 C: 3-{3-[3-(咪啉-4-羰基)环丁胺]-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑}-3-环戊基丙腈



冰浴下,向 3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]环丁烷甲酸(25 mg, 0.0455 mmol)的 DMF 溶液中,依次加入吗啉(4.78 mg, 0.0545 mmol)和 HBTU(17.3 mg, 0.0455 mmol),搅拌 5min,再向溶液中滴加 DIEA(11.8 mg, 0.091 mmol),常温搅拌, TLC 监测至原料反应完,加水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,将得到的粗品直接进行下一步。

步骤 D: 3-[3-(3-(吗啉-4-羰基)环丁胺)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑]-3-环戊基丙腈

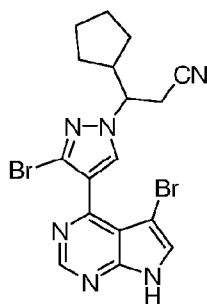


将步骤 C 所得的粗品溶于二氯甲烷中,加入 3 mL 三氟乙酸,常温搅拌过夜,除去溶剂,得黄色油状物质,将其溶于甲醇中,再加入两滴乙二胺,常温搅拌, TLC 监测原料反应完,除去溶剂,水洗,乙酸乙酯萃取得目标产物(17 mg, 两步收率 76%)。

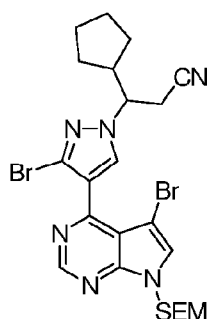
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.53 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 6H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.37-2.72 (m, 5H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.10-1.80 (m, 7H)。

$m/z=489[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 18 3-[3-溴-4-(5-溴-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈



步骤 A: 3-[3-溴-4-(5-溴-7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈

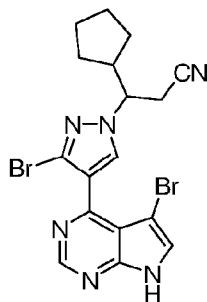


室温下，溴化铜(198 mg, 0.886 mmol, 2.0 eq.)加入到 3-[3-氨基-4-(7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(200 mg, 0.442 mmol, 1.0 eq., 由实施例 1, 步骤 G 制备)的乙腈溶液中。反应液氮气保护下 60℃搅拌半个小时。向反应液滴加亚硝酸叔丁酯(68 mg, 0.66 mmol, 1.5 eq.)，在 60℃搅拌 3 个小时。加水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 3-[3-溴-4-(5-溴-7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(123 mg, 54%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.21-4.19 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 4H), 1.32-1.17 (m, 3H), 0.96-0.86 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=595[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 B: 3-[3-溴-4-(5-溴-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈

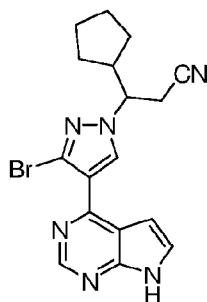


用 3-[3-溴-4-(5-溴-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈, 并参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 18 化合物。

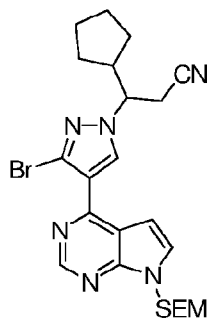
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.71-9.73 (brs, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.18-4.31 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.59-1.76 (m, 4H), 1.25-1.32 (m, 3H)。

$m/z=465[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 19 3-[3-溴-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈



步骤 A: 3-[3-溴-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈



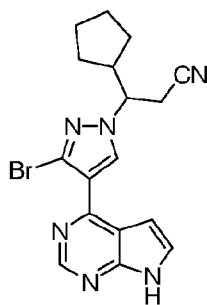
冰浴搅拌下, 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(100 mg, 0.221 mmol, 1.0 eq., 由实施例 1 步骤 G 制备)加入到 2N 稀盐

酸溶液中，搅拌半个小时；向反应液快速加入大部分亚硝酸钠(61 mg, 0.884 mmol, 4.0 eq.)水溶液，然后加入其余部分和溴化钠(23 mg, 0.33 mmol, 1.5 eq.)，反应液在零度下搅拌半个小时。加水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 3-[3-溴-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(9 mg, 8%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.30-4.18(m, 1H), 3.61 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.95 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.47-1.18 (m, 3H), 1.09-0.76 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=516[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 B: 3-[3-溴-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈

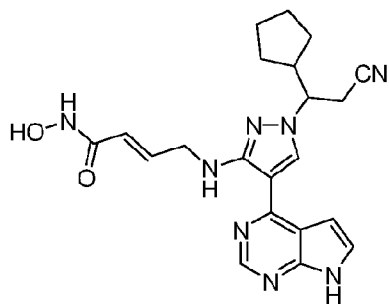


用 3-[3-溴-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈，并参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 19 化合物。

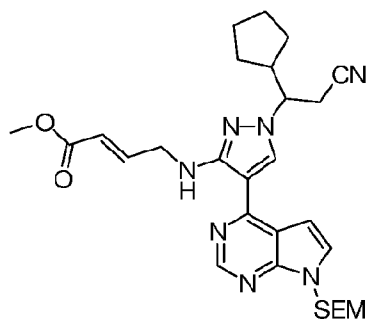
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.01-10.08 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.38-7.40 (m, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.57-2.69 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H), 1.58-1.79 (m, 4H), 1.28-1.32 (m, 3H)。

$m/z=386[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 20 (E)-4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-N-羟基-2-丁烯酰胺



步骤 A: (E)-甲基-4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-2-丁烯酯

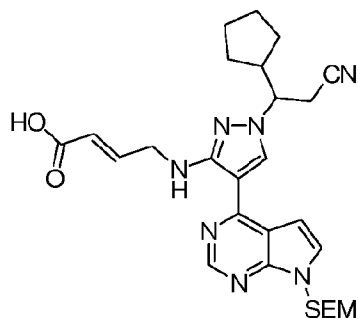


用侧链 4-溴巴豆酸甲酯代替 4-(2-氯乙基)吗啉, 参照实施例 11 中所述的步骤 A 来制备该化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.07 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.53 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.08 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.62-2.48 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.33-1.21 (m, 3H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

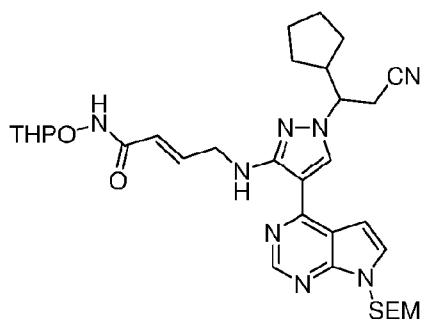
$m/z=550[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 B: (E)-4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-2-丁烯酸



室温下，氢氧化锂一水合物(91 mg, 2.0 mmol, 5.0 eq.)加入到(E)-甲基-4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-2-丁烯酯(215 mg, 0.391 mmol, 1.0 eq.)的四氢呋喃和水(四氢呋喃/水=5/1)的溶液，室温搅拌过夜。反应完毕后，真空下移去溶剂，加水稀释，用 2N 的稀盐酸调节溶液 pH 值到 1~2，过滤得(E)-4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-2-丁烯酸(91 mg, 44%收率)。

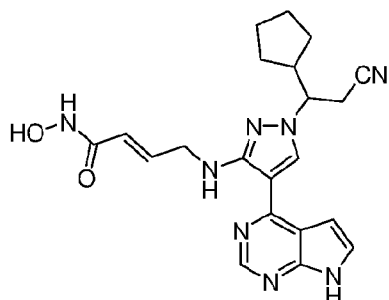
步骤 C: (E)-4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-N-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)-2-丁烯酰胺



室温下，O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟胺 (40.0 mg, 0.34 mmol, 2.0 eq.)、HATU(65 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.)和(E)-4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-2-丁烯酸(91 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.)溶解在 DMF 中。反应液搅拌并降温至零度，加入 DIEA (44 mg, 0.34 mmol, 2.0 eq.)。反应液搅拌过夜，反应完毕，加水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(66 mg, 62%收率)。

$m/z=635[M+1]^+$ 。

步骤 D: (E)-4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-N-羟基-2-丁烯酰胺

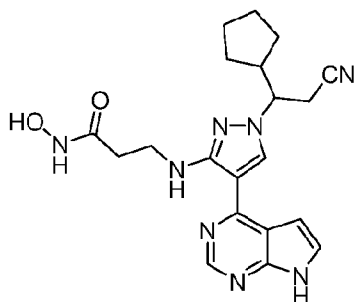


用(E)-4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-N-羟基-2-丁烯酰胺

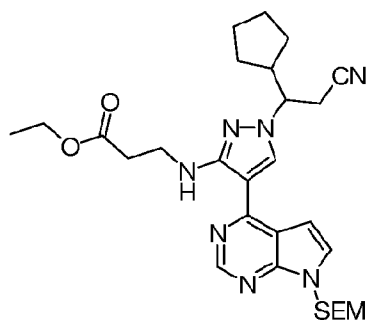
啉-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-N-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)-2-丁烯酰胺代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈，并参照实施例 1 中所述的步骤 H 来制备实施例 20 化合物。

$$m/z=421[M+1]^+$$

实施例 21 3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-N-羟基丙酰胺



步骤 A: 乙基-3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]丙酸酯

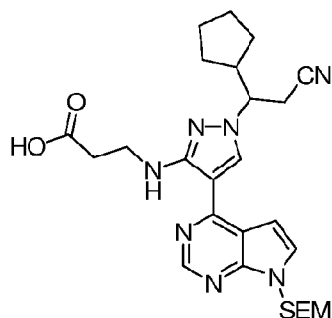


用侧链 3-溴丙酸乙酯代替 4-(2-氯乙基)吗啉，参照实施例 11 中所述的步骤 A 来制备该化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.32 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.11 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 5H), 1.30-1.22 (m, 5H), 0.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), -0.06 (s, 9H)。

$$m/z=552[M+1]^+$$

步骤 B: 3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]丙酸

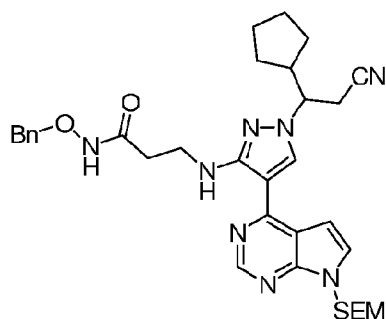


用乙基-3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]丙酸酯代替乙基-2-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]乙酸酯，参照实施例 14 中所述的步骤 B 来制备该化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.9-7.4 (brs, 1H), 7.35 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.09 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.94-2.83 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.30-1.23 (m, 3H), 0.91 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), -0.06 (s, 9H)。

$m/z=524[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 C: N-(苄氧基)-3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]丙酰胺



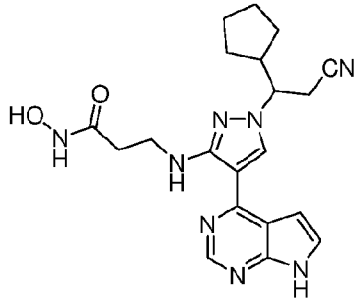
用 3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]丙酸代替(E)-4-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-2-丁烯酸，用 O-苄基羟胺代替 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟胺，参照实施例 20 中所述的步骤 C 来制备该化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.08 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 3H), 1.99-1.96 (m,

1H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

$m/z=629[M+1]^+$ 。

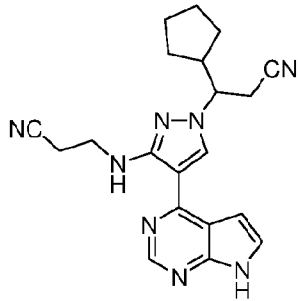
步骤 D: 3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]-N-羟基丙酰胺



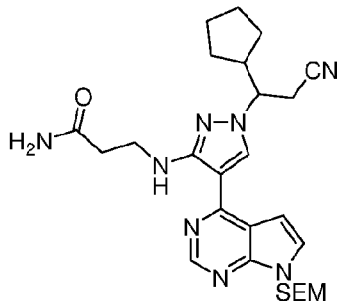
用 N-(苄氧基)-3-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]丙酰胺代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈, 参照实施例 1 中所述的步骤 H 脱除 SEM, 并经脱苄得到实施例 21 化合物。

