

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780048092.9

[51] Int. Cl.

C07D 471/16 (2006.01)

C07D 471/22 (2006.01)

C07D 487/16 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 10 月 28 日

[11] 公开号 CN 101568540A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

[22] 申请日 2007.10.31

[21] 申请号 200780048092.9

[30] 优先权

[32] 2006.11.1 [33] US [31] 60/855,862

[86] 国际申请 PCT/US2007/083134 2007.10.31

[87] 国际公布 WO2008/079521 英 2008.7.3

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.25

[71] 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 Y·本纳尼 王天生 F·萨利特罗
J·杜菲

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 任宗华

权利要求书 18 页 说明书 73 页

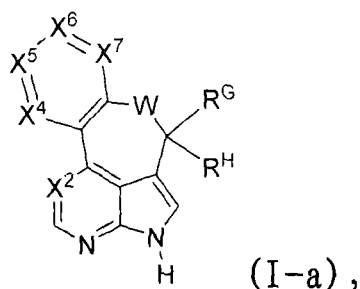
[54] 发明名称

用作 JANUS 激酶抑制剂的三环杂芳基化合物

[57] 摘要

本发明涉及用作蛋白激酶，特别是 JAK 家族激酶抑制剂的化合物。本发明还提供了包含所述化合物的药学上可接受的组合物和使用这些组合物治疗各种疾病，疾患或病症的方法。

1. 具有下式的化合物:



其中

W 为 $-N(R^F)-$, $-C(X)N(R^F)-$ 或 $-N(R^F)C(X)-$;

X 为 O, S, [氢, 氢] 或 [氢, R];

X^2 为 N 或 $C-R^{X2}$, 其中 R^{X2} 为氢, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{X2B}$, $-OC(O)R^{X2B}$, $-OC(O)OR^{X2B}$, $-OC(O)NR^{X2A}R^{X2B}$, $-OC(S)R^{X2B}$, $-SR^{X2B}$, $-SC(O)R^{X2B}$, $-SC(S)R^{X2B}$, $-C(O)OR^{X2B}$, $-C(O)NR^{X2A}R^{X2B}$, $-C(S)NR^{X2A}R^{X2B}$, $-NR^{X2A}R^{X2B}$, $-S(O)R^{X2B}$, $-S(O)_2R^{X2B}$, $-S(O)_2NR^{X2A}R^{X2B}$, C_{1-4} 卤代脂族基团, 任选取代的 C_{3-8} 环脂族基团, C_{1-6} 脂族基团;

X^4 为 N 或 $C-R^{B4}$, X^5 为 N 或 $C-R^{B5}$, X^6 为 N 或 $C-R^{B6}$ 且 X^7 为 N 或 $C-R^{B7}$, 其中任选地 X^4 , X^5 , X^6 和 X^7 中的至多两个为 N 且 R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} 和 R^{B7} 各自独立地为氢, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)NRR'$, $-OC(S)R$, $-SR$, $-SC(O)R$, $-SC(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NRR'$, $-C(S)NRR'$, $-NRR'$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NRR'$, 任选取代的 C_{1-4} 卤代脂族基团, C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基或 5-至 8-元单环杂芳基, 8-至 12-元双环杂芳基;

R^F 和 R^G 各自独立地为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{1-4} 卤代脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基, 8-至 12-元双环杂芳基或当 W 为 $N(R^F)$ 时, R^F 和 R^G 与介于其间的原子一起任选地构成 $N=C$ 键;

R^H 为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{1-4} 卤代脂族基团, C_{3-8} 环脂族

基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基或 8-至 12-元双环杂芳基;

R^{X2A} 为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基, 8-至 12-元双环杂芳基, $-C(O)R$, $-C(O)NRR'$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$ 或 $-S(O)_2NRR'$;

R , R' 和 R^{X2B} 各自独立地为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基或 8-至 12-元双环杂芳基;

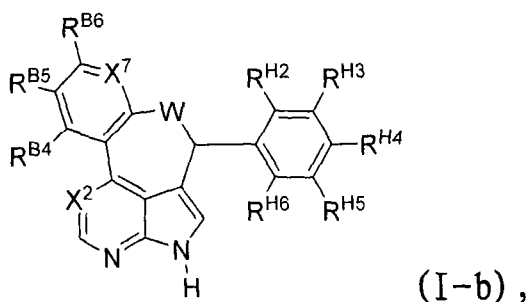
所述的杂环基和杂芳基环各自包含 1-4 个独立地选自氧, 硫或氮的杂原子;

所述芳基和杂芳基中每一个的一个或多个碳原子上的任选取代基为: 卤素; $-R^\circ$; $-OR^\circ$; $-SR^\circ$; 1,2-亚甲二氧基; 1,2-亚乙二氧基; 任选地被 R° 取代的苯基; 任选地被 R° 取代的 $-O(Ph)$; 任选地被 R° 取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; 任选地被 R° 取代的 $-CH=CH(Ph)$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ C(S)R^\circ$; $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(O)OR^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)OR^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(O)OR^\circ$; $-C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-C(O)N(R^\circ)_2$; $-C(S)N(R^\circ)_2$; $-B(OR^\circ)_2$, $-OC(O)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)R^\circ$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(=NOR^\circ)R^\circ$; $-S(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2OR^\circ$; $-S(O)_2N(R^\circ)_2$; $-S(O)R^\circ$; $-NR^\circ S(O)_2N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$; 或 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$; $-L-R^\circ$; $-L-N(R^\circ)_2$; $-L-SR^\circ$; $-L-OR^\circ$; $-L-(C_{3-10}$ 环脂族基团), $-L-(C_{6-10}$ 芳基), $-L-(5-10$ 元杂芳基), $-L-(5-10$ 元杂环基), 氧代, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 卤代烷基, $-L-NO_2$, $-L-CN$, $-L-OH$, $-L-CF_3$; 或相同碳或不同碳上的两个取代基与结合它们的碳或介于其间的碳一起构成 5-7 元饱和, 不饱和或部分饱和的环, 其中 L 为 C_{1-6} 亚烷基, 其中至多 3 个亚甲基单元被 $-NH-$, $-NR^\circ-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR^\circ-$, $-C(=N-CN)-$, $-NHC(O)-$, $-NR^\circ C(O)-$, $-NHC(O)O-$, $-NR^\circ C(O)O-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2NR^\circ-$,

-NHS(O)₂-, -NR^oS(O)₂-, -NHC(O)NH-, -NR^oC(O)NH-, -NHC(O)NR^o-,
-NR^oC(O)NR^o-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR^o-, -NHS(O)₂NH-, -NR^oS(O)₂NH-,
-NHS(O)₂NR^o-, -NR^oS(O)₂NR^o-, -S(O)-或-S(O)₂-替代, 并且其中每次出现的 R^o独立地选自氢, 任选取代的 C₁₋₆脂族基团, 未被取代的 5-至 6-元杂芳基或杂环, 苯基或-CH₂(Ph), 或相同取代基或不同取代基上两个独立出现的 R^o与结合每个 R^o基团的原子一起构成 5 至 8-元杂环基, 芳基或杂芳基环或 3-至 8-元环烷基环, 其中所述的杂芳基或杂环基环具有 1-3 个独立地选自氮, 氧或硫的杂原子, 其中 R^o的脂族基团上的任选取代基选自-NH₂, -NH(C₁₋₄脂族基团), -N(C₁₋₄脂族基团)₂, 卤素, C₁₋₄脂族基团, -OH, -O(C₁₋₄脂族基团), -NO₂, -CN, -C(O)OH, C(O)O(C₁₋₄脂族基团), O(卤代 C₁₋₄脂族基团)或卤代 C₁₋₄脂族基团, 其中 R^o的 C₁₋₄脂族基团各自未被取代; 且

所述脂族基团, 卤代脂族基团, 环脂族基团和杂环基中每一个的一个或多个碳原子上的任选取代基如对所述的芳基和杂芳基所定义并且还包 括: =O, =S, =NNHR', =NN(R')₂, =NNHC(O)R', =NNHC(O)O(烷基), =NNHS(O)₂(烷基)或=NR', 其中 R'各自独立地选自氢或任选取代的 C₁₋₆脂族基团, 并且其中 R'的所述脂族基团上的任选取代基选自-NH₂, -NH(C₁₋₄脂族基团), -N(C₁₋₄脂族基团)₂, 卤素, C₁₋₄脂族基团, -OH, -O(C₁₋₄脂族基团), -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₄脂族基团), -O(卤代-C₁₋₄脂族基团)和卤代(C₁₋₄脂族基团), 其中上述 R'的 C₁₋₄脂族基团各自未被取代。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 具有下式:



其中

R^{H2} , R^{H3} , R^{H4} , R^{H5} 和 R^{H6} 各自独立地为氢, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-B(OR)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(S)R$, $-SR$, $-SC(O)R$, $-SC(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NRR'$, $-C(S)NRR'$, $-NRR'$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NRR'$, 任选取代的 C_{1-4} 卤代脂族基团, C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基或 5-至 8-元单环杂芳基, 8-至 12-元双环杂芳基; 且

R 和 R' 各自独立地为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基或 8-至 12-元双环杂芳基。

3. 权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^{H4} 为 $-OR$, $-B(OR)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$ 或 $-OC(S)R$; R^{B4} , R^{B5} 和 R^{B6} 各自为氢; 且 X^2 为 N 或 $C-H$ 。

4. 权利要求 3 所述的化合物, 其中 R^{H4} 为 $-OH$ 。

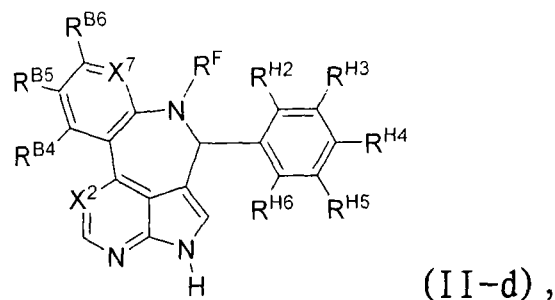
5. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 W 为 $-N(R^F)-$ 。

6. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^G 或 R^H 中至少一个不为氢。

7. 权利要求 6 所述的化合物, 其中 R^H 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基或 5-至 8-元单环杂芳基。

8. 权利要求 7 所述的化合物, 其中 R^H 为任选取代的 C_{6-10} 芳基或 5-至 8-元单环杂芳基。

9. 权利要求 8 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 具有下式:



其中

R^F 为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{1-4} 卤代脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基, 8-至 12-元双环杂芳基;

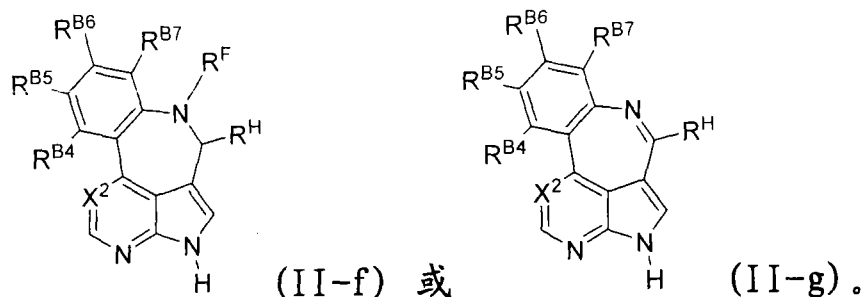
R^{H2} , R^{H3} , R^{H4} , R^{H5} 和 R^{H6} 各自独立地为氢, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-B(OR)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(S)R$, $-SR$, $-SC(O)R$, $-SC(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NRR'$, $-C(S)NRR'$, $-NRR'$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NRR'$, 任选取代的 C_{1-4} 卤代脂族基团, C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基或 5-至 8-元单环杂芳基, 8-至 12-元双环杂芳基; 且

R 和 R' 各自独立地为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基或 8-至 12-元双环杂芳基。

10. 权利要求 9 所述的化合物, 其中 R^{H4} 为 $-OR$, $-B(OR)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$ 或 $-OC(S)R$; R^{B4} , R^{B5} 和 R^{B6} 各自为氢; 且 X^2 为 N 或 $C-H$ 。

11. 权利要求 10 所述的化合物, 其中 R^{H4} 为 $-OH$ 。

12. 权利要求 8 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 具有下式:



13. 权利要求 12 所述的化合物, 其中 R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} 和 R^{B7} 各自为氢。

14. 权利要求 1-10 中任意一项所述的化合物, 其中

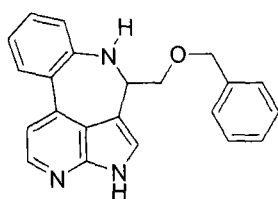
R^{B4} , R^{B5} 和 R^{B6} 各自为氢;

X^7 为 N 或 C-H;

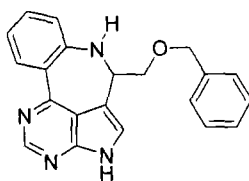
X^2 为 N 或 C-H; 且

R^{H2} , R^{H3} , R^{H5} 和 R^{H6} 各自独立地为氢, 卤素, -CN, -NO₂, -OR, -B(OR)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(S)NRR', -NRR', -S(O)₂R, -S(O)₂NRR', 任选取代的 C₁₋₄ 卤代脂族基团, C₁₋₆ 脂族基团, C₃₋₈ 环脂族基团, 其中 R 和 R' 各自独立地为氢或任选取代的 C₁₋₆ 脂族基团。

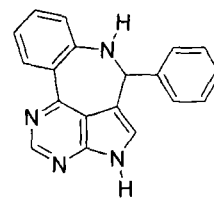
15. 化合物, 选自下组化合物:



