



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108341814 B

(45) 授权公告日 2021.09.03

(21) 申请号 201710140625.1

A61K 31/541 (2006.01)

(22) 申请日 2017.03.10

A61K 31/542 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 29/00 (2006.01)

申请公布号 CN 108341814 A

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.07.31

A61P 1/16 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 13/12 (2006.01)

201710051469.1 2017.01.23 CN

A61P 19/08 (2006.01)

(73) 专利权人 上海翔锦生物科技有限公司

(56) 对比文件

地址 201913 上海市崇明县长兴镇潘园公

CN 102105471 A, 2011.06.22

路2528号A幢543室

WO 2009147514 A1, 2009.04.16

(72) 发明人 孙芳 占有妮

Christel J. Menet等.Triazolopyridines as Selective JAK1 Inhibitors From Hit

(74) 专利代理机构 上海序伦律师事务所 31276

Identification to GLPG0634.《Journal of

代理人 周东萍

Medicinal Chemistry》.2014,第57卷(第22期),第9323-9342页.

(51) Int. Cl.

审查员 王瑞

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书47页

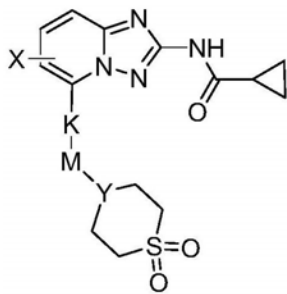
(54) 发明名称

JAK激酶抑制剂及其应用

(57) 摘要

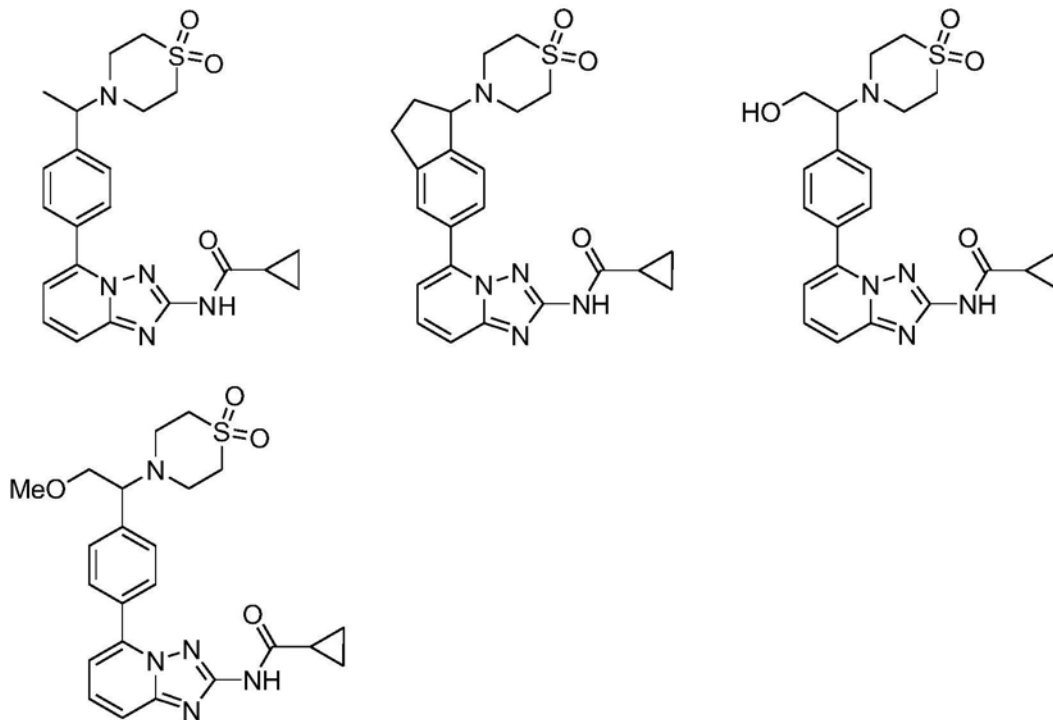
本发明公开了一种具有下述通式(I)的化合物。本发明还公开了包含该化合物的JAK激酶抑制剂及该化合物在制备治疗JAK相关性疾病的药物中的应用。本发明的JAK激酶抑制剂,能够抑制参与多种信号传导的JAK1、JAK2、JAK3和TYK2激酶的生物活性,能有效地临床治疗各种炎症性疾病以及由JAK介导信号转导驱动的各种疾病,应

用前景非常广阔。



(I)

1. 选自下述化学结构式的化合物或其药学上可接受的盐



2. 一种药物组合物,其特征在于,该组合物包含安全有效量的权利要求1所述化合物和药学上可接受的载体。

3. 一种JAK激酶抑制剂,包含权利要求1所述的化合物。

4. 根据权利要求3所述的JAK激酶抑制剂,其特征在於,所述JAK激酶包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2激酶。

5. 权利要求1所述化合物在制备治疗JAK相关性疾病的药物中的应用。

6. 根据权利要求5所述的应用,其特征在於,所述JAK相关性疾病为炎症疾病。

7. 根据权利要求6所述的应用,其特征在於,所述炎症疾病为类风湿性关节炎、炎症性肠病、局限性肠炎、结肠炎、复发性多软骨炎、急性或慢性肝炎、或血管球性肾炎。

JAK激酶抑制剂及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一种JAK激酶抑制剂及其应用。

背景技术

[0002] JAK (Janus Kinase) 家族是一类非受体酪氨酸激酶家族,已发现有JAK1、JAK2、JAK3和TYK2四个成员,其结构不含SH2、SH3,C段具有两个相连的激酶区。JAK的底物为信号传导和转录激活因子 (STAT),JAK家族在细胞因子信息从膜受体到STAT传导因子传导上有着重要功能。JAK/STAT信号通路可以将应激活化的细胞外化学信号传导为细胞反应,如免疫、炎症和凋亡等。细胞表面受体激活JAK蛋白,自磷酸化后,再将受体磷酸化。STAT也发生磷酸化并在JAK的作用下活化。活化的STAT经同源或异源二聚化成为功能性转录因子,并易位至细胞核,启动靶基因转录。JAK/STAT信号失调常见于动脉粥样硬化、免疫缺陷和癌症等疾病中。

[0003] 4种JAK家族成员 (JAK1、JAK2、JAK3和TYK2) 分别识别不同的受体和不同的STAT蛋白,并发挥各自的调控作用。

[0004] JAK1调节 γc 和gp130家族细胞因子的信息传导,它还调节II类细胞因子受体信息传导,也有证据显示JAK1还通过TNFR-1受体来调控TNF α 的信号传输。

[0005] JAK2是4种JAK家族成员中最具明确特异性的成员,它和JAK1、JAK3一样,由 γc 家族细胞因子激活,也可被 βc 激活。JAK2抑制能显著影响一些重要的生物功能如由GM-CSF、红细胞生成素调节的功能。

[0006] JAK3是更加有选择性表达的JAK家族成员,主要由造血细胞表达,它仅仅由IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21活化,因此,JAK3抑制代表一种新的免疫抑制剂的靶标。

[0007] TYK2是JAK家族的第四个成员,调控针对细胞因子IFN α 、IL-12和IL-23的响应,但不调控IL-6或IL-10。它是牛皮癣和炎症性肠病的靶标。

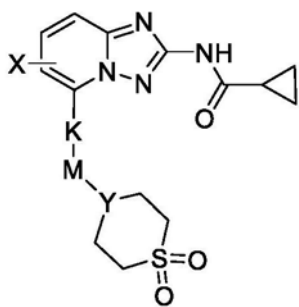
[0008] JAK是多种药物临床研究的目标靶点,例如类风湿性关节炎 (RA) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD), 以及其它炎症等。因此,生物医疗技术领域急需JAK激酶抑制剂,尤其是小分子化合物的抑制剂。

发明内容

[0009] 本发明要解决的技术问题是提供一种JAK激酶抑制剂,该激酶抑制剂能够抑制参与多种信号传导的JAK1、JAK2、JAK3和TYK2激酶的活性,能有效地临床治疗各种炎症性疾病以及由JAK介导信号转导驱动的各种疾病。

[0010] 为了解决上述技术问题,本发明通过如下技术方案实现:

[0011] 在本发明的一个方面,提供了一种具有通式 (I) 的化合物

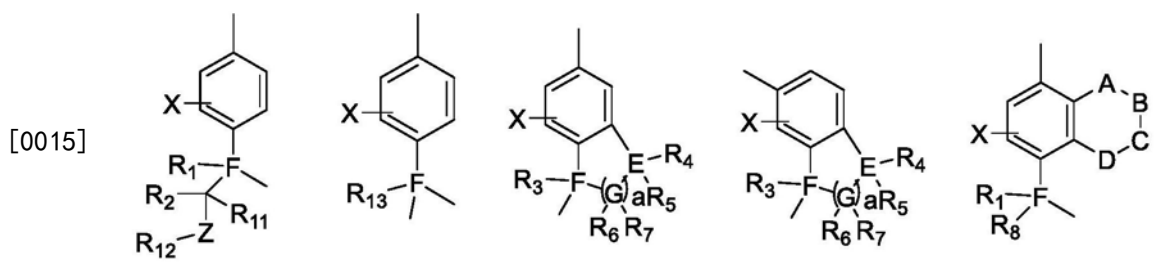



[0012]

(I)

[0013] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0014] K选自下述基团:



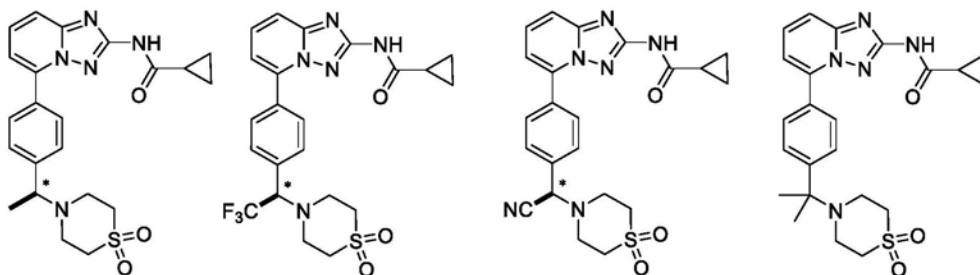
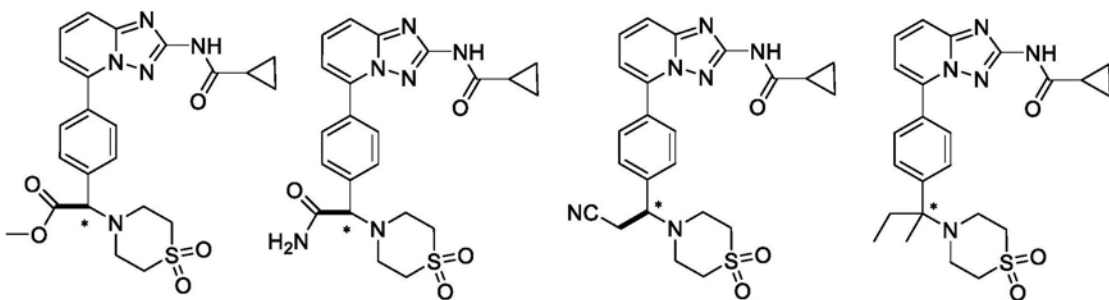
[0016] M为空、或选自 NR_9 、 NCOR_{10} 、; F、Y选自氮或碳原子,F或为空;E、G选自碳、氮、氧、硫原子,E和G之间可形成单键或双键;X为氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基中的一种或多种; R_9 、 R_{10} 为氢、低级卤代烷烃基、低级卤代环烷烃基、低级烷烃基、低级环烷烃基中的一种;

[0017] R_1 、 R_3 分别为氢、低级烷烃基、低级卤代烷烃基、低级环烷烃基、低级卤代环烷烃基、羟基低级烷烃基、烷氧基低级烷烃基、低级烯烃基中的一种或多种; R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{11} 分别为氢、羟基、卤素、氰基、低级烷烃基、低级卤代烷烃基、低级环烷烃基、低级卤代环烷烃基、低级烷氧基、低级环烷氧基、羟基低级烷烃基、烷氧基低级烷烃基、低级烯烃基、低级炔烃基中的一种或多种,其中 R_2 和 R_{11} 、 R_4 和 R_5 、 R_6 和 R_7 或合并形成羰基, R_5 、 R_7 或合并形成双键; R_{12} 为氢、羟基、卤素、氰基、低级烷烃基、低级卤代烷烃基、低级环烷烃基、低级卤代环烷烃基、低级烷氧基、低级环烷氧基、羟基低级烷烃基、烷氧基低级烷烃基、低级烯烃基、低级炔烃基、芳香环、杂环基中的一种或多种;Z选自氢、碳、氧、氮、硫、亚砷、砷,或为空,当Z为氮时, R_{12} 可为 COR_{10} ; R_{12} -Z可构成芳香环,或杂环,如吡啶、咪唑、哌啶、哌嗪、吡咯、四氢吡咯等; R_{13} 选自 CN 、 CF_3 、 COOMe 、 CONH_2 、 MeSO_2 ,或 R_{13} 与F一起形成三至七元环烷烃或杂环;

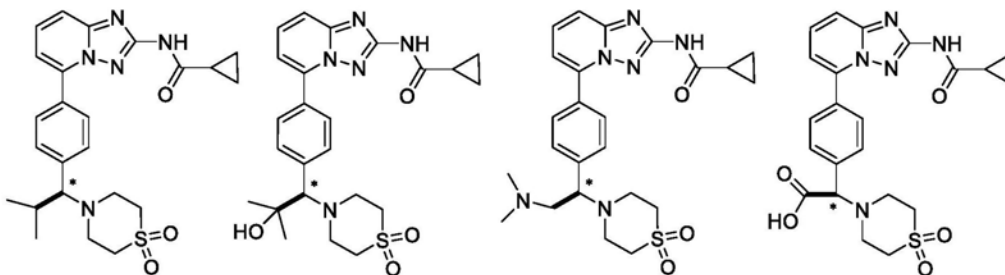
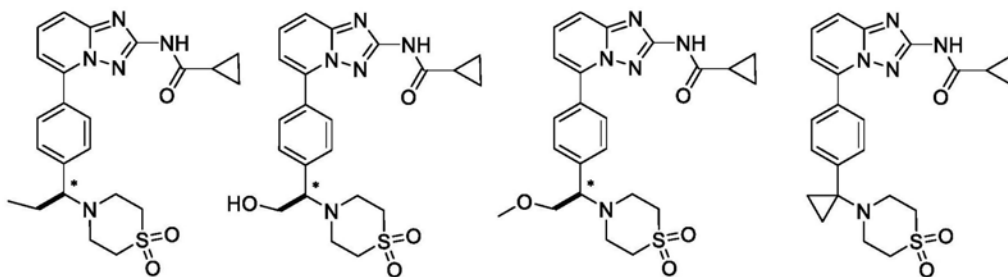
[0018] A、B、C、D分别为碳、氮、氧,或为空,互相之间可形成单键或双键,ABCD与苯环形成苯并饱和、不饱和萸环或苯并杂环,例如喹啉、异喹啉、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并二氢呋喃、苯并二氢噻吩、苯并咪唑、苯并哌嗪、苯并哌啶、苯并吡嗪、苯并三氮唑、苯并咪唑、苯并邻二酚乙二醇醚、苯并邻二酚甲缩醛;

[0019] a为数字1、2、3、或4。

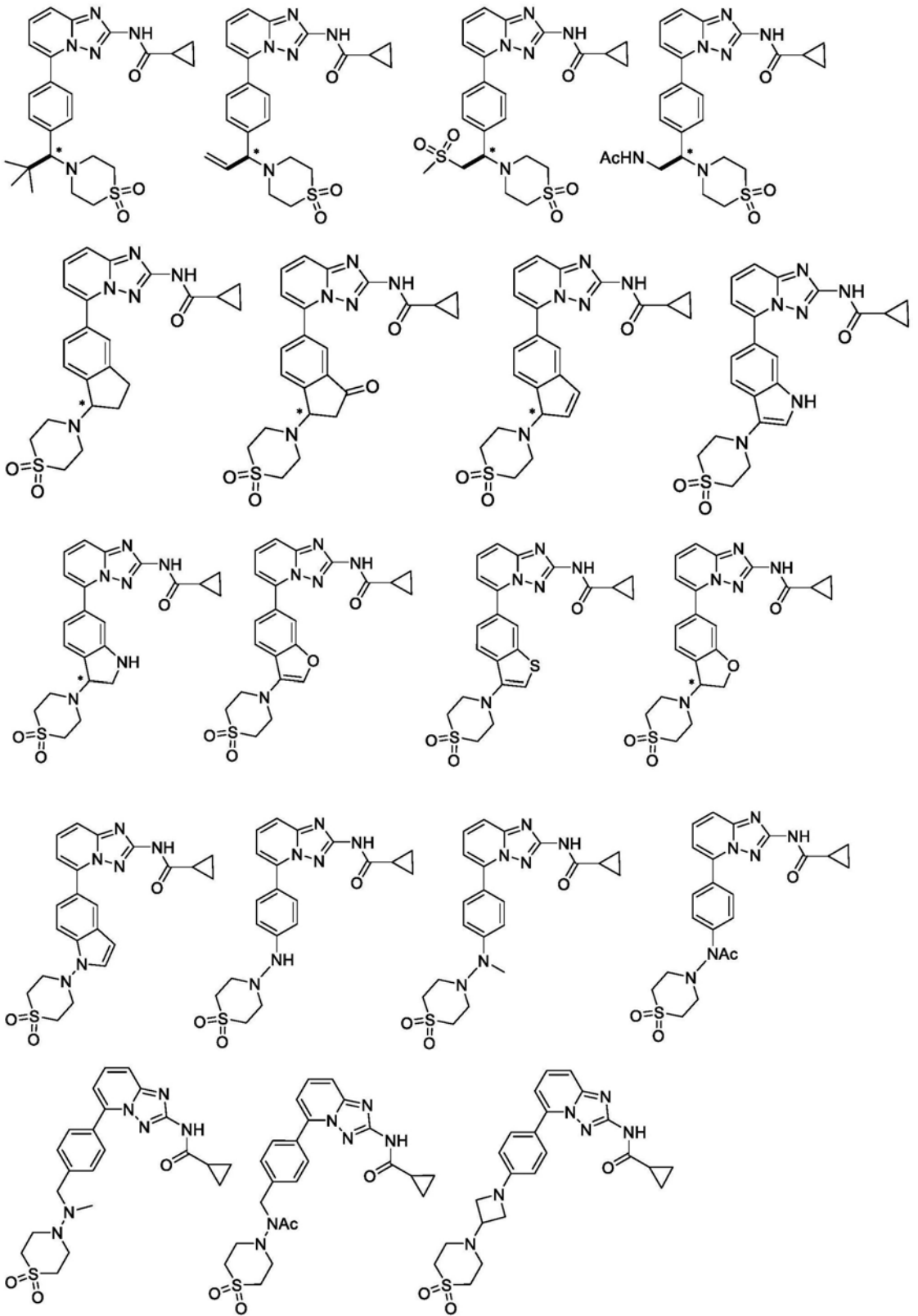
[0020] 优选的,所述通式(I)化合物包括下述具体结构的化合物,其中带“*”的手性化合物均包括消旋体、以及对应的对映异构体或非对映异构体:

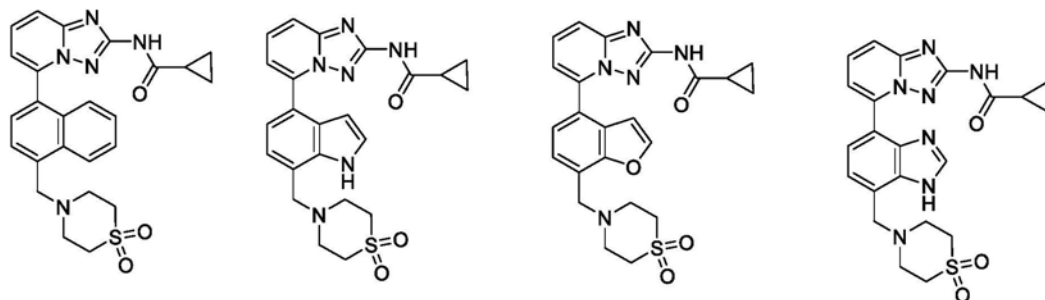
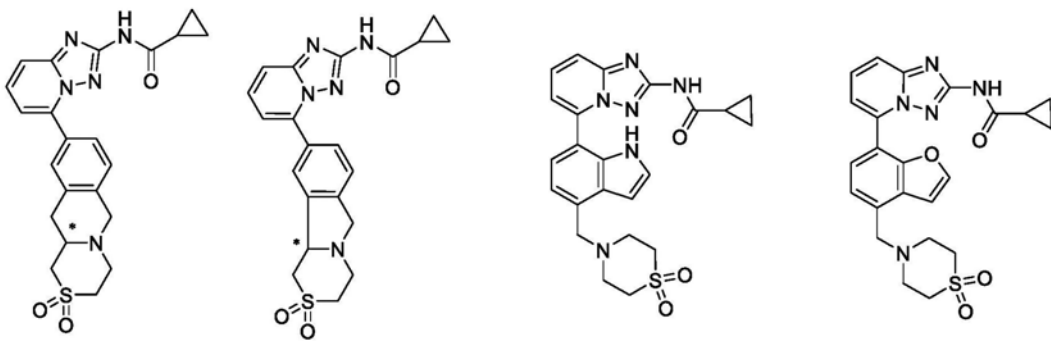


