



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107602591 A

(43)申请公布日 2018.01.19

(21)申请号 201711049509.5

A61P 37/02(2006.01)

(22)申请日 2017.10.31

(71)申请人 无锡福祈制药有限公司

地址 214000 江苏省无锡市锡山区蓉洋一路2号

(72)发明人 王涛 王彬彬 王庆林 孙益林
游本加 曹娜

(74)专利代理机构 北京商专永信知识产权代理
事务所(普通合伙) 11400

代理人 高之波 储振

(51)Int.Cl.

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

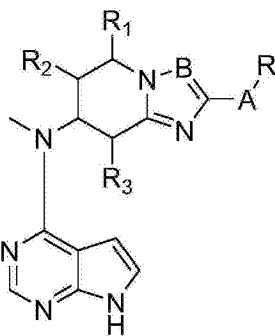
(54)发明名称

一种Janus激酶3抑制剂

(57)摘要

本发明提供了一种有下式(I)表示的化合物

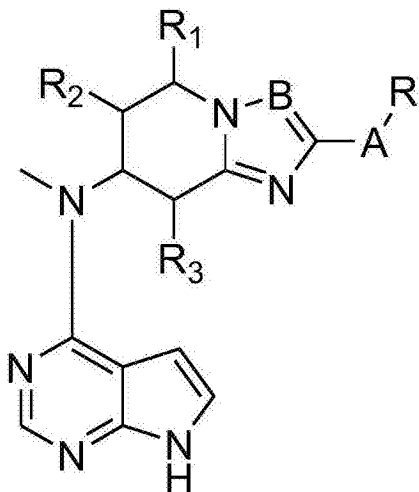
或其药学上可接受的盐;



(I);

本发明同时公开了包含式I化合物的药物组合物及应用。

1. 一种有下式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐；



(I)

其中,式 (I) 中:

A选自单键-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-NH-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)₂NH-

B选自C和N;

R选自H、CN、OH、NH₂、Me、Et、CF₃、CH₂CF₃、NHCH₃、N(CH₃)₂或者卤素;

R₁选自OH、卤素、被取代的C₁-C₆烷基、被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的C₃-C₆元环烷基、被取代的C₃-C₆元杂环烷基、未取代的C₁-C₆烷基、未取代的C₁-C₆杂烷基、未取代的C₃-C₆元环烷基或者未取代的C₃-C₆元杂环烷基;

R₂及R₃同时或者分别选自H、OH、卤素、被取代的C₁-C₆烷基、被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的C₃-C₆元环烷基、被取代的C₃-C₆元杂环烷基、未取代的C₁-C₆烷基、未取代的C₁-C₆杂烷基、未取代的C₃-C₆元环烷基或者未取代的C₃-C₆元杂环烷基。

2. 权利要求1描述的式I的化合物或其他药学上可接受的盐,其特征在于,用于预防性或者治疗性抑制免疫反应。

3. 权利要求1描述的式I的化合物或其他药学上可接受的盐,其特征在于,用于抑制哺乳动物的免疫反应。

4. 一种药物组合物,其特征在于,包含如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐。

一种Janus激酶3抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及制药技术领域,尤其涉及一种Janus激酶3抑制剂。

背景技术

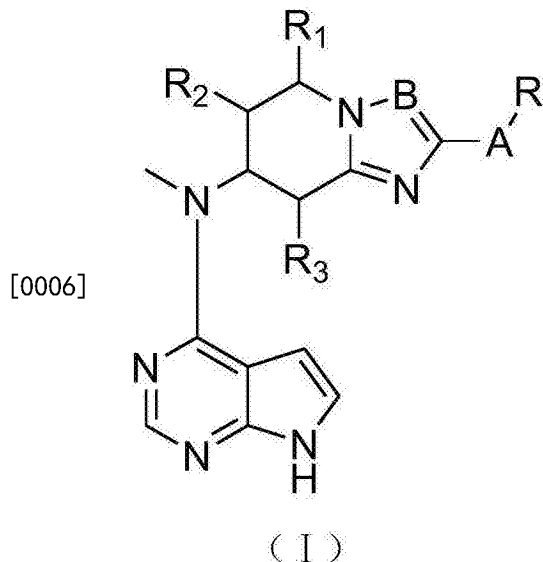
[0002] Janus激酶是转导细胞因子信号从膜受体到STAT转录因子的细胞质酪氨酸激酶家族,参与炎症、自身免疫性疾病、增殖性疾病、移植排斥,涉及软骨更新受损的疾病、先天软骨畸形和/或与IL6分泌过多相关的疾病。Janus激酶是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶,有4个家族成员,分别是JAK1、JAK2、TYK2和JAK3。前3者广泛存在于各种组织和细胞中,而JAK3仅存在于骨髓和淋巴系统。