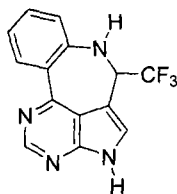
1,



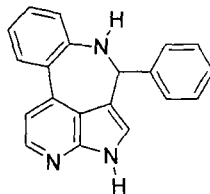
2,



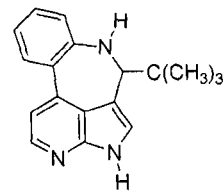
3,



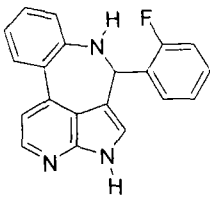
4,



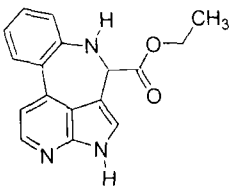
5,



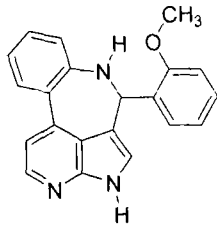
6,



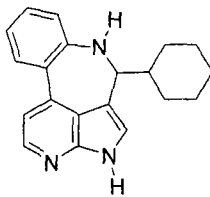
7,



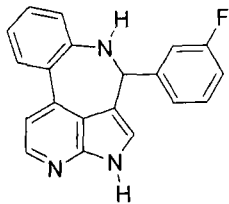
8,



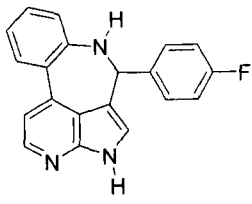
9,



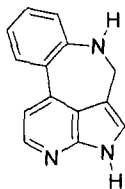
10,



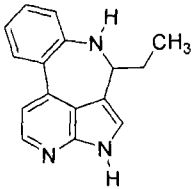
11,



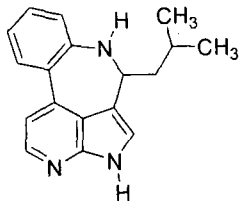
12,



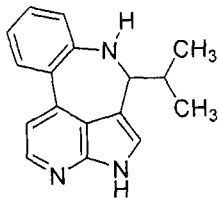
13,



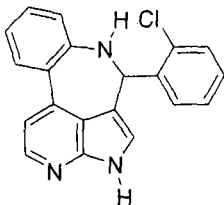
14,



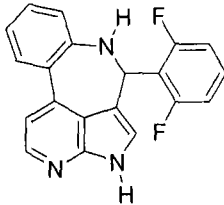
15,



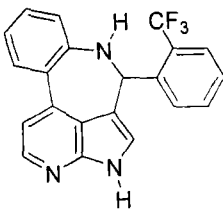
16,



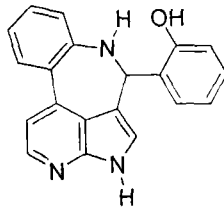
17,



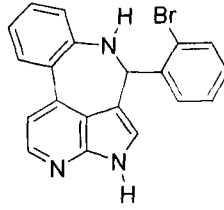
18,



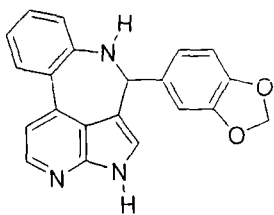
19,



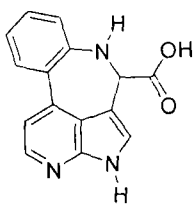
20,



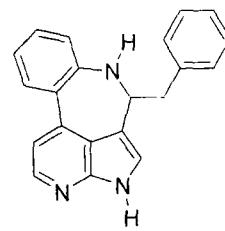
21,



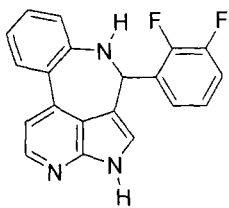
22,



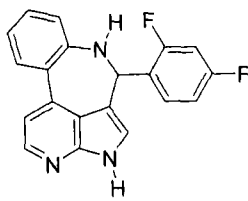
23,



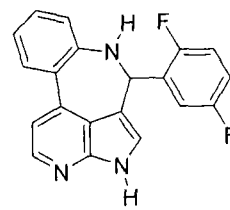
24,



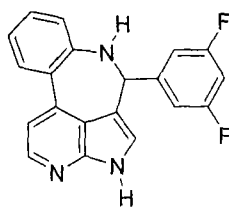
25,



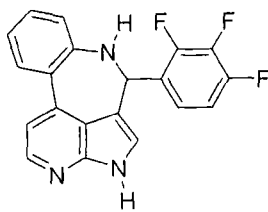
26,



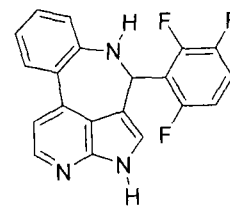
27,



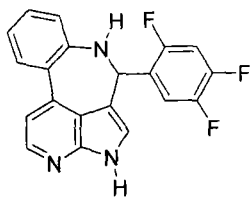
28,



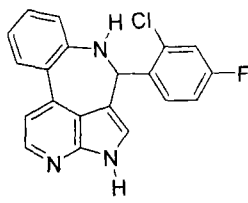
29,



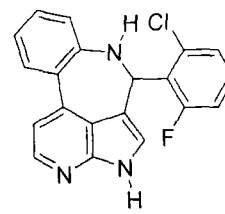
30,



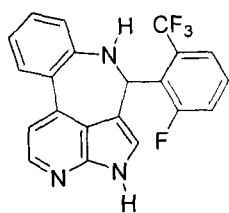
31,



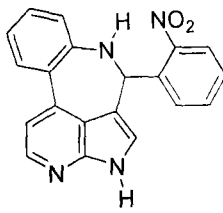
32,



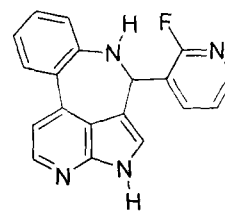
33,



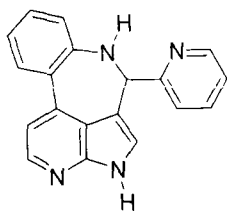
34,



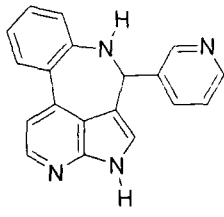
35,



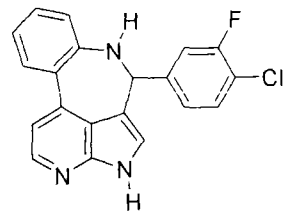
36,



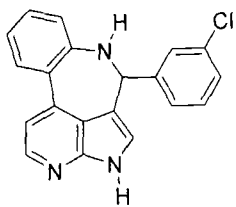
37,



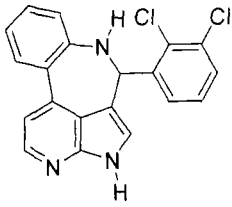
38,



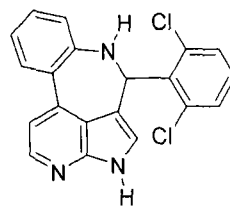
39,



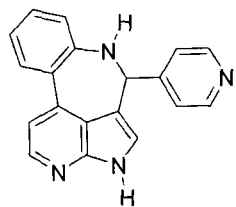
40,



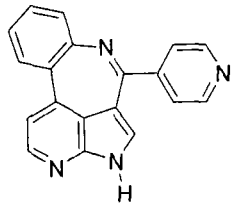
41,



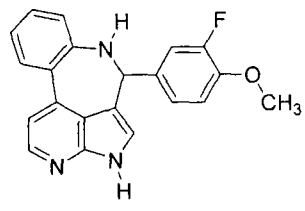
42,



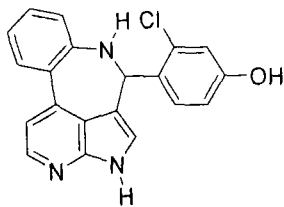
43,



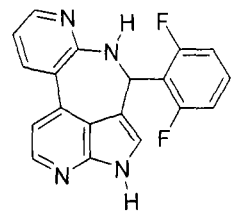
44,



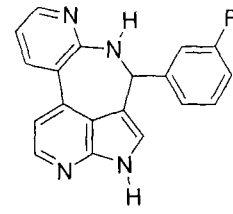
45,



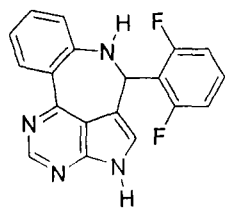
46,



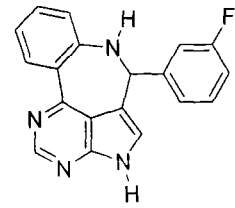
47,



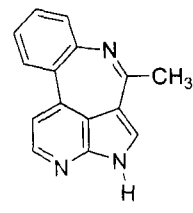
48,



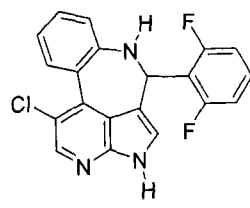
49,



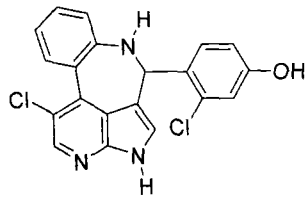
50,



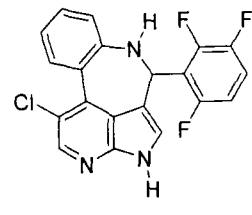
51,



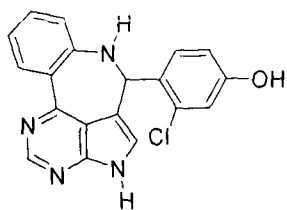
52,



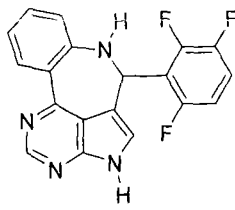
53,



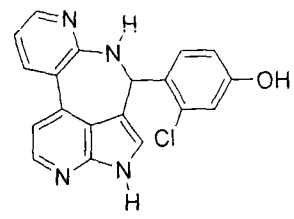
54,



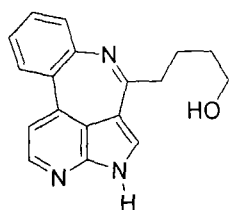
55,



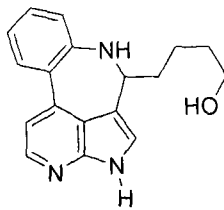
56,



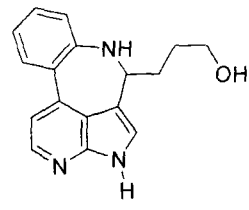
57,



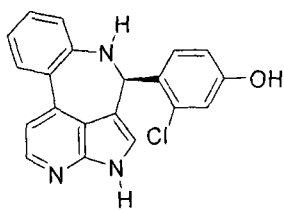
58,



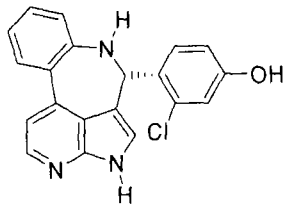
59,



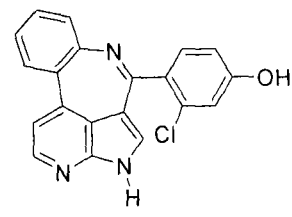
60,



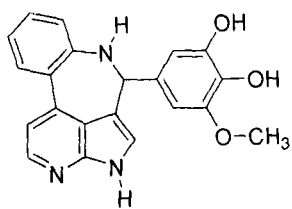
61,



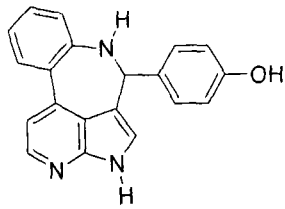
62,



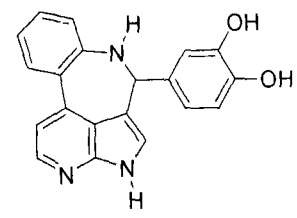
63,



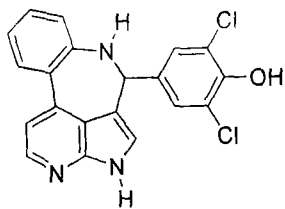
64,



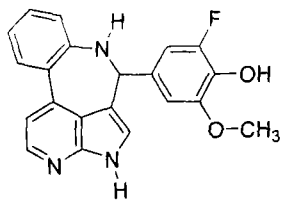
65,



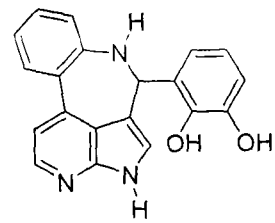
66,



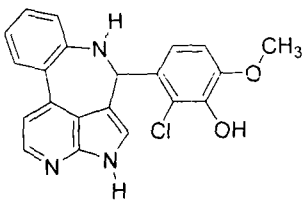
67,



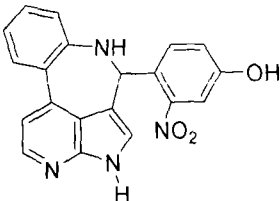
68,



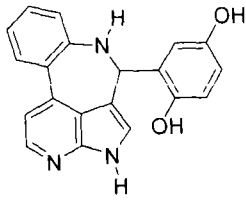
69,



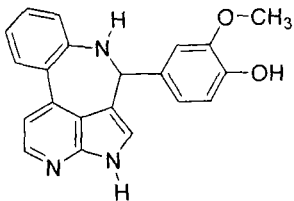
70,



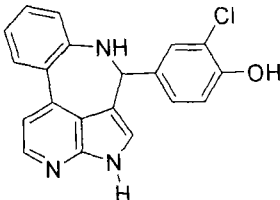
71,



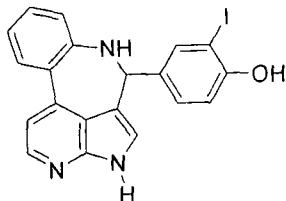
72,



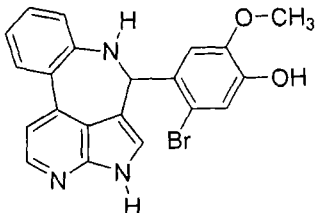
73,



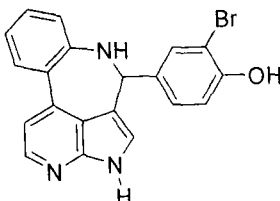
74,



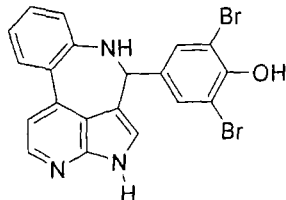
75,



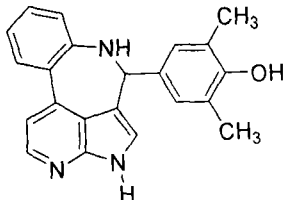
76,



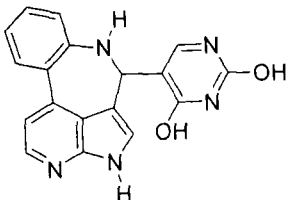
77,



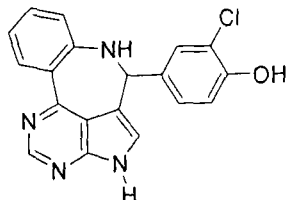
78,



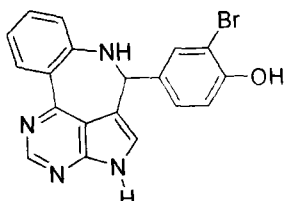
79,



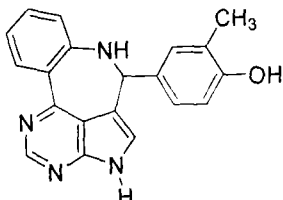
80,



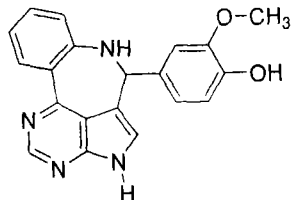
81,



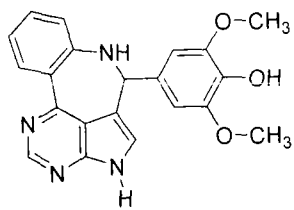
82,



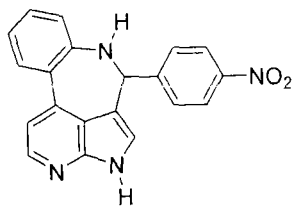
83,



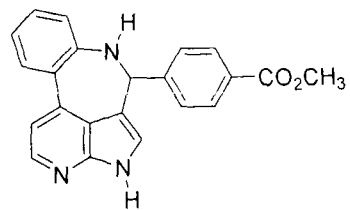
84,



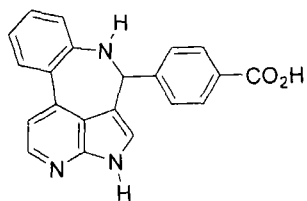
85,



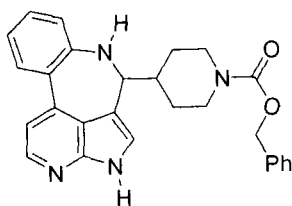
86,



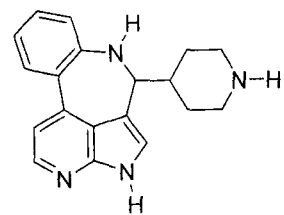
87,



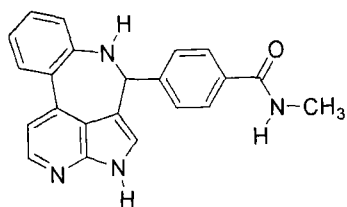
88,



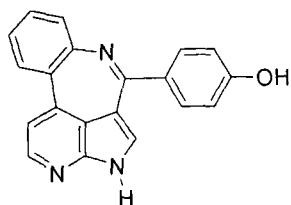
89,



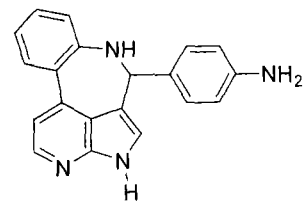
90,



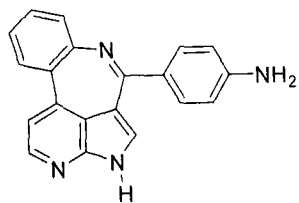