[0021]

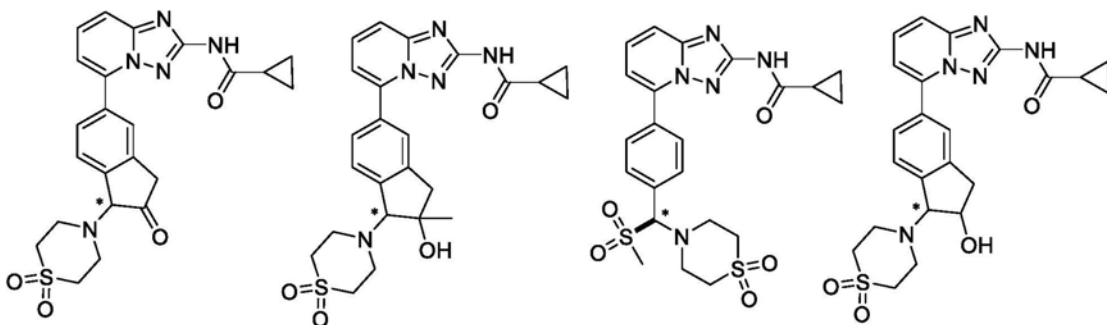
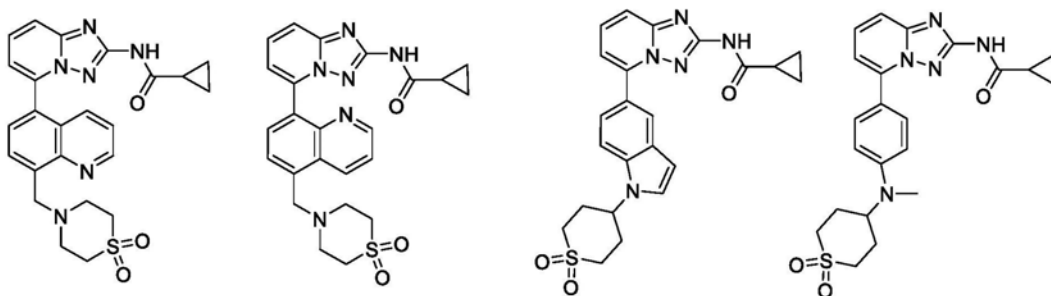


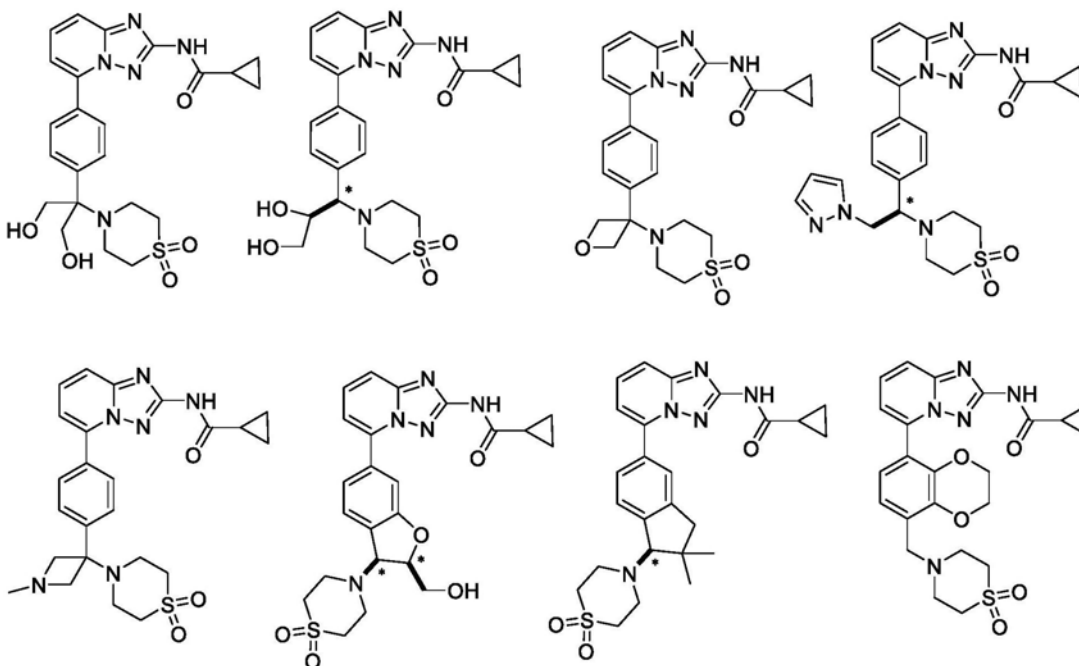
[0022]



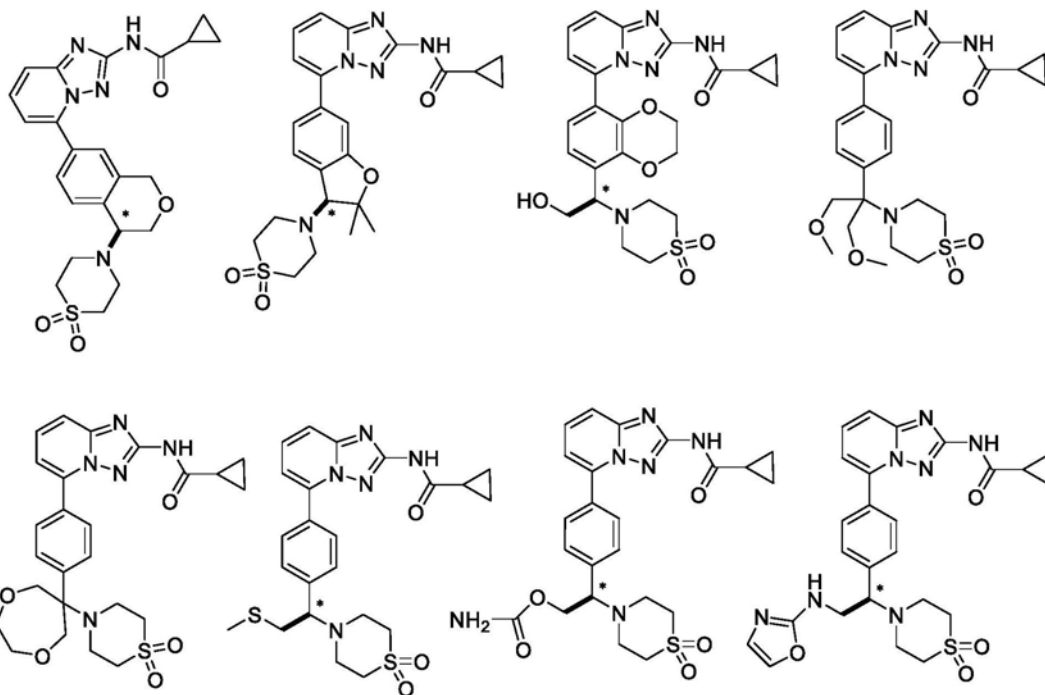


[0023]





[0024]



[0025] 在本发明的另一方面,还提供了一种药物组合物,该组合物包含安全有效量的上述化合物和药学上可接受的载体。

[0026] 上述可接受的载体是无毒的、能辅助施用并且对化合物的治疗效果没有不利影响。此类载体可以是本领域的技术人员通常能得到的任何固体赋形剂、液体赋形剂、半固体赋形剂或者在气雾剂组合物中的气体赋形剂。固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、甘油硬脂酰酯、氯化钠、无水脱脂乳等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油,包括那些源于石油、动物、植物或人工合成的油,例如,花生油、豆油、矿物油、芝麻油等、优选的液体载体,特别是用于可注射溶液的,包括水、盐水、葡萄糖水溶液和甘醇。另外还可以在

组合物中加入其它辅剂如香味剂、甜味剂等。

[0027] 本发明的化合物以治疗上的有效量施用,其施用方式可以是口服、全身施用(例如,透过皮肤的、鼻吸入的或者用栓剂)或肠胃外施用(例如,肌肉内、静脉内或皮下)。优选的施用方式是口服,它可根据疾病程度调节。

[0028] 本发明的化合物的实际施用量(即活性组分)依赖于许多因素,如待治疗疾病的严重性、治疗对象的年龄和相对健康程度、所使用的化合物的效能、施用途径和形式,以及其他因素。

[0029] 本发明药物组合物的各种剂型可以按照药学领域的常规方法制备。例如使该化合物与一种或者多种载体混合,然后将其制成所需的剂型,如片剂、药丸、胶囊、半固体、粉末、缓释剂型、溶液、混悬液、配剂、气雾剂等等。

[0030] 在本发明的另一方面,还提供了一种包含上述化合物的JAK激酶抑制剂。

[0031] 所述JAK激酶包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2激酶。

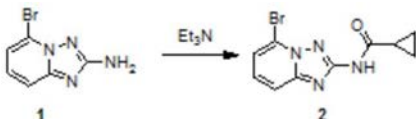
[0032] 在本发明的另一方面,还提供了上述化合物在制备治疗JAK相关性疾病的药物中的应用。

[0033] 所述JAK相关性疾病包括炎症疾病,该炎症疾病包括类风湿性关节炎、炎症性肠病、局限性肠炎、结肠炎、复发性多软骨炎、急性或慢性肝炎、或血管球性肾炎。

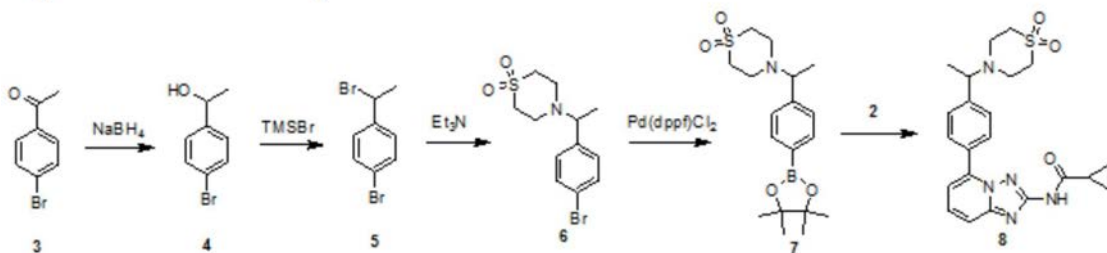
[0034] 本发明的JAK激酶抑制剂,能够抑制参与多种信号传导的JAK1、JAK2、JAK3和TYK2激酶的生物活性,对于关节炎及克罗恩病等疾病具有显著的治疗效果,应用前景非常广阔。

具体实施方式

[0035] 实施例1 JAK激酶抑制剂化合物8的合成

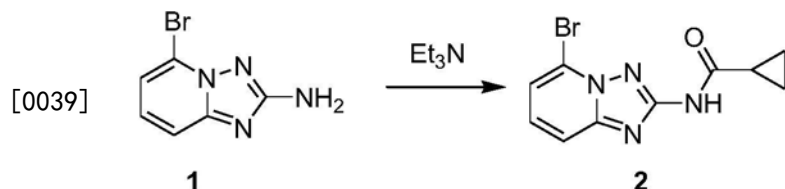


[0036]



[0037] 包括如下步骤:

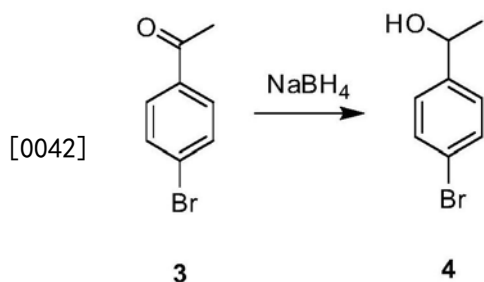
[0038] 步骤一, N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺的合成步骤。



[0040] 5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(10g, 50mmol)和三乙胺(10g, 100mmol)溶于二氯乙烷(200mL)中,加入环丙甲酰氯(5.7g, 55mmol),室温搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(10g,

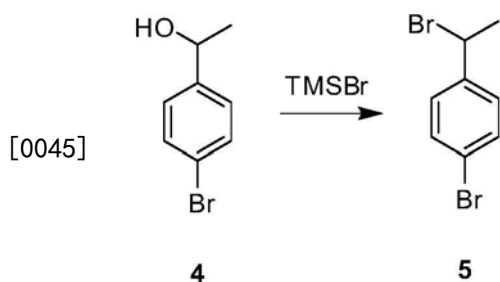
76%)。

[0041] 步骤二,1-(4-溴苯)乙醇的合成步骤。



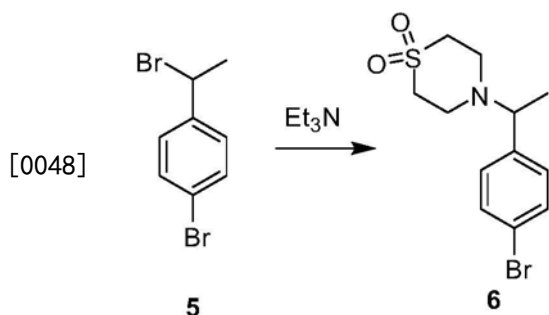
[0043] 4-溴苯乙酮(1g,5mmol)溶于甲醇(30mL)中,加入硼氢化钠(2g,50mmol),室温搅拌30分钟。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到无色液体(0.9g,91%)。

[0044] 步骤三,1-溴-4-(1-溴乙基)苯的合成步骤。



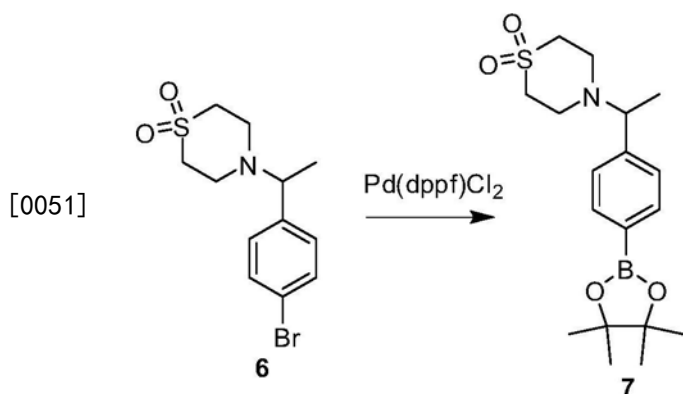
[0046] 1-(4-溴苯)乙醇(0.9g,4.5mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中,加入三甲基溴硅烷(1.4g,9mmol),室温搅拌30分钟。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到无色液体(0.5g,38%)。

[0047] 步骤四,1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉乙基)]苯的合成步骤。



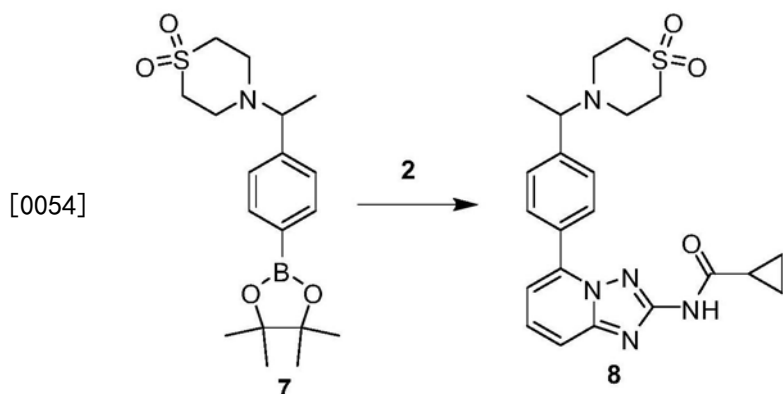
[0049] 1-溴-4-(1-溴乙基)苯(0.5g,2mmol)和三乙胺(0.4g,4mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中,加入1,1-二氧硫代吗啉(0.5g,4mmol),室温搅拌30分钟。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(0.4g,66%)。

[0050] 步骤五,4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉乙基)]苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0052] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧化硫代吗啉乙基)]苯(400mg,1.3mmol),双联硼片呐酯(300mg,1.3mmol),Pd(dppf)Cl₂(40mg,0.1mmol)和乙酸钾(400mg,4mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(300mg,65%)。

[0053] 步骤六,N-环丙甲酰{5-4-[1-(1,1-二氧化硫代吗啉乙基)]苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。



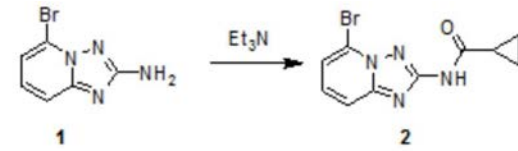
[0055] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),4-[1-(1,1-二氧化硫代吗啉乙基)]苯硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(20mg,16%)。

[0056] 将化合物N-环丙甲酰{5-4-[1-(1,1-二氧化硫代吗啉乙基)]苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺进行手性拆分,获得2个手性对映体P1和P2。其LCMS和¹H NMR均和消旋体相同。在手性柱Cellulose-2(4.6*250mm 5um)上P1保留时间为7.833min,P2保留时间为9.137min,含量比例基本为1:1。

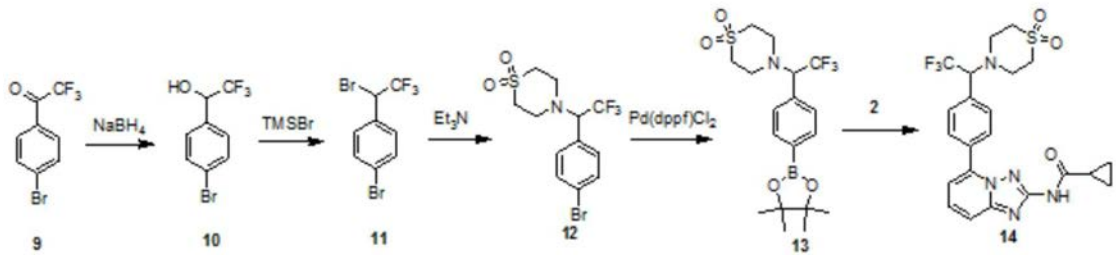
[0057] LCMS(ESI):m/z 440(M+H)⁺;RT=1.68min.

[0058] ¹H NMR(500MHz,DMSO)δ11.04(s,1H),8.00(d,J=6.5Hz,2H),7.73-7.67(m,2H),7.54(d,J=6.5Hz,2H),7.33-7.30(m,1H),4.01-3.97(m,1H),3.14-3.08(m,4H),3.00-2.85(m,4H),2.00(s,1H),1.40(d,J=7Hz,3H),0.80(d,J=7Hz,4H).