$m/z=409[M+1]^+$ 。

实施例 22 3-[3-(2-氰基乙基氨基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈



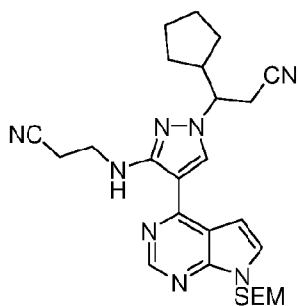
步骤 A: 3-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]丙酰胺



冰浴搅拌下, 羰基二咪唑(1.5 eq.)加入到 3-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]丙酸(1.0 eq., 由实施例 21 步骤 B 制备)的 DMF 溶液中, 0°C 下搅拌 0.5 小时, 随后升至室温搅拌 2 小时。将氨气导入反应液, 鼓泡 1 小时。加水 and 乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$$m/z=523[M+1]^+$$

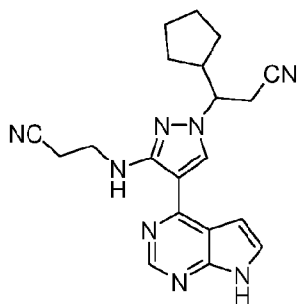
步骤 B: 3-[3-(2-氰基乙基氨基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈



冰浴搅拌下, 将 3-[1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基氨基]丙酰胺(1.0 eq.)溶于二氯甲烷, 加入三乙胺(5 eq.)和三氟乙酸酐(2 eq.), 反应液升至室温, 搅拌过夜。加盐水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$$m/z=505[M+1]^+$$

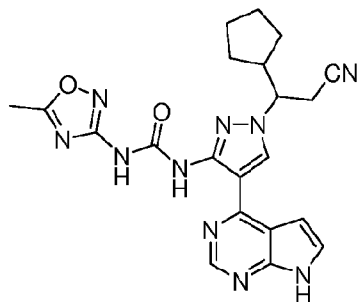
步骤 C: 3-[3-(2-氰基乙基氨基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈



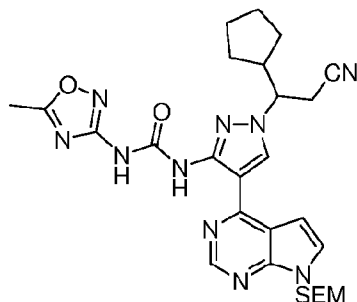
上步所得化合物, 溶于乙腈(4 mL)和水(0.5 mL), 加入 LiBF₄(10 eq.), 90°C 搅拌过夜, 冷却至室温, 加入氨水溶液搅拌 1 小时, 加入盐水和乙酸乙酯, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$$m/z=375[M+1]^+$$

实施例 23 1-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)脲



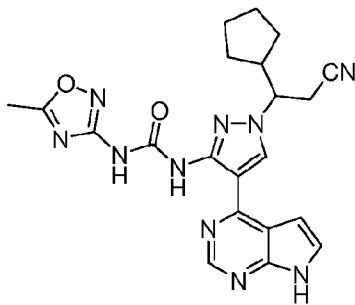
步骤 A: 1-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)脲



冰浴搅拌下，氯甲酸三氯甲酯(0.6 eq.)滴加到 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈(1.0 eq., 由实施例 1 步骤 G 制备)的二氯甲烷溶液中，然后加入三乙胺(1.2 eq.)。反应液 0℃ 下搅拌 0.5 小时，随后分别加入 5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-胺(2 eq.)和三乙胺(1.2 eq.)，搅拌 3 小时，加水淬灭，二氯甲烷萃取，合并的有机相分别用饱和氯化铵、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$m/z=577[M+1]^+$ 。

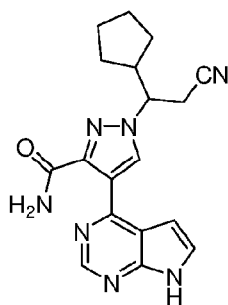
步骤 B: 1-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)脲



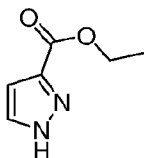
用 1-[1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)脲代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈，并参照实施例 1 中所述的步骤 H 脱 SEM，得到实施例 23 化合物。

$$m/z=447[M+1]^+$$

实施例 24 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



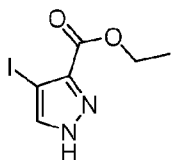
步骤 A: 1H-吡唑-3-甲酸乙酯



1H-吡唑-3-甲酸(7.25 g, 64.7 mmol)溶于 100 mL 无水乙醇，加入 0.7 mL 浓硫酸，反应液加热回流过夜。真空浓缩，残余物加入乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢钠洗涤，乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得 1H-吡唑-3-甲酸乙酯(8.35g, 92%收率)，为灰白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 12.4 (brs, 1H), 7.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

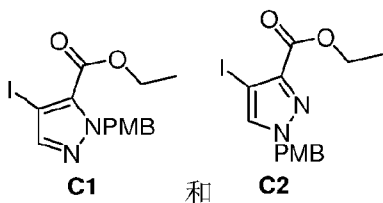
步骤 B: 4-碘-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



室温搅拌下,碘(15.6 g, 61.5 mmol, 1.03 eq.)加入到 1H-吡唑-3-甲酸乙酯(8.35 g, 59.6 mmol, 1.0 eq.)的乙腈(150 mL)溶液中,随后分批加入硝酸铯铵(32.7 g, 59.6 mmol, 1.0 eq.),反应液室温搅拌过夜。然后,加入 5%NaHSO₃ 溶液淬灭,滤去不溶物,滤饼用水和乙酸乙酯洗涤。滤液用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩得 4-碘-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(15.0 g, 95%收率)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 13.4 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步骤 C: 4-碘-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 和 4-碘-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



室温搅拌下,对甲氧基苄氯(3.09 g, 19.7 mmol, 1.25 eq.)加入到 4-碘-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(4.2 g, 15.8 mmol, 1.0 eq.)和碳酸钾(4.37 g, 31.6 mmol, 2.0 eq.)的乙腈溶液(45 mL)中。反应液氮气保护下 60°C 搅拌过夜。冷却至室温,滤去不溶物,用乙酸乙酯洗涤滤饼,滤液真空浓缩,柱层析硅胶柱分离得到 4-碘-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(C1, 1.94 g, 32%收率)和 4-碘-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(C2, 2.90 g, 47%收率)。

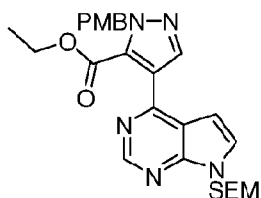
C1: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2Hz, 3H)。

m/z=409[M+Na]⁺。

C2: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2Hz, 3H)。

m/z=409[M+Na]⁺。

步骤 D: 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯



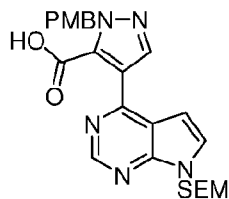
氮气保护下, Pd(dppf)Cl₂(146 mg, 0.2 mmol, 0.05 eq.)加入到 4-碘-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1.54 g, 4.0 mmol, 1.0 eq.), 联硼酸频哪醇酯(1.12 g, 4.4 mmol, 1.1 eq.)和醋酸钾(1.18 g, 12.0 mmol, 3.0 eq.)的 DMSO(30 mL)溶液中, 反应物氮气保护下 80℃搅拌过夜。冷却至室温后, 加水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得 1.8 g 5-(乙氧羰基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基硼酸频哪醇酯粗品。

1.8 g 5-(乙氧羰基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基硼酸频哪醇酯粗品(4.0 mmol, 1.0 eq.)溶于 50 mL DMF, 加入 4-氯-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(1.25 g, 4.4 mmol, 1.1 eq.), 磷酸钾(1.7 g, 8.0 mmol, 2.0 eq.)和 Pd(PPh₃)₂Cl₂(140 mg, 0.2 mmol, 0.05 eq.)。反应物氮气保护下 100℃搅拌过夜。冷却至室温后, 加水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 硅胶柱层析分离得标题化合物(1.35 g, 67%收率), 为浅褐色油状液体。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 4H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.92 (m, 5H), -0.06 (s, 9H)。

$m/z=508[M+1]^+$ 。

步骤 E: 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲酸



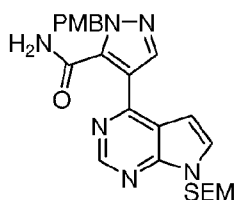
室温搅拌下, 氢氧化锂一水合物(84 mg, 2.0 mmol, 5.0 eq.)加入到 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(204 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.)的甲醇(5 mL)和水(1 mL)的混合溶液中。反应液室温下搅拌 2 小时, 真空浓缩, 加入乙酸乙酯和 1N 氢氧化钠水溶液, 有机相用 1N 氢氧化钠萃取两次, 合并的碱液加入 1N 盐酸调至酸性, 酸液用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥,

过滤并真空浓缩，得标题化合物(171 mg, 89%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.80 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.02 (2H, s), 5.72 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 0.93 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.05 (9H, s)。

$m/z=480[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 F: 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

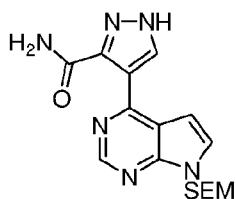


冰浴搅拌下，羰基二咪唑(150 mg, 0.923 mmol, 1.5 eq.)加入到 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲酸(295 mg, 0.615 mmol, 1.0 eq.)的 DMF 溶液中， 0°C 下搅拌 10 分钟，随后升至室温搅拌 1 小时。将氨气导入反应液，鼓泡 1 小时，随后氮气保护下反应过夜。加水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(200 mg, 68%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 11.29 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.91 (2H, s), 5.72 (1H, s), 5.69 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 0.93 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.05 (9H, s)。

$m/z=479[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 G: 4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



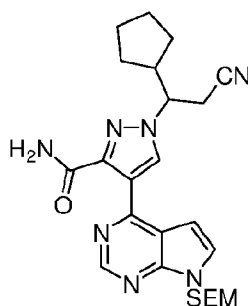
冰浴搅拌下，硝酸铈铵(687 mg, 1.25 mmol, 3.0 eq.)加入到 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(200 mg, 0.418 mmol, 1.0 eq.)的乙腈(1.5 mL)和水(1.5 mL)的混合溶剂中。反应液 0°C 下搅拌 1.5 小时。加盐水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得

到标题化合物(79 mg, 53%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 11.94 (brs, 1H), 11.40 (brs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.00 (brs, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.57 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), -0.04 (s, 9H)。

$m/z=359[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 H: 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

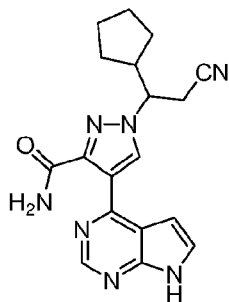


室温下, 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(70 mg, 0.46 mmol, 2.1 eq.)加入到 4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(79 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.)和 3-环戊基丙烯腈(67 mg, 0.55 mmol, 2.5 eq., 由实施例 1 步骤 A 制备)的乙腈溶液中。反应液室温下搅拌 3 天, 加入盐水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(76 mg, 72%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.93 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.93 (1H, s), 5.71 (2H, s), 4.40-4.45 (1H, m), 3.58 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 7.2 Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 3.6 Hz), 2.75-2.82 (1H, m), 2.01-2.06 (1H, m), 1.54-1.82 (4H, m), 1.32-1.36 (3H, m), 0.95 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.02 (9H, s)。

$m/z=480[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 I: 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

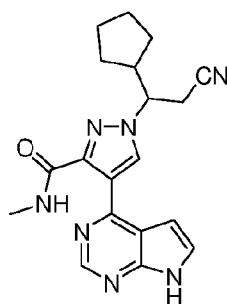


用 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(20 mg, 0.042 mmol) 代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈, 参照实施例 1 中所述的步骤 H 去除 SEM, 得到实施例 24 化合物(14 mg, 96%收率), 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 11.21 (2H, s), 8.89 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.12 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.43-4.47 (1H, m), 3.17 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 7.2 Hz), 3.05 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 4.0 Hz), 2.72-2.79 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 1.56-1.80 (4H, m), 1.29-1.34 (3H, m)。