91,



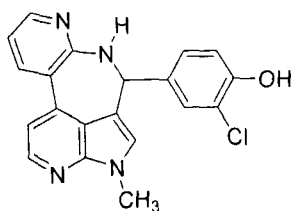
92,



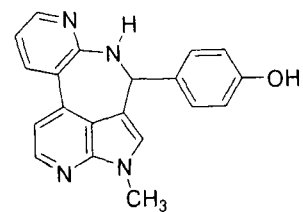
93,



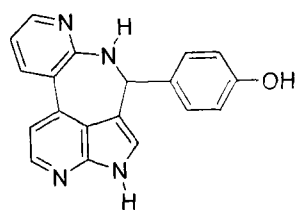
94,



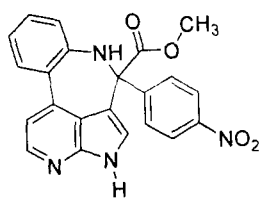
95,



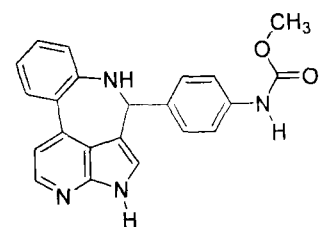
96,



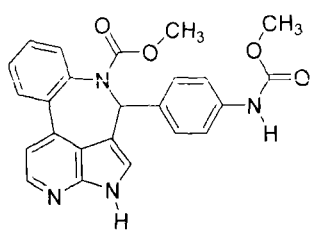
97,



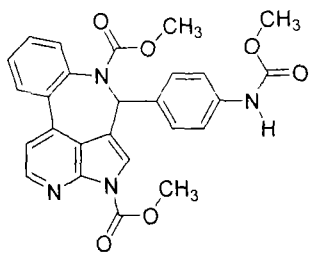
98,



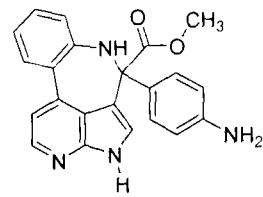
99,



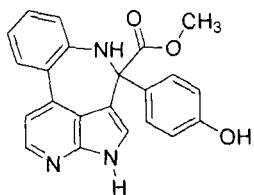
100,



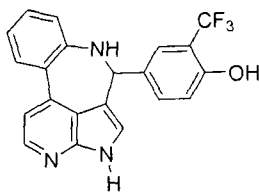
101,



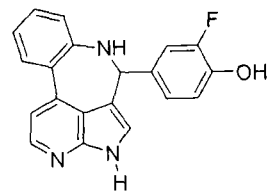
102,



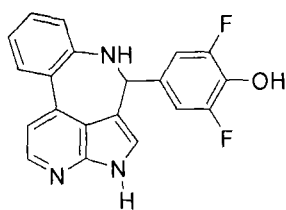
103,



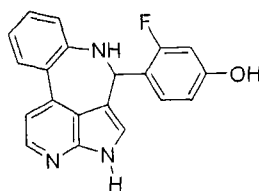
104,



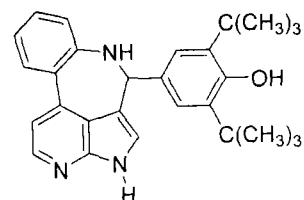
105,



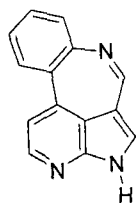
106,



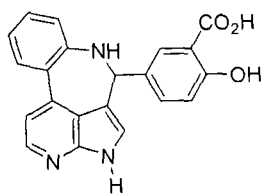
107,



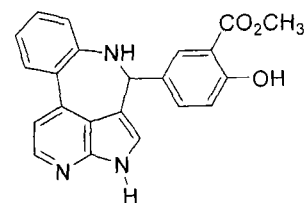
108,



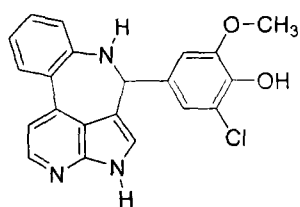
109,



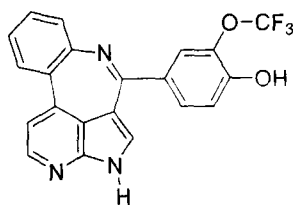
110,



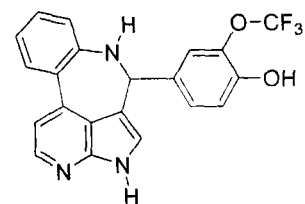
111,



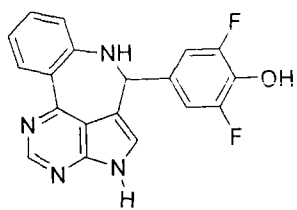
112,



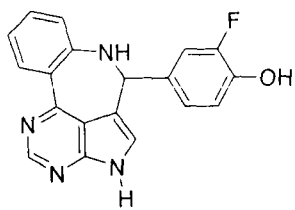
113,



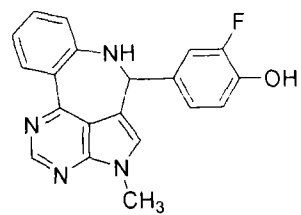
114,



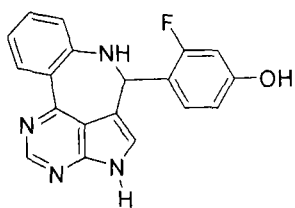
115,



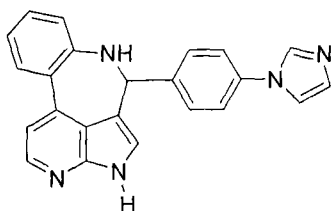
116,



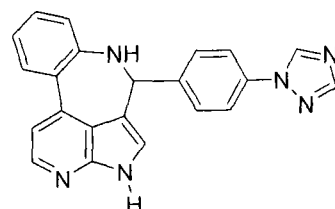
117,



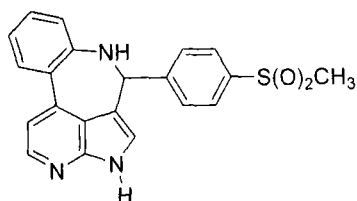
118,



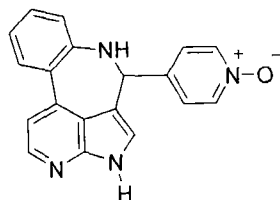
119,



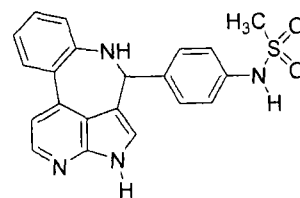
120,



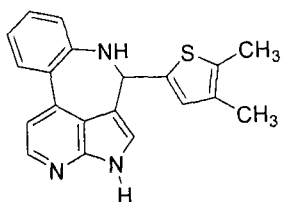
121,



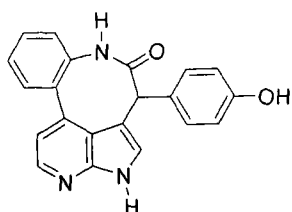
122,



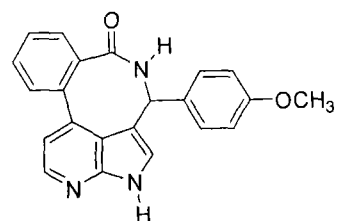
123,



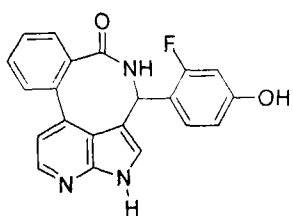
124,



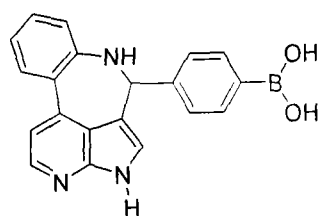
125,



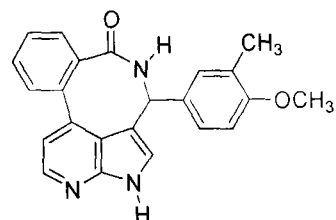
126,



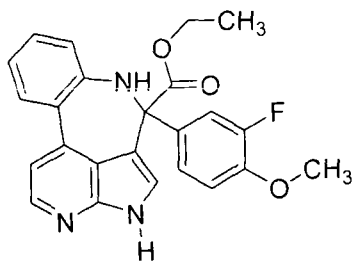
127,



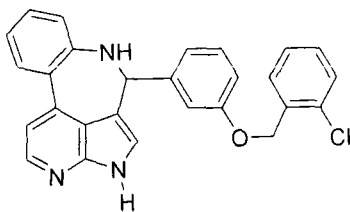
128,



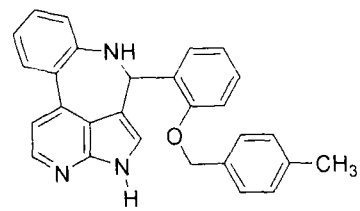
129,



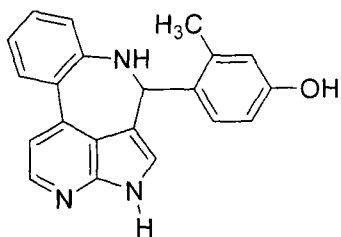
130,



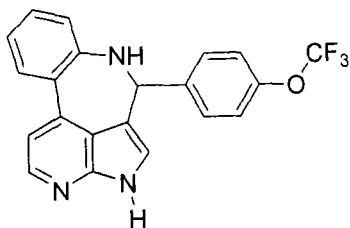
131,



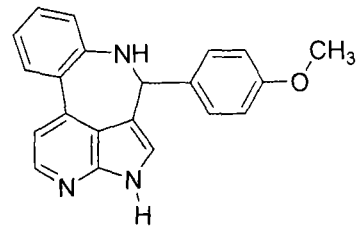
132,



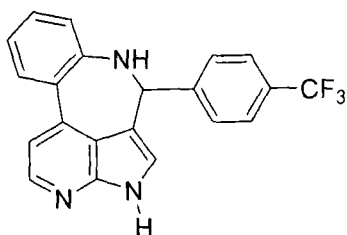
133,



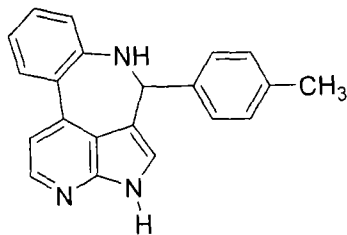
134,



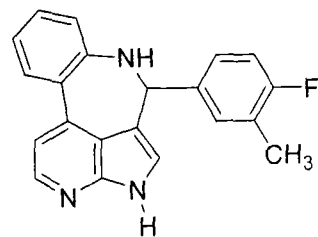
135,



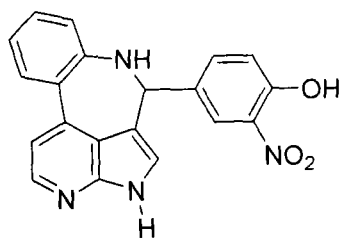
136,



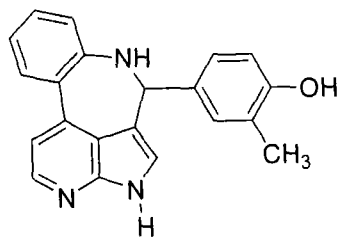
137,



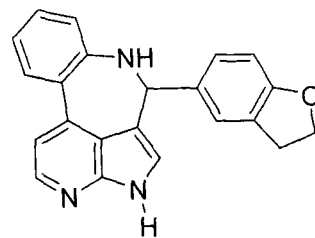
138,



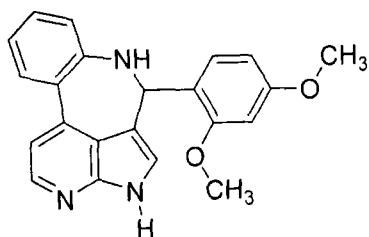
139,



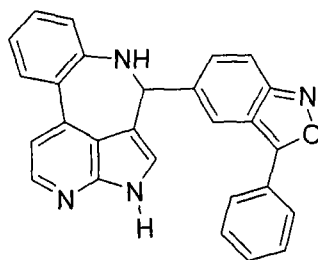
140,



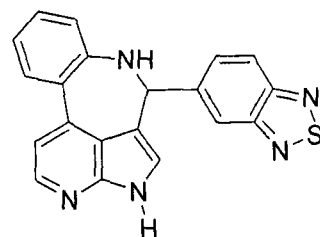
141,



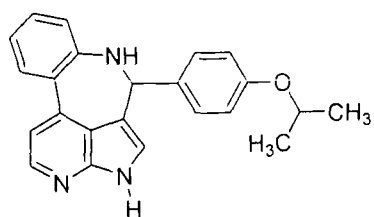
142,



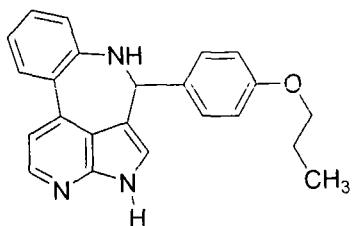
143,



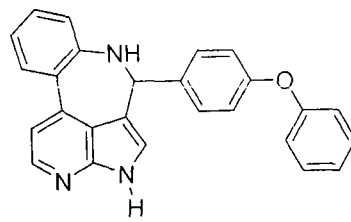
144,



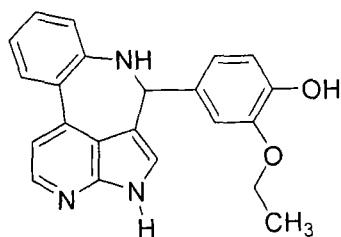
145,



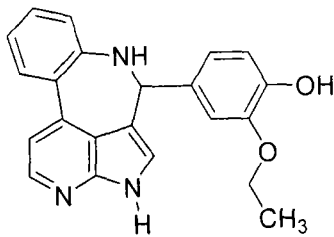
146,



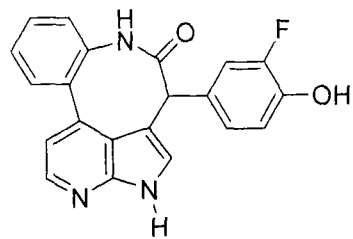
147,



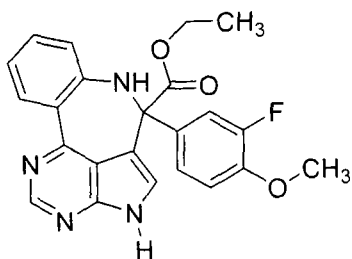
148,



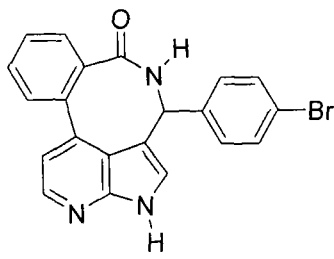
149,



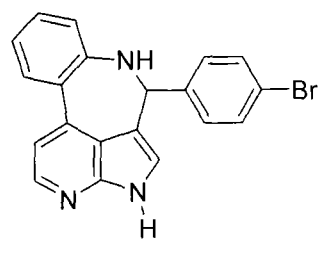
150,



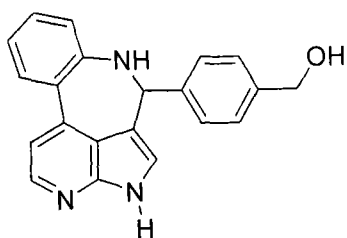
151,



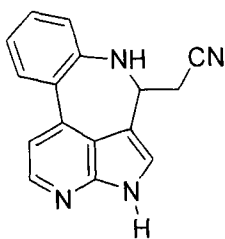
152,



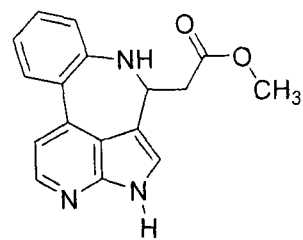
153,



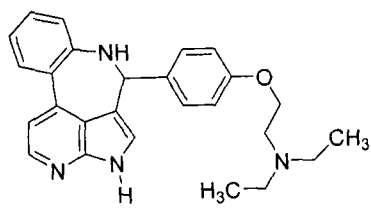
154,



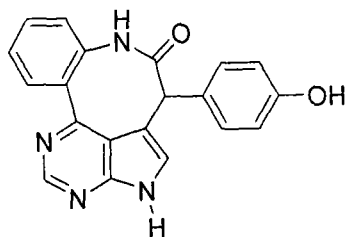
155,



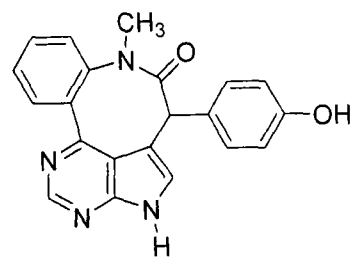
156,



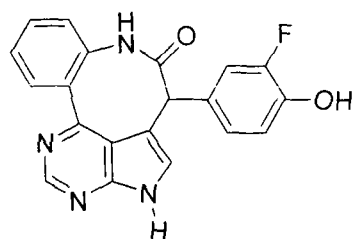
157,



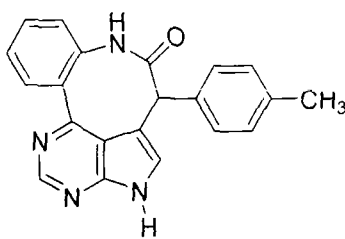
158,



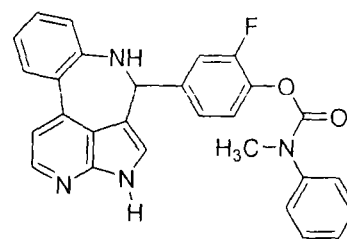
159,



160,



161,



和

162。

16. 药物组合物，包含权利要求 1 - 13 中任意一项的化合物和药学上可接受的载体，佐剂或媒介物。

17. 权利要求 1 - 15 中任意一项的化合物或权利要求 16 的组合物在治疗或减轻患者疾病，疾患或病症的严重性中的用途，其中所述的疾病，疾患或病症为过敏反应，哮喘，慢性阻塞性肺疾病 (COPD)，糖尿病，骨关节炎，类风湿性关节炎，阿尔茨海默病，亨廷顿病，帕金森病，AIDS-相关痴呆，肌萎缩性侧索硬化 (ALS)，多发性硬化 (MS)，精神分裂症，心肌细胞肥大，血管周纤维化，良性前列腺增生症，血管平滑肌细胞增殖，内皮功能障碍，局部缺血/再灌注-诱导的损伤，中风，脱发，癌症，恶性肿瘤，肝肿大，高血压，心血管疾病，心脏扩大，囊性纤维化，再狭窄，银屑病，炎症，高血压，心绞痛，脑血管收缩，外周循环障碍，早产，未足月产，动脉粥样硬化，血管痉挛，脑血管痉挛，冠状血管痉挛，视网膜病，轴突赘疣，青光眼，勃起功能障碍 (ED)，AIDS，呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染，骨质疏松症，克罗恩病，结肠炎或雷诺病。

18. 权利要求 17 所述的用途，其中所述的疾病，疾患或病症为动脉粥样硬化，高血压，多发性硬化，勃起功能障碍，局部缺血/再灌注-诱导的损伤，中风，脑血管痉挛，冠状血管痉挛，心脏肥大或青光眼。

19. 权利要求 17 所述的用途，其中所述的疾病，疾患或病症为哮喘

喘。

20. 权利要求 17 所述的用途,其中所述的疾病,疾患或病症为移植排斥或移植物抗宿主病。

21. 抑制生物样品中 JAK 激酶活性的方法,包括使该生物样品接触权利要求 1-15 中任意一项的化合物或权利要求 16 的组合物。

22. 权利要求 21 所述的方法,其中所述的 JAK 激酶为 JAK-3。

23. 权利要求 21 所述的方法,其中所述的 JAK 激酶为 JAK-2。

用作 JANUS 激酶抑制剂的三环杂芳基化合物

本发明的技术领域

[0001] 本发明涉及用作 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂的化合物。本发明还提供了包括本发明化合物的药学上可接受的组合物和使用这些组合物治疗各种病症的方法。

