



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104650092 B

(45)授权公告日 2017.11.10

(21)申请号 201410649909.X *A61P 35/00*(2006.01)

(22)申请日 2014.11.14 *A61P 35/02*(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号 *A61P 11/00*(2006.01)

申请公布号 CN 104650092 A *A61P 11/06*(2006.01)

(43)申请公布日 2015.05.27 *A61P 37/00*(2006.01)

(66)本国优先权数据 *A61P 37/08*(2006.01)

201310571203.1 2013.11.16 CN *A61P 13/12*(2006.01)

201410122764.8 2014.03.28 CN *A61P 17/00*(2006.01)

(73)专利权人 广东东阳光药业有限公司 *A61P 17/06*(2006.01)

地址 523000 广东省东莞市松山湖科技产 *A61P 3/10*(2006.01)

业园区(松山湖北部工业园工业北路1 *A61P 11/02*(2006.01)

号) *A61P 1/00*(2006.01)

专利权人 加拓科学公司 *A61P 19/02*(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(72)发明人 习宁 *A61P 37/06*(2006.01)

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事 *A61P 37/06*(2006.01)

务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

(56)对比文件

US 7528138 B2,2009.05.05,
 WO 2010051549 A1,2010.05.06,
 CN 102271515 A,2011.12.07,
 审查员 黄凯

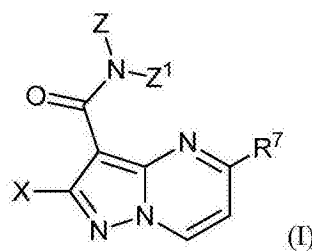
权利要求书4页 说明书83页

(54)发明名称

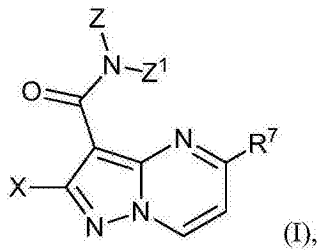
取代的杂芳基化合物及其组合物和用途

(57)摘要

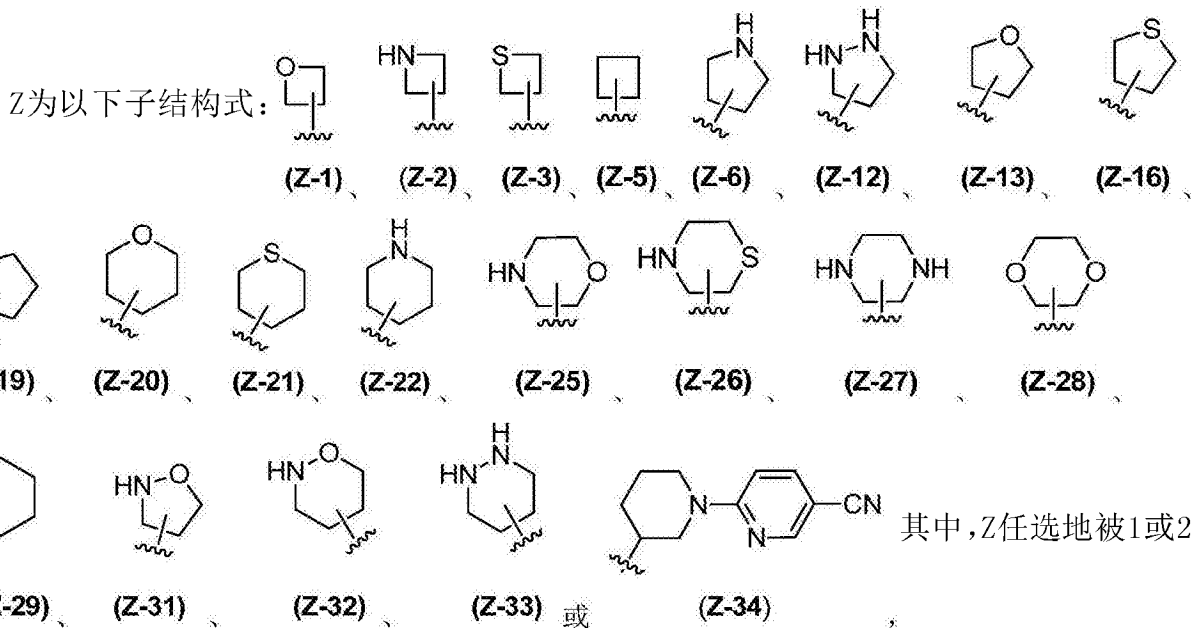
本发明提供了一类取代的杂芳基化合物及其组合物和用途。所述的化合物为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药。本发明还提供了包含所述化合物的药物组合物,所述的化合物和药物组合物可以调节JAK激酶的活性,用于预防、处理、治疗和减轻JAK-介导的疾病或紊乱。



1. 一种化合物, 其为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的药学上可接受的盐,



其中,



其中,Z任选地被1或2

个R¹基团所取代, \text{\textbackslash}表示附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分相连接;

Z¹为H或C₁-C₄烷基;

X为-NR^aR^b;

R⁷为H或C₃-C₆环烷基;

各R¹为H、F、苯基、5-6个原子组成的杂芳基、-(CR⁴R⁵)_n-OR^c、或-C(=O)R^c, 其中R¹任选地被1或2个R³基团所取代;

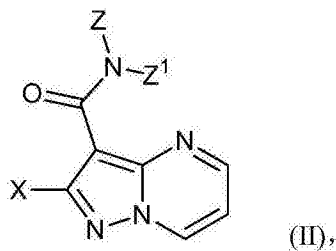
各R³独立地为H、F、Cl、Br或CN;

各R⁴和R⁵分别独立地为H或C₁-C₁₂烷基;

各R^a、R^b和R^c分别独立地为H或C₁-C₆烷基, 其中, 上述各取代基任选地被1或2个CN取代基所取代; 和

各n独立地为0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其为式 (II) 所示的化合物:



其中, X为 $-NR^aR^b$ 。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, 各 R^4 和 R^5 分别独立地为H或 C_1-C_6 烷基。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, 各 R^a 、 R^b 和 R^c 分别独立地为H或 C_1-C_4 烷基, 其中上述各取代基任选地被1或2个CN取代基所取代。

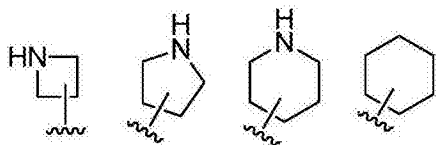
5. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, Z^1 为H、甲基、乙基、丙基或异丙基。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, X为 $-NH_2$ 或 $-NHMe$ 。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, 各 R^a 、 R^b 和 R^c 分别独立地为H、甲基、乙基、丙基或异丙基, 其中, 各 R^a 、 R^b 和 R^c 独立任选地被1或2个CN取代基所取代。

8. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中,

Z为下列之一的结构:



其中, Z任选地被1个 R^1 基团所取代, 表示附着点可

(Z-2)、(Z-6)、(Z-22)或(Z-29),

以在环上任何可连接的位置与分子其余部分相连接;

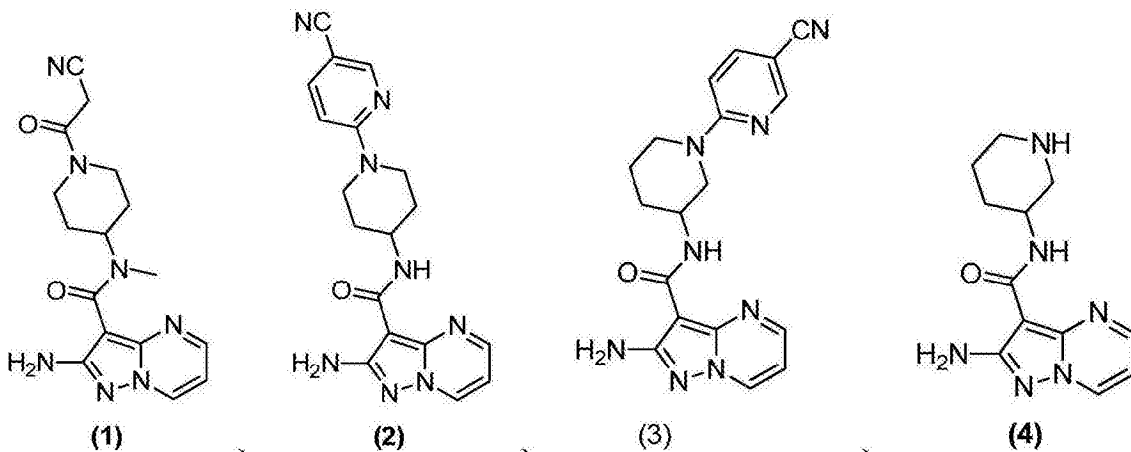
R^1 为H、 $-OH$ 、-CN或 $-COCH_2CN$;

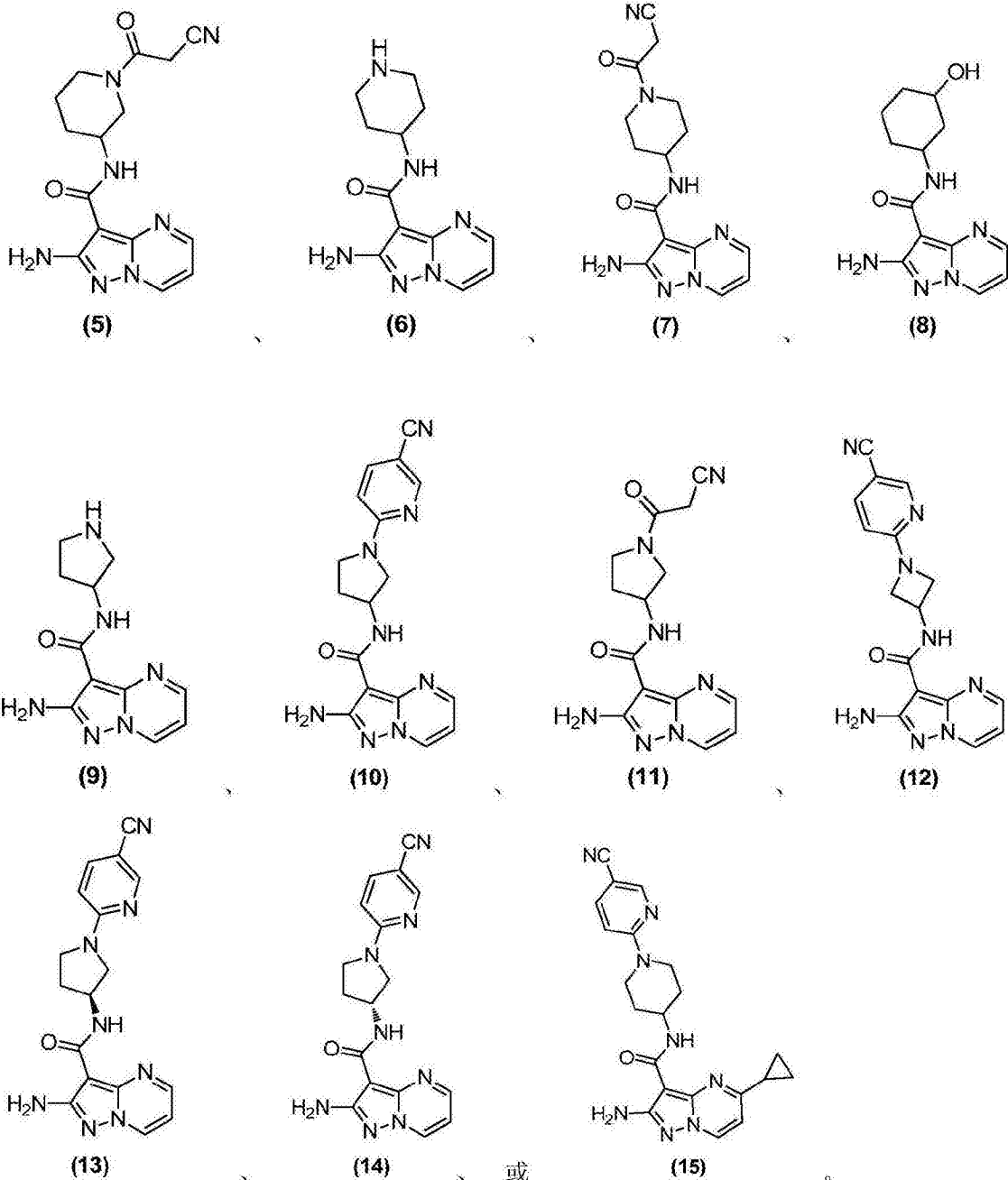
Z^1 为H或甲基;

X为 $-NH_2$;

R^7 为H或环丙基。

9. 根据权利要求1或2所述的化合物, 具有以下其中之一的结构:





10. 一种药物组合物,其包含权利要求1-9任意一项所述的化合物。

11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其中进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

12. 根据权利要求10或11所述的药物组合物,其中进一步包含治疗剂,所述治疗剂选自化疗剂、抗增殖剂、磷酸二酯酶4 (PDE4) 抑制剂、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、皮质类固醇、非甾体类GR激动剂、抗胆碱能药、抗组胺药以及它们的组合。

13. 权利要求1-9任意一项所述化合物或权利要求10-12任意一项所述药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防、处理、治疗或减轻患者JAK-介导的疾病。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述JAK-介导的疾病为增殖性疾病、自体免疫疾病、过敏性疾病、炎性疾病、或移植排斥。

15. 根据权利要求13所述的用途,其中所述JAK-介导的疾病为癌症、真性红细胞增多

症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、系统性红斑狼疮、皮肤型红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮炎、干燥综合征、银屑病、I型糖尿病、呼吸道过敏性疾病、鼻窦炎、湿疹、麻疹、食物过敏、昆虫毒液过敏、炎性肠病、克罗恩病、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、银屑病性关节炎、器官移植排斥、组织移植排斥或细胞移植排斥。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述癌症包括慢性髓细胞性白血病。

17. 权利要求1-9任意一项所述化合物或权利要求10-12任意一项所述药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于调节JAK激酶的活性。

取代的杂芳基化合物及其组合和用途

发明领域

[0001] 本发明属于药物领域,具体涉及一类作为激酶活性抑制剂的新化合物、制备它们的方法、包含所述化合物的药物组合物以及所述化合物及其药物组合物在治疗多种不同疾病中的应用。更具体地说,本发明所述的化合物可以作为JAK激酶家族(包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2)的活性或功能的抑制剂。

[0002] 发明背景

[0003] 细胞因子为低分子量的多肽或糖蛋白,其实质上刺激各种细胞类型的生物学反应。细胞因子不仅对正常细胞分化、增殖、激活和免疫调节起着至关重要的作用,也可刺激恶性细胞的生长,引发免疫介导的疾病。免疫调节细胞因子的主要类型,包含大约60个成员,使用I型和II型细胞因子受体。药学上靶向这些细胞因子和细胞因子受体可用于治疗免疫相关疾病、皮肤病、骨髓增生性疾病、癌症、及其它疾病。(O'Sullivan et al., Mol. Immunol., 2007, 44:2497; Murray J., Immunol., 2007, 178:2623)

[0004] 随着分子生物学的进步,现在可清楚地知道大量的细胞因子控制着造血干细胞的生长和分化,并协调着免疫应答的各个方面。与I型和II型细胞因子受体结合的细胞因子家族包括白介素,干扰素,集落刺激因子,和常见激素如促红细胞生成素、催乳素和生长激素。细胞因子与它的细胞表面受体结合启动细胞内的信号级联,将细胞外信号传导至细胞核,最终导致基因表达的改变。该通路涉及蛋白酪氨酸激酶中的Janus激酶家族(JAKs)和信号转导与转录活化因子(STATs)。(“Jak inhibitors: A New Class of Kinase Inhibitors in Cancer and Autoimmune Disease.” Curr Opin Pharmacol. 2012 August; 12(4):464-470)

[0005] Janus激酶(JAK)是一个细胞内的非受体型酪氨酸激酶家族,通过转JAK-STAT通路,转导细胞因子介导的信号。JAK家族在细胞因子依赖的增殖调节和涉及免疫应答的细胞功能中发挥着重要的作用。细胞因子与它们的受体结合,引起受体二聚,这样能促使JAKs相互磷酸化,也能促使细胞因子受体内特异性酪氨酸基序磷酸化。识别这些磷酸化基序的STATs被聚集到受体上,然后在JAK依赖的酪氨酸磷酸化过程中被活化。由于活化,STATs与受体解离,二聚,并移位到细胞核,与特定的DNA位点结合,并改变转录。

[0006] 目前,存在四种已知的哺乳动物JAK家族成员:JAK1(Janus激酶-1),JAK2(Janus激酶-2),JAK3(Janus激酶,白细胞;JAKL;L-JAK和Janus激酶-3)和TYK2(蛋白酪氨酸激酶2)。JAK1,JAK2和TYK2是泛表达的,而JAK3被报道优先在自然杀伤(NK)细胞中表达,而在其它的T细胞中表达(“Biology and significance of the JAK/STAT signaling pathways.” Growth Factors, April 2012; 30(2):88)。

[0007] JAK1对某些I型和II型细胞因子的信号转导是必要的。它与I型细胞因子受体的 γ 公共链(γc)相互作用,诱导IL-2受体家族,IL-4受体家族,gp130受体家族发出信号。它对I型(IFN- α/β)和II型(IFN- γ)干扰素的信号,以及通过II型细胞因子受体的IL-10家族成员的信号转导也很重要。遗传和生物学研究显示,JAK1在功能上和生理上与I型干扰素(例如,IFN α)、II型干扰素(例如,IFN γ)、IL-2和IL-6细胞因子受体复合物相关。更进一步地,对来源于JAK1敲除小鼠的组织的表征证明了该激酶在IFN,IL-10,IL-2/IL-4和IL-6通

路中的关键作用。

[0008] 癌症细胞中的JAK1表达能促使个体细胞萎缩,潜在地使它们逃离肿瘤,转移至身体的其他部位。通过JAK1转导信号的细胞因子,其水平的提高牵涉到大量的免疫和炎症疾病。JAK1或JAK家族激酶抑制剂可用于调节或治疗这些疾病(Kisseleva et al.,2002,Gene 285:1-24;Levy et al.,2005,Nat.Rev.Mol.Cell Biol.3:651-662)。靶向IL-6通路的人源单克隆抗体(托珠单抗Tocilizumab)被欧盟委员会批准用于治疗中度至重度类风湿性关节炎(Scheinecker et al.,2009,Nat.Rev.Drug Discov.8:273-274)。

[0009] JAK2与II型细胞因子受体家族(例如干扰素受体)、GM-CSF受体家族、gp130受体家族成员的信号转导有关联。JAK2信号在催乳素受体的下游被激活。研究表明在骨髓增生性疾病例如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和特发性骨髓纤维化等疾病中,普遍存在获得性激活的JAK2突变(JAK2V617F)。突变的JAK2蛋白能够在没有细胞因子刺激的情况下活化下游信号,导致自发增长和/或对细胞因子的超敏反应,其被认为对这些疾病的过程起着促进的作用。导致JAK2功能失调的更多突变或易位可见于对其他恶性肿瘤的描述中(Ihle J.N.and Gilliland D.G.,Curr.Opin.Genet.Dev.,2007,17:8;Sayyah J.and Sayeski P.P.,Curr.Oncol.Rep.,2009,11:117)。JAK2抑制剂已经被描述为对增殖性疾病有作用(Santos et al,Blood,2010,115:1131;Barosi G.and Rosti V.,Curr.Opin.Hematol,2009,16:129,Atallah E.and Versotvsek S.,Exp.Rev.Anticancer Ther.2009,9:663)。

[0010] JAK3仅与存在于IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21细胞因子受体复合物中的公共 γ 细胞因子受体链相关。JAK3主要在免疫细胞中表达,并通过白介素受体的酪氨酸磷酸化活化,转导信号。由于JAK3多限于在造血干细胞表达,相对于其他JAKs,它在细胞因子信号转导中的作用更加严格。JAK3的突变会导致重症联合免疫缺陷(SCID)。(O'Shea et al.,2002,Cell,109(suppl.):S121-S131)。基于其在调节淋巴细胞中的作用,靶向JAK3和JAK3介导的通路已被用于治疗免疫抑制适应症(例如,移植排斥和类风湿性关节炎)(Baslund et al.,2005,Arthritis&Rheumatism 52:2686-2692;Changelian et al.,2003,Science 302:875-878)。

[0011] TYK2与IFN- α ,IL-6,IL-10和IL-12信号转导相关。生物化学研究和基因敲除小鼠揭示了TYK2在免疫方面的重要作用。Tyk2缺陷小鼠能生长繁殖,但表现出多种免疫缺陷,最主要是对感染的高敏感性和有缺陷的肿瘤监视。相反的,抑制TYK2可提高抵抗过敏、自体免疫和炎症疾病的能力。特别地,靶向Tyk2似乎成为治疗IL-12-,IL-23-或I型IFN-介导的疾病的创新策略。所述疾病包括但不限于类风湿性关节炎,多发性硬化症,狼疮,银屑病,银屑病性关节炎,炎症性肠病,葡萄膜炎,结节病,和癌症(Shaw,M.et al,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,2003,100,11594-11599;Ortmann,R.A.,and Shevach,E.M.Clin.Immunol,2001,98,109-118;Watford et al,Immunol.Rev.,2004,202:139)。[“Janus Kinase (JAK) Inhibitors in Rheumatoid Arthritis.”Current Rheumatology Reviews,2011,7,306-312]。

[0012] 欧洲委员会最近批准了靶向IL-12和IL-23细胞因子共有的p40亚单位的完全人源单克隆抗体(Ustekinumab),用于治疗中度至重度斑块状银屑病(Krueger et al.,2007,N.Engl.J.Med.356:580-92;Reich et al.,2009,Nat.Rev.Drug Discov.8:355-356)。此

外,靶向IL-12和IL-23通路的抗体进行了用于治疗克罗恩病的临床试验(Mannon et al., 2004, N. Engl. J. Med. 351:2069-79)。

[0013] 调节失常时, JAK-介导的响应能够正向或负向地影响细胞, 分别导致过度活化和恶性肿瘤, 或者免疫和造血缺陷, 这暗示了JAK激酶抑制剂的实用性。JAK/STAT信号通路牵涉到许多增殖和癌症相关过程, 包括细胞周期进程, 凋亡, 血管生成, 浸润, 转移和免疫系统逃避(Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434)。此外, JAK/STAT信号通路对造血干细胞的生成和分化, 促炎和抗炎双重调节, 以及免疫应答有重要作用(O'Sullivan et al., Molecular Immunology 2007, 44:2497)。

[0014] 因此, JAK/STAT通路, 特别是JAK家族的全部四个成员, 被认为在哮喘反应, 慢性阻塞性肺病, 支气管炎, 以及其他相关的下呼吸道炎性疾病的发病机制中起作用。JAK/STAT通路同样在眼部炎性疾病(diseases)/疾病(conditions) (包括, 但不限于, 虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、结膜炎) 和慢性过敏性反应中起作用。由于细胞因子应用各种不同形式的JAK激酶(O'Sullivan et al., Mol. Immunol, 2007, 44:2497; Murray J., Immunol, 2007, 178:2623), 拮抗家族内不同选择性的JAK激酶, 来治疗特定细胞因子相关的疾病或JAK/STAT通路中变异性或多态性相关的疾病可能是有用的。

[0015] 类风湿性关节炎(RA)是一种以慢性关节发炎为特征的自体免疫疾病。服用JAK抑制剂的类风湿性关节炎患者显示出对多种细胞因子引发的JAK1和JAK3模块信号的抑制, 它对淋巴细胞功能, 包括白介素-2(IL-2), IL-4, IL-7, IL-9, IL-15和IL-21是很重要的[Fleischmann, R. et al. "Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis." N. Engl. J. Med. 367, 495-507 (2012)]. 据推测, 直接使特定JAK亚型失活的小分子抑制剂不仅可以减轻RA的临床症状, 也可以抑制那些促使RA疾病恶化的许多促炎细胞因子的过分调节("Inhibitors of JAK for the treatment of rheumatoid arthritis: rationale and clinical data." Clin. Invest. (2012) 2(1), 39-47)。

[0016] STAT3或STAT5的持续激活已经被证明存在于许多实体人肿瘤中, 包括乳癌, 胰腺癌, 前列腺癌, 卵巢癌和肝癌, 同时也存在于大量的血液瘤中, 包括淋巴瘤和白血病。在这方面, 血液肿瘤中的JAK/STAT信号的失活可抑制细胞增殖和/或诱导细胞凋亡。尽管肿瘤细胞中的STAT3能够被许多激酶活化, JAK2仍被看作是最重要的上游激活者, 它可以活化源于各种实体肿瘤的人肿瘤细胞系内的STAT3(Mohamad Bassam Sonbol, Belal Firwana, Ahmad Zarzour, Mohammad Morad, Vishal Rana and Ramon V. Tiu "Comprehensive review of JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms." Therapeutic Advances in Hematology 2013, 4(1), 15-35; Hedvat M, Huszar D, Herrmann A, Gozgit J M, Schroeder A, Sheehy A, et al. "The JAK2 inhibitor AZD1480 potently blocks Stat3 signaling and oncogenesis in solid tumors." Cancer Cell 2009; 16(6):487-97.)。因此, 抑制JAK激酶对这些疾病的治疗发挥着有益的作用。

[0017] 清楚地知道, JAK抑制剂作为一类新的免疫抑制和抗炎双重作用药、和癌症药聚集了众多关注。因此, 长期需要抑制激酶如Janus激酶的新试剂或改进试剂, 它可作为器官移植的免疫抑制剂, 也可用于预防和治疗自体免疫疾病(例如, 多发性硬化症、银屑病、类风湿性关节炎、哮喘、I型糖尿病、炎症性肠病、克罗恩病、自身免疫性甲状腺病、阿尔兹海默病),

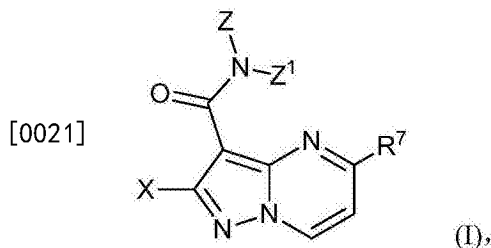
涉及过度活化炎症反应的疾病(例如,湿疹),过敏,慢性阻塞性肺病,支气管炎,癌症(例如,前列腺癌、白血病、多发性骨髓瘤)和其他治疗引起的免疫反应(例如,皮疹、接触性皮炎或腹泻),等等。本发明描述的化合物、组合物和方法直接对应这些需要和其他目的。

发明摘要

[0018] 本发明提供了一类抑制、调节和/或调控一种或多种JAK激酶活性的化合物,用于治疗增殖性疾病、自体免疫疾病、过敏性疾病、炎性疾病、移植排斥、以及它们的并发症。本发明也提供了制备这些化合物的方法,使用这些化合物治疗哺乳动物,尤其是人类的上述疾病的方法,以及包含这些化合物的药物组合物。本发明的化合物及其组合物具备较好的临床应用前景。与已有的同类化合物相比,本发明的化合物具有更好的药理活性、药代性质、理化性质和/或毒理特性。具体而言,本发明化合物在激酶试验中显示出较好的活性,在动物体内的药代动力学试验中显示出良好的吸收和较高的生物利用度,并且本发明化合物溶解度较好,具有更优良的成药性。

[0019] 具体地说:

[0020] 一方面,本发明涉及一种如式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



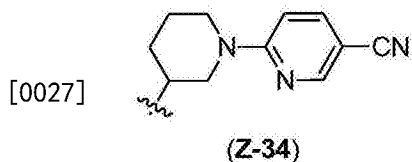
[0022] 其中,X、Z、Z¹和R⁷具有如本发明所述的含义。

[0023] 在一实施方案中,Z为C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基或3-12个原子组成的杂环基,其中,Z任选地被1、2、3、4或5个R¹基团所取代;

[0024] Z¹为H、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基或3-12个原子组成的杂环基,其中,Z¹任选地被1、2、3、4或5个R²基团所取代;

[0025] X为H、-NR^aR^b、-N(R^a)C(=O)R^c、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-N(R^a)C(=O)OR^c或-N(R^a)S(=O)_mR^c;

[0026] R⁷为H、NO₂、N₃、CN、C₃-C₁₂环烷基、-OR^c、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-C(=O)OR^c或-C(=O)NR^aR^b,条件是,当X为H时,R⁷为C₃-C₁₂环烷基或当X和R⁷均为H时,Z具有以下结构:



[0028] 其中,R⁷任选地被1、2、3、4或5个R⁶基团所取代;

[0029] 各R¹和R²分别独立地为H、F、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-(CR⁴R⁵)_n-OR^c、-(CR⁴R⁵)_n-NR^aR^b、-S(=O)_mR^c、-S(=O)₂NR^aR^b、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-N(R^a)C(=O)R^c、-

$(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^c)\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^c$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$,其中,各 R^1 和 R^2 独立任选地被1、2、3、4或5个 R^3 基团所取代;

[0030] 各 R^3 独立地为H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 N_3 、CN、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_3 - C_{12} 环烷基、3-12个原子组成的杂环基、 C_6 - C_{12} 芳基、5-12个原子组成的杂芳基、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^c)\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^c$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$,或者两个相邻的 R^3 ,和与它们相连的原子一起,形成 C_3 - C_{12} 环烷基、3-12个原子组成的杂环基、 C_6 - C_{12} 芳基或5-12个原子组成的杂芳基基团,其中,上述各取代基独立任选地被1、2、3、4或5个 R^6 基团所取代;

[0031] 各 R^4 和 R^5 分别独立地为H、F、Cl、Br、I、 N_3 、CN、OH、 NH_2 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_3 - C_{12} 环烷基、3-12个原子组成的杂环基、 C_6 - C_{12} 芳基或5-12个原子组成的杂芳基,或者 R^4 和 R^5 ,和与他们相连的碳原子一起,形成 C_3 - C_{12} 环烷基或3-12个原子组成的杂环基基团,其中,上述各取代基独立任选地被1、2、3、4或5个 R^6 基团所取代;

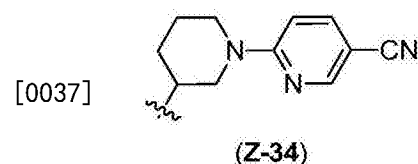
[0032] 各 R^6 独立地为F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 N_3 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_3 - C_{12} 环烷基、3-12个原子组成的杂环基、 C_6 - C_{12} 芳基、5-12个原子组成的杂芳基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_{12} 烷基)、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3$ - C_{12} 环烷基)、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-(3$ -12个原子组成的杂环基)、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_6$ - C_{12} 芳基)、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-(5$ -12个原子组成的杂芳基)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_{12} 烷基) $_2$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3$ - C_{12} 环烷基)] $_2$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_n-(3$ -12个原子组成的杂环基)] $_2$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_6$ - C_{12} 芳基)] $_2$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_n-(5$ -12个原子组成的杂芳基)] $_2$ 、OH、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_{12} 烷基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3$ - C_{12} 环烷基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-(3$ -12个原子组成的杂环基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_6$ - C_{12} 芳基)或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-(5$ -12个原子组成的杂芳基);

[0033] 各 R^a 、 R^b 和 R^c 分别独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-(\text{C}_1$ - C_4 亚烷基)- $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基)、3-7个原子组成的杂环基、 $-(\text{C}_1$ - C_4 亚烷基)- $(3$ -7个原子组成的杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-(\text{C}_1$ - C_4 亚烷基)- $(\text{C}_6$ - C_{10} 芳基)、5-10个原子组成的杂芳基或 $-(\text{C}_1$ - C_4 亚烷基)- $(5$ -10个原子组成的杂芳基);或者 R^a 和 R^b ,和与他们相连的氮原子一起,形成3-7个原子组成的杂环基基团,其中,上述各取代基任选地被1、2、3或4个独立选自F、Cl、CN、 N_3 、OH、 NH_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 烷基氨基的取代基所取代;

[0034] 各 m 独立地为0、1或2;和

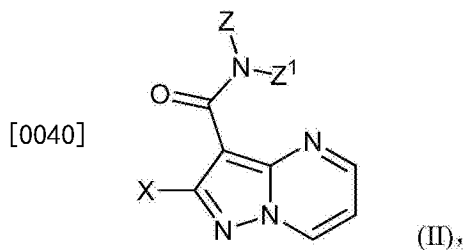
[0035] 各 n 独立地为0、1、2、3或4。

[0036] 在另一实施方案中, R^7 为H、 NO_2 、 C_3 - C_6 环烷基、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$,条件是,当 X 为H时, R^7 为 C_3 - C_6 环烷基或当 X 和 R^7 均为H时, Z 具有以下结构:



[0038] 其中, R^7 任选地被1、2或3个 R^6 基团所取代。

[0039] 在一实施方案中,本发明所述化合物为式(II)所示的化合物:



[0041] 其中, X为 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{S}(=\text{O})\text{mR}^{\text{c}}$ 。

[0042] 在另一实施方案中, Z为 C_3 - C_6 环烷基或4-7个原子组成的杂环基, 其中Z任选地被1、2、3或4个 R^1 基团所取代。

[0043] 在一实施方案中, Z^1 为H、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或4-7个原子组成的杂环基, 其中 Z^1 任选地被1、2、3或4个 R^2 基团所取代。

[0044] 在另一实施方案中, 各 R^1 和 R^2 分别独立地为H、F、 N_3 、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、3-7个原子组成的杂环基、苯基、5-6个原子组成的杂芳基、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-\text{OR}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{mR}^{\text{c}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{S}(=\text{O})\text{mR}^{\text{c}}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, 其中, 各 R^1 和 R^2 独立任选地被1、2、3或4个 R^3 基团所取代。