[0059] 实施例2 JAK激酶抑制剂化合物14的合成

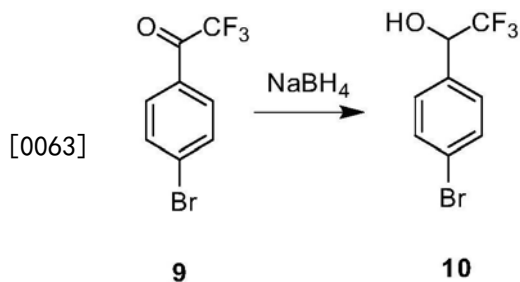


[0060]



[0061] 包括如下步骤:

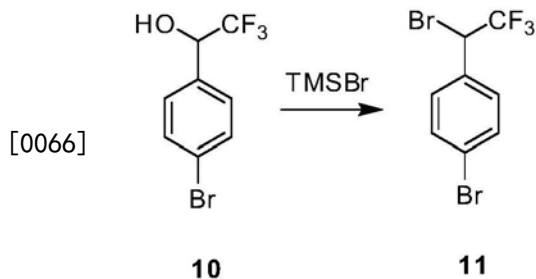
[0062] 步骤一,1-(4-溴苯)-2,2,2-三氟乙醇的合成步骤。



[0063]

[0064] 4-溴苯-2,2,2-三氟乙酮(1.3g,5mmol)溶于甲醇(30mL)中,加入硼氢化钠(2g,50mmol),室温搅拌30分钟。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到无色液体(1g,77%)。

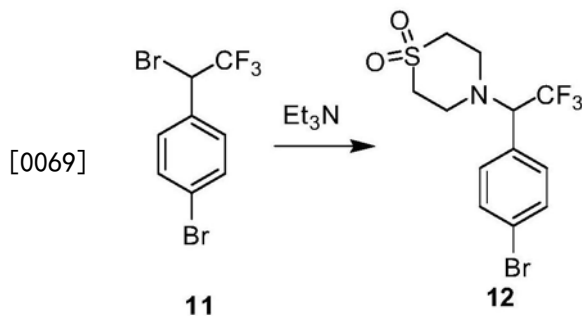
[0065] 步骤二,1-溴-4-(1-溴-2,2,2-三氟乙基)苯的合成步骤。



[0066]

[0067] 1-(4-溴苯)-2,2,2-三氟乙醇(0.9g,4.5mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中,加入三甲基溴硅烷(1.4g,9mmol),室温搅拌30分钟。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到无色液体(0.5g,38%)。

[0068] 步骤三,1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-2,2,2-三氟乙基)]苯的合成步骤。

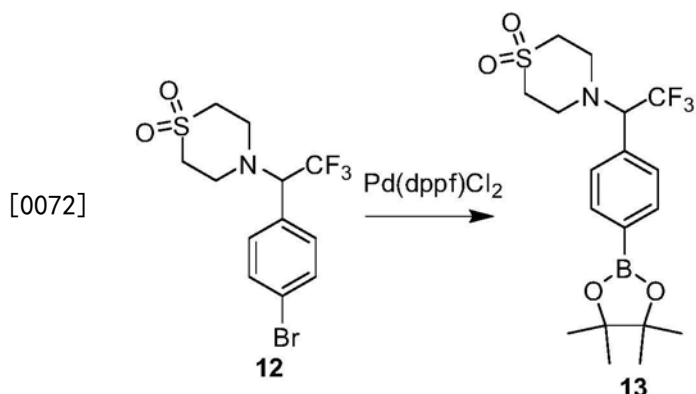


[0069]

[0070] 1-溴-4-(1-溴-2,2,2-三氟乙基)苯(0.5g,2mmol)和三乙胺(0.4g,4mmol)溶于二

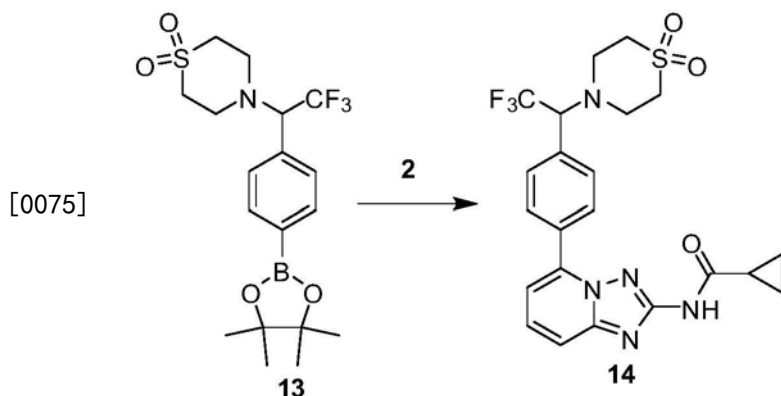
氯甲烷 (30mL) 中, 加入 1,1-二氧硫代吗啉 (0.5g, 4mmol), 室温搅拌 30 分钟。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (0.4g, 66%)。

[0071] 步骤四, 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-2,2,2-三氟乙基)]苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0073] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-2,2,2-三氟乙基)]苯 (400mg, 1.3mmol), 双联硼片呐酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100°C 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (300mg, 65%)。

[0074] 步骤五, N-环丙甲酰 {5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-2,2,2-三氟乙基)]苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。

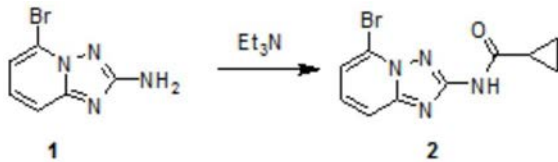


[0076] N-环丙甲酰 (5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺 (100mg, 0.4mmol), 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-2,2,2-三氟乙基)]苯硼酸片呐酯 (300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (390mg, 1.2mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (1mL) 中, 100°C 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (23mg, 18%)。

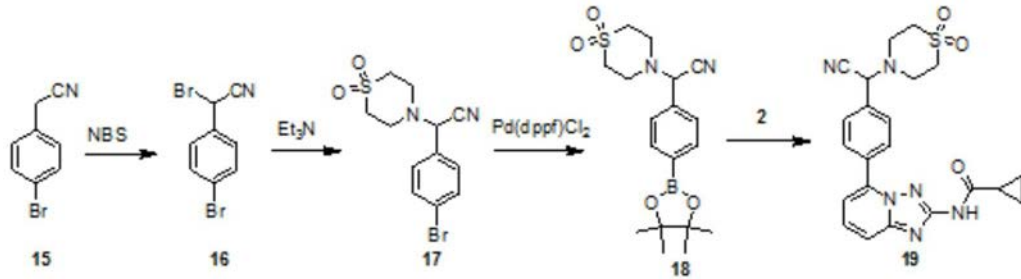
[0077] LCMS(ESI): m/z 494 (M+H)⁺; RT=1.72min.

[0078] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 8.12 (d, J=6.5Hz, 2H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.66 (d, J=6.5Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 3.32-3.00 (m, 8H), 2.00 (s, 1H), 0.80 (d, J=7Hz, 4H).

[0079] 实施例3 JAK激酶抑制剂化合物19的合成

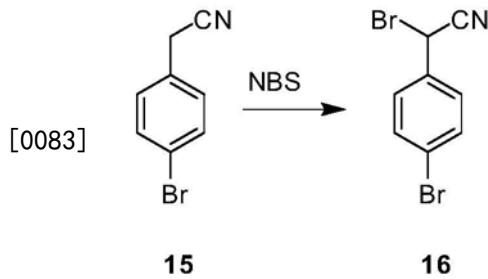


[0080]



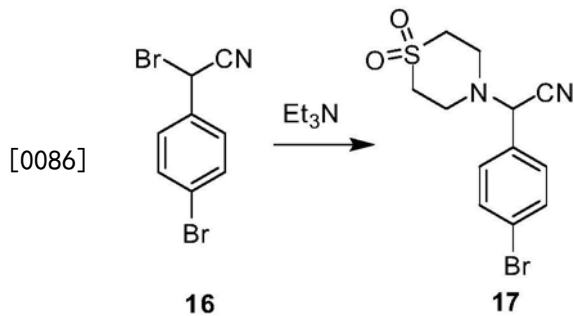
[0081] 包括如下步骤:

[0082] 步骤一, 1-溴-4-(1-溴-1-氰基) 甲苯的合成步骤。



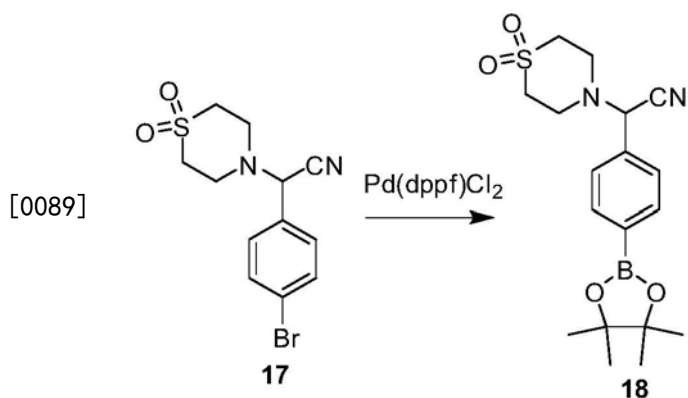
[0084] 4-溴苯乙腈 (0.9g, 4.5mmol) 溶于四氯甲烷 (30mL) 中, 加入 NBS (0.3g, 4.5mmol), 70 °C 搅拌 2 小时。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到无色液体 (0.5g, 38%)。

[0085] 步骤二, 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-氰基] 甲苯的合成步骤。



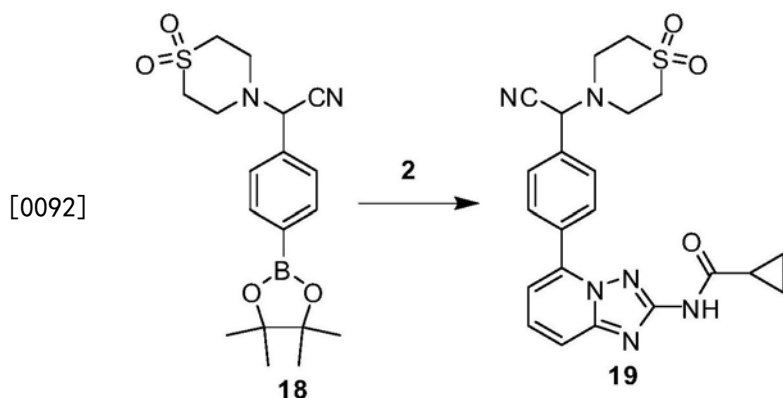
[0087] 1-溴-4-(1-溴-1-氰基) 甲苯 (0.5g, 2mmol) 和三乙胺 (0.4g, 4mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 加入 1,1-二氧硫代吗啉 (0.5g, 4mmol), 室温搅拌 30 分钟。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (0.4g, 66%)。

[0088] 步骤三, 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-氰基)] 甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0090] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-氰基]甲苯(400mg,1.3mmol),双联硼片呐酯(300mg,1.3mmol),Pd(dppf)Cl₂(40mg,0.1mmol)和乙酸钾(400mg,4mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(300mg,65%)。

[0091] 步骤四,N-环丙甲酰{5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-氰基)]甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。

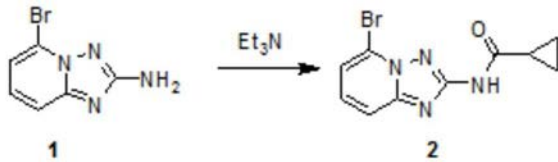


[0093] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-氰基)]甲苯硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(23mg,18%)。

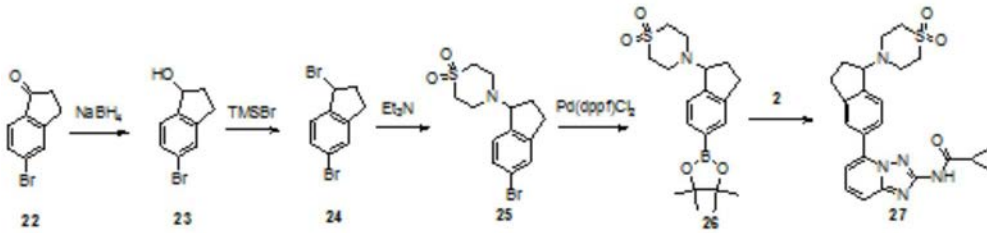
[0094] LCMS(ESI):m/z 451(M+H)⁺;RT=1.55min.

[0095] ¹H NMR(500MHz,DMSO)δ11.07(s,1H),8.13(d,J=6.5Hz,2H),7.76-7.72(m,2H),7.68(d,J=6.5Hz,2H),7.36-7.30(m,1H),5.76(s,1H),3.27-2.90(m,8H),2.00(s,1H),1.40(d,J=7Hz,3H),0.82(d,J=7Hz,4H).

[0096] 实施例4 JAK激酶抑制剂化合物27的合成

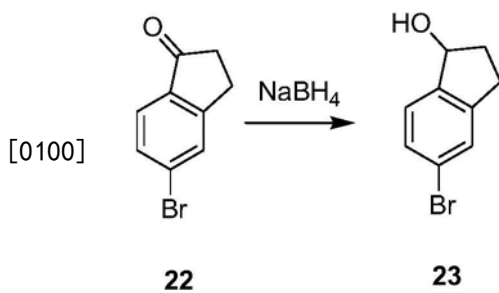


[0097]



[0098] 包括如下步骤:

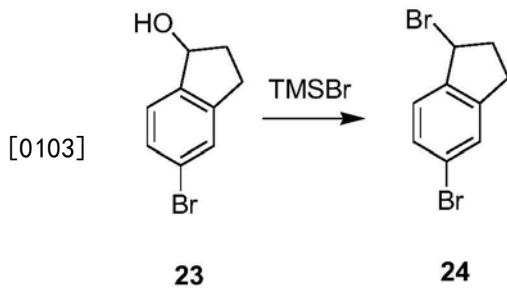
[0099] 步骤一, 5-溴-1-羟基茛的合成步骤。



[0100]

[0101] 5-溴茛酮 (1g, 5mmol) 溶于甲醇 (30mL) 中, 加入硼氢化钠 (2g, 50mmol), 室温搅拌30分钟。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到无色液体 (0.92g, 92%)。

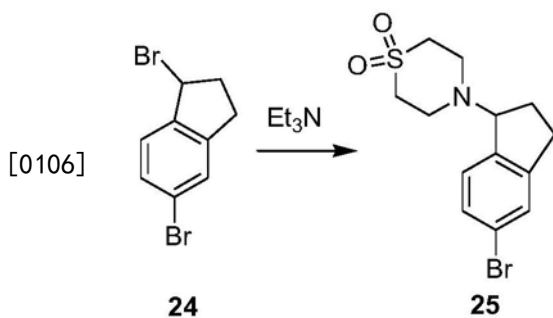
[0102] 步骤二, 1,5-二溴茛的合成步骤。



[0103]

[0104] 5-溴-1-羟基茛 (0.9g, 4.5mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 加入三甲基溴硅烷 (1.4g, 9mmol), 室温搅拌30分钟。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到无色液体 (0.5g, 38%)。

[0105] 步骤三, 5-溴-[1-(1,1-二氧化硫代吗啉)]茛的合成步骤。

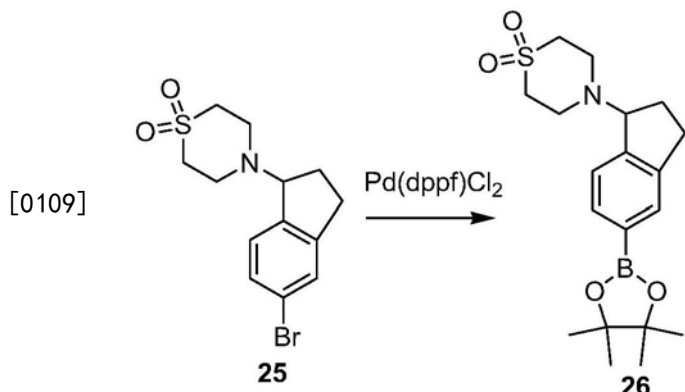


[0106]

[0107] 1,5-二溴茛 (0.5g, 2mmol) 和三乙胺 (0.4g, 4mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 加入1,

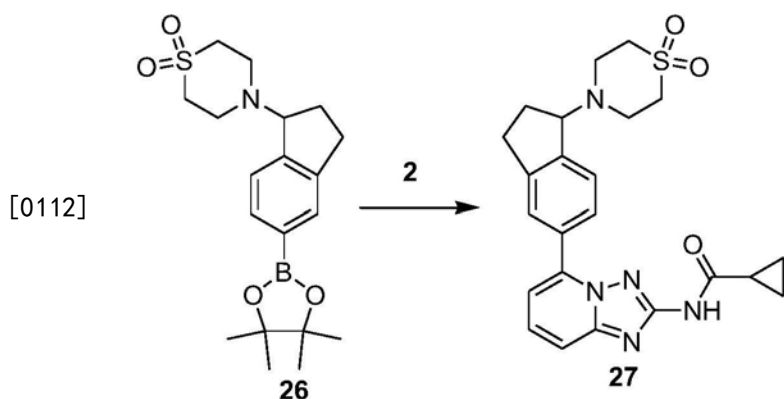
1-二氧硫代吗啉 (0.5g, 4mmol), 室温搅拌30分钟。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (0.4g, 66%)。

[0108] 步骤四, 5-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)]茛硼酸片呐酯的合成步骤。



[0110] 5-溴-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)]茛 (400mg, 1.3mmol), 双联硼片呐酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (300mg, 65%)。

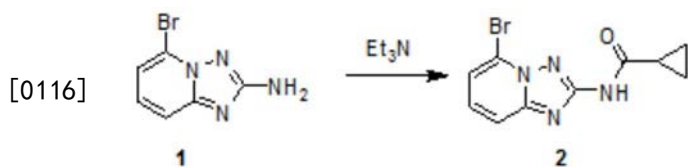
[0111] 步骤五, N-环丙甲酰 {5-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)]茛} 苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-} 胺的合成步骤。

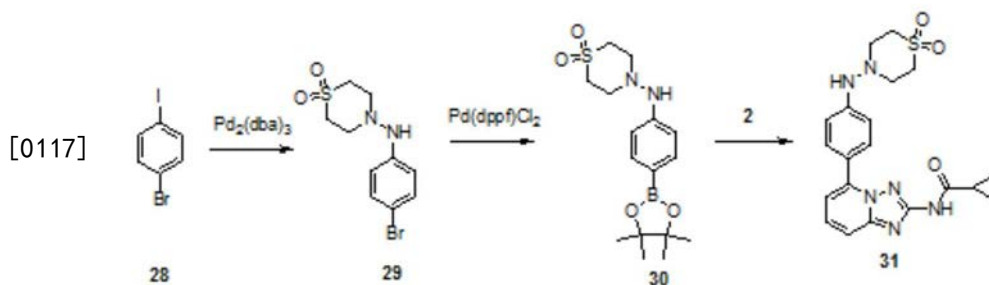


[0113] N-环丙甲酰 (5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-) 胺 (100mg, 0.4mmol), 5-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)]茛硼酸片呐酯 (300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (390mg, 1.2mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (1mL) 中, 100℃搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (20mg, 16%)。

[0114] LCMS (ESI) :m/z 452 (M+H)⁺; RT=1.62min.

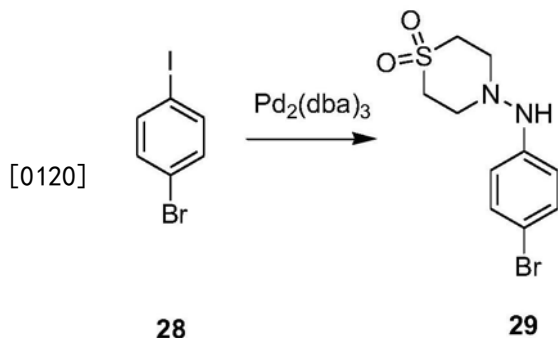
[0115] 实施例5 JAK激酶抑制剂化合物31的合成





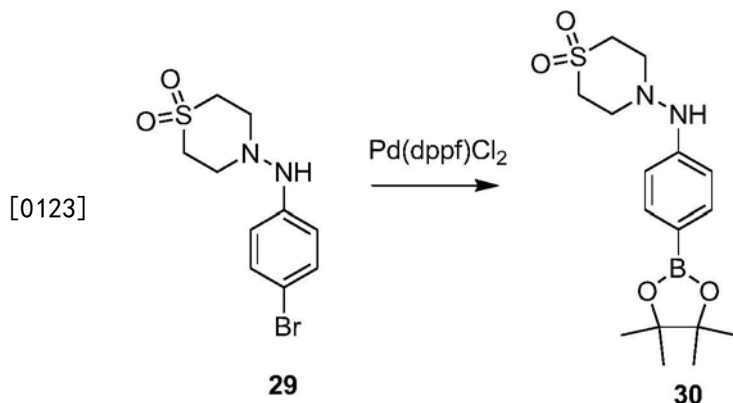
[0118] 包括如下步骤:

[0119] 步骤一,4-溴苯胺基(1,1-二氧硫代吗啉)的合成步骤。



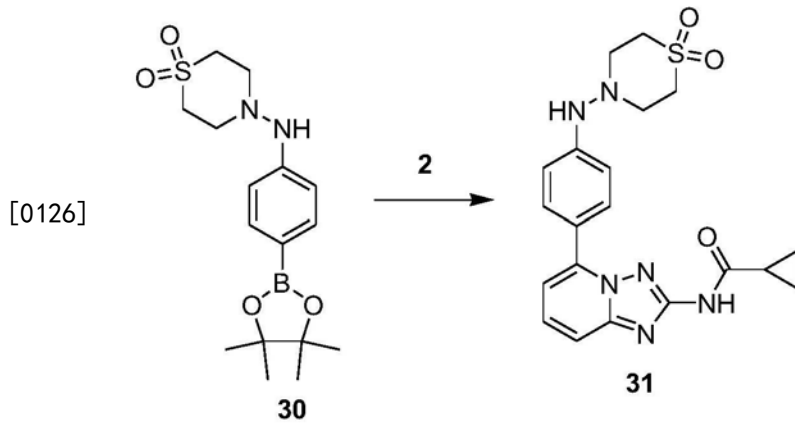
[0121] 4-碘溴苯(400mg,2mmol),胺基(1,1-二氧硫代吗啉)(600mg,4mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg,0.2mmol),X-phos(50mg,0.2mmol)和叔丁醇钠(200mg,4mmol)溶于DME(10mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(350mg,65%)。

[0122] 步骤二,4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-胺基)]苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0124] 4-溴苯胺基(1,1-二氧硫代吗啉)(350mg,1.3mmol),双联硼片呐酯(300mg,1.3mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (40mg,0.1mmol)和乙酸钾(400mg,4mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(310mg,62%)。

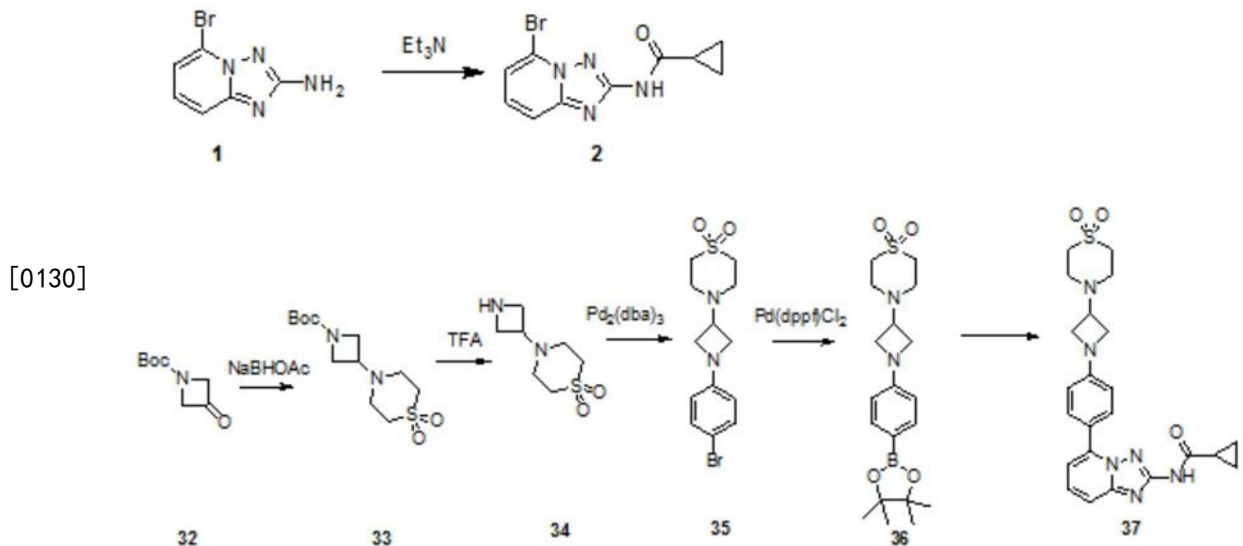
[0125] 步骤三,N-环丙甲酰{5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-胺基)]苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。



[0127] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-胺基)]苯硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(51mg,50%)。

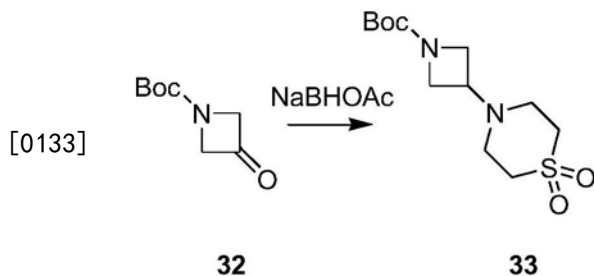
[0128] LCMS (ESI) :m/z 427 (M+H)⁺;RT=1.37min.

