

# (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  
2019年3月7日 (07.03.2019)



(10) 国际公布号  
**WO 2019/042442 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/103707

(22) 国际申请日: 2018年9月2日 (02.09.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201710783082.5 2017年9月3日 (03.09.2017) CN

(71) 申请人: 上海美志医药科技有限公司 (SHANGHAI MEIZER PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区万祥镇宏祥北路83弄1-42号20幢118室, Shanghai 201313 (CN)。

(72) 发明人: 舒永志 (SHU, Yongzhi); 中国上海市浦东新区万祥镇宏祥北路83弄1-42号20幢118室, Shanghai 201313 (CN)。

(74) 代理人: 上海德禾翰通律师事务所 (DEHEHANTONG LAW FIRM); 中国上海市徐汇区宜山路425号光启城2102室, Shanghai 200233 (CN)。

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

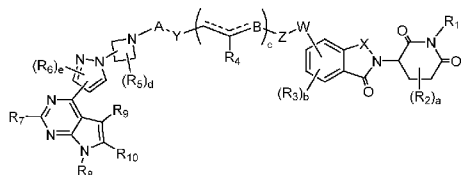
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,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

(54) Title: COMPOUND HAVING TYROSINE PROTEIN KINASE JAK1- OR JAK2-INHIBITION AND DEGRADATION ACTIVITY

(54) 发明名称: 一类具有抑制并降解酪氨酸蛋白激酶JAK1或JAK2活性的化合物



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound having tyrosine protein kinase JAK1- or JAK2-inhibition and degradation activity. Specifically, the present invention provides a compound as represented by the following formula I, wherein the definition of each group is as stated in the description. The compound provided by the present invention has excellent JAK1- or JAK2-inhibition and degradation activity, and can be used for preparing drugs for treatment of JAK1- or JAK2-related diseases.

(57) 摘要: 本发明提供了一类具有抑制并降解酪氨酸蛋白激酶JAK1或JAK2活性的化合物, 具体地, 本发明提供了一种如下式I所示的化合物; 其中, 各基团的定义如说明书中所述。本发明的化合物具有很好的JAK1或JAK2抑制及降解活性, 可以用于制备治疗间JAK1或JAK2相关的疾病的药物。

WO 2019/042442 A1

## 一类具有抑制并降解酪氨酸蛋白激酶JAK1或JAK2活性的化合物

## 技术领域

- 5 本发明属于医药领域，具体地涉及一类具有抑制并降解酪氨酸蛋白激酶JAK1或JAK2活性的化合物及其制备和应用。

## 背景技术

- 10 Janus激酶（JAKs）是存在于细胞内的非受体酪氨酸蛋白激酶，对T细胞生长、激活和稳态调节等多种功能十分重要，在调节淋巴造血系统细胞功能中起关键作用。哺乳动物中，该家族含有4个主要的家族成员，即JAK1，JAK2，JAK3和Tyk2。其中，JAK1，JAK2以及Tyk2在各种组织细胞中广泛表达，JAK3主要在造血组织中高效表达，如活化的B淋巴细胞、T淋巴细胞、骨髓细胞以及胸腺细胞等。

- 15 JAK1可与IL-10，IL-19，IL-20，IL-22，IL-26，IL-28，IFN- $\gamma$ ，IFN- $\gamma$ ，gp130家族中的IL-6以及含 $\gamma$ 及的其他受体等结合。小鼠模型上的JAK1基因敲除实验表明该酶在调节上述多种细胞因子受体的生物学效应中起着关键作用。JAK1已成为免疫、炎症和癌症等疾病领域的新型靶点。

- 20 JAK2在包括EPO，GH，PRL，IFN- $\gamma$ 以及 $\beta$ 及家族中的IL-3，IL-5，GM-CSF等多种受体信号调节过程中发挥重要作用。在小鼠模型中敲除JAK2可导致贫血引起的动物死亡。人体中的JAK2基因上的一个碱基突变JAK2V617F，其与骨髓增生性疾病中的真性红细胞增多症（PV）、特发性血小板增多症（ET）、特发性骨髓纤维化（IMF）、慢性粒细胞白血病（CML）等的发生密切相关。因此，JAK2已成为该类疾病治疗和预防的确切作用靶点。

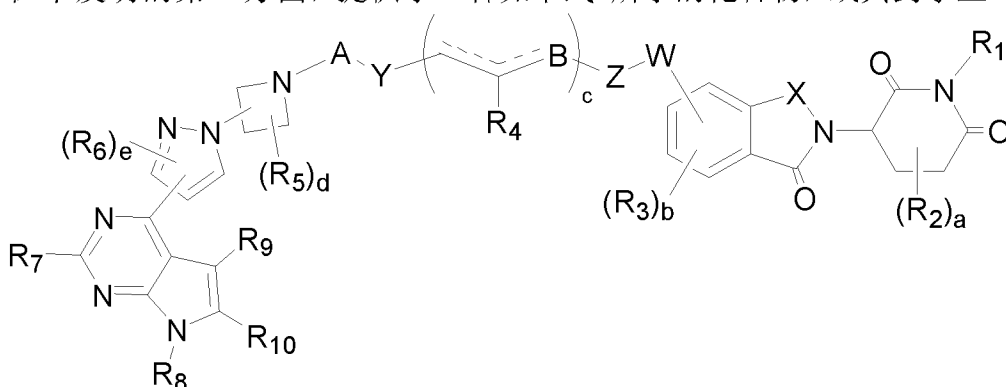
- 25 由于JAK-STAT信号通路的广泛调节作用，器官移植排斥、异种移植、红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病（牛皮癣）、癌症、哮喘、特应性皮炎、I型糖尿病与糖尿病并发症、自体免疫性甲状腺障碍、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、阿尔茨海默病、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、斑秃、白癜风等很多疾病的发生也涉及了JAK1/2，JAK1/2作为信号传递成员在疾病发生中起关键作用，成为医药研发中开发治疗这类疾病的药物靶标。

- 30 因此，本领域技术人员致力于开发能够抑制JAK1和/或JAK2活性的化合物。

## 发明内容

本发明的目的就是提供一种能够抑制并降解JAK1和/或JAK2的化合物，及其制备和应用。

- 35 在本发明的第一方面，提供了一种如下式I所示的化合物，或其药学上可接受的盐：



其中：

—— 表示单键；

----- 表示单键或双键；

5 A缺失或选自C(=O)、C(=O)X1、SOX1、SO<sub>2</sub>X1、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>杂环烃基；其中X1缺失或选自(CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)<sub>f</sub>O、(CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)<sub>f</sub>S和NR<sub>14</sub>；其中R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>各自独立的为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基，f为0至3之间的整数（如1、2、或3）；

10 W缺失或选自O、NR<sub>17</sub>、-X2C(=O)X3、-X2S(=O)<sub>g</sub>X3；其中R<sub>17</sub>为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；其中X2、X3各自独立的缺失或选自O、S、NR<sub>18</sub>；其中g为0至2的整数；其中R<sub>18</sub>为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；

15 Y为(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>、CHX4(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>、CX4=CH(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>或(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>；其中h为0至30之间的整数；其中R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>各自独立的选自H、氰基、羟基、氨基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的炔氧基；其中X4选自H、卤素、氰基、硝基、羟基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>酯基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>杂环烃基；

20 Z为(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>、CHX5(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>、CX5=CH(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>或C≡C(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>；其中i为0至30之间的整数；其中R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立的选自H、氰基、羟基、氨基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>杂环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧基；其中X5选自H、卤素、氰基、硝基、羟基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>的炔氧基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>酯基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>杂环烃基；

25 B缺失或选自O、C=O、S、NR<sub>15</sub>、-NR<sub>15</sub>C(=O)-、-C(=O)NR<sub>15</sub>-、-C(=O)O-、OC(=O)O-、-NR<sub>15</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>15</sub>-、-NR<sub>15</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>-、带有或不带有取代基的C<sub>1-12</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-12</sub>的环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-12</sub>的杂环烃基；其中R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>各自独立的选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；

30 X选自CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、C(=O)、S(=O)、SO<sub>2</sub>、NR<sub>21</sub>；其中R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>各自独立的选自H、氰基、羟基、氨基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的炔氧基；其中R<sub>21</sub>选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；

35 R<sub>1</sub>、R<sub>8</sub>各自独立地选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基的环烃基、带有或不带有取代基的杂环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-6</sub>酰基；

40 R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>各自独立的选自：氢、OR<sub>33</sub>、NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、氰基、卤素、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基的环烃基、带有或不带有取代基的杂环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-6</sub>酰基、带有或不带有取代基的酰胺基；其中R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>35</sub>各自独立的选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的环烃基、带有或不带有取代基的杂环烃基；

45 R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>各自独立的选自：H、OR<sub>27</sub>、NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、氰基、卤素、硝基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基的环烃基、带有或不带有取代基的