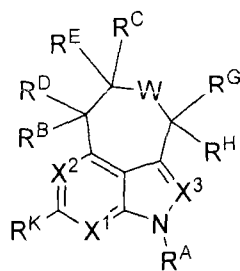
发明背景

[0002] Janus 激酶 (JAK) 为在细胞因子信号传导中起关键作用的酪氨酸激酶家族。该家族由 JAK-1, JAK-2, JAK-3 和 TYK-2 组成并且该激酶家族中的下游底物包括信号传导和转录激活 (STAT) 蛋白。JAK/STAT 信号传导涉及介导许多异常免疫应答, 诸如过敏反应和哮喘; 自身免疫病, 诸如移植排斥, 类风湿性关节炎, 肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化; 和实体瘤和恶性血液病, 诸如白血病和淋巴瘤。JAK-2 还涉及骨髓增生性病症, 包括红细胞增多症, 特发性血小板增多, 慢性特发性黄瘤病, 具有骨髓纤维化的髓样化生, 慢性髓细胞性白血病, 慢性髓性单核细胞白血病, 慢性嗜酸性白血病, 高嗜酸粒细胞综合征和系统性肥大细胞病。

[0003] 因此, 需要研发结合 JAK 家族激酶和由此减缓 JAK/STAT 信号传导的化合物。

发明概述

[0004] 已经发现本发明的化合物及其药学上可接受的组合物作为蛋白激酶, 特别是 JAK 家族激酶抑制剂是有效的。因此, 本发明的特征在于具有下式的化合物或其药学上可接受的盐或其前体药物:



(式 I),

[0005]其中 R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^G , R^H , R^K , W , X^1 , X^2 和 X^3 如下文所定义。

[0006]本发明还提供了包括本发明化合物和药学上可接受的载体, 佐剂或媒介物的药物组合物。此外, 本发明提供了治疗或减轻患者疾病, 疾患或病症严重性的方法, 所述的疾病, 疾患或病症选自: 增殖性病症, 心脏病, 神经变性疾患, 自身免疫疾患, 与器官移植相关的疾患, 炎症病症, 免疫介导的病症或骨病, 该方法包括对所述患者给予治疗有效剂量的本发明化合物或其药物组合物的步骤。

发明详述

定义和一般术语

[0007]除非另有陈述, 否则本文所用的下列定义应适用。就本发明的目的而言, 按照元素周期表, CAS 版和 Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994 鉴定化学元素。另外, 有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 和“March’ s Advanced Organic Chemistry,” 5th Ed., Smith, M. B. 和 March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001 中, 将这些文献的全部内容引入本文作为参考。

[0008]如本文所述, 本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基取代, 诸如一般上述例证或以本发明具体类型, 亚类和种类为典型。可以理解术语“任选取代的”与术语“取代或未被取代的”可以互换使用。一般而言, 术语“取代的”, 无论是否在其前面有“任选”, 均意旨在指定结构上的氢基团被非氢基团的特定取代基取代。除非另作陈述, 否则任选取代的基团可以在该基团各自可取代的位置上具有

取代基，并且在任何指定结构上的一个位置上可以被一个以上选自具体的基团的取代基取代时，在所述的取代基每一个位置上可以相同或不同。

[0009]如本文所述，当术语“任选取代的”位于名称之前时，该术语意旨在该名称中所有随后可取代的基团。例如，如果X为卤素；任选取代的C₁₋₃烷基或苯基；那么X可以为任选取代的烷基或任选取代的苯基。同样，除非另作陈述，否则如果术语“任选取代的”随后跟随名称，那么该术语还意旨在先名称中所用可取代的基团。例如：如果X为卤素，C₁₋₃烷基或苯基，其中X任选地被J^x取代，那么C₁₋₃烷基和苯基均可以任选地被J^x取代。正如本领域技术人员显而易见的，可以不包括基团，诸如H，卤素，NO₂，CN，NH₂，OH或OCF₃，因为它们并非可取代的基团。如果取代基或结构无法确定或定义为“任选取代的”，那么该取代基或结构为未被取代。

[0010]本发明各种的取代基组合优选为导致形成稳定或化学上切实可行的化合物的那些。本文所用的术语“稳定”意旨在于接触使其产生，检测和优选其回收，纯化和用于本文披露目的中的一种或多种时基本上不改变的化合物。在某些实施方案中，稳定的化合物或化学上切实可行的化合物为在保持在40℃或低于40℃温度下和没有湿气或其它化学反应条件存在下至少1周时基本上不改变的化合物。

[0011]本文所用的术语“脂族基团”或“脂族基”意旨直链(即非支链的)或支链的取代或未被取代的烃链，其为完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元。除非另有具体说明，否则脂族基团包含1-20个碳原子。在某些实施方案中，脂族基团包含1-10个碳原子。在其它实施方案中，脂族基团包含1-8个碳原子。在其它实施方案中，脂族基团包含1-6个碳原子，且在其它实施方案中，脂族基团包含1-4个碳原子。合适的脂族基团包括，但不限于直链或支链，取代或未被取代的烷基，烯基或炔基。脂族基团的其它实例包括甲基，乙基，丙基，异丙基，异丁基，乙烯基和仲-丁基。本文所用的术语“烷基”和前缀“烷-”包含直链和支链饱和烃链。本文所用的术语“亚烷基”表

示通过除去两个氢原子衍生自直链或支链饱和烃的饱和二价烃基，并且以亚甲基，亚乙基，异亚丙基等为典型。本文所用的术语“烯基”表示包含一个或多个碳-碳双键的一价直链或支链烃基。本文所用的术语“炔基”表示包含一个或多个碳-碳三键的一价直链或支链烃基。

[0012] 术语“环脂族基团”（或“碳环”）意旨单环 C_3-C_8 烃或双环 C_8-C_{12} 烃，其为完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元，但其不是芳族的，具有连接分子其余部分的单一点，并且其中所述双环环系中的任意单个环均具有 3-7 个成员。合适的环脂族基团包括，但不限于环烷基，环烯基和环炔基。脂族基团的其它实例包括环戊基，环戊烯基，环己基，环己烯基，环庚基和环庚烯基。

[0013] 本文所用的术语“杂环”，“杂环基”，“杂环脂族基团”或“杂环化合物”意旨单环，双环或三环环系，其中一个或多个环成员为独立选择的杂原子并且为完全饱和或包含一个或多个不饱和单元，但其不是芳族的，其具有连接分子其余部分的单一点。在某些实施方案中，“杂环”，“杂环基”，“杂环脂族基团”或“杂环化合物”具有 3-14 个环成员，其中一个或多个环成员为独立地选自氧，硫，氮或磷的杂原子并且环系中的各环包含 3-8 个环成员。

[0014] 杂环的实例包括，但不限于下列单环：2-四氢呋喃基，3-四氢呋喃基，2-四氢噻吩基，3-四氢噻吩基，2-吗啉代，3-吗啉代，4-吗啉代，2-硫代吗啉代，3-硫代吗啉代，4-硫代吗啉代，1-吡咯烷基，2-吡咯烷基，3-吡咯烷基，1-四氢哌嗪基，2-四氢哌嗪基，3-四氢哌嗪基，1-哌啶基，2-哌啶基，3-哌啶基，1-吡唑啉基，3-吡唑啉基，4-吡唑啉基，5-吡唑啉基，1-哌啶基，2-哌啶基，3-哌啶基，4-哌啶基，2-噻唑烷基，3-噻唑烷基，4-噻唑烷基，1-咪唑烷基，2-咪唑烷基，4-咪唑烷基，5-咪唑烷基；和下列双环：3-1H-苯并咪唑-2-酮，3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮，二氢吲哚基，四氢喹啉基，四氢异喹啉基，苯并硫杂戊环(benzothiolane)，苯并二噻烷和 1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0015] 术语“杂原子”意旨氧，硫，氮，磷或硅中的一个或多个，

包括任意氧化形式的氮, 硫或磷; 任意碱性氮的季铵化形式; 或杂环的可取代氮, 例如 N(如在 3, 4-二氢-2H-吡咯基中), NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在 N-取代的吡咯烷基中)。

[0016]本文所用的术语“不饱和的”意旨部分具有一个或多个不饱和单元。

[0017]本文所用的术语“烷氧基”或“烷硫基”意旨通过氧(“烷氧基”)或硫(“烷硫基”)原子连接主碳链的如上述定义的烷基。

[0018]术语“卤代烷基”, “卤代烯基”和“卤代烷氧基”就此而言意旨被一个或多个卤原子取代的烷基, 烯基或烷氧基。术语“卤素”意旨 F, Cl, Br 或 I。

[0019]术语“芳基”单独使用或作为“芳烷基”, “芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的较大部分的组成部分意旨具有总计 6-14 个环成员的单环, 双环和三环碳环系, 其中系统中的至少一个环为芳族的, 其中系统中的各环包含 3-7 个环成员并且具有连接分子其余部分的单一点。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。芳基环的实例可以包括苯基, 萘基和蒽。

[0020]术语“杂芳基”单独使用或作为“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的较大结构部分的组成部分意旨具有总计 5-14 个环成员的单环, 双环和三环环系, 其中系统中的至少一个环为芳族的, 系统中的至少一个环包含一个或多个杂原子, 其中系统中的各环包含 3-7 个环成员并且具有连接分子其余部分的单一点。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族化合物”互换使用。

[0021]杂芳基环的其它实例包括下列单环: 2-呋喃基, 3-呋喃基, N-咪唑基, 2-咪唑基, 4-咪唑基, 5-咪唑基, 3-异噁唑基, 4-异噁唑基, 5-异噁唑基, 2-噁唑基, 4-噁唑基, 5-噁唑基, N-吡咯基, 2-吡咯基, 3-吡咯基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-嘧啶基, 4-嘧啶基, 5-嘧啶基, 哒嗪基(例如 3-哒嗪基), 2-噻唑基, 4-噻唑基, 5-噻唑基, 四唑基(例如 5-四唑基), 三唑基(例如 2-三唑基和 5-三唑基), 2-噻吩基, 3-噻吩基, 吡唑基(例如 2-吡唑基), 异噻唑基, 1, 2, 3-噁

二唑基, 1, 2, 5-噁二唑基, 1, 2, 4-噁二唑基, 1, 2, 3-三唑基, 1, 2, 3-噻二唑基, 1, 3, 4-噻二唑基, 1, 2, 5-噻二唑基, 吡嗪基, 1, 3, 5-三嗪基; 和下列双环: 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 吲哚基(例如 2-吲哚基), 嘌呤基, 喹啉基(例如 2-喹啉基, 3-喹啉基, 4-喹啉基)和异喹啉基(例如 1-异喹啉基, 3-异喹啉基或 4-异喹啉基)。

[0022]在某些实施方案中, 芳基(包括芳烷基, 芳烷氧基, 芳氧基烷基等)或杂芳基(包括杂芳烷基, 杂芳烷氧基等)可以包含一个或多个取代基。芳基或杂芳基的不饱和碳原子上的合适的取代基包括: 卤素; $-R^\circ$; $-OR^\circ$; $-SR^\circ$; 1, 2-亚甲二氧基; 1, 2-亚乙二氧基; 任选地被 R° 取代的苯基(Ph); 任选地被 R° 取代的 $-O(Ph)$; 任选地被 R° 取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; 任选地被 R° 取代的 $-CH=CH(Ph)$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ C(S)R^\circ$; $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(O)OR^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)OR^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(O)OR^\circ$; $-C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-C(O)N(R^\circ)_2$; $-C(S)N(R^\circ)_2$; $-B(OR^\circ)_2$; $-OC(O)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)R^\circ$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-S(O)_2R^\circ$; $-S(O)_3R^\circ$; $-S(O)_2N(R^\circ)_2$; $-S(O)R^\circ$; $-NR^\circ S(O)_2N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$; $-L-R^\circ$; $-L-N(R^\circ)_2$; $-L-SR^\circ$; $-L-OR^\circ$; $-L-(C_{3-10}$ 脂族基团), $-L-(C_{6-10}$ 芳基), $-L-(5-10$ 元杂芳基), $-L-(5-10$ 元杂环基), 氧代, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 卤代烷基, $-L-NO_2$, $-L-CN$, $-L-OH$, $-L-CF_3$; 或相同碳或不同碳上的两个取代基与结合它们的碳或介于其间的碳一起构成 5-7 元饱和, 不饱和或部分饱和的环, 其中 L 为 C_{1-6} 亚烷基, 其中至多 3 个亚甲基单元被 $-NH-$, $-NR^\circ-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR^\circ-$, $-C(=N-CN)$, $-NHCO-$, $-NR^\circ CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR^\circ C(O)O-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2NR^\circ-$, $-NHS(O)_2-$, $-NR^\circ S(O)_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NR^\circ C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^\circ-$, $-NR^\circ C(O)NR^\circ$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR^\circ-$, $-NHS(O)_2NH-$, $-NR^\circ S(O)_2NH-$, $-NHS(O)_2NR^\circ-$, $-NR^\circ S(O)_2NR^\circ-$, $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 替代, 并且其中每次出现的 R° 独立地选自氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, 未被取代的 5-至 6-元杂芳基或杂

环, 苯基或 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, 或相同取代基或不同取代基上的两个独立出现的 R° 与结合每个 R° 基团的原子一起构成5至8-元杂环基, 芳基或杂芳基环或3-至8-元环烷基环, 其中所述的杂芳基或杂环基环具有1-3个独立地选自氮, 氧或硫的杂原子。 R° 的脂族基团上的任选取代基选自 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})_2$, 卤素, $\text{C}_{1-4}\text{脂族基团}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, $-\text{O}(\text{卤代}\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 或卤代 $\text{C}_{1-4}\text{脂族基团}$, 其中上述 R° 的 $\text{C}_{1-4}\text{脂族基团}$ 各自未被取代。

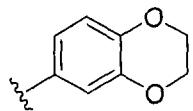
[0023]在某些实施方案中, 脂族基团或杂脂族基团或非-芳族杂环可以饱和一个或多个取代基。脂族基团或杂脂族基团或非-芳族杂环的饱和碳上合适的取代基选自上述对芳基或杂芳基的不饱和碳所述的那些并且还包括如下基团: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNHR}^*$, $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{O}(\text{烷基})$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2(\text{烷基})$ 或 $=\text{NR}^*$, 其中 R^* 各自独立地选自氢或任选取代的 $\text{C}_{1-6}\text{脂族基团}$ 。 R^* 的脂族基团上的任选取代基选自 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})_2$, 卤素, $\text{C}_{1-4}\text{脂族基团}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, $-\text{O}(\text{卤代}\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 和卤代 $(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, 其中上述 R^* 的 $\text{C}_{1-4}\text{脂族基团}$ 各自未被取代。

[0024]在某些实施方案中, 非-芳族杂环氮上的任选取代基包括 $-\text{R}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 或 $-\text{NR}^+\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$; 其中 R^+ 为氢, 任选取代的 $\text{C}_{1-6}\text{脂族基团}$, 任选取代的苯基, 任选取代的 $-\text{O}(\text{Ph})$, 任选取代的 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, 任选取代的 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$; 任选取代的 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$; 或未被取代的5-6元杂芳基或具有1-4个独立地选自氧, 氮或硫的杂原子的杂环, 或相同取代基或不同取代基上的两个独立出现的 R^+ 与结合每个 R^+ 基团的原子一起构成5至8-元杂环基, 芳基或杂芳基环或3-8-元环烷基环, 其中所述的杂芳基或杂环基环具有1-3个独立地选自氮, 氧或硫的杂原子。 R^+ 的脂族基团或苯基环上的任选取代基选自 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})_2$, 卤素, C_{1-4}

脂族基团, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, $-\text{O}(\text{卤代 } \text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$ 或 卤代 $(\text{C}_{1-4}\text{脂族基团})$, 其中上述 R^+ 的 C_{1-4} 脂族基团各自未被取代。

[0025] 如上所述, 在某些实施方案中, 两个独立出现的 R^0 (或 R^+ 或本文类似定义的任何其它变量) 可以与结合每个变量的原子一起构成 5 至 8-元杂环基, 芳基或杂芳基环或 3 至 8-元环烷基环。在两个独立出现的 R^0 (或 R^+ 或本文类似定义的任何其它变量) 与结合每个变量的原子共同结合时构成的典型环包括, 但不限于如下情况: a) 两个独立出现的 R^0 (或 R^+ 或本文类似定义的任何其它变量) 结合相同原子并且与该原子一起构成环, 例如 $\text{N}(\text{R}^0)_2$, 其中两个出现的 R^0 与氮原子一起构成哌啶-1-基, 哌嗪-1-基或吗啉-4-基; 和 b) 两个独立出现的 R^0 (或 R^+ 或本文类似定义的任何其它变量) 结合不同原子并且与那些原子一

起构成环, 例如, 其中苯基被两个出现的 OR^0 取代, 这两个出现的 R^0 与结合它们的氧原子一起构成稠合 6-元含氧环:



。可以理解在两个独立出现的 R^0 (或 R^+ 或本文类似定义的任何其它变量) 与结合每个变量的原子共同结合时构成各种其它环, 并且上述实例并非用于限制性的。

[0026] 在某些实施方案中, 烷基或脂族基团链可以任选地被另一个原子或基团打断。这意味着烷基或脂族基团链的亚甲基单元任选地被所述的其它原子或基团替代。这类原子或基团的实例包括, 但不限于 $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}-$, $-\text{NRS}(\text{O})_2-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{NR}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$, 其中 R 如本文所定义。除非另有具体说明, 否则任选的替代构成化学稳定的化合物。任选的打断可以发生在链内和链的任一端上; 即在连接点和/或还可以在末端上。两个任选的替代还可以在链内彼此相邻, 只要它产生化学稳定的化合物。除非另有具体说明, 否则如果替代或打断发生在末端, 那么

替代的原子与末端上的 H 结合。例如，如果 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 任选地被 $-\text{O}-$ 打断，那么所得化合物可以为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0027] 如本文所述，在多环系内从取代基到一个环中心绘制的键(如下所示)表示在该多环系内的任意环的任意可取代位置上的取代基取代。例如，图 a 表示在图 b 中所示任意位置上可能的取代。