[0045] 在一实施方案中, 各 R^3 独立地为H、F、Cl、CN、 N_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、3-7个原子组成的杂环基、苯基、5-6个原子组成的杂芳基、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-\text{OR}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{S}(=\text{O})\text{mR}^{\text{c}}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, 或者两个相邻的 R^3 , 和与它们相连的原子一起, 形成 C_3 - C_6 环烷基、3-7个原子组成的杂环基、苯基或5-6个原子组成的杂芳基基团, 其中, 上述各取代基独立任选地被1、2、3或4个 R^6 基团所取代。

[0046] 在另一实施方案中, 各 R^4 和 R^5 分别独立地为H、F、Cl、Br、I、 N_3 、CN、OH、 NH_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、3-7个原子组成的杂环基、苯基或5-6个原子组成的杂芳基, 或者 R^4 和 R^5 , 和与它们相连的碳原子一起, 形成 C_3 - C_6 环烷基或3-7个原子组成的杂环基基团, 其中, 上述各取代基独立任选地被1、2、3或4个 R^6 基团所取代。

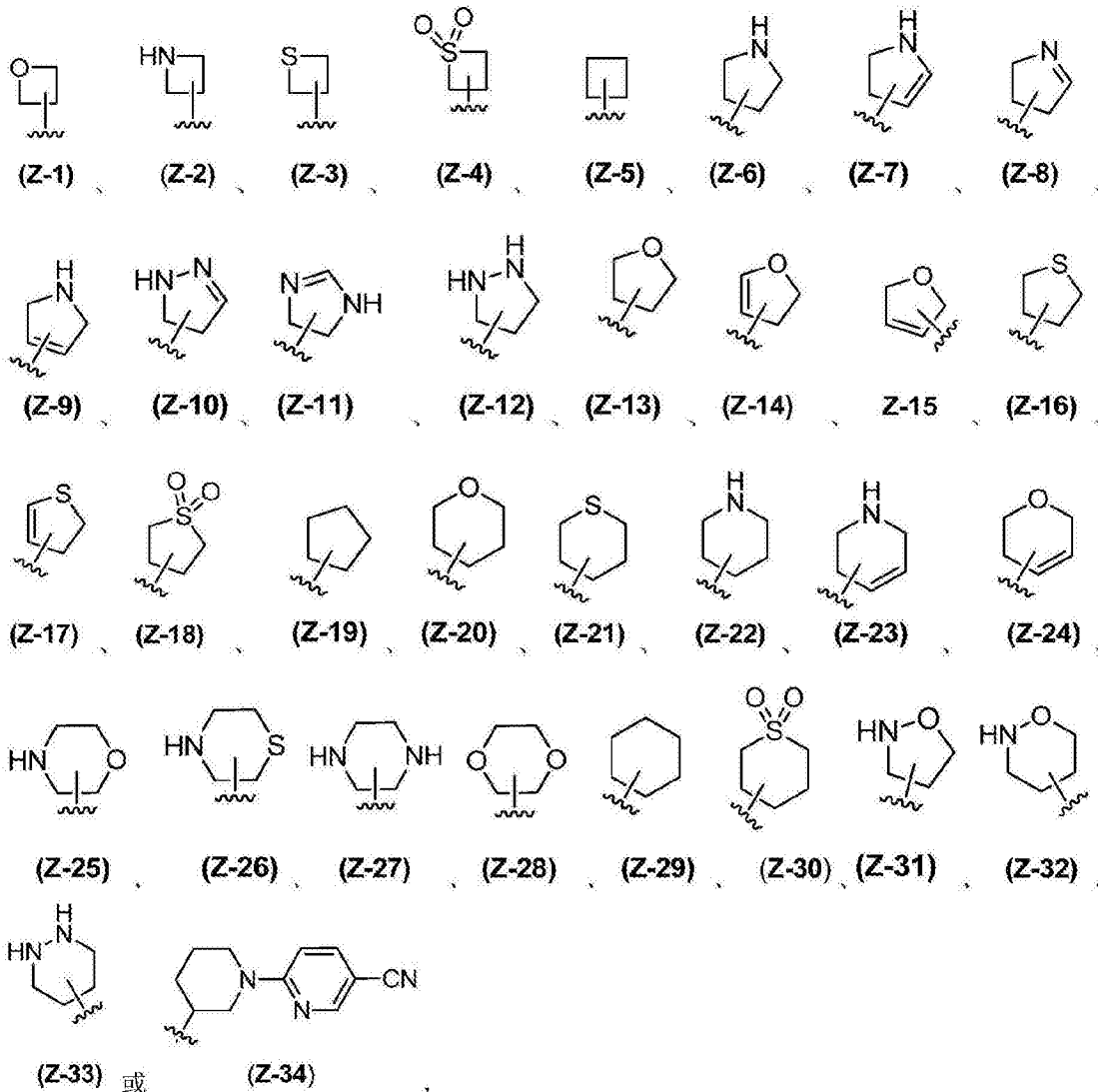
[0047] 在一实施方案中, 各 R^6 独立地为F、Cl、CN、 N_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、3-7个原子组成的杂环基、苯基、5-6个原子组成的杂芳基、 NH_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{环烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-(3-7\text{个原子组成的杂环基})$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{苯基}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-(5-6\text{个原子组成的杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{环烷基})]_2$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_n-(3-7\text{个原子组成的杂环基})]_2$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_n-\text{苯基}]_2$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_n-(5-6\text{个原子组成的杂芳基})]_2$ 、OH、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{环烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-(3-7\text{个原子组成的杂环基})$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{苯基}$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-(5-6\text{个原子组成的杂芳基})$ 。

[0048] 在另一实施方案中, 各 R^{a} 、 R^{b} 和 R^{c} 分别独立地为H、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{环烷基})$ 、3-7个原子组成的杂环基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(3-7\text{个原子组成的杂环基})$ 、苯基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-\text{苯基}$ 、5-6个原子组成的杂芳基或 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(5-6\text{个原子组成的杂芳基})$, 或者 R^{a} 和 R^{b} , 和与它们相连的氮原子一起, 形成3-7

个原子组成的杂环基基团,其中上述各取代基任选地被1、2或3个独立选自F、Cl、CN、N₃、OH、NH₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄烷基氨基的取代基所取代。

[0049] 在一实施方案中,Z为C₄-C₆环烷基、4个原子组成的杂环基、5个原子组成的杂环基或6个原子组成的杂环基,其中,Z任选地被1、2、3或4个R¹基团所取代。

[0050] 在另一实施方案中,Z为以下子结构式:



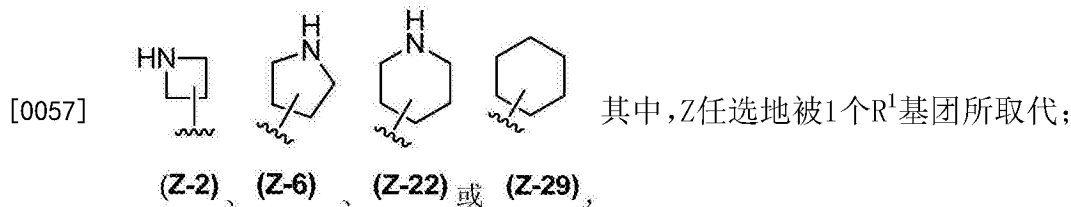
[0052] 或它们的立体异构体,其中,式(Z-1)~(Z-34)所示的各子结构或其立体异构体独立任选地被1、2或3个R¹基团所取代。

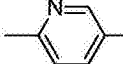
[0053] 在一实施方案中,Z¹为H、甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基。

[0054] 在另一实施方案中,X为H、NH₂、NHMe、-NHC(=O)Me、-NHC(=O)NHMe或-NHC(=O)NMe₂。

[0055] 在一实施方案中,各R^a、R^b和R^c分别独立地为H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或丁基,其中,各R^a、R^b和R^c独立任选地被1、2或3个独立选自F、Cl、CN、N₃、OH、NH₂、甲基、乙基、-CF₃、-OCH₃或-CH₃NH₂的取代基所取代。

[0056] 还在一实施方案中,Z为下列之一的结构:

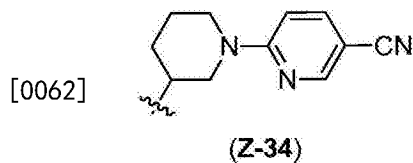


[0058] R¹ 为 H、-OH、 或 -COCH₂CN;

[0059] Z¹ 为 H 或甲基;

[0060] X 为 H 或 -NH₂;

[0061] R⁷ 为 H、环丙基或甲氧基; 条件是, 当 X 为 H 时, R⁷ 为环丙基或当 X 和 R⁷ 均为 H 时, Z 具有以下结构:



[0063] 另一方面, 本发明涉及一种药物组合物, 其包含本发明公开的化合物。

[0064] 在一实施方案中, 本发明所述的药物组合物进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

[0065] 在另一实施方案中, 本发明所述的药物组合物, 其中更进一步包含治疗剂, 所述治疗剂选自化疗剂、抗增殖剂、磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂、β₂-肾上腺素受体激动剂、皮质类固醇、非甾体类 GR 激动剂、抗胆碱能药、抗组胺药以及它们的组合。

[0066] 另一方面, 本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于预防、处理、治疗或减轻患者 JAK-介导的疾病。

[0067] 在一实施方案中, 本发明所述的 JAK-介导的疾病为增殖性疾病、自体免疫疾病、过敏性疾病、炎性疾病、或移植排斥。

[0068] 在另一实施方案中, 本发明所述 JAK 介导的疾病为癌症、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病 (CML)、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、哮喘、系统性红斑狼疮、皮肤型红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮炎、干燥综合征、银屑病、I 型糖尿病、呼吸道过敏性疾病、鼻窦炎、湿疹、麻疹、食物过敏、昆虫毒液过敏、炎性肠病、克罗恩病、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、银屑病性关节炎、器官移植排斥、组织移植排斥或细胞移植排斥。

[0069] 另一方面, 本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于调解 JAK 激酶的活性。

[0070] 另一方面, 本发明涉及式 (I) 所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0071] 生物试验结果表明, 本发明提供的化合物可作为较好的 Janus 激酶抑制剂。

[0072] 本发明的任一方面的任一实施方案, 可以与其它实施方案进行组合, 只要它们不会出现矛盾。此外, 在本发明任一方面的任一实施方案中, 任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征, 只要它们不会出现矛盾。

[0073] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面, 但并不限于这些方面。这些方面及其

他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0074] 本发明的详细说明书

[0075] 定义和一般术语

[0076] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0077] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0078] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0079] 除非另外说明,应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的,化学元素与元素周期表CAS版,和《化学和物理手册》,第75版,1994一致。此外,有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,和“March’s Advanced Organic Chemistry”by Michael B.Smith and Jerry March,John Wiley&Sons,New York:2007中的描述,其全部内容通过引用并入本文。

[0080] 除非另有说明或者上下文中有明显的冲突,本文所使用的冠词“一”、“一个(种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此,本文所使用的这些冠词是指一个或多个(即至少一个)宾语的冠词。例如,“一组分”指一个或多个组分,即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

[0081] 本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物。受试对象,例如也指灵长类动物(例如人类,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述受试对象是灵长类动物。在其他实施方案中,所述受试对象是人。

[0082] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中,“患者”是指人。

[0083] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0084] “立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体,等等。

[0085] “手性”是具有与其镜像不能重叠性质的分子;而“非手性”是指与其镜像可以重叠的分子。

[0086] “对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

[0087] “非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构

体。非对映异构体具有不同的物理性质,如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱,例如HPLC来分离。

[0088] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;and Eliel,E.and Wilen,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons, Inc.,New York,1994。

[0089] 许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。在描述光学活性化合物时,使用前缀D和L或R和S来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号,其中(-)或l表示化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体,这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时,可出现这种情况。

[0090] 本发明公开化合物的任何不对称原子(例如,碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中,各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少50%对映体过量,至少60%对映体过量,至少70%对映体过量,至少80%对映体过量,至少90%对映体过量,至少95%对映体过量,或至少99%对映体过量。

[0091] 依据起始物料和方法的选择,本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物,例如外消旋体和非对应异构体混合物(这取决于不对称碳原子的数量)的形式存在。光学活性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键,取代基可能为E或Z构型;如果化合物中含有二取代的环烷基,环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

[0092] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0093] 可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体,如,通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离,如,使用手性吸附剂的高效液相色谱(HPLC)。特别地,对映异构体可以通过不对称合成制备,例如,可参考Jacques,et al.,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Principles of Asymmetric Synthesis(2nd Ed.Robert E.Gawley,Jeffrey Aubé,Elsevier,Oxford,UK,2012);Eliel, E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);Wilen,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972);Chiral Separation Techniques:A Practical Approach(Subramanian,G.Ed.,Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaa,Weinheim,Germany, 2007)。

[0094] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到

互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体 (protontautomer) (也称为质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体 (valence tautomer) 包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0095] 像本发明所描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。

[0096] 应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

[0097] 术语“任选地被……所取代”,可以与术语“未取代或被……所取代”交换使用,即所述结构是未取代的或者被一个或多个本发明所述的取代基取代,本发明所述的取代基包括,但不限于F、Cl、Br、I、N₃、CN、NO₂、OH、SH、NH₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CR⁴R⁵)_nOR^c、-(CR⁴R⁵)_nNR^aR^b、-S(=O)_mR^c、-S(=O)₂NR^aR^b、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-N(R^a)C(=O)R^c、-(CR⁴R⁵)_nC(=O)OR^c、-(CR⁴R⁵)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-N(R^a)S(=O)_mR^c或-S(=O)NR^aR^b,等等。其中,R⁴、R⁵、R^a、R^b、R^c、m和n具有如本发明所述的含义。

[0098] 另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本发明中所采用的描述方式“各……独立地为”与“……各自独立地为”和“……独立地为”可以互换,均应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0099] 在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C₁-C₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基;术语“4-7个原子组成的杂环基”是指独立的公开的4个原子组成的杂环基、5个原子组成的杂环基、6个原子组成的杂环基或7个原子组成的杂环基。

[0100] 在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0101] 本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”,表示含有1至20个碳原子,饱和的直链或支链一价烃基基团,其中,所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。除非另外详细说明,烷基基团含有1-20个碳原子。在一实施方案中,烷基基团含有1-12个碳原子;在另一实施方案中,烷基基团含有1-6个碳原子;在又一实施方案中,烷基基团含有1-4个碳原子;还在一实施方案中,烷基基团含有1-3个碳原子。

[0102] 烷基基团的实例包含,但并不限于,甲基(Me、-CH₃),乙基(Et、-CH₂CH₃),正丙基(n-Pr、-CH₂CH₂CH₃),异丙基(i-Pr、-CH(CH₃)₂),正丁基(n-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃),异丁基(i-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂),仲丁基(s-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃),叔丁基(t-Bu、-C(CH₃)₃),正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃),3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂),2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃),3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂),3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂),2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃),正己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃),3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)),2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃),3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃),4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂),3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂),2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂),2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂),3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃),正庚基,正辛基,等等。

[0103] 术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃基中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。除非另外详细说明,亚烷基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中,亚烷基基团含有1-6个碳原子;在另一实施方案中,亚烷基基团含有1-4个碳原子;在又一实施方案中,亚烷基基团含有1-3个碳原子;还在一实施方案中,亚烷基基团含有1-2个碳原子。这样的实例包括亚甲基(-CH₂-),亚乙基(-CH₂CH₂-),亚异丙基(-CH(CH₃)CH₂-)等等。

[0104] 术语“烯基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳sp²双键,其中,所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,其包括“cis”和“trans”的定位,或者“E”和“Z”的定位。在一实施方案中,烯基基团包含2-8个碳原子;在另一实施方案中,烯基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,烯基基团包含2-4个碳原子。烯基基团的实例包括,但并不限于,乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)等等。

[0105] 术语“炔基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳sp三键。在一实施方案中,炔基基团包含2-8个碳原子;在另一实施方案中,炔基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,炔基基团包含2-4个碳原子。炔基基团的实例包括,但并不限于,乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH₂C≡CH)、1-丙炔基(-C≡C-CH₃)等等。其中,所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0106] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明,所述烷氧基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中,烷氧基基团含有1-6个碳原子;在另一实施方案中,烷氧基基团含有1-4个碳原子;在又一实施方案中,烷氧基基团含有1-3个碳原子。所述烷氧基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0107] 烷氧基基团的实例包括,但并不限于,甲氧基(MeO、-OCH₃),乙氧基(EtO、-OCH₂CH₃),1-丙氧基(n-PrO、n-丙氧基、-OCH₂CH₂CH₃),2-丙氧基(i-PrO、i-丙氧基、-OCH(CH₃)₂),1-丁氧基(n-BuO、n-丁氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₃),2-甲基-1-丙氧基(i-BuO、i-丁氧基、-OCH₂CH(CH₃)₂),2-丁氧基(s-BuO、s-丁氧基、-OCH(CH₃)CH₂CH₃),2-甲基-2-丙氧基(t-BuO、t-丁氧基、-OC(CH₃)₃),1-戊氧基(n-戊氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-戊氧基(-OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₃),3-戊氧基(-OCH(CH₂CH₃)₂),2-甲基-2-丁氧基(-OC(CH₃)₂CH₂CH₃),3-甲基-2-丁氧基(-OCH(CH₃)CH(CH₃)₂),3-甲基-1-丁氧基(-OCH₂CH₂CH(CH₃)₂),2-甲基-1-丁氧基(-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃),等等。

[0108] 术语“卤代烷基”，“卤代烯基”或“卤代烷氧基”表示烷基，烯基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代，这样的实例包含，但并不限于，三氟甲基(-CF₃)、三氟甲氧基(-OCF₃)等。

[0109] 术语“碳环基”或“碳环”表示含有3-12个碳原子的，单价或多价的非芳香性的饱和或部分不饱和单环、双环或者三环体系。碳双环基包括螺碳双环基和稠合碳双环基，合适的碳环基基团包括，但并不限于，环烷基、环烯基和环炔基。碳环基基团的实例进一步包括，环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-1-烯基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基，等等。

[0110] 术语“环烷基”表示含有3-12个碳原子的，单价或多价的饱和单环，双环或三环体系。在一实施方案中，环烷基包含3-12个碳原子；在另一实施方案中，环烷基包含3-8个碳原子；在又一实施方案中，环烷基包含3-6个碳原子；还在一实施方案中，环烷基包含4-6个碳原子。所述环烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0111] 术语“杂环基”和“杂环”在此处可交换使用，都是指包含3-12个环原子的单价或多价的，饱和或部分不饱和的，非芳香性的单环、双环或三环，其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。杂环基包含饱和的杂环基和部分不饱和的杂环基。除非另外说明，杂环基可以是碳基或氮基，且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化物。所述的杂环基具有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。杂环基的实例包括，但不限于：环氧乙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噻烷基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、吡啶基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,3-苯并二噁基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基、异恶唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、氧氮杂萘基(1,4-氧氮杂萘基、1,2-氧氮杂萘基)、二氮杂萘基(1,4-二氮杂萘基、1,2-二氮杂萘基)、二氧杂萘基(1,4-二氧杂萘基、1,2-二氧杂萘基)、硫氮杂萘基(1,4-硫氮杂萘基、1,2-硫氮杂萘基)。杂环基中-CH₂-基团被-C(=O)-替代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧代哌啶基和嘧啶二酮基。杂环基中硫原子被氧化的实例包括，但不限于，环丁砜基、1,1-二氧代硫代吗啉基。所述的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0112] 在一实施方案中，杂环基为4-7个原子组成的杂环基，是指包含4-7个环原子单价或多价的，饱和或部分不饱和的，非芳香性的单环，其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。4-7个原子组成的杂环基包含4-7个原子组成的饱和的杂环基和部分不饱和的杂环基。除非另外说明，4-7个原子组成的杂环基可以是碳基或氮基，且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化物。所述的4-7个原子组成的杂环基具有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。4-7个原子组成的杂环基的实例包括，但不限于：氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、

吡咯烷基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、二氢吡唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、异恶唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、四氢噻喃基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噻烷基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基(1,4-氧氮杂萘基、1,2-氧氮杂萘基)、二氮杂萘基(1,4-二氮杂萘基、1,2-二氮杂萘基)、二氧杂萘基(1,4-二氧杂萘基、1,2-二氧杂萘基)、硫氮杂萘基(1,4-硫氮杂萘基、1,2-硫氮杂萘基)。杂环基中-CH₂-基团被-C(=O)-替代的实例包括,但不限于,2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基和3,5-二氧代哌啶基。杂环基中硫原子被氧化的实例包括,但不限于,环丁砜基、1,1-二氧代四氢噻吩基、1,1-二氧代四氢噻喃基、1,1-二氧代硫代吗啉基。所述的4-7个原子组成的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0113] 在另一实施方案中,杂环基为4个原子组成的杂环基,是指包含4个环原子的单价或多价的,饱和或部分不饱和的,非芳香性的单环,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子所取代。4个原子组成的杂环基包含4个原子组成的饱和的杂环基和部分不饱和的杂环基。除非另外说明,4个原子组成的杂环基可以是碳基或氮基,且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。4个原子组成的杂环基的实例包括,但不限于:氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基。所述的4个原子组成的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0114] 在另一实施方案中,杂环基为5个原子组成的杂环基,是指包含5个环原子的单价或多价的,饱和或部分不饱和的,非芳香性的单环,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。5个原子组成的杂环基包含5个原子组成的饱和的杂环基和部分不饱和的杂环基。除非另外说明,5个原子组成的杂环基可以是碳基或氮基,且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。5个原子组成的杂环基的实例包括,但不限于:吡咯烷基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、二氢吡唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、异恶唑烷基、异噻唑烷基。杂环基中-CH₂-基团被-C(=O)-替代的实例包括,但不限于,2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基。杂环基中硫原子被氧化的实例包括,但不限于,1,1-二氧代四氢噻吩基。所述的5个原子组成的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0115] 在另一实施方案中,杂环基为6个原子组成的杂环基,是指包含6个环原子的单价或多价的,饱和或部分不饱和的,非芳香性的单环,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。6个原子组成的杂环基包含6个原子组成的饱和的杂环基和部分不饱和的杂环基。除非另外说明,6个原子组成的杂环基可以是碳基或氮基,且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。6个原子组成的杂环基的实例包括,但不限于:四氢吡喃基、二氢吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、二氢吡啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噻烷基、噻噁烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基。杂环基中-CH₂-基团被-C(=O)-替

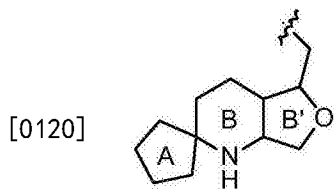
代的实例包括,但不限于,2-哌啶酮基和3,5-二氧化哌啶基。杂环基中硫原子被氧化的实例包括,但不限于,1,1-二氧化硫代吗啉基和1,1-二氧化-2H-四氢噻喃基。所述的6个原子组成的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0116] 在一实施方案中,杂环基为3-7个原子组成的杂环基,是指包含3-7个环原子的单价或多价的,饱和或部分不饱和的,非芳香性的单环,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。3-7个原子组成的杂环基包含3-7个原子组成的饱和的杂环基和部分不饱和的杂环基。除非另外说明,3-7个原子组成的杂环基可以是碳基或氮基,且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。所述的3-7个原子组成的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0117] 还在一实施方案中,杂环基为7-12个原子组成的杂环基,是指包含7-12个环原子的单价或多价的,饱和或部分不饱和的,非芳香性的螺双环或稠合双环,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。除非另外说明,7-12个原子组成的杂环基可以是碳基或氮基,且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。7-12个原子组成的杂环基的实例包括,但不限于:吡啶基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,3-苯并二噁茂基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基。所述的7-12个原子组成的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0118] 术语“稠合双环”,“稠环”,“稠合双环基”和“稠环基”在此处可交换使用,都是指单价或多价的饱和或部分不饱和的桥环体系,所述桥环体系是指非芳香族的双环体系。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和体系,但其核心结构不包含芳香环或芳杂环(但是芳香族基团可以作为其上的取代基)。

[0119] 术语“螺环基”,“螺环”,“螺双环基”或“螺双环”在此处可交换使用,是指单价或多价的饱和或部分不饱和环体系,其中一个环起源于另一个环上特定的环碳原子。例如,像下面所描述的,一个饱和的桥环体系(环B和B')被称为“稠合双环”,而环A和环B在两个饱和的环体系中共享一个碳原子,被称为“螺环”或“螺双环”。稠合双环基和螺双环基中的每个环都可以是碳环基或杂环基,并且每个环任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。



式 a

[0121] 术语“杂环烷基”是指含有3-12个环原子的单价或多价的饱和单环、双环或者三环体系,其中至少一个环原子选自氮、硫或氧原子。

[0122] 术语“n个原子组成的”,其中n是整数,典型地描述分子中成环原子的数目,在所述分子中成环原子的数目是n。例如,哌啶基是6个原子组成的杂环烷基,而1,2,3,4-四氢萘基是10个原子组成的碳环基基团。

[0123] 在本发明中所使用的术语“不饱和的”表示基团中含有一个或多个不饱和度。

[0124] 术语“杂原子”是指O、S、N、P和Si,包括N、S和P任何氧化态的形式;伯、仲、叔胺和季铵盐的形式;或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式,例如,N(像3,4-二氢-2H-吡咯基中的N),NH(像吡咯烷基中的NH)或NR(像N-取代的吡咯烷基中的NR)。

[0125] 术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0126] 术语“叠氮基”或“N₃”表示一个叠氮结构。这种基团可以与其他基团相连接,例如,可与一个甲基相连形成叠氮甲烷(MeN₃),或者与一个苯基相连形成叠氮苯(PhN₃)。

[0127] 术语“芳基”表示含有6-14个环原子,或6-12个环原子,或6-10个环原子的单环、双环和三环的碳环体系,其中,至少一个环体系是芳香族的,其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环,且有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽基。所述芳基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0128] 术语“杂芳基”表示含有5-12个环原子,或5-10个环原子,或5-6个环原子的单环、双环和三环体系,其中至少一个环是芳香族的,且至少一个芳香环包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含5-7个原子组成的环,且有一个或多个连接点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。在一实施方案中,杂芳基为包含1,2,3或4个独立选自O,S和N的杂原子的5-12个原子组成的杂芳基。在另一实施方案中,杂芳基为包含1,2,3或4个独立选自O,S和N的杂原子的5-10个原子组成的杂芳基。在另一实施方案中,杂芳基为包含1,2,3或4个独立选自O,S和N的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0129] 5-6个原子组成的杂芳基基团的实例包括,但并不限于,2-咪唑基、3-咪唑基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、哒嗪基(如3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(如5-四唑基)、三唑基(如2-三唑基和5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(如2-吡唑基)、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、吡唑酮基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基,等;杂芳基还包括以下的双环杂芳基,但绝不限于这些双环杂芳基:苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噁吩基、吡啶基(如2-吡啶基)、嘌呤基(如2-嘌呤基,3-嘌呤基,4-嘌呤基)、异嘌呤基(如1-异嘌呤基、3-异嘌呤基或4-异嘌呤基)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基,等等。

[0130] 术语“唑基”是指包含至少两个杂原子且其中至少有一个为氮原子的,由5个或9个原子组成的杂芳环体系。唑基的实例包括,但并不限于吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二唑基、三唑基、吡唑基、吡唑并吡啶基和苯并[d]咪唑基。

[0131] 术语“羧基”,无论是单独使用还是和其他术语连用,如“羧烷基”,表示-CO₂H;术语“羰基”,无论是单独使用还是和其他术语连用,如“氨基羰基”或“酰氧基”,表示-(C=O)-。

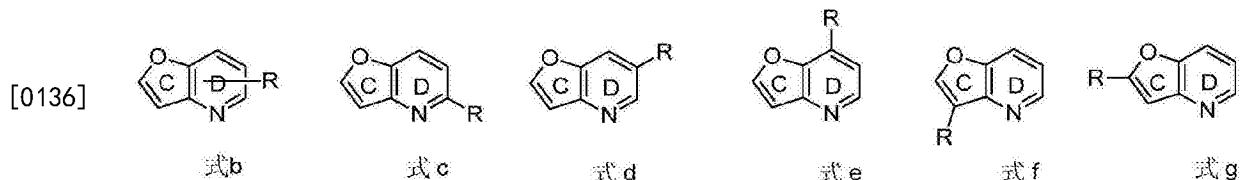
[0132] 术语“烷基氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”,其中氨基基团分别独立

地被一个或两个烷基基团所取代。其中一些实施例是,烷基氨基是一个或两个C₁-C₆烷基连接到氮原子上形成的较低级的烷基氨基基团。另外一些实施例是,烷基氨基是一个或两个C₁-C₄的较低级的烷基连接到氮原子上形成的烷基氨基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基,这样的实例包括,但并不限于,N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、N,N-二乙氨基等等。

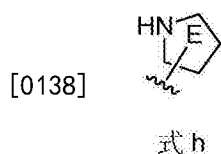
[0133] 术语“芳氨基”表示氨基基团被一个或两个芳基基团所取代,这样的实例包括,但并不限于N-苯氨基。其中一些实施例是,芳氨基上的芳环可以进一步被取代。

[0134] 术语“氨基烷基”包括被一个或多个氨基所取代的C₁-C₁₀直链或支链烷基基团。其中一些实施例是,氨基烷基是被一个或多个氨基基团所取代的C₁-C₆“较低级的氨基烷基”,这样的实例包括,但并不限于,氨甲基,氨乙基,氨丙基,氨丁基和氨己基。

[0135] 像本发明所描述的,取代基画一个键连接到中心的环上形成的环体系(如式b所示)代表取代基在该环体系上任何可取代的位置都可以取代。例如,式b代表取代基可以在C环和D环上任何可能被取代的位置,如式c~式g所示。



[0137] 像本发明所描述的,一个连接键连接到环的中心上形成的环体系(如式h所示)代表连接键可以在环体系上任何可连接的位置与分子其余部分相连。式h代表E环上任何可能连接的位置均可与分子其余部分相连。



[0139] 术语“保护基团”或“PG”是指一个取代基与其他官能团起反应的时候,通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如,“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性,合适的氨基保护基团包括乙酰基,三氟乙酰基,叔丁氧羰基(BOC, Boc), 苄氧羰基(CBZ, Cbz) 和9-芴亚甲氧羰基(Fmoc)。相似地,“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性,合适的保护基团包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性,一般的羧基保护基团包括-CH₂CH₂SO₂Ph, 氰基乙基, 2-(三甲基硅烷基)乙基, 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基, 2-(对甲苯磺酰基)乙基, 2-(对硝基苯磺酰基)乙基, 2-(二苯基膦基)乙基, 硝基乙基, 等等。对于保护基团一般的描述可参考文献:T W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991; and P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005.