[0129] 实施例6 JAK激酶抑制剂化合物37的合成



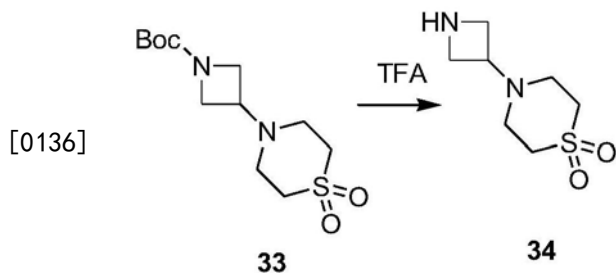
[0131] 包括如下步骤:

[0132] 步骤一,1-叔丁氧羰基-[3-(1,1-二氧硫代吗啉-)]环丁胺的合成步骤。



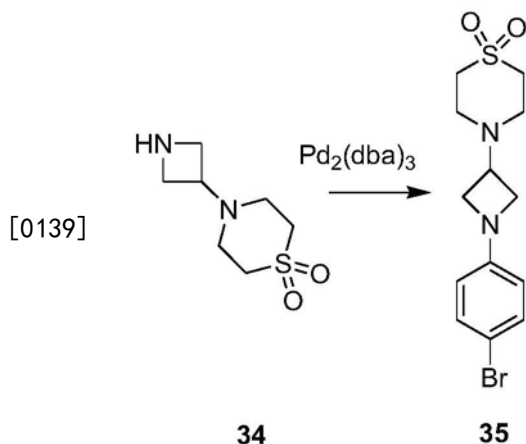
[0134] 1-叔丁氧羰基-3-氧代环丁胺(1g,5mmol)和1,1-二氧硫代吗啉(0.8g,5mmol)溶于1,2-二氯乙烷(30mL)中,加入三乙酰基硼氢化钠(1g,20mmol),室温搅拌8小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(0.92g,92%)。

[0135] 步骤二,3-(1,1-二氧硫代吗啉-)环丁胺的合成步骤。



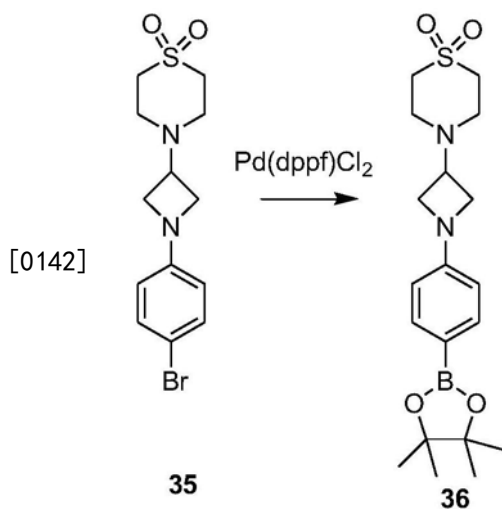
[0137] 1-叔丁氧羰基-[3-(1,1-二氧硫代吗啉-)]环丁胺(0.9g,5mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中,加入三氟乙酸(1mL),室温搅拌1小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(0.7g,82%)。

[0138] 步骤三,4-溴苯基-[3-(1,1-二氧硫代吗啉-)]环丁胺的合成步骤。



[0140] 4-碘溴苯(400mg,2mmol),3-(1,1-二氧硫代吗啉-)环丁胺(600mg,4mmol),Pd₂(dba)₃(20mg,0.2mmol),X-phos(50mg,0.2mmol)和叔丁醇钠(200mg,4mmol)溶于DME(10mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(320mg,65%)。

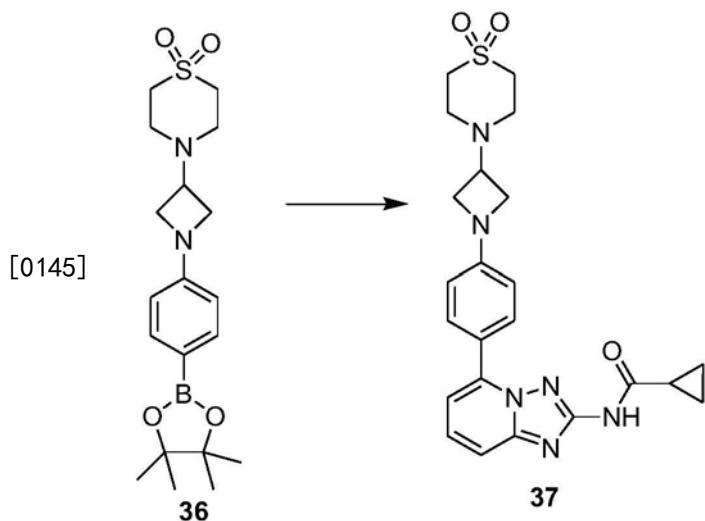
[0141] 步骤四,4-[3-(1,1-二氧硫代吗啉基)]环丁胺基苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0143] 4-溴苯基-[3-(1,1-二氧硫代吗啉-)]环丁胺(350mg,1.3mmol),双联硼片呐酯(300mg,1.3mmol),Pd(dppf)Cl₂(40mg,0.1mmol)和乙酸钾(400mg,4mmol)溶于1,4-二氧六

环(10mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(320mg,62%)。

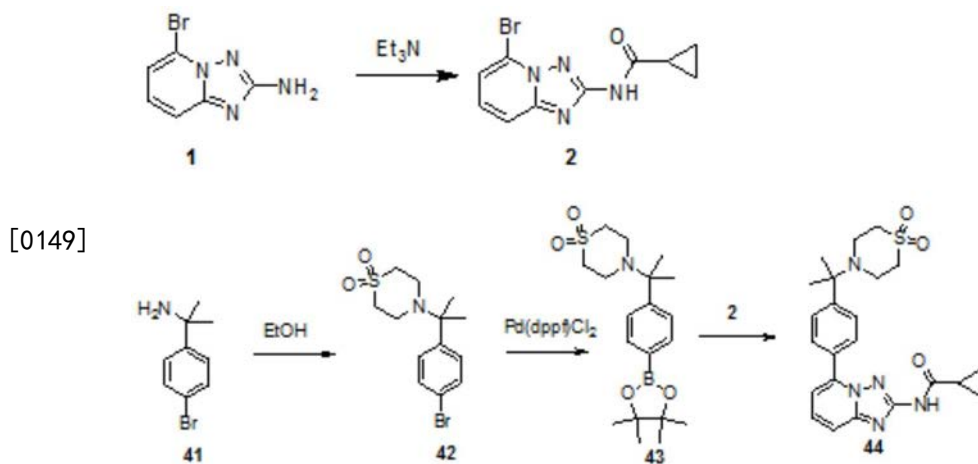
[0144] 步骤五,N-环丙甲酰{5-4-[3-(1,1-二氧硫代吗啉基)]环丁胺基苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。



[0146] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),4-[3-(1,1-二氧硫代吗啉基)]环丁胺基苯硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(20mg,16%)。

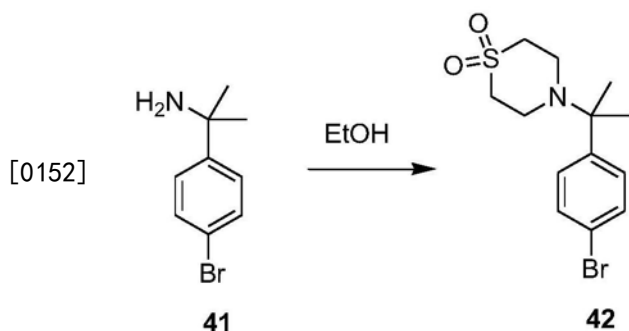
[0147] LCMS(ESI):m/z 467(M+H)⁺;RT=1.52min.

[0148] 实施例7 JAK激酶抑制剂化合物44的合成



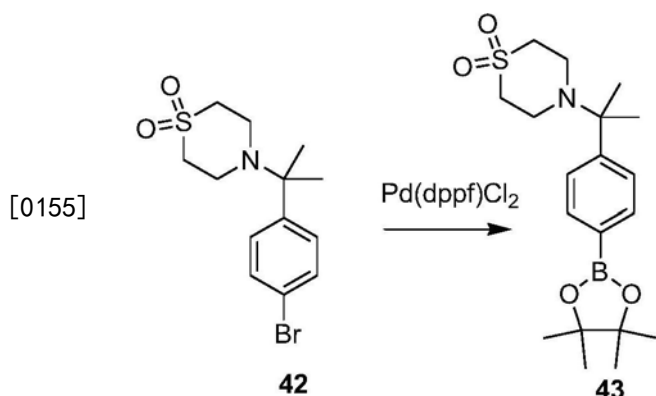
[0150] 包括如下步骤:

[0151] 步骤一,1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二甲基]甲苯的合成步骤。



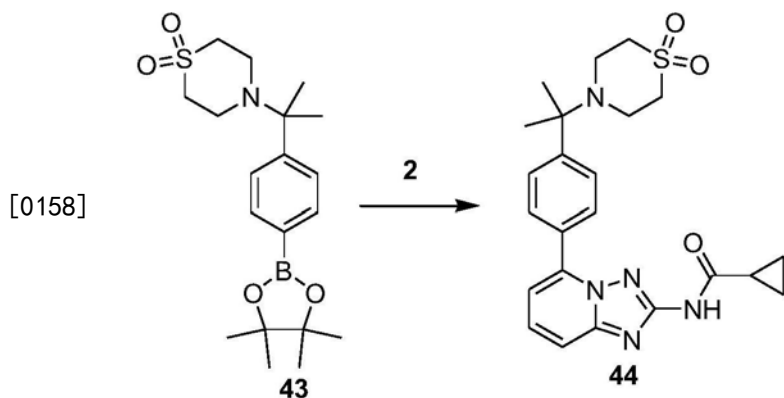
[0153] 1,1-二甲基4-溴苯甲胺 (800mg, 4mmol), 溶于乙醇 (100mL) 中, 加入二乙烯基砜 (480mg, 4mmol) 后 100℃ 搅拌 8 小时。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (410mg, 44%)。

[0154] 步骤二, 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二甲基]甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0156] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二甲基]甲苯 (400mg, 1.3mmol), 双联硼片呐酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃ 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (300mg, 67%)。

[0157] 步骤三, N-环丙甲酰 {5-[4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二甲基]甲苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。

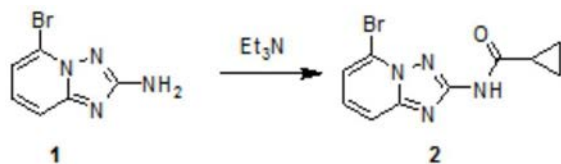


[0159] N-环丙甲酰 (5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺 (100mg, 0.4mmol), 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二甲基]甲苯硼酸片呐酯 (300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (390mg, 1.2mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (1mL) 中, 100℃ 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得

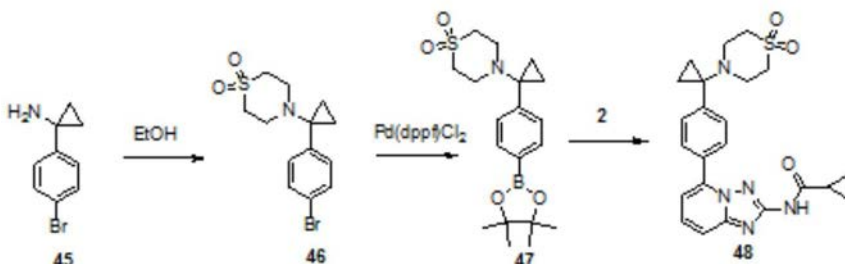
到白色固体 (52mg, 51%)。

[0160] LCMS (ESI) :m/z 454 (M+H)⁺; RT=1.31min.

[0161] 实施例8 JAK激酶抑制剂化合物48的合成

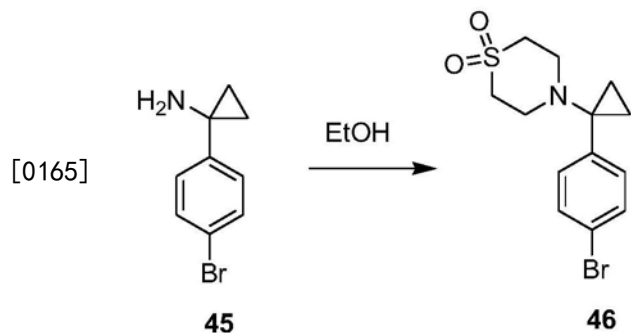


[0162]



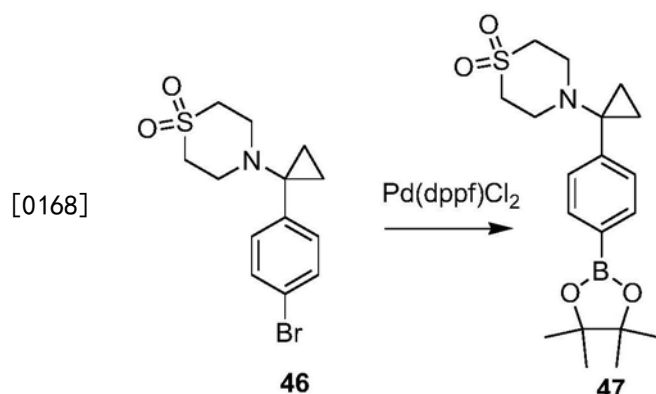
[0163] 包括如下步骤:

[0164] 步骤一, 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二亚甲基]甲苯的合成步骤。



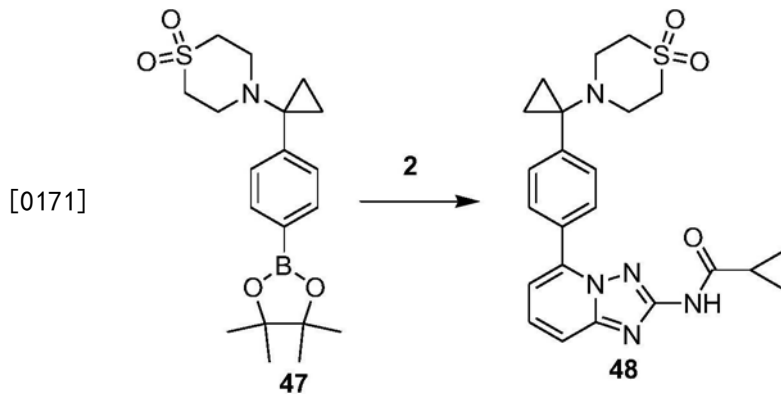
[0166] 1,1-二亚甲基4-溴苯甲胺 (800mg, 4mmol), 溶于乙醇 (100mL) 中, 加入二乙烯基砜 (480mg, 4mmol) 后 100℃ 搅拌 8 小时。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (420mg, 46%)。

[0167] 步骤二, 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二亚甲基]甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0169] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二亚甲基]甲苯 (400mg, 1.3mmol), 双联硼片呐酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃ 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (310mg, 69%)。

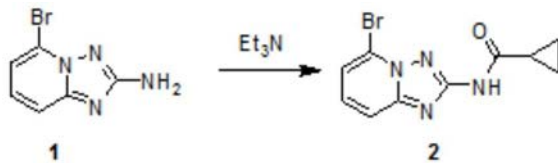
[0170] 步骤三, N-环丙甲酰 {5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1,1-二亚甲基)] 甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-} 胺的合成步骤。



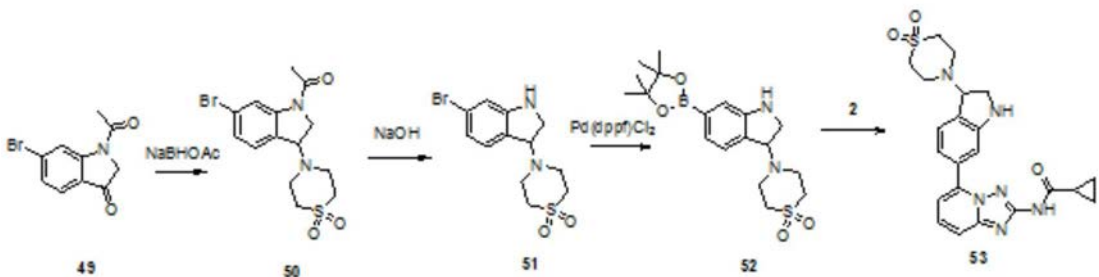
[0172] N-环丙甲酰 (5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-) 胺 (100mg, 0.4mmol), 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二亚甲基] 甲苯硼酸片呐酯 (300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (390mg, 1.2mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (1mL) 中, 100°C 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (51mg, 50%)。

[0173] LCMS (ESI) :m/z 452 (M+H)⁺; RT=1.30min.