[0003] Janus激酶3 (JAK3) 是蛋白激酶家族中的成员。Janus激酶3抑制剂已成功用于临床治疗,最初是器官移植,现在免疫性疾病也有广泛用途,主要包括类风湿性关节炎 (RA), 银屑病和克隆病等。现在,以Janus激酶3为靶点的抗炎药物研究是新药研发的热点之一。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于揭示一种Janus激酶3抑制剂,用以对炎症、过敏性反应及免疫疾病实现更为优秀的治疗效果。

[0005] 为实现上述目的,本发明提供了一种有下式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0007] 其中,式 (I) 中:

[0008] A选自单键-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-NH-、-S(=O)NH-、-S(=O)₂NH-;

[0009] B选自C和N;

[0010] R选自H、CN、OH、NH₂、Me、Et、CF₃、CH₂CF₃、NHCH₃、N(CH₃)₂或者卤素;

[0011] R₁选自OH、卤素、被取代的C₁-C₆烷基、被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的C₃-C₆元环烷

基、被取代的C₃-C₆元杂环烷基、未取代的C₁-C₆烷基、未取代的C₁-C₆杂烷基、未取代的C₃-C₆元环烷基或者未取代的C₃-C₆元杂环烷基；

[0012] R₂及R₃同时或者分别选自H、OH、卤素、被取代的C₁-C₆烷基、被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的C₃-C₆元环烷基、被取代的C₃-C₆元杂环烷基、未取代的C₁-C₆烷基、未取代的C₁-C₆杂烷基、未取代的C₃-C₆元环烷基或者未取代的C₃-C₆元杂环烷基。

[0013] 进一步的，上述式I的化合物或其他药学上可接受的盐，用于预防性或者治疗性抑制免疫反应。

[0014] 进一步的，上述式I的化合物或其他药学上可接受的盐，用于抑制哺乳动物的免疫反应。

[0015] 同时，本发明还提出了一种药物组合物，包含上述式(I)所述的化合物或其药学上可接受的盐。

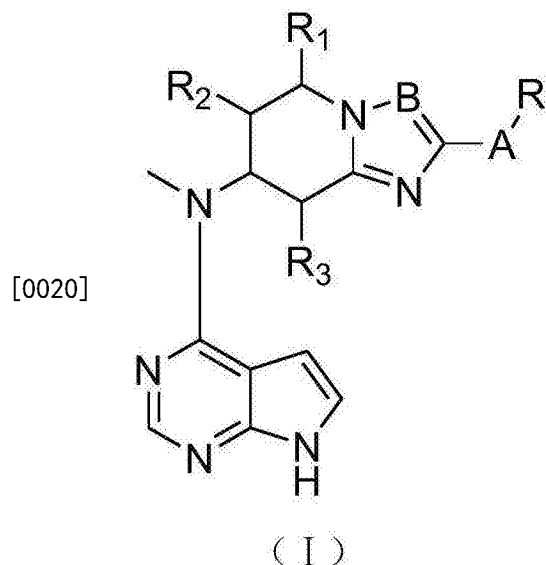
[0016] 与现有技术相比，本发明的有益效果是：本发明所揭示的一种Janus激酶3抑制剂，可对炎症、过敏性反应及免疫疾病实现更为优秀的治疗效果。