[0140] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C₁-C₂₄)酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个

化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献:T.Higuchi and V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14of the A.C.S.Symposium Series,Edward B.Roche,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,J.Rautio et al.,Prodrugs:Design and Clinical Applications,Nature Review Drug Discovery,2008,7,255-270,and S.J.Hecker et al.,Prodrugs of Phosphates and Phosphonates,Journal of Medicinal Chemistry,2008,51,2328-2345。

[0141] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0142] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S.M.Berge et al.,describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences,1977,66:1-19.所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,高氯酸盐,和有机酸盐如乙酸盐,草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,琥珀酸盐,丙二酸盐,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,重硫酸盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊基丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,反丁烯二酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4}烷基)_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。

[0143] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0144] 如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症,在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中,“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数,包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中,“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病

症的发作、发生或恶化。

[0145] 本发明所使用的“炎性疾病”是指由于过度或失控的炎性响应所导致的过度的炎性症状、宿主组织损害或组织功能丧失的任何疾病，紊乱或症状。“炎性疾病”还指受白细胞流入和/或嗜中性粒细胞趋化性介导的病理学状态。

[0146] 本发明所使用的“炎症”是指由组织受损或破坏引起的局部保护性响应，它用于破坏、稀释或隔开(隔绝)有害的物质和受损的组织。炎症与白细胞流入和/或嗜中性粒细胞趋化性有显著的联系。炎症可以产生于病原性生物体和病毒的感染以及非传染性方式，如心肌梗塞或中风后的创伤或再灌注，对外来抗原的免疫应答和自身免疫应答。因此，可以用本发明公开化合物治疗的炎性疾病包括：与特异性防御系统反应以及非特异性防御系统反应相关的疾病。

[0147] “特异性防御系统”是指免疫系统的组分对特定抗原的存在起反应。产生于特异性防御系统反应的炎症的实例包括对外来抗原的经典应答、自身免疫疾病和迟发性超敏反应应答(由T-细胞介导的)。慢性炎性疾病、移植实体组织和器官的排斥(如肾脏和骨髓移植的排斥)以及移植物抗宿主疾病(GVHD)是特异性防御系统炎性反应的其它实例。

[0148] 本发明所使用的“自体免疫疾病”是指与体液或细胞介导的对身体自身组分应答相关的组织损伤的任意疾病的集合。

[0149] 本发明所使用的“过敏”是指产生过敏的任意症状、组织损害或组织功能丧失。如本发明所使用的“关节炎疾病”是指以可归因于各种病因学的关节炎性损伤为特征的任意疾病。如本发明所使用的“皮炎”是指以可归因于各种病因学的皮肤炎症为特征的皮肤疾病的大家族中的任意一种。如本发明所使用的“移植排斥”是指以移植或周围组织的功能丧失、疼痛、肿胀、白细胞增多和血小板减少为特征的对抗移植组织，如器官或细胞(如骨髓)的任意免疫反应。本发明的治疗方法包括用于治疗与炎性细胞活化相关的疾病的方法。

[0150] 术语“癌症”和“癌的”是指或描述患者中通常以失控的细胞生长为特征的生理学病症。“肿瘤”包含一种或多种癌细胞。癌症的实例包括但不限于癌(carcinoma)、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病，或恶性淋巴增殖性疾病(lymphoid malignancies)。此类癌症的更具体的实例包括鳞状细胞癌(如上皮鳞状细胞癌)、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌和肺鳞状癌)、腹膜癌、肝细胞癌(hepatocellular cancer)、胃癌(gastric or stomach cancer)(包括胃肠癌)、胰腺癌、恶性胶质瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌(liver cancer)、膀胱癌、肝细胞瘤(hepatoma)、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌或肾脏癌(kidney or renal cancer)、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝脏癌(hepatic carcinoma)、肛门癌、阴茎癌以及头颈癌。

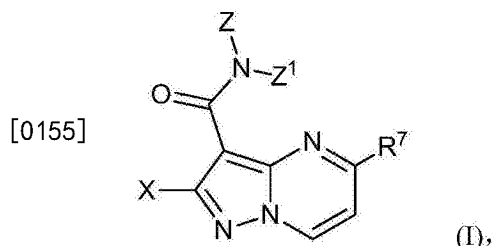
[0151] 本发明的化合物的描述

[0152] 本发明公开了一类新颖的化合物，可作为激酶活性，特别是JAK激酶活性的抑制剂。作为JAK激酶抑制剂的化合物可用于治疗与不适当的激酶活性，特别是不适当的JAK激酶活性相关的疾病，例如治疗和预防涉及信号通路的JAK激酶介导的疾病。这样的疾病包括增殖性疾病、自体免疫疾病、过敏性疾病、炎性疾病、移植排斥、以及它们的并发症。特别地，本发明化合物可以用来治疗下列疾病，例如癌症、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、系统性红斑狼疮、皮肤型红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肌炎、干燥综合征、银屑病、I型糖尿病、呼吸道过敏

性疾病、鼻窦炎、湿疹、麻疹、食物过敏、昆虫毒液过敏、炎性肠病、克罗恩病、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、银屑病性关节炎、器官移植排斥、组织移植排斥、细胞移植排斥，等等。

[0153] 在一实施方案中，本发明公开化合物可显示对JAK激酶的选择性。

[0154] 一方面，本发明涉及一种如式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



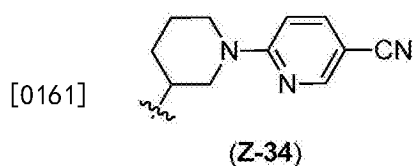
[0156] 其中，X、Z、Z¹和R⁷具有如本发明所述的含义。

[0157] 在一实施方案中，Z为C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基或3-12个原子组成的杂环基，其中，Z任选地被1、2、3、4或5个R¹基团所取代；

[0158] Z¹为H、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基或3-12个原子组成的杂环基，其中，Z¹任选地被1、2、3、4或5个R²基团所取代；

[0159] X为H、-NR^aR^b、-N(R^a)C(=O)R^c、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-N(R^a)C(=O)OR^c或-N(R^a)S(=O)_mR^c；

[0160] R⁷为H、NO₂、N₃、CN、C₃-C₁₂环烷基、-OR^c、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-C(=O)OR^c或-C(=O)NR^aR^b，条件是，当X为H时，R⁷为C₃-C₁₂环烷基或当X和R⁷均为H时，Z具有以下结构：



[0162] 其中，R⁷任选地被1、2、3、4或5个R⁶基团所取代；

[0163] 各R¹和R²分别独立地为H、F、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-(CR⁴R⁵)_n-OR^c、-(CR⁴R⁵)_n-NR^aR^b、-S(=O)_mR^c、-S(=O)₂NR^aR^b、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-N(R^a)C(=O)R^c、-(CR⁴R⁵)_nC(=O)OR^c、-(CR⁴R⁵)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-N(R^a)S(=O)_mR^c或-C(=O)NR^aR^b，其中各R¹和R²独立任选地被1、2、3、4或5个R³基团所取代；

[0164] 各R³独立地为H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-(CR⁴R⁵)_n-OR^c、-(CR⁴R⁵)_n-NR^aR^b、-S(=O)_mR^c、-S(=O)₂NR^aR^b、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-N(R^a)C(=O)R^c、-(CR⁴R⁵)_nC(=O)OR^c、-(CR⁴R⁵)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-N(R^a)S(=O)_mR^c或-C(=O)NR^aR^b，或者两个相邻的R³，和与它们相连的原子一起，形成C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基或5-12个原子组成的杂芳基基团，其中，上述各取代基独立任选地被1、2、3、4或5个R⁶基团所取代；

[0165] 各R⁴和R⁵分别独立地为H、F、Cl、Br、I、N₃、CN、OH、NH₂、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂烷氧基、C₁-C₁₂烷基氨基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基或

5-12个原子组成的杂芳基,或者 R^4 和 R^5 ,和与他们相连的碳原子一起,形成 C_3-C_{12} 环烷基或3-12个原子组成的杂环基基团,其中,上述各取代基独立任选地被1、2、3、4或5个 R^6 基团所取代;

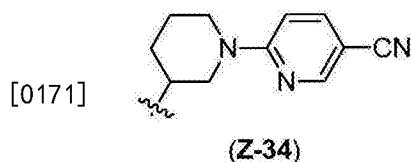
[0166] 各 R^6 独立地为F、Cl、Br、I、CN、NO₂、N₃、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-NH₂、-NH(C₁-C₁₂烷基)、-NH(CH₂)_n-(C₃-C₁₂环烷基)、-NH(CH₂)_n-(3-12个原子组成的杂环基)、-NH(CH₂)_n-(C₆-C₁₂芳基)、-NH(CH₂)_n-(5-12个原子组成的杂芳基)、-N(C₁-C₁₂烷基)₂、-N[(CH₂)_n-(C₃-C₁₂环烷基)]₂、-N[(CH₂)_n-(3-12个原子组成的杂环基)]₂、-N[(CH₂)_n-(C₆-C₁₂芳基)]₂、-N[(CH₂)_n-(5-12个原子组成的杂芳基)]₂、OH、-O(C₁-C₁₂烷基)、-O(CH₂)_n-(C₃-C₁₂环烷基)、-O(CH₂)_n-(3-12个原子组成的杂环基)、-O(CH₂)_n-(C₆-C₁₂芳基)或-O(CH₂)_n-(5-12个原子组成的杂芳基);

[0167] 各 R^a 、 R^b 和 R^c 分别独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、-(C₁-C₄亚烷基)-(C₃-C₆环烷基)、3-7个原子组成的杂环基、-(C₁-C₄亚烷基)-(3-7个原子组成的杂环基)、C₆-C₁₀芳基、-(C₁-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₀芳基)、5-10个原子组成的杂芳基或-(C₁-C₄亚烷基)-(5-10个原子组成的杂芳基);或者 R^a 和 R^b ,和与他们相连的氮原子一起,形成3-7个原子组成的杂环基基团,其中,上述各取代基任选地被1、2、3或4个独立选自F、Cl、CN、N₃、OH、NH₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷基氨基的取代基所取代;

[0168] 各 m 独立地为0、1或2;和

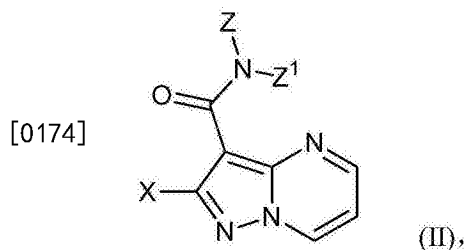
[0169] 各 n 独立地为0、1、2、3或4。

[0170] 在另一实施方案中, R^7 为H、NO₂、C₃-C₆环烷基、-OR^c、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-C(=O)OR^c或-C(=O)NR^aR^b,条件是,当X为H时, R^7 为C₃-C₆环烷基或当X和 R^7 均为H时,Z具有以下结构:



[0172] 其中, R^7 任选地被1、2或3个 R^6 基团所取代。

[0173] 在一实施方案中,本发明所述化合物为式(II)所示的化合物或式(II)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



[0175] 其中,

[0176] Z为C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基或3-12个原子组成的杂环基,其中,Z任选地被1、2、3、4或5个 R^1 基团所取代;

[0177] Z¹为H、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基或3-12个原子组成的杂环基,其中,Z¹任选地被1、

2、3、4或5个R²基团所取代；

[0178] X为-NR^aR^b、-N(R^a)C(=O)R^c、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-N(R^a)C(=O)OR^c或-N(R^a)S(=O)_mR^c；

[0179] 各R¹和R²分别独立地为H、F、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-(CR⁴R⁵)_n-OR^c、-(CR⁴R⁵)_n-NR^aR^b、-S(=O)_mR^c、-S(=O)₂NR^aR^b、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-N(R^a)C(=O)R^c、-(CR⁴R⁵)_nC(=O)OR^c、-(CR⁴R⁵)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-N(R^a)S(=O)_mR^c或-C(=O)NR^aR^b，其中各R¹和R²独立任选地被1、2、3、4或5个R³基团所取代；

[0180] 各R³独立地为H、F、Cl、Br、I、NO₂、N₃、CN、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-(CR⁴R⁵)_n-OR^c、-(CR⁴R⁵)_n-NR^aR^b、-S(=O)_mR^c、-S(=O)₂NR^aR^b、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-N(R^a)C(=O)R^c、-(CR⁴R⁵)_nC(=O)OR^c、-(CR⁴R⁵)_nC(=O)NR^aR^b、-C(=NR^c)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)NR^aR^b、-N(R^a)S(=O)_mR^c或-C(=O)NR^aR^b，或者两个相邻的R³，和与它们相连的原子一起，形成C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基或5-12个原子组成的杂芳基基团，其中，上述各取代基独立任选地被1、2、3、4或5个R⁶基团所取代；

[0181] 各R⁴和R⁵分别独立地为H、F、Cl、Br、I、N₃、CN、OH、NH₂、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂烷氧基、C₁-C₁₂烷基氨基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基或5-12个原子组成的杂芳基，或者R⁴和R⁵，和与他们相连的碳原子一起，形成C₃-C₁₂环烷基或3-12个原子组成的杂环基基团，其中，上述各取代基独立任选地被1、2、3、4或5个R⁶基团所取代；

[0182] 各R⁶独立地为F、Cl、Br、I、CN、NO₂、N₃、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₃-C₁₂环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C₆-C₁₂芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-NH₂、-NH(C₁-C₁₂烷基)、-NH(CH₂)_n-(C₃-C₁₂环烷基)、-NH(CH₂)_n-(3-12个原子组成的杂环基)、-NH(CH₂)_n-(C₆-C₁₂芳基)、-NH(CH₂)_n-(5-12个原子组成的杂芳基)、-N(C₁-C₁₂烷基)₂、-N[(CH₂)_n-(C₃-C₁₂环烷基)]₂、-N[(CH₂)_n-(3-12个原子组成的杂环基)]₂、-N[(CH₂)_n-(C₆-C₁₂芳基)]₂、-N[(CH₂)_n-(5-12个原子组成的杂芳基)]₂、OH、-O(C₁-C₁₂烷基)、-O(CH₂)_n-(C₃-C₁₂环烷基)、-O(CH₂)_n-(3-12个原子组成的杂环基)、-O(CH₂)_n-(C₆-C₁₂芳基)或-O(CH₂)_n-(5-12个原子组成的杂芳基)；

[0183] 各R^a、R^b和R^c分别独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、-(C₁-C₄亚烷基)-(C₃-C₆环烷基)、3-7个原子组成的杂环基、-(C₁-C₄亚烷基)-(3-7个原子组成的杂环基)、C₆-C₁₀芳基、-(C₁-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₀芳基)、5-10个原子组成的杂芳基或-(C₁-C₄亚烷基)-(5-10个原子组成的杂芳基)；或者R^a和R^b，和与他们相连的氮原子一起，形成3-7个原子组成的杂环基基团，其中，上述各取代基任选地被1、2、3或4个独立选自F、Cl、CN、N₃、OH、NH₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷基氨基的取代基所取代；

[0184] 各m独立地为0、1或2；和

[0185] 各n独立地为0、1、2、3或4。

[0186] 在另一实施方案中，Z为C₃-C₆环烷基或4-7个原子组成的杂环基，其中Z任选地被1、2、3或4个R¹基团所取代。

[0187] 在一实施方案中，Z¹为H、C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基或4-7个原子组成的杂环基，其中Z¹任选地被1、2、3或4个R²基团所取代。

[0188] 在另一实施方案中,各 R^1 和 R^2 分别独立地为F、 N_3 、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、3-7个原子组成的杂环基、苯基、5-6个原子组成的杂芳基、 $-(CR^4R^5)_n-OR^c$ 、 $-(CR^4R^5)_n-NR^aR^b$ 、 $-S(=O)_mR^c$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^b$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^c$ 、 $-(CR^4R^5)_nC(=O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^c)C(=O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_mR^c$ 或 $-C(=O)NR^aR^b$,其中,各 R^1 和 R^2 独立任选地被1、2、3或4个 R^3 基团所取代。

[0189] 在一实施方案中,各 R^3 独立地为F、Cl、CN、 N_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、3-7个原子组成的杂环基、苯基、5-6个原子组成的杂芳基、 $-(CR^4R^5)_n-OR^c$ 、 $-(CR^4R^5)_n-NR^aR^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^b$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^c$ 、 $-(CR^4R^5)_nC(=O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^c)C(=O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_mR^c$ 或 $-C(=O)NR^aR^b$,或者两个相邻的 R^3 ,和与它们相连的原子一起,形成 C_3 - C_6 环烷基、3-7个原子组成的杂环基、苯基或5-6个原子组成的杂芳基基团,其中,上述各取代基独立任选地被1、2、3或4个 R^6 基团所取代。

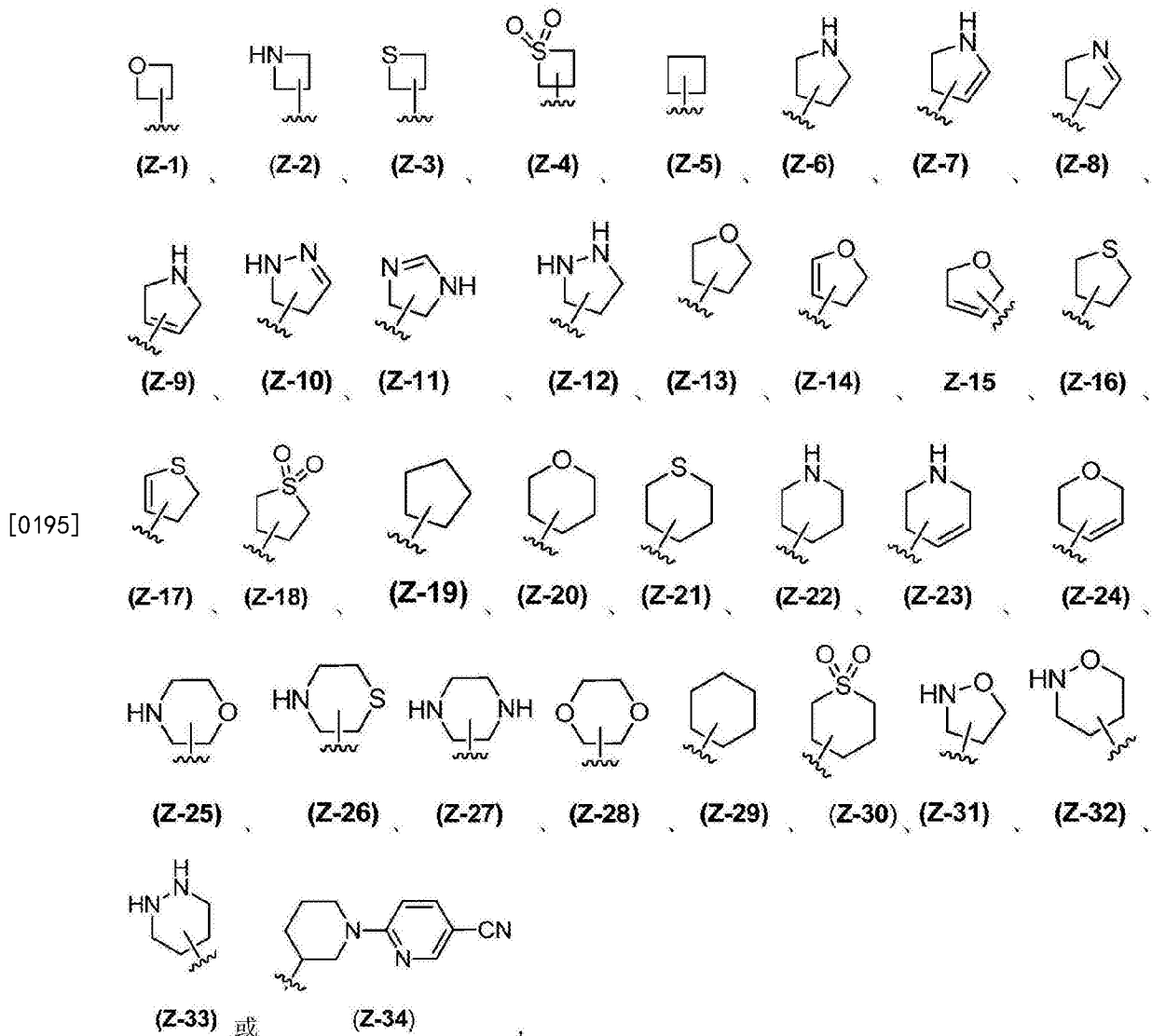
[0190] 在另一实施方案中,各 R^4 和 R^5 分别独立地为H、F、Cl、Br、I、 N_3 、CN、OH、 NH_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、3-7个原子组成的杂环基、苯基或5-6个原子组成的杂芳基,或者 R^4 和 R^5 ,和与它们相连的碳原子一起,形成 C_3 - C_6 环烷基或3-7个原子组成的杂环基基团,其中,上述各取代基独立任选地被1、2、3或4个 R^6 基团所取代。

[0191] 在一实施方案中,各 R^6 独立地为F、Cl、CN、 N_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、3-7个原子组成的杂环基、苯基、5-6个原子组成的杂芳基、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NH(CH_2)_n-(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-NH(CH_2)_n-(3-7$ 个原子组成的杂环基)、 $-NH(CH_2)_n-$ 苯基、 $-NH(CH_2)_n-(5-6$ 个原子组成的杂芳基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N[(CH_2)_n-(C_3-C_6$ 环烷基)] $_2$ 、 $-N[(CH_2)_n-(3-7$ 个原子组成的杂环基)] $_2$ 、 $-N[(CH_2)_n-$ 苯基] $_2$ 、 $-N[(CH_2)_n-(5-6$ 个原子组成的杂芳基)] $_2$ 、OH、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-O(CH_2)_n-(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-O(CH_2)_n-(3-7$ 个原子组成的杂环基)、 $-O(CH_2)_n-$ 苯基或 $-O(CH_2)_n-(5-6$ 个原子组成的杂芳基)。

[0192] 在另一实施方案中,各 R^a 、 R^b 和 R^c 分别独立地为H、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-(C_1-C_2$ 亚烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)、3-7个原子组成的杂环基、 $-(C_1-C_2$ 亚烷基)- $(3-7$ 个原子组成的杂环基)、苯基、 $-(C_1-C_2$ 亚烷基)-苯基、5-6个原子组成的杂芳基或 $-(C_1-C_2$ 亚烷基)- $(5-6$ 个原子组成的杂芳基),或者 R^a 和 R^b ,和与它们相连的氮原子一起,形成3-7个原子组成的杂环基基团,其中上述各取代基任选地被1、2或3个独立选自F、Cl、CN、 N_3 、OH、 NH_2 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基氨基的取代基所取代。

[0193] 在一实施方案中,Z为 C_4 - C_6 环烷基、4个原子组成的杂环基、5个原子组成的杂环基或6个原子组成的杂环基,其中,Z任选地被1、2、3或4个 R^1 基团所取代。

[0194] 在另一实施方案中,Z为以下子结构式:



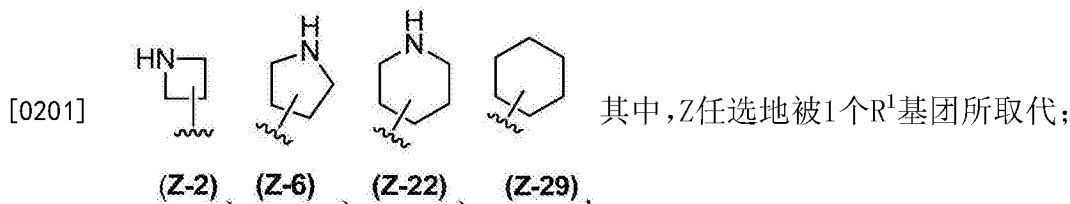
[0196] 或它们的立体异构体,其中,式(Z-1)~(Z-34)所示的各子结构或其立体异构体独立任选地被1、2或3个 R^1 基团所取代。

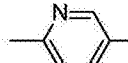
[0197] 在一实施方案中, Z^1 为H、甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基。

[0198] 在另一实施方案中,X为H、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $-NHC(=O)Me$ 、 $-NHC(=O)NHMe$ 或 $-NHC(=O)NMe_2$ 。

[0199] 在一实施方案中,各 R^a 、 R^b 和 R^c 分别独立地为H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或丁基,其中,各 R^a 、 R^b 和 R^c 独立任选地被1、2或3个独立选自F、Cl、CN、 N_3 、OH、 NH_2 、甲基、乙基、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-CH_3NH_2$ 的取代基所取代。

[0200] 还在一实施方案中,Z为下列之一的结构:

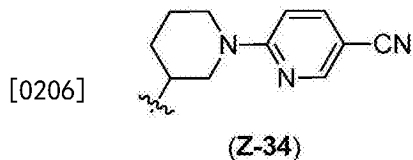


[0202] R^1 为H、-OH、或-COCH₂CN;

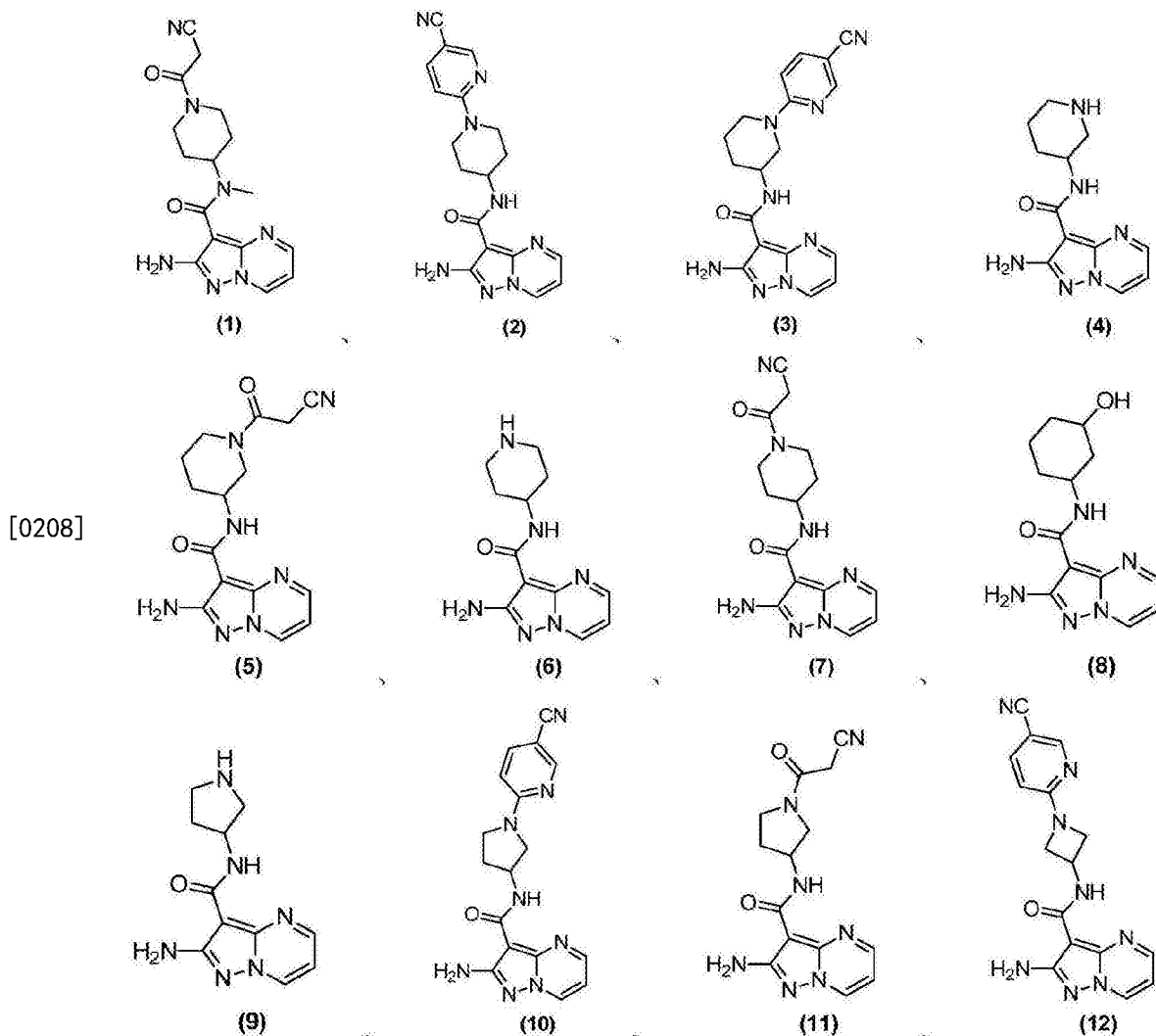
[0203] Z^1 为H或甲基;

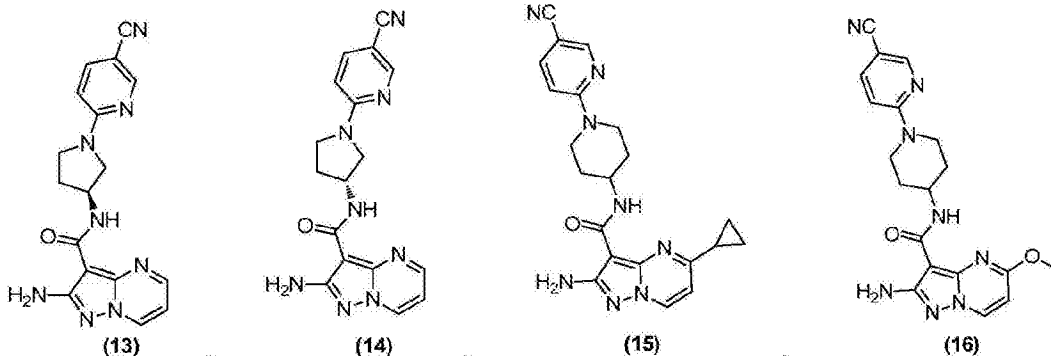
[0204] X为H或-NH₂;

[0205] R^7 为H、环丙基或甲氧基;条件是,当X为H时, R^7 为环丙基或当X和 R^7 均为H时,Z具有以下结构:

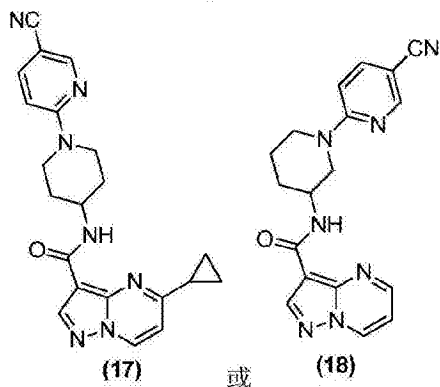


[0207] 还在一实施方案中,本发明涉及到以下其中之一的化合物或其立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,但绝不限于这些化合物:





[0209]



[0210] 除非另作说明,式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢产物、盐和药学上可接受的前药都包含在本发明范围内。

[0211] 本发明公开化合物可含有不对称或手性中心,因此可以不同的立体异构体形式存在。本发明旨在使式(I)所示化合物的所有立体异构体形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体、阻转异构体和几何(或构象)异构体,以及它们的混合物如外消旋混合物,成为本发明的组成部分。

[0212] 在本发明公开的结构中,当任意特定的手性原子的立体化学未指明时,则该结构的所有立体异构体都考虑在本发明之内,并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线(solid wedge)或虚线指明时,则该结构的立体异构体就此明确和定义。

[0213] 式(I)所示化合物可以以不同的互变异构体形式存在,并且所有这些互变异构体,如权利要求书所述的,都包括在本发明范围内。

[0214] 式(I)所示化合物可以以盐的形式存在。在一实施方案中,所述盐是指药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。在另一实施方案中,所述盐不一定是药学上可接受的盐,可以是用于制备和/或提纯式(I)所示化合物和/或用于分离本式(I)所示化合物的对映体的中间体。

[0215] 可药用的酸加成盐可与无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半

乳糖酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0216] 可以由其衍生得到盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0217] 可以由其衍生得到盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0218] 可药用碱加成盐可与无机碱和有机碱形成。

[0219] 可以由其衍生得到盐的无机碱包括,例如铵盐和周期表的I族至XII族的金属。在某些实施方案中,该盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别适合的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0220] 可以由其衍生得到盐的有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括,例如,异丙胺、苄星青霉素(benzathine)、胆碱盐(cholinat e)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺(meglumine)、哌嗪和氨丁三醇。

[0221] 本发明的可药用盐可以用常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。一般而言,该类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适宜碱(如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适宜酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地,在适当的情况中,需要使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985);和“药用盐手册:性质、选择和应用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 中可找到另外一些适宜盐的列表。

[0222] 另外,本发明公开的化合物、包括它们的盐,也可以以它们的水合物形式或包含其溶剂(例如乙醇、DMSO,等等)的形式得到,用于它们的结晶。本发明公开化合物可以与药学上可接受的溶剂(包括水)固有地或通过设计形成溶剂化物;因此,本发明旨在包括溶剂化的和未溶剂化的形式。

[0223] 本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

[0224] 另一方面,本发明所述化合物包括同位素富集的本发明所定义的化合物,例如,其中存在放射性同位素,如 ^3H 、 ^{14}C 和 ^{18}F 的那些化合物,或者其中存在非放射性同位素,如 ^2H 和 ^{13}C 。该类同位素富集的化合物可用于代谢研究(使用 ^{14}C)、反应动力学研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术,如正电子发射断层扫描术(PET)或包括药物或底物组织分布测定的单光子发射计算机断层成像术(SPECT),或可用于患者的放疗中。 ^{18}F 富集的化合物对PET或SPECT研究而言是特别理想的。同位素富集的式(I)所示化合物可以通过本领域技术人员熟悉的常规技术或本发明中的实施例和制备过程所描述使用合适的同位素标记试剂替代原

来使用过的未标记试剂来制备。

[0225] 此外,较重同位素特别是氘(即, ^2H 或 D)的取代可提供某些治疗优点,这些优点是由代谢稳定性更高带来的。例如,体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数得到改善带来的。应当理解,本发明中的氘被看作式(I)所示化合物的取代基。可以用同位素富集因子来定义该类较重同位素特别是氘的浓度。本发明所使用的术语“同位素富集因子”是指所指定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比例。如果本发明化合物的取代基被指定为氘,该化合物对各指定的氘原子而言具有至少3500(各指定氘原子处52.5%的氘掺入)、至少4000(60%的氘掺入)、至少4500(67.5%的氘掺入)、至少5000(75%的氘掺入)、至少5500(82.5%的氘掺入)、至少6000(90%的氘掺入)、至少6333.3(95%的氘掺入)、至少6466.7(97%的氘掺入)、至少6600(99%的氘掺入)或至少6633.3(99.5%的氘掺入)的同位素富集因子。本发明可药用的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的例如 D_2O 、丙酮- d_6 、 DMSO-d_6 的那些溶剂化物。

[0226] 另一方面,本发明涉及制备式(I)所示化合物的中间体。

[0227] 另一方面,本发明涉及式(I)所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0228] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物。在一实施方案中,本发明所述药物组合物,更进一步包括药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、溶媒或它们的组合。在另一实施方案中,药物组合物可以是液体、固体、半固体、凝胶或喷雾剂型。

[0229] 另一方面,本发明涉及治疗一种或多种受JAK激酶调节的疾病或紊乱的方法,所述治疗方法包括给予哺乳动物有效量的本发明公开化合物或药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病或紊乱选自增殖性疾病、自体免疫疾病、过敏性疾病、炎性疾病、或移植排斥。

[0230] 另一方面,本发明涉及使用本发明公开的本发明化合物或药物组合物治疗疾病或紊乱,所述疾病或紊乱选自增殖性疾病、自体免疫疾病、过敏性疾病、炎性疾病、或移植排斥。

[0231] 另一方面,本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备治疗疾病或紊乱的药物的用途,所述疾病选自增殖性疾病、自体免疫疾病、过敏性疾病、炎性疾病、或移植排斥。

[0232] 另一方面,本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物来制备药物的用途,所述药物用于调节JAK激酶的活性。

[0233] 本发明化合物的药物组合物、制剂和给药

[0234] 本发明提供一种药物组合物,其包含本发明公开化合物,或实施例中所列化合物;和药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。本发明公开的药物组合物中化合物的量是指能有效检测到抑制生物样本或患者体内蛋白激酶的量。

[0235] 也应认识到,本发明的某些化合物可以以游离形式存在用于治疗,或者如果适当可以以其药学上可接受的衍生物的形式存在。药学上可接受衍生物的一些非限制性的实施方案包括药学上可接受的前药,盐,酯,这些酯的盐,或者对有需要的患者给药时能直接或间接提供本发明所述化合物或其代谢产物或残留物的任何另外的加合物或衍生物。

[0236] 本发明公开的药物组合物可制备并包装为散装(bulk)形式,其中可提取安全有效量的式(I)所示的化合物,然后以粉末或糖浆形式给予患者。或者,本发明公开的药物组合

