



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107880038 A

(43)申请公布日 2018.04.06

(21)申请号 201710899860.7 *A61K 31/541*(2006.01)

(22)申请日 2017.09.28 *A61P 35/00*(2006.01)

(66)本国优先权数据 *A61P 29/00*(2006.01)
201610874825.5 2016.09.30 CN *A61P 37/06*(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)

(71)申请人 中国医药研究开发中心有限公司 *A61P 1/00*(2006.01)
地址 102206 北京市昌平区沙河展思门路 *A61P 17/06*(2006.01)
27号 *A61P 35/02*(2006.01)

(72)发明人 殷惠军 闫旭 宗利斌 董流昕
韩亚超 郝青川 窦浩帅 米楨
杨琰

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限
公司 11314
代理人 程伟 刘彬娜

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)

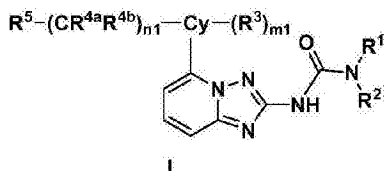
权利要求书4页 说明书25页

(54)发明名称

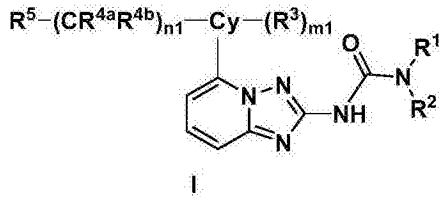
[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶类化合物及其制备方法和医药用途

(57)摘要

本发明涉及[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶类化合物及其制备方法和医药用途。特别地,本发明涉及通式I所示的化合物、其制备方法及其含有该化合物的药物组合物,及其作为JAK激酶抑制剂的用途,该化合物及其含有该化合物的药物组合物可以用于治疗与JAK激酶活性相关的疾病,例如炎症、自身免疫性疾病、癌症等。其中通式I中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。



1. 一种通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐，



其中：

R^1 和 R^2 彼此独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^a$ 、 $-O(O)C R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NH C(O)R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NHS(O)R^a$ 、 $-NHS(O)_2R^a$ 的一个或多个基团所取代；

或者，

R^1 和 R^2 与其相连的氮原子一起形成4至7元杂环，所述杂环进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^a$ 、 $-O(O)C R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NH C(O)R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NHS(O)R^a$ 、 $-NHS(O)_2R^a$ 的一个或多个基团所取代；

Cy选自芳基和杂芳基；

每个 R^3 独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

R^5 选自环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、亚氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

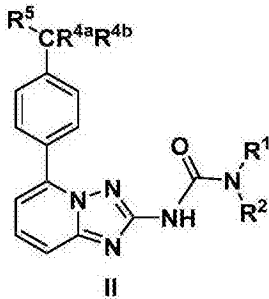
$n1$ 为1-4的整数；

$m1$ 为1-4的整数。

2. 根据权利要求1所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐，其中，Cy选自 $C_6\sim C_{10}$ 芳基或6~10元杂芳基，优选苯基或吡啶基。

3. 根据权利要求1或2所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐，其为如下通式II所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用

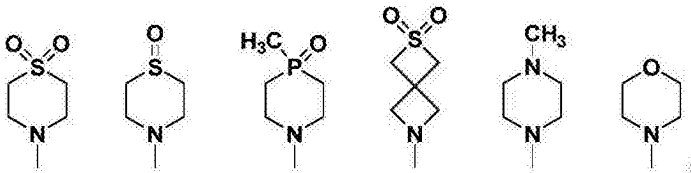
盐:



其中, R^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^5 如权利要求1中所定义。

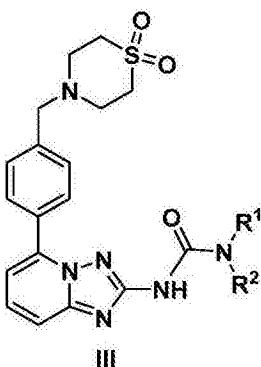
4. 根据权利要求1至3任一项所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐,其中, R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、卤素、烷基,所述烷基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代。

5. 根据权利要求1至4任一项所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐,其中, R^5 选自环烷基、杂环基,优选 $C_3\sim C_6$ 环烷基或4~7元杂环烷基,进一步优选



所述环烷基、杂环基任选进一步被选自卤素、氧代基、亚氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代。

6. 根据权利要求1至5任一项所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐,其为如下通式III所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐:



其中, R^1 、 R^2 如权利要求1中所定义。

7. 根据权利要求1至6任一项所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐,其中, R^1 和 R^2 彼此独立地选自氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基,优选 C_{1-6} 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、4~7元杂环基、 $C_6\sim C_{10}$ 芳基、6~10元杂芳基;其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤

素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、烷基、烷氧基、-C(O)R^a的一个或多个基团所取代；R^a选自氢、羟基、烷基、环烷基。

8. 根据权利要求1至7任一项所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐，其中，R¹和R²与其相连的氮原子一起形成4至7元杂环，所述杂环进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R^a的一个或多个基团所取代；R^a选自氢、羟基、烷基、环烷基。

9. 根据权利要求1至8任一项所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐，其中，所述化合物选自：

1-环丙基-3-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(噻唑-2-基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(噁唑-2-基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)脲；

1-环戊基-3-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲；

1-环己基-3-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-乙酰基-1H-吡唑-4-基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基-苯基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-((2-氟-4-甲氧基-苯基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)脲；

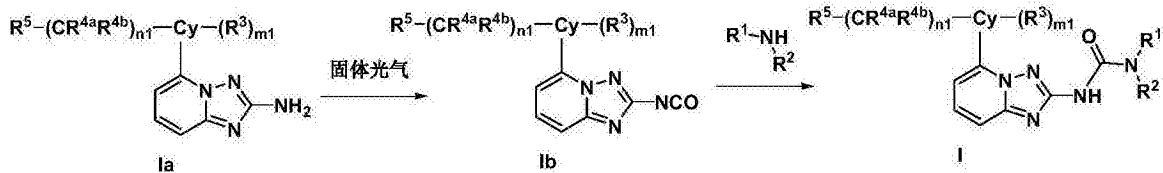
1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)脲；

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-脲;

1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-甲基-2,2-二氧-1,3-二氢苯并[C]异噻唑-5-基)脲;

N-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酰胺。

10. 一种制备根据权利要求1至9任一项所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐的方法,该方法包括以下步骤:



化合物Ia与固体光气在溶剂中反应得到化合物Ib,所述溶剂优选乙酸乙酯;然后,化合物Ib与相应的胺类化合物在碱性条件下反应得到通式化合物I,所述碱性试剂优选三乙胺;

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、Cy、m1、n1如权利要求1所定义。

11. 一种药物组合物,其含有根据权利要求1至9任一项所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

12. 根据权利要求1至9任一项所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐,或根据权利要求11所述的药物组合物,在制备Janus激酶抑制剂中的用途。

13. 根据权利要求1至9任一项所述的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐,或根据权利要求11所述的药物组合物,在制备预防和/或治疗与Janus激酶活性相关的疾病的药物中的用途。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述疾病选自炎症、自身免疫性疾病、或癌症,所述炎症例如关节炎特别是类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、炎症性肠炎、葡萄膜炎、银屑病;所述自身免疫性疾病例如多发性硬化症、狼疮;所述癌症例如乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶类化合物及其制备方法和医药用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种新的[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶类化合物、其制备方法及其含有其的药物组合物,以及其用于调节Janus激酶(JAK)活性并且用于治疗 and/或预防与JAK活性相关的疾病的用途。