杂环烷基、 $X6S(=O)_kR_{30}$ 、 $X6C(=O)R_{31}$ ；其中k为0至2之间的整数；其中 $R_{27}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 各自独立的选自H、带有或不带有取代基的 $C_{1-8}$ 烷基、环烷基、杂环烷基；其中X6缺失或选自O、S、 $NR_{32}$ ；其中 $R_{32}$ 为H、带有或不带有取代基的 $C_{1-8}$ 的烷基、带有或不带有取代基的环烷基、和带有或不带有取代基的杂环烷基；

5  $R_4$ 选自H、氰基、羧基、带有或不带有取代基的 $C_{1-8}$ 的烷基、带有或不带有取代基的炔氧羰基；

a 为0至5之间的整数（如1、2、3、4、5）；

b为0至3之间的整数（如1、2、3）；

c为0至30之间的整数（如1、2、3、4、5、6、7、8、9）；

10 d为0至5之间的整数（如1、2、3、4、5）；

e为0至2之间的整数（如0、1、2）。

在另一优选例中，A缺失；W为 $X2C(=O)X3$ ，其中，X2为 $NR_{18}$ 、并且X3缺失，或者X3为 $NR_{18}$ 、并且X2缺失；Y为 $(CR_{22}R_{23})_h$ ，其中 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，h为1至6之间的整数；Z为 $(CR_{24}R_{25})_i$ ，其中 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，i为1至6之间的整数；c为0。

15 在另一优选例中，A缺失；W缺失或为O；Y为 $(CR_{22}R_{23})_h$ ，其中 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，h为0至3之间的整数；B为O；Z为 $(CR_{24}R_{25})_i$ ，其中 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，i为0至3之间的整数；c为1至6之间的整数。

20 在另一优选例中，A为 $C(=O)X1$ ，其中X1缺失或选自 $(CR_{12}R_{13})_fO$ 、和 $(CR_{12}R_{13})_fS$ ，其中f为0至2之间的整数， $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 各自独立的为氢或 $C_{1-4}$ 的烷基；W为 $NR_{17}$ ，其中 $R_{17}$ 为H、或带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基；Y为 $(CR_{22}R_{23})_h$ ，其中 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，h为0至3之间的整数；Z为 $(CR_{24}R_{25})_i$ ，其中 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，i为0至3之间的整数；B为O；c为1至4之间的整数。

25 在另一优选例中，A为 $SO_2X1$ ，其中X1缺失或选自O、和S；W为O；Y为 $(CR_{22}R_{23})_h$ ，其中 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，h为1至6之间的整数；Z为 $(CR_{24}R_{25})_i$ ，其中 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，i为0至3之间的整数；c为0。

30 在另一优选例中，A缺失；W为 $NR_{17}$ ，其中 $R_{17}$ 为H、或带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基；Y为 $(CR_{22}R_{23})_h$ ，其中 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，h为0至3之间的整数；Z为 $(CR_{24}R_{25})_i$ ，其中 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，i为0至4之间的整数；B为O；c为1至6之间的整数。

35 在另一优选例中，A缺失；W缺失；Y为 $(CR_{22}R_{23})_h$ ，其中 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，h为0至3之间的整数；Z为 $(CR_{24}R_{25})_i$ ，其中 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，i为0至3之间的整数；B为O；c为1至10之间（优选为1至6之间）的整数。

40 在另一优选例中，A缺失；W为O；Y为 $(CR_{22}R_{23})_h$ ，其中 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，h为1至15之间的整数；Z为 $(CR_{24}R_{25})_i$ ，其中 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的 $C_{1-4}$ 的烷基，i为0至6之间的整数；c为0。优选地， $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 均为H； $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 均为H。

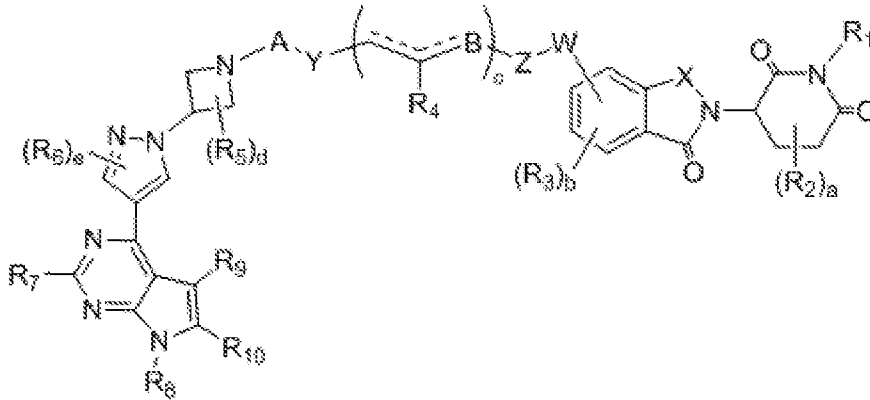
在另一优选例中，i为0至10之间的整数。

在另一优选例中，h为0至10之间的整数。

45 在另一优选例中，所述的任一取代基选自下组：卤素、未取代或卤代的C1-C6烷基、未取代或卤代的C1-C6烷氧基、未取代或卤代的C2-C6烷氧基烷基、未取代或卤代的C3-C8环烷基、未取代或卤代的C2-C6烷基羰基、未取代或卤代的C1-C6亚烷基-羟基、

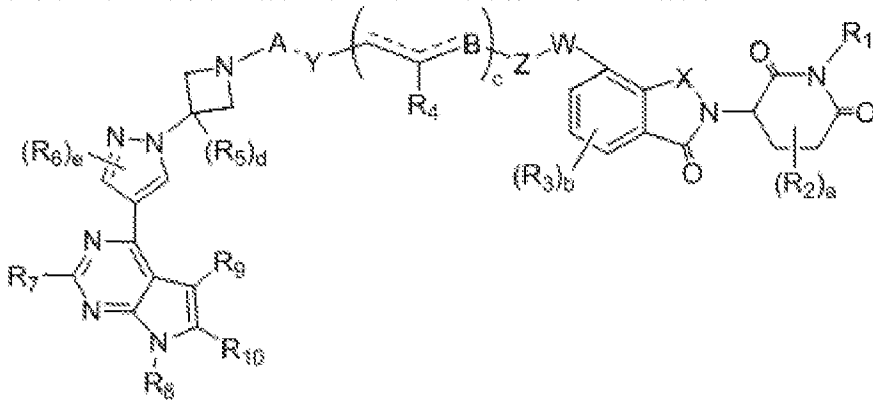
未取代或C1-C6烷基取代的胺基。

在另一优选例中，所述化合物的结构如式I'所示：



其中，各取代基如上所述。

5 在另一优选例中，所述化合物的结构如式I''所示：



其中，各取代基如上所述。

在另一优选例中，式I、I'或I''中， $\text{-----}$ 表示单键。

在另一优选例中，所述X为C(=O)。

10 在另一优选例中，R<sub>1</sub>选自：H、和带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>烷基。

在另一优选例中，R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>各自独立的选自：氢、和带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>烷基。

在另一优选例中，R<sub>5</sub>为CN取代的C<sub>1-4</sub>烷基；优选为CN取代的甲基。

在另一优选例中，R<sub>3</sub>选自：氢、和带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>烷基。

15 在另一优选例中，R<sub>6</sub>选自：氢、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>烷基、OR<sub>29</sub>其中R<sub>29</sub>选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-6</sub>烷基。

在另一优选例中，R<sub>7</sub>选自：氢、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>烷基、和NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>，其中R<sub>28</sub>，R<sub>29</sub>各自独立的选自：H、或带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基。

在另一优选例中，R<sub>8</sub>选自：氢、卤素、和带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>烷基。

在另一优选例中，R<sub>9</sub>选自：氢、卤素、和带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>烷基。

20 在另一优选例中，R<sub>10</sub>选自：氢、卤素、氰基、硝基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>烷基。

在另一优选例中，R<sub>4</sub>选自H、氰基、带有或不带有取代基的C<sub>1-6</sub>烷基。

25 本发明的第二方面，提供一种药物组合物，所述的组合物含有第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药，以及药学上可接受的载体。

在另一优选例中，所述的有效量是指治疗有效量或抑制有效量，较佳地为0.01~99.99%。

在另一优选例中，所述药物组合物，还包含另外一种或多种抗肿瘤剂。

在另一优选例中，所述的药物组合物用抑制或降解JAK1和/或JAK2。

在另一优选例中，所述的药物组合物用于治疗JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病。

5 本发明的第三方面，提供了如本发明第一方面所述的化合物的用途，用于：

(a) 制备治疗与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病的药物；

(b) 制备JAK1和/或JAK2靶向抑制剂或降解剂；

(c) 体外非治疗性地抑制或降解JAK1和/或JAK2；

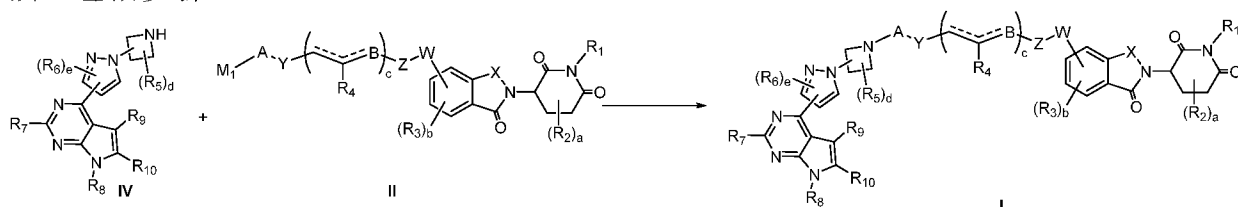
(d) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；和/或