物可制备并包装为单位剂型,其中每个物理上离散的单位含有安全有效量的式(I)所示的化合物。当以单位剂型制备时,本发明公开的药物组合物通常可含,例如,0.5mg至1g、或1mg至700mg、或5mg至100mg的本发明公开的化合物。

[0237] 本发明所用“药学上可接受的赋形剂”意指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料,混合物或溶媒。每种赋形剂在混合时必须与药物组合物的其它成分相容,以避免对患者给药时会大大降低本发明公开化合物的功效的相互作用和会导致不是药学上可接受的药物组合物的相互作用。此外,每种赋形剂必须是药学上可接受的,例如,具有足够高的纯度。

[0238] 合适的药学上可接受的赋形剂会依所选具体剂型而不同。此外,可根据它们在组合物中的特定功能来选择药学上可接受的赋形剂。例如,可选择能有助于生产均一剂型的某些药学上可接受的赋形剂。可选择能有助于生产稳定剂型的某些药学上可接受的赋形剂。可选择对患者给药时有助于携带或运输本发明公开化合物从身体的一个器官或部分到身体的另一个器官或部分的某些药学上可接受的赋形剂。可选择增强患者依从性的某些药学上可接受的赋形剂。

[0239] 合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂:稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员可认识到,某些药学上可接受的赋形剂可提供不止一种功能,并提供可供选择的功能,这取决于制剂中存在多少该赋形剂和制剂中存在那些其他赋形剂。

[0240] 技术人员掌握本领域的知识和技能,以使它们能选择用于本发明的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。此外,存在大量技术人员可获得的资源,他们描述药学上可接受的赋形剂,并用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0241] 在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York中披露了用于配置药学上可接受的组合物的各种载体,和用于其制备的公知技术,这些文献各自的内容通过引用并入本发明。除任何诸如因产生任何不期望的生物作用,或以有害方式与药学上可接受组合物中的任何其它成分发生相互作用而与本发明公开化合物不相容的任何常用载体外,关注其应用属于本发明的范围。

[0242] 本发明公开的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法来制备。本领域一些常用方法的描述可参见Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)。

[0243] 因此,另一方面,本发明涉及制备药物组合物的工艺,所述药物组合物包含本发明公开化合物和药学上可接受的赋形剂,载体,辅剂,溶媒或它们的组合,该工艺包括混合各

种成分。包含本发明公开化合物的药物组合物,可以在例如环境温度和大气压下混合来制备。

[0244] 本发明公开的化合物通常被配制成为适合于通过所需途径对患者给药的剂型。例如,剂型包括那些适合于以下给药途径的剂型:(1)口服给药,例如片剂、胶囊剂、囊片剂、丸剂、含片剂、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、香包剂和扁囊剂;(2)胃肠外给药,例如无菌溶液剂、混悬剂和复溶粉末;(3)透皮给药,例如透皮贴片剂;(4)直肠给药,例如栓剂;(5)吸入,例如气雾剂、溶液剂和干粉剂;和(6)局部给药,例如乳膏剂、油膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0245] 在一实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成为口服剂型。在另一实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成为吸入剂型。在另一实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成为经鼻给药剂型。在又一实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成为透皮给药剂型。还在一实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成为局部给药剂型。

[0246] 本发明提供的药物组合物可以以压制片、研制片、可咀嚼锭剂、速溶片、复压片、或肠溶片、糖衣或薄膜衣片来提供。肠溶片是用能抗胃酸作用但在肠中溶解或崩解的物质包衣的压制片,从而防止了活性成分接触胃的酸性环境。肠包衣包括,但不限于,脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、紫胶、氯化紫胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素酯。糖衣片为糖衣包围的压制片,其可利于掩盖令人不愉快的味道或气味并且能防止片剂氧化。薄膜包衣片为用水溶性物质的薄层或薄膜覆盖的压制片。薄膜包衣包括,但不限于,羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素酯。薄膜包衣赋有和糖包衣相同的一般特性。复压片为经过超过一个压缩周期制备的压制片,包括多层片、和压制包衣或干包衣片。

[0247] 片剂剂型可以由呈粉末、结晶或颗粒状的活性成分单独的或与本发明描述的一种或多种载体或赋形剂组合来制备,所述载体和赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂。增香剂和甜味剂在形成咀嚼片和锭剂时特别有用。

[0248] 本发明提供的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊来提供,其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙来制备。所述硬明胶胶囊也称为干填充胶囊(DFC),由两段组成,一段塞入另一段中,因此完全包封了活性成分。软弹性胶囊(SEC)是软的、球形壳,比如明胶壳,其通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇塑化。软明胶壳可以包含防腐剂来预防微生物生长。合适的防腐剂为如本发明所述的那些,包括尼泊金甲酯和尼泊金丙酯,以及山梨酸。本发明提供的液体、半固体和固体剂型可以包囊在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和混悬剂。包含这样的溶液的胶囊可以如在美国专利U.S.Pat.Nos.4,328,245;4,409,239和4,410,545中描述的来制备。所述胶囊也可以采用如本领域技术人员已知的涂层,从而改善或维持活性成分的溶出。

[0249] 本发明提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型来提供,包括乳剂、溶液、混悬剂、酏剂和糖浆剂。乳剂为二相系统,其中一种液体以小球形式完全分散在另一种液体中,其可以是水包油型或油包水型。乳剂可以包括药学上可接受的非水液体和溶剂、乳化剂和防腐剂。混悬剂可以包括药学上可接受的助悬剂和防腐剂。含水醇溶液可以包括药学上可接受的缩醛,比如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,例如乙醛二乙基缩醛;和具有一个或多个羟基的水溶性溶剂,比如丙二醇和乙醇。酏剂是透明的、甜味的水醇溶液。糖浆剂是浓的糖例如蔗糖的水溶液,并且还可以包含防腐剂。对于液体剂型,例如,在聚乙二醇中的溶液

可以用足量的药学上可接受的液体载体例如水稀释,以精确方便地给药。

[0250] 其它有用的液体和半固体剂型包括,但不限于包含本发明提供的活性成分和二级化单-或聚-烷撑二醇的那些剂型,所述单-或聚-烷撑二醇包括:1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚、其中350、550、750指聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可以进一步包括一种或多种抗氧化剂,比如丁羟甲苯(BHT)、丁羟茴醚(BHA),没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸钠、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯。

[0251] 适当时,可以将口服给药的剂量单位制剂微囊包封。也可以将其制备成延长或维持释放的组合物,例如通过将微粒材料包衣或包埋在聚合物、蜡或类似物中。

[0252] 本发明提供的口服药物组合物还可以以脂质体、胶束、微球或纳米体系的形式提供。胶束剂型可以用U.S.Pat.No.6,350,458描述的方法来制备。

[0253] 本发明提供的药物组合物可以以非泡腾或泡腾的颗粒剂和粉剂来提供,以重构成液体剂型。在非泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。在泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳源。

[0254] 在所有上述剂型中可以使用着色剂和调味剂。

[0255] 本发明所公开的化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。这样的聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或棕榈酰残基取代的聚氧乙烯聚赖氨酸。此外,本发明所公开的化合物可以与在实现药物的控制释放中使用的一类生物可降解的聚合物结合,例如,聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0256] 本发明提供的药物组合物可以配制成立即或改性释放剂型,包括延迟-、缓释-、脉冲-、控制-、靶向-和程序化释放形式。

[0257] 本发明提供的药物组合物可以与不会损害预期的治疗作用的其它活性成分共同配制,或者与补充预期的作用的物质共同配制。

[0258] 本发明提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入肠胃外给药,用于局部或全身给药。如本发明使用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下给药。

[0259] 本发明提供的药物组合物可以配制成适于肠胃外给药的任何剂型,包括溶液、混悬剂、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米体系和适于在注射前在液体中制成溶液或混悬液的固体形式。这样的剂型可以根据药物科学领域的技术人员已知的常规方法来制备(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上)。

[0260] 预期用于肠胃外给药的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂,包括,但不限于,含水运载体、水混溶性运载体、非水运载体、抗微生物剂或抗微生物生长的防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、湿润剂或乳化剂、络合剂、多价螯合剂或螯合剂、防冻剂、冷冻保护剂、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0261] 合适的含水运载体包括,但不限于:水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、Ringers注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸化的Ringers注射液。非水运载体包括,但不限于,植物来源的非挥发油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、豆油、氢化植物油、氢化豆油和椰子油的中链甘油三酯、及棕榈种子油。水混溶性运载体包括,但不限于,乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇(例如聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲基亚砷。

[0262] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括,但不限于,苯酚、甲酚、汞剂、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(例如苄索氯铵)、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯及山梨酸。合适的等渗剂包括,但不限于,氯化钠、甘油和葡萄糖。合适的缓冲剂包括,但不限于,磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂为如本发明描述的那些,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括,但不限于盐酸普鲁卡因。合适的助悬剂和分散剂为如本发明描述的那些,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂包括本发明描述的那些,包括聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯。聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯80和油酸三乙醇胺酯。合适的多价螯合剂或螯合剂包括,但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括,但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括,但不限于环糊精,包括 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、磺基丁基醚- β -环糊精和磺基丁基醚7- β -环糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

[0263] 本发明提供的药物组合物可以配制成单剂量或多剂量给药。所述单剂量制剂被包装在安瓿剂、小瓶或注射器中。所述多剂量肠胃外制剂必须包含抑菌或抑真菌浓度的抗微生物剂。所有的肠胃外制剂都必须是无菌的,如本领域已知和实践的。

[0264] 在一实施方案中,药物组合物以即用型无菌溶液来提供。在另一实施方案中,药物组合物以无菌干燥可溶性产品提供,包括冻干粉末和皮下注射片剂,其在使用前用运载体重构。在又一实施方案中,药物组合物被配制成即用型无菌悬浮液。在又一实施方案中,药物组合物被配制成使用之前用运载体重构的无菌干燥不可溶性产品。还在一实施方案中,药物组合物被配制成即用型无菌乳剂。

[0265] 本发明所公开的药物组合物可以配置成立即或改性释放剂型,包括延迟-、缓释-、脉冲-、控制-、靶向-和程序化释放形式。

[0266] 药物组合物可以配置成混悬剂、固体、半固体或触变液体,用作植入的贮库给药。在一实施方案中,本发明所公开的药物组合物分散在固体内部基质中,其被不溶于体液但允许药物组合物中的活性成分扩散通过的外部聚合膜所包围。

[0267] 适合的内部基质包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚丁基丙烯酸甲酯、增塑的或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯、增塑的聚对苯二甲酸乙酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水性聚合物比如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇及教的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0268] 适合的外部聚合膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙烯基乙酸酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯化乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离子交联聚合物聚对苯二

甲酸乙二酯、丁基橡胶氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

[0269] 另一方面,本发明所公开的药物组合物可以配制成为适于对患者吸入给药的任何剂型,例如干粉剂、气雾剂、混悬剂或溶液组合物。在一实施方案中,本发明所公开的药物组合物可以配制成为适于用干粉剂对患者吸入给药的剂型。在又一实施方案中,本发明所公开的药物组合物可以配制成为适于通过喷雾器对患者吸入给药的剂型。通过吸入递送至肺的干粉组合物通常包含精细粉末状得本发明所公开的化合物和一种或多种精细粉末状的药学上可接受的赋形剂。特别适合用作干粉剂的药学上可接受的赋形剂为本领域技术人员所知晓,其包括乳糖、淀粉、甘露醇、和单-、二-和多糖。精细粉末可通过例如微粉化和研磨制备得到。一般来说,尺寸减小的(如微粉化的)化合物可以通过约1至10微米的 D_{50} 值(例如,用激光衍射法测量的)来定义。

[0270] 气雾剂可以通过将本发明所公开的化合物悬浮或溶解在液化推进剂中配制。适合的推进剂包括氯代烃、烃类和其它液化气体。代表性的推进剂包括:三氯氟甲烷(推进剂11)、二氯氟甲烷(推进剂12)、二氯四氟乙烷(推进剂114)、四氟乙烷(HFA-134a)、1,1-二氟乙烷(HFA-152a)、二氟甲烷(HFA-32)、五氟乙烷(HFA-12)、七氟丙烷(HFA-227a)、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟戊烷、丁烷、异丁烷和戊烷。包含本发明所公开的化合物的气雾剂通常通过计量剂量吸入器(MDI)对患者给药。这样的装置为本领域技术人员所知晓

[0271] 气雾剂可包含额外的、可通过MDIs使用的药学上可接受的赋形剂,例如表面活性剂、润滑剂、共溶剂和其它赋形剂,以改善制剂的物理稳定性、改善阀门特性、改善溶解性、或者改善口味。

[0272] 适合于透皮给药的药物组合物可制备成不连续的贴片剂,意在与患者的表皮保持紧密接触一段延长的时间。例如,可通过离子渗透从贴片剂中递送活性成分,如 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986) 中的一般描述。

[0273] 适合于局部给药的药物组合物可以被配制成为油膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。例如,油膏剂、乳膏剂和凝胶剂可以用水或油基质,和适合的增稠剂和/或凝胶剂和/或溶剂来配置。这样的基质可以包括,水,和/或油例如液体液体石蜡和植物油(例如花生油或蓖麻油),或溶剂例如聚乙二醇。根据基质性质使用的增稠剂和凝胶剂包括软石蜡、硬脂酸铝、鲸蜡硬脂醇、聚乙二醇、羊毛脂、蜂蜡、聚羧乙烯和纤维素衍生物,和/或单硬脂酸甘油酯和/或非离子型乳化剂。

[0274] 洗剂可以用水或油基质配制,并且通常也含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂或增稠剂。

[0275] 外用粉剂可以在任意适合的粉基质例如滑石粉、乳糖或淀粉的存在下成型。滴剂可以用包含一种或多种分散剂、增溶剂、助悬剂或防腐剂的水或非水基质配制而成。

[0276] 局部制剂可以通过在患处每天应用一次或多次来给药;覆盖皮肤的封闭敷料优先被使用。粘附性储库系统可实现连续或延长的给药。

[0277] 治疗眼睛,或其它器官如嘴巴和皮肤时,可施用作为局部油膏剂或乳膏剂的组合物。当配制为油膏剂时,本发明所公开的化合物可与石蜡或水溶的油膏剂基质一起使用。或者,本发明所公开的化合物可以与水包油乳膏剂基质或水包油基质一起配制成为乳膏剂。

[0278] 本发明化合物和组合物的用途

[0279] 本发明提供使用本发明所公开的化合物和药物组合物治疗、预防,或改善由JAK激酶包括JAK1、JAK2、JAK3或TYK2激酶行为介导或以其他方式影响的疾病或紊乱或者由JAK激酶包括JAK1、JAK2、JAK3或TYK2激酶行为介导或以其他方式影响的疾病或紊乱的一种或多种症状的方法。

[0280] JAK激酶可以是JAK1、JAK2、JAK3或TYK2激酶的野生型和/或突变。

[0281] 在一实施方案中,本发明提供一类本发明所公开的化合物或包含本发明所公开化合物的药物组合物,用于治疗、预防或改善由不适当的JAK1激酶行为介导或以其他方式影响的疾病或紊乱或者由不适当的JAK1激酶行为介导或以其他方式影响的疾病或紊乱的一种或多种症状。在另一实施方案中,所述疾病、紊乱或者疾病或紊乱的一种或多种症状与不适当的JAK2激酶行为相关。还在一实施方案中,所述疾病、紊乱或者疾病或紊乱的一种或多种症状与不适当的JAK3激酶行为相关。

[0282] “不适当的JAK激酶行为”是指发生在特定患者身上偏离正常JAK激酶行为的JAK激酶行为。不适当的JAK激酶行为可以表现为例如活性的不正常增长或JAK激酶行为时间点和控制上的偏差的形式。这种不适当的激酶行为源于,例如,蛋白激酶的过度表达或突变而导致的不适当或不受控的行为。因此,本发明提供治疗这些疾病和紊乱的方法。

[0283] 同上面的描述相一致,这样的疾病或紊乱包括但不限于:骨髓增殖性疾病,例如真性红细胞增多症(PCV)、特发性血小板增多症、特发性骨髓纤维化(IMF);白血病,例如髓系白血病包括慢性髓系白血病(CML)、耐伊马替尼的CML形式、急性髓系白血病(AML)和AML的亚型、急性成巨核细胞白血病(AMKL);淋巴增殖性疾病,例如骨髓瘤;癌症包括头颈部癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、肺癌、脑肿瘤、胰腺癌和肾癌;和与免疫功能紊乱、免疫缺陷、免疫调节有关的炎症性疾病或紊乱、自身免疫性疾病、组织移植排斥、移植物抗宿主病、伤口愈合、肾病、多发性硬化、甲状腺炎、I型糖尿病、结节病、银屑病、变应性鼻炎、炎症性肠病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎(UC)、系统性红斑狼疮(SLE)、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质疏松症、哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)和干眼综合征(或干燥性角膜结膜炎(KCS))。

[0284] 一方面,本发明提供一类本发明所公开的化合物或包含本发明所公开化合物的药物组合物,用于预防和/或治疗哺乳动物(包括人类)的增殖性疾病、自体免疫疾病、过敏性疾病、炎性疾病、或移植排斥。

[0285] 在另一方面,本发明提供一种治疗罹患或有风险罹患本文所公开疾病的哺乳动物的方法,所述方法包括给予有效治疗病症量或有效预防病症量的一种或多种本文公开的药物组合物或化合物。在另一方面,本文提供一种治疗罹患或有风险罹患增殖性疾病、自体免疫疾病、过敏性疾病、炎性疾病、或移植排斥的哺乳动物的方法。

[0286] 在治疗方面的一种方法中,本发明提供治疗和/或预防易患或患有增殖性疾病的哺乳动物的方法,所述方法包括给予有效治疗量或有效预防量的一种或多种本文公开的药物组合物或化合物。在特定实例中,增殖性疾病选自癌症(例如,实体瘤例如子宫平滑肌肉瘤或前列腺癌)、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、白血病(例如,AML、CML、ALL或CLL)、和多发性骨髓瘤。

[0287] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,用于治疗和/或预防增殖性疾病。在特定的实施方案中,增殖性疾病选自癌症(例如,实体瘤例如子宫平滑肌肉瘤或前列腺癌)、

真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、白血病(例如,AML、CML、ALL或CLL)和多发性骨髓瘤。

[0288] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,或包含本文公开化合物的药物组合物,用于制备治疗或预防增殖性疾病的药品。在特定实例中,增殖性疾病选自癌症(例如,实体瘤例如子宫平滑肌瘤或前列腺癌)、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、白血病(例如,AML、CML、ALL或CLL)、和多发性骨髓瘤。

[0289] 在另一方面,本文提供治疗和/或预防易患或患有自体免疫疾病的哺乳动物的方法,所述方法包括给予有效治疗量或有效预防量的一种或多种本文公开的药物组合物或化合物。在特定实例中,自体免疫疾病选自慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、系统性红斑狼疮、皮肤型红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮炎、干燥综合征、银屑病、I型糖尿病和炎性肠病。

[0290] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,用于治疗和/或预防自体免疫疾病。在特定的实施方案中,自体免疫疾病选自慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、系统性红斑狼疮、皮肤型红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮炎、干燥综合征、银屑病、I型糖尿病和炎性肠病。

[0291] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,或包含本文公开化合物的药物组合物,用于制备治疗或预防自体免疫疾病的药品。在特定的实施方案中,自体免疫疾病选自慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、系统性红斑狼疮、皮肤型红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮炎、干燥综合征、银屑病、I型糖尿病和炎性肠病。

[0292] 在另一方面,本文提供治疗和/或预防易患或患有过敏性疾病的哺乳动物的方法,所述方法包括给予有效治疗量或有效预防量的一种或多种本文公开的药物组合物或化合物。在特定的实施方案中,过敏性疾病选自呼吸道过敏性疾病、鼻窦炎、湿疹和麻疹、食物过敏和昆虫毒液过敏。

[0293] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,用于治疗和/或预防过敏性疾病。在特定的实施方案中,过敏性疾病选自呼吸道过敏性疾病、鼻窦炎、湿疹和麻疹、食物过敏和昆虫毒液过敏。

[0294] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,或包含本文公开化合物的药物组合物,用于制备治疗或预防过敏性疾病的药品。在特定的实施方案中,过敏性疾病选自呼吸道过敏性疾病、鼻窦炎、湿疹和麻疹、食物过敏和昆虫毒液过敏。

[0295] 在另一方面,本文提供治疗和/或预防易患或患有炎性疾病的哺乳动物的方法,所述方法包括给予有效治疗量或有效预防量的一种或多种本文公开的药物组合物或化合物。在特定的实施方案中,炎性疾病选自炎性肠病、克罗恩病、类风湿性关节炎、幼年型关节炎和银屑病性关节炎。

[0296] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,用于治疗和/或预防炎性疾病。在特定的实施方案中,炎性疾病选自炎性肠病、克罗恩病、类风湿性关节炎、幼年型关节炎和银屑病性关节炎。

[0297] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,或包含本文公开化合物的药物组合物,用于制备治疗或预防炎性疾病的药品。在特定的实施方案中,炎性疾病选自炎性肠病、克罗恩病、类风湿性关节炎、幼年型关节炎和银屑病性关节炎。

[0298] 在另一方面,本文提供治疗和/或预防易患或患有移植排斥的哺乳动物的方法,所述方法包括给予有效治疗量或有效预防量的一种或多种本文公开的药物组合物或化合物。

在特定实例中,移植排斥是器官移植排斥、组织移植排斥和细胞移植排斥。

[0299] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,用于治疗 and/或预防移植排斥。在特定的实施方案中,移植排斥是器官移植排斥、组织移植排斥和细胞移植排斥。

[0300] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,或包含本文公开化合物的药物组合物,用于制备治疗或预防移植排斥的药品。在特定实例中,移植排斥是器官移植排斥、组织移植排斥和细胞移植排斥。

[0301] 在另一方面,本文提供一类用作药物尤其用作治疗和/或预防前面所述疾病药物的本文公开的化合物。也提供使用本文公开化合物制造治疗和/或预防前面所述疾病的药物。

[0302] 本方法的一个特别方案包括给予患有炎症的受试对象有效量的本发明公开化合物一段时间,所述时间足以降低受试对象的炎症水平,并且优选终止所述炎症的进程。该方法的特别实施方案包括给予患有或易患骨类风湿性关节炎的受试患者有效量的本发明公开化合物一段时间,所述时间足以分别降低或预防所述患者的关节炎,并且优选终止所述炎症的进程。

[0303] 本方法的另一个特别方案包括给予患有增殖性疾病的受试对象有效量的本发明公开化合物一段时间,所述时间足以降低受试对象的增殖疾病水平,并且优选终止所述增殖性疾病的进程。该方法的特别实施方案包括给予患有癌症的受试患者有效量的本文公开化合物一段时间,所述时间足以分别降低或预防所述患者的癌症病征,并且优选终止所述癌症的进程。

[0304] 联合治疗

[0305] 本发明化合物可以作为单独的活性试剂给药,或者可以与其它治疗剂联合给药,包括具有相同或相似治疗活性并且对于此类联合给药确定为安全且有效的其它化合物。

[0306] 一方面,本发明提供治疗、预防或改善疾病或病症的方法,包括给予安全有效量的包含本发明公开化合物与一种或多种治疗活性剂的联合药物。在一实施方案中,联合药物包含一种或两种其他治疗剂。

[0307] 其它治疗剂的实例包括但不限于:抗癌剂,包括化疗剂和抗增殖剂;抗炎剂;和免疫调节剂或免疫抑制剂。

[0308] 另一方面,本发明提供包括本发明化合物和至少一种其它治疗剂的产品,可制备成在治疗中同时、分别或顺序施用的组合。在一实施方案中,治疗是针对由JAK激酶活性介导的疾病或病征的治疗。联合制备提供的产品包括存在于同一药物组合物中包含本发明公开化合物和其他治疗剂的组合物,或者以不同形式存在的本文公开化合物和其他治疗剂,例如,药盒。

[0309] 另一方面,本发明提供一种包含本文公开化合物和另外一种或多种治疗剂的药物组合物。在一实施方案中,药物组合物可以包含如上所述的药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或溶媒。

[0310] 另一方面,本发明提供包含两种或以上的单独药物组合物的药盒,其中至少一种药物组合物包含本发明公开化合物。在一实施方案中,药盒包括单独保持所述组合物的工具,例如容器、分开的瓶或分开的箔盒。这类药盒的实例是泡罩包装,其通常用于包装片剂、胶囊剂等。

[0311] 本发明还提供了本发明化合物在治疗JAK激酶活性介导的疾病或病征中的用途,其中患者先前(例如在24小时内)已经用其他治疗剂进行了治疗。本发明还提供了其他治疗剂在治疗JAK激酶活性介导的疾病和病征中的用途,其中患者先前(例如在24小时内)已经用本发明化合物进行了治疗。

[0312] 本文公开化合物可以作为单一活性组分施用或作为例如佐剂,与其它药物共同施用。所述其它药物包括,免疫抑制剂、免疫调节剂、其它抗炎剂,例如用于治疗或预防同种异体或异种移植急性或慢性排斥、炎性、自身免疫性疾病的药物;或化疗剂,例如恶性细胞抗增殖剂。例如,本发明公开化合物可以与如下活性组分联合:钙神经素抑制剂,例如环孢菌素A或FK506;mTOR抑制剂,例如雷帕霉素、40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、CCI779、ABT578、AP23573、Tafa-93、biolimus-7或biolimus-9;具有免疫抑制特性的子囊霉素,例如ABT-281、ASM981等;皮质类固醇;环磷酰胺;咪唑硫嘌呤;甲氨蝶呤;来氟米特;咪唑立宾;麦考酚酸或盐;麦考酚酸吗乙酯;15-脱氧精脒菌素或其免疫抑制同源物、类似物或衍生物;PKC抑制剂,例如WO 02/38561或WO 03/82859中所述的,例如实施例56或70的化合物;免疫抑制单克隆抗体,例如白细胞受体的单克隆抗体,例如,MHC,CD2,CD3,CD4,CD7,CD8,CD25,CD28,CD40,CD45,CD52,CD58,CD80,CD86或其配体;其它免疫调节化合物,例如具有CTLA4的至少部分胞外域的重组合分子或其突变体,例如与非CTLA4蛋白质序列相连的CTLA4的至少胞外部分或其突变体,例如CTLA4Ig(例如命名为ATCC 68629)或其突变体,例如LEA29Y;黏着分子抑制剂,例如LFA-1拮抗剂,ICAM-1或-3拮抗剂,VCAM-4拮抗剂或VLA-4拮抗剂;或化疗剂,例如紫杉醇、吉西他滨、顺铂、多柔比星或5-氟尿嘧啶;或抗感染剂。

[0313] 在本发明公开化合物与其它免疫治疗剂/免疫调节剂、抗炎剂、化学治疗或抗感染治疗联合给药的情况下,联合给药的免疫抑制剂、免疫调节剂、抗炎剂、化学治疗剂或抗感染化合物的剂量当然会根据所用的联合药物的类型,例如其是否是甾体或钙调磷酸酶抑制剂,所用的具体药物,待治疗的病症等而变化。

[0314] 一方面,本发明提供一种包含本发明公开化合物和 β_2 -肾上腺素受体激动剂的联合。 β_2 -肾上腺素受体激动剂的实例包括沙美特罗、沙丁胺醇、福莫特罗、沙甲胺醇、非诺特罗、卡莫特罗、伊坦特罗、那明特罗、克伦特罗、吡布特罗、氟丁特罗、茶丙特罗、颁布特罗、茚达特罗、特布他林,以及它们的盐,例如沙美特罗的昔萘酸盐(1-羟基-2-萘甲酸盐)、沙丁胺醇的硫酸盐或游离碱、或福莫特罗的富马酸盐。在一实施方案中,长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂,例如提供有效支气管扩张达12小时或更长时间的化合物,是优选的。

[0315] β_2 -肾上腺素受体激动剂可以与药学上可接受的酸形成盐的形式。所述药学上可接受的酸选自硫酸、盐酸、富马酸、羧萘甲酸(如1-或3-羟基-2-萘甲酸)、肉桂酸、取代的肉桂酸、三苯基乙酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、3-(1-萘基)丙烯酸、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或4-羟基苯甲酸、4-氯苯甲酸和4-苯基苯甲酸。

[0316] 另一方面,本发明提供一种包含本发明公开化合物和皮质类固醇的联合。合适的皮质类固醇是指那些口服和吸入的皮质类固醇,及其有抗炎活性的前药。实例包括甲基泼尼松龙、泼尼松龙(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲酯、6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-咪喃羰基)氧基]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲酯(糠酸

氟替卡松)、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -丙酰氧基-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-(2-氧代-四氢呋喃-3S-基)酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲基酯和6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -(1-乙基环丙基羰基)氧基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲基酯、倍氯米松酯(如17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯)、布地奈德(budesonide)、氟尼缩松(flunisolide)、莫米松酯(如糠酸莫米松)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、罗氟萘德(rofleponide)、环索奈德(ciclesonide)(16 α ,17-[[R]-环己基亚甲基]双(氧基)]-11 β ,21-二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮)、丙酸布替可特(butixocort propionate)、RPR-106541和ST-126。优选的皮质类固醇包括丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲基酯、6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃羰基)氧基]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲基酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲基酯和6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -(1-甲基环丙基羰基)氧基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲基酯。在一些实施方案中,皮质类固醇为6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃羰基)氧基]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲基酯。

[0317] 另一方面,本发明提供一种包含本发明公开化合物和非甾体类GR激动剂的联合。对转录抑制具有选择性(与转录激活相比)、可用于联合治疗的具有糖皮质激素激活活性的非甾体化合物包括那些被涵盖在下列专利中的化合物:WO 03/082827、WO 98/54159、WO 04/005229、WO 04/009017、WO 04/018429、WO 03/104195、WO 03/082787、WO 03/082280、WO 03/059899、WO 03/101932、WO 02/02565、WO 01/16128、WO 00/66590、WO 03/086294、WO 04/026248、WO 03/061651和WO 03/08277。更多的非甾体化合物在WO 2006/000401、WO 2006/000398和WO 2006/015870中被涵盖。

[0318] 另一方面,本发明提供一种包含本发明公开化合物和非甾体抗炎药物(NSAID's)的联合。NSAID's的实例包括色甘酸钠、奈多罗米钠(nedocromil sodium)、磷酸二酯酶(PDE)抑制剂(如茶碱、PDE4抑制剂、或混合型PDE3/PDE4抑制剂)、白三烯拮抗剂、白三烯合成抑制剂(如孟鲁司特)、iNOS抑制剂、胰蛋白酶和弹性蛋白酶抑制剂、 β -2整联蛋白拮抗剂和腺苷受体激动剂或拮抗剂(如,腺苷2a受体激动剂)、细胞因子拮抗剂(如趋化因子受体拮抗剂,包括CCR3拮抗剂)、细胞因子合成抑制剂、或5-脂氧化酶抑制剂。其中,iNOS(诱导性一氧化氮合酶)抑制剂优选口服给药。iNOS抑制剂的实例包括那些在WO 93/13055、WO 98/30537、WO 02/50021、WO 95/34534和WO 99/62875中公开的化合物。CCR3抑制剂包括那些在WO 02/26722中公开的化合物。

[0319] 在一实施方案中,本发明涉及本发明公开化合物在与磷酸二酯酶4(PDE4)抑制剂的联合中的应用,尤其是在吸入剂型中的应用。用于本发明该方面的PDE4特异性抑制剂可以是已知的抑制PDE4酶或被发现用作PDE4抑制剂的任何化合物,它们仅仅是PDE4抑制剂,不是抑制PDE家族中其他成员,如PDE3和PDE5的化合物。化合物包括顺式-4-氰基-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)环己烷-1-羧酸,2-甲酯基-4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己烷-1-酮和顺式-[4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己

烷-1-醇];也包括顺式-4-氰基-4-[3-(环丙氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-羧酸(也称西洛司)及其盐,酯,前药或物理形式,其在1996年09月03号授予的美国专利US 5,552,438中公开,这篇专利和其公开的化合物通过引用整体并入本文。

[0320] 另一方面,本发明提供一种包含本发明公开化合物和抗胆碱能剂的联合。抗胆碱能剂的实例是那些用作毒蕈碱受体拮抗剂的化合物,特别是那些作为M₁或M₃受体拮抗剂、M₁/M₃或M₂/M₃受体双重拮抗剂或M₁/M₂/M₃受体泛拮抗剂的化合物。吸入给药的示例化合物包括异丙托铵(例如,作为溴化物,CAS22254-24-6,以爱喘乐®(ATROVENT®)为商品名售卖),氧托铵(例如,作为溴化物,CAS 30286-75-0)和噻托铵(例如,作为溴化物,CAS 136310-93-5,以思力华®(SPIRIVA®)为商品名售卖);同样感兴趣的还有瑞伐托酯(例如,作为氢溴酸盐,CAS 262586-79-8)和在W001/04118中公开的LAS-34273。口服给药的示例化合物包括哌仑西平(CAS 28797-61-7),达非那新(CAS 133099-04-4,或其氢溴酸盐CAS 133099-07-7,以ENABLEX®为商品名售卖),奥昔布宁(CAS 5633-20-5,以达多帮®(DITROPAN®)为商品名售卖),特罗地林(CAS 15793-40-5),托特罗定(CAS 124937-51-5,或其酒石酸盐CAS 124937-52-6,以得妥®(DETROL®)为商品名售卖),奥替铵(例如,作为溴化物,CAS 26095-59-0,以SPASMOMEN®为商品名售卖),曲司氯铵(CAS 10405-02-4)和索非那新(CAS 242478-37-1,或其琥珀酸盐CAS 242478-38-2,即化合物YM-905,以卫喜康®(VESICARE®)为商品名售卖)。