[0174] 实施例9 JAK激酶抑制剂化合物53的合成

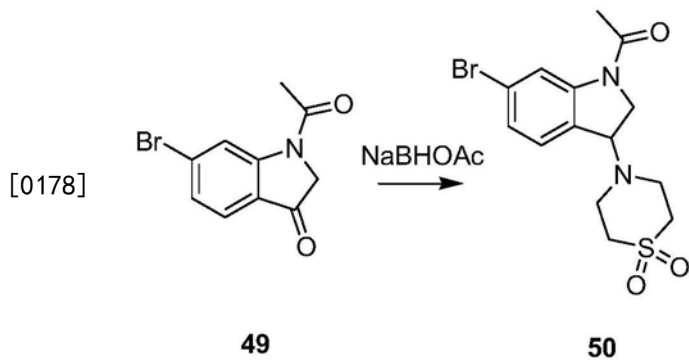


[0175]



[0176] 包括如下步骤:

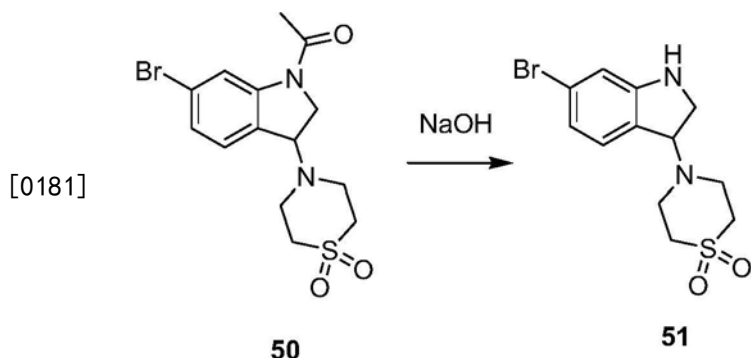
[0177] 步骤一, 1-乙酰基-3-(1,1-二氧硫代吗啉)-6-溴二氢吡啶的合成步骤。



[0179] 1-乙酰基-6-溴二氢吡啶-3-酮 (1g, 4mmol) 和1,1-二氧硫代吗啉 (0.7g, 4mmol) 溶

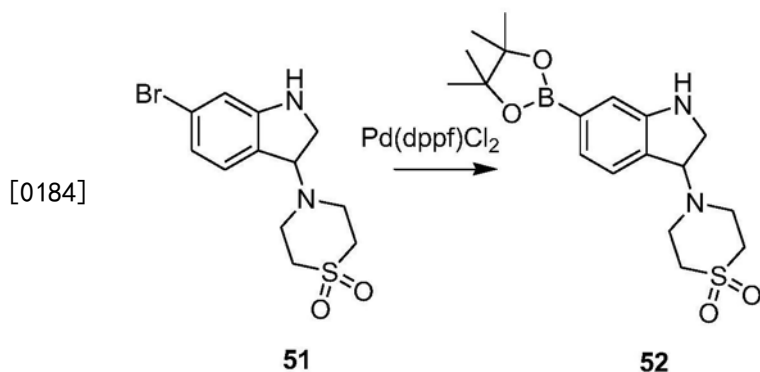
于1,2-二氯乙烷(30mL)中,加入三乙酰基硼氢化钠(1g,20mmol),室温搅拌8小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(0.92g,92%)。

[0180] 步骤二,3-(1,1-二氧化硫代吗啉)-6-溴二氢吲哚的合成步骤。



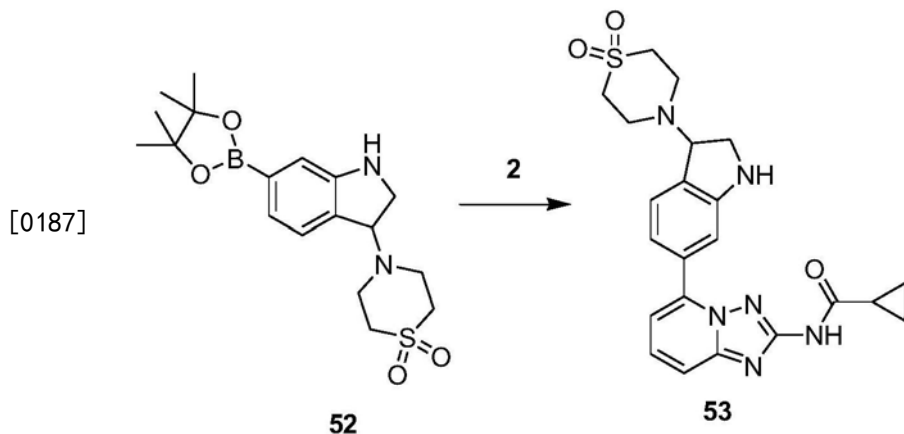
[0182] 1-乙酰基-3-(1,1-二氧化硫代吗啉)-6-溴二氢吲哚(0.9g,5mmol)溶于甲醇(30mL)中,加入1N氢氧化钠(3mL),室温搅拌1小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(0.72g,82%)。

[0183] 步骤三,3-(1,1-二氧化硫代吗啉)二氢吲哚-6-硼酸片呐酯的合成步骤。



[0185] 3-(1,1-二氧化硫代吗啉)-6-溴二氢吲哚(400mg,1.3mmol),双联硼片呐酯(300mg,1.3mmol),Pd(dppf)Cl₂(40mg,0.1mmol)和乙酸钾(400mg,4mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(310mg,66%)。

[0186] 步骤四,N-环丙甲酰{5-[3-(1,1-二氧化硫代吗啉)二氢吲哚-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。

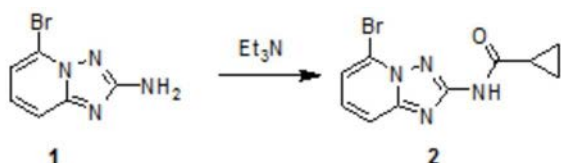


[0188] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),3-(1,1-

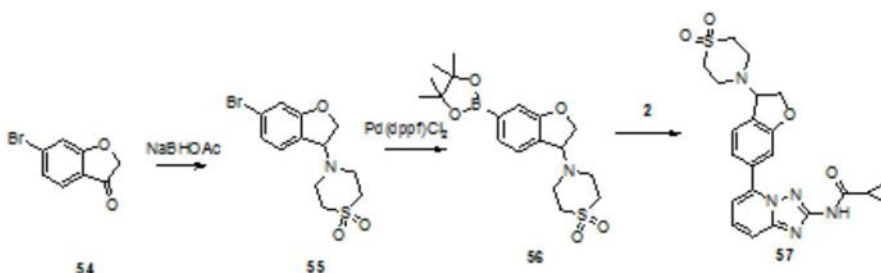
二氧硫代吗啉-二氢吡啶-6-硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(51mg,50%)。

[0189] LCMS(ESI):m/z 453(M+H)⁺;RT=1.36min.

[0190] 实施例10 JAK激酶抑制剂化合物57的合成

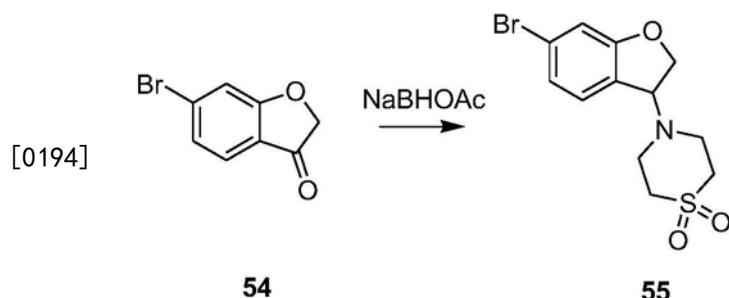


[0191]



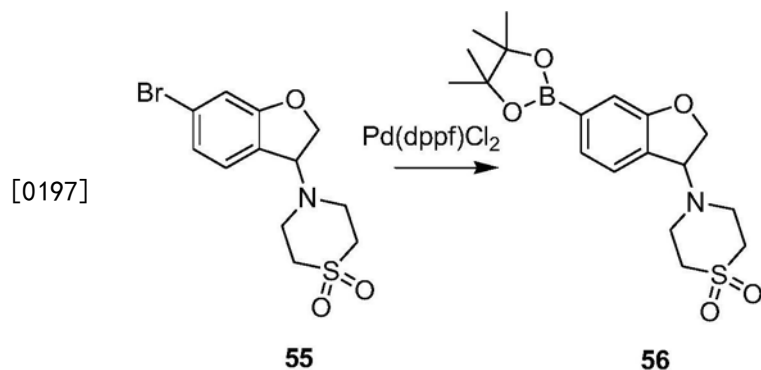
[0192] 包括如下步骤:

[0193] 步骤一,3-(1,1-二氧硫代吗啉)-6-溴二氢苯并呋喃的合成步骤。



[0195] 6-溴二氢苯并呋喃-3-酮(1g,4mmol)和1,1-二氧硫代吗啉(0.7g,4mmol)溶于1,2-二氯乙烷(30mL)中,加入三乙酰基硼氢化钠(1g,20mmol),室温搅拌8小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(0.9g,91%)。

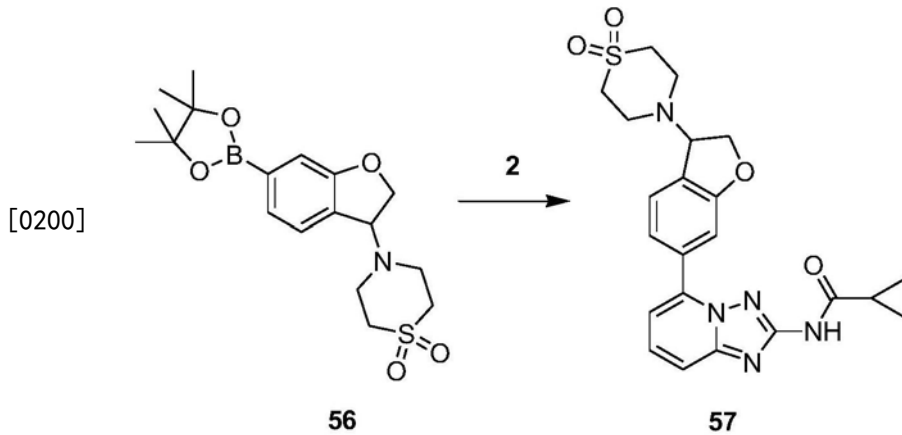
[0196] 步骤二,3-(1,1-二氧硫代吗啉)-二氢苯并呋喃-6-硼酸片呐酯的合成步骤。



[0198] 3-(1,1-二氧硫代吗啉)-6-溴二氢苯并呋喃(400mg,1.3mmol),双联硼片呐酯(300mg,1.3mmol),Pd(dppf)Cl₂(40mg,0.1mmol)和乙酸钾(400mg,4mmol)溶于1,4-二氧六

环(10mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(320mg,67%)。

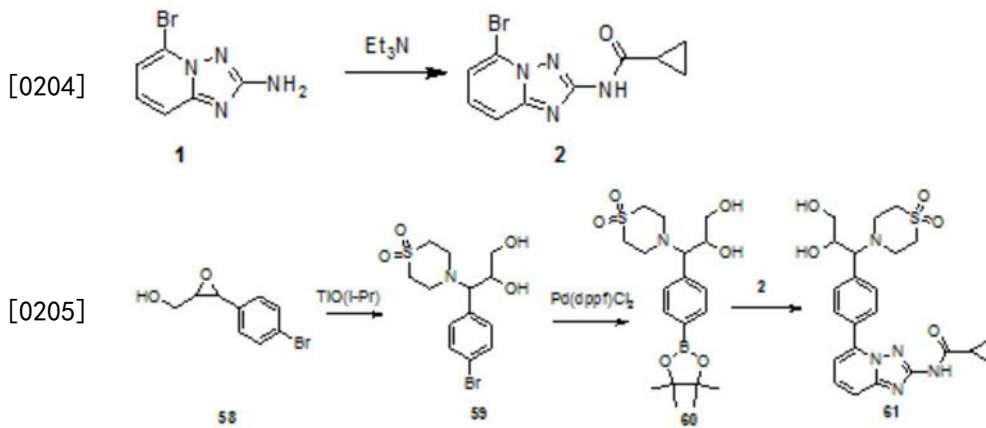
[0199] 步骤三,N-环丙甲酰{5-[3-(1,1-二氧硫代吗啉-)二氢苯并呋喃-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。



[0201] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),3-(1,1-二氧硫代吗啉-)二氢苯并呋喃-6-硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(56mg,54%)。

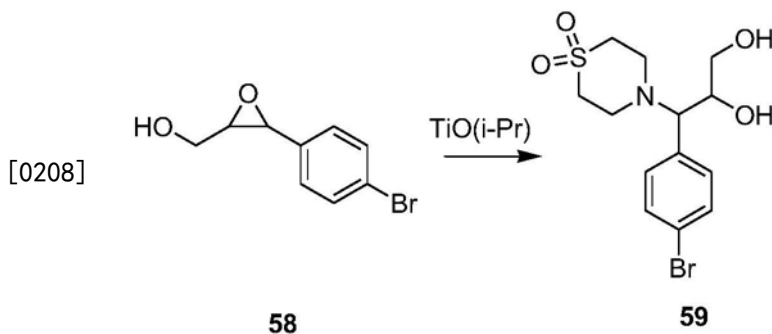
[0202] LCMS(ESI):m/z 454(M+H)⁺;RT=1.76min.

[0203] 实施例11 JAK激酶抑制剂化合物61的合成



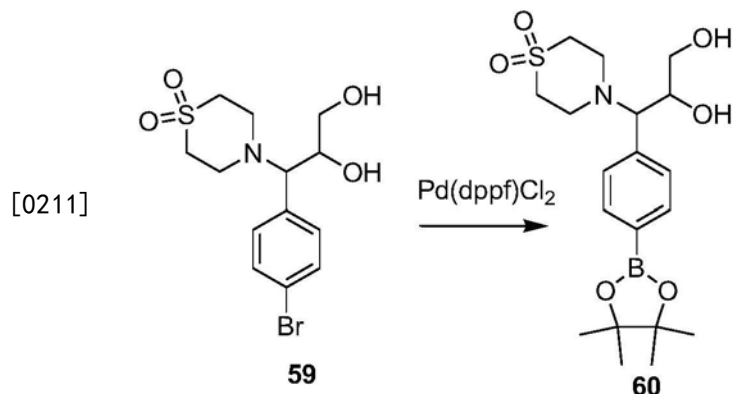
[0206] 包括如下步骤:

[0207] 步骤一,4-溴-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-羟甲基羟甲基)]甲苯的合成步骤。



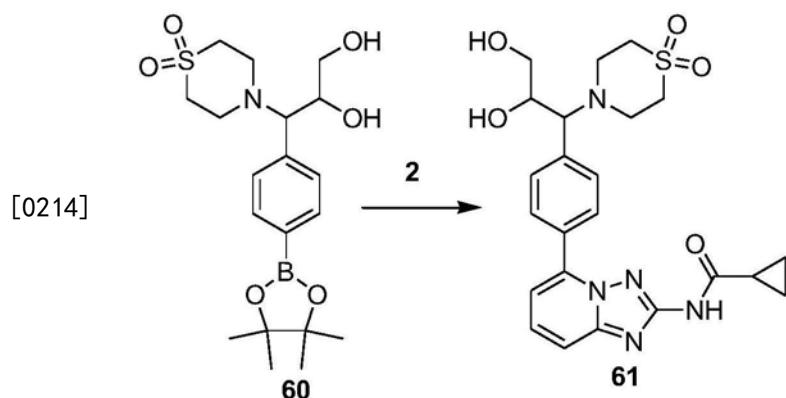
[0209] 4-溴苯基环氧基甲醇 (1g, 4mmol) 和 1,1-二氧硫代吗啉 (0.7g, 4mmol) 溶于乙醇 (30mL) 中, 加入四异丙氧基钛 (1g, 4mmol), 80°C 搅拌 8 小时。加入 1N 氢氧化钠溶液 (10mL), 室温搅拌 2 小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (0.8g, 73%)。

[0210] 步骤二, 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-羟甲基羟甲基)]甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0212] 4-溴-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-羟甲基羟甲基)]甲苯 (400mg, 1.3mmol), 双联硼片呐酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100°C 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (330mg, 55%)。

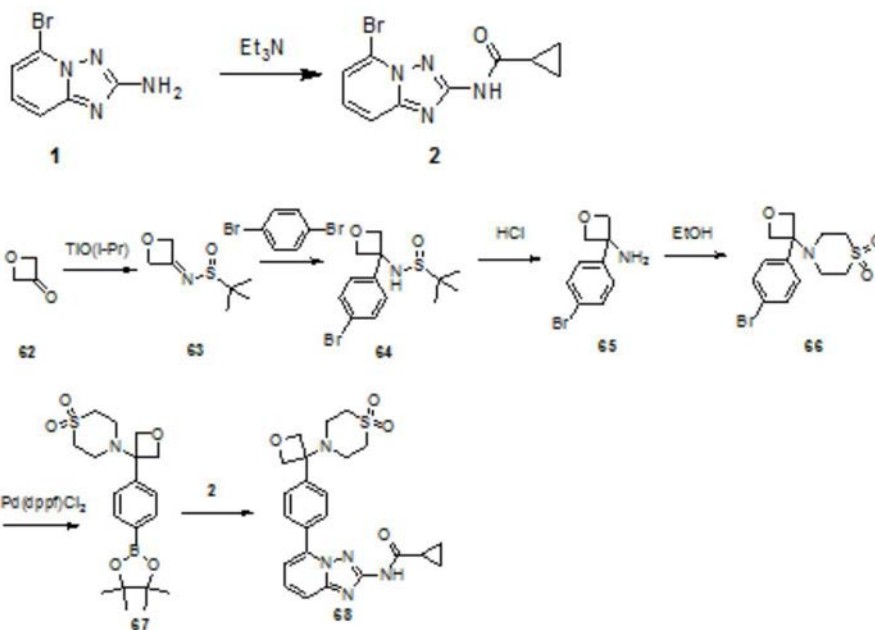
[0213] 步骤三, N-环丙甲酰 {5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-羟甲基羟甲基)]甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。



[0215] N-环丙甲酰 (5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺 (100mg, 0.4mmol), 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-羟甲基羟甲基)]甲苯硼酸片呐酯 (300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (390mg, 1.2mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (1mL) 中, 100°C 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (53mg, 50%)。

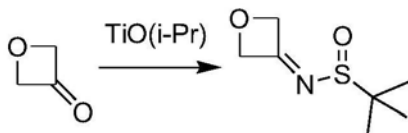
[0216] LCMS (ESI) : m/z 486 (M+H)⁺; RT=1.40min.

[0217] 实施例 12 JAK 激酶抑制剂化合物 68 的合成



[0219] 包括如下步骤:

[0220] 步骤一,叔丁基亚磺酰-3-氧杂环丁亚胺的合成步骤。

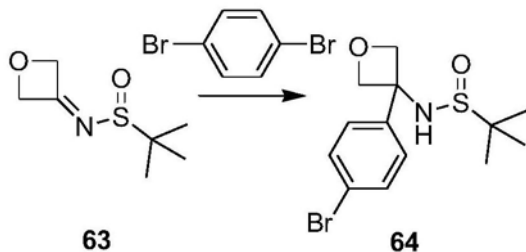


62

63

[0222] 3-氧杂环丁酮(0.5g,7mmol)和叔丁基亚磺酰胺(0.9g,7mmol)溶于乙醇(30mL)中,加入四异丙氧基钛(2g,7mmol),80℃搅拌8小时。加入1N氢氧化钠溶液(10mL),室温搅拌2小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(0.6g,76%)。

[0223] 步骤二,叔丁基亚磺酰-1-对溴苯基-3-氧杂环丁胺的合成步骤。

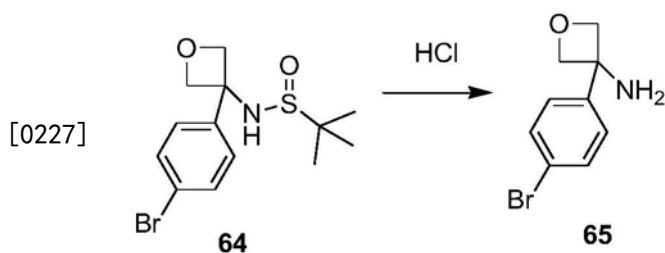


63

64

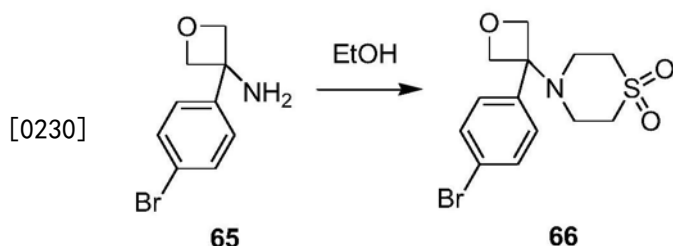
[0225] 对二溴苯(0.8g,3mmol)溶于四氢呋喃(30mL)中,加入正丁基锂(3mL,3mmol),-80℃搅拌1小时后,加入叔丁基亚磺酰-3-氧杂环丁亚胺(0.6g,3mmol),室温搅拌2小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(0.6g,76%)。

[0226] 步骤三,1-对溴苯基-3-氧杂环丁胺的合成步骤。



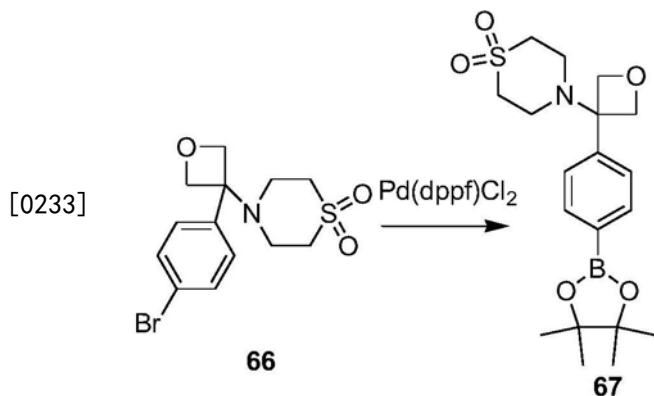
[0228] 叔丁基亚磺酰-1-对溴苯基-3-氧杂环丁胺 (0.6g, 2mmol) 溶于甲醇 (30mL) 中, 加入 1N 盐酸 (3mL), 室温搅拌 1 小时后, 反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (0.4g, 76%)。

[0229] 步骤四, 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二亚甲基氧杂] 甲苯的合成步骤。



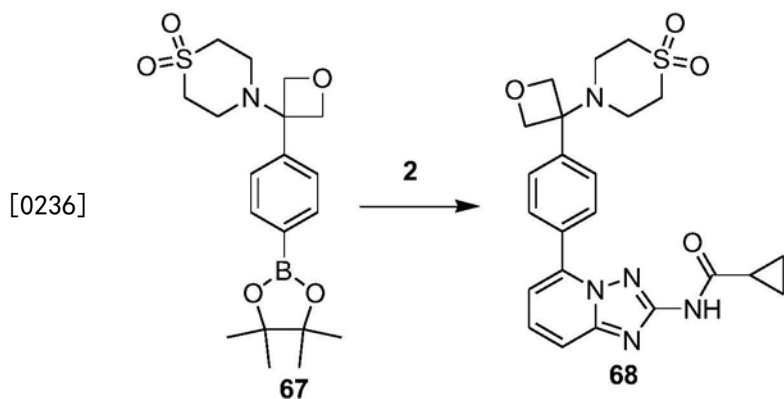
[0231] 1-对溴苯基-3-氧杂环丁胺 (400mg, 2mmol), 溶于乙醇 (100mL) 中, 加入二乙烯基砜 (240mg, 2mmol) 后, 100℃ 搅拌 8 小时。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (420mg, 65%)。

[0232] 步骤五, 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二亚甲基氧杂] 甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0234] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二亚甲基氧杂] 甲苯 (400mg, 1.3mmol), 双联硼片呐酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃ 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (314mg, 63%)。

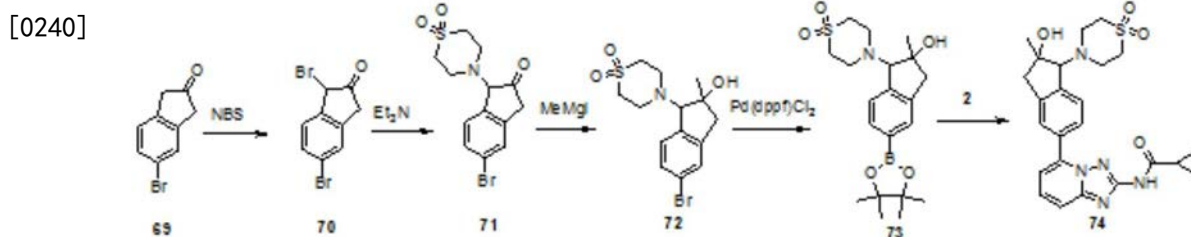
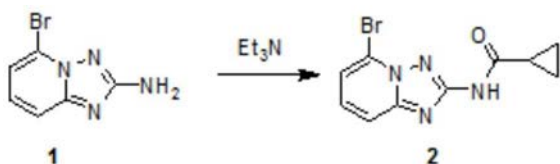
[0235] 步骤六, N-环丙甲酰 {5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二亚甲基氧杂] 甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-} 胺的合成步骤。



[0237] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二亚甲基氧杂]甲苯硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(51mg,50%)。

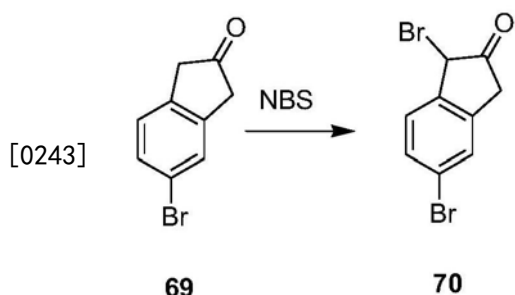
[0238] LCMS (ESI) :m/z 468 (M+H)⁺;RT=1.70min.