$m/z=350[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 25 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-N-甲基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

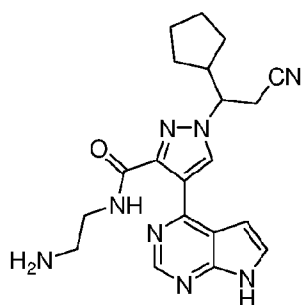


参照实施例 24 所述的方法合成实施例 25 化合物, 不同之处在于在步骤 F 中用甲胺溶液代替氨水溶液。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.67 (1H, s), 9.89 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.42-4.47 (1H, m), 3.15 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 7.2 Hz), 3.01-3.08 (4H, m), 2.69-2.81 (1H, m), 1.99-2.06 (1H, m), 1.57-1.81 (4H, m), 1.32-1.35 (3H, m)。

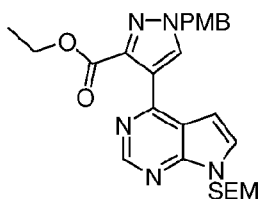
$m/z=364[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 26 N-(2-氨基乙基)-1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



步骤 A: 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-

基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



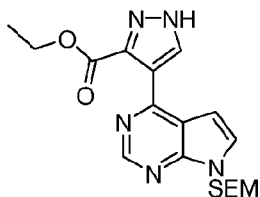
氮气保护下, Pd(dppf)Cl₂(95 mg, 0.13 mmol, 0.05 eq.)加入到 4-碘-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(1.0 g, 2.6 mmol, 1.0 eq., 由实施例 26 步骤 C 制备), 联硼酸频哪醇酯(0.7 g, 2.8 mmol, 1.1 eq.)和醋酸钾(0.76 g, 7.8 mmol, 3.0 eq.)的 DMSO(30 mL)溶液中, 反应物氮气保护下 80℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 加水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得 1.2 g 3-(乙氧羰基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基硼酸频哪醇酯粗品。

1.2 g 3-(乙氧羰基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基硼酸频哪醇酯粗品(2.6 mmol, 1.0 eq.)溶于 50 mL DMF, 加入 4-氯-7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(0.8 g, 2.8 mmol, 1.1 eq.), 磷酸钾(1.1 g, 5.2 mmol, 2.0 eq.)和 Pd(PPh₃)₂Cl₂(91 mg, 0.13 mmol, 0.05 eq.)。反应物氮气保护下 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 加水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 硅胶柱层析分离得标题化合物(960 mg, 73%收率), 为浅褐色油状液体。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.32 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.39 (1H, d), 5.65 (2H, s), 5.39 (2H, s), 4.28 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.81 (3H, s), 3.54 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 1.15 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.92 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), -0.06 (9H, s)。

m/z=508[M+1]⁺。

步骤 B: 4-(7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



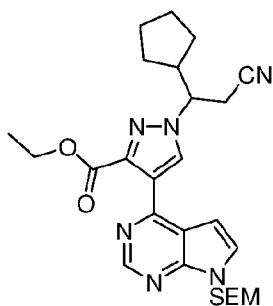
冰浴搅拌下, 硝酸铯铵(1.1 g, 2.01 mmol, 3.0 eq.)加入到 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(336 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq.)的乙腈(1.5 mL)和水(1.5 mL)的混合溶剂中。反应液 0℃ 下搅拌 1.5 小时。加盐水和乙酸乙酯稀释,

用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(175 mg, 63%收率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.04 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.73 (2H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.95 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.03 (9H, s)。

$m/z=388[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 C: 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

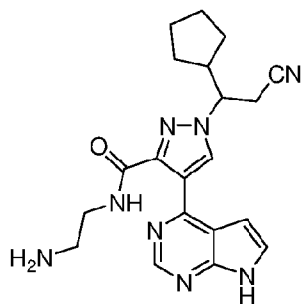


室温下，1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(142 mg, 0.94 mmol, 2.1 eq.)加入到 4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(173 mg, 0.446 mmol, 1.0 eq.)和 3-环戊基丙烯腈(135 mg, 1.11 mmol, 2.5 eq., 由实施例 1 步骤 A 制备)的乙腈(10 mL)溶液中。反应液室温下搅拌过夜，加热到 60°C 反应 5 小时。冷却至室温，加入盐水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(79 mg, 35%收率)，为灰白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.88 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.65 (2H, s), 4.27-4.35 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.53 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 7.6 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 4.0 Hz), 2.58-2.69 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 1.51-1.74 (4H, m), 1.22-1.30 (3H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.90 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.05 (9H, s)。

$m/z=509[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 D: N-(2-氨基乙基)-1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

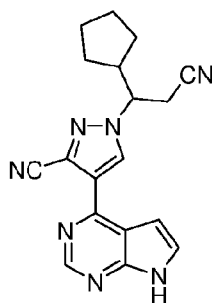


冰浴搅拌下，三氟乙酸(0.5 mL)加入到 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(79 mg, 0.16 mmol)的二氯甲烷溶液中。反应液氮气保护下室温搅拌过夜。真空浓缩，残余物用二氯甲烷溶解后，真空再次浓缩两遍。浓缩物溶于乙醇(5 mL)中，加入乙二胺(0.5 mL)室温下搅拌 0.5 小时，60°C 下真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到实施例 26 化合物(57 mg, 91%收率)，为米黄色固体。

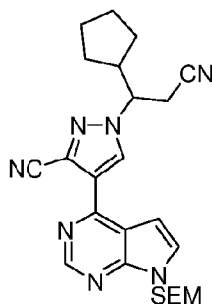
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 11.27 (1H, s), 10.20 (1H, brs), 8.79 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.36-4.42 (1H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.17 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 7.2 Hz), 3.01-3.06 (3H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 1.28-1.33 (3H, m)。

$m/z=393[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 27 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲腈



步骤 A: 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲腈

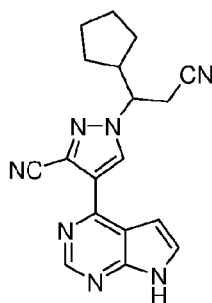


冰浴搅拌下，将 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(50 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq., 由实施例 24 步骤 H 制备)溶于二氯甲烷(5 mL)，加入三乙胺(95 mg, 0.94 mmol, 9 eq.)和三氟乙酸酐(88 mg, 0.42 mmol, 4 eq.)，反应液升至室温，搅拌过夜。加盐水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到 64 mg 标题化合物粗品。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.98 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.70 (2H, s), 4.33-4.37 (1H, m), 3.57 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 8.0 Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 4.0 Hz), 2.60-2.63 (1H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 1.54-1.71 (4H, m), 1.23-1.25 (3H, m), 0.93 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.05 (9H, s)。

$m/z=462[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 B: 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲腈



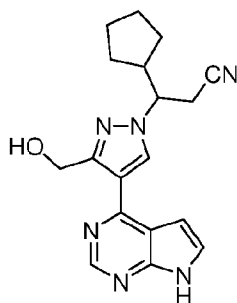
用 64 mg 1-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲腈粗品代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈，参照实施例 1 中所述的步骤 H 脱除 SEM，得到实施例 27 化合物(30 mg, 87%收率)，为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.40 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 2.4 Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 2.0 Hz), 4.31-4.37 (1H, m), 3.15 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 8.4 Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 3.6 Hz), 2.60-2.66 (1H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 1.59-1.78 (4H, m), 1.29-1.34 (3H,

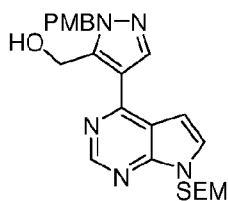
m)。

$$m/z=332[M+1]^+$$

实施例 28 3-环戊基-3-[3-(羟甲基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



步骤 A: [1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]甲醇

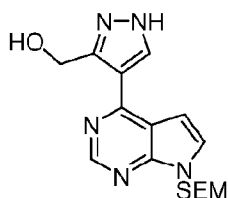


冰浴氮气保护下, 氢化铝锂(50 mg, 1.32 mmol, 2.2 eq.)分批加入到 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(300 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq., 由实施例 24 步骤 D 制备)的干燥四氢呋喃溶液(5 mL)中。反应液室温搅拌 3 小时, 冰浴冷却下, 先后加入 0.05 mL 水, 0.05 mL 1M NaOH 溶液和 0.15 mL 水。硅藻土滤去沉淀, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液加入饱和盐水, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到标题化合物(250 mg, 90%收率), 为黄色油状液体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.87 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.70 (2H, s), 5.47 (2H, s), 4.74-4.88 (2H, brs), 3.78 (3H, s), 3.55 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 0.93 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.05 (9H, s)。

$$m/z=466[M+1]^+$$

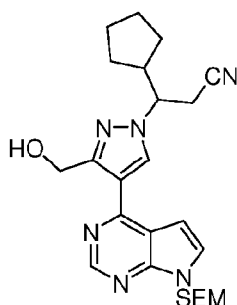
步骤 B: [4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]甲醇



冰浴搅拌下，硝酸铯铵(883 mg, 1.61 mmol, 3.0 eq.)加入到[1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-5-基]甲醇(250 mg, 0.537 mmol, 1.0 eq.)的乙腈(1.5 mL)和水(1.5 mL)的混合溶剂中。反应液 0℃下搅拌 7 小时。加盐水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(41 mg, 22%收率)。

$$m/z=346[M+1]^+$$

步骤 C: 3-环戊基-3-[3-(羟甲基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

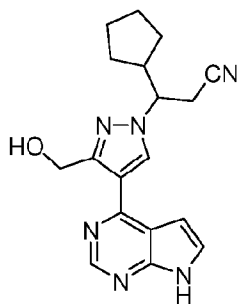


室温下，1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(35 mg, 0.23 mmol, 2.0 eq.)加入到[4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-3-基]甲醇(40 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.)和 3-环戊基丙烯腈(35 mg, 0.29 mmol, 2.5 eq., 由实施例 1 步骤 A 制备)的乙腈溶液中。反应液室温下搅拌 5 小时，升温至 60℃搅拌过夜。冷却至室温后，加入盐水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(13 mg, 24%收率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.42 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.10-7.19 (1H, brs), 6.77 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 5.69 (2H, s), 4.80 (2H, s), 4.20-4.28 (1H, m), 3.55 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 3.11 (1H, dd, *J* = 17.2 Hz, 8.0 Hz), 2.95 (1H, dd, *J* = 17.2 Hz, 4.0 Hz), 2.61-2.69 (1H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 1.58-1.79 (4H, m), 1.28-1.33 (3H, m), 0.93 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), -0.05 (9H, s)。

$$m/z=467[M+1]^+$$

步骤 D: 3-环戊基-3-[3-(羟甲基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈

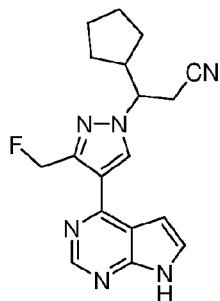


3-环戊基-3-[3-(羟甲基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(13 mg, 0.028 mmol), 溶于乙腈(1 mL)和水(1 mL), 加入 LiBF_4 (54 mg, 0.58 mmol), 90°C 搅拌过夜, 冷却至室温, 加入氨水溶液搅拌 2 小时, 加入盐水和乙酸乙酯, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物(6 mg, 64%收率), 为灰白色固体。

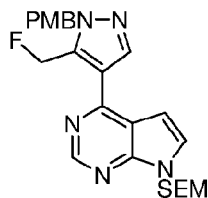
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.26 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.81 (2H, s), 4.21-4.27 (1H, m), 3.11 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 8.0 Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 17.2$ Hz, 3.6 Hz), 2.61-2.67 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 1.57-1.78 (4H, m), 1.28-1.33 (3H, m)。

$m/z = 337[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 29 3-环戊基-3-[3-(氟甲基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



步骤 A: 4-[5-(氟甲基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基]-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶



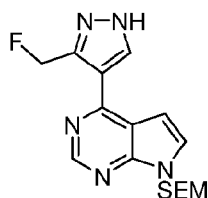
冰浴搅拌下, 二乙氨基三氟化硫(54 mg, 0.34 mmol, 2.0eq.)加入到[1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]甲醇(78 mg,

0.17 mmol, 1.0 eq., 由实施例 28 步骤 A 制备)的干燥四氢呋喃(5 mL)溶液中。反应液室温下搅拌 3 小时, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.86 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.02 (2H, d, $J = 48.4$ Hz), 5.68 (2H, s), 5.48 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.55 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 0.92 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), -0.05 (9H, s)。

$m/z=468[\text{M}+1]^+$ 。

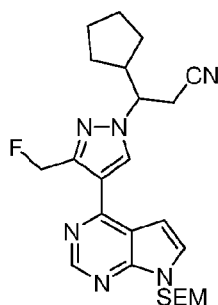
步骤 B: 4-[3-(氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶



冰浴搅拌下, 硝酸铯铵(3.0 eq.)加入到 4-[5-(氟甲基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基]-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(1.0 eq.)的乙腈(1.5 mL)和水(1.5 mL)的混合溶剂中。反应液 0°C 下搅拌 7 小时。加盐水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$m/z=348[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 C: 3-环戊基-3-[3-(氟甲基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈

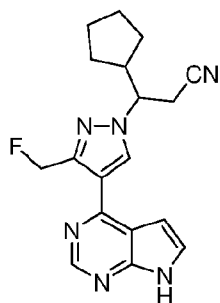


室温下, 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(2.0 eq.)加入到 4-[3-(氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(1.0 eq.)和 3-环戊基丙烯腈(2.5 eq., 由实施例 1 步骤 A 制备)的乙腈溶液中。反应液室温下搅拌 5 小时, 升温至 60°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 加入盐水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥,

过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$m/z=469[M+1]^+$ 。

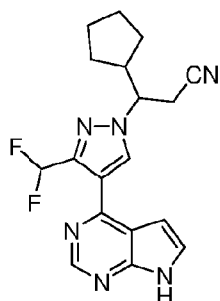
步骤 D: 3-环戊基-3-[3-(氟甲基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



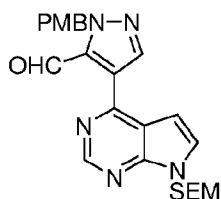
3-环戊基-3-[3-(氟甲基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(1.0 eq.)，溶于乙腈(1 mL)和水(1 mL)，加入 LiBF_4 (10.0 eq.)，90°C 搅拌过夜，冷却至室温，加入氨水溶液搅拌 2 小时，加入盐水和乙酸乙酯，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到实施例 29 化合物。

$m/z=339[M+1]^+$ 。

实施例 30 3-环戊基-3-[3-(二氟甲基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



步骤 A: 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲醛

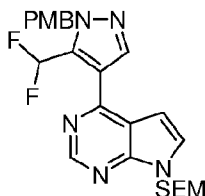


-78°C 氮气保护下，二异丁基氢化铝 (1.2 eq., 1 M 的甲苯溶液) 加入到 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1.0 eq., 由实施例 26 步骤 D 制备)的干燥甲苯溶液(5 mL)中。反应液-78°C 下搅拌 1 小时，加入饱和酒

石酸钾钠溶液淬灭，搅拌 15 分钟，用乙醚萃取，合并的有机相用水和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$$m/z=464[M+1]^+$$

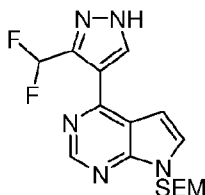
步骤 B: 4-[5-(二氟甲基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶



冰浴搅拌下，DAST 试剂(二乙氨基三氟化硫，4.0 eq.)加入到 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲醛(1.0 eq.)的干燥四氢呋喃(5 mL)溶液中。反应液室温下搅拌 3 小时，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$$m/z=486[M+1]^+$$

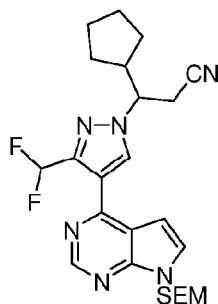
步骤 C: 4-[3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶



冰浴搅拌下，硝酸铯铵(3.0 eq.)加入到 4-[5-(二氟甲基)-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-4-基]-7-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(1.0 eq.)的乙腈(1.5 mL)和水(1.5 mL)的混合溶剂中。反应液 0℃下搅拌 7 小时。加盐水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$$m/z=366[M+1]^+$$

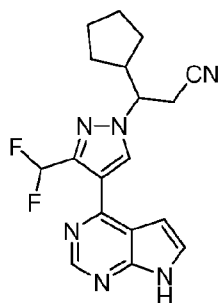
步骤 D: 3-环戊基-3-[3-(二氟甲基)-4-(7-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



室温下，1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(2.0 eq.)加入到 4-[3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-[[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(1.0 eq.)和 3-环戊基丙烯腈(2.5 eq., 由实施例 1 步骤 A 制备)的乙腈溶液中。反应液室温下搅拌 5 小时，升温至 60℃搅拌过夜。冷却至室温后，加入盐水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$m/z=487[M+1]^+$ 。

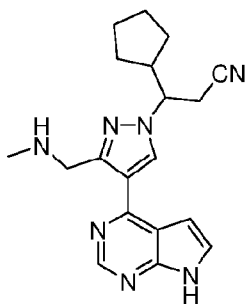
步骤 E: 3-环戊基-3-[3-(二氟甲基)-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



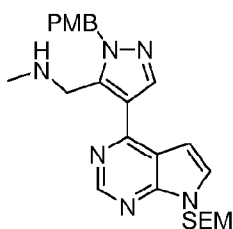
3-环戊基-3-[3-(二氟甲基)-4-(7-[[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈(1.0 eq.)，溶于乙腈(1 mL)和水(1 mL)，加入 $LiBF_4$ (10.0 eq.)，90℃搅拌过夜，冷却至室温，加入氨水溶液搅拌 2 小时，加入盐水和乙酸乙酯，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到实施例 30 化合物。

$m/z=357[M+1]^+$ 。

实施例 31 3-环戊基-3-[3-[(甲氨基)甲基]-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈



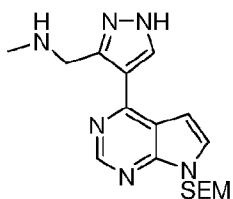
步骤 A: 1-[1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]-N-甲基甲胺



室温下，氰基硼氢化钠(2.0 eq.)加入到 1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-甲醛(1.0 eq., 由实施例 30 步骤 A 制备)、乙酸(1 eq.)和乙醛(40%, 1.0 eq.)的 1,2-二氯乙烷溶液中。撤去冰浴室温搅拌过夜，加入饱和氯化铵淬灭反应。用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$m/z=479[M+1]^+$ 。

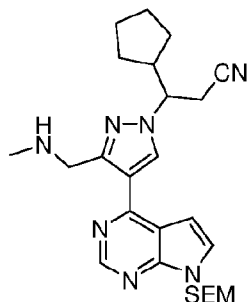
步骤 B: N-甲基-1-[4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]甲胺



冰浴搅拌下，硝酸铈铵(3.0 eq.)加入到 1-[1-(4-甲氧苄基)-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]-N-甲基甲胺(1.0 eq.)的乙腈(1.5 mL)和水(1.5 mL)的混合溶剂中。反应液 0°C 下搅拌 7 小时。加盐水和乙酸乙酯稀释，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$m/z=359[M+1]^+$ 。

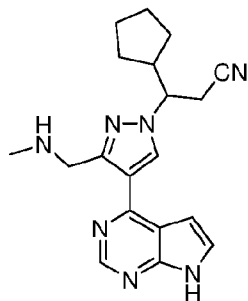
步骤 C: 3-环戊基-3-{3-[(甲氨基)甲基]-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基}丙腈



室温下, 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(2.0 eq.)加入到 N-甲基-1-[4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]甲胺(1.0 eq.)和 3-环戊基丙烯腈(2.5 eq., 由实施例 1 步骤 A 制备)的乙腈溶液中。反应液室温下搅拌 5 小时, 升温至 60℃搅拌过夜。冷却至室温后, 加入盐水和乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$m/z=480[M+1]^+$ 。

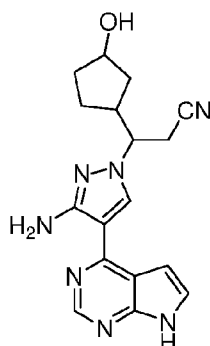
步骤 D: 3-环戊基-3-{3-[(甲氨基)甲基]-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基}丙腈



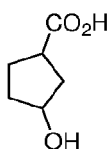
3-环戊基-3-{3-[(甲氨基)甲基]-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基}丙腈(1.0 eq.), 溶于乙腈(1 mL)和水(1 mL), 加入 LiBF_4 (1.0 eq.), 90℃搅拌过夜, 冷却至室温, 加入氨水溶液搅拌 2 小时, 加入盐水和乙酸乙酯, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到实施例 31 化合物。

$m/z=350[M+1]^+$ 。

实施例 32 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(3-羟基环戊基)丙腈

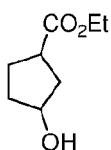


步骤 A: 3-羟基环戊烷羧酸



冰浴下，向 3-羧基环戊烷羧酸(3.7 g, 28.9 mmol)的甲醇溶液中分批加入硼氢化钠(1.64 g, 43.2 mmol)，加完常温搅拌，待反应完毕，向反应液中加入 1M 盐酸溶液，淬灭反应，除去溶剂，得粗品直接进行下一步。

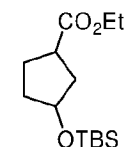
步骤 B: 3-羟基环戊烷甲酸乙酯



向步骤 A 中所得粗品的乙醇溶液中，加入 1.5 mL 浓硫酸，90°C 反应过夜。待反应完，加入饱和碳酸氢钠淬灭反应，除去乙醇，浓缩物加入水，乙酸乙酯萃取，柱层析(乙酸乙酯/石油醚=1/5)，得到消旋的 3-羟基环戊烷甲酸乙酯(2.27g, 50%收率)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.30-4.34 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H), 1.60-2.20 (m, 7H), 1.20-1.29 (m, 3H)。

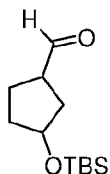
步骤 C: 3-叔丁基二甲硅烷氧基环戊烷甲酸乙酯



向 1H-咪唑(1.96 g, 28.73 mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(2.17 g, 14.37 mmol)的 DMF 溶液中，加入 3-羟基环戊烷甲酸乙酯(2.27 g, 14.37 mmol)。混合物搅拌过夜，待原料反应完，用正己烷萃取反应液，萃取物用水洗三次，经硫酸钠干燥，除去溶剂得外消旋的 3-叔丁基二甲硅烷氧基环戊烷甲酸乙酯(3.92 g, 100%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.10-4.19 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.62-1.86(m, 4H), 1.19-1.23(m, 3H), 0.82-0.87(m, 10H), -0.02-0.06(m, 6H)。

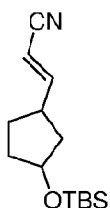
步骤 D: 3-叔丁基二甲硅烷氧基环戊烷甲醛



在 -78°C 下, 向外消旋的 3-叔丁基二甲硅烷氧基环戊烷甲酸乙酯(3.92 g)的正己烷溶液中, 滴加 1.2M 二异丁基氢化铝的甲苯溶液, 反应一小时, 待反应完, 加入甲醇淬灭反应。饱和碳酸氢钠洗, 硫酸钠干燥。柱层析(乙酸乙酯/石油醚 = 1: 30), 得目标产物(2.34 g, 65% 产率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.64(s, 1H), 4.29-4.31 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 1H), 1.56-2.13(m, 6H), 0.82-0.87(m, 10H), 0.00-0.15(m, 6H)。