10 (e) 治疗与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病。

在另一优选例中，所述与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病为肿瘤或自身免疫疾病。

在另一优选例中，所述与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病选自下组：器官移植排斥、异种移植排斥、红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病（牛皮癣）、癌症、哮喘、特应性皮炎、I型糖尿病与糖尿病并发症、自体免疫性甲状腺障碍、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、阿尔茨海默病、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、斑秃、和白癜风等。

20 本发明的第四方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式I化合物的制备方法，包括步骤：

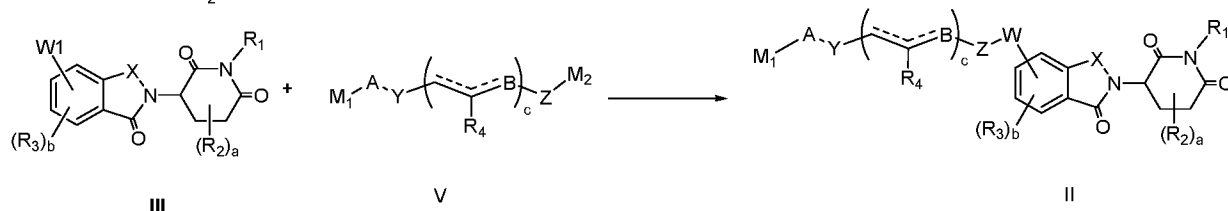


(a) 在惰性溶剂中，用式IV化合物和式II化合物反应，得到式I化合物；

上述各式中，各基团的定义如上所述，M<sub>1</sub>为离去基团。

25 在另一优选例中，所述方法还包括步骤：

W<sub>1</sub>=OH or NH<sub>2</sub>



(b) 在惰性溶剂中，用式III化合物和式V化合物反应，得到式II化合物，M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>为离去基团。

30

本发明的第五方面，提供了一种抑制或降解JAK1和/或JAK2的方法，包括步骤：对作用对象施用有效量的如本发明第一方面所述的式I化合物或其药学上可接受的盐，或对抑制对象施用抑制有效量的如本发明第四方面所述的药物组合物。

在另一优选例中，所述的抑制或降解是体外非治疗性的。

35 在另一优选例中，当对作用对象施用有效量的如本发明第一方面所述的式I化合物或其药学上可接受的盐时，所述的抑制有效量为0.001-500nmol/L，较佳地为0.01-200nmol/L。

本发明的第六方面，提供了一种治疗与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病的方法，所述方法包括：对治疗对象施用治疗有效量的如本发明第一方面所述的式I化合物，或如本发明第四发明所述的药物组合物。

5 在另一优选例中，所述对象为哺乳动物；优选地，所述哺乳动物为人。

在另一优选例中，所述与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病为肿瘤或自身免疫疾病。

10 在另一优选例中，所述与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病选自下组：器官移植排斥、异种移植排斥、红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病（牛皮癣）、癌症、哮喘、特应性皮炎、I型糖尿病与糖尿病并发症、自体免疫性甲状腺障碍、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、阿尔茨海默病、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、斑秃、和白癜风等。

15 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

### 具体实施方式

20 本发明人经过广泛而深入的研究，制备了一类具有式I所示结构的化合物，并发现其具有JAK1和/或JAK2抑制及降解活性。且所述的化合物在极低浓度下，即可对JAK1和/或JAK2产生抑制及降解作用，活性相当优异，因而可以用于治疗与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病如肿瘤。在此基础上完成了本发明。

25 本发明提供了一类新化合物及其降解酪氨酸蛋白激酶JAK1和/或JAK2的用途。本发明的化合物能够抑制或降解JAK1和/或JAK2，并且可用作JAK1和/或JAK2抑制剂或降解剂而挥免疫调节作用，以及用于治疗哺乳动物的类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、特应性皮炎、干燥性角膜结膜炎以及克罗恩病等疾病。

### 术语

30 本发明中，术语“C<sub>1-8</sub>烷基”是指只含有碳、氢两种原子的官能团，其中，碳原子的个数为1~8。烷基可以看作是相应的烃失去一个氢原子后剩下的自由基，其可为烷基、环烷基、烯基或炔基等；其结构可为直链、支链或环状；可以是脂肪族的，也可以是芳香族的。

术语“C<sub>1-6</sub>烷基”指具有1~6个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，或类似基团。

35 本文所用的术语“烷氧基”包括O-烷基，其中的“烷基”是如上所定义的。

本发明所用术语“卤代”除非另有指示，包括氟代、氯代、溴代或碘代。

本发明的化合物可以含有双键。当含有这类双键时，本发明的化合物以顺式、反式或其混合物存在。

本文所述卤素包括氟、氯、溴和碘。

40 除非另有指示，本文所指烷基以及烷氧基的烷基部分可以是直链、支链或是环状的。

本发明中，术语“环烷基”是指含有碳、氢两种原子的官能团。包括环烷基、环烯基（至少含有一个碳碳双键）和芳基。它们可以是单环、双环和多环。它们可以是螺环，也可以是稠环。

45 本发明中，术语“杂环烷基”是指含有碳、氢及除碳、氢外至少一种杂原子的官能团。包括杂环烷基、杂环烯基（至少含有一个碳碳双键）和杂芳基。环中的一个

或多个成环原子为杂原子。杂原子可以是O、N和S原子，以及它们的各种组合。它们可以是单环、双环和多环。它们可以是螺环，也可以是稠环。

本发明中，术语“取代基”包括但不限于氟、氯、溴、氰基、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub>炔氧基、C<sub>1-6</sub>卤代炔基、C<sub>1-6</sub>酰基、C<sub>1-6</sub>磺酰基。

5 本文所用的术语“炔氧基”是指O-炔基，其中的“炔基”是如上所定义的。

本文所用的术语“炔氧羰基”是指C(=O)O-炔基，其中的“炔基”是如上所定义的。

本文所用的术语“胺基”是指N(H或烷基1)(H或烷基2)，其中的“烷基”是如上所定义的。

10 本文所用的术语“胺基羰基”是指C(=O)-胺基，其中的“胺基”是如上所定义的。

本文所用的术语“酰胺基”是指N(H或烷基)-C(=O)-烷基，其中的“烷基”是如上所定义的。

15 本发明中，术语“含有”、“包含”或“包括”表示各种成分可一起应用于本发明的混合物或组合物中。因此，术语“主要由...组成”和“由...组成”包含在术语“含有”中。

本发明中，术语“药学上可接受的”成分是指适用于人和/或动物而无过度不良反应(如毒性、刺激和变态反应)，即有合理的效益/风险比的物质。

20 本发明中，术语“有效量”指治疗剂治疗、缓解或预防目标疾病或状况的量，或是表现出可检测的治疗或预防效果的量。对于某一对象的精确有效量取决于该对象的体型和健康状况、病症的性质和程度、以及选择给予的治疗剂和/或治疗剂的组合。因此，预先指定准确的有效量是没用的。然而，对于某给定的状况而言，可以用常规实验来确定该有效量，临床医师是能够判断出来的。

25 在本文中，除特别说明之处，术语“取代”指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、未取代或卤代的C<sub>1-6</sub>烷基、未取代或卤代的C<sub>2-6</sub>酰基、未取代或卤代的C<sub>1-6</sub>烷基-羟基。

30 除非特别说明，本发明中，所有出现的化合物均意在包括所有可能的光学异构体，如单一手性的化合物，或各种不同手性化合物的混合物(即外消旋体)。本发明的所有化合物之中，各手性碳原子可以任选地为R构型或S构型，或R构型和S构型的混合物。

如本文所用，术语“本发明化合物”指式I所示的化合物。该术语还包括及式I化合物的各种晶型形式、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

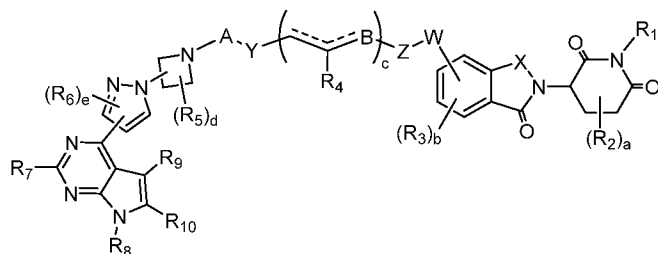
35 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯甲磺酸，苯磺酸等有机酸；以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。