背景技术

[0002] 胞内信号传递过程是细胞对外界刺激产生反应,并最终引发特异性生物学效应的有效方式。细胞因子能够通过多种信号转导通路进行胞内信号传递,从而参与调控造血功能和免疫相关的许多重要的生物学功能。蛋白酪氨酸激酶中的Janus激酶(JAK)家族和转录激活子(STAT)在细胞因子信号转导过程中扮演重要角色。

[0003] Janus激酶(JAK)家族在牵涉免疫应答的细胞增殖和功能的细胞因子依赖性调解中起着一定的作用。目前,有四种已知的哺乳动物JAK家族成员:Jak1(亦称Janus激酶-1)、Jak2(亦称Janus激酶-2)、Jak3(亦称Janus激酶,白细胞;JAKL1;L-JAK和Janus激酶-3)、Tyk2(亦称蛋白质-酪氨酸激酶2)。Jak1、Jak2和Tyk2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中。

[0004] Tyk2是第一个被发现的JAK激酶,在调控IL-12和细菌脂多糖(LPS)的生物学应答反应中起着重要作用,也参与IL-6、IL-10和IL-12介导的信号转导通路。靶向Tyk2可成为治疗IL-12-、IL-23-、或I型IFN-介导的疾病的新策略,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、炎症性肠炎、葡萄膜炎、结节病和癌症。

[0005] Jak1在调控多种细胞因子受体家族的生物学应答功能中起着重要的作用。Jak1基因敲除小鼠具有早期的出生后致死因子显型,神经系统也受到损害,导致幼鼠出现先天缺陷。研究表明Jak1基因敲除小鼠会出现胸腺细胞和B细胞的分泌缺陷,Jak1基因敲除的组织对LIF、IL-6、IL-10的反应明显减弱。临床试验表明选择性Jak1抑制剂在临床研究中也有RA改善作用,处于临床III期的Jak1抑制剂ABT-494在两项对氨甲蝶呤或一种肿瘤坏死因子(TNF)阻滞剂没有充分响应的类风湿关节炎患者参与的试验中获得阳性结果。

[0006] Jak2在Epo、IL-3、GM-CSF、IL-5、Tpo和IFN γ 介导的信号转导中起着重要的作用。Jak2基因敲除小鼠具有胚胎的致死因子显型,在妊娠12.5天即由于红细胞生成缺陷导致胚胎死亡。在Epo基因敲除小鼠中也观察到相似的现象,表明Epo与Jak2激酶活性密切相关。Jak2激酶并不参与IL-23和IL-14受体家族介导的信号转导。研究表明Jak2激酶对IFN γ 并不产生应答反应,但对IFN α 和IL-6能够产生应答反应。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。Jak2抑制剂已被描述为对增殖性疾病具有疗效。

[0007] Jak3在多种生物学过程中发挥重要作用,如淋巴细胞增殖过程、IgE受体介导的肥大细胞退化反应、阻止T细胞活化、以及参与所有 γ C家族(包括IL-23、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21)介导的信号转导。人与小鼠的Jak3激酶功能并不相同,例如严重复合

免疫缺陷病 (SCID) 患者B细胞正常,但T细胞功能缺失。这是因为IL-7在小鼠的B细胞增殖中起着重要作用但不影响人类的B细胞增殖。Jak3基因敲除哺乳动物的SCID表型以及JAK淋巴细胞的特异性表达,使Jak3成为免疫抑制剂靶点。基于Jak3在调节淋巴细胞中的作用,靶向Jak3和Jak3介导通路可用于自身免疫疾病的治疗。

[0008] 细胞因子与受体结合后,受体形成二聚体,与受体偶联的JAK相互靠近并进行酪氨酸残基磷酸化而活化。进而催化受体本身的酪氨酸残基磷酸化,形成“停泊位点”。信号转导和转录激活子(Signal Transducer and Activator of Transcription,STAT)是一组能与靶基因调控与DNA结合的胞质蛋白。STAT家族包括Stat1、Stat2、Stat3、Stat4、Stat5a、Stat5b和Stat6。STAT通过SH2结构域识别“停泊位点”并被JAK激酶对其C端酪氨酸残基进行磷酸化从而被激活。激活的Stat因子转入细胞核内,在调节先天性和获得性宿主免疫反应中起着重要的作用。

[0009] JAK/STAT信号转导通路的激活促进各种疾病的发生,包括但不限于,许多异常免疫应答,如过敏、哮喘、类风湿关节炎、肌萎缩性脊髓侧索硬化症和多发性硬化症等。其还与癌症,例如白血病(急性髓性白血病和急性淋巴细胞白血病)、实体瘤(子宫平滑肌肉瘤、前列腺癌)等相关。

[0010] 风湿性关节炎(RA)是自身免疫疾病,其特征在于关节结构的炎症和破坏。当疾病未受有效治疗,由于关节功能性的丧失导致实质性的失能和疼痛,甚至过早死亡。因此RA治疗的目的不仅延缓疾病进展,而且症状获得减轻,从而终止关节破坏。RA的全球患病率约为0.8%,女性患病几率是男性的三倍。RA难以治疗,目前尚无法治愈,并且治疗集中于缓解疼痛和防止患病关节变性。临床的治疗策略包括非甾体抗炎药物(NSAIDs)、激素、改善病情抗风湿药物(DMARDs)和生物药,主要对关节损坏及肿胀症状进行缓解治疗。临床应用DMARDs(例如甲氨蝶呤、羟化氯喹、来氟米特、柳氮磺胺吡啶)、DMARDs联合生物药的效果比较好。尽管抗RA药物很多,但是30%以上患者的疼痛仍然存在。最新研究表明JAK/STAT信号转导通路的干预成为RA治疗一种新方法。

[0011] 托法替尼是首个获FDA批准的新型口服的JAK抑制剂,其作用于Jak1和Jak3,是用于治疗RA的小分子化合物。临床试验表明托法替尼展现出不劣于TNF抑制剂的疗效。联合应用甲氨蝶呤(MTX)和托法替尼也对TNF抑制剂无应答的患者有一定的疗效。因此,托法替尼被推荐用于临床一线单药用药,相较于MTX有疗效优势。在托法替尼治疗的患者滑液中发现STAT1和STAT3的磷酸化增加,表明其主要是通过干预JAK/STAT信号转导通路。然而,托法替尼在缓解RA症状的同时也会带来一些副反应,引发一定的感染、恶性肿瘤和淋巴瘤的发生。据报道,生物药治疗RA的过程中也发生了严重的感染和恶性肿瘤诱发的不良反应,新型的安全性数据表明托法替尼的感染和死亡率的整体风险与生物制剂治疗RA的风险相似。考虑到JAK在许多调节通路及免疫过程中的多效性,非选择性的JAK抑制剂将带来不良反应的风险,例如高胆固醇血症及感染的风险。选择性JAK抑制剂是目前研究的重要方向。比利时Galapagos公司的Filgotinib是新一代JAK1选择性抑制剂,具有降低托法替尼导致贫血或感染的风险。在近期完成的一项针对甲氨蝶呤治疗不充分反应的中度至重度RA患者的临床II期试验中,Filgotinib治疗12周后达到主要终点—ACR20达到80%,200mg剂量显示统计显著性;与对照组相比,在所有剂量水平ACR50反应及DAS28降低有着统计显著性;安全性水平与之前类似,具有良好的耐受性。24周后,64%的患者实现DAS28缓解或低活动性;所有剂