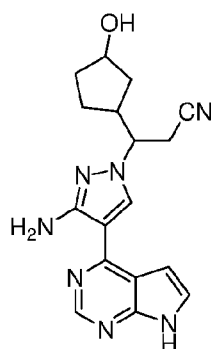
步骤 E: 3-[3-(叔丁基二甲硅烷氧基)环戊烷基]丙烯腈



在冰浴下, 向叔丁醇钾(246.8 mg, 2.2 mmol)的四氢呋喃溶液中, 加入氰甲基磷酸二乙酯(426.0 mg, 2.4 mmol), 撤去冰浴, 常温搅拌 15min, 再重新冷却至 0°C , 向溶液中逐滴加入 3-叔丁基二甲硅烷氧基环戊烷甲醛(458.0 mg, 2.0 mmol), 常温反应 1h 左右, 反应完全, 柱层析(乙酸乙酯/石油醚 = 1/60), 得到目标产物(435 mg, 87%产率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.50-6.80 (m, 1H), 5.16-5.29 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 1H), 1.40-2.13 (m, 6H), 0.85-0.89 (m, 10H), 0.00-0.07 (m, 6H)。

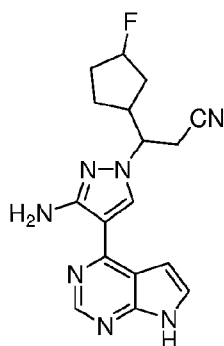
步骤 F: 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(3-羟基环戊基)丙腈



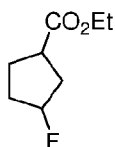
向 3-[3-(叔丁基二甲硅烷氧基)环戊烷基]丙烯腈的乙腈溶液中加入 4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氨基-1H-吡唑(由实施例 1 中步骤 F 制备)和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯, 混合物在室温下搅拌 3 天。原料反应完之后, 浓缩, 柱层析(乙酸乙酯/正己烷 = 1/15), 然后用含 20%三氟乙酸的二氯甲烷处理 3h, 蒸发并用过量的乙二胺的甲醇溶液处理过夜。再用乙醇/水/浓盐酸(10:4:3 体积比)搅拌 3h 来除去剩余未除尽的 TBS 基团。柱层析硅胶柱分离得实施例 32 化合物。

$$m/z=338[M+1]^+$$

实施例 33 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(3-氟环戊基)丙腈

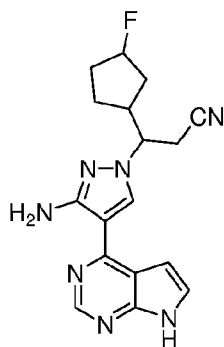


步骤 A: 3-氟环戊烷甲酸乙酯



冰浴搅拌下, 二乙氨基三氟化硫(2.0 eq.)加入到 3-羟基环戊烷甲酸乙酯(1.0 eq., 由实施例 32 步骤 B 制备)的干燥四氢呋喃(5 mL)溶液中。反应液室温下搅拌 3 小时, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

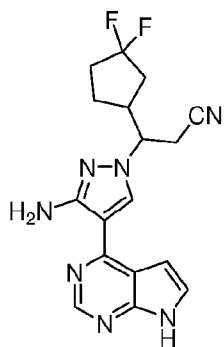
步骤 B: 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(3-氟环戊基)丙腈



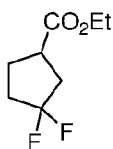
用 3-氟环戊烷甲酸乙酯代替 3-叔丁基二甲硅烷氧基环戊烷甲酸乙酯，并参照实施例 32 步骤 D-F 的方法制备实施例 33 化合物。

$m/z=340[M+1]^+$ 。

实施例 34 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(3,3-二氟环戊基)丙腈

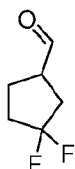


步骤 A: 3,3-二氟环戊烷甲酸乙酯



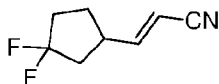
冰浴搅拌下，二乙氨基三氟化硫(4.0 eq.)加入到 3-羧基环戊烷甲酸乙酯(1.0 eq.)的干燥四氢呋喃(5 mL)溶液中。反应液室温下搅拌 3 小时，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

步骤 B: 3,3-二氟环戊烷甲醛



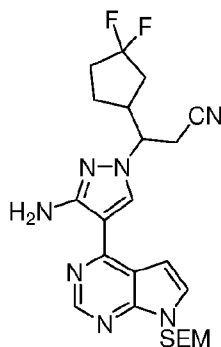
-78℃氮气保护下，二异丁基氢化铝 (1.2 eq., 1 M 的甲苯溶液)加入到 3,3-二氟环戊烷甲酸乙酯(1.0 eq.)的干燥甲苯溶液(5 mL)中。反应液-78℃下搅拌 1 小时，加入饱和酒石酸钾钠溶液淬灭，搅拌 15 分钟，用乙醚萃取，合并的有机相用水和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

步骤 C: 3-(3,3-二氟环戊基)丙烯腈



冰浴搅拌下，在盛有 1.0M 叔丁醇钾(1.2 eq.)的新蒸四氢呋喃溶液中，滴加氰基甲基膦酸二乙酯(1.2 eq.)的四氢呋喃溶液。移去冰浴，反应物室温搅拌 0.5 小时，再在冰浴冷却下滴加 3,3-二氟环戊烷甲醛(1.0 eq.)。加毕，反应物室温下搅拌过夜，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取两次，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到 3-(3,3-二氟环戊基)丙烯腈。

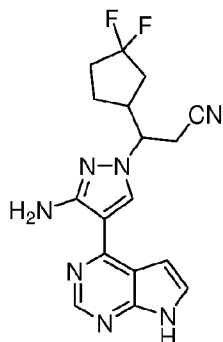
步骤 D: 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(3,3-二氟环戊基)丙腈



室温搅拌下，3-(3,3-二氟环戊基)丙烯腈(2.52 eq.)加入到 4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-氨基-1H-吡唑(1.0 eq., 由实施例 1 中步骤 F 制备)的乙腈溶液中，随后加入 DBU(2.1 eq.)。反应液氮气保护下 70℃搅拌过夜。冷却至室温，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，柱层析硅胶柱分离得到标题化合物。

$m/z=488[M+1]^+$ 。

步骤 E: 3-[3-氨基-4-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(3,3-二氟环戊基)丙腈



用 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-(3,3-二氟环戊基)丙腈代替 3-[3-氨基-4-(7-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-3-环戊基丙腈, 参照实施例 1 中所述的步骤 H 脱去 SEM, 得到实施例 34 化合物。

$$m/z=358[M+1]^+$$

生物活性实验

1. 化合物酶学活性 (IC₅₀) 检测

采取匀相时间分辨荧光(HTRF)方法建立了 JAK2 (野生型和 V617F 突变型) 的激酶活性检测平台, 进行化合物活性的测定。将化合物从 1 mM 开始用 100% DMSO 进行 3 倍的梯度稀释(共 11 个浓度), 每个浓度取 4 μL 加入到 96 μL 的反应缓冲液中(50 mM HEPES, pH7.4, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01% Tween-20, 0.005% BAS, 2 mM DTT)混匀, 然后取 2.5 μL 加入到 384 孔板(OptiPlate-384, 购买于 PerkinElmer), 然后加入 5 μL 的 JAK2 激酶(购买于 Carna), 离心混匀, 再加入 2.5 μL 的 ATP (终浓度为相应的 K_m 值)与 TK peptide (HTRF[®] KinEASE™-TK, 购买于 Cisbio)混合物启动反应(总反应体积为 10 μL)。将 384 孔板放于孵育箱中 23℃ 反应 120 分钟, 然后加入 5 μL 的 Eu³⁺ cryptate-labeled anti-phosphotyrosine antibody(购买于 Cisbio), 5 μL 的 Streptavidin-XL-665 (HTRF[®] KinEASE™-TK, 购买于 Cisbio)停止反应。在孵育箱中孵育 1 小时后, 在 Envision (购买于 PerkinElmer)上读取荧光值(320 nm 激发, 检测 665 nm 与 620 nm 的发射光, 二者比值为酶活性)。每个化合物分别在 11 个浓度下测定酶的活性, 使用 GraFit6.0 软件(Erithacus Software)计算数据, 得到该化合物的 IC₅₀ 值。

2. 化合物细胞增殖活性 (IC₅₀) 检测

人白血病细胞系 HEL (购买于北京翠竹生物科技有限责任公司) 在孵箱 (37℃, 5% CO₂) 中用 1640 培养基加 10%FBS (胎牛血清) 和 1%P/S (青霉素/链霉素) 进行培养。在化合物的

检测中,将 HEL 细胞以每孔 3000 个/195 μL 的浓度铺于 96 孔板(Corning)中,化合物从 10mM 开始 3 倍梯度稀释 11 个浓度,每个浓度取 4 μL 加入到 96 μL 的 1640 培养基中稀释成 25 \times 化合物,然后取 5 μL 加入到 195 μL 的细胞培养液中(DMSO 终浓度为 0.1%, v/v),处理 72 小时后加入 35 μL 的 CellTiter-Blue[®](购买于 Promega),按照说明书的操作流程在 Flex Station3 (Molecular Devices)上测定荧光信号,使用 GraphPad Prism5.0 计算化合物对细胞增殖抑制的 IC₅₀ 值。

根据本文所述的生物学方法对上述制备的所选化合物进行分析,其结果如下:

1. 化合物对 JAK2 激酶野生型(WT)和突变型(V617F)的抑制活性(IC₅₀)

实施例编号	JAK2 ^{WT} IC ₅₀ (nM)	JAK2 ^{V617F} IC ₅₀ (nM)
Ruxolitinib	<20	<20
1	<20	<20
2	<100	-
3	<20	-
5	<20	-
6	<20	-
7	<20	<20
9	<20	-
10	<20	-
11	<20	-
12	<20	-
13	<20	-
14	<20	-
15	<20	-
16	<100	-
17	<20	-
18	<1000	-
19	<20	-
24	<20	-
25	<20	-
26	<20	-

27	<20	-
28	<20	-

2. 部分化合物对人淋巴瘤细胞系 HEL(JAK2^{V617F})的增殖抑制活性(IC₅₀)

实施例编号	Ruxolitinib	7
HEL(JAK2 ^{V617F}) 细胞 IC ₅₀ (nM)	<200	<200

由表中数据可见，本申请实施例化合物的酶学和细胞学抑制活性与 Ruxolitinib 相当。

3. 在小鼠皮下异种移植瘤模型中有效性的测定

SPF 级 Balb/c 裸鼠，雌性，5-6 周龄。将无血清培养基混悬的 Ba/F3-JAK2V617F 细胞悬液 0.1 mL (含 1×10^7 cells, 50% MatriGel) 皮下注射于每只小鼠右侧面。待平均肿瘤体积达到约 500mm³ 时，处死荷瘤鼠，无菌摘取肿瘤组织，剪成小块，植入 Balb/c 裸鼠左右两侧皮下，待平均肿瘤体积达到约 100 mm³ 时，将各鼠按流水号标记，分别测量其肿瘤大小及体重，按肿瘤体积从小到大随机分组，并适当调整使各组动物的平均体重亦处于同一水平。5 组分别为阴性对照组、阳性对照组、低、中及高剂量组，每组 5 只小鼠，分组当天开始给药，每天给药 2 次，连续给药 14 天，期间每周测量肿瘤体积及体重 2 次。实验结束时处死小鼠，分离脾脏并称重。

试验过程中测量肿瘤最长径 (L) 和垂直方向的最大横径 (W)，计算肿瘤体积 (V)， $V (\text{mm}^3) = L \times W^2 / 2$ 。肿瘤生长抑制率 TGI (%) = $100\% \times (1 - (T_t - T_0) / (V_t - V_0))$ ，T_t 为治疗组每次测量的平均肿瘤体积，T₀ 为治疗组分组时的平均肿瘤体积，V_t 为对照组每次测量的平均肿瘤体积，V₀ 为对照组分组时的平均肿瘤体积。

结果如下表所示：

化合物	剂量 (mg/kg)	给药方式	给药频率	TGI (%)			
				3 d	7 d	10 d	14 d
Ruxolitinib	100	PO	BID	47.96	47.23	77.72	64.45
实施例 5 化合物的盐酸盐	25	PO	BID	45.45	16.85	54.49	40.74
	50	PO	BID	41.77	43.60	65.19	68.40
	100	PO	BID	91.62	79.76	89.37	85.76