具体实施方式

[0017] 下面结合各实施方式对本发明进行详细说明，但应当说明的是，这些实施方式并非对本发明的限制，本领域普通技术人员根据这些实施方式所作的功能、方法、或者结构上的等效变换或替代，均属于本发明的保护范围之内。

[0018] 如无特殊说明，本说明书各实施例中的术语“室温”具体为23℃；术语“h”具体为时间计量单位：小时；术语“min”具体为时间计量单位：分钟；术语“ml”具体为体积单位：毫升；术语“L”具体为体积单位：升；术语“mol/L”具体为浓度单位。术语“mmol”具体为物质的量的单位，即毫摩尔；术语“mg”为重量单位，即毫克。

[0019] 一种有下式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐；



[0021] 其中，式(I)中：

[0022] A选自单键-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-NH-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)₂NH-；

[0023] B选自C和N；

[0024] R选自H、CN、OH、NH₂、Me、Et、CF₃、CH₂CF₃、NHCH₃、N(CH₃)₂或者卤素；

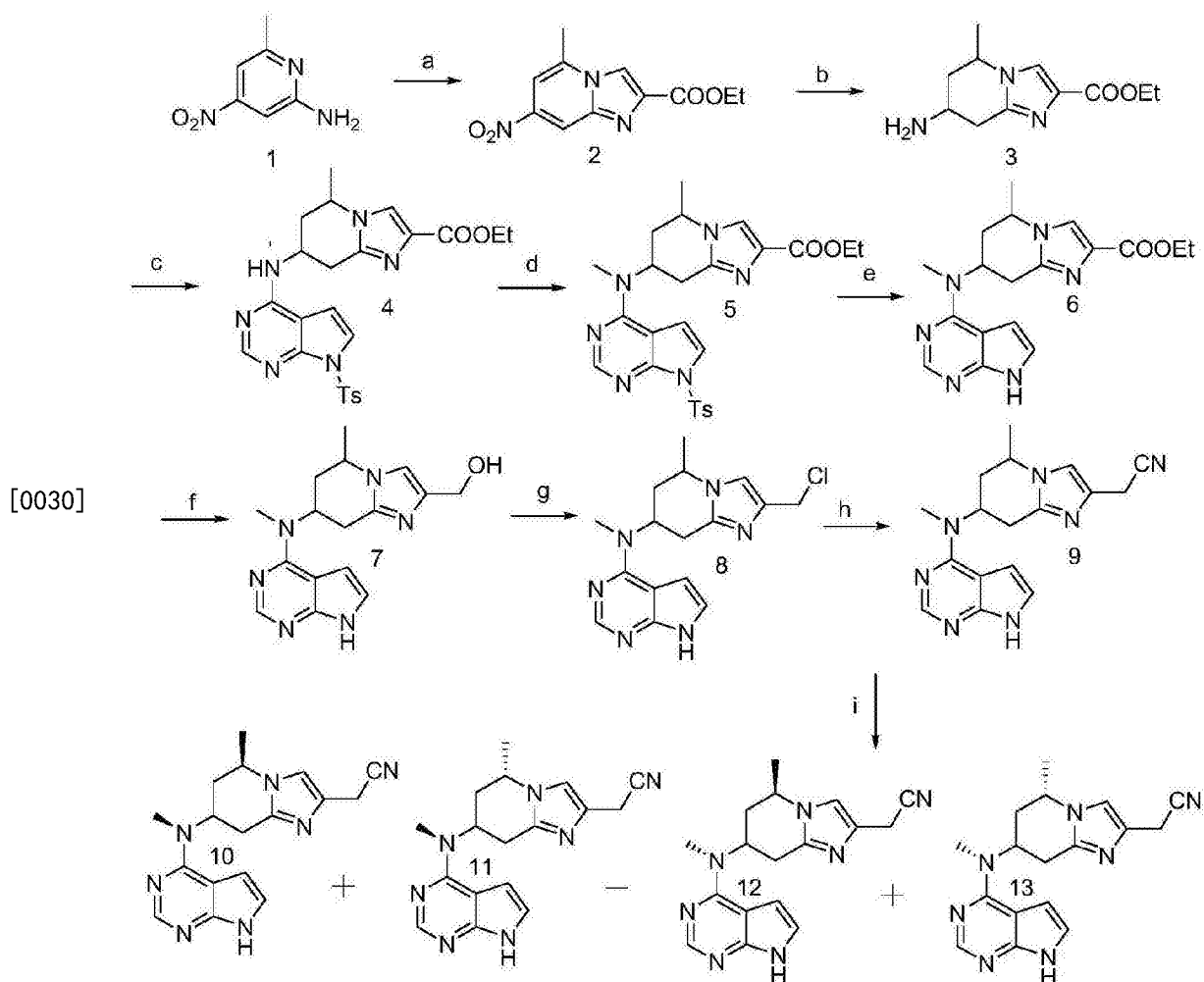
[0025] R₁选自OH、卤素、被取代的C₁-C₆烷基、被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的C₃-C₆元环烷基、被取代的C₃-C₆元杂环烷基、未取代的C₁-C₆烷基、未取代的C₁-C₆杂烷基、未取代的C₃-C₆元环烷基或者未取代的C₃-C₆元杂环烷基；