40

#### 化合物及其药学上可接受的盐

本发明涉及下式I化合物或其药学上可接受的盐；





, I

其中：

—— 表示单键；

==== 表示单键或双键；

- 5 A缺失或选自C(=O)、C(=O)X1、SOX1、SO<sub>2</sub>X1、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>杂环烃基；其中X1缺失或选自(CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)<sub>f</sub>O、(CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)<sub>f</sub>S和NR<sub>14</sub>；其中R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>各自独立的为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基，f为0至3之间的整数（如1、2、或3）；
- 10 W缺失或选自O、NR<sub>17</sub>、-X2C(=O)X3、-X2S(=O)<sub>g</sub>X3；其中R<sub>17</sub>为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；其中X2、X3各自独立的缺失或选自O、S、NR<sub>18</sub>；其中g为0至2的整数；其中R<sub>18</sub>为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；
- 15 Y为(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>、CHX4(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>、CX4=CH(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>或(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>；其中h为0至30之间的整数；其中R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>各自独立的选自H、氰基、羟基、氨基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的炔氧基；其中X4选自H、卤素、氰基、硝基、羟基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>酯基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>杂环烃基；
- 20 Z为(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>、CHX5(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>、CX5=CH(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>或C≡C(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>；其中i为0至30之间的整数；其中R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立的选自H、氰基、羟基、氨基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>杂环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧基；其中X5选自H、卤素、氰基、硝基、羟基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>的炔氧基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>酯基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>杂环烃基；
- 30 B缺失或选自O、C=O、S、NR<sub>15</sub>、-NR<sub>15</sub>C(=O)-、-C(=O)NR<sub>15</sub>-、-C(=O)O-、OC(=O)O-、-NR<sub>15</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>15</sub>-、-NR<sub>15</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>-、带有或不带有取代基的C<sub>1-12</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-12</sub>的环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-12</sub>的杂环烃基；其中R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>各自独立的选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；
- 35 X选自CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、C(=O)、S(=O)、SO<sub>2</sub>、NR<sub>21</sub>；其中R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>各自独立的选自H、氰基、羟基、氨基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的炔氧基；其中R<sub>21</sub>选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；
- 40 R<sub>1</sub>、R<sub>8</sub>各自独立地选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基

的环烷基、带有或不带有取代基的杂环烷基、带有或不带有取代基的C<sub>1-6</sub>酰基；

R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>各自独立的选自：氢、OR<sub>33</sub>、NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、氰基、卤素、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烷基、带有或不带有取代基的环烷基、带有或不带有取代基的杂环烷基、带有或不带有取代基的C<sub>1-6</sub>酰基、带有或不带有取代基的酰胺基；其中R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>35</sub>各自独立的选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烷基、带有或不带有取代基的环烷基、带有或不带有取代基的杂环烷基；

R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>各自独立的选自：H、OR<sub>27</sub>、NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、氰基、卤素、硝基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烷基、带有或不带有取代基的环烷基、带有或不带有取代基的杂环烷基、X6S(=O)<sub>k</sub>R<sub>30</sub>、X6C(=O)R<sub>31</sub>；其中k为0至2之间的整数；其中R<sub>27</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>各自独立的选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烷基、环烷基、杂环烷基；其中X6缺失或选自O、S、NR<sub>32</sub>；其中R<sub>32</sub>为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烷基、带有或不带有取代基的环烷基、和带有或不带有取代基的杂环烷基；

R<sub>4</sub>选自H、氰基、羧基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烷基、带有或不带有取代基的炔氧羰基；

15 a 为0至5之间的整数（如1、2、3、4、5）；

b为0至3之间的整数（如1、2、3）；

c为0至30之间的整数（如1、2、3、4、5、6、7、8、9）；

d为0至5之间的整数（如1、2、3、4、5）

e为0至2之间的整数（如0、1、2）。

20 如无特别说明，本文的整数为0、1、2、3、4、5、6、7、8、或9。

在另一优选例中，所述各C<sub>1-8</sub>环烷基优选为C<sub>3-8</sub>环烷基（如C<sub>3-8</sub>环烷基）。

在另一优选例中，所述各C<sub>1-8</sub>杂环烷基优选为C<sub>3-8</sub>杂环烷基（如含3-8个碳原子的4-10元杂环烷基）。

在本发明的一个优选地实施方式中，所述化合物选自下组：

化合物编号	结构	化合物编号	结构
3		21	
7		22	
10		23	

13		24	
14		25	
15		26	
16		27	
17		28	
18		29	
19		30	
20		31	

本发明的化合物包可以与无机酸、有机酸或碱形成药学上可接受的盐。所述的无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸等；所述的有机酸包括但不限于甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、富马酸、草酸、乙酸、马来酸、抗坏血酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、乙醇酸、琥珀酸和丙酸等；所述的碱包括但不限于无机盐和胺类。

术语药学上可接受的盐指根据医学判断适用于接触人和哺乳动物的组织而无过度毒性、刺激、过敏反应等的那些盐。药学上可接受的盐为本领域公知的。

本发明还涵盖含有式I化合物的前体药物的药物组合物。前体药物包括这样的化合物，其中前体分子通过碳酸酯键、氨基甲酸酯键、酰胺键、烷基酯键、磷酸酯键、

氨基磷酸酯键共价结合到式I化合物的游离羧基、羟基、氨基或胺基上。

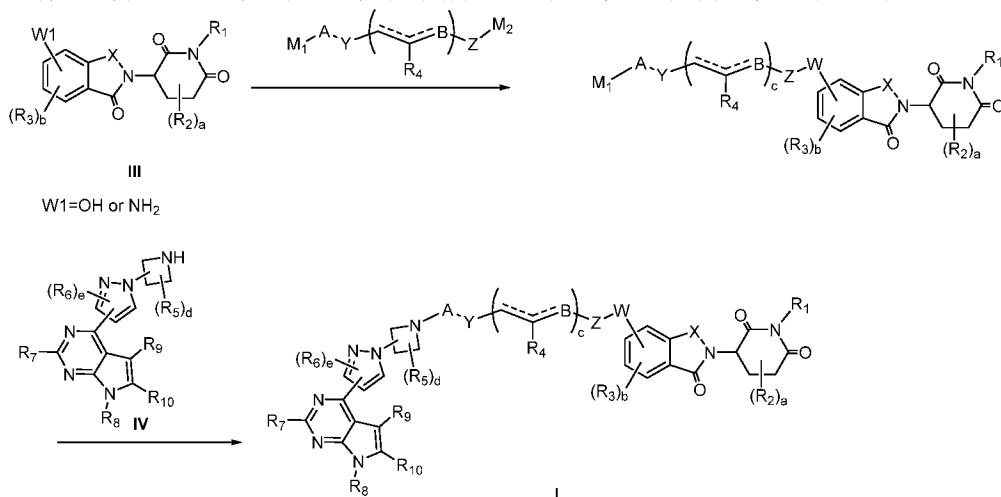
## 化合物的制备

### 制备方法

5 下面更具体地描述本发明式I结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。

10 下列反应流程阐述本发明化合物的制备。除非另有指示，反应流程和随后的讨论中的A、B、W、Y、Z、X、a、b、c、d、e、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>是如上述定义的。

一般而言，可以如下述方案中所述的从式III获得式I的化合物：



15 在化合物II中，当W为醚时，可采用式III（W1=OH）在碱作用下与含有离去基团的中间体直接亲核取代制备，或采用光延反应与醇反应来制备；当W为酯、氨基甲酸酯（NHCO<sub>2</sub>）时，可采用式III（W1=OH）在碱作用下与酰氯、活化酯（酰胺）、羧酸、异氰酸酯反应制备；当W为胺时，可采用式III（W1=NH<sub>2</sub>）在碱作用下与含有离去基团的中间体直接亲核取代制备，也可采用式III（W1=NH<sub>2</sub>）与醛/酮进行还原胺化反应来制备；当W为酰胺、烷氧羰基胺（OCONH）及脲时，可采用式III（W1=NH<sub>2</sub>）在碱作用

20 下与相应酰氯、活化酯（酰胺）、羧酸、异氰酸酯反应制备。

在化合物I中，当A与氮原子以C-N键连接时，可用直接取代或还原胺化制备；当A与氮原子以酰胺、脲、氨基甲酸酯、磺酰胺、硫酰胺方式连接时，可用相应的酰氯、活化酯（酰胺）、羧酸、异氰酸酯、磺酰氯、硫酰氯制备。

25 一般的，根据连接结构A与W的情况，化合物I也可以通过先把式IV与中间的链连接，再与式III反应得到。所用化学合成方法同上所述。

式III、IV的化合物可通过已知的合成方法获得或容易通过商业购买获得。

### 式I化合物的应用

所述的式I化合物可用于以下的一种或多种用途：

- 30 (a) 制备治疗与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病的药物；
- (b) 制备JAK1和/或JAK2靶向抑制剂或降解剂；
- (c) 体外非治疗性地抑制或降解JAK1和/或JAK2；
- (d) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；和/或
- (e) 治疗与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病（如自身免疫性疾病）。
- 35 在另一优选例中，所述与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病为器官移植排