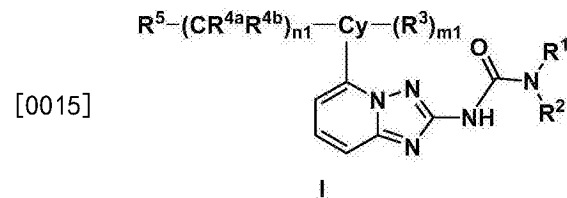
量ACR50反应、ACR70反应及DAS28降低都表现统计显著水平,ACR70达到39%。但是,Filgotinib的活性相对较弱,针对JAK1的IC₅₀大于10nM,临床给药剂量也相对较高。

[0012] RA是一种特异质疾病,RA患者的治疗应用适宜的药物是较大的挑战。尽管目前已经公开了一系列的JAK抑制剂,但仍需要开发更好选择性及药效的化合物。因此,持续地需要抑制激酶例如Janus激酶的新型或改进的药剂,以用于开发新的、更有效的药物来治疗RA或其它与JAK相关的疾病。

发明内容

[0013] 本发明人设计合成了一系列含有[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶骨架的化合物,并对其进行了JAK激酶活性的筛选,研究结果显示该类化合物具有突出的抗JAK激酶的活性,并且可以被开发为治疗与JAK激酶活性相关的疾病的药物。

[0014] 因此,本发明的目的在于提供一种通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐,



[0016] R¹和R²彼此独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R^a、-O(O)C R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NH C(O)R^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^aR^b、-S(O)₂NR^aR^b、-NHS(O)R^a、-NHS(O)₂R^a的一个或多个基团所取代;

[0017] 或者,

[0018] R¹和R²与其相连的氮原子一起形成5至7元杂环,所述杂环进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R^a、-O(O)C R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NH C(O)R^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^aR^b、-S(O)₂NR^aR^b、-NHS(O)R^a、-NHS(O)₂R^a的一个或多个基团所取代;

[0019] Cy选自芳基和杂芳基;

[0020] 每个R³独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基;

[0021] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

[0022] R⁵选自环烷基、杂环基、芳基、杂芳基;所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、亚氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

[0023] R^a和R^b各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、

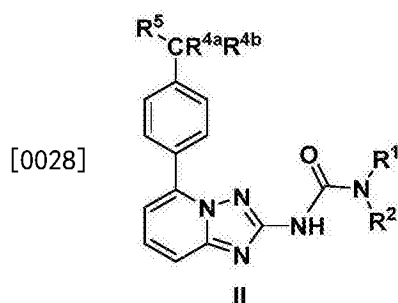
芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；

[0024] n1为1-4的整数；

[0025] m1为1-4的整数。

[0026] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐，其中，Cy选自C₆~C₁₀芳基或6~10元杂芳基，优选苯基或吡啶基。

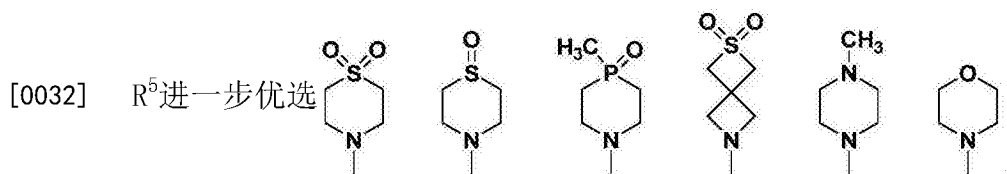
[0027] 在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐，其为如下通式II所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐：



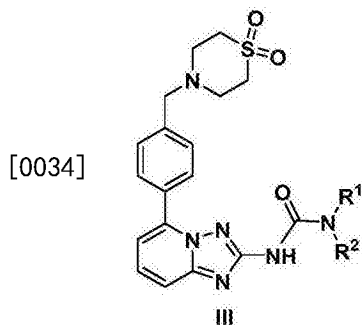
[0029] 其中，R¹、R²、R^{4a}、R^{4b}和R⁵如通式I中所定义。

[0030] 在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明的通式I所示或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐，其中，R^{4b}和R^{4c}各自独立地选自氢、卤素、烷基，所述烷基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代。

[0031] 在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐，其中，R⁵选自环烷基、杂环基，优选C₃~C₆环烷基或4~7元杂环烷基；所述环烷基、杂环基任选进一步被选自卤素、氧代基、亚氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代；



[0033] 在本发明另一个优选的实施方案中，根据本发明的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐，其为如下通式III所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐：



[0035] 其中, R^1 、 R^2 如通式I中所定义。

[0036] 在本发明另一个优选的实施方案中,根据本发明的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐,其中, R^1 和 R^2 彼此独立地选自氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基,优选 C_{1-6} 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、4~7元杂环基、 $C_6\sim C_{10}$ 芳基、6~10元杂芳基,更优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、四氮唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二氮唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三氮唑基、苯并四氢噻唑基、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡唑并哌嗪基等;

[0037] 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、烷基、烷氧基、 $-C(O)R^a$ 的一个或多个基团所取代;

[0038] R^a 选自氢、羟基、烷基、环烷基。

[0039] 在本发明另一个优选的实施方案中,根据本发明的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐,其中, R^1 和 R^2 与其相连的氮原子一起形成5至7元杂环,优选含有1至2个氮原子的4至7元杂环,更优选氮杂环丁基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢吡唑基、哌啶基、哌嗪基,所述杂环进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^a$ 的一个或多个基团所取代; R^a 选自氢、羟基、烷基、环烷基。

[0040] 本发明典型的化合物包括,但不限于:

[0041] 1-环丙基-3-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲;

[0042] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(噻唑-2-基)脲;

[0043] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(噁唑-2-基)脲;

[0044] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)脲;

[0045] 1-环戊基-3-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲;

[0046] 1-环己基-3-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啉-2-基)脲;

[0047] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基)脲;

[0048] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基)脲;

[0049] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(吡啶-4-基)脲;

[0050] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)脲;

[0051] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(1-乙酰基-1H-吡唑-4-基)脲;

[0052] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基-苯基)脲;

[0053] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)脲;

[0054] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)脲;

[0055] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)脲;

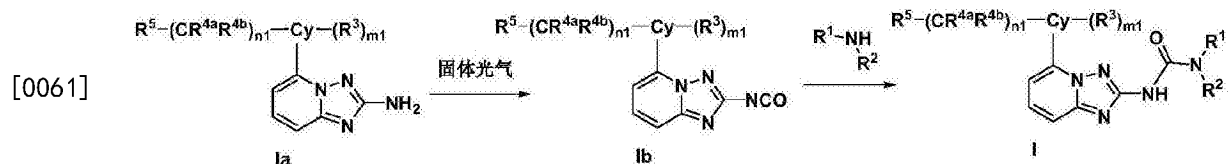
[0056] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-脲;

[0057] 1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-3-(1-甲基-2,2-二氧-1,3-二氢苯并[C]异噻唑-5-基)脲;

[0058] N-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)哌啶-1-甲酰胺,

[0059] 或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐。

[0060] 本发明还提供一种制备通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐的方法,该方法包括以下步骤:



[0062] 化合物Ia与固体光气在溶剂中反应得到化合物Ib,所述溶剂优选乙酸乙酯;然后,化合物Ib与相应的胺类化合物在碱性条件下反应得到通式化合物I,所述碱性试剂优选三乙胺;

[0063] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、Cy、 m_1 、 n_1 如通式I中所定义。