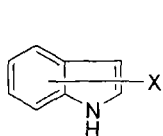


图 a

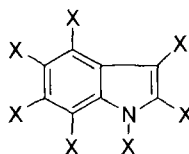


图 b

[0028] 这还应用于与任选环系稠合的多环系(可以由虚线表示)。例如，在图 c 中，X 为环 A 和环 B 的任选取代基。

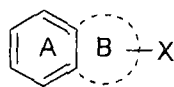


图 c

[0029] 然而，如果多环系中的两个环各自具有从每个环中心绘制的不同取代基，那么除非另有具体说明，否则每个取代基仅表示连接它的环上的取代。例如，在图 d 中，Y 仅为环 A 的任选取代基，并且 X 仅为环 B 的任选取代基。

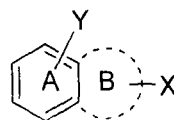


图 d

[0030] 除非另作陈述，否则本文所述的结构还意旨包括该结构的所有异构体(例如对映异构体，非对映异构体和几何异构体(或构象))形式；例如每个不对称中心的 R 和 S 构型，(Z) 和 (E) 双键异构体和 (Z) 和 (E) 构象异构体。因此，单一立体化学异构体和对映异构体，非对映

异构体和几何异构体(或构象)混合物属于本发明的范围。

[0031] 本文所用的术语“保护基”表示那些用以在合成操作中防止官能基诸如, 例如醇, 胺, 羧基, 羰基等发生不需要的反应的基团。常用的保护基披露在 Greene 和 Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999) 中, 将该文献引入本文作为参考。氮保护基的实例包括酰基, 芳酰基或氨基甲酰基, 诸如甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 新戊酰基, 叔丁基乙酰基, 2-氯乙酰基, 2-溴乙酰基, 三氟乙酰基, 三氯乙酰基, 邻苯二甲酰基, 邻-硝基苯氧基乙酰基, α -氯丁酰基, 苯甲酰基, 4-氯苯甲酰基, 4-溴苯甲酰基, 4-硝基苯甲酰基和手性助剂, 诸如被保护或未被保护的 D, L 或 D, L-氨基酸, 诸如丙氨酸, 亮氨酸, 苯丙氨酸等; 磺酰基, 诸如苯磺酰基, 对-甲苯磺酰基等; 氨基甲酸酯形成基团, 诸如苄氧羰基, 对-氯苄氧羰基, 对-甲氧基苄氧羰基, 对-硝基苄氧羰基, 2-硝基苄氧羰基, 对-溴苄氧羰基, 3, 4-二甲氧基苄氧羰基, 3, 5-二甲氧基苄氧羰基, 2, 4-二甲氧基苄氧羰基, 4-甲氧基苄氧羰基, 2-硝基-4, 5-二甲氧基苄氧羰基, 3, 4, 5-三甲氧基苄氧羰基, 1-(对-联苯基)-1-甲基乙氧羰基, α, α -二甲基-3, 5-二甲氧基苄氧羰基, 二苯甲氧羰基, 叔丁氧羰基, 二异丙基甲氧羰基, 异丙氧羰基, 乙氧羰基, 甲氧羰基, 烯丙氧羰基, 2, 2, 2,-三氯乙氧羰基, 苯氧羰基, 4-硝基苯氧羰基, 苄基-9-甲氧羰基, 环戊氧羰基, 金刚烷氧羰基, 环己氧羰基, 苯硫基羰基等, 芳基烷基, 诸如苄基, 三苯甲基, 苄氧基甲基等; 和甲硅烷基, 诸如三甲代甲硅烷基等。优选的 N-保护基为甲酰基, 乙酰基, 苯甲酰基, 新戊酰基, 叔丁基乙酰基, 丙氨酰基, 苯基磺酰基, 苄基, 叔丁氧羰基(Boc)和苄氧羰基(Cbz)。

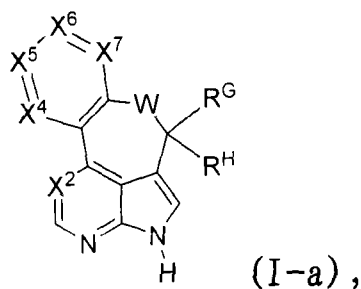
[0032] 本文所用的术语“前体药物”表示在体内被转化成本发明化合物的化合物。这类转化可以受到在血液中水解或在血液或组织中前体药物形式酶促转化成母体形式影响。本发明化合物的前体药物可以例如酯类。可以用作本发明前体药物的酯类为苯基酯类, 脂族基团(C₁-C₂₄)酯类, 酰氧基甲基酯类, 碳酸酯类, 氨基甲酸酯类和氨基酸

酯类。例如，包含 OH 的本发明化合物可以在其前体药物形式中在该位置上被酰化。其它前体药物形式包括磷酸酯类，诸如，例如因在母体化合物上的 OH 磷酸酯化产生的那些磷酸酯类。有关前体药物的充分讨论提供在 T. Higuchi 和 V. Stella, A.C.S. Symposium Series 的 Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 和 Judkins 等, Synthetic Communications 26(23):4351-4367, 1996 中，将这些文献各自引入本文作为参考。

[0033]除非另有具体说明，否则本发明化合物的所用互变体形式属于本发明的范围。另外，除非另有具体说明，否则本文所述的结构还意旨包括仅在有一个或多个富含同位素的原子存在下不同的化合物。例如，具有目前结构，但用氘或氚替代氢或用富含 ^{13}C -或 ^{14}C -的碳替代碳外的化合物属于本发明的范围。这类化合物例如用作生物试验中的分析工具或探针。

本发明化合物的描述

[0034]本发明在一个方面中的特征在于具有下式的化合物：



其中

W 为 $-\text{N}(\text{R}^F)-$, $-\text{C}(\text{X})\text{N}(\text{R}^F)-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^F)\text{C}(\text{X})-$;

X 为 O, S, [氢, 氢] 或 [氢, R];

X^2 为 N 或 $\text{C}-\text{R}^{\text{X}^2}$, 其中 R^{X^2} 为氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{X}^{2\text{A}}}\text{R}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{SR}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{SC}(\text{S})\text{R}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{X}^{2\text{A}}}\text{R}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{X}^{2\text{A}}}\text{R}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{NR}^{\text{X}^{2\text{A}}}\text{R}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{X}^{2\text{B}}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{X}^{2\text{B}}}$,

$-S(O)_2NR^{X2A}R^{X2B}$, C_{1-4} 卤代脂族基团, 任选取代的 C_{3-8} 环脂族基团, C_{1-6} 脂族基团;

X^4 为 N 或 $C-R^{B4}$, X^5 为 N 或 $C-R^{B5}$, X^6 为 N 或 $C-R^{B6}$ 和 X^7 为 N 或 $C-R^{B7}$, 其中任选地 X^4 , X^5 , X^6 和 X^7 中的至多两个为 N 且 R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} 和 R^{B7} 各自独立地为氢, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)OR$, $-OC(O)NRR'$, $-OC(S)R$, $-SR$, $-SC(O)R$, $-SC(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NRR'$, $-C(S)NRR'$, $-NRR'$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NRR'$, 任选取代的 C_{1-4} 卤代脂族基团, C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基或 5-至 8-元单环杂芳基, 8-至 12-元双环杂芳基;

R^F 和 R^G 各自独立地为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{1-4} 卤代脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基, 8-至 12-元双环杂芳基或当 W 为 $N(R^F)$ 时, R^F 和 R^G 与介于其间 (intervening) 的原子一起任选地构成 $N=C$ 键;

R^H 为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{1-4} 卤代脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基或 8-至 12-元双环杂芳基;

R^{X2A} 为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基, 8-至 12-元双环杂芳基, $-C(O)R$, $-C(O)NRR'$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$ 或 $-S(O)_2NRR'$;

R , R' 和 R^{X2B} 各自独立地为氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基, 5-至 8-元单环杂芳基或 8-至 12-元双环杂芳基;

所述的杂环基和杂芳基环各自包含 1-4 个独立地选自氧, 硫或氮的杂原子;

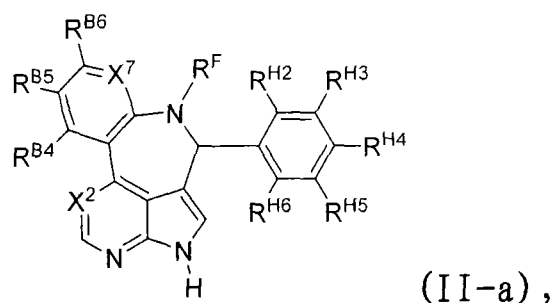
所述芳基和杂芳基中每一个的一个或多个碳原子上的任选取代基为: 卤素; $-R^\circ$; $-OR^\circ$; $-SR^\circ$; 1,2-亚甲二氧基; 1,2-亚乙二氧基; 任选地被 R° 取代的苯基; 任选地被 R° 取代的 $-O(Ph)$; 任选地被 R° 取代的

$-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$; 任选地被 R° 取代的 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$;
 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$;
 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$;
 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$;
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{B}(\text{OR}^\circ)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$;
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(=\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$;
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$;
 或 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{L}-\text{R}^\circ$; $-\text{L}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{L}-\text{SR}^\circ$; $-\text{L}-\text{OR}^\circ$; $-\text{L}-(\text{C}_{3-10}$
 环脂族基团), $-\text{L}-(\text{C}_{6-10}$ 芳基), $-\text{L}-(5-10$ 元杂芳基), $-\text{L}-(5-10$ 元杂
 环基), 氧代, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 卤代烷基, $-\text{L}-\text{NO}_2$, $-\text{L}-\text{CN}$, $-\text{L}-\text{OH}$,
 $-\text{L}-\text{CF}_3$; 或相同碳或不同碳上的两个取代基与结合它们的碳或介于其
 间的碳一起构成 5-7 元饱和, 不饱和或部分饱和的环, 其中 L 为 C_{1-6}
 亚烷基, 其中至多 3 个亚甲基单元被 $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^\circ-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$,
 $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-$,
 $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ-$,
 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^\circ-$,
 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$,
 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^\circ-$, $-\text{NR}^\circ\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ-$, $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 替代, 并且其中每次
 出现的 R° 独立地选自氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基团, 未被取代的 5-至
 6-元杂芳基或杂环, 苯基或 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, 或相同取代基或不同取代基上
 的两个独立出现的 R° 与结合每个 R° 基团的原子一起构成 5 至 8-元杂
 环基, 芳基或杂芳基环或 3-至 8-元环烷基环, 其中所述的杂芳基或杂
 环基环具有 1-3 个独立地选自氮, 氧或硫的杂原子, 其中脂族基团上
 的任选取代基 R° 选自 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 脂族基团), $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 脂族基团) $_2$, 卤
 素, C_{1-4} 脂族基团, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 脂族基团), $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$
 脂族基团), $\text{O}(\text{卤代 } \text{C}_{1-4} \text{ 脂族基团})$ 或卤代 C_{1-4} 脂族基团, 其中 R° 的 C_{1-4}
 脂族基团各自未被取代; 且

所述的脂族基团, 卤代脂族基团, 环脂族基团和杂环基中每一个
 的一个或多个碳原子上的任选取代基如对所述的芳基和杂芳基所定义

或 5-至 8-元单环杂芳基。

[0037]在式 I-a 化合物或其药学上可接受的盐的另一个实施方案中, 该化合物具有下式:

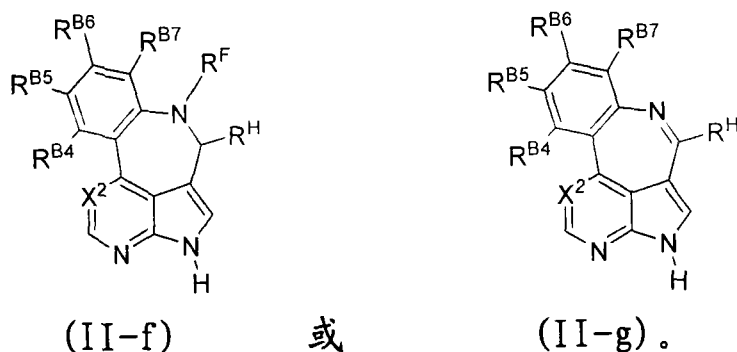


其中

R^{H2} , R^{H3} , R^{H4} , R^{H5} 和 R^{H6} 各自独立地为氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{B}(\text{OR})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SC}(\text{S})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$, $-\text{C}(\text{S})\text{NRR}'$, $-\text{NRR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NRR}'$, 任选取代的 C_{1-4} 卤代脂族基团, C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团, C_{6-10} 芳基, 3-至 8-元单环杂环基, 8-至 12-元双环杂环基或 5-至 8-元单环杂芳基, 8-至 12-元双环杂芳基。

[0038]在式 II-a 化合物的另一个实施方案中, R^{H4} 为 $-\text{OR}$, $-\text{B}(\text{OR})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$ 或 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}$; R^{B4} , R^{B5} 和 R^{B6} 各自为氢; 且 X^2 为 N 或 C-H。此外, 在另一个实施方案中, R^{H4} 为 $-\text{OH}$ 。

[0039]在另一个实施方案中, 式 I-a 的化合物具有下式:



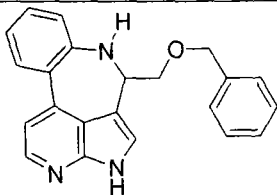
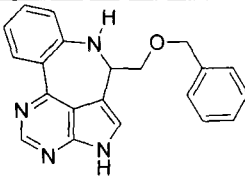
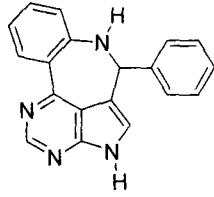
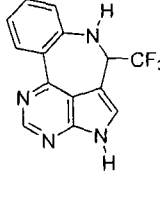
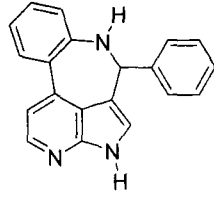
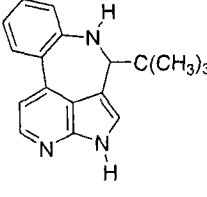
在式 II-f 或 II-g 化合物的另一个实施方案中, R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} 和 R^{B7} 各自为氢。

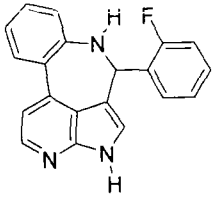
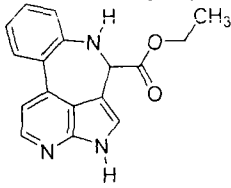
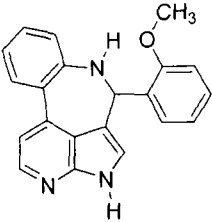
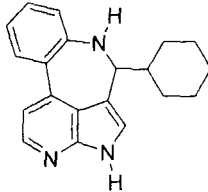
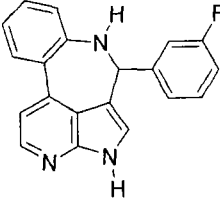
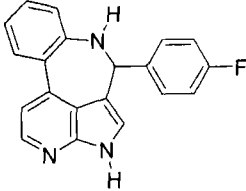
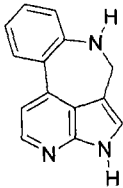
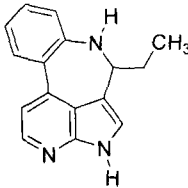
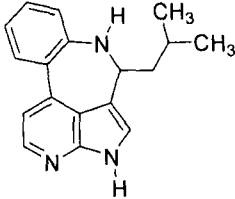
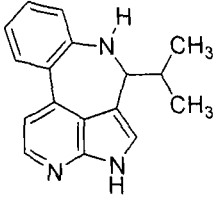
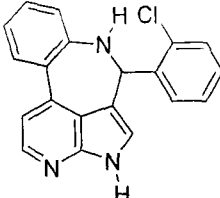
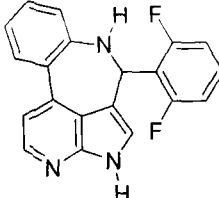
[0040]在本发明任意化合物的另一个实施方案中, R^{B4} , R^{B5} 和 R^{B6} 各自为氢; X^7 为 N 或 C-H; X^2 为 N 或 C-H; 且 R^{H2} , R^{H3} , R^{H5} 和 R^{H6} 各自独立地为氢, 卤素, -CN, -NO₂, -OR, -B(OR)₂, -OC(O)R, -OC(O)OR, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(S)NRR', -NRR', -S(O)₂R, -S(O)₂NRR', 任选取代的 C₁₋₄ 卤代脂族基团, C₁₋₆ 脂族基团, C₃₋₈ 环脂族基团, 其中 R 和 R' 各自独立地为氢或任选取代的 C₁₋₆ 脂族基团。