[0239] 实施例13 JAK激酶抑制剂化合物74的合成



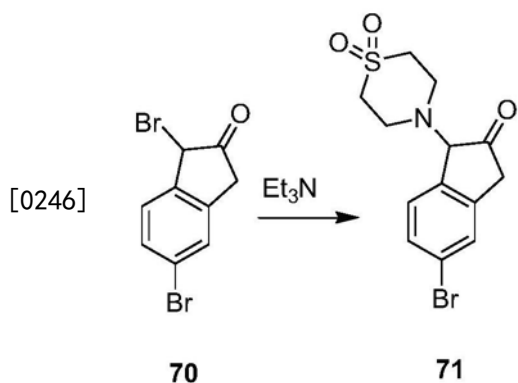
[0241] 包括如下步骤:

[0242] 步骤一,1,5-二溴-2-茛满酮的合成步骤。



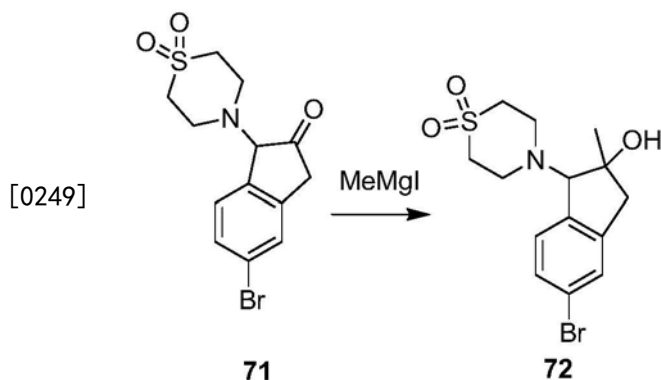
[0244] 5-溴-2-茛满酮(0.9g,4.5mmol)溶于四氯甲烷(30mL)中,加入NBS(0.3g,4.5mmol),70℃搅拌2小时。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到无色液体(0.6g,48%)。

[0245] 步骤二,1-(1,1-二氧硫代吗啉)-5-溴-2-茛满酮的合成步骤。



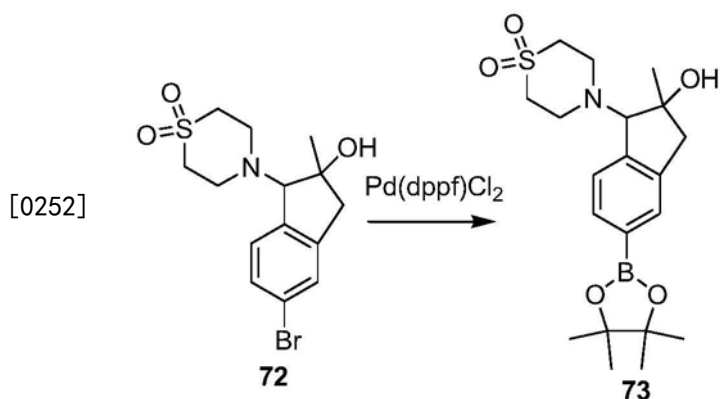
[0247] 1,5-二溴-2-萘满酮 (0.5g, 2mmol) 和三乙胺 (0.4g, 4mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 加入1,1-二氧硫代吗啉 (0.5g, 4mmol), 室温搅拌30分钟。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (0.4g, 68%)。

[0248] 步骤三, 1-(1,1-二氧硫代吗啉)-2-甲基-5-溴-2-萘满醇的合成步骤。



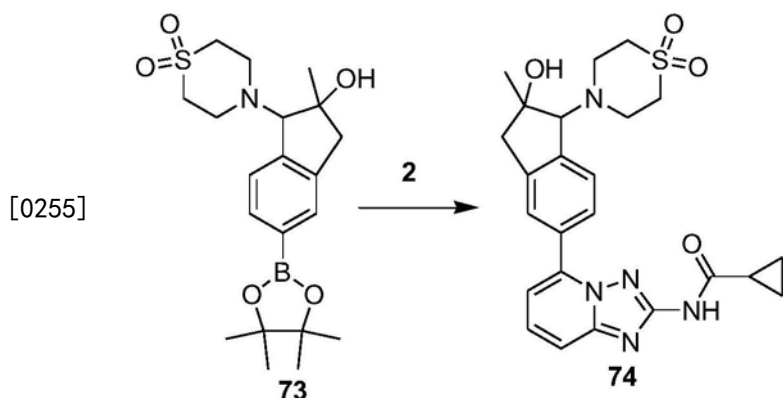
[0250] 1-(1,1-二氧硫代吗啉)-5-溴-2-萘满酮 (400mg, 1mmol), 溶于四氢呋喃 (100mL) 中, 加入1N甲基碘化镁 (2mL, 2mmol), 室温搅拌4小时。反应液稀释后, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (350mg, 83%)。

[0251] 步骤四, 1-(1,1-二氧硫代吗啉)-2-甲基-5-溴-2-羟基-萘-5-硼酸片呐酯的合成步骤。



[0253] 1-(1,1-二氧硫代吗啉)-2-甲基-5-溴-2-萘满醇 (350mg, 1.3mmol), 双联硼片呐酯 (300mg, 1.3mmol), Pd (dppf) Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (334mg, 66%)。

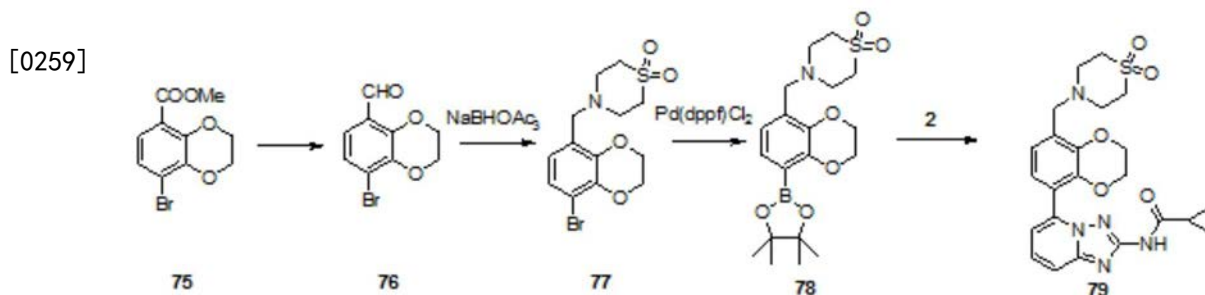
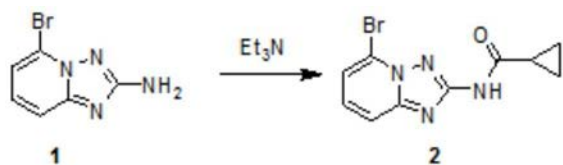
[0254] 步骤五, N-环丙甲酰(5-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-2-甲基-5-溴-2-羟基-苊-5-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺)的合成步骤。



[0256] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg, 0.4mmol), 1-(1,1-二氧硫代吗啉)-2-甲基-5-溴-2-羟基-苊-5-硼酸片呐酯(300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂(10mg, 0.04mmol)和碳酸铯(390mg, 1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中, 100°C搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体(55mg, 51%)。

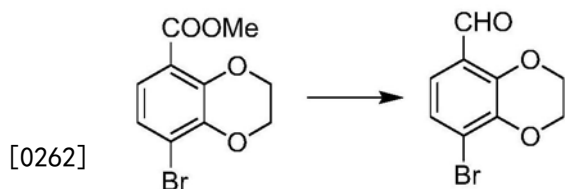
[0257] LCMS (ESI) :m/z 482 (M+H)⁺; RT=1.39min.

[0258] 实施例14 JAK激酶抑制剂化合物79的合成



[0260] 包括如下步骤:

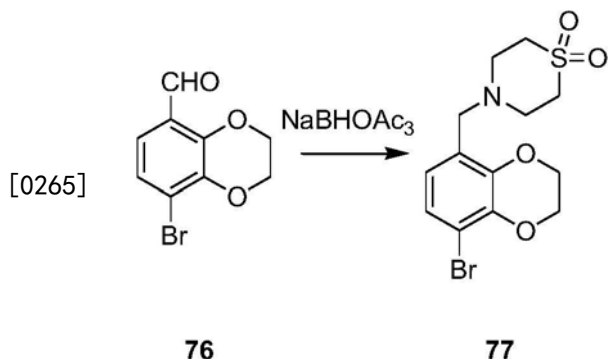
[0261] 步骤一, 8-溴-苯并二恶烷-5-甲醛的合成步骤。



[0263] 8-溴-苯并二恶烷-5-甲酸甲酯(500mg, 2mmol)溶于四氢呋喃(100mL)中, 加入DIBAL-H(2mL, 2mmol), -80°C搅拌4小时。反应液用饱和氯化铵淬灭后, 乙酸乙酯萃取, 水洗,

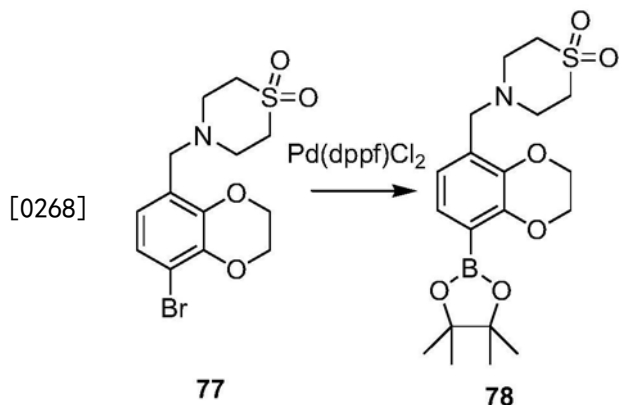
饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(450mg,83%)。

[0264] 步骤二,8-溴-5-(1,1-二氧硫代吗啉)苯并二恶烷的合成步骤。



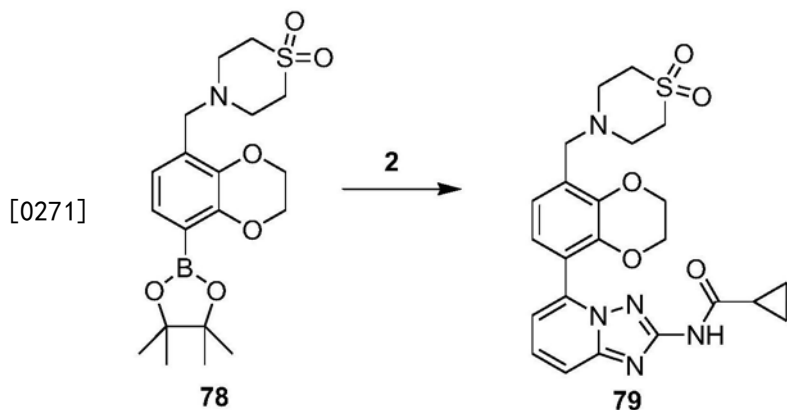
[0266] 8-溴-5-(1,1-二氧硫代吗啉)苯并二恶烷-5-甲醛(0.45g,2mmol)和1,1-二氧硫代吗啉(0.3g,2mmol)溶于1,2-二氯乙烷(30mL)中,加入三乙酰基硼氢化钠(1g,20mmol),室温搅拌8小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(0.5g,82%)。

[0267] 步骤三,5-(1,1-二氧硫代吗啉)苯并二恶烷-8-硼酸片呐酯的合成步骤。



[0269] 8-溴-5-(1,1-二氧硫代吗啉)苯并二恶烷(350mg,1.3mmol),双联硼片呐酯(300mg,1.3mmol),Pd(dppf)Cl₂(40mg,0.1mmol)和乙酸钾(400mg,4mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(374mg,62%)。

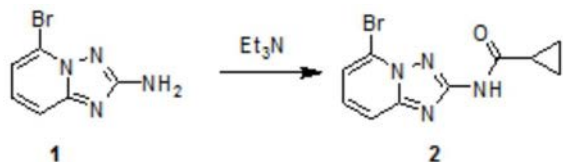
[0270] 步骤四,N-环丙甲酰{5-[5-(1,1-二氧硫代吗啉)苯并二恶烷-8-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。



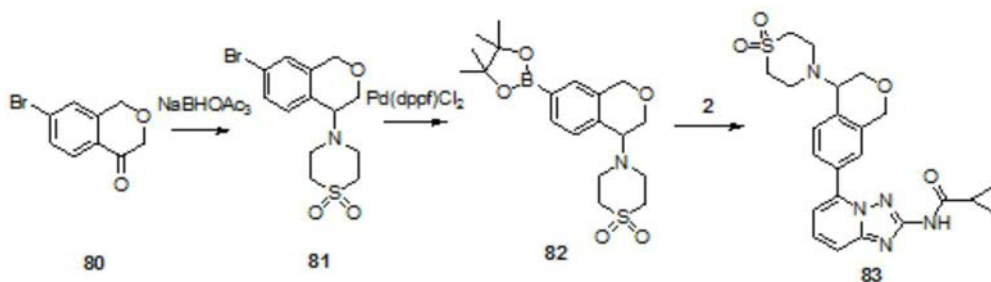
[0272] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),5-(1,1-二氧硫代吗啉)苯并二恶烷-8-硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(51mg,52%)。

[0273] LCMS (ESI) :m/z 483 (M+H)⁺;RT=1.69min.

[0274] 实施例15 JAK激酶抑制剂化合物83的合成

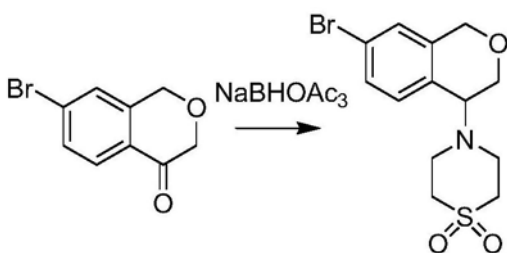


[0275]



[0276] 包括如下步骤:

[0277] 步骤一,7-溴-4-(1,1-二氧硫代吗啉)异色满的合成步骤。



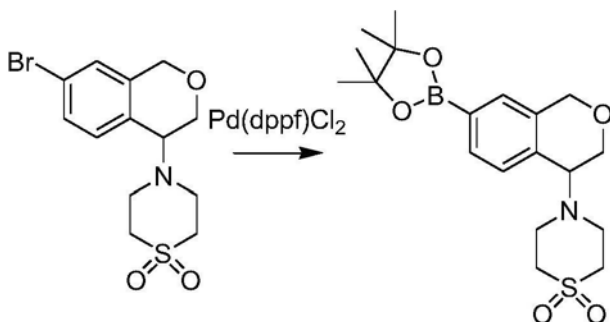
[0278]

80

81

[0279] 7-溴-异色满-4-酮(0.45g,2mmol)和1,1-二氧硫代吗啉(0.3g,2mmol)溶于1,2-二氯乙烷(30mL)中,加入三乙酰基硼氢化钠(1g,20mmol),室温搅拌8小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(0.5g,85%)。

[0280] 步骤二,4-(1,1-二氧硫代吗啉)异色满-7-硼酸片呐酯的合成步骤。



[0281]

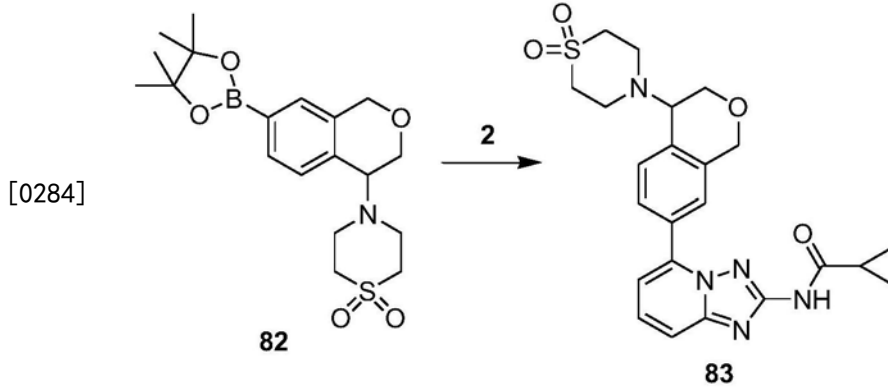
81

82

[0282] 7-溴-4-(1,1-二氧硫代吗啉)异色满(350mg,1.3mmol),双联硼片呐酯(300mg,

1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (354mg, 62%)。

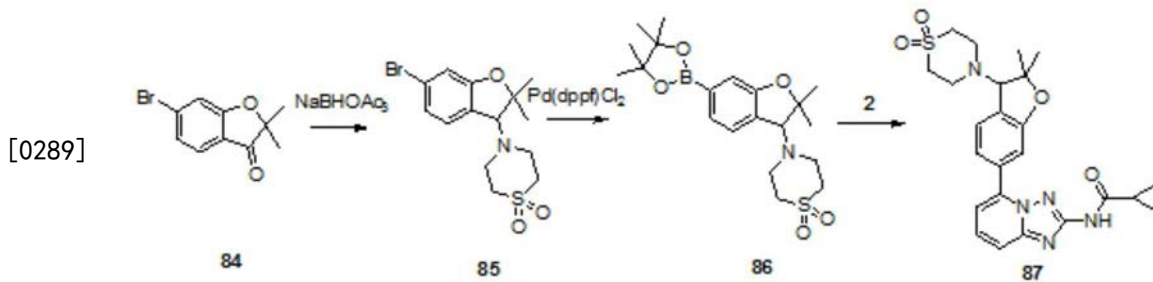
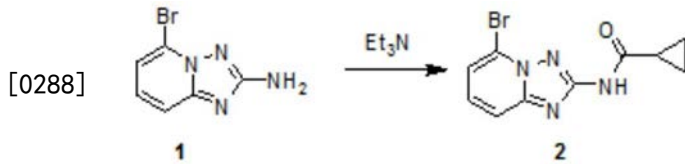
[0283] 步骤三, N-环丙甲酰 {5-(1,1-二氧硫代吗啉) 异色满-7-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-} 胺的合成步骤。



[0285] N-环丙甲酰 (5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-) 胺 (100mg, 0.4mmol), 4-(1,1-二氧硫代吗啉) 异色满-7-硼酸片呐酯 (300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (390mg, 1.2mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (1mL) 中, 100℃搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (54mg, 52%)。

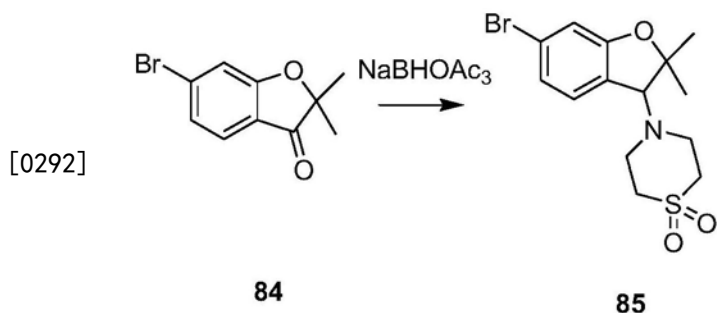
[0286] LCMS (ESI) :m/z 468 (M+H)⁺; RT=1.59min.