由表中数据可见，在 Ba/F3-JAK2V617F 荷瘤小鼠模型中，测定了实施例 5 化合物的盐酸盐在动物体内的肿瘤抑制效果，发现其对 Ba/F3-JAK2V617F 肿瘤生长呈现剂量依赖性的抑制作用，抑瘤效果非常显著。口服每天两次给药实施例 5 化合物的盐酸盐（100 mg/kg）14 天之后，对肿瘤生长的抑制率（TGI）达到 85.8%，而同等条件下的阳性对照品 Ruxolitinib（100 mg/kg）对肿瘤生长的抑制率（TGI）仅为 64.5%。50 mg/kg 的实施例 5 化合物的盐酸盐肿瘤抑制效果也很明显，TGI 达到 68.4%，与 100 mg/kg 的阳性对照品 Ruxolitinib 的肿瘤抑制效果相当，说明实施例 5 化合物的盐酸盐具有非常显著的肿瘤抑制作用且明显优于 Ruxolitinib。

药代动力学实验

成年雄性/雌性 SD 大鼠中药代动力学的测定

雄性/雌性 SD 大鼠来源于北京维通利华实验动物技术有限公司，Ruxolitinib 磷酸盐自制，将大鼠分组，每组 3 只，分别口服单次灌胃给予待测样品混悬液（5 mg/kg 或 15 mg/kg）。动物在实验前禁食过夜，禁食时间从给药前 10 小时至给药后 4 小时。给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、和 24 小时采血。使用小动物麻醉机经异氟烷麻醉后通过眼底静脉丛采取 0.3mL 全血，放于肝素抗凝管中，样品于 4°C、4000rpm 离心 5min，血浆转移至离心管中，并放于 -80°C 保存直到分析。血浆中样品使用蛋白质沉淀法萃取，萃取液通过 LC/MS/MS 分析。

	实施例 7 化合物	Ruxolitinib 磷酸盐 ^b
大鼠性别	雄性	雄性
口服剂量(mg/kg)	5	5
T _{1/2} (hr)	0.5	NC
T _{max} (hr)	0.33	0.500
C _{max} (ng/mL)	13.5	4.69
AUC _{INF_obs} (hr*ng/mL)	20	3.33
剂型配方	20%SBE	0.5%MC

附注：b.数据来自于美国食品药品监督管理局 FDA 公开的药理学综述。

实施例 1 化合物	Ruxolitinib 磷酸盐 ^a	Ruxolitinib 磷酸盐 ^b
-----------	---------------------------------	---------------------------------

大鼠性别	雌	雌	雌
口服剂量(mg/kg)	15	15	15
T _{1/2} (hr)	1.56	1.97	1.98
T _{max} (hr)	0.58	0.25	0.500
C _{max} (ng/mL)	1903	107	267
AUC _{INF_obs} (hr*ng/mL)	3088	94	336
剂型配方	10%EtOH+40%PE G400+50%H ₂ O	0.5%MC	0.5%MC

附注：a.自测数据；b.数据来自于美国食品药品监督管理局 FDA 公开的药理学综述。

由 PK 数据可知，同等剂量下，实施例 1 化合物和实施例 7 化合物的 AUC 和 C_{max} 远高于 Ruxolitinib，药代动力学性质显著优于 Ruxolitinib。

健康成年雌性 SD 大鼠来源于北京维通利华实验动物技术有限公司，将大鼠分 2 组，每组 3 只，分别口服单次灌胃给予待测样品混悬液（30 mg/kg）。动物在实验前禁食过夜，禁食时间从给药前 10 小时至给药后 4 小时。给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、和 24 小时采血。使用小动物麻醉机经异氟烷麻醉后通过眼底静脉丛采取 0.4 mL 全血，放于肝素抗凝管中，样品于 4°C、4200rpm 离心 5min，血浆转移至离心管中，并放于 -80°C 保存直到分析。血浆中样品使用蛋白质沉淀法萃取，萃取液通过 LC/MS/MS 分析。

参数	单位	实施例 5 化合物的	实施例 5	Ruxolitinib ^a
		盐酸盐	化合物	
t _{1/2}	hr	1.95	2.20	1.22
T _{max}	hr	0.33	0.58	0.50
C _{max}	ng/mL	2347	2204	1143
AUC _{INF_obs}	hr*ng/mL	5757	6316	1345

附注：a.数据来自于美国食品药品监督管理局 FDA 公开的药理学综述。

大鼠(30mg/kg PO)的 PK 显示，实施例 5 化合物的游离碱和盐酸盐的数据均优于 Ruxolitinib。

成年比格犬中药代动力学的测定

研究使用 4 只健康成年比格犬，来源于北京玛斯生物技术有限公司。研究分为两次：第一次，动物（雌雄各 2 只）单次静脉注射给药，剂量为 5mg/kg；第二次，一周后同一组动物（雌雄各 2 只）单次灌胃给药，剂量为 10mg/kg。灌胃给药的动物在实验前禁食过夜，禁食时间从给药前 10 小时至给药后 4 小时。静脉给药组的动物无食物限制。静脉给药组在给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采血；灌胃给药组在给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采血。动物通过异氟烷浅麻醉，用玻璃采血管于眼眶静脉丛采血约 0.4mL 全血，放于肝素抗凝管中，样品于 4℃、4200rpm 离心 5min，血浆转移至离心管中，并放于 -80℃ 保存直到分析。血浆中样品使用蛋白质沉淀法萃取，萃取液通过 LC/MS/MS 分析。

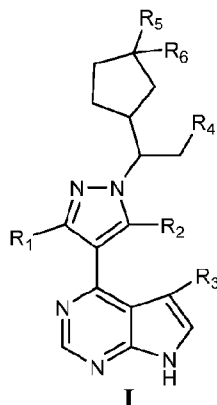
参数	单位	IV 5mg/kg				PO 10mg/kg			
		实施例 5 化合物			Ruxolitinib ^a	实施例 5 化合物			Ruxolitinib ^a
		雌性	雄性	平均	雄性	雌性	雄性	平均	雄性
t _{1/2}	hr	3.65	3.64	3.64	2.5	3.03	3.04	3.03	2.2
AUC _{INF_obs}	hr*ng/mL	11507	8192	9849	13776	27445	17517	22481	15716
Cl _{obs}	mL/hr/kg	442	616	529	480	----	----	----	----
V _{ss_obs}	mL/kg	1860	2089	1974	1100	----	----	----	----
T _{max}	hr	----	----	----	----	1.13	0.25	0.69	2.0
C _{max}	ng/mL	----	----	----	----	3975	3830	3903	3519
F	%	----	----	----	----	119	107	114	57

附注：a. 数据来自于美国食品药品监督管理局 FDA 公开的药理学综述。

狗（10 mg/kg PO, 5 mg/kg IV）的 PK 显示，实施例 5 化合物 IV 给药后 Auc 与阳性对照 Ruxolitinib 相当，但口服给药的生物利用度更优（114% vs 57%）。

权利要求书

1. 如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐：



其中，

R_1 和 R_2 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO-C_{1-6}$ 亚烷基- NR_9R_{10} 、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基-CO- NR_9R_{10} 、 $-NHCO-C_{1-6}$ 亚烷基-COO- C_{1-6} 烷基、 $-NH-C_{3-6}$ 亚环烷基-CO- NR_9R_{10} 、 $-NH-C_{2-6}$ 亚烯基-CONR₉R₁₀、 $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基-氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR_{12}R_{13}$ ，所述 C_{1-8} 烷基任选被羟基、卤素或氨基取代，条件是 R_1 和 R_2 不同时为 H；

所述 R_7 和 R_8 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基；或者 R_7 与 R_8 与所连 N 原子一起形成 5 元或 6 元杂环基，所述 5 元或 6 元杂环基任选被氧代取代；

所述 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自 H、羟基或 C_{1-6} 烷基；或者 R_9 与 R_{10} 与所连 N 原子一起形成 5 或 6 元的杂环基；

所述 R_{11} 选自任选被 C_{1-4} 烷基取代的 5 元或 6 元杂芳基；

所述 R_{12} 和 R_{13} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基；或者 R_{12} 与 R_{13} 与所连 N 原子一起形成 5 元或 6 元杂环基，所述 5 元或 6 元杂环基任选被氧代取代；

R_3 选自 H 或卤素；

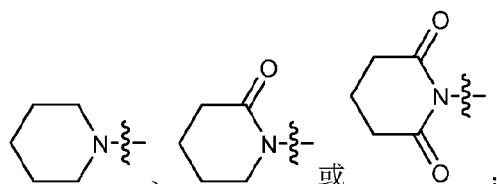
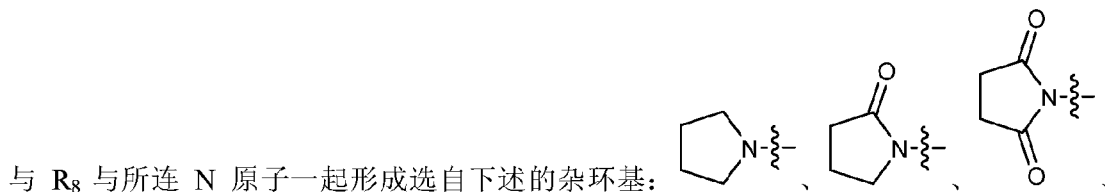
R_4 选自氰基或 $-CONH_2$ ；以及

R_5 和 R_6 各自独立地选自 H、羟基或卤素。

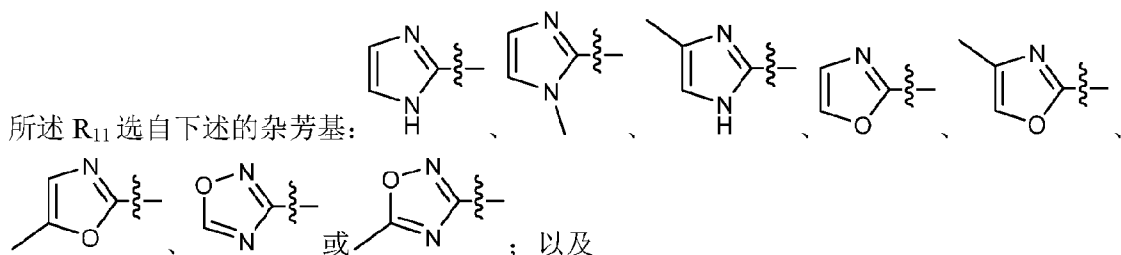
2. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐，其中，所述 R_1 和 R_2 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-NR_7R_8$ 、 $-NH-C_{1-4}$ 亚烷基- NR_9R_{10} 、 $-NHCO-C_{1-4}$ 亚烷基- NR_9R_{10} 、 $-NH-C_{1-4}$ 亚烷基-CO- NR_9R_{10} 、 $-NHCO-C_{1-4}$ 亚烷基-COO- C_{1-4} 烷基、 $-NH-C_{3-5}$ 亚环烷基-CO- NR_9R_{10} 、 $-NH-C_{2-4}$ 亚烯基-CONR₉R₁₀、 $-NH-C_{1-4}$ 亚烷基-氰基、 $-NHCO-NH-R_{11}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或 $-CONH-C_{1-4}$ 亚烷基- $NR_{12}R_{13}$ ，所述 C_{1-6} 烷基任选被羟基、

卤素或氨基取代，条件是 R₁ 和 R₂ 不同时为 H；

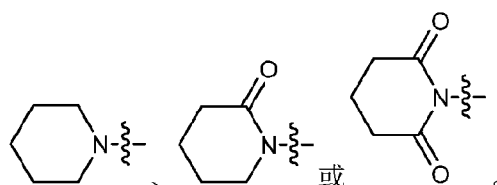
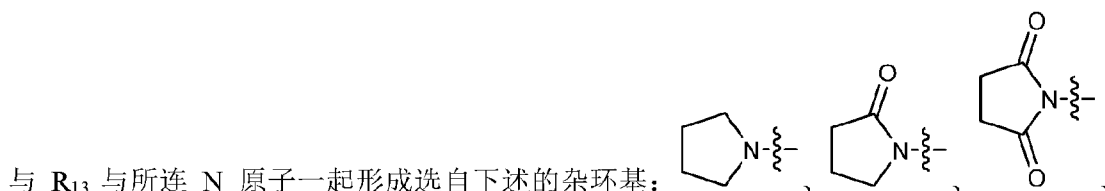
所述 R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基酰基或 C₁₋₄ 烷基磺酰基；或者 R₇