[0064] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,其含有治疗有效剂量的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可

药用盐以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0065] 本发明还涉及一种制备上述组合物的方法,其包括将通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂相混合。

[0066] 本发明进一步涉及通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐或包含其的药物组合物,在制备Janus激酶抑制剂中的用途。

[0067] 本发明进一步涉及通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐或包含其的药物组合物,在制备预防和/或治疗与JAK活性相关的疾病的药物中的用途。所述与JAK活性相关的疾病可以选自炎症、自身免疫性疾病、或癌症,其中所述炎症例如关节炎特别是类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、炎症性肠炎、葡萄膜炎;所述自身免疫性疾病例如多发性硬化症、狼疮、银屑病、结节病;所述癌症例如乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

[0068] 本发明还涉及通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐或包含其的药物组合物,其用作Janus激酶抑制剂的用途。

[0069] 本发明进一步涉及通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐或包含其的药物组合物,其用作预防和/或治疗与JAK活性相关的疾病的药物的用途。所述与JAK活性相关的疾病可以选自炎症、自身免疫性疾病、或癌症,其中所述炎症例如关节炎特别是类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、炎症性肠炎、葡萄膜炎;所述自身免疫性疾病例如多发性硬化症、狼疮、银屑病、结节病;所述癌症例如乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

[0070] 本发明进一步涉及一种抑制Janus激酶的方法,其包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐或包含其的药物组合物。

[0071] 本发明进一步涉及一种预防和/或治疗与JAK活性相关的疾病的方法,其包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的通式I所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、其前药或其可药用盐或包含其的药物组合物。所述与JAK活性相关的疾病可以选自炎症、自身免疫性疾病、或癌症,其中所述炎症例如关节炎特别是类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、炎症性肠炎、葡萄膜炎;所述自身免疫性疾病例如多发性硬化症、狼疮、银屑病、结节病;所述癌症例如乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾

性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

[0072] 按照本发明所属领域的常规方法,本发明通式I所示的化合物可以与酸生成药学上可接受的酸式加成盐。所述酸包括无机酸和有机酸,特别优选盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、三氟乙酸、马来酸、柠檬酸、富马酸、草酸、酒石酸、苯甲酸等。

[0073] 此外,本发明还包括本发明通式I所示的化合物的前药。本发明所述的前药是通式I所示的化合物的衍生物,它们自身可能具有较弱的活性甚至没有活性,但是在给药后,在生理条件下(例如通过代谢、溶剂分解或另外的方式)被转化成相应的生物活性形式。

[0074] 含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式,例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊,或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物,此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收,因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。例如,可使用水溶性味道掩蔽物质,例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素,或延长时间物质例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

[0075] 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊,或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

[0076] 水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂,例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂,或烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxy cetanol),或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物,例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物,例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂,例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

[0077] 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或矿物油例如液体石蜡中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂和矫味剂,以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂例如丁羟茴醚或 α -生育酚保存这些组合物。

[0078] 通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

[0079] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油,或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂,例如大豆卵磷脂和由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯例如山梨坦单油酸酯,和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物,例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂 and 抗氧化剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆和酞剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

[0080] 药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可在使用的可接受的溶媒和溶剂中有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射,将注射液或微乳注入患者的血流中。或者,最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度,可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是Deltec CADD-PLUS.TM. 5400型静脉注射泵。

[0081] 药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术,用上述那些适宜分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液,例如1,3-丁二醇中制备的溶液。此外,可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外,脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

[0082] 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体,因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

[0083] 本领域技术人员所熟知的,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但并非限定以下因素:所用特定化合物的活性、病人的年龄、病人的体重、病人的健康状况、病人的行被、病人的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等;另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0084] 本发明可以含有通式I的含有[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶骨架的化合物,及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物作为活性成份,与药学上可接受的载体或赋型剂混合制备成组合物,并制备成临床上可接受的剂型。本发明的衍生物可以与其他活性成分组合使用,只要它们不产生其他不利的作用,例如过敏反应等。本发明化合物可作为唯一的活性成分,也可以与其它治疗与JAK活性相关的疾病的药物联合使用。联合治疗通过将各个治疗组分同时、分开或相继给药来实现。

[0085] 本发明通过Jak1、Jak2、Jak3及Tyk2活性试验,发现本发明化合物具有显著的调节Janus激酶的活性,因此本发明化合物可以用于治疗和/或预防与JAK的活性相关的疾病,例如炎症、自身免疫性病、癌症或其它疾病。特别用于制备治疗和/或预防类风湿性关节炎、银屑病、和/或涉及软骨退化、骨关节退化的疾病。

[0086] 发明的详细说明

[0087] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0088] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优

选含有1至12个碳原子的烷基,更优选含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羰基或羧酸酯基。

[0089] 术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代,例如:“亚甲基”指 $-\text{CH}_2-$ 、“亚乙基”指 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、“亚丙基”指 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、“亚丁基”指 $-(\text{CH}_2)_4-$ 等。

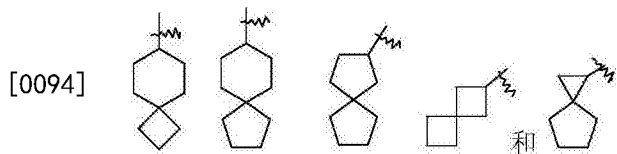
[0090] 术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

[0091] 术语“炔基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上定义的烷基,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

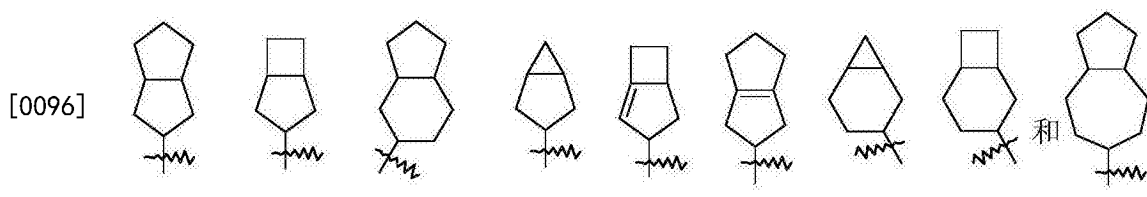
[0092] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至12个碳原子,更优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

[0093] 术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5

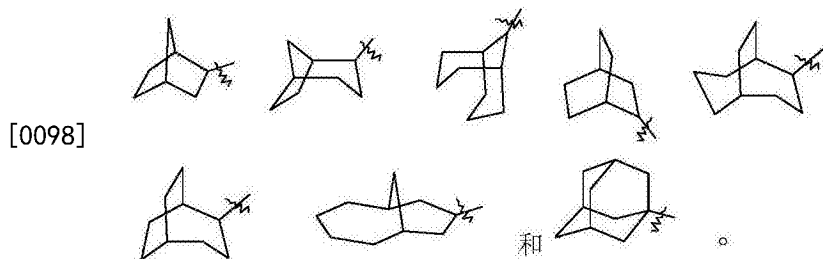
元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