斥、异种移植、红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病（牛皮癣）、癌症、哮喘、特应性皮炎、I型糖尿病与糖尿病并发症、自体免疫性甲状腺障碍、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、阿尔茨海默病、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、斑秃、白癜风等。

5 本发明的式I化合物可用于制备一种药物组合物，所述的药物组合物包括：(i) 有效量的式I化合物，或其药学上可接受的盐；和(ii) 药学上可接受的载体。

在另一优选例中，所述的有效量是指治疗有效量或抑制有效量。

本发明的式I化合物还可以用于抑制或降解布JAK1和/或JAK2的方法，所述的抑制是体外非治疗性的抑制也可以是治疗性的抑制。

10 在另一优选例中，当对抑制对象施用抑制有效量的本发明的式I化合物或其药学上可接受的盐时，所述的抑制有效量为0.001-500nmol/L，较佳地为0.01-200nmol/L。

特别地，本发明还提供了一种治疗与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病的方法，所述方法包括：对治疗对象施用治疗有效量的式I化合物，或所述含有式I化合物作为有效成分的药物组合物。

15

### 药物组合物和施用方法

由于本发明化合物可显著降解JAK1和/或JAK2从而发挥对JAK1和/或JAK2抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病。根据现有技术，本发明化合物可用于治疗包括肿瘤等的疾病。

20 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有5-200mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

25 “药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

30 本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

45

5 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

10 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

15 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

20 用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

25 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1~2000mg，优选5~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围之内的。

### 本发明的主要优点包括：

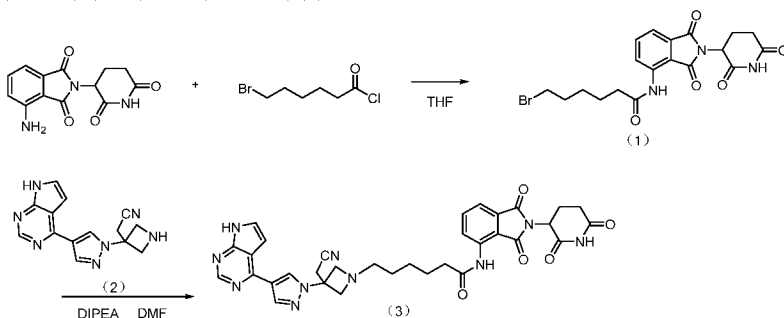
1. 提供了一种如式 I 所示的化合物。

30 2. 提供了一种结构新颖的 JAK1 和/或 JAK2 抑制剂及降解剂及其制备和应用，所述的抑制剂在极低浓度下即可抑制及降解 JAK1 和/或 JAK2。

3. 提供了一类治疗与 JAK1 和/或 JAK2 活性相关疾病的药物组合物。

35 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

### 实施例1 化合物3的制备



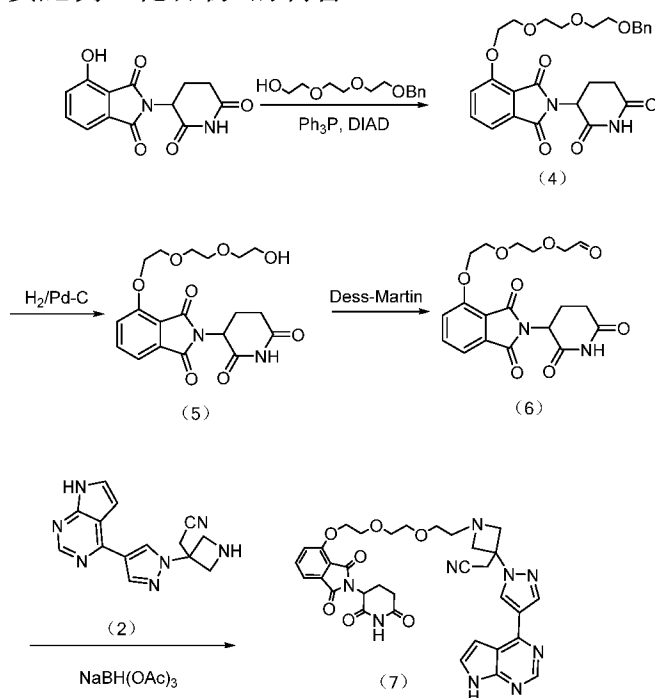
第一步:

将2.14g 6-溴己酰氯和1.37g 泊马度胺溶于50ml THF (四氢呋喃) 中, 搅拌回流8h, 降至室温, 浓缩后40°C真空干燥得化合物(1) 2.19 g。MS (ESI): 450 [M+H]<sup>+</sup>。

第二步:

- 5 将1g化合物(1)、1.28g化合物(2)和2.6 g DIPEA (N, N-二异丙基乙胺) 溶于50ml DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 中, 80°C搅拌6 h, 降至室温, 浓缩后经柱层析得化合物(3) 810mg, 收率: 65.6%。MS (ESI): 649 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDC13) δ 10.62(br, 1H), 10.15(br, 1H), 9.02(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.45(t, J=7.6Hz, 1H), 7.35(dd, J=3.2, 2.0Hz, 1H), 7.11(d, J=7.6Hz, 1H), 6.88(d, J=7.6Hz, 1H), 10 6.70(dd, J=3.6, 1.6Hz, 1H), 6.45(t, J=4.0Hz, 1H), 4.94(dd, J=12.0, 5.6Hz, 1H), 3.65-3.85(m, 4H), 3.40(s, 2H), 2.71-2.88(m, 4H), 1.83-2.52(m, 6H), 1.60(m, 2H), 1.41(m, 2H)。

## 15 实施例2 化合物7的制备



第一步:

- 20 将4-羟基沙利度胺100mg, 三甘醇单苄醚 96mg, 三苯基磷100mg溶解在10ml无水THF中, 滴加DIAD (偶氮二甲酸二异丙酯) 95mg, 室温反应2h。减压去除THF, 柱层析纯化后得化合物(4) 110mg。MS (ESI): 497 [M+H]<sup>+</sup>。

第二步:

将100mg化合物(4)及10%Pd-C 100mg加入甲醇10ml中, 室温氢化过夜。过滤, 滤液浓缩, 残余物经柱层析纯化后得化合物(5) 40mg。MS (ESI): 407 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步:

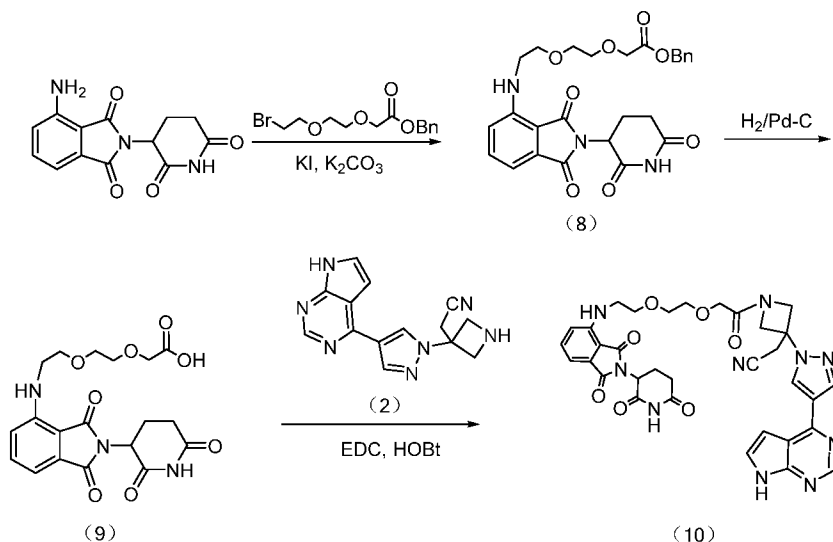
- 25 将化合物(5) 30mg溶于二氯甲烷 5ml中, 加入Dess-martin氧化剂47mg, 室温反应3h。加入 $\text{NaHCO}_3$ 饱和水溶液和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 饱和水溶液, 搅拌5min。分出有机层, 经无水 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 干燥, 浓缩至干, 得化合物(6)直接用于下步反应。

- 30 将化合物(6)用二氯甲烷 7ml溶解后, 加入原料(2) 45mg以及  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  23mg, 室温反应过夜。减压蒸除二氯甲烷, 柱层析纯化后得化合物(7), 25mg。MS (ESI): 668 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDC13) δ 10.69(br, 1H), 10.26(br, 1H), 8.78(s, 1H),

8.44(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.52(t, J=8.0Hz, 1H), 7.30(m, 2H), 7.10(d, J=8.4Hz, 1H), 6.71(d, J=3.2Hz, 1H), 5.06(m, 1H), 4.31(m, 2H), 3.88-4.04(m, 2H), 3.73-3.84(m, 6H), 3.67(br, 2H), 3.58(t, J=4.8Hz, 2H), 3.41(s, 2H), 2.75-2.89(m, 4H), 2.06-2.35(m, 2H)。