[0026] R₂及R₃同时或者分别选自H、OH、卤素、被取代的C₁-C₆烷基、被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的C₃-C₆元环烷基、被取代的C₃-C₆元杂环烷基、未取代的C₁-C₆烷基、未取代的C₁-C₆杂烷基、未取代的C₃-C₆元环烷基或者未取代的C₃-C₆元杂环烷基。

[0027] 上述式I的化合物或其他药学上可接受的盐，用于预防性或者治疗性抑制免疫反应。上述式I的化合物或其他药学上可接受的盐，用于抑制哺乳动物的免疫反应。本发明还提出了一种药物组合物，包含上述式(I)所述的化合物或其药学上可接受的盐。该药物组合物可为静脉注射针剂、口服片剂等其他形式的药物制剂形式。该药物组合物可用于预防性或者治疗性与病理JAK活化有关的疾病或者病况。

[0028] 例如，本发明所揭示的式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐可用于对器官移植所产生的排斥反应、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、肌腱炎、心肌炎、白癜风、牛皮癣、阴道炎、肠炎、哮喘、肿瘤等疾病的治疗与预防。

[0029] 同时，本说明书还公开了一种式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐的合成方法。该合成方法为9步反应(即步骤a~步骤i)，其合成路线所涉及到的反应方程式如下所示：



[0031] 步骤a

[0032] 向50ml反应瓶中加入二氯甲烷10ml, 2-氨基-4-硝基-5-甲基吡啶(225mg, 1.4mmol)起始物1和3-溴-2-氧代-丙酸乙酯(280ml, 1.4mmol), 室温磁力搅拌反应1~2h, 减压浓缩除去溶剂, 残渣用10ml乙醇, 并具体为无水乙醇溶解后, 加热回流3h, TLC检测反应完全。反应液自然冷却至室温后减压浓缩除去乙醇。残留物用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 水层用二氯甲烷萃取, 有机层溶液使用无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤并浓缩, 残渣硅胶柱层析分离, 得黄色固体即为中间体2。MS计算值235, 测定值250 [M+1]。

[0033] 步骤b

[0034] 常温条件下, 将150mg中间体2溶于20ml乙醇(具体为无水乙醇), 逐次加入2ml浓度为1mol/L的盐酸和15mg二氧化铂, 氮气保护, 通入氢气(50psi)于50℃磁力搅拌反应16h, TLC检测反应完全, 反应液浓缩过半, 抽滤, 得白色固体120mg即中间体3。MS: 224 [M+H]⁺。