[0321] 另一方面,本发明提供一种包含本发明公开化合物和H₁拮抗剂的联合。H₁拮抗剂的实例包括,但不限于,氨来咕诺(amelexanox)、西斯咪唑(astemizole)、阿扎他定(azatadine)、氮卓斯汀(azelastine)、阿伐斯汀(acrivastine)、溴苯那敏(brompheniramine)、西替利嗪(cetirizine)、左西替利嗪(levocetirizine)、乙氟利嗪(efletirizine)、氯苯吡胺(chlorpheniramine)、氯马斯汀(clemastine)、赛克利嗪(cyclizine)、卡瑞斯汀(carebastine)、赛庚啉(cyproheptadine)、卡比沙明(carbinoxamine)、去羧乙氧基氯雷他定(descarboethoxy loratadine)、多西拉敏(doxylamine)、二甲茛(dimethindene)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、乙氟利嗪(efletirizine)、非索非那定(fexofenadine)、羟嗪(hydroxyzine)、酮替芬(ketotifen)、氯雷他定(loratadine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、咪唑斯汀(mizolastine)、美喹他嗪(mequitazine)、米安色林(mianserin)、诺伯斯汀(noberastine)、敏克静(meclizine)、诺尔阿司咪唑(norastemizole)、奥洛他定(olopatadine)、哌西他嗪(picumast)、比拉明(pyrilamine)、普鲁米近(promethazine)、特非那定(terfenadine)、曲吡那敏(tripelennamine)、替美斯汀(temelastine)、异丁嗪(trimепразин)和曲普利啉(triprolidine),优选西替利嗪(cetirizine)、左西替利嗪(levocetirizine)、乙氟利嗪(efletirizine)和非索非那定(fexofenadine)。在另一实施方案中,本发明提供一种包含本发明公开化合物和H₃拮抗剂(和/或反激动剂)的联合。H₃拮抗剂的实例包括那些在W0 2004/035556和W0 2006/045416中公开的化合物。可用于与本发明公开化合物联合的其他组胺受体拮抗剂包括H₄受体拮抗剂(和/或反激动剂),例如在Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003)中公开的化合物。

[0322] 又一方面,本发明提供一种包含本发明公开化合物,与PDE4抑制剂和β₂-肾上腺素受体激动剂的联合。

[0323] 还在一方面,本发明提供一种包含本发明公开化合物,与抗胆碱能药和PDE-4抑制

剂的联合。

[0324] 以上所述的联合可以方便地制备成药物组合物来使用,因此,包括以上定义的组合与药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物代表本发明的另一个方面。

[0325] 这些联合的各化合物可以以单独的或组合的药物制剂形式顺序给药或同时给药。在一个实施例中,各化合物组分是以组合的药物制剂形式同时给药的。已知治疗剂的适合剂量易于为本领域的技术人员所理解。

[0326] 因此,另一方面,本发明提供一种药物组合物,包含本发明公开的化合物与其他治疗活性剂的联合。

[0327] 在一实施方案中,本发明提供的药物组合物包含本发明公开化合物与磷酸二酯酶4 (PDE4) 抑制剂的联合。

[0328] 在另一实施方案中,本发明提供的药物组合物包含本发明公开化合物与 β 2-肾上腺素受体激动剂的联合。

[0329] 在另一实施方案中,本发明提供的药物组合物包含本发明公开化合物与皮质类固醇的联合。

[0330] 在另一实施方案中,本发明提供的药物组合物包含本发明公开化合物与非甾体类GR激动剂的联合。

[0331] 在另一实施方案中,本发明提供的药物组合物包含本发明公开化合物与抗胆碱能药的联合。

[0332] 在又一实施方案中,本发明提供的药物组合物包含本发明公开化合物与抗组胺药的联合。

[0333] 在内科肿瘤学领域,使用不同治疗形式的联合来治疗癌症患者是常用手段。在内科肿瘤学中,加入到本发明组合物的一种或多种其它共同治疗形式可以是,例如,手术、放疗、化疗、单转导抑制剂或调节剂(例如,激酶抑制剂或调节剂)和/或单抗。

[0334] 本发明公开化合物也可以有利地用在与其他化合物的组合,或与其他治疗剂,尤其是抗增殖剂的组合中。这样的抗增殖剂包括,但不限于,芳香酶抑制剂;抗雌激素;拓扑异构酶I抑制剂;拓扑异构酶II抑制剂;微管活性剂;烷化剂;组蛋白去乙酰化酶抑制剂;诱导细胞分化过程的化合物;环氧合酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗肿瘤抗代谢药;铂化合物;靶向/降低蛋白或脂质激酶活性的化合物和其他抗血管生成的化合物;靶向、降低或抑制蛋白或脂质磷酸酯酶活性的化合物;戈那瑞林类激动剂;抗雄激素;蛋氨酸氨肽酶抑制剂;双膦酸盐;生物反应调节剂;抗增殖抗体;乙酰肝素酶抑制剂;Ras致癌亚型抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;治疗血液肿瘤的药剂;靶向、降低或抑制Flt-3活性的化合物;Hsp90抑制剂;替莫唑胺(TEMODAL[®]);和亚叶酸钙。

[0335] 本发明所用术语“芳香酶抑制剂”,是指抑制雌激素产生的化合物,即抑制底物雄烯二酮和睾酮分别转化成雌酮和雌二醇的化合物。该术语包括,但不限于:甾族化合物,尤其是阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)和福美坦(formestane);以及,特别是非甾族化合物,尤其是氨基鲁米特(aminoglutethimide)、洛太米特(roglethimide)、吡鲁米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾内酯(testolactone)、酮康唑(ketoconazole)、氟氯唑(vorozole)、法偈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole)。依西美坦可以以市售的,如商标为阿诺新[®](AROMASIN[®])的形式给药。福美

坦(formestane)可以以市售的,如商标为兰他隆[®](LENTARON[®])的形式给药。法偈唑(fadrozole)可以以市售的,如商标为AFEMA[®]的形式给药。阿那曲唑(anastrozole)可以以市售的,如商标为瑞宁得[®](ARIMIDEX[®])的形式给药。来曲唑(letrozole)可以以市售的,如商标为氟隆[®](FEMARA[®])或FEMAR[®]的形式给药。氨鲁米特(aminoglutethimide)可以以市售的,如商标为奥美定[®](ORIMETEN[®])的形式给药。本发明包括芳香酶抑制剂化疗药的组合特别用于治疗激素受体呈阳性的肿瘤,如乳腺肿瘤。

[0336] 本发明所用术语“抗雌激素”,是指在雌激素受体水平拮抗雌激素效用的化合物。该术语包括,但不限于,他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)和雷洛昔芬盐酸盐(raloxifene hydrochloride)。他莫昔芬(tamoxifen)可以以市售的,如商标为诺瓦得士[®](NOLVADEX[®])的形式给药。雷洛昔芬盐酸盐(raloxifene hydrochloride)可以以市售的,如商标为易维特[®](EVISTA[®])的形式给药。氟维司群(fulvestrant)可以以美国专利US 4,659,516中公开的剂型,或者市售的,如商标为FASLODEX[®]的形式给药。本发明包括抗雌激素化疗药的组合特别用于治疗雌激素受体呈阳性的肿瘤,如乳腺肿瘤。

[0337] 本发明所用术语“抗雄激素”是指任何能抑制雄性激素生物学作用的物质,它包括,但不限于,比卡鲁胺(bicalutamide,商品名CASODEX[®]),其剂型可以按照美国专利US 4,636,505来制备。

[0338] 本发明所用术语“戈那瑞林类激动剂”包括,但不限于,阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)和醋酸戈舍瑞林。戈舍瑞林在美国专利US 4,100,274中被公开,可以以市售的,如商标为诺雷德[®](ZOLADEX[®])的形式给药。阿巴瑞克(abarelix)可以按照美国专利US 5,843,901中公开的方法制备剂型。

[0339] 本发明所用术语“拓扑异构酶I抑制剂”,包括,但不限于拓扑替康(topotecan)、吉马替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱(camptothecin)及其类似物、9-硝基喜树碱(9-nitrocamptothecin)和大分子喜树碱共轭化合物PNU-166148(WO 99/17804中的化合物A1)。伊立替康可以以市售的,如商标为开普拓[®](CAMPTOSAR[®])的形式给药。拓扑替康可以以市售的,如商标为和美新[®](HYCAMTIN[®])的形式给药。

[0340] 本发明所用术语“拓扑异构酶II抑制剂”包括,但不限于蒽环类化合物,如多柔比星(doxorubicin),它的脂质体剂型,商品名为凯莱[®](CAELYX[®]);道诺霉素(daunorubicin);表柔比星(epirubicin);伊达比星(idarubicin);萘莫柔吡星(nemorubicin);蒽醌类米托蒽醌(mitoxantrone)和洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼毒素类依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)。依托泊苷可以以市售的,如商标为凡毕复[®](ETOPOPHOS[®])的形式给药。替尼泊苷可以以市售的,如商标为VM 26-BRISTOL[®]的形式给药。多柔比星可以以市售的,如商标为亚德里亚霉素[®](ADRIBLASTIN[®])或阿霉素[®](ADRIAMYCIN[®])的形式给药。表柔比星可以以市售的,如商标为法玛新[®](PHARMORUBICIN[®])的形式给药。伊达比星可以以市售的,如商标为善唯达[®](ZAVEDOS[®])的形式给药。米托蒽醌可以以市售的,如商标为能灭瘤[®](NOVANTRON[®])的形式给药。

[0341] 术语“微管活性剂”是指微管稳定剂,微管失稳剂和微管聚合抑制剂。其包括,但不限于紫杉烷类,如紫杉醇(paclitaxel)和多西紫杉醇(docetaxel);长春花生物碱,如长春

碱(vinblastine),尤其是硫酸长春碱,长春新碱,尤其是硫酸长春新碱和长春瑞滨(vinorelbine);discodermolides;秋水仙碱;以及埃博霉素和其衍生物,如埃博霉素B或D或其衍生物。紫杉醇可以以市售的,如商标为泰素[®](TAXOL[®])的形式给药。多西紫杉醇可以以市售的,如商标为泰帝素[®](TAXOTERE[®])的形式给药。硫酸长春碱可以以市售的,如商标为VINBLASTIN R.P.[®]的形式给药。硫酸长春新碱可以以市售的,如商标为FARMISTIN[®]的形式给药。Discodermolide可以按照美国专利US 5,010,099中公开的方法得到。还包括在WO 98/10121、美国专利6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461和WO00/31247中公开的埃博霉素类衍生物,尤其优选埃博霉素A和/或B。

[0342] 本发明所用术语“烷化剂”包括,但不限于,环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑(melphalan)或亚硝脲(nitrosourea,如BCNU或卡氮芥)。环磷酰胺可以以市售的,如商标为癌得星[®](CYCLOSTIN[®])的形式给药。异环磷酰胺可以以市售的,如商标为和乐生[®](HOLOXAN[®])的形式给药。

[0343] 术语“组蛋白去乙酰化酶抑制剂”或“HDAC抑制剂”是指抑制组蛋白去乙酰化酶,且具有抗增殖活性的化合物。其包括在WO 02/22577中公开的化合物,尤其是N-羟基-3-[4-[[2-(2-羟乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺,N-羟基-3-[4-[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺及其药学上可接受的盐。尤其包括辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)。

[0344] 术语“抗肿瘤的抗代谢药”包括,但不限于,5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)或5-FU;卡培他滨(capecitabine);吉西他滨(gemcitabine);DNA去甲基化试剂,如5-氮胞苷(5-azacytidine)和地西他滨(decitabine);甲氨蝶呤(methotrexate)和依达曲沙(edatrexate);及叶酸拮抗剂,如培美曲塞(pemetrexed)。卡培他滨可以以市售的,如商标为希罗达[®](XELODA[®])的形式给药。吉西他滨可以以市售的,如商标为健择[®](GEMZAR[®])的形式给药。本术语还包括单克隆抗体曲妥珠单抗(trastuzumab),可以以市售的,如商标为赫赛汀[®](HERCEPTIN[®])的形式给药。

[0345] 本发明所用术语“铂化合物”包括,但不限于卡铂(carboplatin)、顺-铂(cis-platin)、顺铂(cisplatin)和奥沙利铂(oxaliplatin)。卡铂可以以市售的,如商标为CARBOPLAT[®]的形式给药。奥沙利铂可以以市售的,如商标为乐沙定[®](ELOXATIN[®])的形式给药。

[0346] 本发明所用术语“靶向/降低蛋白或脂质激酶活性、或蛋白或脂质磷酸酶活性的化合物,或者其他抗血管生成的化合物”包括,但不限于,蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸抑制剂,或脂质激酶抑制剂,例如

[0347] a) 靶向,降低或抑制血小板衍生生长因子受体(PDGFR)活性的化合物;靶向、降低或抑制PDGFR活性的化合物,尤其是抑制PDGF受体的化合物包括N-苯基-2-咪啉-胺衍生物,如伊马替尼(imatinib),SU101,SU6668,GFB-111等;

[0348] b) 靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)活性的化合物;

[0349] c) 靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体-1(IGF-1R)活性的化合物;靶向、降低或抑制IGF-1R活性的化合物,尤其是抑制IGF-1受体活性的化合物包括那些在专利WO 02/092599中公开的化合物;

[0350] d) 靶向、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族活性的化合物;

- [0351] e) 靶向、降低或抑制Axl受体酪氨酸激酶家族活性的化合物；
- [0352] f) 靶向、降低或抑制c-Met受体活性的化合物；
- [0353] g) 靶向、降低或者抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶活性的化合物；
- [0354] h) 靶向、降低或者抑制C-kit受体酪氨酸激酶(PDGFR家族中的一部分)活性的化合物；靶向、降低或抑制C-kit受体酪氨酸激酶家族活性的化合物，尤其是抑制c-Kit受体的化合物，包括伊马替尼(imatinib)等；
- [0355] i) 靶向、降低或者抑制c-Abl家族及它们基因融合产物，如BCR-Abl激酶活性的化合物；靶向、降低或者抑制c-Abl家族成员及它们基因融合物的化合物包括N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，如伊马替尼、PD180970、AG957、NSC 680410、来自ParkeDavis的PD173955
- [0356] j) 靶向、降低或者抑制蛋白激酶C(PKC)和丝/苏氨酸激酶中Raf家族成员，MEK、SRC、JAK、FAK、PDK和Ras/MAPK家族成员，P1(3)激酶家族成员，或P1(3)激酶相关激酶家族成员，和/或细胞周期蛋白依赖性激酶家族(CDK)成员活性的化合物；特别是那些在美国专利US 5,093,330中公开的星形孢菌素衍生物，如米啉妥林(midostaurin)；更多的化合物实例还包括，UCN-01；沙芬戈(safingol)；BAY 43-9006；苔藓抑素1；哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(ilmofosine)；RO 318220和RO 320432；GO 6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；异喹啉化合物，如在WO 00/09495中被公开的那些；FTIs；PD184352；或QAN697(一种P13K抑制剂)；
- [0357] k) 靶向、降低或者抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物；靶向、降低或者抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物包括伊马替尼甲磺酸盐(GLEEVEC®)或酪氨酸磷酸化抑制剂；酪氨酸磷酸化抑制剂优选低分子量(Mr<1500)化合物，或其药学上可接受的盐，尤其选自苄烯丙二腈类或S-芳基本丙二腈类或双底物喹啉类的化合物，更进一步选自酪氨酸磷酸化抑制剂A23/RG-50810，AG 99，酪氨酸磷酸化抑制剂AG 213，酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1748，酪氨酸磷酸化抑制剂AG 490，酪氨酸磷酸化抑制剂B44，酪氨酸磷酸化抑制剂B44(+)对映体，酪氨酸磷酸化抑制剂AG 555，AG 494，酪氨酸磷酸化抑制剂AG 556，AG957和adaphostin(4-[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基)-苯甲酸金刚烷酯、NSC 680410、adaphostin)；和
- [0358] l) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶中表皮生长因子受体家族(EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4的均或杂二聚体)活性的化合物；靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族的化合物尤其是指能抑制EGF受体家族成员(如EGF受体、ErbB2、ErbB3、ErbB4，或可以与EGF或EGF相关配体结合的物质)的化合物，蛋白或抗体，特别是在下列文献中被概括或具体公开的化合物、蛋白或单抗：WO 97/02266(如实施例39)，EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、US 5,747,498、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688和WO 97/38983，WO 96/30347(如CP 358774)，WO 96/33980(如化合物ZD 1839)，WO 95/03283(如化合物ZM105180)，曲妥珠单抗(赫赛汀)，西妥昔单抗，易瑞沙，特罗凯，OSI-774，CI-1033，EKB-569，GW-2016，E1.1，E2.4，E2.5，E6.2，E6.4，E2.11，E6.3，E7.6.3，以及在WO 03/013541中被公开的7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物。
- [0359] 此外，抗血管生成化合物包括具有其他活性机制(例如，与蛋白或脂质激酶抑制不相关)的化合物，例如沙利度胺(THALOMID®)和TNP-470。
- [0360] 靶向、降低或抑制蛋白或脂质激酶活性的化合物是磷酸酶-1抑制剂，磷酸酶2A抑

制剂,PTEN抑制剂或CDC25抑制剂,例如冈田酸或其衍生物。

[0361] 诱导细胞分化过程的化合物为维甲酸, α -, γ -或 δ -生育酚, α -, γ -或 δ -生育三烯酚。

[0362] 本发明所用术语“环氧合酶抑制剂”包括,但不限于,Co_x-2抑制剂,5-烷基取代的2-芳氨基苯乙酸和其衍生物,如塞来考昔(CELEBREX[®])、罗非考昔(VIOXX[®])、艾托考昔、伐地考昔,或者5-烷基-2-芳氨基苯乙酸,如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸或芦米考昔

[0363] 本发明所用术语“双膦酸盐”包括,但不限于,依替膦酸、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。依替膦酸可以以市售的,如商品名为帝罗奈[®](DIDRONEL[®])的形式给药。氯膦酸可以以市售的,如商品名为骨膦[®](BONEFOS[®])的形式给药。替鲁膦酸可以以市售的,如商品名为SKELID[®]的形式给药;帕米膦酸(Pamidronic acid)可以以市售的,如商品名为阿可达[™](AREDIA[™])的形式给药;阿仑膦酸可以以市售的,如商品名为福善美[®](FOSAMAX[®])的形式给药;伊班膦酸可以以市售的,如商品名为邦罗力[®](BONDRANAT[®])的形式给药;利塞膦酸可以以市售的,如商品名为安妥良[®](ACTONEL[®])的形式给药;唑来膦酸可以以市售的,如商品名为泽泰[®](ZOMETA[®])的形式给药。

[0364] 术语“mTOR抑制剂”是指抑制哺乳动物雷帕霉素(mTOR)靶蛋白,具有抗增殖活性的化合物,例如西罗莫司(sirolimus,RAPAMUNE[®]),依维莫司(CERTICAN[™]),CCI-779和ABT578。

[0365] 本发明所用术语“乙酰肝素酶抑制剂”是指,靶向、降低或抑制乙酰硫酸肝素降解的化合物。本术语包括,但不限PI-88。

[0366] 本发明所用术语“生物反应调节剂”是指淋巴因子或干扰素,例如干扰素 γ 。

[0367] 本发明所用术语“Ras致癌亚型(如H-Ras、K-Ras或N-Ras)抑制剂”是指靶向、降低或抑制Ras致癌活性的化合物,例如“法尼基转移酶抑制剂”,如L-744832、DK8G557或R115777(Zarnestra)。

[0368] 本发明所用术语“端粒酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物尤其是指抑制端粒酶受体的化合物,例如端粒霉素。

[0369] 本发明所用术语“蛋氨酸氨肽酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制蛋氨酸氨肽酶活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋氨酸氨肽酶活性的化合物包括bengamide或其衍生物。

[0370] 本发明所用术语“蛋白酶体抑制剂”是指靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物包括PS-341和MLN 341。

[0371] 本发明所用术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或“MMP inhibitor”包括,但不限于,胶原蛋白肽类和非肽类抑制剂,四环素衍生物,如氧肟酸肽类抑制剂巴马司他(batimastat)和它的口服生物等效同系物马立马司他(marimastat、BB-2516),普马司他(prinomastat、AG3340),美他司他(metastat、NSC 683551),BMS-279251,BAY 12-9566,TAA211,MMI270B或AAJ996。

[0372] 本发明所用术语“用来治疗血液肿瘤的试剂”包括,但不限于,FMS-样酪氨酸激酶抑制剂。靶向、降低或抑制FMS-样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)活性的化合物;干扰素,1- β -D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)和bisulfan;和ALK抑制剂,如靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物。

[0373] 靶向、降低或抑制FMS-样酪氨酸激酶受体(F1t-3R)的化合物尤其指抑制F1t-3受体激酶家族成员的化合物,蛋白或抗体,例如PKC412,米哌妥林(midostaurin),星形孢菌素衍生物,SU11248和MLN518。

[0374] 本发明所用术语“HSP90抑制剂”包括,但不限于靶向、降低或抑制HSP90的内源性ATP酶活性的化合物;通过泛素蛋白体酶途径降解、靶向、降低或抑制HSP90受体蛋白的化合物。靶向、降低或抑制HSP90的内源性ATP酶活性的化合物尤其是指抑制HSP90的内源性ATP酶活性的化合物,蛋白或抗体,例如,17-烯丙基氨基,17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG),其他格尔德霉素相关的化合物,赤壳菌素和HDAC抑制剂。

[0375] 本发明所用术语“抗增殖抗体”包括,但不限于,曲妥珠单抗(HERCEPTIN™),曲妥珠单抗-DM1,厄洛替尼(TARCEVA™),贝伐单抗(AVASTIN™),利妥昔单抗(RITUXAN®),PR064553(anti-CD40)和2C4抗体。抗体意指完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少2个完整的抗体形成的多特异性抗体和抗体片段(只要他们具有期望的生物活性)。对于急性髓细胞样白血病(AML)的治疗来讲,可以将本发明公开化合物与标准的白血病疗法联合使用,尤其是与用于AML治疗的疗法联合使用。具体来讲,可以将本发明公开化合物与例如法呢基转移酶抑制剂和/或其他用于AML治疗的药物如柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂和PKC412联合给药。

[0376] 本发明公开的化合物也可以有利地用在与其他化合物的组合、或与其他治疗剂的组合中,尤其是其他抗疟剂。这样的抗疟剂包括,但不限于氯胍(proguanil)、氯丙胍(chlorproguanil)、甲氧苄啶(trimethoprim)、氯喹(chloroquine)、甲氟喹(mefloquine)、本苄醇(lumefantrine)、阿托伐醌(atovaquone)、乙胺嘧啶-磺胺(pyrimethamine-sulfadoxine)、乙胺嘧啶-氯苯(pyrimethamine-dapsone)、卤泛群(halofantrine)、奎宁(quinine)、奎尼丁(quinidine)、阿莫地喹(amodiaquine)、阿莫吡喹(amopyroquine)、磺胺类药物、青蒿素、阿替夫林(arteflene)、蒿甲醚、青蒿琥酯、伯氨喹、吸入NO、L-精氨酸、二丙烯三胺NONO酯(NO donor)、罗格列酮(PPAR γ 激动剂)、活性炭、促红细胞生成素、左旋咪唑、和咯萘啶。

[0377] 本发明公开的化合物也可以有利地用于与其他化合物的组合、或其他治疗剂的组合中,例如治疗利什曼病、锥虫病、弓形体病和脑囊虫病的其他治疗剂。这样的药剂包括,但不限于硫酸氯喹、阿托伐醌-氯胍、蒿甲醚-本苄醇、硫酸奎宁、青蒿琥酯、奎宁、强力霉素(doxycycline)、克林霉素(clindamycin)、葡甲胺锑(meglumine antimoniate)、葡萄糖酸锑钠(sodium stibogluconate)、米替福新(miltefosine)、酮康唑(ketoconazole)、喷他脒(pentamidine)、两性霉素B(AmB)、AmB脂质体、巴龙霉素(paromomycine)、依氟鸟氨酸(eflornithine)、硝呋莫司(nifurtimox)、苏拉明(suramin)、美拉唑醇(melarsoprol)、泼尼松龙(prednisolone)、苯并咪唑、磺胺嘧啶、乙胺嘧啶、增效磺胺甲基异恶唑、新诺明、阿奇霉素(azitromycin)、阿托伐醌、地塞米松、吡喹酮、阿苯达唑(albendazole)、 β -内酰胺、氟喹诺酮类药物、大环内酯类药物、氨基糖苷类药物、磺胺嘧啶和乙胺嘧啶。

[0378] 由代号、通用名或商品名所确定的活性成分的结构及其制备可以从标准著作“The Merck Index (默克索引)”的现行版本(例如M. J. O’Neil等人编,‘The Merck Index’,第13版,Merck Research Laboratories,2001)或者从数据库(例如Patents International(例如IMS World Publications))中获知。

[0379] 以上所述的、可以与本发明公开化合物组合使用的化合物,可以由本领域技术人员,按照上述文献所记载的方法制备和给药。

[0380] 本发明公开的化合物还可以与治疗过程联合,提高疗效。例如,给予激素治疗或者特殊的放射治疗。本发明公开的化合物尤其被用作放射增敏剂,特别用于对那些放射治疗敏感性弱地肿瘤治疗。

[0381] “联合”表示在单个剂量单位形式中的固定联合或用于联合给药的部分的药盒,其中本发明公开的化合物和联合伴侣可以在同一时间独立施用或者可以在一定的时间间隔内分别施用,特别是使联合伴侣表现出合作、例如协同作用。如本文所用的术语“共同给药”或“联合给药”等意欲囊括将所选的联合伴侣施用于需要其的单个个体(例如患者),并且意欲包括其中物质不必通过相同给药途径或同时给药的治疗方案。如本文所用的术语“药物联合”表示将一种以上活性成分混合或联合所得到的产品,并且既包括活性成分的固定联合也包括非固定联合。术语“固定联合”表示活性成分如本发明公开的化合物,和联合伴侣以单一实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定联合”表示活性成分如本发明公开的化合物,和联合伴侣均作为单独实体同时、共同或无特定时间限制地先后对患者给药,其中该给药方式在患者体内提供了两种化合物的治疗有效水平。后者还适用于鸡尾酒疗法,例如施用三种或更多种活性成分。

[0382] 治疗方法

[0383] 在一实施方案中,本发明公开的治疗方法包括对有需要的患者给予安全有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物。本发明公开的各实施方案包括通过对有需要的患者给予安全有效量的本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物,来治疗上面所提到疾病的方法。

[0384] 在一实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以通过任何适合的给药途径来给药,包括全身给药和局部给药。全身给药包括口服给药、胃肠外给药、透皮给药和直肠给药。典型的胃肠外给药是指通过注射或输注给药,包括静脉内、肌肉和皮下注射或输注给药。局部给药包括施用于皮肤以及眼内、耳、阴道内、吸入和鼻内给药。在一个实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以是口服给药。在另一实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以是吸入给药。还有一实施例中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以是经鼻内给药。

[0385] 在一实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以一次性给药,或者根据给药方案,在指定时间段内,在不同的时间间隔给药若干次。例如,每天给药一次、两次、三次或四次。在一实施方案中,每天给药一次。在又一实施方案中,每天给药两次。可以给药直至达到想要的治疗效果或无限期地维持想要的治疗效果。本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物的合适给药方案取决于该化合物的药代动力学性质,例如稀释、分布和半衰期,这些可以由技术人员测定。此外,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物的合适给药方案,包括实施该方案的持续时间,取决于被治疗的疾病,被治疗疾病的严重程度、被治疗患者的年龄和身体状况、被治疗患者的医疗史、同时疗法的性质、想要的治疗效果等在技术人员知识和经验范围内的因素。这样的技术人员还应该理解,对于个体患者对给药方案的反应,或随着时间推移个体患者需要变

化时,可要求调整事宜的给药方案。

[0386] 本发明公开化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时,或在其之前或之后给药。本发明化合物可以与其他治疗剂通过相同或不同给药途径分别给药,或与之以同一药物组合物形式给药。

[0387] 对于约50-70kg的个体,本发明公开药物组合物和联合物可以是含有约1-1000mg、或约1-500mg、或约1-250mg、或约1-150mg、或约0.5-100mg、或约1-50mg活性成分的单位剂量形式。化合物、药物组合物或其联合物的治疗有效量是取决于个体的物种、体重、年龄及个体情况、被治疗的疾病(disorder)或疾病(disease)或其严重程度。具备常用技能的医师、临床医师或兽医可以容易决定预防、治疗或抑制疾病(disorder)或疾病(disease)发展过程中所需各活性成分的有效量。

[0388] 以上所引用的剂量特性已在采用有利的哺乳动物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或其离体器官、组织及标本的体外及体内试验中证实。本发明公开化合物以溶液,例如水溶液形式在体外使用,也可以例如悬浮液或水溶液形式在体内的肠内,胃肠外,尤其是静脉内使用。

[0389] 在一实施方案中,本发明公开化合物的治疗有效剂量为每天约0.1mg至约2,000mg。其药物组合物应当提供约0.1mg至约2,000mg剂量的该化合物。在一特定实施方案中,制备的药物剂量单位形式能提供约1mg至约2,000mg,约10mg至约1,000mg,约20mg至约500mg,或约25mg至约250mg的主要活性成分或每剂量单位形式中各主要成分的组合。在一特定实施方案中,制备的药物剂量单位形式能提供约10mg,20mg,25mg,50mg,100mg,250mg,500mg,1000mg或2000mg主要活性成分。

[0390] 此外,本发明公开的化合物可以以前药形式给药。在本发明中,本发明公开化合物的“前药”是对患者给药时,最终能在体内释放出本发明公开化合物的功能性衍生物。以前药形式给予本发明公开的化合物时,本领域技术人员可实施下列方式中的一种及以上:(a) 变更化合物的体内起效时间;(b) 变更化合物的体内作用持续时间;(c) 变更化合物的体内输送或分布;(d) 变更化合物的体内溶解度;及(e) 克服化合物所面临的副作用或其他难点。用于制备前药的典型的功能性衍生物,包含在体内以化学方式或酶的方式裂解的化合物的变体。包含制备磷酸盐、酰胺、酯、硫代酯、碳酸盐及氨基甲酸盐的这些变体对本领域技术人员来讲是众所周知的。

[0391] 一般合成步骤

[0392] 为描述本发明,以下列出了实施例。但需要理解,本发明不限于这些实施例,只是提供实践本发明的方法。

[0393] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0394] 所属领域的专业人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0395] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,天津市福晨化学试剂厂,武汉鑫华远科技发展有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0396] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0397] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0398] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。

[0399] ^1H NMR谱使用Bruker 400MHz或600MHz核磁共振谱仪记录。 ^1H NMR谱以 CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CD_3OD 或丙酮- d_6 为溶剂(以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.26ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰)、d(doublet,双峰)、t(triplet,三重峰)、m(multiplet,多重峰)、br(broadened,宽峰)、dd(doublet of doublets,双二重峰)、dt(doublet of triplets,双三重峰)。偶合常数,用赫兹(Hz)表示。

[0400] 低分辨率质谱(MS)数据的测定条件是:Agilent 6120四级杆HPLC-M(柱子型号:Zorbax SB-C18,2.1x 30mm,3.5微米,6min,流速为0.6mL/min。流动相:5%-95%(含0.1%甲酸的 CH_3CN) 在(含0.1%甲酸的 H_2O)中的比例),采用电喷雾电离(ESI),在210nm/254nm下,用UV检测。

[0401] 纯的化合物的使用Agilent 1260pre-HPLC或Calesep pump 250pre-HPLC(柱子型号:NOVASEP50/80mm DAC),在210nm/254nm用UV检测。

[0402] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0403] AcOH、HOAc、 CH_3COOH 乙酸