[0095] 术语“稠环烷基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



[0097] 术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

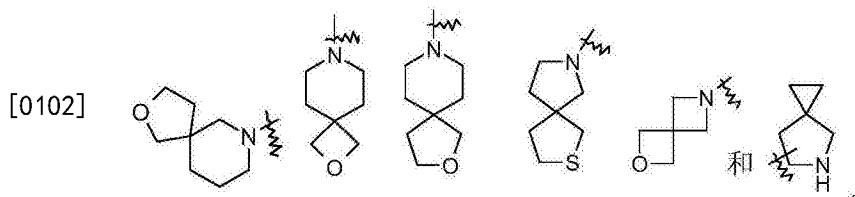


[0099] 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

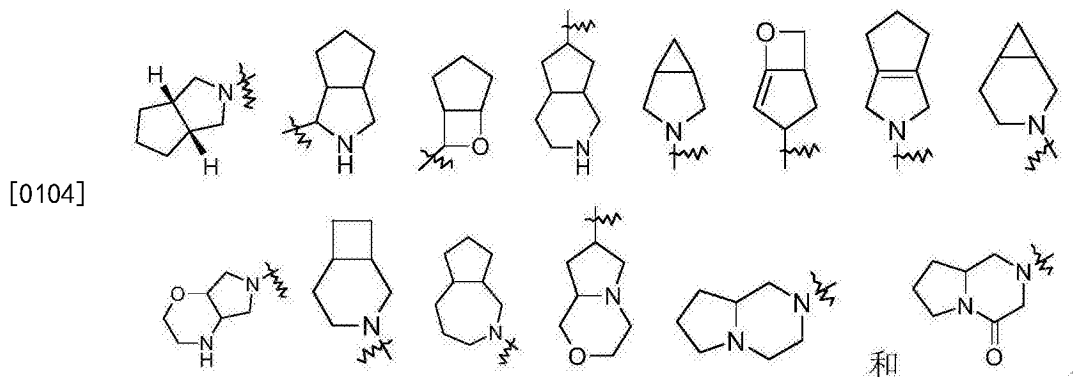
[0100] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ （其中 m 是整数0至2）的杂原子，但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子，其中1~4个是杂原子；最优选包含3至8个环原子，其中1~3个是杂原子；最优选包含5至6个环原子，其中1~2或1~3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等，优选1、2、5-噁二唑基、吡喃基或吗啉基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

[0101] 术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ （其中 m 是整数0至2）的杂原子，其余环原子

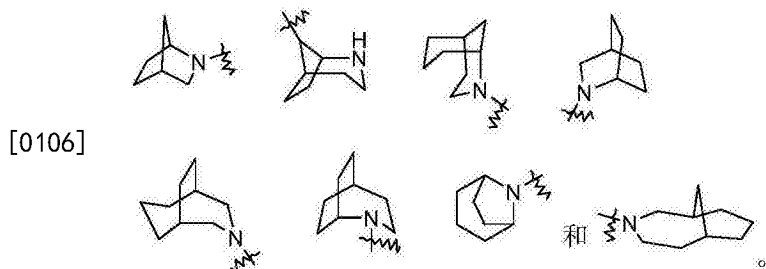
为碳。其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:



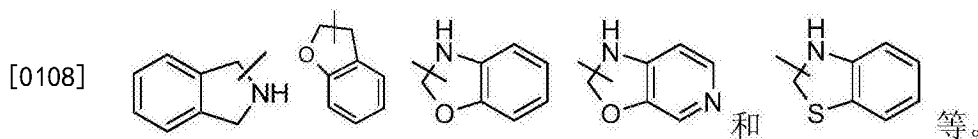
[0103] 术语“稠杂环基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:



[0105] 术语“桥杂环基”指5至14元,任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:

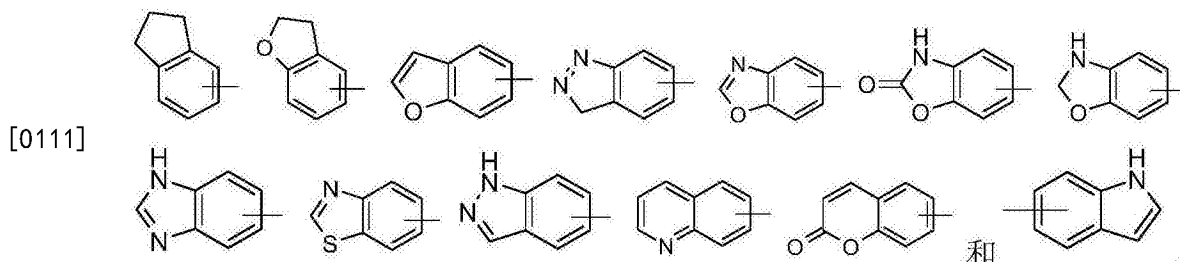


[0107] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,其非限制性实例包括:



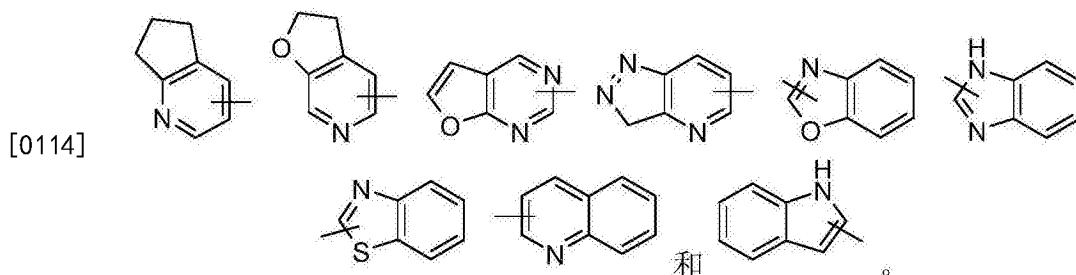
[0109] 杂环基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

[0110] 术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:



[0112] 芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0113] 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元,含1至3个杂原子;更优选为5元或6元,含1至2个杂原子;优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等,优选为咪唑基、噻唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基;更有选吡唑基或噻唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:



[0115] 杂芳基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0116] 术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫

基、羧基或羧酸酯基。

[0117] 术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0118] 术语“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基,其中烷氧基如上所定义。

[0119] 术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0120] 术语“羟基”指-OH基团。

[0121] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0122] 术语“氨基”指-NH₂。

[0123] 术语“氰基”指-CN。

[0124] 术语“硝基”指-NO₂。

[0125] 术语“氧代基”指=O。

[0126] 术语“羧基”指-C(O)OH。

[0127] 术语“巯基”指-SH。

[0128] 术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基),其中烷基如上所定义。

[0129] 术语“酰基”指含有-C(O)R基团的化合物,其中R为烷基、环烷基、芳基、杂芳基。

[0130] 术语“磺酸基”指-S(O)₂OH。

[0131] 术语“磺酸酯基”指-S(O)₂O(烷基)或-S(O)₂O(环烷基),其中烷基如上所定义。

[0132] 术语“亚氨基”指=NR基团,其中R可以选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基等。

[0133] “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0134] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

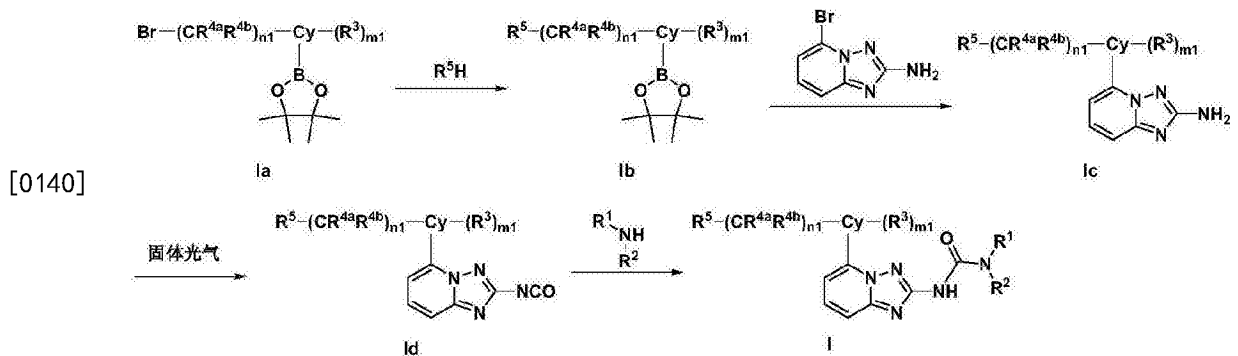
[0135] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0136] “可药用盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