5

### 实施例3 化合物10的制备



第一步:

10 将2-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)乙酸苄酯174mg、碳酸钾100mg、碘化钾20mg与泊马度胺100mg加入20mlDMF(N,N-二甲基甲酰胺)中,80℃反应过夜。反应液经柱层析纯化后得化合物(8)113mg。MS(ESI):510[M+H]<sup>+</sup>。

第二步:

15 将100mg化合物(8)及10%Pd-C100mg加入10ml甲醇中,室温氢化过夜。过滤,滤液浓缩,残余物经柱层析纯化后得化合物(9)73mg。MS(ESI负离子):418[M-H]<sup>-</sup>。

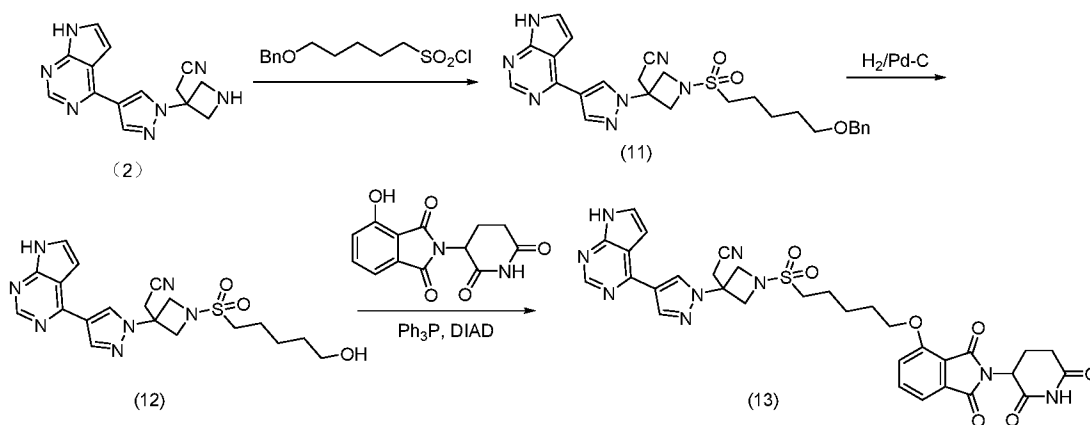
第三步:

20 将化合物(9)50mg及原料(2)50mg溶于二氯甲烷5ml中,加入HOBT(1-羟基苯并三唑)20mg及EDC(1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)40mg,室温反应过夜。减压蒸除二氯甲烷,柱层析纯化后得化合物(10),23mg。MS(ESI):681[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC13)δ 10.56(br,1H),10.08(br,1H),8.81(s,1H),8.46(s,1H),8.28(s,1H),7.42(dd,J=8.0,7.2Hz,1H),7.33(dd,J=3.2,2.0Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.84(d,J=8.8Hz,1H),6.71(dd,J=3.6,1.6Hz,1H),6.46(t,J=5.2Hz,1H),4.94(dd,J=12.0,5.2Hz,1H),4.51(s,2H),3.65-3.75(m,4H),3.57(t,J=4.8Hz,2H),3.45(m,4H),3.40(s,2H),2.71-2.88(m,4H),2.1(m,2H)。

25

### 实施例4 化合物13的制备





第一步:

将原料 (2) 200mg 溶解于二氯甲烷 10ml, 加入三乙胺 100mg 及 5-苄氧基戊烷磺酰氯 200mg, 室温反应过夜, 减压蒸除二氯甲烷, 柱层析纯化后得化合物 (11) 312mg. MS (ESI): 520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

第二步:

将 300mg 化合物 (11) 和 300mg 10%Pd-C 加入甲醇 20ml 中, 室温氢化反应过夜。过滤, 滤液浓缩, 柱层析纯化后得化合物 (12) 211mg. MS (ESI): 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

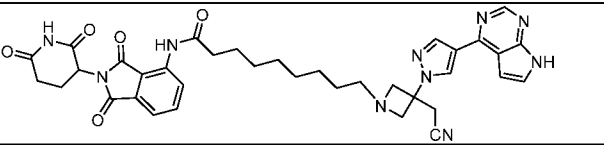
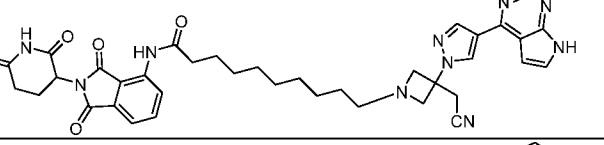
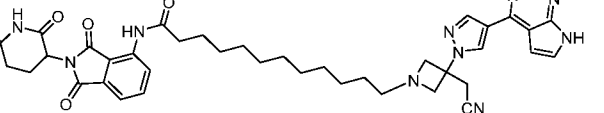
第三步:

10 将 4-羟基沙利度胺 100mg, 三苯基磷 100mg 和化合物 (12) 150mg 溶解在 30ml 无水四氢呋喃中, 滴加 DIAD (偶氮二甲酸二异丙酯) 100mg, 室温反应 3h, 减压去除四氢呋喃, 柱层析纯化后得化合物 (13) 97mg. MS (ESI): 686  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.55(br, 1H), 10.17(br, 1H), 8.80(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.53(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.31(m, 2H), 7.08(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.75(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 5.01(m, 1H), 3.75-3.95(m, 6H), 3.53(m, 2H), 3.38(s, 2H), 2.58-2.77(m, 2H), 2.06-2.35(m, 2H), 1.63-1.95(m, 4H), 1.40(m, 2H).

同理, 通过类似上述实施例的方法制备以下化合物:

化合物编号	化合物结构	合成方法参照实施例	MS (ESI)
14		2, 3	711 $[\text{M}+\text{H}]^+$
15		2	712 $[\text{M}+\text{H}]^+$
16		2	636 $[\text{M}+\text{H}]^+$

17		2	622 [M+H] <sup>+</sup>
18		2	607 [M+H] <sup>+</sup>
19		2	594 [M+H] <sup>+</sup>
20		2	650 [M+H] <sup>+</sup>
21		2	664 [M+H] <sup>+</sup>
22		2	678 [M+H] <sup>+</sup>
23		2	692 [M+H] <sup>+</sup>
24		2	720 [M+H] <sup>+</sup>
25		1	635 [M+H] <sup>+</sup>
26		1	621 [M+H] <sup>+</sup>
27		1	663 [M+H] <sup>+</sup>
28		1	677 [M+H] <sup>+</sup>

29		1	691 [M+H] <sup>+</sup>
30		1	705 [M+H] <sup>+</sup>
31		1	733 [M+H] <sup>+</sup>

### 实施例5 用Caliper assay法测试化合物对JAK1/2的抑制活性

实验步骤如下:

- 5 配置1×激酶反应缓冲液 (50 mM HEPES, PH 7.5; 0.0015% Brij-35) 和激酶反应终止液 (100 mM HEPES, PH 7.5; 0.0015% Brij-35; 0.2% Coating Reagent; 50mM EDTA);
- 配置实验样品: 在96孔板中加入100加入品: 在t的样品溶液 (100%DMSO溶解), 得到50×样品溶液。在同一块板上设置两个只含有100溶液。在同一块板上设置两的孔作为对照。一个作为不加样品对照, 另一个作为不加酶对照。在96孔板中加入10中加样品和90和加入照×激酶反应缓冲液, 作为中转板。将此中转板震荡10分钟。
- 10 准备试验板: 取96孔中转板中配置好的样品各5中中转板至384孔板中。
- 激酶反应: 在5酶反应: ×化合物溶液 (用DMSO溶解, 用水稀释10倍) 中加入10中加的2.5×的JAK1/2激酶溶液 (激酶用1×激酶反应缓冲液稀释), 室温孵育10min后再加入10加入n的2.5×底物肽溶液 (在1×激酶反应缓冲液稀释的FAM标记肽和ATP)。
- 15 终止激酶反应: 在28℃下反应一段时间后加入25反应一激酶反应终止液。
- 在Caliper上测试荧光度 (F), 并收集数据。
- 计算激酶活性抑制率: 对激酶活性的百分抑制率 =  $(F_{\text{DMSO对照}} - F_{\text{样品}}) / (F_{\text{DMSO对照}} - F_{\text{阴性对照}}) \times 100$ , 以DMSO为溶液对照, 以不加激酶为阴性对照。
- 结果显示, 化合物 (浓度100 nM) 对JAK1/2的抑制活性见下表:

化合物编号	抑制率 (JAK1)	抑制率 (JAK2)
3	98%	99%
7	79%	75%
10	68%	83%
13	92%	97%
14	69%	81%
15	65%	79%
16	59%	90%