[0404] Ac_2O 乙酸酐

[0405] ACN, MeCN, CH_3CN 乙腈

[0406] Boc_2O 二碳酸二叔丁酯

[0407] BOC、Boc 叔丁氧基羰基

[0408] n-BuOH 正丁醇

[0409] Cbz-Cl 氯甲酸苄酯

[0410] CH_2Cl_2 、DCM 二氯甲烷

[0411] CDCl_3 氘代氯仿

[0412] DIEA、DIPEA、i- Pr_2NEt 二异丙基乙基胺

[0413] DMF 二甲基甲酰胺

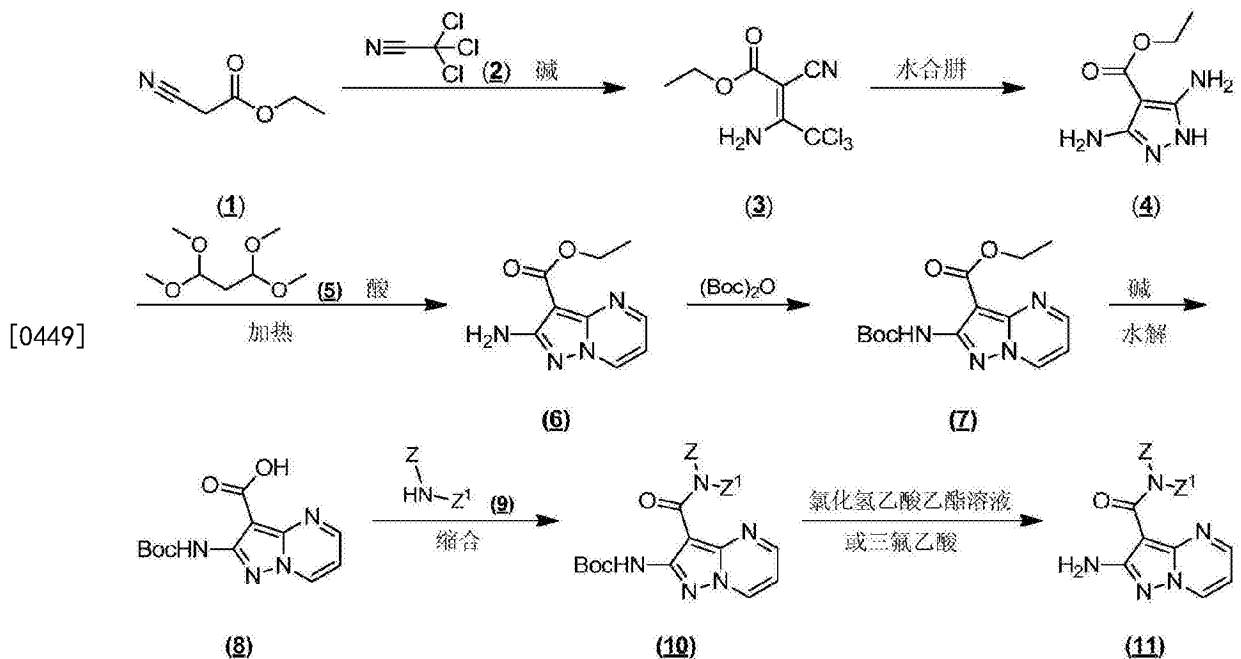
[0414] DMAP 4-二甲氨基吡啶

[0415] DMSO 二甲基亚砷

[0416] EDC, EDCI 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐

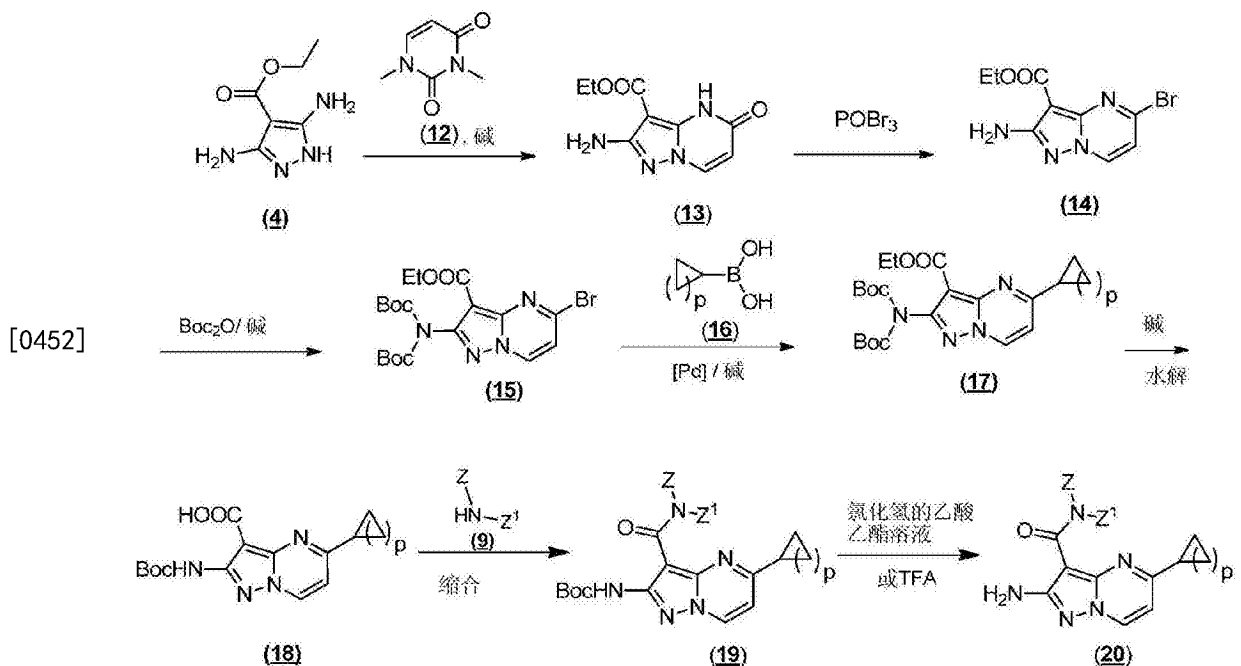
[0417] EDTA 乙二胺四乙酸

- [0418] EtOAc、EA 乙酸乙酯
- [0419] g 克
- [0420] h 小时
- [0421] HATU 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸酯
- [0422] HCl 盐酸
- [0423] HOAT 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- [0424] HBTU 苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
- [0425] HATU 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯
- [0426] K₃PO₄ 磷酸钾
- [0427] KOH 氢氧化钾
- [0428] LiOH 氢氧化锂
- [0429] mL、ml 毫升
- [0430] MeOH 甲醇
- [0431] M mol/L
- [0432] NaHCO₃ 碳酸氢钠
- [0433] NH₄Cl 氯化铵
- [0434] Na₂CO₃ 碳酸钠
- [0435] Na₂SO₄ 硫酸钠
- [0436] NaOH 氢氧化钠
- [0437] Pd/C 钯/碳
- [0438] Pd(OH)₂ 氢氧化钯
- [0439] PE 石油醚(60-90℃)
- [0440] POBr₃ 氧溴化磷
- [0441] POCl₃ 三氯氧磷
- [0442] PdCl₂(dppf)·DCM, PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物
- [0443] RT、rt、r.t. 室温
- [0444] Rt 保留时间
- [0445] TFA 三氟乙酸
- [0446] TEA, Et₃N 三乙胺
- [0447] 制备本发明公开化合物的典型合成步骤如下面的合成方案1~5所示。除非另外说明,各Z和Z¹具有如本发明所述的定义。p是1、2或3。
- [0448] 合成方案1:



[0450] 具有如式(11)所示的本发明公开化合物可以通过合成方案1描述的一般合成方法制备得到,具体步骤可参考实施例。合成方案1中,2-氰基乙酸乙酯(1)首先与2,2,2-三氯乙腈(2)在碱,如三乙胺的作用下,生成化合物(3)。化合物(3)用水合肼处理后,得到化合物(4)。之后,化合物(4)和化合物(5)在酸性条件下发生环合反应,生成化合物(6),该反应的适合温度范围在50℃~200℃之间。化合物(6)和(Boc)₂O在碱,如碳酸钠、碳酸氢钠或三乙胺的存在下,反应得到N-保护的化合物(7)。水解化合物(7)中的酯基,得到羧酸化合物(8)。将化合物(8)与化合物(9)缩合,生成化合物(10)。最后,在酸性条件下,如三氟乙酸的二氯甲烷溶液,氯化氢的乙酸乙酯溶液,脱去化合物(10)中的Boc保护基,得到激酶抑制剂(11)。

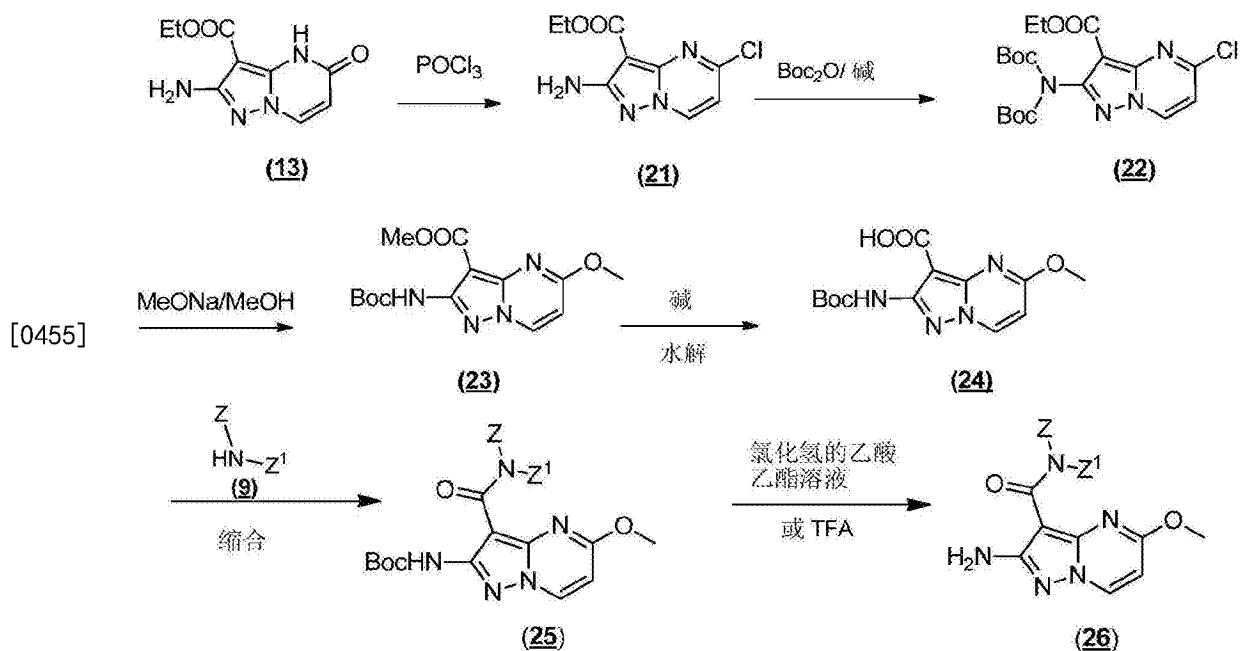
[0451] 合成方案2:



[0453] 具有如式(20)所示的本发明公开化合物可以通过合成方案2描述的一般合成方法

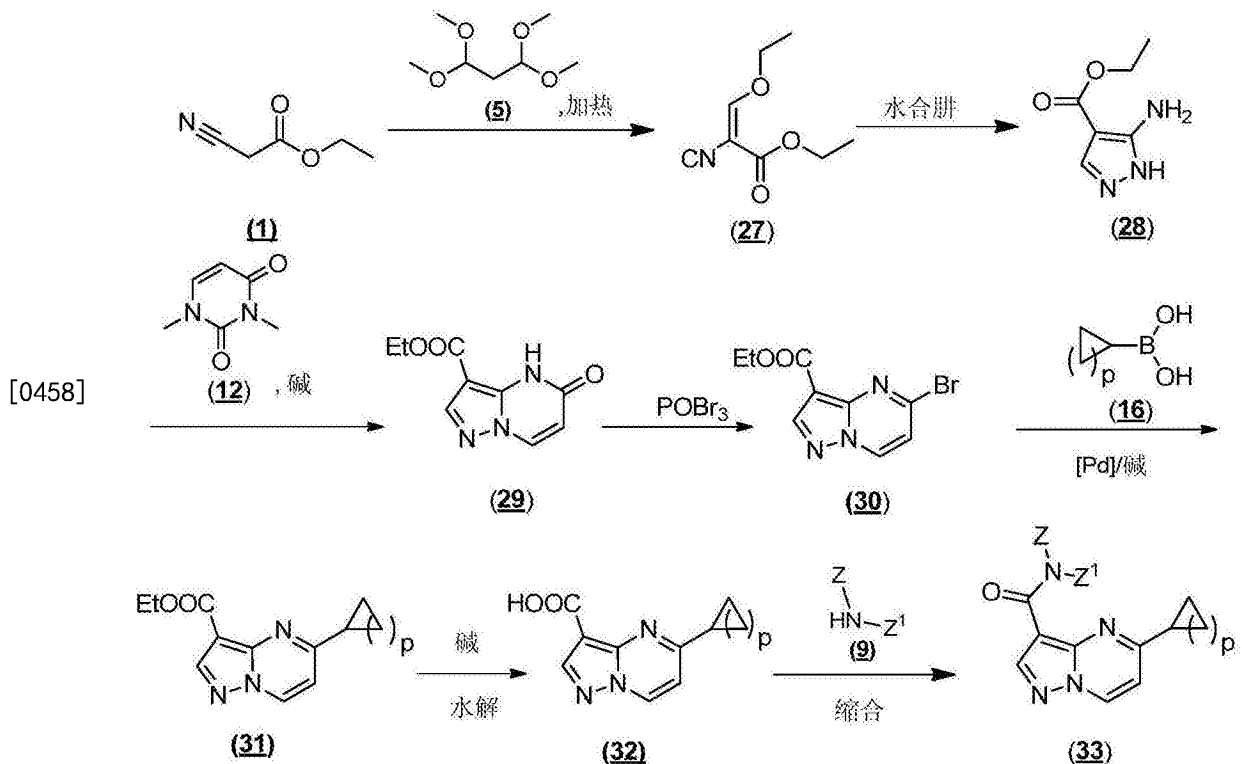
制备得到,具体步骤可参考实施例。合成方案2中,取代的唑化合物(4)与1,3-二甲基尿嘧啶(12)在碱性条件下缩合生成化合物(13)。化合物(13)经 POBr_3 卤化得到氨基唑类化合物(14),化合物(14)和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 在碱,如碳酸钠、DMAP或三乙胺的存在下,反应得到N-保护的化合物(15)。化合物(15)与硼酸化合物(16)在合适的Pd催化剂,如 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ·DCM作用下,发生偶联反应,生成化合物(17)。碱性条件下,水解化合物(17)中的酯基,得到羧酸化合物(18),将化合物(18)与化合物(9)缩合,生成化合物(19)。最后,在酸性条件下,如三氟乙酸的二氯甲烷溶液或氯化氢的乙酸乙酯溶液,脱去化合物(19)中的Boc保护基,得到激酶抑制剂(20)。

[0454] 合成方案3:



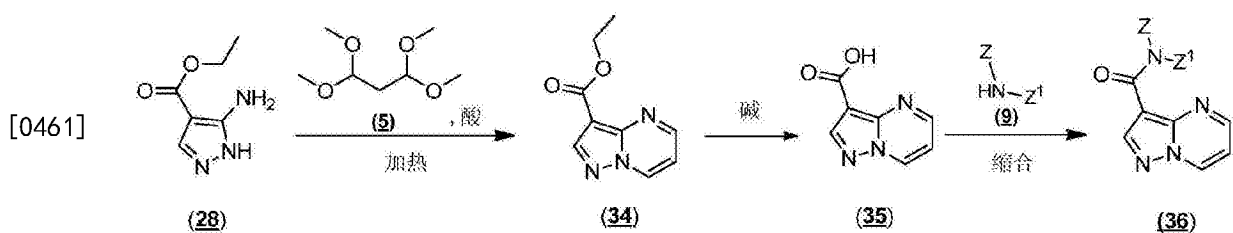
[0456] 具有如式(26)所示的本发明公开化合物可以通过合成方案3描述的一般合成方法制备得到,具体步骤可参考实施例。合成方案3中,化合物(13)经 POCl_3 卤化得到氨基唑类化合物(21),化合物(21)和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 在碱,如碳酸钠、DMAP或三乙胺的存在下,反应得到N-保护的化合物(22)。化合物(22)在甲醇溶剂中与甲醇钠反应生成化合物(23)。碱性条件下,水解化合物(23)中的酯基,得到羧酸化合物(24),将化合物(24)与化合物(9)缩合,生成化合物(25)。最后,在酸性条件下,如三氟乙酸的二氯甲烷溶液,氯化氢的乙酸乙酯溶液,脱去化合物(25)中的Boc保护基,得到激酶抑制剂(26)。

[0457] 合成方案4:



[0459] 具有如式(33)所示的本发明公开化合物可以通过合成方案4描述的一般合成方法制备得到,具体步骤可参考实施例。合成方案4中,2-氰基乙酸乙酯(1)首先与1,1,3,3-四甲氧基丙烷(5)在升温条件下反应生成(Z)-2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯(27),化合物(27)在水和醇中与肼反应,得到唑类化合物(28),唑类化合物(28)与1,3-二甲基尿嘧啶(12)在碱性条件下缩合生成化合物(29)。化合物(29)经POBr₃卤化得到氨基唑类化合物(30),化合物(30)与硼酸化合物(16)在合适的Pd催化剂,如PdCl₂(dppf).DCM作用下,发生偶联反应,生成化合物(31)。碱性条件下,水解化合物(31)中的酯基,得到羧酸化合物(32),将化合物(32)与化合物(9)缩合,得到激酶抑制剂(33)。

[0460] 合成方案5:

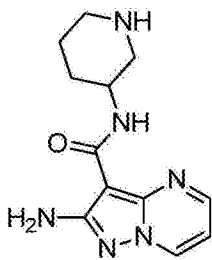


[0462] 具有如式(36)所示的本发明公开化合物可以通过合成方案5描述的一般合成方法制备得到,具体步骤可参考实施例。合成方案5中,化合物(28)和化合物(5)在酸性条件下发生环合反应,生成化合物(34),碱性条件下,水解化合物(34)中的酯基,得到羧酸化合物(35),将化合物(35)与化合物(9)缩合,得到激酶抑制剂(36)。

实施例

[0463] 实施例1 2-氨基-N-(哌啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0464]

[0465] 步骤1) (Z)-3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基-2-烯丁酸乙酯

[0466] 向丙二酸乙酯腈 (41.22g, 364.41mmol) 和 2,2,2-三氯乙腈 (100.00g, 692.58mmol) 的乙醇 (120mL) 溶液中加入三乙胺 (2.00g, 19.76mmol), 反应液降温至 0℃, 搅拌 2 小时后, 升温至室温, 并减压浓缩。将所得残留物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 所得混合液用硅胶垫过滤, 并用二氯甲烷 (1L) 冲洗, 合并的滤液经减压浓缩, 得到标题化合物为淡黄色固体 (82.34g, 87.7%)。

[0467] MS (ESI, pos. ion) m/z : 257.0 $[M+H]^+$;

[0468] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.22 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.33 (q, $J=7.12\text{Hz}$, 2H), 1.38 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H)。

[0469] 步骤2) 3,5-二氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0470] 向 (Z)-3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基-2-烯丁酸乙酯 (82.34g, 319.77mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (250mL) 溶液中加入水合肼的水溶液 (50% [w/w], 46.08g, 718.88mmol), 所得反应液在 100℃ 下搅拌 2 小时后, 减压浓缩。将所得残留物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 所得混合液静置过夜。过滤, 收集固体, 并用二氯甲烷 (50mL x 3) 洗涤, 得到标题化合物为淡黄色固体 (40.40g, 74.2%)。

[0471] MS (ESI, pos. ion) m/z : 171.0 $[M+H]^+$;

[0472] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 5.35 (s, 4H), 4.14 (q, $J=7.12\text{Hz}$, 2H), 1.24 (t, $J=7.12\text{Hz}$, 3H)。

[0473] 步骤3) 2-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0474] 向 3,5-二氨基-1-氢-吡唑-4-甲酸乙酯 (5.00g, 29.38mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 ((80mL) 溶液中加入 1,1,3,3-四甲氧基丙烷 (14.50mL, 88.15mmol) 和醋酸 (0.34mL, 5.88mmol)。反应液在 100℃ 下搅拌 14 小时后, 减压浓缩。将所得残液分散在二氯甲烷 (50mL) 和水 (50mL) 的混合体系中, 分出有机相, 并将水相用二氯甲烷 (100mL x 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100mL x 3) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (NH_3 的甲醇溶液 (7M) / 二氯甲烷 (v/v) = 1/100) 纯化, 得到标题化合物为淡黄色固体 (3.52g, 58.1%)。

[0475] MS (ESI, pos. ion) m/z : 207.1 $[M+H]^+$;

[0476] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.60 (dd, $J=4.40\text{Hz}, 1.76\text{Hz}$, 1H), 8.46 (dd, $J=6.76\text{Hz}, 1.76\text{Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J=6.72\text{Hz}, 4.40\text{Hz}$, 1H), 4.50 (q, $J=7.08\text{Hz}$, 2H), 1.47 (t, $J=7.08\text{Hz}$, 3H)。

[0477] 步骤4) 2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0478] 将 2-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (1.60g, 7.76mmol)、4-二甲氨基吡啶 (0.19g, 1.55mmol) 以及三乙胺 (3.25mL, 23.28mmol) 溶解在二氯甲烷 (15mL) 中, 并向其中加

入二碳酸二叔丁基酯 (3.30mL, 15.52mmol)。所得反应液室温搅拌3小时后,减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析(100%二氯甲烷)纯化,得到标题化合物为黄色固体(1.24g, 52.1%)。

[0479] MS (ESI, pos. ion) m/z: 251.0 [(M-C₄H₈) +H]⁺;

[0480] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.87 (dd, J=4.20Hz, 1.80Hz, 1H), 8.73 (dd, J=7.00Hz, 1.84Hz, 1H), 7.16 (dd, J=6.96Hz, 4.16Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.04Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (t, J=7.12Hz, 3H)。

[0481] 步骤5) 2-(叔丁氧羰基)氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

[0482] 向2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.24g, 4.05mmol)的乙醇(75mL)溶液中加入氢氧化锂水溶液(10% [w/w], 20mL, 83.30mmol)。反应液在80℃搅拌过夜后,冷却至室温,并用柠檬酸水溶液(10% [w/w], 75mL)淬灭。将反应混合物减压浓缩,所得残液分散在乙酸乙酯(50mL)和饱和的柠檬酸水溶液(50mL)中。分出有机相,水相用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。合并的有机相经饱和食盐水(100mL x 3)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到标题化合物为淡黄色固体(0.91g, 80.5%)。

[0483] MS (ESI, pos. ion) m/z: 223.2 [(M-C₄H₈) +H]⁺;

[0484] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.99 (s, 1H), 8.85 (dd, J=6.84Hz, 1.64Hz, 1H), 8.67 (dd, J=4.40Hz, 1.64Hz, 1H), 7.07 (dd, J=6.84Hz, 4.40Hz, 1H), 1.59 (s, 9H)。

[0485] 步骤6) 3-(2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0486] 将2-(叔丁氧羰基)氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(200mg, 0.72mmol)和4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(144mg, 0.72mmol)溶解在二氯甲烷(8mL)中,接着加入HATU(334mg, 0.88mmol)和三乙胺(0.2mL, 1.44mmol)。所得反应液室温搅拌过夜后,加水(30mL)淬灭,将反应混合液用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100mL x 3)洗,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/2)纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(300mg, 90.5%)。

[0487] MS (ESI, pos. ion) m/z: 461.0 [M+H]⁺;

[0488] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.89 (s, 1H), 8.77 (dd, J=6.8, 1.5Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.92 (dd, J=6.6, 4.4Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.63 (m, 4H), 1.98 (s, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.56 (s, 10H)。

[0489] 步骤7) 2-氨基-N-(哌啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0490] 向3-(2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.65mmol)的二氯甲烷溶液中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(4M, 10mL, 40mmol)。反应液室温搅拌过夜后,减压浓缩。将残留物溶解在水(30mL)中,所得混合物用饱和碳酸钠水溶液调节至pH=10,之后用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析(胺的甲醇溶液(7M)/甲醇/二氯甲烷(v/v/v)=2/100/800)纯化,得到标题化合物为米黄色固体(170mg, 100%)。

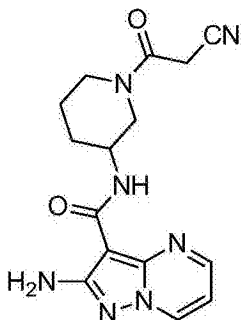
[0491] MS (ESI, pos. ion) m/z: 261.1 [M+H]⁺;

[0492] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) 8.90 (dd, J=6.7, 1.6Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.4, 1.6Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.97 (dd, J=6.7, 4.5Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.99 (dd, J=11.5, 2.8Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.83

(br.s, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.48 (m, 2H)。

[0493] 实施例2 2-氨基-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0494]



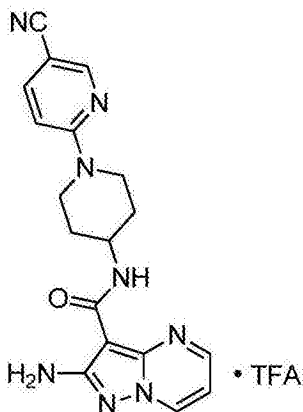
[0495] 将2-氨基-N-(哌啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (0.14g, 0.55mmol) 和2-氰基乙酸 (52mg, 0.60mmol) 溶解在二氯甲烷 (3mL) 中, 并向其中加入HATU (0.26g, 0.66mmol) 和三乙胺 (0.11g, 1.09mmol)。反应液在室温下搅拌过夜后, 用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 再依次用水 (20mLx2) 和饱和盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 30/1) 纯化, 得到标题化合物为淡黄色固体 (52mg, 28%)。

[0496] MS (ESI, pos. ion) m/z: 328.0 [M+H]⁺;

[0497] ¹H NMR (600MHz, DMSO) : δ (ppm) 8.95-8.89 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.79-7.73 (t, J = 4.5Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.51 (d, J = 6.7Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.50 (m, 1H)。

[0498] 实施例3 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐

[0499]



[0500] 步骤1) (1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0501] 将4-叔丁氧羰基氨基哌啶 (3.00g, 15.00mmol)、6-氯-3-氰基吡啶 (2.08g, 15.00mmol) 和Na₂CO₃ (3.20g, 30.19mmol) 溶解在DMF (40mL) 中, 反应液在90℃下搅拌4小时。反应结束后, 冷却至室温, 加入水 (120mL), 并用乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (300mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 所得残留物经石油醚/乙酸乙酯 (10/1 (v/v), 80mL) 冲洗, 得到标题化合物为白色固体 (4.50g, 99%)。

[0502] MS (ESI, pos. ion) m/z: 247.0 [(M-C₄H₈) +H]⁺;

[0503] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.40 (d, J = 2.36Hz, 1H), 7.62-7.59 (dd, J = 2.36Hz,

9.08Hz, 1H), 6.63 (d, J=9.08Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.43-1.37 (m, 2H)。

[0504] 步骤2) 6-(4-氨基哌啶-1-基) 氰基吡啶盐酸盐

[0505] 将(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(4.00g, 13.23mmol)溶解在二氯甲烷(20mL)中,并在0℃下逐滴加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(3.5M, 4mL),滴加时间为5分钟,反应液移至室温并搅拌过夜后,经减压浓缩,得到标题化合物为白色固体(3.13g, 99%)。

[0506] MS (ESI, pos. ion) m/z: 203.0 [M+H]⁺。

[0507] 步骤3) (3-((1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酰基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0508] 将2-(叔丁氧羰基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(0.10g, 0.36mmol)溶解在二氯甲烷(5.0mL)中,向其中加入6-(4-氨基哌啶-1-基)氰基吡啶盐酸盐(99mg, 0.41mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(0.16g, 0.43mmol)和三乙胺(0.06mL, 0.43mmol),所得混合物在室温下搅拌过夜后,减压浓缩,所得残渣经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/2)纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(0.11g, 66%)。

[0509] MS (ESI, pos. ion) m/z: 463.4 [M+H]⁺;

[0510] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ9.81 (s, 1H), 8.78 (d, J=6.7Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.94 (dd, J=6.7, 4.3Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)。

[0511] 步骤4) 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐

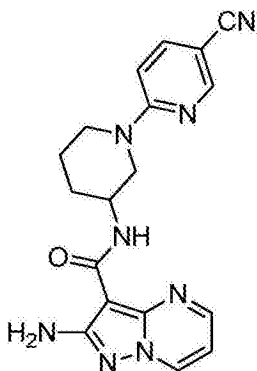
[0512] 将(3-((1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酰基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.11g, 0.24mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中,并向其中加入三氟乙酸(3.0mL),混合物在室温下搅拌过夜后,减压浓缩,得到的残留物用甲醇(2mL)和二氯甲烷(3mL)混悬,并剧烈搅拌15分钟,然后过滤,收集的固体经真空干燥,得到标题化合物为灰色固体(28mg, 25%)。

[0513] MS (ESI, pos. ion) m/z: 363.3 [M+H]⁺;

[0514] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ8.90 (dd, J=6.7, 1.5Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.47 (dd, J=4.5, 1.5Hz, 1H), 7.85 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.48 (m, 2H)。

[0515] 实施例4 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0516]

[0517] 步骤1) (1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0518] 将叔丁氧羰基氨基哌啶 (1.23g, 6.14mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (20.0mL) 中,并向其中加入6-氯-3-氰基吡啶 (0.85g, 6.14mmol) 和碳酸钠 (1.30g, 12.28mmol), 反应液在室温下搅拌10小时后,用水 (50mL) 稀释,再用乙酸乙酯 (50mLx4) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50mLx2) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,所得的残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3) 纯化,得到标题化合物为白色固体 (1.79g, 96%)。

[0519] MS (ESI, pos. ion) m/z: 303.2 [M+H]⁺;

[0520] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.40 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.0, 2.3Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

[0521] 步骤2) 6-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氰基吡啶

[0522] 将(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.79g, 5.92mmol) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中,并向其中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液 (6.0mL, 18mmol, 3.0M), 反应液在室温下搅拌过夜后,减压浓缩,所得残留物用水 (20mL) 稀释,并用二氯甲烷 (30mLx2) 萃取,分出的有机层弃去,水相用饱和碳酸钠水溶液调至pH=9,然后,用二氯甲烷/甲醇 (10/1 (v/v), 30mLx3) 的混合溶液萃取,合并有机相,用饱和盐水 (50mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物为淡黄色固体 (1.08g, 90%)。

[0523] MS (ESI, pos. ion) m/z: 203.1 [M+H]⁺;

[0524] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.37 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.1, 2.3Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.65-1.47 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 1H)。

[0525] 步骤3) (3-((1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0526] 将2-(叔丁氧羰基)氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (0.20g, 0.72mmol) 和6-(3-氨基哌啶-1-基)氰基吡啶 (0.15g, 0.72mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中,并向其中加入2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.33g, 0.86mmol) 和三乙胺 (0.20mL, 1.44mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜后,用二氯甲烷 (50mL) 稀释,然后依次用水 (30mLx2) 和饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100/1) 纯化,得到标题化合物为黄色固体 (0.18g, 54%)。

[0527] MS (ESI, pos. ion) m/z: 463.1 [M+H]⁺;

[0528] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 9.78 (s, 1H) , 8.76 (dd, $J=6.9, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 8.41-8.39 (m, 1H) , 8.36 (dd, $J=4.3, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 7.94 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.57 (m, 1H) , 6.92 (dd, $J=6.9, 4.3\text{Hz}$, 1H) , 6.72 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) , 4.30-4.19 (m, 1H) , 4.15-4.07 (m, 1H) , 3.70-3.58 (m, 2H) , 2.16-2.08 (m, 1H) , 1.95-1.84 (m, 2H) , 1.81-1.66 (m, 2H) , 1.63 (s, 9H) 。

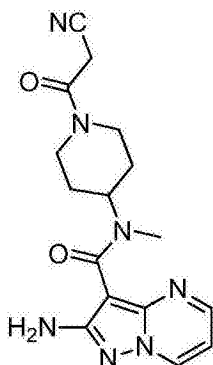
[0529] 步骤4) 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0530] 将(3-((1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.18g, 0.39mmol)溶解在二氯甲烷(5.0mL)中,并向其中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(5.0mL, 15mmol, 3.0M)。反应液在室温下搅拌4小时后,减压浓缩,所得残渣用饱和碳酸钠水溶液(10mL)和二氯甲烷(10mL)稀释,并在室温下搅拌30分钟,然后用二氯甲烷(15mL \times 3)萃取,合并的有机相用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 50/1)纯化,得到标题产物为黄色固体(76mg, 54%)。

[0531] MS (ESI, pos. ion) m/z : 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0532] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8.43 (dd, $J=6.7, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 8.36 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H) , 8.21 (dd, $J=4.3, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 7.84 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) , 7.53 (dd, $J=9.1, 2.2\text{Hz}$, 1H) , 6.76 (dd, $J=6.6, 4.5\text{Hz}$, 1H) , 6.71 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H) , 5.67 (s, 2H) , 4.22 (m, 1H) , 4.07 (m, 1H) , 3.93 (m, 1H) , 3.68-3.62 (m, 1H) , 3.57 (m, 1H) , 2.14-2.07 (m, 1H) , 1.87 (m, 3H) 。

[0533] 实施例5 2-氨基-N-(1-(2-氰乙酰基)哌啶-4-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺



[0534]

[0535] 步骤1) 4-(甲胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0536] 将N-(叔丁氧羰基)-4-哌啶酮(10.00g, 50.19mmol)加入到无水乙醇中,并向其中加入10%Pd/C(1.00g, 10%wt.)、甲胺的乙醇溶液(33%, 27mL, 0.20mol)和甲酸(46mg, 1.00mmol),将混合物密封在4MPa氢气的高压釜中,并在50℃下搅拌过夜,体系恢复至室温并过滤,滤液经减压浓缩,得到标题化合物为淡黄色液体(10.70g 99%)。

[0537] MS (ESI, pos. ion) m/z : 215.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0538] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4.01 (m, 2H) , 2.79 (m, 2H) , 2.48 (m, 1H) , 2.42 (s, 3H) , 1.83 (m, 2H) , 1.44 (s, 9H) , 1.28-1.15 (m, 2H) 。

[0539] 步骤2) 4-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0540] 将4-(甲胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.00g, 23.33mmol)溶解在2M的氢氧化钠水溶液(70mL, 0.14mmol)中,并在0℃下缓慢加入苄甲氧羰酰琥珀酰亚胺(4.50mL, 32.66mmol),

将反应液移至室温并搅拌过夜,然后过滤,所得固体用石油醚(50mL)洗涤,经真空干燥,得到标题化合物为白色固体(7.00g,86%)。

[0541] MS (ESI, pos. ion) m/z : 371.3 $[M+Na]^+$ 、249.3 $[M-Boc+H]^+$;

[0542] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.46–7.29 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.21 (m, 3H), 2.82 (m, 5H), 1.63 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

[0543] 步骤3) 甲基(哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯三氟乙酸盐

[0544] 将4-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(7.00g, 20.09mmol)溶解在二氯甲烷(50mL)中,并加入三氟乙酸(6.00mL, 80.36mmol),反应液在室温下搅拌4小时后,减压浓缩,残留物用乙醚稀释,并在室温下搅拌15分钟后,有固体产生,过滤,所得固体经真空干燥,得到标题化合物为白色固体(6.70g, 89%)。