[0035] 步骤c

[0036] 将100mg中间体3和4-氯-7-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶137mg溶解于5ml正丁醇, 继续加入158mgDIEA(即N,N-二异丙基乙胺), 磁力搅拌, 加热至回流反应16h, TLC检测反应完全, 反应液加压浓缩, 残渣用10ml水稀释, 水相乙酸乙酯萃取3次, 每次20ml, 合并有机层并对有机层溶液使用无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤, 减压浓缩, 残渣使用硅胶柱层析分离(PE:EA=1:2), 得浅黄色固体68mg, 即中间体4, 产率32.4%。其中, PE为石油醚, EA为乙酸乙酯。步骤c中对残渣硅胶柱层析分离中所使用的洗脱液选自石油醚与乙酸乙酯的混合溶液, 且洗脱液中石油醚与乙酸乙酯的摩尔比为1:2。

[0037] 步骤d

[0038] 冰浴条件, 氮气保护, 向250ml三口瓶中加入3.1g中间体4及THF(具体为无水四氢呋喃)120ml, 磁力搅拌, 分批加入NaH约500mg, 保温反应1h, 然后逐渐滴加碘甲烷约7.5g, 滴加完毕, 自然升温至室温, 反应1h, TLC检测反应完全, 加入10ml饱和氯化铵萃灭反应, 然后加入冰水50ml, 采用由二氯甲烷(DCM)与甲醇(MeOH)的混合溶液萃取3次, 每次50ml, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤, 滤液浓缩后得到中间体5直接用于下一步反应。其中, 步骤d中, 用于进行萃取的混合溶液中的二氯甲烷(DCM)与甲醇(MeOH)的摩尔比为3:1。

[0039] 步骤e

[0040] 室温条件下, 将步骤d所得中间体5溶于20ml乙醇溶液中, 加入乙醇钠1.0g, 保温搅拌16~20h, TLC检测反应完全, 反应液浓缩, 残渣用50ml水稀释, 分层, 水层用二氯甲烷30ml萃取3次, 合并有机层溶液, 并对有机层溶液使用无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤, 滤液浓缩, 残余物使用硅胶柱层析分离(洗脱液中DCM/MeOH=1/1~10/1, 摩尔比), 得到中间体6约589mg, 产率58.2%。MS: 355 [M+H]⁺。

[0041] 步骤f

[0042] 冰浴条件, 将500mg中间体6溶于10mlTHF(无水四氢呋喃), 分批加入111mg四氢锂铝, 加完后自然升温至室温反应2h, TLC检测反应完全, 降温至0℃, 加入冰水10ml萃灭, 过滤, 水层用DCM/MeOH(10:1)萃取3次, 每次20ml, 合并有机层溶液, 并对有机层溶液使用无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得中间体7粗品, 不经纯化直接用于下一步反应。MS: 313 [M+H]⁺。

[0043] 步骤g

[0044] 常温条件下,将150mg中间体7溶于10ml无水二氯甲烷,加入二氯亚砷300mg,70℃磁力搅拌反应1h,TLC检测反应完全,反应液减压浓缩,得中间体8,中间体8粗品不需纯化直接用于下一步反应。MS:331 [M+H]⁺。

[0045] 步骤h

[0046] 将150mg中间体8溶于10mlDMSO(二甲基亚砷),加入41mg氰化钠,升温至40℃反应10h,TLC检测反应完全,自然降温至室温,加入10ml冰水萃灭,溶液用二氯甲烷萃取2次,每次20ml,合并有机层溶液,并对有机层溶液使用饱和盐水洗涤2次,每次10ml,然后使用无水硫酸钠干燥过夜,抽滤,滤液浓缩,残渣使用硅胶柱层析分离,得白色固体60mg,即中间体9。MS:322 [M+H]⁺。

[0047] 步骤i

[0048] 将500mg消旋体中间体9通过手型柱拆分,然后分别用异丙醇35℃重结晶得白色固体,即得目标产物10、目标产物11、目标产物12及目标产物13。光学纯度均高于99.5%。

[0049] Jak1、Jak2、Jak3激酶体外活性实验

[0050] 实验材料

[0051] 重组人源Jak1、Jak2、Jak3蛋白酶均购自life technology.LANCE Ultra ULight™-Jak1 (Tyr1023) peptide和LANCE Eu-w1024 Anti-phosphotyrosine (PT66) 均购自PerkinElmer。