[0137] 本发明化合物的合成方法

[0138] 为了完成本发明的目的,本发明采用如下技术方案。

[0139] 本发明通式I所示的化合物或其盐的制备方法如下。



具体实施方式

[0149] 以下结合实施例进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

[0150] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR的测定是用Brukerdps300型核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆),氘代氯仿(CDC1₃),氘代甲醇(CD₃OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0151] MS的测定用1100Series LC/MSD Trap(ESI)质谱仪(生产商:Agilent)。

[0152] 制备液相使用1c3000高效液相色谱仪以及1c6000高效液相色谱仪(生产商:创新通恒)。

[0153] HPLC的测定使用岛津LC-20AD高压液相色谱仪(Agilent TC-C18 250×4.6mm5vm色谱柱)和岛津LC-2010AHT高压液相色谱仪(Phenomenex C18250×4.6mm5um色谱柱)。

[0154] 激酶平均抑制率及IC₅₀值的测定用多功能Cytation3酶标仪(美国Biotek公司)。

[0155] 薄层层析硅胶板使用青岛海洋化工GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。

[0156] 柱层析一般使用青岛海洋硅胶100~200目、200~300目硅胶为载体。

[0157] 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自网化商城、北京耦合、Sigma、安耐吉化学等公司。

[0158] 实施例中无特殊说明,反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

[0159] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

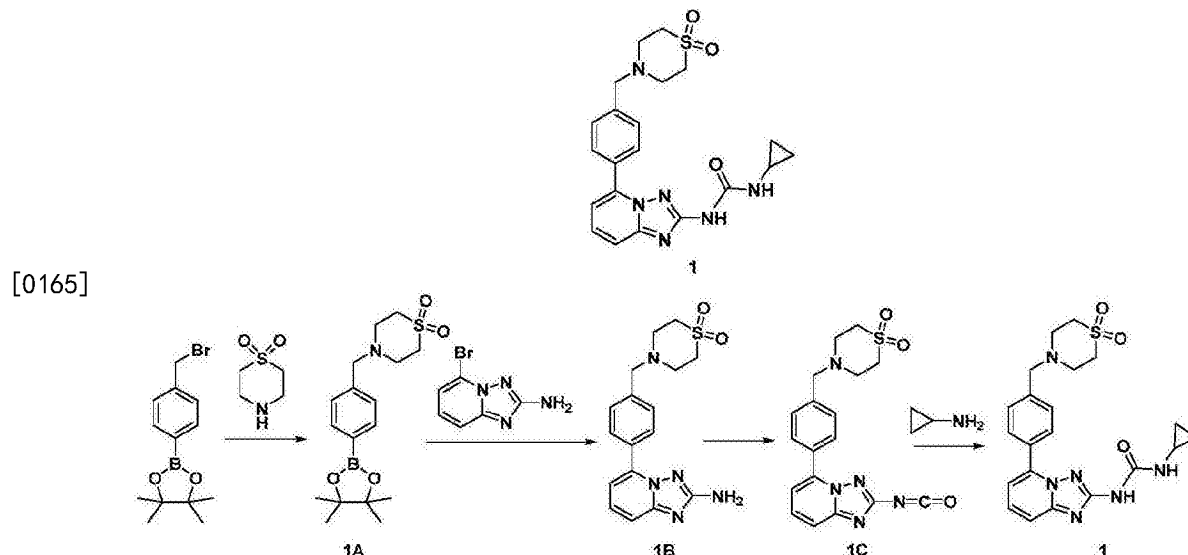
[0160] 实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

[0161] 实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃~30℃。

[0162] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂的体系有:A:二氯甲烷和甲醇体系,B:正己烷和乙酸乙酯体系,C:石油醚和乙酸乙酯体系,D:丙酮,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

[0163] 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷和甲醇体系,B:正己烷和乙酸乙酯体系,C:石油醚和乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

[0164] 实施例1:1-环丙基-3-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲的制备



[0166] 步骤1:4-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-苄基)硫代吗啉1,1-二氧化物的合成(化合物1A)

[0167] 将4-溴甲基苯硼酸频哪醇酯50.00g (16.84mmol)、1,1-二氧化物硫代吗啉27.36g (20.24mmol)、碳酸钾27.92g (20.20mmol)加入至反应瓶中,加入N,N-二甲基甲酰胺250ml,80℃搅拌反应4h。冷却至室温,将反应液倒入1250ml冰水中,搅拌30min,抽滤得标题产物,白色固体47.2g,收率为79.7%。

[0168] 步骤2:4-(4-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苄基)硫代吗啉1,1-二氧化物的合成(化合物1B)

[0169] 将5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(购自网化商城)30.00g (0.14mol)加入至1L三口瓶中,向其中依次加入4-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-苄基)硫代吗啉1,1-二氧化物58.50g (0.15mol)、二氧六环400ml、碳酸钾58.60g (0.42mol)、水100ml、Pd(dppf)Cl₂ 5.78g (0.007mol)。在氩气保护下,将混合物升温至90℃并搅拌反应

16h。反应结束后,冷却至室温,加入400ml二氯甲烷,然后用水洗涤两次,每次800ml,有机层浓缩至干,残余物通过柱层析色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷:甲醇=100:1),得标题产物,浅黄色固体27.2g,收率54%,纯度96%。

[0170] 步骤3:4-(4-(2-异氰酸基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物的合成(化合物1C)

[0171] 将4-(4-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物2.00g(5.6mmol)加入100ml反应瓶中,加乙酸乙酯20ml,加固体光气4.98g(16.8mmol),升温至回流搅拌反应6h。反应结束后,趁热抽滤,干燥滤饼,得标题产物,类白色固体2.01g,收率94%。

[0172] 步骤4:1-环丙基-3-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲的合成(化合物1)

[0173] 将4-(4-(2-异氰酸基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物0.29g(0.8mmol)加入50ml单口瓶中,向其中依次加入THF 5ml、三乙胺0.23g(2.4mmol)、环丙胺0.28g(4.8mmol)。氩气保护下,升温至回流搅拌反应16h。反应结束后,加20ml二氯甲烷,分别用20ml水、20ml 10%盐酸水溶液、20ml水各洗涤一次,有机相浓缩至干,残余物通过制备液相色谱法(洗脱剂:乙腈:水,梯度洗脱1:9~7:3)纯化,得标题产物,白色固体40mg,收率12%,纯度96%。

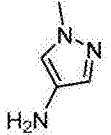
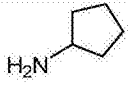
[0174] MS[M+H] (m/z):441.1。

[0175] ¹H-NMR(300MHz)(DMSO) δ10.99(s,1H),8.23(m,J=3Hz,1H),7.97(m,J=6Hz,2H),7.22(m,2H),7.10(m,1H),6.97(m,1H),3.95(s,2H),3.24(m,4H),3.08(m,4H),2.65(m,1H),0.70(m,2H),0.43(m,2H)。