[0545] MS (ESI, pos. ion) m/z : 249.2 $[M-TFA+H]^+$;

[0546] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.50–7.26 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.22–4.06 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。

[0547] 步骤4) (1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酸苄酯

[0548] 将甲基(哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯三氟乙酸盐(6.70g, 18.49mmol), 氰基乙酸(1.73g, 20.34mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(4.25g, 22.19mmol)以及1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑(3.02g, 22.19mmol)溶解在二氯甲烷(50mL)中,并加入三乙胺(7.74mL, 55.47mmol)。所得反应液在室温下搅拌过夜后,用二氯甲烷(50mL)稀释,依次用饱和碳酸钠水溶液(80mL \times 2)、水(80mL)以及饱和食盐水(80mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1至2/1)纯化,得到标题产物为白色固体(3.80g, 65%)。

[0549] MS (ESI, Neg. ion) m/z : 314.1 $[M-H]^-$;

[0550] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.43–7.30 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.76–4.61 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.86–3.69 (m, 1H), 3.62–3.42 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.87–1.56 (m, 4H)。

[0551] 步骤5) 3-(4-(甲胺基)哌啶-1-基)-3-甲酰乙腈

[0552] 将(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酸苄酯(3.80g, 12.05mmol)溶解在甲醇(40mL)中,并加入10%Pd/C(0.76g, 20%wt),反应液在40℃及氢气氛围下搅拌过夜后,过滤。将滤液减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 2/1至二氯甲烷/甲醇(v/v) = 10/1)纯化,得到标题化合物为白色固体(0.28g, 12%)。

[0553] MS (ESI, pos. ion) m/z : 182.3 $[M+H]^+$;

[0554] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 4.42–4.29 (m, 1H), 3.79–3.66 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.01–2.89 (m, 1H), 2.73–2.59 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.57–1.40 (m, 2H)。

[0555] 步骤6) (3-((1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0556] 将2-(叔丁氧羰基)氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(0.15g, 0.54mmol)和3-(4-(甲胺基)哌啶-1-基)-3-甲酰乙腈(98mg, 0.54mmol)溶解在无水二氯甲烷(6mL)中,并向其中加入2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(0.25g, 0.65mmol)和三乙

胺 (0.15mL, 1.08mmol)。反应液室温搅拌5小时后,用二氯甲烷 (30mL) 稀释,分离的有机相依次经水 (20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和饱和食盐水 (20mL) 洗涤后,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1) 纯化,得到标题化合物为淡黄色固体 (0.23g, 96%)。

[0557] MS (ESI, pos. ion) m/z: 442.3 [M+H]⁺;

[0558] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.98 (s, 1H), 8.76 (dd, J=6.84Hz, 1.40Hz, 1H), 8.53 (dd, J=4.00Hz, 1.56Hz, 1H), 6.90 (dd, J=6.84Hz, 4.24Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.65-3.44 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.16-1.72 (m, 4H), 1.56 (s, 9H)。

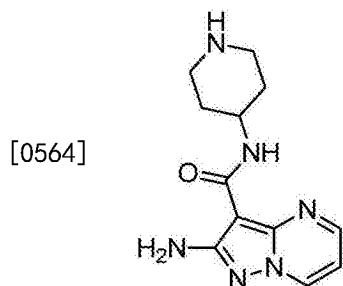
[0559] 步骤7) 2-氨基-N-(1-(2-氰乙酰基)哌啶-4-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0560] 将 3-((1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.23g, 0.52mmol) 溶解在二氯甲烷 (5mL) 中,并加入三氟乙酸 (0.20mL, 2.60mmol), 反应液室温搅拌4小时后,用二氯甲烷 (20mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 稀释。所得混合物静置分层,分出的有机层用饱和食盐水洗涤,再用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 25/1) 纯化,得到标题化合物为淡黄色固体 (40mg, 22%)。

[0561] MS (ESI, pos. ion) m/z: 342.3 [M+H]⁺;

[0562] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.51-8.31 (m, 2H), 6.76 (dd, J=6.76Hz, 4.36Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.84 (m, 2H)。

[0563] 实施例6 2-氨基-N-(哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺



[0565] 步骤1) 4-(2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0566] 将 2-(叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (200mg, 0.72mmol) 和 1-叔丁氧羰基-4-氨基哌啶 (144mg, 0.72mmol) 溶解在二氯甲烷 (8mL) 中,并向其中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (334mg, 0.88mmol) 和三乙胺 (0.2mL, 1.44mmol)。所得反应液在室温下搅拌5小时后,用水 (30mL) 淬灭,所得混合物用乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取,合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (100mL x 3),无水硫酸钠干燥,过滤并加压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/甲醇 (v/v) = 1/2) 纯化,得到标题化合物为淡黄色固体 (300mg, 90.5%)。

[0567] MS (ESI, pos. ion) m/z: 461.3 [M+H]⁺;

[0568] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.79 (s, 1H), 9.19 (dd, J=6.8, 1.5Hz, 1H), 8.73

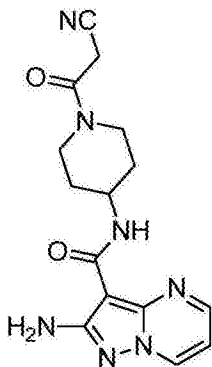
(dd, $J=4.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=6.8, 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.87 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 2.97 (br. s, 2H), 1.89 (dd, $J=12.5, 2.8\text{Hz}$, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.44 (s, 1H), 1.42 (s, 10H)。

[0569] 步骤2) 2-氨基-N-(哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0570] 将4-(2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.65mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(4M, 10mL, 40mmol)。反应液在室温下搅拌8小时后减压浓缩,浓缩残留物溶解在水(30mL)中,用饱和碳酸钠水溶液调至 $\text{pH}=10$,然后用二氯甲烷(100mL x 3)萃取,再用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(氨的甲醇溶液(7M)/甲醇/二氯甲烷(v/v/v)=2/100/800)纯化,得到标题化合物为米黄色固体(70mg, 41.4%)。MS (ESI, pos. ion) m/z : 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0571] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 8.91 (dd, $J=6.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.51 (dd, $J=4.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=6.7, 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.95 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.84 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H)。

[0572] 实施例7 2-氨基-N-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺



[0573]

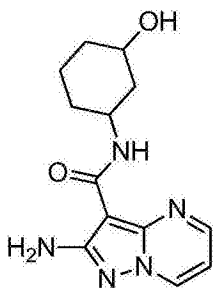
[0574] 将2-氨基-N-(哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(40mg, 0.15mmol)和氰基乙酸(15mg, 0.18mmol)溶解在二氯甲烷(2mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)的混合溶剂中,并向其中加入2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(68mg, 0.18mmol)和三乙胺(30mg, 0.30mmol),所得混合物室温搅拌2.5小时后,用水(30mL)淬灭,并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50mL x 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=8/1)纯化,得到标题化合物为米黄色固体(40mg, 81.6%)。

[0575] MS (ESI, pos. ion) m/z : 328.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0576] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 8.91 (dd, $J=6.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.49 (dd, $J=4.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=6.7, 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.19 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 2H), 4.02 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.37 (m, 1H)。

[0577] 实施例8 2-氨基-N-(3-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0578]



[0579] 步骤1) (3-((3-羟基环己基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0580] 将2-(叔丁氧羰基)氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(200mg,0.72mmol)和3-氨基环己醇(83mg,0.72mmol)溶解在二氯甲烷(8mL)中,并向其中加入2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(334mg,0.88mmol)和三乙胺(0.2mL,1.44mmol)。混合物在室温下搅拌过夜后,用水(30mL)淬灭,并用乙酸乙酯萃取(100mL x 3)。合并的有机相用饱和食盐水(100mL x 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/2)纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(200mg,74.0%)。

[0581] MS (ESI, pos. ion) m/z: 376.1 [M+H]⁺;

[0582] 8.1A (R_f=0.5): ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.92 (s, 1H), 8.78 (dd, J=6.8, 1.4Hz, 1H), 8.55 (dd, J=4.3, 1.4Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.92 (dd, J=6.8, 4.4Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.56 (s, 12H);

[0583] 8.1B (R_f=0.4): ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.94 (s, 1H), 8.77 (dd, J=6.9, 1.7Hz, 1H), 8.54 (dd, J=4.3, 1.6Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.92 (dd, J=6.9, 4.3Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.83 (ddd, J=14.0, 9.9, 3.9Hz, 1H), 2.35 (d, J=11.9Hz, 1H), 2.03 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.56 (s, 12H)。

[0584] 步骤2) 2-氨基-N-(3-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0585] 将(3-((3-羟基环己基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.53mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(4M,8mL,32mmol)。反应液在室温下搅拌过夜后,减压浓缩,所得残留物用水(30mL)溶解,并用饱和碳酸钠水溶液将其调至pH=10,再用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100mL x 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/50)纯化,得到标题化合物为米黄色固体(75mg,51.4%)。

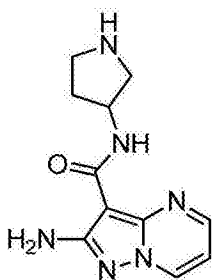
[0586] MS (ESI, pos. ion) m/z: 276.1 [M+H]⁺;

[0587] 8.2A: ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.90 (dd, J=6.7, 1.5Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.4, 1.5Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.97 (dd, J=6.7, 4.5Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.56 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.55 (d, J=11.3Hz, 1H), 1.48 (m, 2H);

[0588] 8.2B: ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.90 (dd, J=6.4, 1.2Hz, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.97 (dd, J=6.6, 4.5Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.70 (d, J=4.3Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.10 (d, J=11.4Hz, 1H), 1.84 (d, J=10.0Hz, 1H), 1.80 (d, J=11.6Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.35 (d, J=9.0Hz, 1H), 1.15 (m, 4H)。

[0589] 实施例9 2-氨基-N-(吡咯烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0590]



[0591] 步骤1) 3-(2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0592] 将2-(叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(200mg,0.72mmol)和3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.72mmol)溶解在二氯甲烷(8mL)中,并加入2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(334mg,0.88mmol)和三乙胺(0.2mL,1.44mmol),反应液在室温搅拌下过夜,用水(30mL)淬灭,并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100mL x 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/2)纯化,得到标题化合物为白色固体(300mg,93.3%)。

[0593] MS (ESI, pos. ion) m/z: 447.0 [M+H]⁺;

[0594] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.79 (s, 1H), 8.78 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.76 (dd, J=11.4, 6.4Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.016 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.49 (s, 9H)。

[0595] 步骤2) 2-氨基-N-(吡咯烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

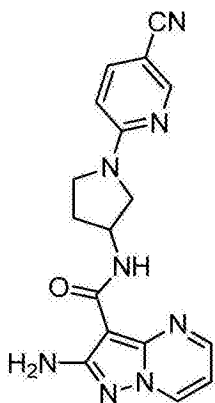
[0596] 将3-(2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.67mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(4M, 10mL, 40mmol)。反应液在室温下搅拌过夜后,减压浓缩。所得残留物溶解在水(30mL)中,并加入饱和碳酸钠水溶液将其调至pH=10,再用二氯甲烷萃取(100mL x 3)。合并的有机相用饱和食盐水(100mL x 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析(氨的甲醇溶液(7M)/甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/50/500)纯化,得到标题化合物为黄色固体(166mg,100%)。

[0597] MS (ESI, pos. ion) m/z: 247.1 [M+H]⁺;

[0598] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.90 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.50 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.98 (dd, J=6.5, 4.6Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.09 (dd, J=10.9, 6.7Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.65 (dd, J=11.0, 4.4Hz, 1H), 2.08 (dt, J=13.9, 7.8Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.59 (m, 1H)。

[0599] 实施例10 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0600]

[0601] 步骤1) (1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0602] 将化合物吡咯烷-3-氨基甲酸叔丁酯 (1.14g, 6.14mmol) 悬浮在DMF (10mL) 中, 然后向反应液中加入6-氯-3-氰基吡啶 (0.85g, 6.14mmol) 和碳酸钠 (1.31g, 1.23mmol), 所得反应液混合物在室温下搅拌过夜, 然后用水 (40mL) 稀释, 得到的混合物用乙酸乙酯 (30mL x 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 所得的残留物经硅胶柱层析 (PE/EtOAc (v/v) = 4/1) 纯化得到标题化合物为白色固体 (1.32g, 75%)。

[0603] MS (ESI, pos. ion) : 289.1 [M+H]⁺;

[0604] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) : δ 8.38 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.1Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.9Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.87-3.26 (m, 4H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

[0605] 步骤2) 6-(3-氨基吡咯烷-1-基)烟腈

[0606] 将化合物 (1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.00g, 3.47mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 然后向反应液中加入HCl的乙酸乙酯溶液 (3M, 10mL), 室温条件搅拌过夜, 加入饱和的碳酸钠水溶液 (40mL) 稀释反应液, 得到的混合物用二氯甲烷 (30mL x 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物为黄色油状物 (0.38g, 58%)。

[0607] MS (ESI, pos. ion) : 189.1 [M+H]⁺。

[0608] 步骤3) (3-((1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0609] 将化合物2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (562mg, 2.02mmol) 溶解在DMF (5mL) 中, 然后向反应液中加入6-(3-氨基吡咯烷-1-基)烟腈 (380mg, 2.02mmol), HATU (922mg, 2.42mmol) 和三乙胺 (0.6mL, 4.32mmol), 所得反应混合物在45℃搅拌过夜, 然后加入水 (20mL) 稀释, 得到的混合物用二氯甲烷 (15mL x 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后抽滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 200/1) 纯化, 得到标题化合物为白色固体 (170mg, 19%)。

[0610] MS (ESI, pos. ion) : 393.1 [M-C₄H₈+H]⁺;

[0611] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) : δ 9.71 (s, 1H), 8.79-8.72 (m, 1H), 8.52-8.44 (m, 1H), 8.02 (d, J = 6.2Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 6.5, 4.5Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.85-4.68 (m, 1H), 3.97-3.55 (m, 4H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.54 (s,

9H)。

[0612] 步骤4) 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

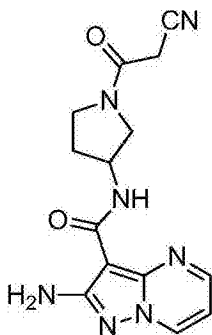
[0613] 将化合物(3-((1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(170mg, 0.38mmol)溶解在二氯甲烷(2mL)中,然后向反应液中加入甲醇(1mL)和HCl的乙酸乙酯(3M, 1mL)溶液,室温下搅拌过夜。然后,减压浓缩,得到悬浮液,再向悬浮液中加入饱和的碳酸钠水溶液(20mL),得到的混合物用二氯甲烷(15mL x 3)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗,用无水硫酸钠干燥,抽滤,将滤液减压浓缩,得到的残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v) = 50/1)纯化,得到标题化合物为白色固体(82mg, 62%)。

[0614] MS(ESI, pos. ion): 349.0 [M+H]⁺;

[0615] ¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ 8.50-8.42(m, 1H), 8.37(d, J=3.0Hz, 1H), 7.96(d, J=6.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.9, 2.1Hz, 1H), 6.80(dd, J=6.7, 4.5Hz, 1H), 6.41(d, J=8.9Hz, 1H), 5.69(s, 2H), 4.91-4.82(m, 1H), 3.99-3.51(m, 4H), 2.54-2.43(m, 1H), 2.27-2.15(m, 1H)。

[0616] 实施例11 2-氨基-N-(1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0617]



[0618] 步骤1) (1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0619] 将化合物吡咯烷-3-氨基甲酸叔丁酯(1.86g, 10.0mmol)溶解在DMF(59mL)中,然后向反应液中加入HATU(7.61g, 12mmol), i-Pr₂NEt(5.2mL, 30mmol)和氰基乙酸(1.02g, 12.0mmol),所得反应混合物在室温条件下搅拌过夜,然后减压浓缩,得到的残留物经硅胶柱层析(EtOAc/PE(v/v) = 2/3)纯化,得到标题化合物为黄色油状物(1.10g, 43.5%)。

[0620] MS(ESI, pos. ion) m/z: 198.1 [(M-C₄H₈) + H]⁺。

[0621] 步骤2) (3-((1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0622] 将化合物(1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(253mg, 1.0mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中,然后向反应液中加入HCl的乙酸乙酯溶液(4M, 5mL, 20.0mmol),室温搅拌4小时后,减压浓缩,得到粗产物,此粗产物未经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0623] 将得到的粗产物溶解在DMF(8mL)中,然后向反应液中加入HATU(570mg, 1.5mmol), i-Pr₂NEt(0.52mL, 3.0mmol)和2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(333mg, 1.2mmol),所得的混合物于室温条件下搅拌12小时后,减压浓缩,得到的残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v) = 15/1)纯化,得到标题化合物为黄色油状物(60mg, 14.5%)。

[0624] MS (ESI, pos. ion) : 358.1 [(M-C₄H₈) +H]⁺。

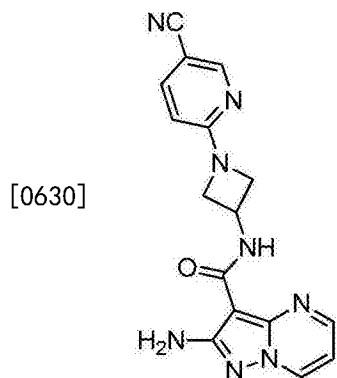
[0625] 步骤3) 2-氨基-N-(1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0626] 将化合物 (3-((1-(2-氰基乙酰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (60mg, 0.15mmol) 溶解在二氯甲烷 (3mL) 中, 然后向反应液中加入 HCl 的乙酸乙酯溶液 (4M, 3mL), 所得反应混合物室温下搅拌反应 3.5 小时后, 加入饱和碳酸钠水溶液将反应液调至 pH=10, 得到的混合物用二氯甲烷 (50mL x 2) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到的残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 40/1) 纯化, 得到标题化合物为白色固体 (27mg, 59%)。

[0627] MS (ESI, pos. ion) m/z: 314.1 [M+H]⁺;

[0628] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) : δ 8.91-8.92 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.56-4.59 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 3.67-3.81 (m, 1H), 3.34-3.58 (m, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 1.89-2.03 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H)。

[0629] 实施例12 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺



[0631] 步骤1) 叔丁基(1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯

[0632] 将 6-氯烟腈 (0.40g, 2.89mmol) 悬浮于 DMF (15mL) 中, 向其中加入叔丁基氮杂环丁烷-3-基-氨基甲酸酯 (0.50g, 2.89mmol) 和 Na₂CO₃ (0.61g, 5.77mmol)。所得反应混合物在常温下搅拌过夜, 加水 (30mL) 稀释, 以乙酸乙酯 (40mL x 5) 萃取, 合并的有机层用饱和食盐水 (50mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE (v/v) = 1/4) 纯化, 得到标题化合物为淡黄色固体 (0.72g, 91%)。

[0633] MS (ESI, pos. ion) m/z: 275.2 [M+H]⁺;

[0634] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.40 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.25 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.03 (br, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0635] 步骤2) 6-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)氰基吡啶

[0636] 将叔丁基(1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯 (0.72g, 2.62mmol) 悬浮于 DCM (10mL) 中, 向其中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液 (10mL, 3.5M)。所得反应混合物常温下搅拌过夜, 减压浓缩, 向所得残留物中加入 DCM (20mL) 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (20mL) 稀释, 静置分层, 分出有机层, 水层以 DCM 和 MeOH 的混合溶剂 (10/1 (v/v), 30mL x 3) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 40/1 到 20/1) 纯化, 得标题化合物为淡黄色液体

(0.26g, 56%)。

[0637] MS (ESI, pos. ion) m/z : 175.2 $[M+H]^+$;

[0638] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.39 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.77 (m, 2H)。

[0639] 步骤3) 叔丁基(3-((1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸酯

[0640] 将化合物2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(0.20g, 0.72mmol)溶解在DCM(15mL)中,然后向反应液中加入6-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)氰基吡啶(0.14g, 0.79mmol), HATU(0.33g, 0.86mmol)和三乙胺(0.20mL, 1.44mmol), 所得反应混合物在常温下搅拌过夜,然后加入DCM(100mL)稀释,得到的混合物用饱和食盐水(50mL \times 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,然后抽滤,将滤液减压浓缩,得到的残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v) = 100/1到80/1)纯化得到标题化合物为淡黄色固体(0.25g, 80%)。

[0641] MS (ESI, pos. ion) m/z : 379.1 $[(M-56)+H]^+$;

[0642] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.66 (s, 1H), 8.80 (dd, $J=6.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.57 (dd, $J=4.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=6.9, 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)。

[0643] 步骤4) 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0644] 将化合物叔丁基(3-((1-(5-氰基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸酯(0.20g, 0.46mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,然后向反应液中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(10mL, 3.5M), 室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,向残留物中加入DCM(20mL)和饱和碳酸钠水溶液(10mL), 得到的混合物用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(10/1(v/v), 30mL \times 3)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(50mL \times 2)洗,用无水硫酸钠干燥,然后抽滤,将滤液减压浓缩,得到的残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v) = 50/1)纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(55mg, 36%)。

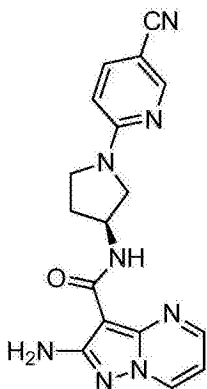
[0645] MS (ESI, pos. ion) m/z : 335.2 $[M+H]^+$;

[0646] HPLC纯度: 96%;

[0647] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.89 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.22 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.00 (dd, $J=6.5, 4.6\text{Hz}$, 1H), 6.49 (m, 3H), 4.98-4.85 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.06 (m, 2H)。

[0648] 实施例13 (S)-2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0649]

[0650] 步骤1) (S)-叔丁基(1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯

[0651] 将6-氯烟腈(1.08g, 7.78mmol)悬浮于DMF(70mL)中,向其中加入(S)-叔丁基吡咯烷-3-基-氨基甲酸酯(1.51g, 8.12mmol)和 Na_2CO_3 (1.72g, 16.24mmol)。所得反应混合物在常温下搅拌过夜,减压浓缩。所得残留物加水 and 乙酸乙酯的混合溶剂(1/1 (v/v), 100mL)稀释,然后以乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,合并的有机层用饱和食盐水(100mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩得到标题化合物为浅褐色固体(2.24g, 100%)。

[0652] MS (ESI, pos. ion) m/z: 289.2 [M+H]⁺;

[0653] ¹H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.42 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.9, 2.2Hz, 1H), 6.36 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.74 (br. s, 1H), 3.79 (br. s, 1H), 3.62 (br. s, 2H), 3.41 (br. s, 1H), 2.32 (td, J=13.5, 7.1Hz, 1H), 2.02 (dt, J=17.9, 6.0Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0654] 步骤2) (S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)氰基吡啶

[0655] 将(S)-叔丁基(1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯(2.24g, 7.78mmol)悬浮于DCM(20mL)中,向其中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(15mL, 60mmol)。所得反应混合物常温下搅拌1小时,减压浓缩,向所得残留物中加入水(30mL)并用饱和 Na_2CO_3 水溶液调至PH=10,然后以DCM(100mLx3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(MeOH/DCM (v/v) = 1/20)纯化,得标题化合物为浅褐色固体(0.52g, 35.5%)。

[0656] MS (ESI, pos. ion) m/z: 188.0 [M+H]⁺;

[0657] ¹H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.43 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 6.36 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.71 (br. s, 2H), 3.56 (br. s, 1H), 3.28 (br. s, 1H), 2.25 (dt, J=12.7, 7.1Hz, 1H), 1.88 (m, 1H)。

[0658] 步骤3) (S)-叔丁基(3-((1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯-3-基)氨基甲酸酯)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸酯

[0659] 将化合物2-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(263.3mg, 0.946mmol)溶解在DCM(20mL)中,然后向反应液中加入(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)氰基吡啶(178.1mg, 0.946mmol)、HATU(428.2mg, 1.126mmol)和三乙胺(0.19mg, 1.877mmol),所得反应混合物在常温下搅拌2小时,加水(30mL)淬灭反应,然后以DCM(100mL x 3)萃取,合并的有机层用饱和食盐水(100mL)洗,用无水硫酸钠干燥,然后抽滤,将滤液减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH (v/v) = 80/1)纯化,得到标题化合物为浅褐色固体(424.3mg, 100%)。

[0660] MS (ESI, pos. ion) m/z : 393.2 [(M-C₄H₈) +H]⁺;

[0661] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.74 (s, 1H), 8.78 (dd, $J=6.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J=4.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=6.9, 4.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.95 (br. s, 1H), 3.76 (br. s, 2H), 3.59 (br. s, 1H), 2.49 (td, $J=13.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.22 (td, $J=13.2, 6.3$ Hz, 1H), 1.57 (s, 9H)。

[0662] 步骤4) (S)-2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

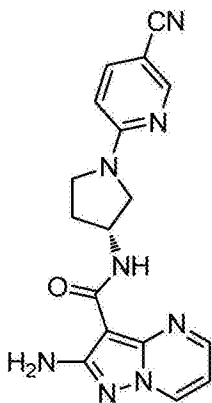
[0663] 将化合物(S)-叔丁基(3-((1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯-3-基)氨基甲酸酯)吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)氨基甲酸酯(424.3mg, 0.946mmol)溶解在二氯甲烷(20mL)中,然后向反应液中加入HCl的乙酸乙酯溶液(10mL, 40mmol),所得反应混合物在室温下搅拌反应1.5小时后,减压浓缩。向残留物中加水(30mL)稀释并用饱和碳酸钠水溶液将反应液调至pH=10,得到的混合物用二氯甲烷(100mL x 3)萃取,合并的有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到的残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=80/1)纯化,得到标题化合物为浅褐色固体(0.23g, 69.8%)。

[0664] MS (ESI, pos. ion) m/z : 349.1 [M+H]⁺;

[0665] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.46 (dd, $J=5.2, 1.7$ Hz, 2H), 8.37 (dd, $J=4.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=6.7, 4.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.95 (br. s, 1H), 3.75 (br. s, 2H), 3.56 (br. s, 1H), 2.49 (td, $J=13.5, 7.1$ Hz, 1H), 2.21 (m, 1H)。

[0666] 实施例14 (R)-2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯-3-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0667]



[0668] 步骤1) (R)-叔丁基(1-(5-氰基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯

[0669] 将6-氯烟腈(1.00g, 7.22mmol)悬浮于DMF(25mL)中,向其中加入(R)-叔丁基吡咯烷-3-基-氨基甲酸酯(1.34g, 7.22mmol)和Na₂CO₃(1.53g, 14.43mmol)。所得反应混合物在常温下搅拌过夜,加水(50mL)淬灭,减压浓缩。所得残留物以乙酸乙酯萃取(50mL x 4)萃取,合并的有机层用饱和食盐水(80mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(EtOAc/PE(v/v)=1/4)纯化,得到标题化合物为白色固体(1.39g, 66.8%)。

[0670] MS (ESI, pos. ion) m/z : 289.2 [M+H]⁺;

[0671] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.43 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0672] 步骤2) (R)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基) 氰基吡啶

[0673] 将 (R)-叔丁基 (1-(5-氰基吡啶-2-基) 吡咯烷-3-基) 氨基甲酸酯 (0.80g, 2.77mmol) 悬浮于 DCM (20mL) 中, 向其中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液 (10mL, 40mmol)。所得反应混合物常温下搅拌 2 小时, 减压浓缩, 向所得残留物中加入水 (30mL) 并加入饱和 Na_2CO_3 水溶液调至 $\text{pH}=10$, 然后所得混合物用 DCM (100mL \times 3) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (MeOH/DCM (v/v) = 1/20) 纯化, 得标题化合物为浅褐色固体 (0.48g, 92.1%)。

[0674] MS (ESI, pos. ion) m/z : 188.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0675] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.43 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dt, $J=10.4, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.71 (br. s, 2H), 3.57 (br. s, 1H), 3.29 (br. s, 1H), 2.25 (dt, $J=12.7, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.88 (dt, $J=18.5, 6.2\text{Hz}$, 1H)。

[0676] 步骤3) (R)-叔丁基 (3-((1-(5-氰基吡啶-2-基) 吡咯烷-3-基) 氨基甲酸酯) 吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-2-基) 氨基甲酸酯

[0677] 将化合物 2-((叔丁氧羰基) 氨基) 吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-3-羧酸 (289.4mg, 1.04mmol) 溶解在 DCM (20mL) 中, 然后向反应液中加入 (R)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基) 氰基吡啶 (194.7mg, 1.03mmol), HATU (471.5mg, 1.24mmol) 和三乙胺 (215.4mg, 2.13mmol), 混合物在常温下搅拌 2 小时, 加水 (30mL) 淬灭反应, 然后以 DCM (100mL \times 3) 萃取, 合并的有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 80/1) 纯化, 得到标题化合物为浅褐色固体 (461.9mg, 100%)。

[0678] MS (ESI, pos. ion) m/z : 393.2 $[(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8)+\text{H}]^+$;

[0679] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.75 (s, 1H), 8.78 (dd, $J=6.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.52 (dd, $J=4.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=8.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=6.9, 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.84 (dq, $J=12.1, 6.0\text{Hz}$, 1H), 3.96 (br. s, 1H), 3.76 (br. s, 3H), 3.59 (br. s, 1H), 2.50 (dt, $J=20.3, 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.23 (td, $J=13.1, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.57 (s, 9H)。

[0680] 步骤4) (R)-2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基) 吡咯烷-3-基) 吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-3-甲酰胺

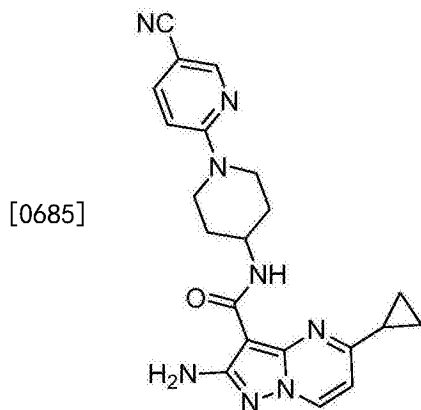
[0681] 将化合物 (R)-叔丁基 (3-((1-(5-氰基吡啶-2-基) 吡咯烷-3-基) 氨基甲酸酯) 吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-2-基) 氨基甲酸酯 (312.2mg, 0.696mmol) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中, 然后向反应液中加入 HCl 的乙酸乙酯溶液 (10mL, 40mmol), 室温搅拌反应 1.5 小时后, 减压浓缩。向残留物中加水 (30mL) 稀释并加饱和碳酸钠水溶液将反应液调至 $\text{pH}=10$, 得到的混合物用二氯甲烷 (100mL \times 3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH (v/v) = 80/1) 纯化得到标题化合物为浅褐色固体 (174.3mg, 71.9%)。

[0682] MS (ESI, pos. ion) m/z : 349.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0683] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.46 (dd, $J=5.3, 1.6\text{Hz}$, 2H), 8.37 (dd, $J=4.5,$

1.7Hz, 1H), 7.95 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 6.80 (dd, J=6.8, 4.5Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.95 (br. s, 1H), 3.76 (br. s, 2H), 3.58 (br. s, 1H), 2.49 (dt, J=13.7, 6.3Hz, 1H), 2.21 (dt, J=11.7, 5.2Hz, 1H)。

[0684] 实施例15 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺



[0686] 步骤1) (Z)-3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基-2-烯丁酸乙酯

[0687] 向丙二酸乙酯腈(41.22g, 364.41mmol)和2,2,2-三氯乙腈(100.00g, 692.58mmol)的乙醇(120mL)溶液中加入三乙胺(2.00g, 19.76mmol),反应液降温至0℃,搅拌2小时后,升温至室温,并减压浓缩。将所得残留物用二氯甲烷(100mL)稀释,所得混合液用硅胶垫过滤,并用二氯甲烷(1L)冲洗,合并的滤液经减压浓缩,得到标题化合物为淡黄色固体(82.34g, 87.7%)。

[0688] MS (ESI, pos. ion) m/z: 257.0 [M+H]⁺;

[0689] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.22 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.33 (q, J=7.12Hz, 2H), 1.38 (t, J=7.12Hz, 3H)。

[0690] 步骤2) 3,5-二氨基-1氢-吡唑-4-甲酸乙酯

[0691] 向(Z)-3-氨基-4,4,4-三氯-2-氰基-2-烯丁酸乙酯(82.34g, 319.77mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(250mL)溶液中加入水合肼的水溶液(50% [w/w], 46.08g, 718.88mmol),所得反应液在100℃下搅拌2小时后,减压浓缩。将所得残留物用二氯甲烷(100mL)稀释,所得混合液静置过夜。过滤,收集固体,并用二氯甲烷(50mL x 3)洗涤,得到标题化合物为淡黄色固体(40.40g, 74.2%)。

[0692] MS (ESI, pos. ion) m/z: 171.0 [M+H]⁺;

[0693] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 5.35 (s, 4H), 4.14 (q, J=7.12Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.12Hz, 3H)。

[0694] 步骤3) 2-氨基-5-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0695] 向乙醇钠的乙醇溶液(0.49M, 100mL)中,依次加入3,5-二氨基-1氢-吡唑-4-甲酸乙酯(2.08g, 0.012mol), 1,3-二甲基尿嘧啶(1.7g, 0.012mol),反应体系在90℃下搅拌过夜。所得反应混合物冷却至室温,过滤,得到标题化合物为粉红色固体(2.1g, 79%)。

[0696] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.30 (brs, 1H), 8.23 (d, J=7.86Hz, 1H), 5.93 (brs, 2H), 5.89 (d, J=7.83Hz, 1H), 4.26 (q, J=7.08Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.08Hz, 3H)。