[0052] 使用多联酶标仪Envision (PerkinElmer)。

[0053] 实验方法

[0054] 将测试化合物进行3倍浓度梯度稀释,终浓度为10μM到0.17nM共11个浓度,每个浓度两个复孔;DMSO在检测反应中的含量为1%。

[0055] Jak1酶反应

[0056] 0.02nM Jak1蛋白激酶,50nM LANCE Ultra ULight™-Jak1 (Tyr1023) peptide,38 Mm ATP,50mM HEPES (PH 7.5),10nM MgCl₂,1mM EGTA,2mM DTT,0.01%BRIG-35。检测板为White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer),室温反应90min,反应体系为10μl。

[0057] Jak2酶反应

[0058] 0.02nM Jak2蛋白激酶,50nM LANCE Ultra ULight™-Jak1 (Tyr1023) peptide,38 Mm ATP,50mM HEPES (PH 7.5),10nM MgCl₂,1mM EGTA,2mM DTT,0.01%BRIG-35。检测板为White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer),室温反应90min,反应体系为10μl。

[0059] Jak3酶反应

[0060] 0.02nM Jak3蛋白激酶,50nM LANCE Ultra ULight™-Jak1 (Tyr1023) peptide,38 Mm ATP,50mM HEPES (PH 7.5),10nM MgCl₂,1mM EGTA,2mM DTT,0.01%BRIG-35。检测板为White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer),室温反应90min,反应体系为10μl。

[0061] 反应检测

[0062] 加10μl检测试剂至反应板中,其中LANCE Eu-w1024 Anti-phosphotyrosine (PT66) 终浓度为2nM,EDTA终浓度为10mM,室温孵育60min,Envision仪器读板。

[0063] 数据分析

[0064] 通过下列公式将读数转化为抑制率(%) = (Min-Ratio) / (Max-Min) × 100%。四参数曲线拟合(Model 205 inXLFIT5 iDBS) 测得IC₅₀数据,具体见下表。

[0065]

化合物	JAK1	JAK2	JAK3
WXFQ-001	C	D	B
WXFQ-002	C	C	B
WXFQ-003	D	C	B
WXFQ-004	D	C	C
WXFQ-005	C	C	B
WXFQ-006	D	B	B
WXFQ-007	D	D	A
WXFQ-008	D	D	C
WXFQ-009	D	C	A
WXFQ-0010	D	B	B
WXFQ-0011	D	C	B
WXFQ-0012	C	C	C
WXFQ-0013	D	C	C
WXFQ-0014	C	C	D
WXFQ-0015	C	C	C
WXFQ-0016	B	C	C

[0066] $A \leq 10\text{nM}, 10\text{nM} \leq B \leq 100\text{nM}, 100\text{nM} \leq C \leq 100\text{nM}, D > 1000\text{nM}$

[0067] 上文所列出的一系列的详细说明仅仅是针对本发明的可行性实施方式的具体说明,它们并非用以限制本发明的保护范围,凡未脱离本发明技艺精神所作的等效实施方式或变更均应包含在本发明的保护范围之内。

[0068] 对于本领域技术人员而言,显然本发明不限于上述示范性实施例的细节,而且在不背离本发明的精神或基本特征的情况下,能够以其他的具体形式实现本发明。因此,无论从哪一点来看,均应将实施例看作是示范性的,而且是非限制性的,本发明的范围由所附权利要求而不是上述说明限定,因此旨在将落在权利要求的等同要件的含义和范围内的所有变化囊括在本发明内。

[0069] 此外,应当理解,虽然本说明书按照实施方式加以描述,但并非每个实施方式仅包含一个独立的技术方案,说明书的这种叙述方式仅仅是为清楚起见,本领域技术人员应当将说明书作为一个整体,各实施例中的技术方案也可以经适当组合,形成本领域技术人员可以理解的其他实施方式。