[0287] 实施例16 JAK激酶抑制剂化合物87的合成



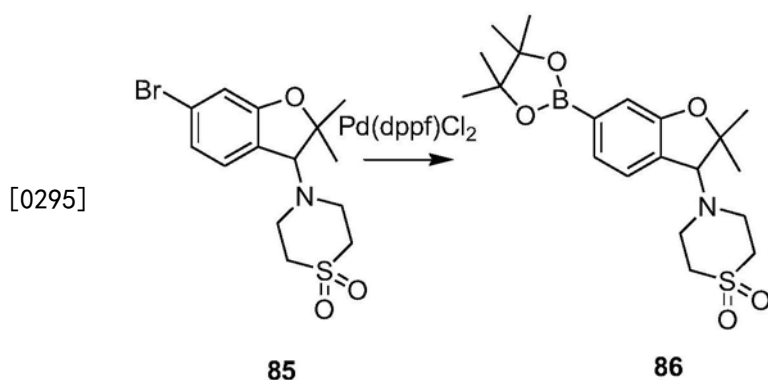
[0290] 包括如下步骤:

[0291] 步骤一, 6-溴-3-(1,1-二氧硫代吗啉)-2,2-二甲基苯并呋喃的合成步骤。



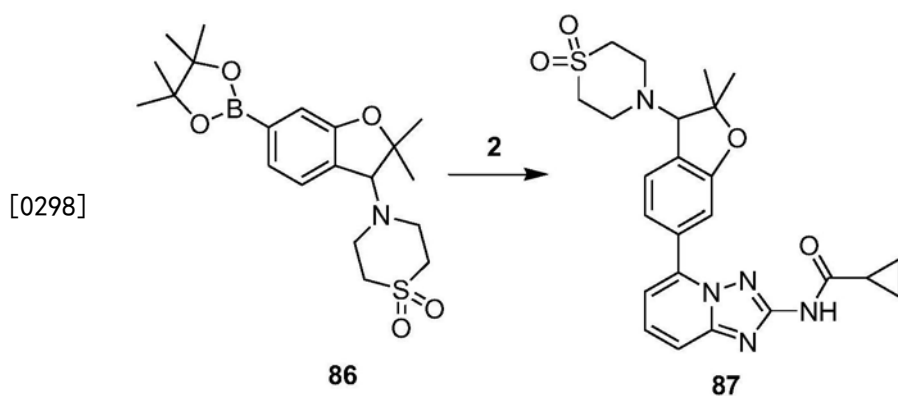
[0293] 6-溴-2,2-二甲基苯并呋喃-3-酮 (0.45g, 2mmol) 和1,1-二氧硫代吗啉 (0.3g, 2mmol) 溶于1,2-二氯乙烷 (30mL) 中, 加入三乙酰基硼氢化钠 (1g, 20mmol), 室温搅拌8小时。反应液浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (0.5g, 85%)。

[0294] 步骤二, 3-(1,1-二氧硫代吗啉)-2,2-二甲基苯并呋喃-6-硼酸片呐酯的合成步骤。



[0296] 6-溴-3-(1,1-二氧硫代吗啉)-2,2-二甲基苯并呋喃 (350mg, 1.3mmol), 双联硼片呐酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃ 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (350mg, 66%)。

[0297] 步骤三, N-环丙甲酰{5-[3-(1,1-二氧硫代吗啉)-2,2-二甲基苯并呋喃]-6-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。

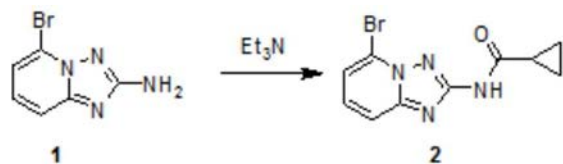


[0299] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺 (100mg, 0.4mmol), 3-(1,1-二氧硫代吗啉)-2,2-二甲基苯并呋喃-6-硼酸片呐酯 (300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (390mg, 1.2mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (1mL) 中, 100℃ 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析

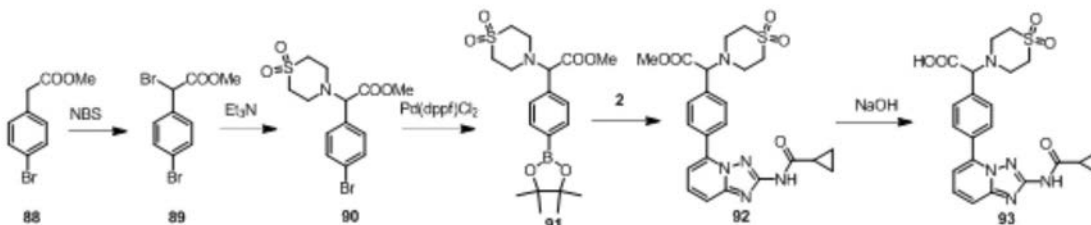
纯化,得到白色固体 (54mg,52%)。

[0300] LCMS (ESI) :m/z 482 (M+H)⁺;RT=1.99min.

[0301] 实施例17 JAK激酶抑制剂化合物93的合成

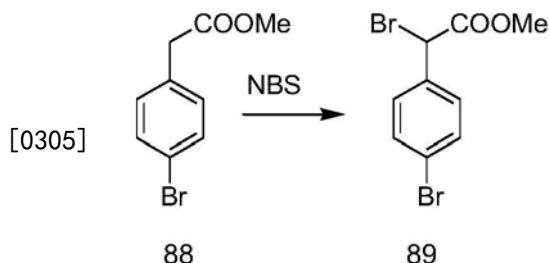


[0302]



[0303] 包括如下步骤:

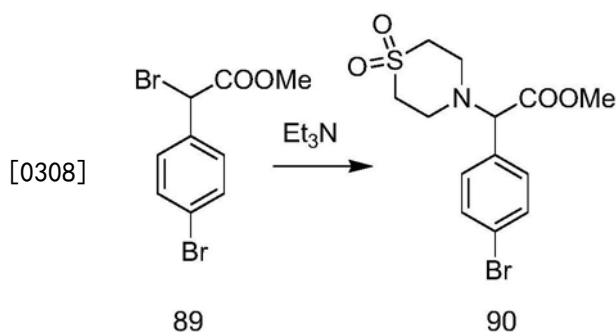
[0304] 步骤一,1-溴-4-(1-溴-1-甲氧羰基)甲苯的合成步骤。



[0305]

[0306] 4-溴苯乙酸甲酯 (0.9g,4.5mmol) 溶于四氯甲烷 (30mL) 中,加入NBS (0.3g,4.5mmol),70℃搅拌2小时。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到无色液体 (0.5g,38%)。

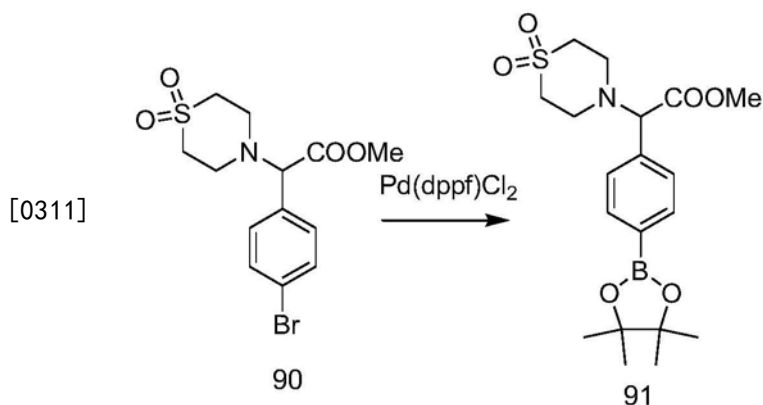
[0307] 步骤二,1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-甲氧羰基]甲苯的合成步骤。



[0308]

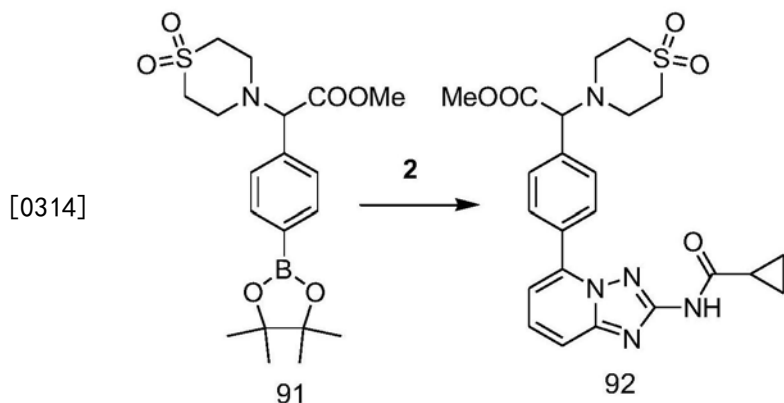
[0309] 1-溴-4-(1-溴-1-甲氧羰基)甲苯 (0.5g,2mmol) 和三乙胺 (0.4g,4mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中,加入1,1-二氧硫代吗啉 (0.5g,4mmol),室温搅拌30分钟。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体 (0.4g,66%)。

[0310] 步骤三,4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-甲氧羰基)]甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



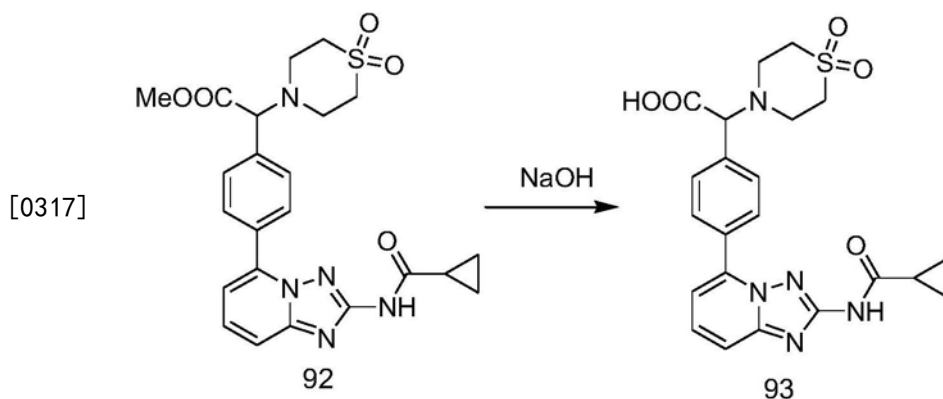
[0312] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-甲氧羰基]甲苯 (400mg, 1.3mmol), 双联硼片吡啶酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃ 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (310mg, 65%)。

[0313] 步骤四, N-环丙甲酰 {5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-甲氧羰基)] 甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-} 胺的合成步骤。



[0315] N-环丙甲酰 (5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-) 胺 (100mg, 0.4mmol), 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-甲氧羰基)] 甲苯硼酸片吡啶酯 (300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (390mg, 1.2mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (1mL) 中, 100℃ 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (73mg, 50%)。

[0316] 步骤五, N-环丙甲酰 {5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-羧基)] 甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-} 胺的合成步骤。

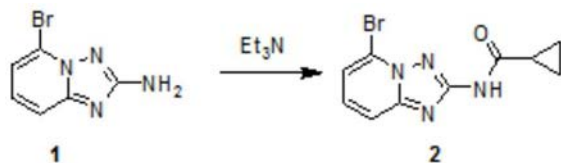


[0318] N-环丙甲酰{5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-甲氧羰基)]甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺(70mg,0.2mmol),溶于甲醇(10mL)中,加入1N氢氧化钠溶液(1mL)后室温搅拌2小时。反应液中和至中性后,乙酸乙酯萃取,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(25mg,65%)。

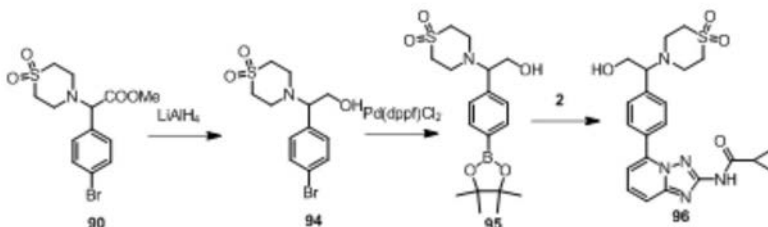
[0319] LCMS(ESI):m/z 470(M+H)⁺;RT=1.26min.

[0320] ¹H NMR(500MHz,DMSO)δ11.07(s,1H),8.13(d,J=6.5Hz,2H),7.76-7.72(m,2H),7.68(d,J=6.5Hz,2H),7.36-7.30(m,1H),5.80(s,1H),4.67(s,1H),3.27-2.90(m,8H),2.00(s,1H),0.82(d,J=7Hz,4H).

[0321] 实施例18 JAK激酶抑制剂化合物96的合成

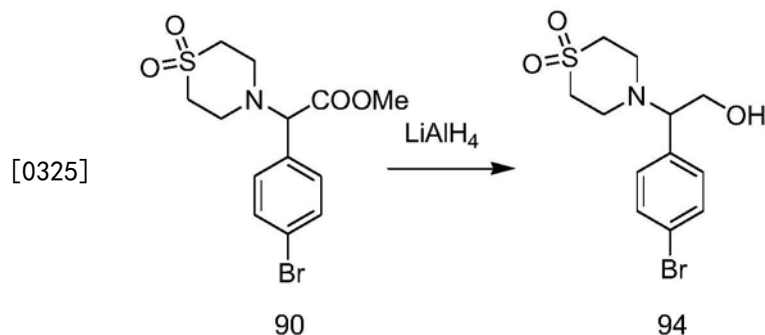


[0322]



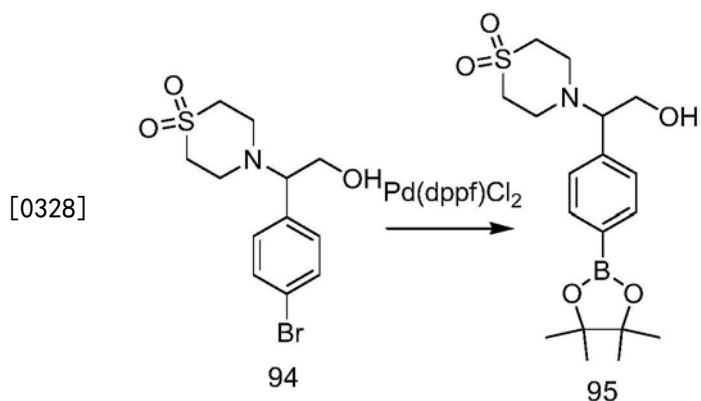
[0323] 包括如下步骤:

[0324] 步骤一,1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-羟甲基]甲苯的合成步骤。



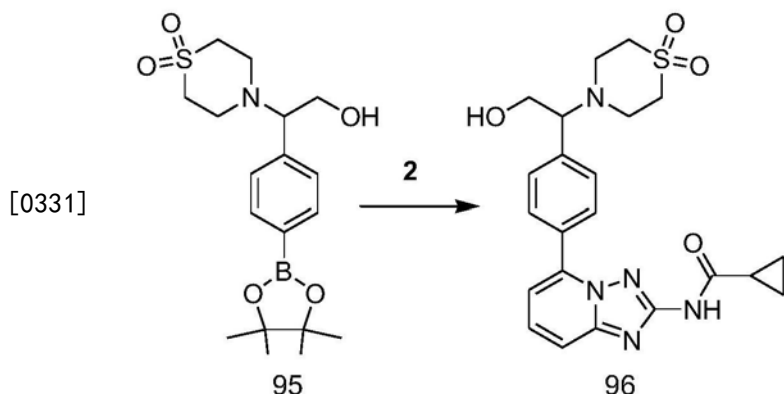
[0326] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-甲氧羰基]甲苯(700mg,2mmol),溶于四氢呋喃(100mL)中,加入1N氢化锂铝溶液(10mL)后室温搅拌2小时。反应液用十水合硫酸钠淬灭后,滤掉白色固体后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(400mg,65%)。

[0327] 步骤二,4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-羟甲基)]甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0329] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-羟甲基]甲苯(400mg, 1.3mmol), 双联硼片吡啶酯(300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂(40mg, 0.1mmol)和乙酸钾(400mg, 4mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)中, 100℃搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体(320mg, 66%)。

[0330] 步骤三, N-环丙甲酰{5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-羟甲基)]甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。

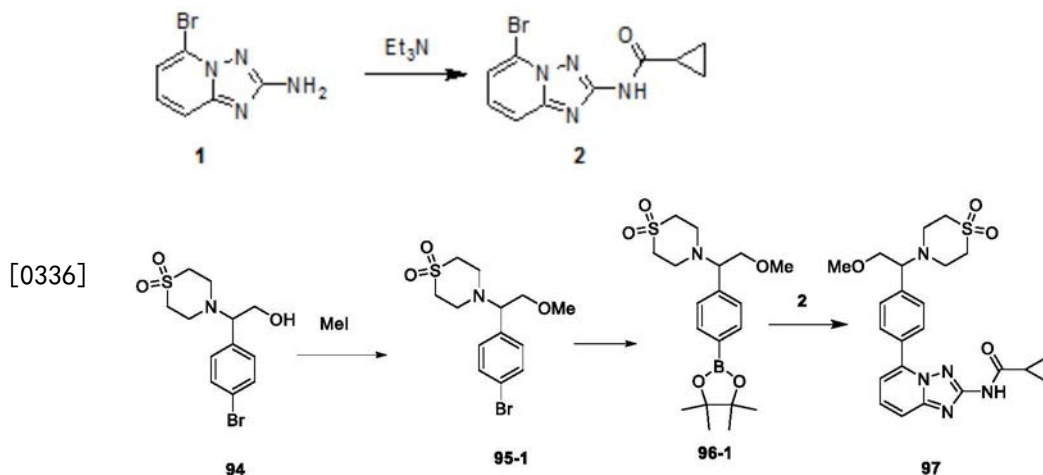


[0332] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg, 0.4mmol), 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-羟甲基)]甲苯硼酸片吡啶酯(300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂(10mg, 0.04mmol)和碳酸铯(390mg, 1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中, 100℃搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体(53mg, 50%)。

[0333] LCMS(ESI): m/z 455(M+H)⁺; RT=1.40min.

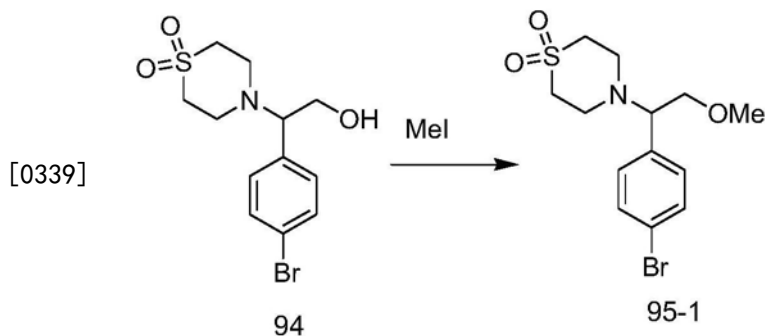
[0334] ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 11.07(s, 1H), 8.13(d, J=6.5Hz, 2H), 7.76-7.72(m, 2H), 7.68(d, J=6.5Hz, 2H), 7.36-7.30(m, 1H), 4.70(s, 1H), 3.92-3.73(s, 3H), 3.27-2.90(m, 8H), 2.00(s, 1H), 0.82(d, J=7Hz, 4H).

[0335] 实施例19 JAK激酶抑制剂化合物97的合成



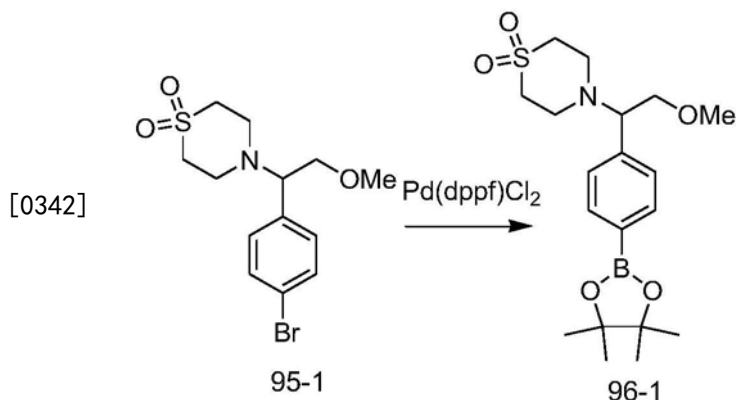
[0337] 包括如下步骤:

[0338] 步骤一, 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-甲氧甲基]甲苯的合成步骤。



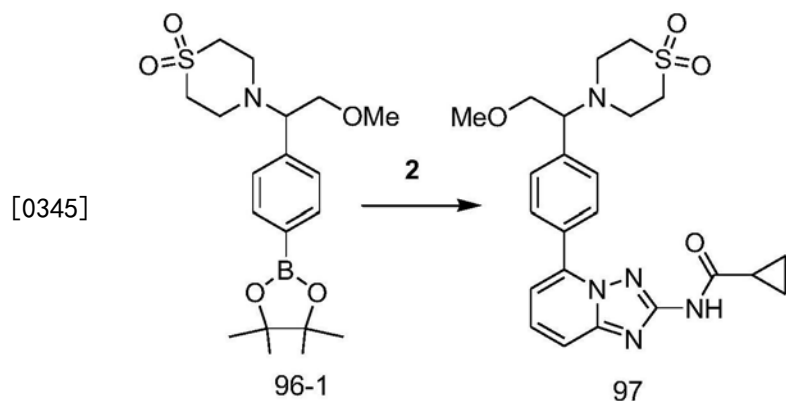
[0340] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-羟甲基]甲苯 (700mg, 2mmol), 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中, 加入氢化钠 (160mg, 4mmol) 和碘甲烷 (280mg, 2mmol), 室温搅拌4小时。反应液稀释后, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (620mg, 86%)。

[0341] 步骤二, 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-甲氧甲基)]甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0343] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-甲氧甲基]甲苯 (400mg, 1.3mmol), 双联硼片呐酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (300mg, 63%)。

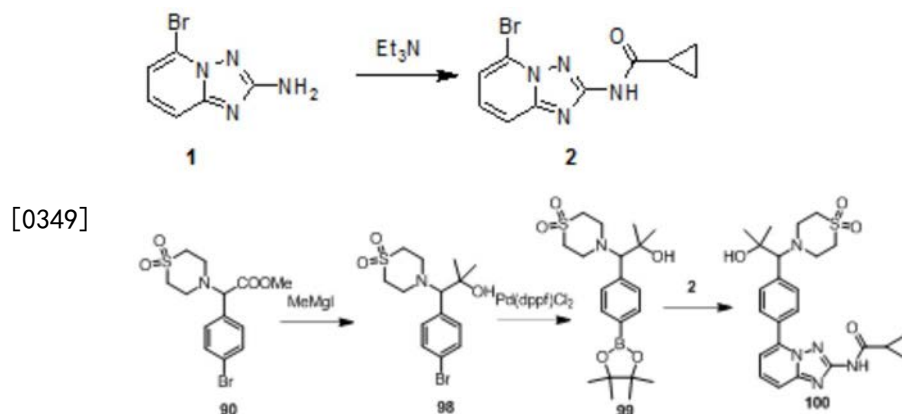
[0344] 步骤三,N-环丙甲酰{5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-甲氧甲基)]甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。



[0346] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-甲氧甲基)]甲苯硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(53mg,50%)。

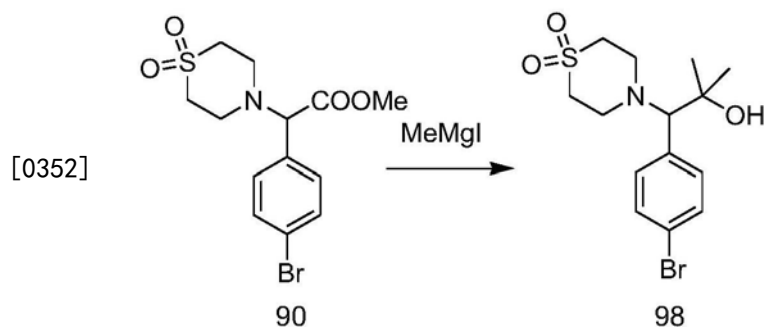
[0347] LCMS (ESI) :m/z 470 (M+H)⁺;RT=1.53min.