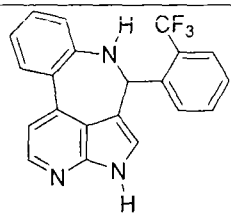
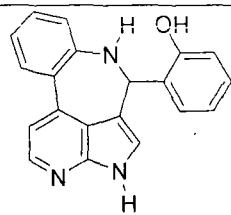
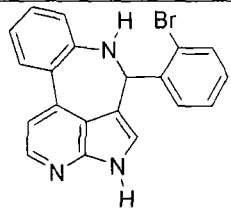
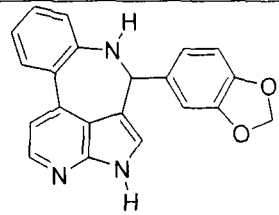
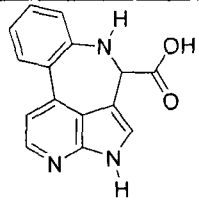
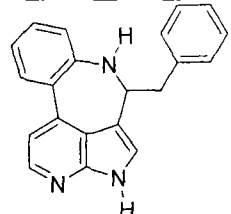
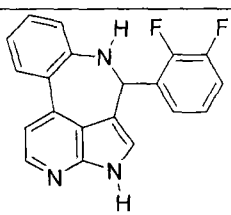
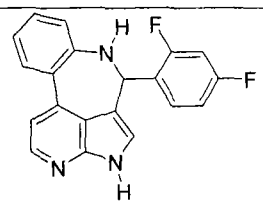
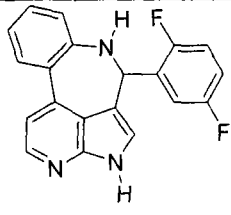
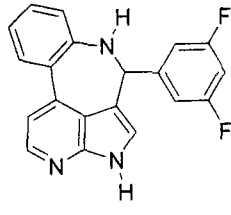
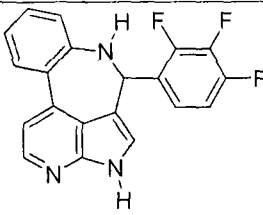
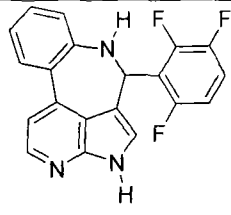
[0041]本发明在另一个方面中的特征在于选自表 1 中所列化合物组中的化合物。

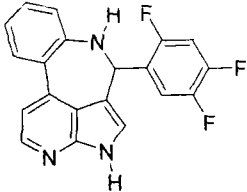
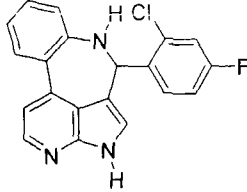
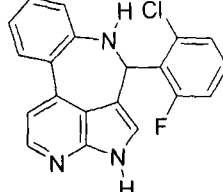
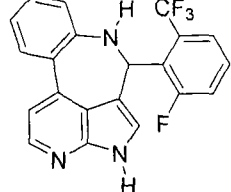
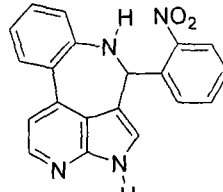
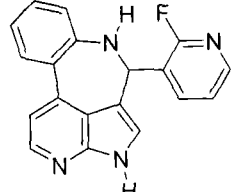
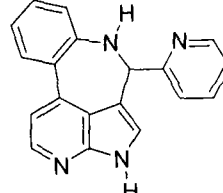
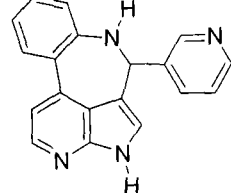
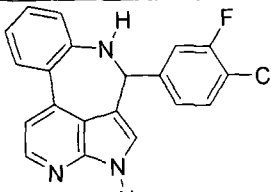
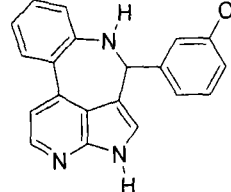
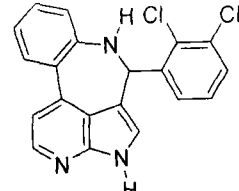
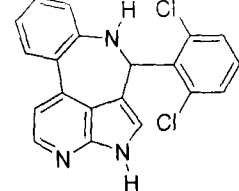
[0042]如本文其它部分中所述进行 JAK-2 和 JAK-3 抑制试验。表 1 中提供了某些典型化合物的酶抑制数据, 其中“A”表示 0.25 μM 或 0.25 μM 以下的 K_i, “B”表示大于 0.25 μM 和小于或等于 2.5 μM 的 K_i 且 “C”表示大于 2.5 μM 的 K_i 值。

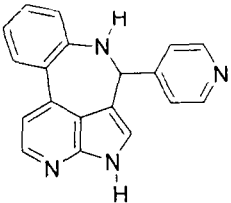
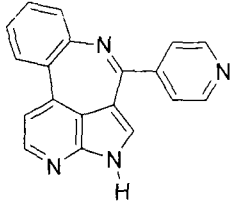
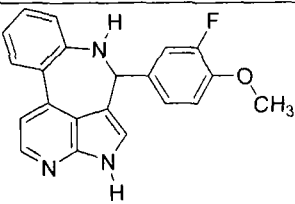
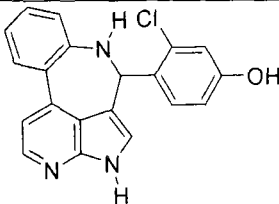
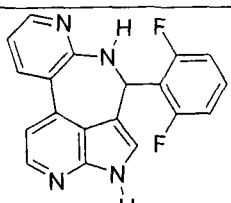
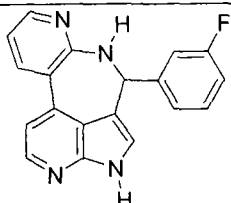
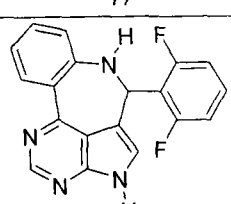
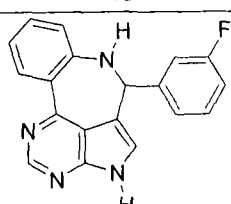
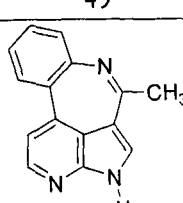
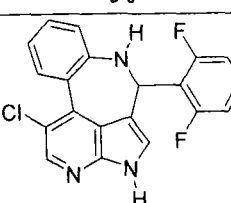
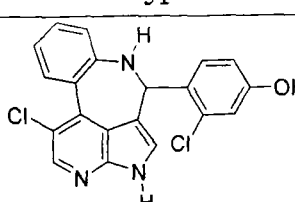
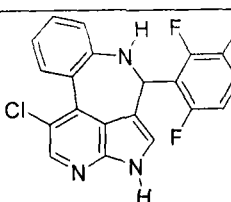
表 1

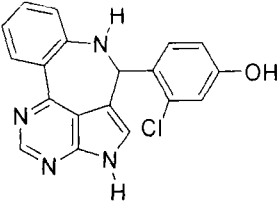
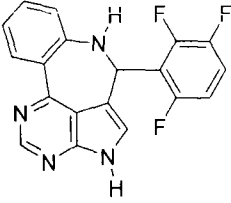
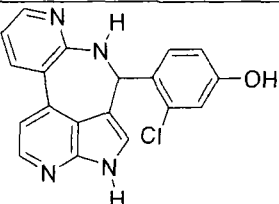
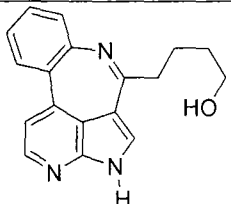
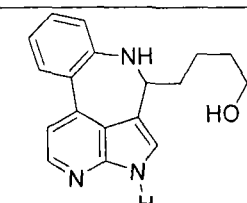
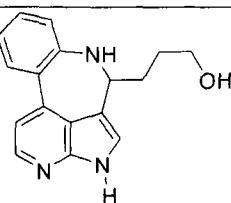
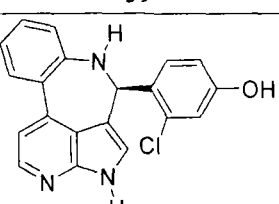
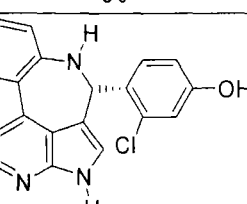
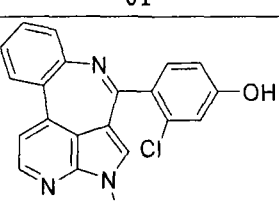
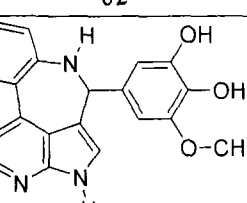
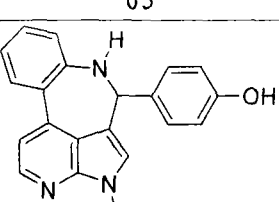
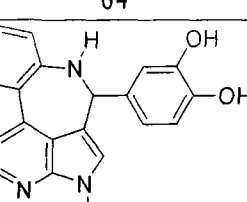
结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 1	C	B	 2	C	C
 3	C	B	 4	C	C
 5	B	B	 6	B	B

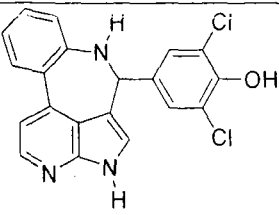
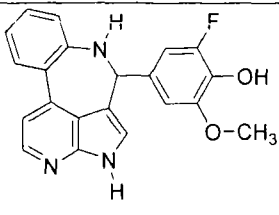
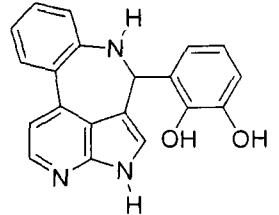
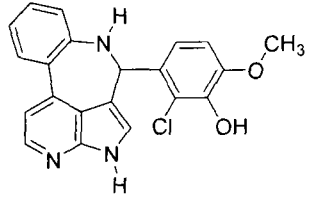
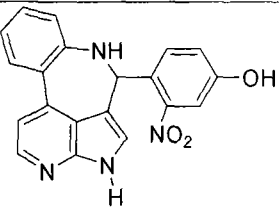
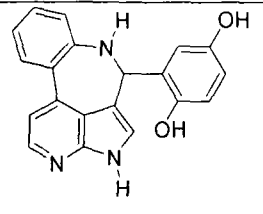
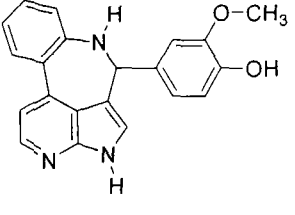
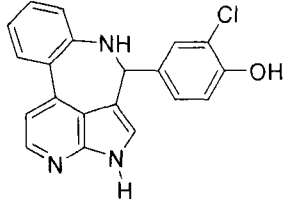
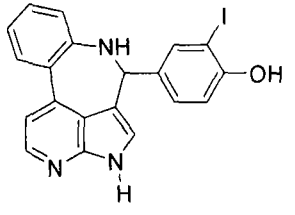
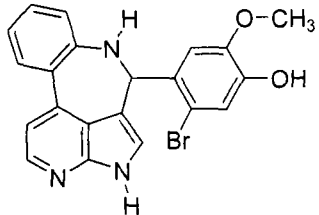
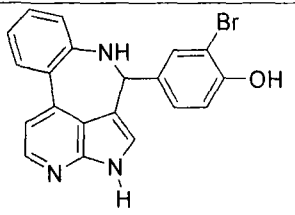
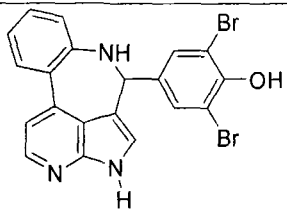
结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 7	A	B	 8	B	B
 9	B	B	 10	C	C
 11	A	B	 12	B	B
 13	B	B	 14	B	B
 15	C	C	 16	B	C
 17	B	B	 18	A	B

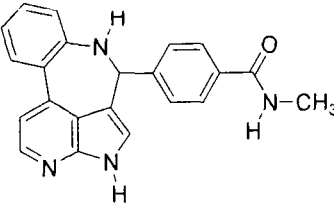
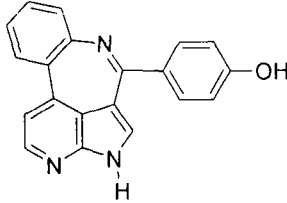
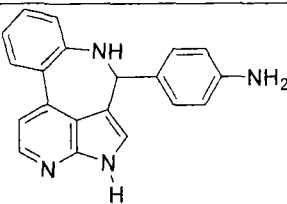
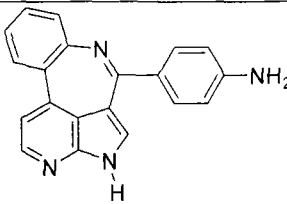
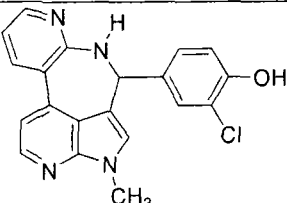
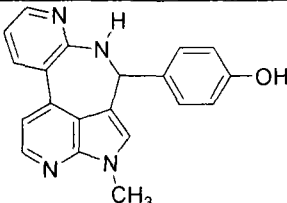
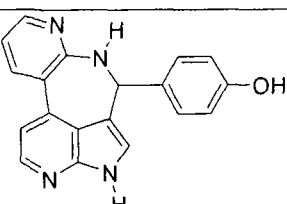
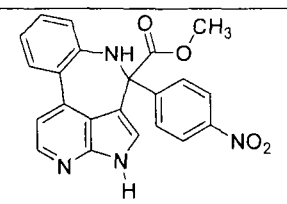
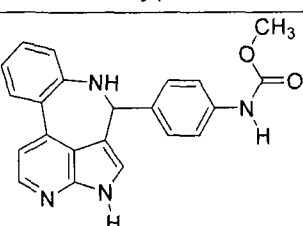
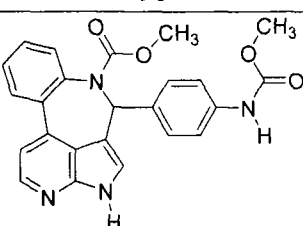
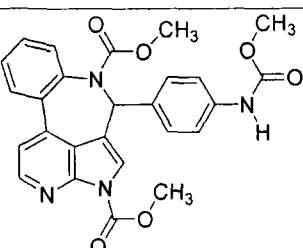
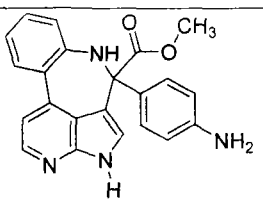
结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 19	B	B	 20	B	B
 21	B	B	 22	A	B
 23	B	B	 24	B	B
 25	A	B	 26	A	B
 27	A	A	 28	B	B
 29	B	B	 30	A	A

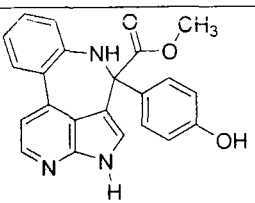
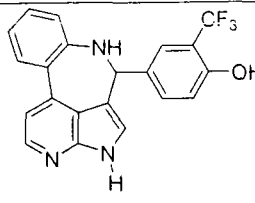
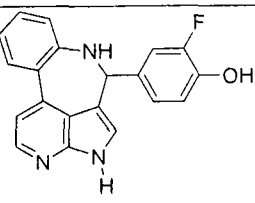
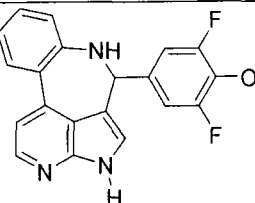
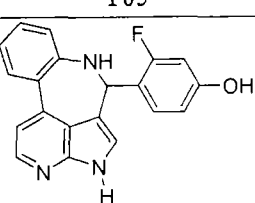
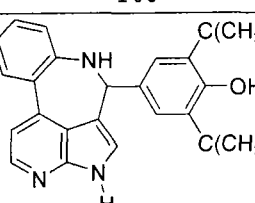
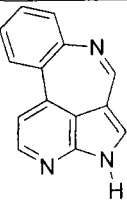
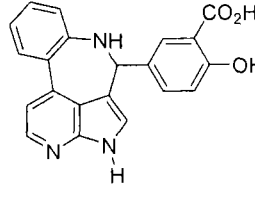
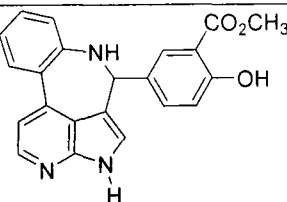
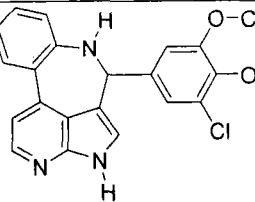
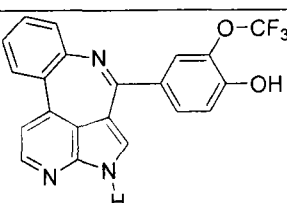
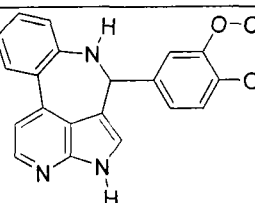
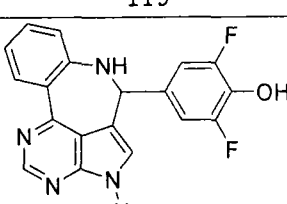
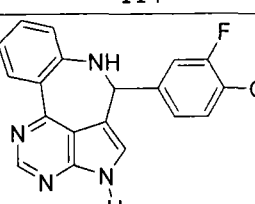
结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 31	A	B	 32	B	C
 33	B	B	 34	B	B
 35	B	B	 36	B	B
 37	C	C	 38	B	B
 39	A	B	 40	B	B
 41	B	C	 42	B	B