[0176] 按照实施例1相同的方法,以相应的胺(见表1)代替环丙胺与中间体化合物1C反应分别制得实施例2-18的化合物2-18(见表2)。

[0177] 表1实施例2-18化合物合成用到的相应的胺列表

[0178]

实施例	化学名称	结构式
2	2-氨基噻唑	
3	2-氨基恶唑	
4	1-甲基-4-氨基吡唑	
5	环戊胺	
6	环己胺	
7	1-甲基氮杂环丁烷-3-胺	
8	1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺	
9	4-氨基吡啶	
10	4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑	

[0179]

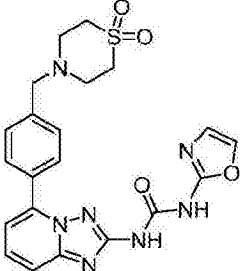
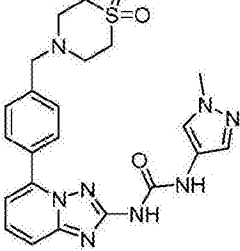
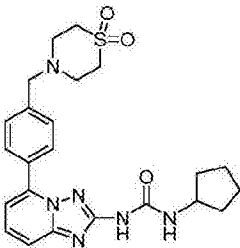
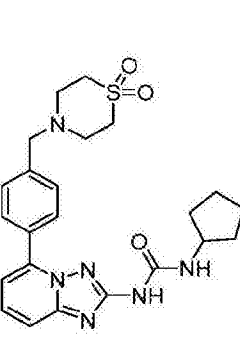
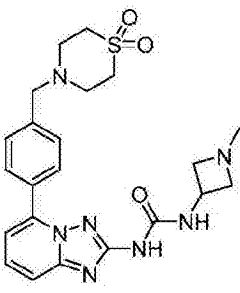
11	1-(4-氨基-吡唑-1-基)-乙酮	
12	2-氟-4,5-二甲氧基苯胺	
13	2-氟-4-甲氧基苯胺	
14	4-氨基-1-环丙基-1H-吡唑	
15	1-甲基-6-氨基-1H-吡唑	
16	(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-氨基	
17	1-甲基-2,2-二氧-2,3-二氢-1H-1-苯并异噻唑-5-氨基	
18	哌啶	

[0180] 表2实施例2-18的化合物2-18列表

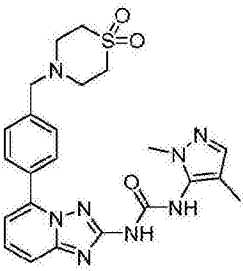
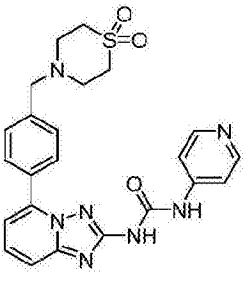
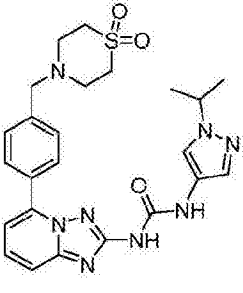
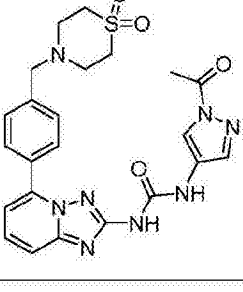
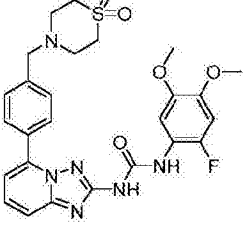
[0181]

实施例	化学名称	结构式	MS m/z ¹ H-NMR数据 (300Hz)
2	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(噻唑-2-基)脲		MS[M+H](m/z): 484.1; ¹ H-NMR(300MHz)(DMSO) δ 10.69(s, 1H), 8.01(m, J=11.83Hz, 2H), 7.80(m, J=8.87Hz, 1H), 7.55(m, J=5.59Hz, 1H), 7.45(m, J=3.58Hz, 2H), 7.36(m, J=1.57Hz, 1H), 7.22(m, J=3.59Hz, 1H), 3.79(m, J=4.61Hz, 2H), 3.16(m, 4H), 3.94(m, 4H).

[0182]

3	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(噁唑-2-基)脲		MS[M+H](m/z): 468.1; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.20 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.13 (m, 4 H), 2.75 (m, 4 H).
4	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)脲		MS[M+H](m/z): 481.1; ¹ H-NMR(300MHz)(DMSO) δ 10.19(s, 1H), 10.06(s, 1H), 7.70(m, 1H), 7.63(m, 2H), 7.49(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.24(m, J=3Hz, 1H), 3.74(m, 5H), 2.97(m, 4H), 2.87(m, 4H).
5	1-环戊基-3-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲		MS[M+H](m/z): 469.1; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.01 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 3.19 (m, 4 H), 2.99 (m, 4 H), 1.85 (m, 4 H), 1.62 (m, 4 H).
6	1-环己基-3-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲		MS[M+H](m/z): 483.1 ¹ H-NMR(300MHz)(DMSO) δ 9.61(s, 1H), 8.13(m, J=7.32Hz, 1H), 7.94(m, J=8.13Hz, 2H), 7.72(m, J=15.75Hz, 1H), 7.64(m, J=7.59Hz, 1H), 7.53(m, J=8.4Hz, 2H), 7.28(m, J=7.14Hz, 1H), 3.80(m, 2H), 3.13(m, 4H), 2.94(m, 4H), 1.63(m, 2H), 1.62(m, 3H), 1.22(m, 6H).
7	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基)脲		MS[M+H](m/z): 470.2; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 9.95 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.99 (m, 2 H), 7.69 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.31 (m, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 3.41 (m, 2 H), 3.22 (m, 4 H), 3.05 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H).

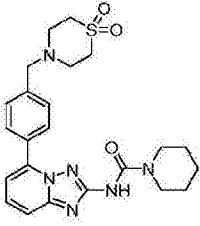
[0183]

8	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基)脲		MS[M+H](m/z): 495.1; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.18 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 7.68 (m, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.10 (m, 4 H), 2.82 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H).
9	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(吡啶-4-基)脲		MS[M+H](m/z): 478.1; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 8.49 (m, 2 H), 8.09 (m, 2 H), 7.98 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 3.10 (m, 4 H), 2.83 (m, 4 H).
10	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)脲		MS[M+H](m/z): 509.2; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.20 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 7.70 (m, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.13 (m, 4 H), 2.89 (m, 4 H), 1.37 (m, 6 H).
11	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-乙酰基-1H-吡唑-4-基)脲		MS[M+H](m/z): 508.1; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.20 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 7.96 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.15 (m, 4 H), 2.91 (m, 4 H), 2.76 (s, 3 H).
12	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基-苯基)脲		MS[M+H](m/z): 555.1; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.17 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 7.91 (m, 2 H), 7.58 (m, 4 H), 7.24 (m, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.81 (m, 5 H), 3.11 (m, 4 H), 2.89 (m, 4 H).