所述 R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自 H、羟基或 C₁₋₄ 烷基；或者 R₉ 与 R₁₀ 与所连 N 原子一起形成四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基或噁唑烷基；



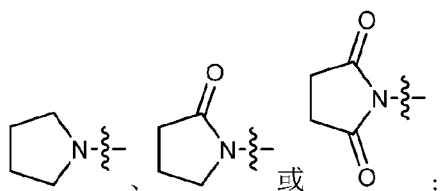
所述 R₁₂ 和 R₁₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基酰基或 C₁₋₄ 烷基磺酰基；或者 R₁₂



3. 根据权利要求 2 所述的式 I 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐，其中，所述 R₁ 和 R₂ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、-NR₇R₈、-NH-亚甲基-NR₉R₁₀、-NH-亚乙基-NR₉R₁₀、-NH-亚丙基-NR₉R₁₀、-NHCO-亚甲基-NR₉R₁₀、-NHCO-亚乙基-NR₉R₁₀、-NHCO-亚丙基-NR₉R₁₀、-NH-亚甲基-CO-NR₉R₁₀、-NH-亚乙基-CO-NR₉R₁₀、-NH-亚丙基-CO-NR₉R₁₀、-NHCO-亚甲基-COO-甲基、-NHCO-亚甲基-COO-乙基、-NHCO-亚甲基-COO-丙基、-NHCO-亚乙基-COO-甲基、-NHCO-亚乙基-COO-乙基、

-NHCO-亚乙基-COO-丙基、-NHCO-亚丙基-COO-甲基、-NHCO-亚丙基-COO-乙基、
-NHCO-亚丙基-COO-丙基、-NH-亚环丙基-CO-NR₉R₁₀、-NH-亚环丁基-CO-NR₉R₁₀、-NH-
亚环戊基-CO-NR₉R₁₀、-NH-亚乙烯基-CONR₉R₁₀、-NH-亚丙烯基-CONR₉R₁₀、-NH-亚烯丙
基-CONR₉R₁₀、-NH-亚甲基-氰基、-NH-亚乙基-氰基、-NH-亚丙基-氰基、-NHCO-NH-R₁₁、
-CONR₁₂R₁₃、-CONH-亚甲基-NR₁₂R₁₃、-CONH-亚乙基-NR₁₂R₁₃或-CONH-亚丙基-NR₁₂R₁₃，
所述甲基、乙基、丙基、丁基任选地被一个或多个选自羟基、F、Cl、Br、I、甲氨基、乙
基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或甲基乙基氨基的基团取代，
条件是 R₁ 和 R₂ 不同时为 H；

所述 R₇ 和 R₈ 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、甲磺酰
基、乙磺酰基或丙磺酰基；或者 R₇ 与 R₈ 与所连 N 原子一起形成选自下述的杂环基：



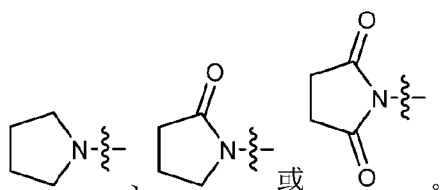
所述 R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自 H、羟基、甲基、乙基或丙基；或者 R₉ 与 R₁₀ 与所连 N 原
子一起形成哌啶基、吗啉基或哌嗪基；

所述 R₁₁ 选自下述的杂芳基：

 或

 ；以及

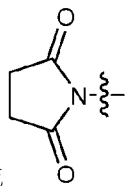
所述 R₁₂ 和 R₁₃ 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、甲磺
酰基、乙磺酰基、丙磺酰基；或者 R₁₂ 与 R₁₃ 与所连 N 原子一起形成选自下述的杂环基：



4. 根据权利要求 3 所述的式 I 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐，其中，
所述 R₁ 和 R₂ 各自独立地选自 H、Br、氰基、甲基、-NR₇R₈、-NH-亚乙基-NR₉R₁₀、-NHCO-
亚甲基-NR₉R₁₀、-NH-亚甲基-CO-NR₉R₁₀、-NH-亚乙基-CO-NR₉R₁₀、-NHCO-亚乙基-COO-
乙基、-NH-亚环丁基-CO-NR₉R₁₀、-NH-亚丙烯基-CONR₉R₁₀、-NH-亚乙基-氰基、

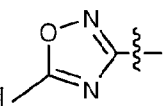
-NHCO-NH-R₁₁、-CONR₁₂R₁₃或-CONH-亚乙基-NR₁₂R₁₃，所述甲基任选地被羟基、F或甲氨基的基团取代，条件是R₁和R₂不同时为H；

R₇和R₈各自独立地选自H、乙基、乙酰基或甲磺酰基；或者R₇与R₈与所连N原子一起



形成

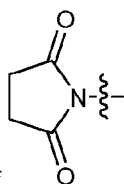
所述R₉和R₁₀各自独立地选自H或羟基；或者R₉与R₁₀与所连N原子一起形成吗啉基；



所述R₁₁选自

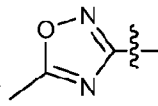
所述R₁₂和R₁₃各自独立地选自H或甲基。

5. 根据权利要求4所述的式I所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐，其中，所述R₁选自H、Br、氰基、甲基、-NR₇R₈、-NH-亚乙基-NR₉R₁₀、-NHCO-亚甲基-NR₉R₁₀、-NH-亚甲基-CO-NR₉R₁₀、-NH-亚乙基-CO-NR₉R₁₀、-NHCO-亚乙基-COO-乙基、-NH-亚环丁基-CO-NR₉R₁₀、-NH-亚丙烯基-CONR₉R₁₀、-NH-亚乙基-氰基、-NHCO-NH-R₁₁、-CONR₁₂R₁₃或-CONH-亚乙基-NR₁₂R₁₃，所述甲基任选地被羟基、F或甲氨基的基团取代；所述R₇和R₈各自独立地选自H、乙基、乙酰基或甲磺酰基；或者R₇与R₈与所连N原子



一起形成

子一起形成吗啉基；所述R₁₁选自



所述R₁₂和R₁₃各自独立地选自H或甲基；R₂选自H或-NH₂，条件是R₁和R₂不同时为H。

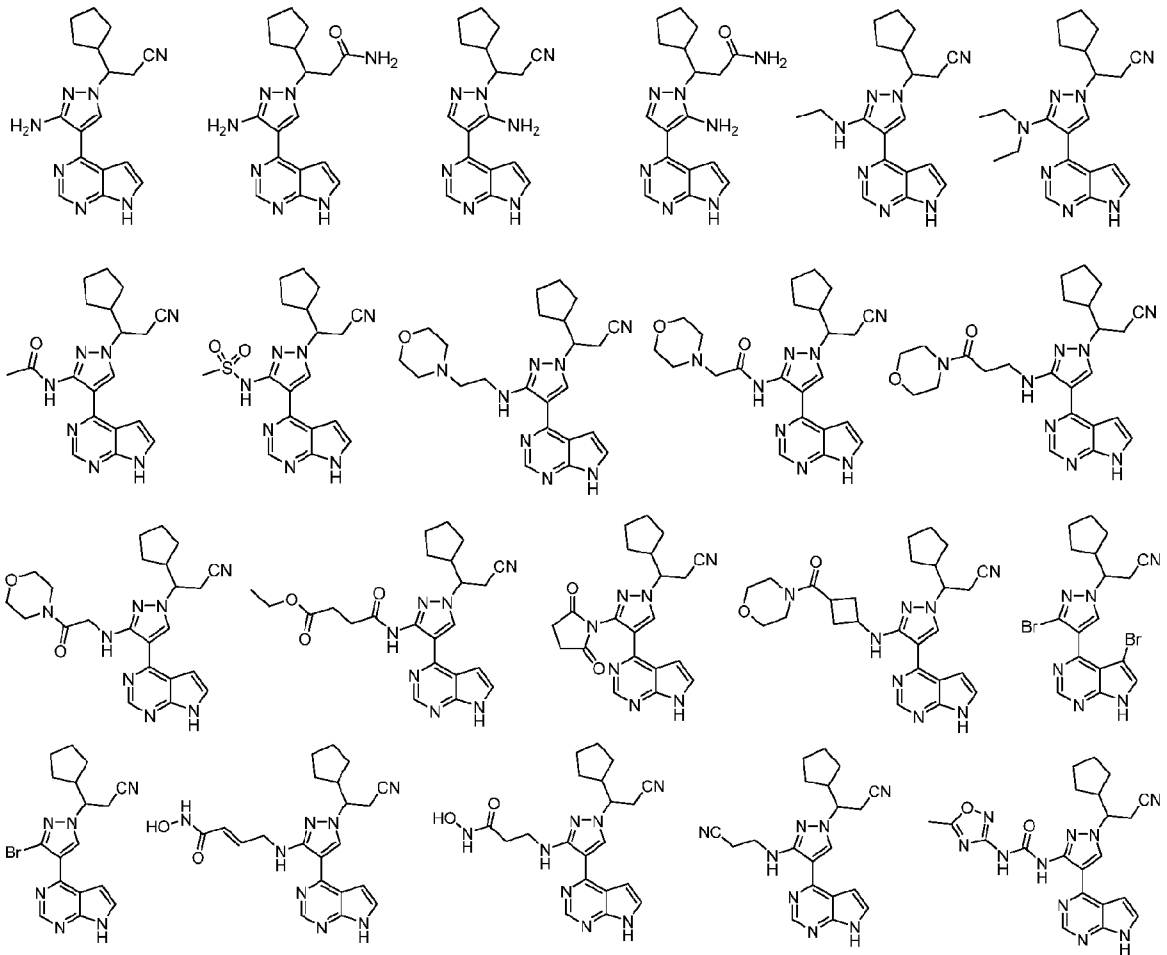
6. 根据权利要求1所述的式I所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐，其中，所述R₁选自H、Br、-CN、-NH₂、-NHC₂H₅、-N(C₂H₅)₂、-NHC(=O)CH₃、-NHCO₂CH₃、-NHCH₂CH₂-吗啉基、-NHC(=O)CH₂-吗啉基、-NHCH₂CH₂C(=O)-吗啉基、-NHCH₂C(=O)-吗啉基、-NHC(=O)CH₂CH₂C(=O)OC₂H₅、丁二酰亚胺基、-NH-环丁基-C(=O)-吗啉基、-NHCH₂CH=CHC(=O)NHOH、-NHCH₂CH₂C(=O)NHOH、-NHCH₂CH₂CN、-NHC(=O)NH-(5-甲基-1,2,4-噁二唑基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NHCH₂CH₂NH₂、-CH₂OH、-CH₂F、