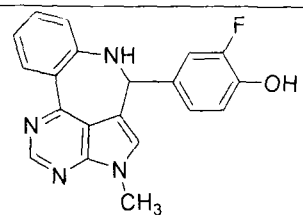
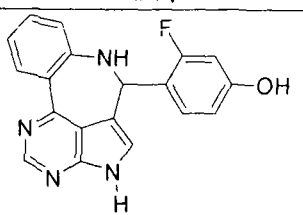
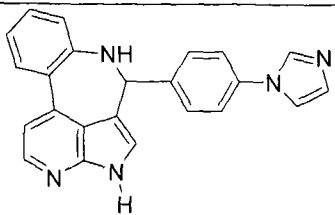
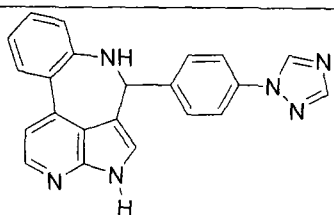
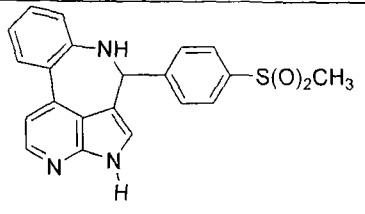
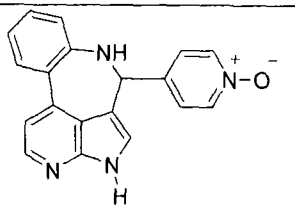
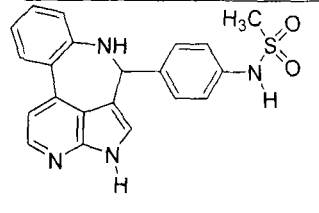
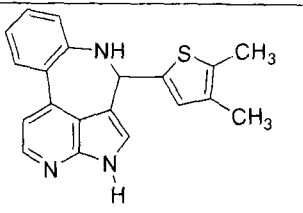
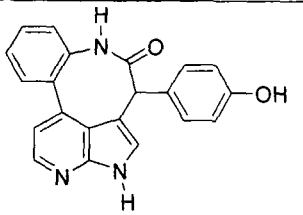
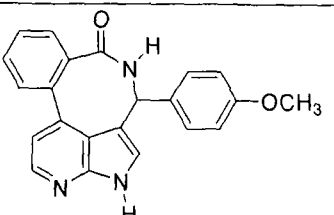
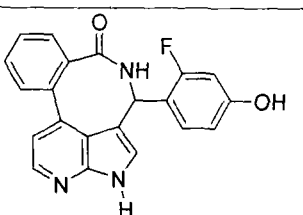
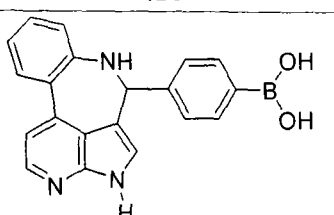
结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 43	B	C	 44	A	B
 45	A	B	 46	A	A
 47	B	B	 48	B	B
 49	A	B	 50	B	C
 51	B	B	 52	B	B
 53	A	A	 54	A	B

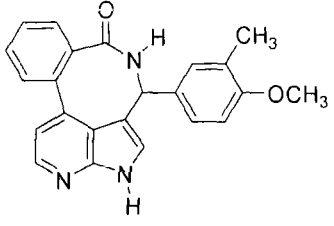
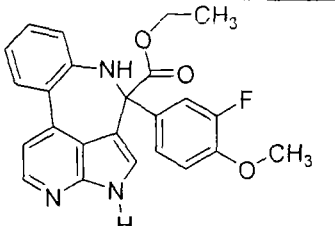
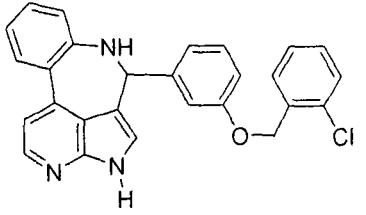
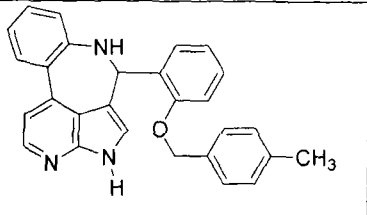
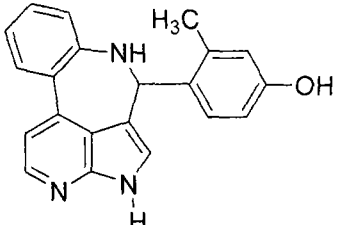
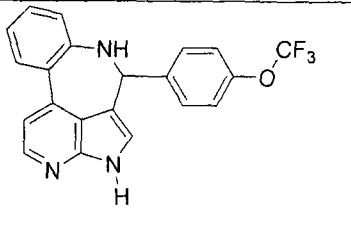
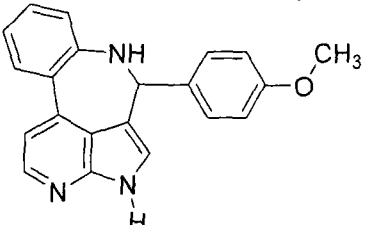
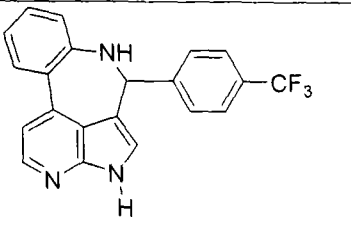
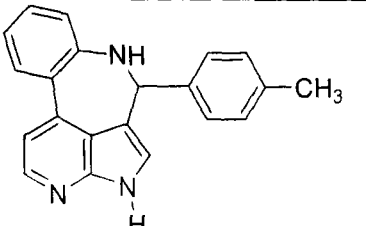
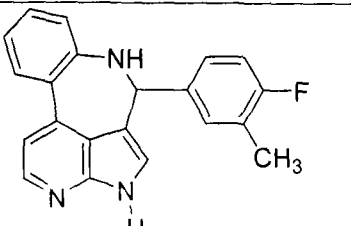
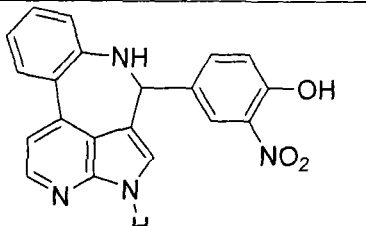
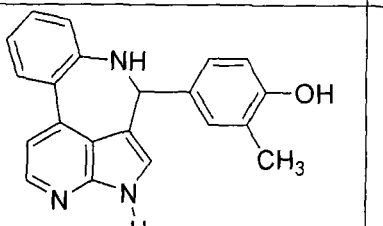
结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 55	A	A	 56	A	A
 57	A	A	 58	B	B
 59	B	C	 60	B	C
 61	A	A	 62	A	A
 63	A	A	 64	A	A
 65	A	A	 66	A	A

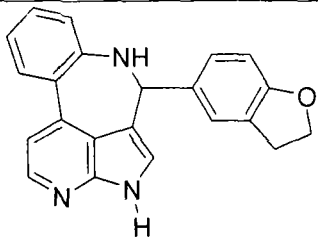
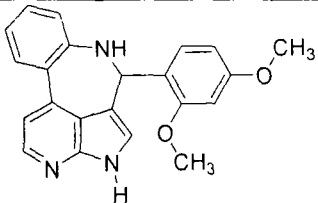
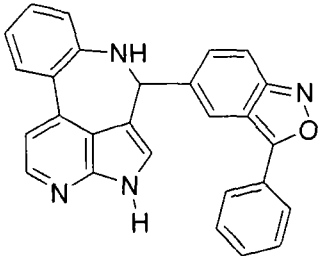
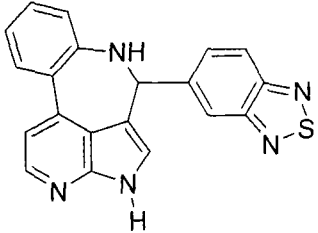
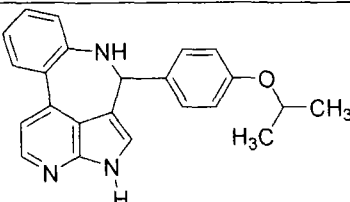
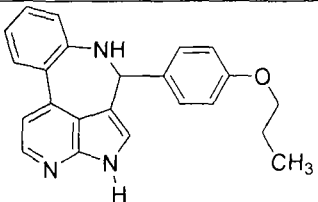
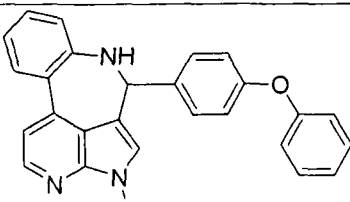
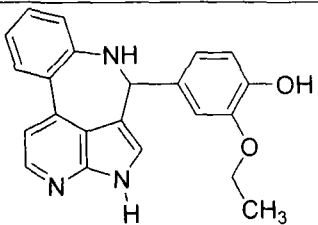
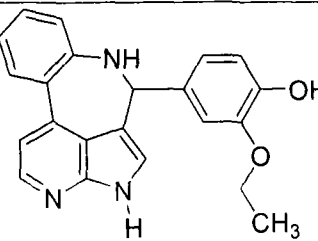
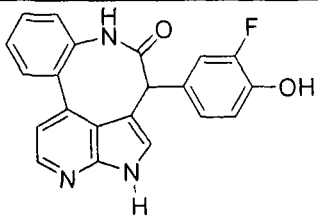
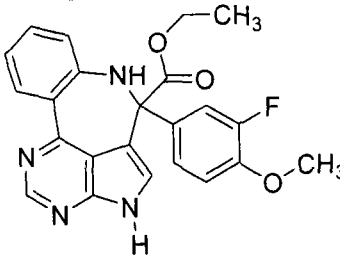
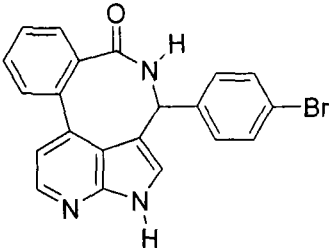
结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 67	A	A	 68	A	A
 69	A	A	 70	A	B
 71	A	A	 72	C	B
 73	A	A	 74	A	A
 75	A	A	 76	A	A
 77	A	A	 78	B	B

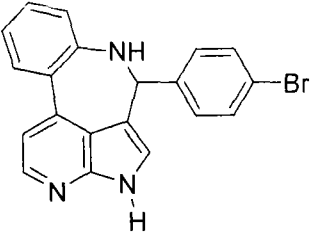
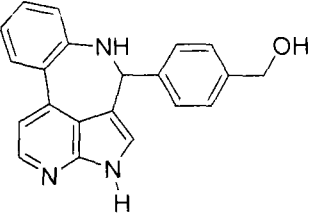
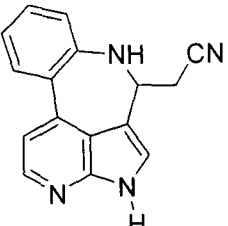
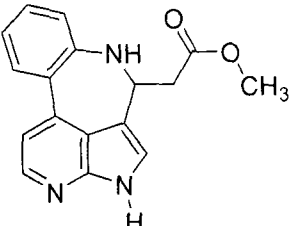
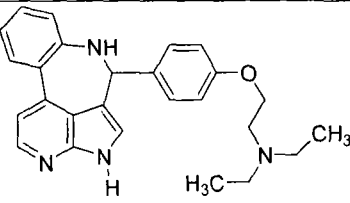
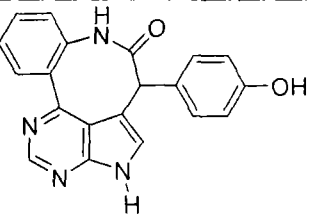
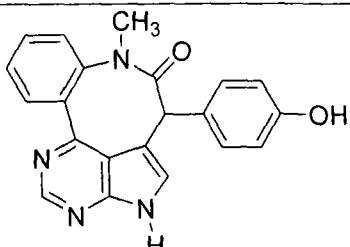
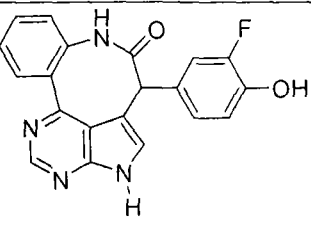
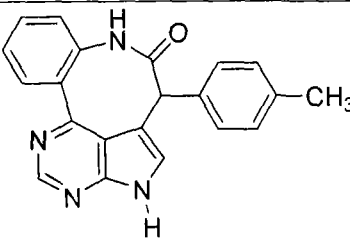
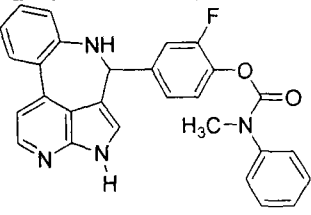
结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 91	C	C	 92	A	A
 93	A	A	 94	A	A
 95	A	A	 96	A	B
 97	A	A	 98	A	B
 99	C	B	 100	C	B
 101	C	C	 102	C	C

结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 103	A	A	 104	B	B
 105	A	A	 106	A	A
 107	A	A	 108	C	C
 109	B	B	 110	C	C
 111	C	C	 112	A	A
 113	A	A	 114	B	B
 115	A	A	 116	A	A

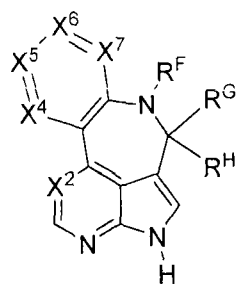
结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 117	A	A	 118	A	A
 119	B	B	 120	C	C
 121	C	C	 122	C	C
 123	B	C	 124	B	B
 125	A	A	 126	C	C
 127	A	B	 128	A	A

结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 129	C	C	 130	A	B
 131	A	B	 132	C	C
 133	A	A	 134	B	B
 135	A	A	 136	C	C
 137	B	C	 138	C	C
 139	B	B	 140	A	A

结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 141	A	B	 142	C	C
 143	C	C	 144	B	C
 145	A	B	 146	A	A
 147	C	C	 148	B	B
 149	B	C	 150	A	A
 151	B	B	 152	C	C

结构	JAK-2	JAK-3	结构	JAK-2	JAK-3
 153	C	C	 154	A	A
 155	A	A	 156	B	B
 157	A	A	 158	A	A
 159	A	A	 160	A	A
 161	A	B	 162	B	B

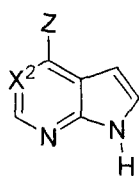
[0043] 本发明在另一个方面中的特征在于制备具有下式的化合物的方法：



(式 II-b),

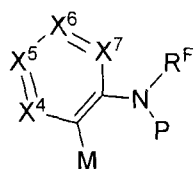
其中 X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^F , R^G 和 R^H 如上述对式 I-a 的化合物所定义。该方法包括下列步骤:

(a) 使具有下式的化合物:



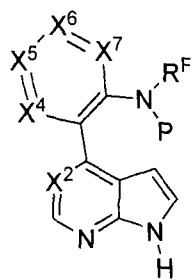
(式 III),

与具有下式的化合物反应:



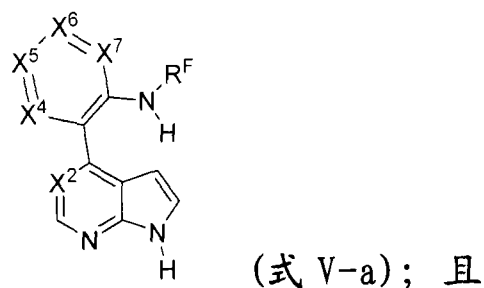
(式 IV),

其中 Z 为 Cl , Br , I , $-OP(O)(OR')_2$, $-OTs$ 或 $-OTf$; M 为 $-B(OR')_2$, $-SnR'_3$, $-SiR'_3$, $-ZnR'_2$, $-Mg-Hal$, $-Zn-Hal$, $-Cu-Hal$, $-ZrCp_2Hal$ 或 $-AlR'_2$, 其中 R' 各自独立地为 C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团或 C_{6-10} 芳基; 且 P 为保护基, 从而得到具有下式的化合物:

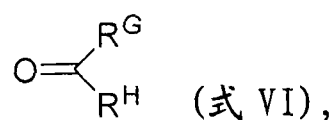


(式 V);

(b) 除去保护基 P 而得到具有下式的化合物:

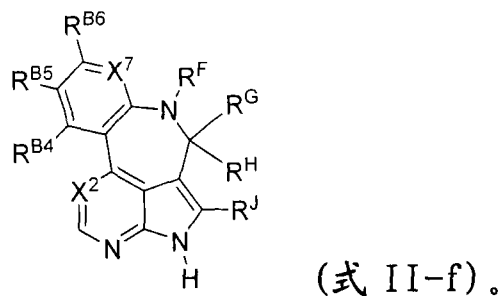


(c) 使式 V-a 的化合物与具有下式的化合物在酸性条件下反应:

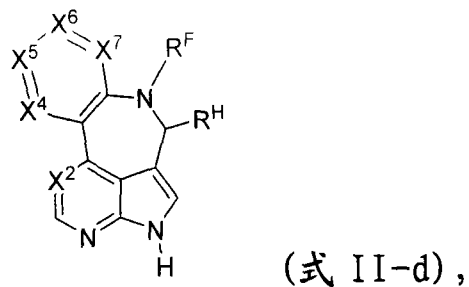


而得到式 II-b 的化合物。

[0044] 在一个实施方案中, 式 II-b 的化合物具有下式:



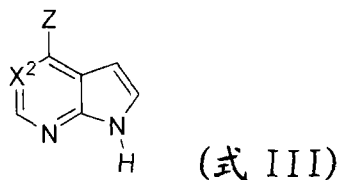
[0045] 本发明在另一个方面中的特征在于制备具有下式的化合物的方法:



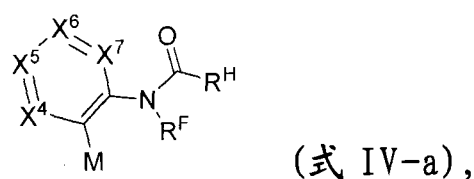
其中 X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^F 和 R^H 如上述对式 I-a 的化合物所定义。