### 20 实施例6 用Western blot 检测化合物降解JAK1和JAK2蛋白的活性

细胞株: Jurkat 细胞株用含10% 小牛血清的RPMI1640 培养基于37℃、5% CO<sub>2</sub>、饱和湿度孵育箱内培养。

- 25 设置DMSO对照组、化合物干预组 (10组、), 处理24小时收集细胞后加入100 μL预冷的细胞裂解液, 冰上裂解30 min, 提取细胞总蛋白, 二喹啉甲酸(BCA) 法测定蛋白浓度并进行定量。常规制胶、上样、电泳, 然后转膜, 封闭, 分别加入兔抗人JAK1 (1:500) 和兔抗人JAK2 (1:500), 4℃孵育过夜, 漂洗后加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔

IgG(1:5 000)，漂洗后ECL显影液显色，Bio-Rad凝胶成像系统扫描成像，计算机软件处理分析。以磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)内参对照。

使用Image J软件对各条带进行灰度分析，计算化合物降解JAK1或JAK2蛋白的降解率。

5 结果显示，化合物(10显示)对Jurkat细胞中JAK1/2蛋白的降解活性见下表：

化合物编号	降解活性(JAK1)	降解活性(JAK2)
3	++++	++++
7	+++	+++
10	+++	+++
13	++++	++++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+++
17	++++	++++
18	++++	++++
19	+++	+++
20	+++	++++
21	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	++	+++
25	++++	++++
26	++++	++++

备注：上述表格中，“-”代表无降解活性，“+”代表降解率为10%-30%，“++”代表降解率为30%-50%，“+++”代表降解率为50%-90%，“++++”代表降解率为大于90%。

10 用 实施例7 CCK8法检测式化合物对Jurkat细胞(人白血病T淋巴细胞)增殖的抑制作用

在体外用CCK8法实验测定化合物对Jurkat细胞的增殖抑制作用。具体步骤如下：

15 取Jurkat细胞培养于10%小牛血清的1640培养基中，接种于96孔板，2板，中<sup>5</sup>细胞/孔，置于37℃，5% CO<sub>2</sub>孵化箱中。将化合物溶解于二甲亚砜(DMSO)中，得到浓度为10 mM的溶液，再用磷酸缓冲液稀释至所需浓度，分别加入上述96孔板中，每个浓度2孔，每孔10每孔，每个浓度作两个平行测试。将DMSO相应作梯度稀释后加入板中，作为对照。

将上述96孔板在37℃、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱中培养48小时后，每孔中加入10后，每孔中加入溶液，继续在培养箱中保温1~4小时。测定465nm光吸收值。

根据光吸收值计算化合物处理后细胞相对存活率。

通过软件计算化合物对Jurkat细胞的IC<sub>50</sub>。

20 结果显示，合成的化合物对Jurkat细胞的体外增殖抑制作用见下表：

化合物编号	IC <sub>50</sub> (μM)
3	30
7	120
10	150

以上结果表明合成的化合物具备良好的抑制Jurkat细胞的活性。

**实施例8 测试体内抗类风湿性关节炎活性**

以全弗氏佐剂诱导Wistar大鼠类风湿性关节炎为模型，测定化合物（3）的抗类风湿性关节炎作用。具体步骤如下：

## 1) 试验样品

5 样品：化合物（3）。

## 2) 配制方法

样品：化合物（3），配制时用生理盐水注射液溶解

## 3) 动物和佐剂

Wistar大鼠18只，雄性，体重170—200g。

10 佐剂：全弗氏佐剂（CFA），Sigma。

## 4) 试验方法

15 将Wistar大鼠随机均分为3组，每组6只。分别为空白对照组、模型组、（化合物（3）组（20mg/kg ip）。于大鼠左后足跖皮内注射CFA 0.1 mL 诱导类风湿性关节炎。大鼠造模后第11天开始给药治疗，每天一次，第22天治疗结束。治疗结束后测量左后足体积，计算足肿胀抑制率。

## 5) 试验结果

化合物（3）对全弗氏佐剂诱导大鼠类风湿性关节炎的足肿胀抑制率见下表：

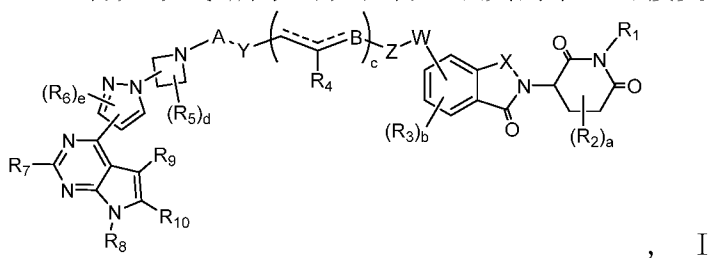
组别	足肿胀抑制率（%）
空白对照组	-
模型组	-
化合物（3）	85

以上的体内实验结果表明化合物（3）在体内具备良好的抗类风湿性关节炎活性。

20 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

## 权 利 要 求 书

1. 一种如下式I所示的化合物，或其药学上可接受的盐：



5 其中：

—— 表示单键；

==== 表示单键或双键；

10 A缺失或选自C(=O)、C(=O)X1、SOX1、SO<sub>2</sub>X1、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>杂环烃基；其中X1缺失或选自(CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)<sub>f</sub>O、(CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)<sub>f</sub>S和NR<sub>14</sub>；其中R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>各自独立的为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基，f为0至3之间的整数（如1、2、或3）；

15 W缺失或选自O、NR<sub>17</sub>、-X<sub>2</sub>C(=O)X<sub>3</sub>、-X<sub>2</sub>S(=O)<sub>g</sub>X<sub>3</sub>；其中R<sub>17</sub>为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；其中X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>各自独立的缺失或选自O、S、NR<sub>18</sub>；其中g为0至2的整数；其中R<sub>18</sub>为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；

20 Y为(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>、CHX<sub>4</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>、CX<sub>4</sub>=CH(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>或(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>；其中h为0至30之间的整数；其中R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>各自独立的选自H、氰基、羟基、氨基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的炔氧基；其中X<sub>4</sub>选自H、卤素、氰基、硝基、羟基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>酯基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>杂环烃基；

25 Z 为(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>、CHX<sub>5</sub>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>、CX<sub>5</sub>=CH(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>或C≡C(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>；其中i为0至30之间的整数；其中R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立的选自H、氰基、羟基、氨基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>杂环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧基；其中X<sub>5</sub>选自H、卤素、氰基、硝基、羟基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>的炔氧基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>炔氧羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>酯基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>胺基羰基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>环烃基、带有或不带有取代基C<sub>1-8</sub>杂环烃基；

30 B缺失或选自O、C=O、S、NR<sub>15</sub>、-NR<sub>15</sub>C(=O)-、-C(=O)NR<sub>15</sub>-、-C(=O)O-、OC(=O)O-、-NR<sub>15</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>15</sub>-、-NR<sub>15</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>-、带有或不带有取代基的C<sub>1-12</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-12</sub>的环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-12</sub>的杂环烃基；其中R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>各自独立的选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、和带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；

35 X选自CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、C(=O)、S(=O)、SO<sub>2</sub>、NR<sub>21</sub>；其中R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>各自独立的选自H、氰基、羟基、氨基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的炔氧基；其中R<sub>21</sub>

选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的杂环烃基；

R<sub>1</sub>、R<sub>8</sub>各自独立地选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基的环烃基、带有或不带有取代基的杂环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-6</sub>酰基；

5 R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>各自独立的选自：氢、OR<sub>33</sub>、NR<sub>34</sub>R<sub>35</sub>、氰基、卤素、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基的环烃基、带有或不带有取代基的杂环烃基、带有或不带有取代基的C<sub>1-6</sub>酰基、带有或不带有取代基的酰胺基；其中R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>、R<sub>35</sub>各自独立的选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的环烃基、带有或不带有取代基的杂环烃基；

10 R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>各自独立的选自：H、OR<sub>27</sub>、NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、氰基、卤素、硝基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、带有或不带有取代基的环烃基、带有或不带有取代基的杂环烃基、X6S(=O)<sub>k</sub>R<sub>30</sub>、X6C(=O)R<sub>31</sub>；其中k为0至2之间的整数；其中R<sub>27</sub>、R<sub>28</sub>、R<sub>29</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>31</sub>各自独立的选自H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>烃基、环烃基、杂环烃基；其中X6缺失或选自O、S、NR<sub>32</sub>；其中R<sub>32</sub>为H、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的环烃基、和带有或不带有取代基的杂环烃基；

15 R<sub>4</sub>选自H、氰基、羧基、带有或不带有取代基的C<sub>1-8</sub>的烃基、带有或不带有取代基的烃氧羰基；

a 为0至5之间的整数（如1、2、3、4、5）；

b为0至3之间的整数（如1、2、3）；

20 c为0至30之间的整数；

d为0至5之间的整数；

e为0至2之间的整数。

2. 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：

25 所述式I中，A缺失；W为X2C(=O)X3，其中，X3为NR<sub>18</sub>、并且X2缺失，或者X2为NR<sub>18</sub>、并且X3缺失；Y为(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>，其中R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基，h为1至6之间的整数；Z为(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>，其中R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基，i为1至6之间的整数；c为0；或者