[0697] 步骤4) 2-氨基-5-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0698] 向2-氨基-5-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.0g,4.50mmol)的ACN(20mL)溶液中,加入POBr₃(6.45g,22.5mmol)。所的反应体系在40℃下搅拌18小时,然后减压浓缩至5mL。在剧烈搅拌下,将所得残留物缓慢加入冰水混合物(100mL)中。0℃下,所得混合物以饱和NaHCO₃溶液调至pH=7~8,然后以乙酸乙酯(50mL x 6)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA(v/v)=10/1)纯化,得标题化合物为淡黄色固体(550mg,43%)。

[0699] MS(ESI, pos. ion) m/z: 282.7 [M+1]⁺, 284.7 [M+1]⁺。

[0700] 步骤5) 2-(二(叔丁基氧羰基)氨基)-5-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0701] 向2-氨基-5-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(210mg,0.737mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中,加入(Boc)₂O(354mg,1.62mmol)、TEA(0.28mL,2.21mmol)和DMAP(9mg,0.0737mmol)。所得反应混合物在常温下搅拌24小时后,加入DCM(20mL)稀释,然后依次用饱和氯化铵水溶液(10mL)、水(10mL)、饱和食盐水(10mL)洗。所得有机相以无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA(v/v)=40/1)纯化,得到标题化合物为黄色固体(264mg,74%)。

[0702] MS(ESI, pos. ion) m/z: 506.7 [M+23]⁺, 508.6 [M+23]⁺。

[0703] 步骤6) 2-(二(叔丁基氧羰基)氨基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0704] 氮气氛围下,向2-(二(叔丁基氧羰基)氨基)-5-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(200mg,0.412mmol)和环丙基硼酸(106mg,1.24mmol)的二氧六环(2mL)溶液中,加入催化剂PdCl₂(dppf)。DCM(17mg,0.0206mmol)。反应体系在90℃下搅拌1.5小时后,加入K₃PO₄(175mg,0.824mmol),再继续搅拌4小时。所得反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,然后依次用水(20mL)和饱和食盐水(20mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析(PE/EA(v/v)=4/1到5/2)纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(154mg,84%)。

[0705] MS(ESI, pos. ion) m/z: 245.0 [M+1]⁺;

[0706] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ(ppm) 9.24(s, 1H), 8.50(d, J=7.1Hz, 1H), 6.76(d, J=7.1Hz, 1H), 4.40(q, J=7.1Hz, 2H), 2.17-2.08(m, 1H), 1.54(s, 9H), 1.45(t, J=7.1Hz, 3H), 1.29-1.23(m, 2H), 1.20-1.13(m, 2H)。

[0707] 步骤7) 2-(叔丁基氧羰基氨基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

[0708] 向2-(二(叔丁基氧羰基)氨基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(160mg,0.358mmol)的甲醇和水的混合溶液(10mL/2mL)中,加入氢氧化锂(86mg,3.58mmol)。反应体系升温至回流,搅拌4小时,减压浓缩至2mL。向所得残留物中加水(15mL)稀释,所得溶液用1M的盐酸调节至PH=2,有白色固体出现。过滤,收集滤饼得到标题化合物为白色固体(64mg,57%)。

[0709] MS(ESI, pos. ion) m/z: 340.8 [M+23]⁺;

[0710] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 12.73(brs, 1H), 9.46(s, 1H), 9.06(d, J=7.1Hz, 1H), 7.26(d, J=7.1Hz, 1H), 2.45-2.37(m, 1H), 1.67(s, 9H), 1.30-1.25(m, 4H)。

[0711] 步骤8) 6-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氰基吡唑

[0712] 将(1-(5-氰基吡唑-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.79g,5.92mmol)溶解在二氯甲烷(20mL)中,在0℃下,向其中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(3.0M,6.0mL,18mmol),反应体系在室温下搅拌过夜后,减压浓缩,残渣用水(20mL)稀释,并用二氯甲烷(30mLx2)萃

取,分出的有机层弃去,水相用饱和碳酸钠水溶液调至pH=9,然后用二氯甲烷/甲醇(10/1 (v/v),30mLx3)的混合溶液萃取,合并有机相,并用饱和食盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物为白色固体(1.08g,90%)。

[0713] MS (ESI, pos. ion) m/z: 203.0 [M+1]⁺。

[0714] 步骤9) 3-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基氨基甲酰)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0715] 向2-(叔丁氧羰基氨基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(140mg, 0.442mmol)的乙腈(15ml)溶液中加入HBTU(201mg,0.531mmol)、DIPEA(250μL,1.55mmol)和6-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氰基吡啶(179mg,0.884mmol)。室温条件下,反应过夜,待反应结束后,减压浓缩。所得残留物加EA(50mL)稀释,依次用水(20mL x 2)和饱和食盐水(30mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA(v/v)=10/1)纯化,得到标题化合物为白色固体(214mg,96%)。

[0716] MS (ESI, pos. ion) m/z: 502.8 [M+1]⁺;

[0717] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.71 (s, 1H), 8.53 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.64 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.69 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 4.32-4.21 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.66-1.43 (m, 11H), 1.26-1.12 (m, 4H)。

[0718] 步骤10) 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-5-环丙基吡咯并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

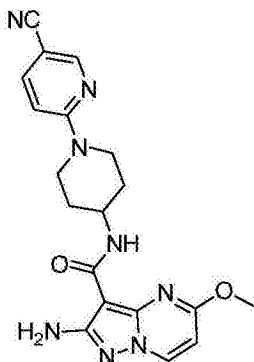
[0719] 向3-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基氨基甲酰)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.199mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加氯化氢的乙酸乙酯溶液(10mL,40mmol),反应体系在室温下搅拌30小时。反应结束后,减压浓缩,所得残留物溶于盐酸水溶液中(1M,15mL),然后用NaOH的水溶液(2M)调至PH=8,然后用DCM(10mL x 6)萃取。合并的有机相用饱和的氯化钠溶液(100mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA/MeOH(v/v/v)=200/10/1)纯化,得标题化合物为白色固体(50mg,63%)。

[0720] MS (ESI, pos. ion) m/z: 403.0 [M+1]⁺;

[0721] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.59 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.28 (brs, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.48-3.08 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H), 1.04-1.00 (m, 2H)。

[0722] 实施例16 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0723]

[0724] 步骤1) 2-氨基-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0725] 向2-氨基-5-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(500mg, 2.25mmol)的ACN(20mL)溶液中加入POCl₃(2.0mL, 22.5mmol), 反应体系升温至40℃, 搅拌20小时。待反应结束后, 在剧烈搅拌条件下, 将反应液缓慢加入到冰水混合物(50mL)中, 淬灭反应, 然后保持0℃条件下, 用饱和NaHCO₃水溶液调至PH=7~8, 用EA(50mL x 6)萃取, 合并的有机层用饱和氯化钠溶液(150mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA(v/v)=10/1)纯化, 得标题化合物为白色固体(210mg, 39%)。

[0726] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ(ppm) 8.31(d, J=7.0Hz, 1H), 6.81(d, J=6.9Hz, 1H), 5.53(brs, 2H), 4.44(q, J=7.1Hz, 2H), 1.44(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0727] 步骤2) 2-(二(叔丁氧羰基)氨基)-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0728] 向2-氨基-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(86mg, 0.357mmol)的DCM(4mL)溶液中加入(Boc)₂O(93mg, 0.428mmol)、TEA(0.09mL, 0.715mmol)和DMAP(4mg, 0.00375mmol)。反应体系在室温下搅拌过夜, 反应结束后, 加入DCM(20mL)稀释反应液, 依次用NH₄Cl水溶液(10mL)、水(10mL)和饱和氯化钠溶液(10mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA(v/v)=10/1)纯化, 得标题化合物为白色固体(76mg, 62%)。

[0729] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ(ppm) 8.56(d, J=7.2Hz, 1H), 7.03(d, J=7.2Hz, 1H), 4.38(q, J=7.1Hz, 2H), 1.42(s, 18H), 1.38(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0730] 步骤3) 2-(叔丁基氧羰基氨基)-5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯

[0731] 将Na(30mg, 1.30mmol)溶于MeOH(10mL)中, 全部溶解后, 将上述溶液加入到2-(二(叔丁氧羰基)氨基)-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(140mg, 0.318mmol)中, 所得反应体系在室温下搅拌过夜。反应结束后, 减压浓缩, 向所得残留物中加入EA(50mL)稀释, 依次用水(40mL)和饱和氯化钠溶液(40mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA(v/v)=10/1)纯化, 得到标题化合物为白色固体(100mg, 75%)。

[0732] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ(ppm) 9.13(s, 1H), 8.45(d, J=7.4Hz, 1H), 6.41(d, J=7.4Hz, 1H), 4.10(s, 3H), 3.96(s, 3H), 1.55(s, 9H)。

[0733] 步骤4) 2-(叔丁氧羰基氨基)-5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

[0734] 将2-(叔丁基氧羰基氨基)-5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.308mmol)溶于甲醇和水的混合溶剂(10mL/2mL)中, 向其中加入氢氧化锂(74mg, 3.08mmol)。所得反应体系加热至回流, 搅拌5小时后, 将反应液减压浓缩至2mL。所得残留物加入水(15mL)稀释, 用1M盐酸水溶液调至PH=2, 然后用DCM(10mL x 5)萃取, 合并的有机层

经饱和氯化钠溶液洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA (v/v) = 10/1 to DCM./EA/MeOH(v/v/v) = 20/12/1) 纯化,得标题化合物为白色固体(62mg, 65%)。

[0735] MS (ESI, pos. ion) m/z: 330.9 [M+23]⁺;

[0736] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) 8.85 (d, J=7.4Hz, 1H) , 6.64 (d, J=7.4Hz, 1H) , 4.02 (brs, 1H) , 3.98 (s, 3H) , 1.48 (s, 9H) 。

[0737] 步骤5) 3-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基氨基甲酰基)-5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0738] 向2-(叔丁氧羰基氨基)-5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(34mg, 0.110mmol) 的乙腈(5ml) 溶液中依次加入HBTU(50mg, 0.132mmol)、DIPEA(62μL, 0.385mmol) 和6-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氰基吡啶(44mg, 0.219mmol)。室温条件下搅拌反应2.5小时,待反应结束后,减压浓缩,向所得残留物中加入DCM(15mL) 稀释,依次用水(8mL x 2) 和饱和食盐水(10mL) 洗,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA (v/v) = 25/1到10/1) 纯化,得到标题化合物为白色固体(51mg, 94%)。

[0739] MS (ESI, pos. ion) m/z: 492.7 [M+1]⁺;

[0740] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 9.66 (s, 1H) , 8.47 (d, J=7.4Hz, 1H) , 8.42 (d, J=2.2Hz, 1H) , 7.63 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H) , 7.54 (d, J=7.6Hz, 1H) , 6.67 (d, J=9.1Hz, 1H) , 6.37 (d, J=7.4Hz, 1H) , 4.41-4.34 (m, 2H) , 4.32-4.19 (m, 1H) , 4.01 (s, 3H) , 3.31-3.21 (m, 2H) , 2.24-2.19 (m, 2H) , 1.63-1.45 (m, 11H) , (m, 2H) , 1.63-1.45 (m, 11H) 。

[0741] 步骤6) 2-氨基-N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

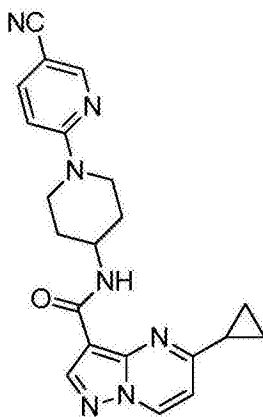
[0742] 向3-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基氨基甲酰基)-5-甲氧基吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.081mmol) 的二氯甲烷(5mL) 溶液中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(10mL, 40mmol), 反应体系在室温下搅拌24小时。反应结束后,减压浓缩。所得残留物溶于盐酸水溶液(1M, 5mL) 中,所得溶液用NaOH的水溶液(2M) 调至pH=8, 然后用DCM(5mL x 5) 萃取。合并的有机相用饱和的氯化钠溶液(10mL) 洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA/MeOH(v/v/v) = 20/2/1) 纯化,得标题化合物为白色固体(25mg, 81%)。

[0743] MS (ESI, pos. ion) m/z: 393.2 [M+1]⁺;

[0744] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 8.22 (d, J=7.6Hz, 1H) , 8.14 (d, J=1.8Hz, 1H) , 7.78 (d, J=9.6Hz, 1H) , 7.07 (d, J=9.9Hz, 1H) , 6.35 (d, J=7.6Hz, 1H) , 4.05-3.95 (m, 1H) , 3.96-3.86 (m, 2H) , 3.73 (brs, 5H) , 3.37-3.27 (m, 2H) , 2.09-2.02 (m, 2H) , 1.50-1.35 (m, 2H) 。

[0745] 实施例17 N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0746]

[0747] 步骤1) (Z)-2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯

[0748] 2-氰基乙酸乙酯 (11.3g, 100mmol) 和原乙酸三乙酯 (15g, 101mmol) 的乙酸酐 (50mL) 溶液在140℃下搅拌过夜, 反应完毕后反应液减压浓缩。向所得残留物中加入乙醚和正己烷的混合溶剂 (1/10 (v/v), 60mL), 有白色沉淀出现, 过滤, 收集滤饼得到标题化合物为白色固体 (10.5g, 47%)。

[0749] LC-MS (ESI, pos. ion) m/z: 170.2 [M+H]⁺。[0750] 步骤2) 5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0751] (Z)-2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯 (10.5g, 48.5mmol) 和水合肼 (5.5g, 73mmol) 的乙醇 (100mL) 溶液, 升温至回流, 搅拌3小时。所得反应混合物减压浓缩, 所得残留物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 依次用水洗 (3x 20mL), 饱和食盐水洗 (50mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE (v/v) = 1/2) 纯化, 得到标题化合物为黄色固体 (7.2g, 52%)。

[0752] LC-MS (ESI, pos. ion) m/z: 156.2 [M+H]⁺;

[0753] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.73 (s, 1H), 6.58 (br, 3H), 4.28 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0754] 步骤3) 5-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0755] 氮气氛围下, 向乙醇钠 (520mg, 7.6mmol) 的EtOH (20mL) 溶液中依次加入3-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1g, 6.45mmol) 和1,3-二甲基尿嘧啶 (1.35g, 9.68mmol)。反应体系在90℃下搅拌3小时后, 移至冰水浴中冷却, 有琥珀色沉淀析出。过滤, 收集滤饼, 加水 (25mL) 溶解, 所得溶液用乙酸调至pH=7, 有白色固体析出, 过滤, 向所得固体中加入甲苯 (100mL) 共沸旋干, 得到标题化合物为米白色固体 (900mg, 67%)。

[0756] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.78 (brs, 1H), 8.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.16 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0757] 步骤4) 5-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0758] 向5-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (850mg, 4.10mmol) 的乙腈 (30mL) 溶液中, 加入三溴氧磷 (11.66g, 40.67mmol), 反应体系升温至60℃, 搅拌4小时。反应完毕后, 将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩。所得残留物用冰水稀释, 并用2M碳酸氢钠水溶液调至pH=7, 然后加二氯甲烷 (50mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 260/1) 纯化, 得标题化合物为白色固体 (670mg, 61%)。

[0759] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.55–8.51 (m, 2H), 7.13 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.42 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.42 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

[0760] 步骤5) 5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

[0761] 向5-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (500mg, 1.7mmol) 的二氧六环 (15ml) 溶液中, 加入醋酸钾 (330mg, 3.4mmol)、环己基硼酸 (174mg, 2.1mmol), 后氮气保护下加入 PdCl_2 (dppf)·DCM (138mg, 0.17mmol), 反应体系升温至 90°C 搅拌 2.5 小时。反应完毕后, 减压浓缩, 所得残留物加水稀释后, 用二氯甲烷 (20x 3) 萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (DCM/EA (v/v) = 6/1) 纯化, 得标题化合物为棕色固体 (220mg, 57%)。

[0762] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.51 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.78 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.39 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.25–2.16 (m, 1H), 1.41 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.33–1.25 (m, 2H), 1.25–1.14 (m, 2H)。

[0763] 步骤6) 5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

[0764] 向5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (40mg, 0.17mmol) 的甲醇和水 (5mL/1mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化锂 (24mg, 1.1mmol), 所得反应体系在常温下搅拌 15 小时。反应完毕后减压浓缩, 所得残留物加二氯甲烷 (15mL) 和水 (10mL) 分层, 收集水层, 用 1M 稀盐酸水溶液调节至 pH=5, 然后用二氯甲烷 (15mL x 3) 萃取。合并的二氯甲烷层用饱和食盐水 (20mL) 洗, 减压浓缩, 得到标题化合物为白色固体 (35mg, 100%)。

[0765] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 12.16 (s, 1H), 9.04 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.14 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.15 (m, 4H)。

[0766] 步骤7) N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

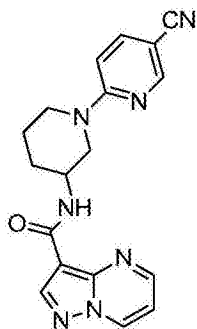
[0767] 向5-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (25mg, 0.12mmol) 的乙腈 (5ml) 溶液中, 加入 6-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氰基吡啶 (37mg, 0.18mmol)、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (56mg, 0.144mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (56mg, 0.42mmol), 所得反应体系在室温下搅拌 20 小时, 反应完毕后, 减压浓缩。向所得残留物中加入二氯甲烷 (15mL) 和水 (10mL), 静置分层。分出的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (DCM/EA (v/v) = 4/1) 纯化, 得标题化合物为白色固体 (37mg, 77%)。

[0768] MS (ESI, pos. ion) m/z : 388.0 $[\text{M}+1]^+$;

[0769] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.55 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 8.43 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=3\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.32 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.17 (m, 3H), 1.16 (m, 4H)。

[0770] 实施例18 N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0771]

[0772] 步骤1) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯

[0773] 向5-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(3.0g, 19.3mmol)的乙酸(40mL)和乙醇(10mL)溶液中,加入1,1,3,3-四甲氧基丙烷(3.48g, 21.4mmol),所得反应体系在90℃下搅拌过夜,冷却至室温,减压浓缩。所得残留物用乙酸乙酯(100mL)稀释,所得溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(DCM/EA(v/v) = 6/1)纯化,得标题化合物为淡黄色固体(3.2g, 85%)。

[0774] LC-MS (ESI, pos. ion) m/z: 192.3 [M+H]⁺;

[0775] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.81 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 6.9, 4.1Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0776] 步骤2) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

[0777] 向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(3.15g, 16.4mmol)的乙醇(50mL)和水(40mL)溶液中,加入氢氧化钾水溶液(2M, 40mL),所得反应体系在50℃下搅拌2小时,冷却至室温,减压浓缩。向所得反应混合物中加入1M的稀盐酸水溶液调至pH=2,有白色固体出现,过滤,收集滤饼得标题化合物为白色固体(2.6g, 97%)。

[0778] LC-MS (ESI, neg. ion) m/z: 162.1 [M-H]⁻;

[0779] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.26 (dd, J = 7.0, 1.7Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 4.1, 1.7Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 7.0, 4.1Hz, 1H)。

[0780] 步骤3) N-(1-(5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0781] 向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(654mg, 4.0mmol)的DMF(15mL)溶液中依次加入6-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氰基吡啶(623mg, 3.08mmol)、HATU(1.52g, 4.0mmol)、三乙胺(622mg, 6.16mmol),所得反应体系在室温下搅拌过夜。反应完毕,减压浓缩,向所得残留物中加入EA(50mL),依次用水(3x 15mL)洗、饱和氯化钠溶液(30mL)洗。有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析(MeOH/CH₂Cl₂(v/v) = 1/30)纯化,得标题化合物为白色固体(898mg, 84%)。

[0782] 纯度:HPLC 99.6%;

[0783] LC-MS (ESI, pos. ion) m/z: 348.2 [M+H]⁺;

[0784] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.79 (dd, J = 7.0, 1.7Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 4.1, 1.7Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.1, 2.3Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.0, 4.1Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.1Hz, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 13.3, 3.1Hz, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 13.3, 7.2Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H)。

[0785] 生物试验

[0786] 分析用的LC/MS/MS系统包括Agilent 1200系列真空脱气炉,二元注射泵,孔板自动采样器,柱恒温箱,带电喷雾电离(ESI)源的Agilent G6430三级四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行,MRM转换的参数如表A所示:

[0787] 表A

[0788]

多反应检测扫描	490.2→383.1
碎裂电压	230V
毛细管电压	55V
干燥器温度	350℃
雾化器	40psi
干燥器流速	10L/min

[0789] 分析使用Agilent XDB-C18,2.1x 30mm,3.5 μ m柱,注入5 μ L样品。分析条件:流动相为0.1%的甲酸水溶液(A)和0.1%的甲酸甲醇溶液(B)。流速为0.4mL/min。流动相梯度如表B所示:

[0790] 表B

[0791]

时间	流动相B的梯度
0.5min	5%
1.0min	95%
2.2min	95%
2.3min	5%
5.0min	stop

[0792] 此外,用于分析的还有Agilent 6330系列LC/MS/MS光谱仪,配备有G1312A二元注射泵,G1367A自动采样器和G1314C UV检测器;LC/MS/MS光谱仪采用ESI放射源。使用标准液对每一个分析物进行合适的阳离子模型处理和MRM转换进行最佳的分析。在分析期间使用Capcell MP-C18柱,规格为:100x 4.6mm I.D.,5 μ m(Phenomenex,Torrance,California,USA)。流动相是5mM醋酸铵,0.1%甲醇水溶液(A):5mM醋酸铵,0.1%甲醇乙腈溶液(B)(70:30,v/v);流速为0.6mL/min;柱温保持在室温;注入20 μ L样品。

[0793] 实施例A人和大鼠肝微粒体中的稳定性

[0794] 将人或大鼠肝微粒体置于聚丙烯试管中双复孔孵育。典型的孵育混合液包括人或大鼠肝微粒体(0.5mg蛋白质/mL),目标化合物(5 μ M)和总体积为200 μ L的NADPH(1.0mM)磷酸钾缓冲液(PBS,100mM,pH值为7.4),将化合物溶解在DMSO中,并使用PBS将其稀释,使其最终的DMSO溶液的浓度为0.05%。并在37℃下与空气相通的水浴中进行孵育,预孵育3分钟后向混合液中加入蛋白并开始反应。在不同的时间点(0,5,10,15,30和60min),加入同体积冰冷乙腈终止反应。样品于-80℃下保存直到进行LC/MS/MS分析。

[0795] 化合物在人或大鼠肝微粒体孵育混合物中的浓度是通过LC/MS/MS的方法来测定的。浓度范围的线性范围是通过每一个受试化合物来确定的。

[0796] 平行孵育试验使用变性的微粒体作为阴性对照,在37℃下孵育,反应在不同的时间点(0,15和60分钟)终止。

[0797] 右美沙芬 (70 μ M) 作为阳性对照,在37 $^{\circ}$ C下孵育,反应在不同的时间点(0,5,10,15,30和60分钟)终止。每一种测定方法中都包括阳性和阴性对照样品,以保证微粒体孵育体系的完整性。此外,本发明所述化合物在人或大鼠肝微粒体中的稳定性数据也可由以下试验得到。将人或大鼠肝微粒体置于聚丙烯试管中双复孔孵育。典型的孵育混合物包括人或大鼠肝微粒体(最终浓度:0.5mg蛋白/mL),化合物(最终浓度:1.5 μ M)和总体积为30 μ L的K-缓冲溶液(含1.0mM EDTA,100mM,pH 7.4)。将化合物溶解在DMSO中,并用K-缓冲溶液稀释,使DMSO的最终浓度为0.2%。预孵育10分钟后,加入15 μ LNADPH(最终浓度:2mM)进行酶促反应,整个试验在37 $^{\circ}$ C的孵育管中进行。在不同的时间点(0,15,30和60分钟),加入135 μ L乙腈(含IS)终止反应。以4000rpm离心10分钟,除去蛋白,收集上层清液,用LC-MS/MS分析。

[0798] 在上述试验中,酮色林(1 μ M)被选作阳性对照,在37 $^{\circ}$ C下孵育,反应在不同的时间点(0,15,30和60分钟)终止。每一种测定方法中都包括阳性对照样品,以保证微粒体孵育体系的完整性。

[0799] 数据分析

[0800] 对于每一个反应,将化合物在人或大鼠肝微粒体孵育中的浓度(以百分比表示)按相对零时间点的百分比作图,以此来推断体内肝固有清除率 CL_{int} (ref.:Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, Sugiyama Y. Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans. Drug Metabolism and Disposition 2001,29:1316-1324.)。结果参见表1和表2,表1为本发明部分实施例提供的化合物在人肝微粒中稳定性的试验结果,表2为本发明部分实施例提供的化合物在大鼠肝微粒中稳定性的试验结果。

[0801] 表1本发明部分实施例提供的化合物在人肝微粒中稳定性的试验结果

实施例号	$T_{1/2}$ (min)	CL_{int} (mL/min/kg)
[0802] 实施例 8	727.0	2.39
实施例 10	466.0	3.73
实施例 13	232.7	7.47
实施例 14	328.4	5.29

[0803] 表2本发明部分实施例提供的化合物在大鼠肝微粒中稳定性的试验结果

实施例号	$T_{1/2}$ (min)	CL_{int} (mL/min/kg)
[0804] 实施例 1	344.8	7.20
实施例 2	124.0	20.03
实施例 5	1529	1.62
实施例 6	145.2	17.11
实施例 7	841.7	2.95
实施例 8	498.6	4.98

[0805]	实施例 9	155.9	15.93
	实施例 10	65.05	38.18
	实施例 11	984.2	2.52
	实施例 12	361.8	6.86
	实施例 13	67.13	37.00
	实施例 14	67.43	36.83

[0806] 由表1和表2可知,将本发明化合物孵育在人和大鼠肝微粒体中时,本发明所述化合物表现出合适的稳定性。

[0807] 实施例B小鼠、大鼠、犬和猴子口服或静脉注射定量本发明化合物后的药代动力学评价

[0808] 本发明对本发明化合物在小鼠、大鼠、犬或猴子体内的药代动力学研究进行了评估。本发明化合物以水溶液或2%HPMC+1%吐温-80的水溶液,5%DMSO+5%的盐水溶液,4%MC或胶囊形式进行给药。对于静脉注射给药,动物给予1或2mg/kg的剂量。对于口服剂量(p.o.),大鼠和小鼠是5或10mg/kg,犬和猴子是10mg/kg。在时间点为0.25,0.5,1.0,2.0,3.0,4.0,6.0,8.0,12和24小时取血(0.3mL),并在3,000或4,000rpm下离心10分钟。收集血浆溶液,并于-20℃或-70℃下保存直到进行上述的LC/MS/MS分析。结果参见表3,表3为本发明部分实施例提供的化合物在大鼠体内的药代特征的试验结果。

[0809] 表3本发明部分实施例提供的化合物在大鼠体内的药代特征的试验结果

实施例号	静脉注射给药					F %
	剂量 mg/kg	T _{1/2} h	AUC _{last} ng.h/ml	Cl/F L/h/kg	V _{ss} L/kg	
实施例 3	1	2.52	6030	0.19	0.59	58.87
实施例 5	2	0.99	905	2.00	1.60	105.90
[0810] 实施例 6	2	2.38	856	2.27	5.61	57.94
实施例 7	2	1.32	1273	1.60	1.09	96.46
实施例 8	2	3.47	652	2.86	5.74	51.49
实施例 10	0.5	1.79	2935	0.16	0.36	101.70
实施例 13	1	1.45	2020	0.49	0.90	102.00
实施例 14	1	1.75	2920	0.33	0.64	136.90

[0811] 由表3可知,将本发明提供的化合物静脉注射给药时,化合物表现出很好的药代动力学性质,吸收良好且具有理想的半衰期(T_{1/2});并且本发明提供的化合物在口服给药时,具有较好的生物利用度(F)。

[0812] 实施例C激酶活性试验

[0813] 本发明公开化合物作为JAK激酶抑制剂的效用可以通过下面的试验来评价。

[0814] 激酶试验的一般描述

[0815] 激酶试验通过检测掺入 γ -³³P-ATP的髓磷脂碱基蛋白(MBP)来完成的。制备20 μ g/ml的MBP(Sigma#M-1891)三羟甲基氨基甲烷缓冲盐溶液(TBS;50mM Tris pH 8.0,138mM NaCl,2.7mM KCl),包被高结合性的白384孔板(Greiner),每孔60 μ L。4℃,孵育24h。之后用

100 μ L TBS洗板3次。激酶反应在总体积为34 μ L的激酶缓冲液(5mM Hepes pH 7.6, 15mM NaCl, 0.01%牛血清白蛋白(Sigma#I-5506), 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 0.02% TritonX-100)中进行。将化合物溶解在DMSO中,加入各孔中,DMSO的最终浓度为1%。每个数据测定两遍,每个化合物的测定至少进行两次试验。比如,酶的最终浓度为10nM或20nM。加入没有标记的ATP(10 μ M)和 γ -³³P标记的ATP(每孔2x 10⁶cpm, 3000Ci/mmol)开始反应。反映在室温下震荡进行1个小时。384孔板用7x的PBS清洗,然后加入每孔50 μ L的闪烁液。用Wallac Trilux计数器检测结果。对于所属领域的技术人员来说,这仅是众多检测方法中的一种,其他的方法亦可。

[0816] 上述试验方法可以得到抑制的IC₅₀和/或抑制常数K_i。IC₅₀定义为在试验条件下,抑制50%酶活性时的化合物浓度。利用1/2log的稀释倍数做出包含10个浓度点的曲线,估算IC₅₀值(例如,通过以下化合物浓度做出一条典型的曲线:10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 0.3 μ M, 0.1 μ M, 0.03 μ M, 0.01 μ M, 0.003 μ M, 0.001 μ M, 0 μ M)。

[0817] JAK1 (h)

[0818] JAK1 (h)在20mM Tris/HCl pH 7.5, 0.2mM EDTA, 500 μ M GEEPLYWSFPAKKK, 10mM醋酸镁和[γ -³³P-ATP](比活性约500cpm/pmol, 浓度根据需求确定)存在的条件下进行孵育。加入MgATP混合物后开始反应。室温下孵育40分钟之后,向其中加入3%磷酸溶液来终止反应。将10 μ L的反应液呈斑点状分布于P30过滤器上,并用75mM磷酸在5分钟内清洗3次,并在干燥和闪烁计数之前立刻放入甲醇溶液中保存。

[0819] JAK2 (h)

[0820] JAK2 (h)在8mM MOPS pH 7.0, 0.2mM EDTA, 100 μ MKTFCGTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC, 10mM醋酸镁和[γ -³³P-ATP](比活性约500cpm/pmol, 浓度根据需求确定)存在的条件下进行孵育。加入MgATP混合物后开始反应。室温下孵育40分钟之后,向其中加入3%磷酸溶液来终止反应。将10 μ L的反应液呈斑点状分布于P30过滤器上,并用75mM磷酸在5分钟内清洗3次,并在干燥和闪烁计数之前立刻放入甲醇溶液中保存。

[0821] 本发明中的激酶试验是由英国Millipore公司来完成的(Millipore UK Ltd, Dundee Technology Park, Dundee DD21SW, UK)。

[0822] 另外,化合物的激酶活性可以通过KINOMEscan™检测,这种检测是基于使用活性位点导向型竞争结合试验方法定量检测化合物。该试验通过与三种化合物结合进行,即DNA标记酶,固定化配体和检测化合物,通过DNA标记进行qPCR检测化合物与固定配体的竞争能力。

[0823] 大部分试验都是从BL21菌株衍生的大肠杆菌宿主中培养激酶标记的T7噬菌体菌株,用T7噬菌体感染处在对数生长期的大肠杆菌后,32 $^{\circ}$ C振荡孵育至溶菌,将溶菌产物离心过滤去除细胞碎片,剩余的激酶转到HEK-293细胞中用DNA标记进行qPCR检测。链霉亲和素包被的颗粒用生物素化的小分子配体室温处理30min后,可产生亲和树脂用于激酶试验。配体颗粒经多余的生物素封闭后,经封闭液(SEABLOCK™ (Pierce), 1%牛血清白蛋白, 0.05%吐温20, 1mM DTT)清洗未结合的配体,减少非特异性结合。通过在1x的结合缓冲液(20% SEABLOCK™, 0.17x磷酸盐缓冲溶液, 0.05%吐温20, 6mM DTT)中结合激酶,配体亲和颗粒和测试化合物进行结合反应,所有反应都是在96孔板中进行,反应终体积为0.135mL,室温振荡

孵育1h,加入洗涤缓冲液(1x磷酸盐缓冲溶液,0.05%吐温20)清洗亲和颗粒,加入洗脱缓冲液重悬(1x磷酸盐缓冲溶液,0.05%吐温20,0.5 μ M非生物素化的亲和配体)后,室温振荡孵育30min,通过qPCR检测洗脱液中激酶的浓度。文中所述的激酶活性测定是在美国DiscoverRx公司(Albrae St.Fremont,CA 94538,USA)的KINOMEscan™部门,进行测定。

[0824] 激酶活性试验结果参见表4,表4为本发明部分实施例提供的化合物的激酶试验结果。

[0825] 表4本发明部分实施例提供的化合物的激酶试验结果

实施例号	IC ₅₀ (nM)	
	JAK1	JAK2
[0826] 实施例 3	87	42
实施例 10	83	47
实施例 13	NT	20

[0827] NT:未做测试

[0828] 由表4可知,本发明所述化合物在激酶试验中显示出良好JAK激酶抑制的活性。

[0829] 最后,需要注意的是,还有其他方式用来实施本发明。相应地,本发明的实施例是将作为例证进行说明,但并不限于本发明所描述的内容,还可能是在本发明范围内所作的修改或在权利要求中所添加的等同内容。本发明所引用的所有出版物或专利都将作为本发明的参考文献。