[0348] 实施例20 JAK激酶抑制剂化合物100的合成



[0350] 包括如下步骤:

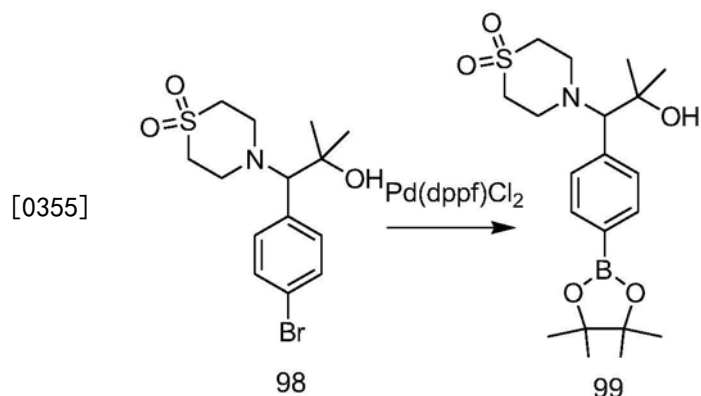
[0351] 步骤一,1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二甲基-1-羟甲基]甲苯的合成步骤。



[0353] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-甲氧羰基]甲苯(700mg,2mmol),溶于四氢呋喃(100mL)中,加入1N甲基碘化镁(8mL,8mmol),室温搅拌4小时。反应液稀释后,乙酸乙酯萃

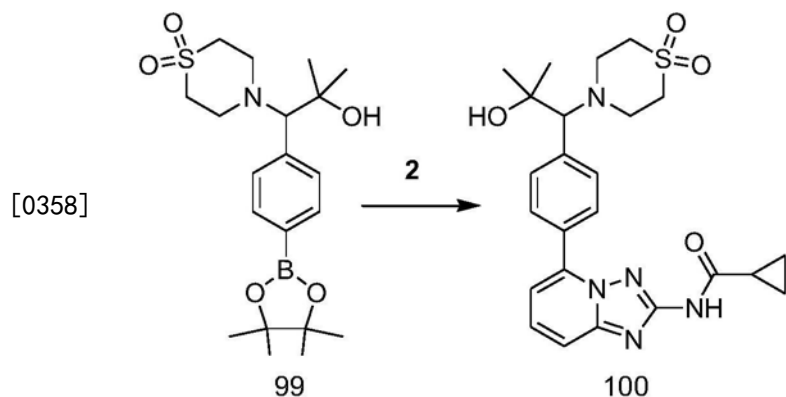
取,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(600mg,83%)。

[0354] 步骤二,4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1,1-二甲基-1-羟基)]甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0356] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1,1-二甲基-1-羟基甲基]甲苯(400mg,1.3mmol),双联硼片呐酯(300mg,1.3mmol),Pd(dppf)Cl₂(40mg,0.1mmol)和乙酸钾(400mg,4mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(310mg,63%)。

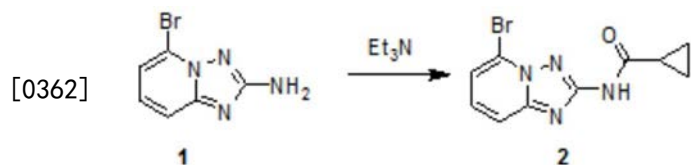
[0357] 步骤三,N-环丙甲酰[5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1,1-二甲基-1-羟基甲基)]甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。

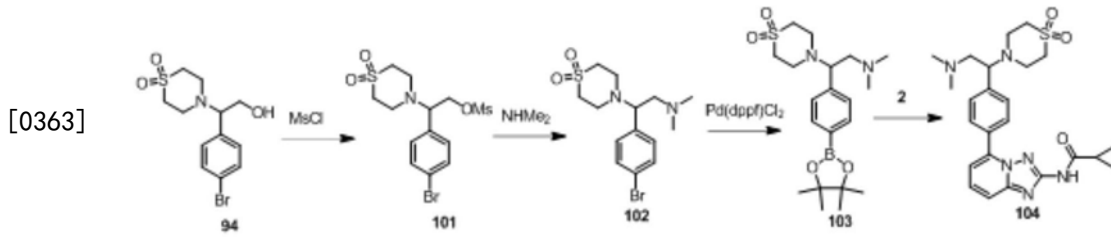


[0359] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1,1-二甲基-1-羟基甲基)]甲苯硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(50mg,50%)。

[0360] LCMS(ESI):m/z 484(M+H)⁺;RT=1.57min.

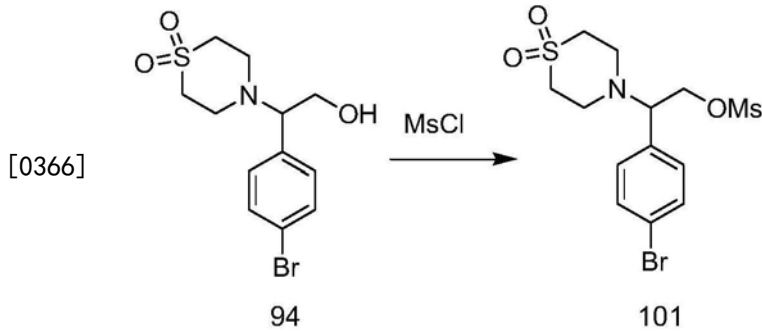
[0361] 实施例21 JAK激酶抑制剂化合物104的合成





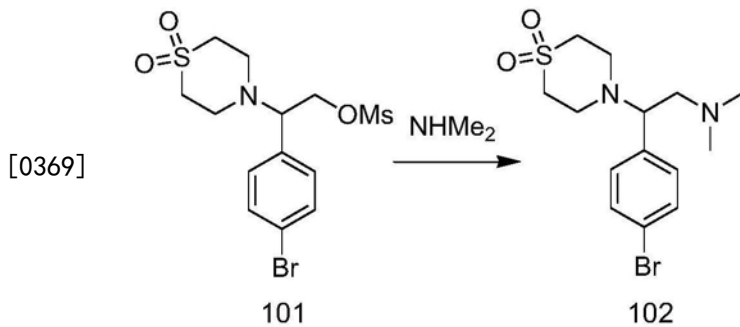
[0364] 包括如下步骤:

[0365] 步骤一, 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-甲磺酸甲基]甲苯的合成步骤。



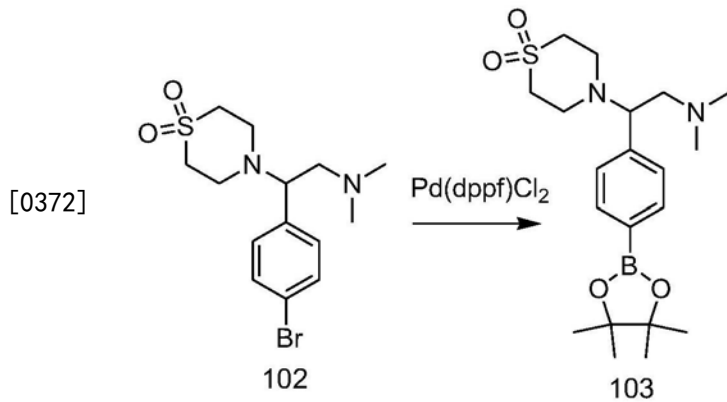
[0367] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-羟甲基]甲苯 (700mg, 2mmol), 溶于二氯甲烷 (100mL) 中, 加入甲磺酰氯 (228mg, 2mmol) 和三乙胺 (404mg, 4mmol), 室温搅拌4小时。反应液稀释后, 二氯甲烷萃取, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (600mg, 82%)。

[0368] 步骤二, 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-二甲胺甲基]甲苯的合成步骤。



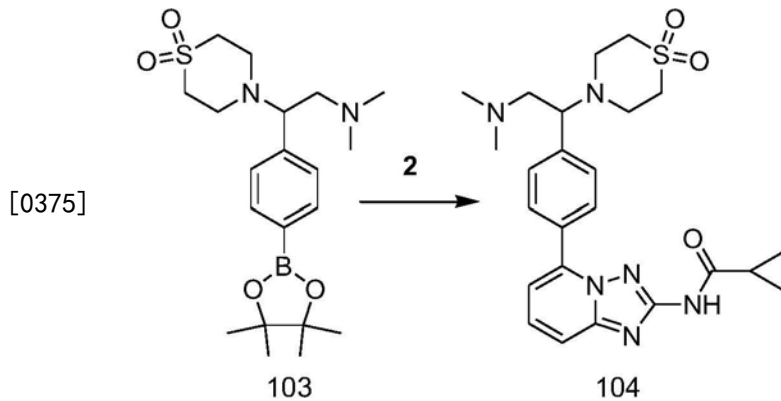
[0370] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-甲磺酸甲基]甲苯 (600mg, 2mmol), 溶于乙腈 (100mL) 中, 加入1N二甲胺的四氢呋喃溶液 (20mL, 20mmol), 室温搅拌4小时。反应液稀释后, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (400mg, 72%)。

[0371] 步骤三, 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-二甲胺甲基]甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0373] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-二甲胺甲基]甲苯 (400mg, 1.3mmol), 双联硼片吡啶酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃ 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (300mg, 62%)。

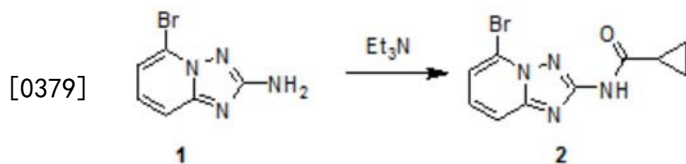
[0374] 步骤四, N-环丙甲酰 {5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-二甲胺甲基)] 甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-} 胺的合成步骤。

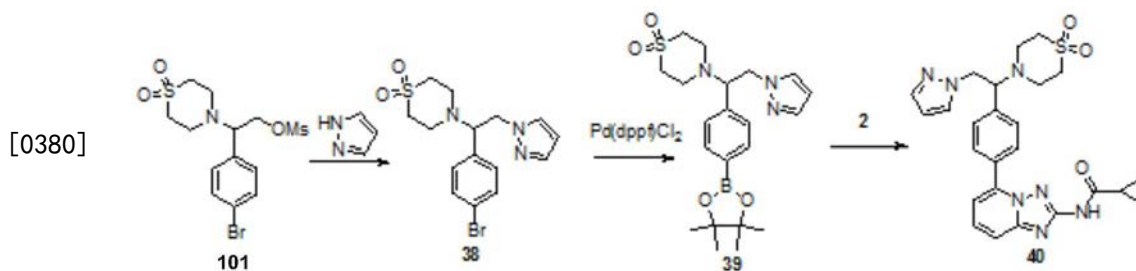


[0376] N-环丙甲酰 (5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-) 胺 (100mg, 0.4mmol), 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-二甲胺甲基)] 甲苯硼酸片吡啶酯 (300mg, 0.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (390mg, 1.2mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (1mL) 中, 100℃ 搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (54mg, 53%)。

[0377] LCMS (ESI) :m/z 483 (M+H)⁺; RT=1.37min.

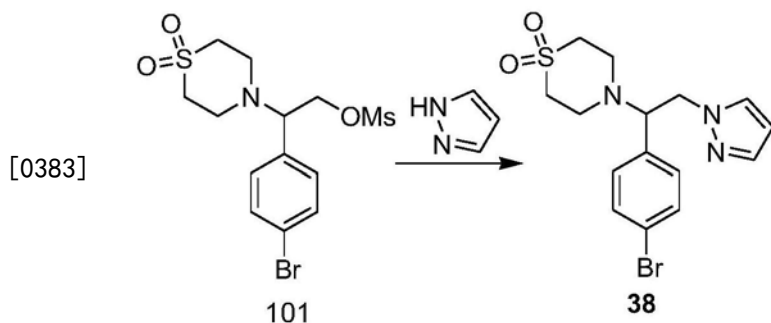
[0378] 实施例22 JAK激酶抑制剂化合物40的合成





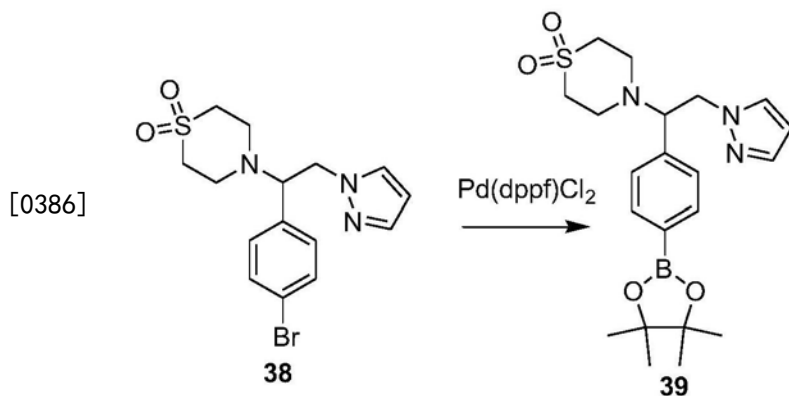
[0381] 包括如下步骤:

[0382] 步骤一, 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-吡唑甲基]甲苯的合成步骤。



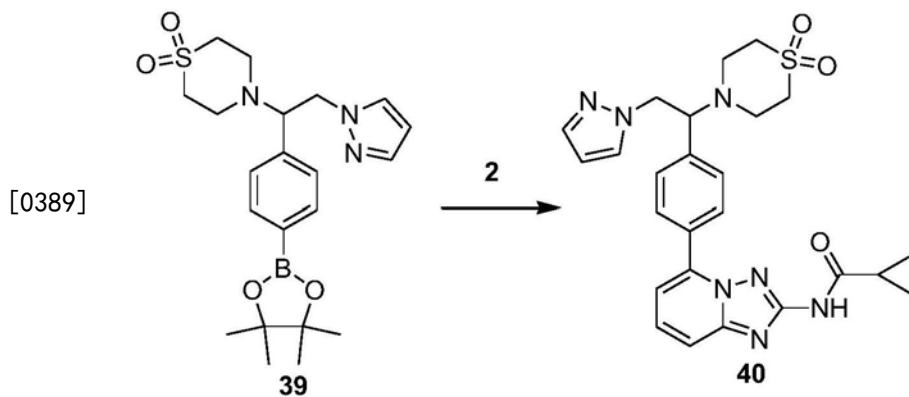
[0384] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-甲磺酸甲基]甲苯 (600mg, 2mmol), 溶于乙腈 (100mL) 中, 加入吡唑 (140mg, 20mmol), 室温搅拌12小时。反应液稀释后, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (410mg, 73%)。

[0385] 步骤二, 4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-吡唑甲基]甲苯硼酸片呐酯的合成步骤。



[0387] 1-溴-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-吡唑甲基]甲苯 (400mg, 1.3mmol), 双联硼片呐酯 (300mg, 1.3mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (400mg, 4mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL) 中, 100℃搅拌过夜。反应液稀释后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化, 得到白色固体 (310mg, 64%)。

[0388] 步骤三, N-环丙甲酰{5-4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉)-1-吡唑甲基]甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-}胺的合成步骤。



[0390] N-环丙甲酰(5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-)胺(100mg,0.4mmol),4-[1-(1,1-二氧硫代吗啉-1-吡唑甲基)]甲苯硼酸片呐酯(300mg,0.8mmol),Pd(dppf)Cl₂(10mg,0.04mmol)和碳酸铯(390mg,1.2mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中,100℃搅拌过夜。反应液稀释后,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后,浓缩蒸干。硅胶柱层析纯化,得到白色固体(51mg,52%)。

[0391] LCMS (ESI) :m/z 506 (M+H)⁺;RT=1.21min.

[0392] 实施例23 JAK激酶抑制活性检测

[0393] 将上述实施例的化合物应用于对JAK激酶抑制活性的检测和筛选。

[0394] 1.方法

[0395] (1)准备化合物

[0396] 1)用100%DMSO配制上述化合物的50X稀释液,取100μl该化合物稀释液加入到96孔板的一个微孔中。例如,如果需要的最高抑制浓度是1μM,那么在这一步中准备50μM的化合物DMSO溶液。

[0397] 2)对于所有化合物,都先将塑料管中的化合物转移到96孔储存板的一个微孔中,再把30μl化合物溶液转入另一个装有60μl 100%DMSO的微孔进行稀释,这样连续稀释10个浓度。

[0398] 3)在这同一块96孔板的2个空微孔中分别加入100μl 100%DMSO,一个作为没有化合物的对照,另一个作为没有酶的对照。

[0399] 4)准备中间板

[0400] 将10μl的化合物溶液从原始板转移到一块新96孔板作为中间板。

[0401] 中间板的每个孔中加入90μl 1x激酶缓冲液。

[0402] 在摇床上摇晃中间板,使化合物和激酶混合10分钟。

[0403] (2)准备分析板

[0404] 两次吸取96孔中间板每孔的5μl溶液,转移加入一384孔板的两个孔中。例如,96孔板的A1转移到384孔板的A1和A2中,96孔板的A2转移到384孔板的A3和A4中。

[0405] (3)激酶反应

[0406] 1)准备2.5x酶溶液

[0407] 将酶加入1x激酶缓冲液中。

[0408] 2)准备2.5x肽溶液

[0409] 将FAM标记肽和ATP加入1x激酶缓冲液中。

- [0410] 3) 将2.5x酶溶液转移到检测分析板中。
- [0411] 4) 检测分析板已事先装有5 μ l化合物溶液(化合物溶液由化合物溶于10%DMSO溶液配制而成)。
- [0412] 5) 给384孔检测板的每个孔中加入10 μ l 2.5x的酶溶液。
- [0413] 6) 室温孵育10分钟。
- [0414] 7) 将2.5x肽溶液加入到检测板中
- [0415] 给384孔检测板的每个孔中加入10 μ l 2.5x的肽溶液。
- [0416] 8) 激酶反应和终止
- [0417] 在28°C下孵育一段时间后,加入25 μ l终止反应液终止反应。
- [0418] 2. 实验结果
- [0419] 各送检化合物测得的IC₅₀ (nM) 检测值如下表1所示。
- [0420] 表1化合物对JAK的抑制活性

Code ID	Biochemical assay IC ₅₀ (nM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
化合物 19	136.00	146.00	504.00	634.00
化合物 14	190.00	89.00	691.00	533.00
Filgotinib (阳性对照)	125.00	76.00	859.00	480.00
化合物 8	96.00	36.00	338.00	159.00
化合物 92	113.00	101.00	633.00	345.00
Filgotinib (阳性对照)	102.00	70.00	>1000	309.00
化合物 100	158.00	55.00	>1000	130.00
化合物 93	>1000	774.00	>1000	>1000
化合物 27	78.00	40.00	489.00	171.00
Filgotinib (阳性对照)	105.00	84.00	>1000	240.00
化合物 96	27.00	19.00	385.00	66.00
化合物 97	69.00	74.00	749.00	313.00
化合物 31	639.00	374.00	>1000	>1000
化合物 104	3604.00	1164.00	>1000	>1000
Filgotinib (阳性对照)	82.00	80.00	912.00	350.00

- [0423] 由表1的数据可知,本发明上述实施例的化合物具有JAK激酶的抑制活性。
- [0424] 以上所述实施例仅表达了本发明的实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为本发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,本发明的保护范围应以所附权利要求为准。