[0184]

13	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-((2-氟-4-甲氧基-苯基)脲)		MS[M+H](m/z): 525.1; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.16 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 7.91 (m, 2 H), 7.64 (m, 3 H), 7.48 (m, 4 H), 7.24 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 6.73 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.79 (m, 2 H), 3.12 (m, 4 H), 2.90 (m, 4 H).
14	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)脲		MS[M+H](m/z): 507.1; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.58 (m, 4 H), 7.31 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.11 (m, 4 H), 2.89 (m, 4 H), 2.48 (m, 1 H), 1.03 (m, 4 H).
15	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)脲		MS[M+H](m/z): 531.1; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.16 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 8.17 (m, 1 H), 7.90 (m, 2 H), 7.81 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H), 7.50 (m, 3 H), 7.24 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.75 (m, 2 H), 3.06 (m, 4 H), 2.85 (m, 4 H).
16	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)脲		MS[M+H](m/z): 536.2; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.21 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 3.09 (m, 6 H), 2.90 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H).
17	1-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(1-甲基-2,2-二氧-1,3-二氢苯并[C]异噻唑-5-基)脲		MS[M+H](m/z): 582.1; ¹ H-NMR (300 MHz) (DMSO) δ 10.17 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 7.90 (m, 2 H), 7.61 (m, 3 H), 7.48 (m, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 6.58 (m, 1 H), 4.72 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.11 (m, 4 H), 2.89 (m, 4 H).

[0185]

18	N-(5-(4-((1,1-二氧硫代吗啉)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酰胺		MS[M+H](m/z): 469.1; ¹ H-NMR(300MHz)(DMSO) δ 10.19(s, 1H), 9.65(s, 1H), 8.12(m, J=6.81Hz, 1H), 7.93(m, J=8.1Hz, 2H), 7.71(m, J=7.2Hz, 1H), 7.64(m, J=7.77Hz, 1H), 7.53(m, J=8.16Hz, 2H), 7.25(m, J=6.36Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 3.78(m, 2H), 3.13(m, 4H), 2.93(m, 4H), 1.68(m, 2H), 1.57(m, 4H), 1.40(m, 2H).
----	--	---	--

[0186] 生物学评价

[0187] 试验例1体外激酶活性

[0188] 实验材料: Jak1、Jak2、Jak3和Tyk2激酶, 激酶的底物GFP-STAT1、ATP LanthaScreen™Tb-抗-pSTAT1、EDTA, 激酶反应的缓冲液TR-FRET稀释缓冲液, 对照品 Filgotinib等各材料的来源如下表3所示。

[0189] 表3

名称	来源	货号
JAK1	Invitrogen	PV4774
JAK2	Invitrogen	PV4210
JAK3	Invitrogen	PV3855
TyK2	Invitrogen	PV4790
GFP-STAT1	Invitrogen	PV4211
LanthaScreen™ Tb- 抗-pSTAT1	Invitrogen	PV4844
TR-FRET 稀释缓 冲液	Invitrogen	PV3574
Envision	Perkin Elmer	2104
离心机	Eppendorf	5810R
Filgotinib	参考文献 J. Med. Chem., 2014, 57, 9323 制备	

[0191] 药品配制: 将本发明化合物溶于DMSO溶剂中, 配成10mM母液。最终化合物反应最高浓度为10 μ M, 3倍稀释, 10个浓度梯度, 每个浓度梯度设3个复孔。

[0192] 实验方法: 取Jak1 500ng/ml、Jak2 15ng/ml、Jak3 250ng/ml、Tyk2 200ng/ml激酶分别加入含有化合物的384反应板中, 在25℃恒温培养箱中孵育15分钟; 然后, 取4 μ l底物混合物(20 μ M ATP和0.1 μ M GFP-STAT1)加入到含有JAK激酶和化合物的384反应板中, 在25℃恒温培养箱反应1小时; 取10 μ l抗体混合物(10mM EDTA和2nM抗体)加入到384反应板中, 在

25℃恒温培养箱反应1小时；取出384反应板在Envision多功能读板机上读数。

[0193] 利用以下非线性拟合公式得到化合物的IC₅₀ (半数抑制浓度)：

[0194] $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$

[0195] X: 化合物浓度log值

[0196] Y: 发射率 (Emission Ratio)

[0197] Bottom: 最低值, Top: 最高值, HillSlope: 斜率

[0198] 本发明化合物对Jak1、Jak2、Jak3及Tyk2的抑制活性见下表4。

[0199] 表4本发明化合物体外JAK激酶抑制活性的IC₅₀

[0200]

实施例	IC ₅₀ (nM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
1	A	B	B	C
4	B	B	B	C
18	B	B	B	C
Filgotinib	15.19	23.88	654.7	129

[0201] 备注: IC₅₀值在0-50nM标记为A, 50-500nM标记为B, 大于500标记为C, NT代表未测试。

[0202] 从上述试验结果可以清楚地看出, 本发明化合物, 具有良好的体外抗JAK激酶活性, 相当或优于临床II期抗风湿类药物Filgotinib。

[0203] 试验例2: 本发明化合物对二型胶原诱导的DBA/1J小鼠关节炎的作用

[0204] 二型胶原诱导的DBA/1J小鼠关节炎 (CIA) 模型是一个被广泛用于研究治疗人类风湿关节炎药物活性的动物模型。

[0205] 动物: DBA/1J小鼠, 性别: 雄性, 数量: 18只, 体重: 14-16g, 周龄范围: 6-7周龄, 购于北京市维通利华实验动物技术有限公司, SPF级, 动物生产许可证号: SCXK (京) 2012-0001, 发证单位: 北京市科学技术委员会。

[0206] 分组: 模型对照组, 给药 (30mg/Kg) 组 (实施例1化合物), 每组9只动物。

[0207] 取适量Bovine Type II Collage (购于Chondrex, Inc), 溶于0.05M乙酸中 (4mg胶原/mL), 于4℃冰箱过夜。与等量完全弗氏佐剂在冰浴环境下充分乳化, 每只DBA/1J小鼠以0.1mL (含胶原200μg) 乳剂, 从尾根部2cm处插入针头, 直到针尖插入位置距尾根部0.5cm注射。于造模4周后开始进行临床症状观察和关节炎评分, 将全部出现症状的动物的评分进行排序后逐层随机分组, 分为2组, 分别为模型对照组 (口服灌胃给予溶媒0.5% CMC) 和给药组 (口服灌胃给予30mg/kg的实施例1化合物); 2次/天给药, 持续给予14天; 给药后每隔3天测量观察一次关节炎评分和体重变化。

[0208] 关节炎指数评分: 按Wood氏的关节炎评分标准作关节炎指数评分, 具体如下。

[0209] 0分: 正常

[0210] 1分: 红肿涉及1个指关节

[0211] 2分: 红肿涉及2个以上指关节或整个足爪轻度红肿

[0212] 3分: 足爪红肿较重

[0213] 4分: 足爪重度红肿, 关节僵硬、缺乏弹性。

[0214] 4只足爪中每只爪的损害都分为0-4计算四肢的总积分。比较不同时间的积分(关节炎指数)。

[0215] 本发明实施例1化合物对CIA模型动物关节炎评分的影响见下表5。

[0216] 表5本发明实施例1化合物对CIA模型动物关节炎评分的影响

组别	不同观察时间点关节炎评分			
	药前	药后 7 天	药后 10 天	药后 14 天
[0217] 模型对照 (n=9)	2.66±2.31	5.78±3.53	7.87±4.02	9.03±3.78
实施例 1 (n=9)	2.58±2.36	4.99±2.77	5.16±3.28	4.63±3.35*

[0218] 备注:与模型对照组比较* $P < 0.05$ 。

[0219] 结论:本发明化合物显著降低CIA模型动物的关节炎评分,说明本发明化合物对CIA小鼠的关节炎症状有明显的改善作用。

[0220] 尽管已经通过特定实施方案描述了本发明,但修改和等价变化对于精通此领域的技术人员而言是显见的,且它们都包含在本发明范围之内。