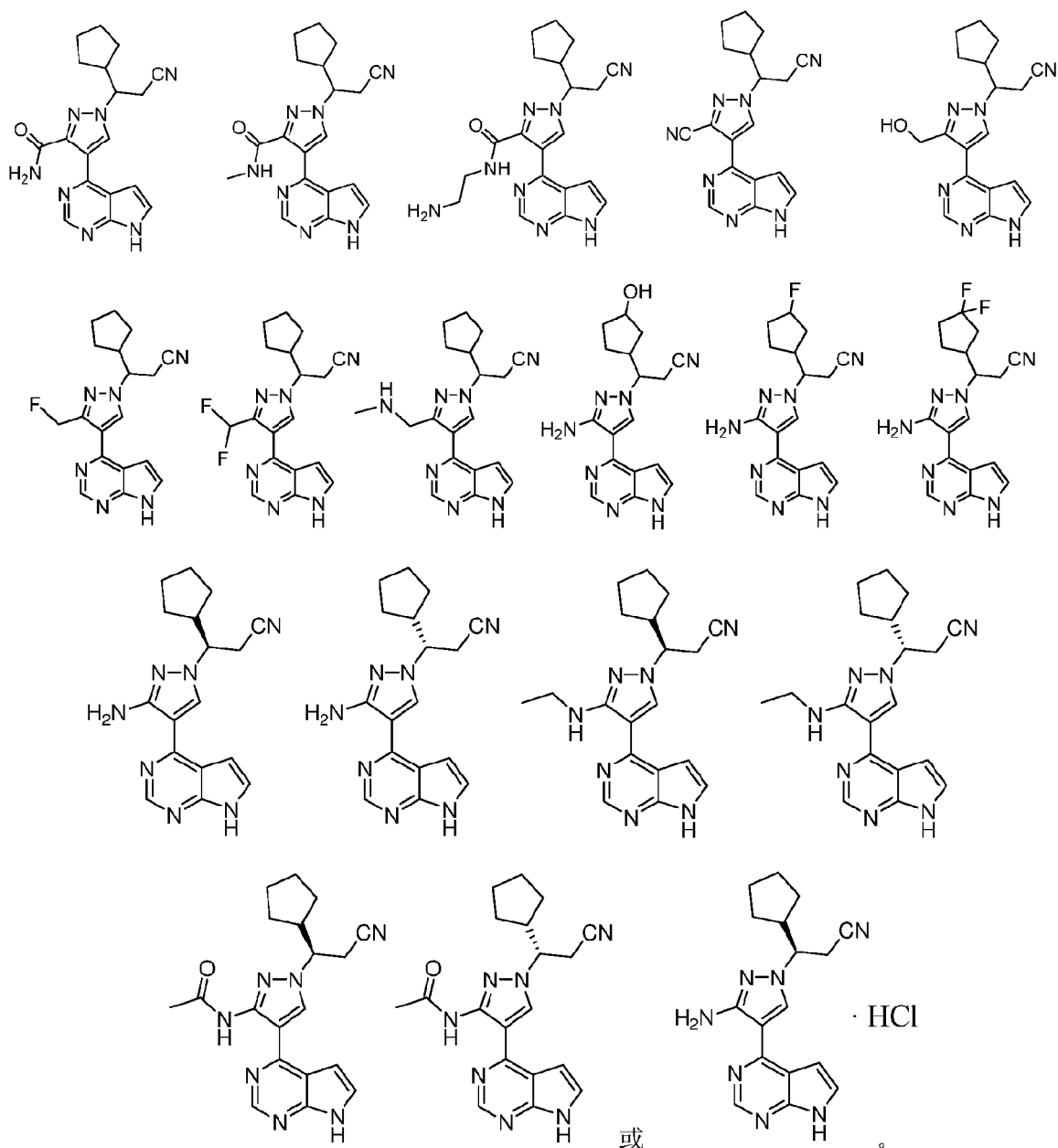
-CHF₂ 或 -CH₂NHCH₃;

所述 R₂ 选自 H 或 -NH₂,

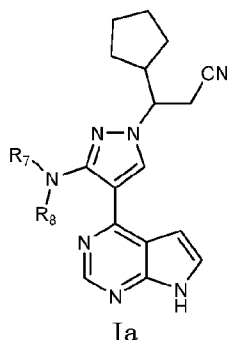
条件是 R₁ 和 R₂ 不同时为 H。

7. 根据权利要求 1-6 中任意一项权利要求所述的式 I 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐, 其中, 所述 R₃ 选自 H 或 Br。
8. 根据权利要求 1-6 中任意一项权利要求所述的式 I 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐, 其中, 所述 R₅ 和 R₆ 各自独立地选自 H、羟基或 F。
9. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐, 其选自:





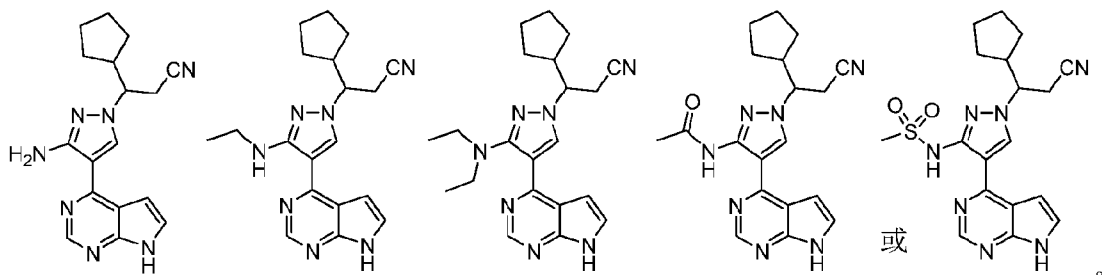
10. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐，其中所述化合物由下式 Ia 表示



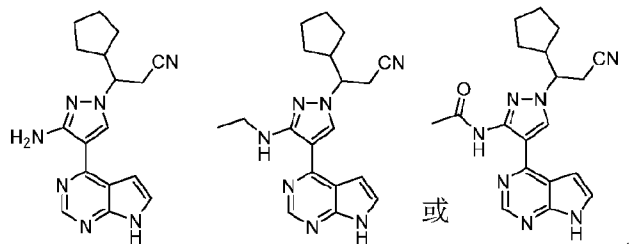
其中, 所述 R_7 和 R_8 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基。

11. 根据权利要求 10 所述的式 Ia 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐, 其中, 所述 R_7 和 R_8 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基、戊磺酰基或己磺酰基。
12. 根据权利要求 10 所述的式 Ia 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐, 其中, 所述 R_7 选自 H, 所述 R_8 选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基、戊磺酰基或己磺酰基。

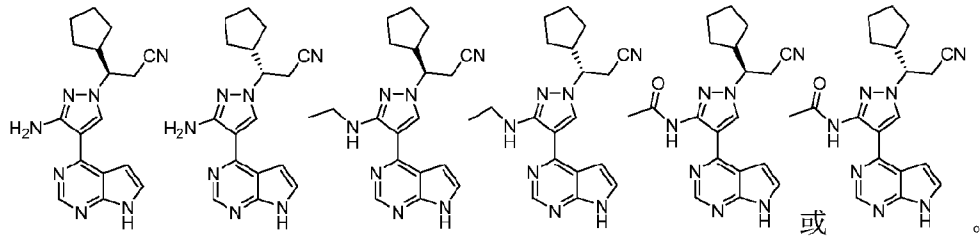
13. 根据权利要求 10 所述的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐, 其选自:



14. 根据权利要求 10 所述的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐, 其选自:



15. 根据权利要求 10 所述的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐, 其选自:



16. 用于治疗两面神激酶介导的疾病的权利要求 1-15 中任一项所述的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐。
17. 药物组合物，其包含权利要求 1-15 中任一项所述的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。
18. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐或者权利要求 17 所述的药物组合物在制备治疗两面神激酶介导的疾病的药物中的用途。
19. 根据权利要求 18 所述的用途，其中所述两面神激酶介导的疾病为肿瘤。
20. 用于治疗两面神激酶介导的疾病的方法，所述方法包括给予患者治疗有效量的根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或者权利要求 17 所述的药物组合物。
21. 根据权利要求 20 所述的方法，其中所述两面神激酶介导的疾病为肿瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/097411

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61K 31/5377 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D487; A61K31; A61P35		
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)		
CNKI, CPRS, VEN, STN(REG, CAPLUS): pyrrolo+, pyridine+, janus kinase, JAK, PTK, inhibitors, INCYTE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101448826 A (INCYTE CORP.) 03 June 2009 (03.06.2009) the abstract, description, pages 112 and 113, 146, 150 and claim 1	1-19
A	CN 102596960 A (INCYTE CORP.) 18 July 2012 (18.07.2012) the whole document	1-19
A	US 2009181959 A1 (INCYTE CORP.) 06 July 2009 (06.07.2009) description, page 75, embodiment 97, page 109, embodiment 402, claims 1 and 49	1-19
<input 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:	“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	
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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	
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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	
“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)	“&” document member of the same patent family	
“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		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
08 March 2016	22 March 2016	
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer XING, Weiwei Telephone No. (86-10) 62086316	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/097411

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos: 20, 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 20 and 21 are directed to a method of treatment which is not need to be searched by this Authority.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/097411

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101448826 A	03 June 2009	UA 98449 C2	25 May 2012
		SI 1966202 T1	31 January 2012
CN 102596960 A	18 July 2012	US 2011086810 A1	14 April 2011
		WO 2011044481 A1	14 April 2011
		CA 2777114 A1	14 April 2011
		MX 2012004180 A	17 July 2012
		JP 2013507390 A	04 March 2013
		US 2014378400 A1	25 December 2014
		US 2013345157 A1	26 December 2013
		US 8748401 B2	10 June 2014
		KR 20120102604 A	18 September 2012
		HK 1174899 A1	14 February 2014
		EP 2486041 B1	14 August 2013
		ES 2435491 T3	19 December 2013
		EA 201200565 A1	28 September 2012
		EA 021478 B1	30 June 2015
		PT 2486041 E	14 November 2013
US 2009181959 A1	16 July 2009	EP 2486041 A1	15 August 2012
		AU 2010303245 A1	10 May 2012
		US 8486902 B2	16 July 2013
		US 2013137681 A1	30 May 2013
		US 8415362 B2	09 April 2013

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/097411

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(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. 检索领域</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</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>CNKI, CPRS, VEN, STN(REG, CAPLUS):吡咯, 嘧啶, 两面神激酶, pyrrolo+, pyridine+, janus kinase, JAK, PTK, inhibitors, INCYTE</p>														
<p>C. 相关文件</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>CN 101448826 A (因塞特公司) 2009年 6月 3日 (2009 - 06 - 03) 说明书摘要, 说明书第112-113、146、150页, 权利要求1</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102596960 A (因西特公司) 2012年 7月 13日 (2012 - 07 - 18) 全文</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2009181959 A1 (INCYTE CORP) 2009年 7月 16日 (2009 - 07 - 16) 说明书第75页实施例97, 说明书第109页, 实施例402, 权利要求1, 49</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table> <p><input 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:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 101448826 A (因塞特公司) 2009年 6月 3日 (2009 - 06 - 03) 说明书摘要, 说明书第112-113、146、150页, 权利要求1	1-19	A	CN 102596960 A (因西特公司) 2012年 7月 13日 (2012 - 07 - 18) 全文	1-19	X	US 2009181959 A1 (INCYTE CORP) 2009年 7月 16日 (2009 - 07 - 16) 说明书第75页实施例97, 说明书第109页, 实施例402, 权利要求1, 49	1-19
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	CN 101448826 A (因塞特公司) 2009年 6月 3日 (2009 - 06 - 03) 说明书摘要, 说明书第112-113、146、150页, 权利要求1	1-19												
A	CN 102596960 A (因西特公司) 2012年 7月 13日 (2012 - 07 - 18) 全文	1-19												
X	US 2009181959 A1 (INCYTE CORP) 2009年 7月 16日 (2009 - 07 - 16) 说明书第75页实施例97, 说明书第109页, 实施例402, 权利要求1, 49	1-19												
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期													
2016年 3月 8日	2016年 3月 22日													
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员													
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	邢维伟													
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62086316													

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 20-21
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求20-21涉及疾病的治疗方法，属于不要求国际检索单位进行检索的主题。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/097411

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)
CN	101448826	A	2009年 6月 3日	UA	98449	C2	2012年 5月 25日
				SI	1966202	T1	2012年 1月 31日
CN	102596960	A	2012年 7月 18日	US	2011086810	A1	2011年 4月 14日
				WO	2011044481	A1	2011年 4月 14日
				CA	2777114	A1	2011年 4月 14日
				MX	2012004180	A	2012年 7月 17日
				JP	2013507390	A	2013年 3月 4日
				US	2014378400	A1	2014年 12月 25日
				US	2013345157	A1	2013年 12月 26日
				US	8748401	B2	2014年 6月 10日
				KR	20120102604	A	2012年 9月 18日
				HK	1174899	A1	2014年 2月 14日
				EP	2486041	B1	2013年 8月 14日
				ES	2435491	T3	2013年 12月 19日
				EA	201200565	A1	2012年 9月 28日
				EA	021478	B1	2015年 6月 30日
				PT	2486041	E	2013年 11月 14日
				EP	2486041	A1	2012年 8月 15日
				AU	2010303245	A1	2012年 5月 10日
				US	8486902	B2	2013年 7月 16日
US	2009181959	A1	2009年 7月 16日	US	2013137681	A1	2013年 5月 30日
				US	8415362	B2	2013年 4月 9日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)