30 所述式I中，A缺失；W缺失或为O；Y为(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>，其中R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基，h为0至3之间的整数；B为0；Z为(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>，其中R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基，i为0至3之间的整数；c为1至6之间的整数；或者

35 所述式I中，A为C(=O)X1，其中X1缺失或选自(CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)<sub>f</sub>O、和(CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>)<sub>f</sub>S，其中f为0至2之间的整数，R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>各自独立的为氢或C<sub>1-4</sub>的烷基；W为NR<sub>17</sub>，其中R<sub>17</sub>为H、或带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基；Y为(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>，其中R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基，h为0至3之间的整数；Z为(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>，其中R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基，i为0至3之间的整数；B为0；c为1至4之间的整数；或者

40 所述式I中，A为SO<sub>2</sub>X1，其中X1缺失或选自O、和S；W为0；Y为(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>，其中R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基，h为1至6之间的整数；Z为(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>，其中R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基，i为0至3之间的整数；c为0；或者

45 所述式I中，A缺失；W为NR<sub>17</sub>，其中R<sub>17</sub>为H、或带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基；Y为(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>h</sub>，其中R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基，h为0至3之间的整数；Z为(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>i</sub>，其中R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的C<sub>1-4</sub>的烃基，i为0至4之间的整数；B为0；c为1至6之间的整数；或者

所述式I中, A缺失; W缺失; Y为  $(CR_{22}R_{23})_h$ , 其中  $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的  $C_{1-4}$ 的烷基,  $h$ 为0至3之间的整数; Z为  $(CR_{24}R_{25})_i$ , 其中  $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 各自独立的选自H、羟基、带有或不带有取代基的  $C_{1-4}$ 的烷基,  $i$ 为0至3之间的整数; B为0;  $c$ 为1至10之间(优选为1至6之间)的整数。

5 3. 如权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 式I中, X为C(=O)。

4. 如权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于,  $R_1$ 选自: H、和带有或不带有取代基的  $C_{1-4}$ 烷基。

10 5. 如权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于,  $R_4$ 选自H、氨基、带有或不带有取代基的  $C_{1-6}$ 烷基。

6. 如权利要求1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述化合物选自下组:

化合物编号	结构	化合物编号	结构
3		21	
7		22	
10		23	
13		24	
14		25	



15		26	
16		27	
17		28	
18		29	
19		30	
20		31	

7. 一种药物组合物，其特征在于，所述的组合物含权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药，以及药学上可接受的载体。

8. 一种如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途，用于：

5

- (a) 制备治疗与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病的药物；
- (b) 制备JAK1和/或JAK2靶向抑制剂或降解剂；
- (c) 体外非治疗性地抑制或降解JAK1和/或JAK2；
- (d) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；和/或
- (e) 治疗与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病。

10

9. 如权利要求8所述的用途，其特征在于，所述与JAK1和/或JAK2活性或表达量相关的疾病为肿瘤或自身免疫疾病。

10. 一种抑制或降解JAK1和/或JAK2的方法，其特征在于，包括步骤：对作用对象施用有效量的如权利要求1所述的式I化合物或其药学上可接受的盐，或对抑制对象施用抑制有效量的如权利要求7所述的药物组合物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2018/103707**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D487; A61K31; A61P35; A61P37; A61P19; A61P17; A61P11; A61P3; A61P1; A61P25		
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) DWPI; VEN; SIPOABS; CNABS; CNKI; 万方, WANFANG; STN: 氨酸, 蛋白激酶, 癌, 肿瘤, 嘧啶, 吡咯, 异吗啉酮, 二甲酰亚胺, JAK1, JAK2, PTK, protein kinase, cancer, tumor, tumour, neoplasm, pyrimidine, pyrrole, dicarboximide, isomolindone		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 9464088 B2 (INCYTE CORPORATION ET AL.) 11 October 2016 (2016-10-11) description, column 1, paragraph 2, column 2, line 40 and column 67, embodiment 1	1-7, 8 (part), 9 (part)
A	WO 2015038649 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.) 19 March 2015 (2015-03-19) entire document	1-7, 8 (part), 9 (part)
A	CN 106336413 A (HEC PHARM CO., LTD.) 18 January 2017 (2017-01-18) entire document	1-7, 8 (part), 9 (part)
A	CN 106432246 A (HEC PHARM CO., LTD.) 22 February 2017 (2017-02-22) entire document	1-7, 8 (part), 9 (part)
A	ZHOU, Bing et al. "Discovery of a Small-Molecule Degradator of Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins with Picomolar Cellular Potencies and Capable of Achieving Tumor Regression" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 61, No. (2), 24 March 2017 (2017-03-24), ISSN: 0022-2623, pp. 462-481	1-7, 8 (part), 9 (part)
<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 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <b>31 October 2018</b>	Date of mailing of the international search report <b>15 November 2018</b>	
Name and mailing address of the ISA/CN <b>State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b>	Authorized officer	
Facsimile No. <b>(86-10)62019451</b>	Telephone No.	

**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.: **8 (部分) 、 9 (部分) 、 10**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  - [1] Claim 8 (technical solution e) and claim 9 (technical solution e) set forth a method for treatment of diseases related to JAK1 and/or JAK2, and claim 10 sets forth a method for inhibiting or degrading JAK1 and/or JAK2, which fall within a method for treatment of the living human or animal body, fall within the subject matter excluded by international search, and do not comply with PCT Rule 39.1(iv).
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).

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

International application No. <b>PCT/CN2018/103707</b>
---

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	9464088	B2	11 October 2016	US	2014275031	A1	18 September 2014
WO	2015038649	A1	19 March 2015	EP	3035938	A1	29 June 2016
				US	2017056510	A1	02 March 2017
				EP	3035938	A4	19 April 2017
				AU	2014318826	A1	07 April 2016
				CA	2923829	A1	19 March 2015
				HK	1224598	A0	25 August 2017
CN	106336413	A	18 January 2017	None			
CN	106432246	A	22 February 2017	None			

<b>A. 主题的分类</b> C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i 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		
<b>B. 检索领域</b> 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D487; A61K31; A61P35; A61P37; A61P19; A61P17; A61P11; A61P3; A61P1; A61P25 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 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)) DWPI; VEN; SIPOABS; CNABS; CNKI; 万方; STN; 酪氨酸, 蛋白激酶, 癌, 肿瘤, 嘧啶, 吡咯, 异吲哚酮, 二甲酰亚胺, JAK1, JAK2, PTK, protein kinase, cancer, tumor, tumour, neoplasm, pyrimidine, pyrrole, dicarboximide, isomolindone		
<b>C. 相关文件</b>		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US 9464088 B2 (INCYTE CORPORATION 等) 2016年 10月 11日 (2016 - 10 - 11) 说明书第1栏第2段、第2栏第40行、第67栏实施例1	1-7、8 (部分)、9 (部分)
A	WO 2015038649 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.) 2015年 3月 19日 (2015 - 03 - 19) 全文	1-7、8 (部分)、9 (部分)
A	CN 106336413 A (东阳光药业有限公司) 2017年 1月 18日 (2017 - 01 - 18) 全文	1-7、8 (部分)、9 (部分)
A	CN 106432246 A (东阳光药业有限公司) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 全文	1-7、8 (部分)、9 (部分)
A	Bing Zhou 等. "Discovery of a Small-Molecule Degradator of Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins with Picomolar Cellular Potencies and Capable of Achieving Tumor Regression" J. Med. Chem., 第61卷, 第2期, 2017年 3月 24日 (2017 - 03 - 24), ISSN: 0022-2623, 第462-481页	1-7、8 (部分)、9 (部分)
<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。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期	2018年 10月 31日	国际检索报告邮寄日期 2018年 11月 15日
ISA/CN的名称和邮寄地址	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 传真号 (86-10) 62019451	受权官员 王茜 电话号码 86-(512)-88996833

## 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： 8（部分）、9（部分）、10  
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8（技术方案e）、权利要求9（技术方案e）请求保护治疗与JAK1和/或JAK2相关的疾病，权利要求10请求保护抑制或降解JAK1和/或JAK2的方法，属于对有生命的人体或动物体的治疗方法，属于国际检索排除的主题，不符合细则39.1（iv）的规定。
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/CN2018/103707

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	9464088	B2	2016年 10月 11日	US	2014275031	A1	2014年 9月 18日
WO	2015038649	A1	2015年 3月 19日	EP	3035938	A1	2016年 6月 29日
				US	2017056510	A1	2017年 3月 2日
				EP	3035938	A4	2017年 4月 19日
				AU	2014318826	A1	2016年 4月 7日
				CA	2923829	A1	2015年 3月 19日
				HK	1224598	A0	2017年 8月 25日
CN	106336413	A	2017年 1月 18日	无			
CN	106432246	A	2017年 2月 22日	无			