该方法包括下列步骤:

(a) 使具有下式的化合物:

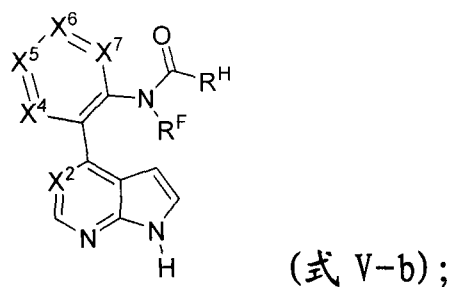


与具有下式的化合物反应:

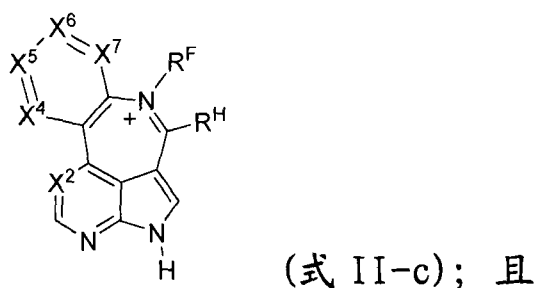


其中

Z 为 Cl, Br, I, $-\text{OP}(O)(\text{OR}')_2$, $-\text{OTs}$ 或 $-\text{OTf}$ 且 M 为 $-\text{B}(\text{OR}')_2$, $-\text{SnR}'_3$, $-\text{SiR}'_3$, $-\text{ZnR}'_2$, $-\text{Mg-Hal}$, $-\text{Zn-Hal}$, $-\text{CuHal}$, $-\text{ZrCp}_2\text{Hal}$ 或 $-\text{AlR}'_2$, 其中 R' 各自独立地为 C_{1-6} 脂族基团, C_{3-8} 环脂族基团或 C_{6-10} 芳基, 从而得到具有下式的化合物:



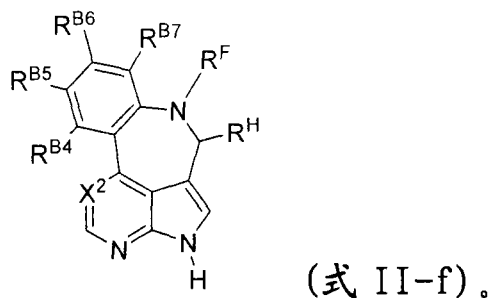
(b) 使所述式 V-b 的化合物接触脱水条件而得到具有下式的中间体:



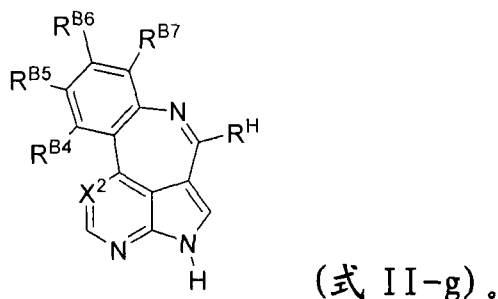
(c) 使式 II-c 的所述中间体与还原剂反应而得到具有式 II-d 的所述化合物。

[0046] 在一个实施方案中, X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 各自为 C-H。

[0047] 在一个实例中, 该方法提供了具有下式的式 II-d 的化合物:



[0048] 在另一个实例中, R^F 为氢且不进行步骤(c), 使得该方法产生具有下式的化合物:



[0049] 就式 II-f 和 II-g 的化合物而言, R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} 和 R^{B7} 如对式 I-a 的化合物所定义。在一个实施方案中, X^2 为 C-H 且 R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} 和 R^{B7} 各自为氢。

本发明化合物的组合物, 制剂和给药

[0050] 本发明还提供了包括本发明化合物和药学上可接受的载体, 佐剂或媒介物的药物组合物。在一个实施方案中, 该组合物进一步包括选自如下的治疗剂: 化疗剂或抗增殖剂, 抗炎药, 免疫调节或免疫抑制剂, 神经营养因子, 治疗心血管疾病的药剂, 治疗毁坏性骨

病的药剂，治疗肝病的药剂，抗病毒药，治疗血液病的药剂，治疗糖尿病的药剂或治疗免疫缺陷性疾患的药剂。

[0051]本发明的特征还在于本发明化合物或其药物组合物在治疗或减轻患者选自如下的疾病，疾患或病症中的应用：增殖性病症，心脏病，神经变性病症，自身免疫疾患，与器官移植相关的疾患，炎性病症，免疫-介导的病症或骨病。该应用包括对患者给予治疗有效剂量的本发明化合物或其药物组合物的步骤。在一个实施方案中，该应用进一步包括对患者给予额外治疗剂的步骤，所述的额外治疗剂选自：化疗剂或抗增殖剂，抗炎药，免疫调节或免疫抑制剂，治疗心血管疾病的药剂，治疗毁坏性骨病的药剂，治疗血液病的药剂，治疗糖尿病的药剂或治疗免疫缺陷性疾患的药剂，其中额外的治疗剂适合于所治疗的疾病，并且将额外的治疗剂与本发明的化合物或组合物共同作为单一剂型制剂或作为多剂型制剂的组成并与本发明的化合物或组合物单独给药。

[0052]在本发明任何治疗方法的一个实施方案中，所述的疾病，疾患或病症为过敏反应，哮喘，慢性阻塞性肺疾病(COPD)，糖尿病，骨关节炎，类风湿性关节炎，阿尔茨海默病，亨廷顿病，帕金森病，AIDS-相关痴呆，肌萎缩性侧索硬化(AML)，多发性硬化(MS)，精神分裂症，心肌细胞肥大，血管周纤维化，良性前列腺增生症，血管平滑肌细胞增殖，内皮功能障碍，局部缺血/再灌注-诱导的损伤，中风，脱发，癌症，恶性肿瘤，肝肿大，高血压，心血管疾病，心脏扩大，囊性纤维化，再狭窄，银屑病，炎症，高血压，心绞痛，脑血管收缩，外周循环障碍，早产，未足月产，动脉粥样硬化，血管痉挛，脑血管痉挛，冠状血管痉挛，视网膜病，轴突赘疣，青光眼，勃起功能障碍(ED)，AIDS，呼吸道合胞病毒(RSV)感染，骨质疏松症，克罗恩病，结肠炎或雷诺病。理想的情况是，所述的疾病，疾患或病症为动脉粥样硬化，高血压，多发性硬化，勃起功能障碍，局部缺血/再灌注-诱导的损伤，中风，脑血管痉挛，冠状血管痉挛，心脏肥大或青光眼。最理想的情况是，所述的疾病，疾患或病症为哮喘或移植排斥。

[0053]本发明的特征还在于可测定地抑制生物样品中 JAK 激酶活性的方法，包括使该生物样品接触本发明的化合物或其药物组合物。

[0054]本发明组合物中化合物的量使得它可测定地抑制生物样品或患者的蛋白激酶，诸如，例如 JAK 家族激酶。本文所用的术语“可测定地抑制”意旨包含本发明化合物和 JAK 激酶的样品与相应在无所述化合物存在下包含 JAK 激酶的等同样品之间的激酶活性，特别是 JAK 家族活性可测定的改变。

[0055]本文所用的术语“患者”意旨动物，优选哺乳动物且最优选人。

[0056]还可以理解本发明的某些化合物可以以用于治疗的游离形式存在，或如果合适，作为其药学上可接受的衍生物存在。本发明的药学上可接受的衍生物包括，但不限于药学上可接受的前体药物，盐，酯类，这类酯的盐或任意其它加合物或衍生物，在对需要的患者给药时，它们能够直接或间接提供本文其它部分中所述的化合物或其代谢物或残余物。

[0057]本文所用的术语“药学上可接受的盐”意旨属于健康医学判断范围内的适用于接触人和低等动物组织，但无过度毒性，刺激，过敏反应等并且具有相称合理有益/风险比的化合物的那些盐。“药学上可接受的盐”意旨本发明化合物的无毒性盐或酯的盐，在对接受者给药时，能够直接或间接提供本发明的化合物或其抑制活性代谢物或残余物。本文所用的术语“其抑制活性代谢物或残余物”意旨也为 JAK 家族激酶抑制剂的代谢物或残余物。

[0058]药学上可接受的盐为本领域众所周知的。例如，S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19, 1977 中详细描述了药学上可接受的盐，将该文献引入本文作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒性酸加成的盐的实例为使用无机酸，诸如盐酸，氢溴酸，磷酸，硫酸和高氯酸或有机酸，诸如乙酸，草酸，马来酸，酒石酸，柠檬酸，琥珀酸或丙二酸或通过使用本领域中使用的其它方法，诸如

离子交换形成的氨基的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐，藻酸盐，抗坏血酸盐，天冬氨酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，硫酸氢盐，硼酸盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，柠檬酸盐，环戊烷丙酸盐，二葡萄糖酸盐，十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐，甲酸盐，富马酸盐，葡庚糖酸盐，甘油磷酸盐，羟乙酸盐，葡萄糖酸盐，半硫酸盐，庚酸盐，己酸盐，氢碘酸盐，2-羟基-乙磺酸盐，乳糖酸盐，乳酸盐，月桂酸盐，月桂基硫酸盐，苹果酸盐，马来酸盐，丙二酸盐，甲磺酸盐，2-萘磺酸盐，烟酸盐，硝酸盐，油酸盐，草酸盐，棕榈酸盐，扑酸盐(pamoate)，果胶酸盐，过硫酸盐，3-苯基丙酸盐，磷酸盐，苦味酸盐，新戊酸盐，丙酸盐，水杨酸盐，硬脂酸盐，琥珀酸盐，硫酸盐，酒石酸盐，硫氰酸盐，对-甲苯磺酸盐，十一酸盐，戊酸盐等。衍生自合适的碱的盐包括碱金属，碱土金属，铵和 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 盐。本发明还涉及本文披露化合物的任何含碱性氮的季铵化。可以通过这类季铵化获得水溶性或油溶性或可分散的产物。有代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠，锂，钾，钙，镁等。如果合适，其它药学上可接受的盐包括使用抗衡离子，诸如卤化物，氢氧化物，羧化物，硫酸盐，磷酸盐，硝酸盐， C_{1-8} 磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒性的铵，季铵和胺阳离子。

[0059]如上所述，本发明药学上可接受的组合物还包含药学上可接受的载体，佐剂或媒介物，本文所用的药学上可接受的载体，佐剂或媒介物，包括任意和所有的溶剂，稀释剂或其它液体媒介物，分散或悬浮助剂，表面活性剂，等渗剂，增稠剂或乳化剂，防腐剂，固体粘合剂，润滑剂等，因为它们适合于期望的具体剂型。在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 和 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick 和 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York 中披露了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和所述组合物制备的公知技术，将这些文献的内容各自引入本文作为参考。就此而言，除诸如因产生任何不需要的生物作用，否则就以有害方式与药学上可接受的

组合物中的任意其它成分发生相互作用与本发明化合物不相容的载体介质外，关注属于本发明范围的其应用。

[0060]可以用作药学上可接受的载体的某些材料的实例包括，但不限于离子交换剂，氧化铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白，诸如人血清清蛋白，缓冲物质，诸如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸或山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物，水，盐或电解质，诸如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶态二氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸酯类，蜡，聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物，羊毛脂，糖类，诸如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉，诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素；西黄蓍胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；赋形剂，诸如可可脂和栓剂蜡；油，诸如花生油，棉籽油；红花油；芝麻油；橄榄油；玉米油和大豆油；二醇类；诸如丙二醇或聚乙二醇；酯类，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原水；等渗盐水；林格液；乙醇和磷酸盐缓冲液，和其它无毒性相容性润滑剂，诸如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，并且根据配制者的判断，着色剂，释放剂，包衣剂，甜味剂，矫味剂和香味剂，防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0061]可以通过口服，非肠道，通过吸入喷雾剂，局部，直肠，鼻部，引导或通过植入储器给予本发明的组合物。本文所用的术语“非肠道”包括，但不限于皮下，静脉内，肌内，关节内，滑膜内，胸骨内，鞘内，肝内，损害内和颅内注射或输注技术。优选通过口服，腹膜内或静脉内给予组合物。本发明组合物的无菌可注射形式可以为水或油的悬浮液。可以按照本领域公知的技术，使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制这些悬浮液。无菌可注射制剂还可以为在无毒性非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如为在1,3-丁二醇中的溶液。在可以使用的可接受媒介物和溶剂中有水，林格液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定油常用作溶剂或悬浮介质。

[0062]就该目的而言，可以使用任意温和的固定油，包括合成的

单酸甘油酯类或二脂酰甘油酯类。脂肪酸，诸如油酸及其甘油衍生物用于制备注射剂，以及天然药学上可接受的油，诸如橄榄油或蓖麻油，尤其是以其聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬浮液还可以包含长链醇稀释剂或分散剂，诸如羧甲基纤维素或常用于配制药学上可接受剂型，包括乳剂和悬浮液的类似分散剂。其它常用的表面活性剂，诸如Tweens, Spans 和常用于制备药学上可接受的固体，液体或其它剂型的其它乳化剂或生物利用度促进剂也可以用于配制目的。

[0063]可以通过口服以任意口服可接受的剂型给予本发明的药物组合物，包括，但不限于胶囊，片剂，水悬浮液或溶液。就口服应用的片剂而言，常用载体包括，但不限于乳糖和玉米淀粉。一般还添加润滑剂，诸如硬脂酸镁。就以胶囊形式口服给药而言，有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要水悬浮液用于口服应用时，将活性组分与乳化剂和悬浮剂合并。如果需要，还可以加入某些甜味剂，矫味剂或着色剂。

[0064]可选择地，可以以用于直肠给药的形式给予本发明的药物组合物。可以通过将药剂与合适的无刺激性赋形剂混合制备它们，所述的无刺激性赋形剂在室温下为固体，而在直肠温度下为液体且由此在直肠内融化并且释放药物。这类材料包括，但不限于可可脂，蜂蜡和聚乙二醇类。

[0065]还可以通过局部给予本发明的药物组合物，尤其是在治疗靶标包括易于通过局部施用进入的区域或器官时，包括眼，皮肤或下肠道的疾病。易于制备用于这些区域或器官各自的合适的局部制剂。

[0066]可以以直肠栓剂(参见上文)或合适的灌肠剂的形式进行下肠道局部施用。还可以使用局部透皮贴剂。

[0067]就局部施用而言，可以将药物组合物配制成含悬浮于或溶于一种或多种载体的活性成分的合适的软膏。用于本发明成分局部给药的载体包括，但不限于矿物油，液体石蜡，白凡士林，丙二醇，聚氧乙烯，聚氧丙烯化合物，乳化蜡和水。可选择地，可以将药物组合物配制成含悬浮于或溶于一种或多种药学上可接受的载体中的活性成

分的合适的洗剂或霜剂。合适的载体包括，但不限于矿物油，硬脂山梨坦，聚山梨醇酯 60，鲸蜡酯蜡，十六醇十八醇混合物(cetearyl alcohol)，2-辛基十二烷醇，苜醇和水。

[0068]就眼部应用而言，可以将药物组合物配制成例如在等渗，pH 调节的无菌盐水中的微粉化悬浮液，或优选配制成在等渗，pH 调节的无菌盐水中的溶液，它们各自含有或不含防腐剂，诸如苯扎氯铵(benzylalkonium chloride)。可选择地，为了眼部应用，可以将药物组合物配制成软膏，诸如凡士林。还可以通过鼻用气溶胶或吸入给予本发明的药物组合物。按照药物制剂领域众所周知的技术制备这类组合物，并且可以使用苜醇或其它合适的防腐剂，提高生物利用度的吸收促进剂，氟碳化合物和/或其它常用增溶剂或分散剂将它们制备成在盐水中的溶液。

[0069]最优选为口服给药配制本发明药学上可接受的组合物。

[0070]用于口服给药的液体剂型包括，但不限于药学上可接受的乳剂，微乳，溶液，悬浮液，糖浆剂和酏剂。除活性化合物外，液体剂型还可以包含本领域中常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，诸如乙醇，异丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苜醇，苯甲酸苜酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲酰胺，油(特别是棉籽油，花生油，玉米油，胚油，橄榄油，蓖麻油和芝麻油)，甘油，四氢糠醇，聚乙二醇类和山梨糖醇脂肪酸酯类及其混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物还可以包括佐剂，诸如湿润剂，乳化剂和悬浮剂，甜味剂，矫味剂和香味剂。

[0071]可以按照本领域公知的方式，使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制可注射制剂，例如无菌可注射水或油悬浮液。无菌可注射制剂还可以为在无毒性非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液，悬浮液或乳剂，例如，为在1,3-丁二醇中的溶液。在可以使用的可接受媒介物和溶剂中有水，林格液，U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定油常用作溶剂或悬浮介质。就该目的而言，可以使用任意温和的固定油，包括合成的单酸甘油酯类或二脂酰甘油酯类。此

外，脂肪酸，诸如油酸用于制备注射剂。

[0072]例如，可以通过经截留细菌的滤膜过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂对可注射制剂进行灭菌，可以在使用前将所述无菌固体组合物形式的灭菌剂溶于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质。

[0073]为了延长本发明化合物的作用，通常期望延缓化合物从皮下或肌肉注射中吸收。可以通过使用具有水溶性极差的结晶或非晶形物质的液体悬浮液达到这一目的。化合物的吸收速率随即取决于其溶出速率，由此可以取决于晶体粒度和晶型。可选择地，通过将化合物溶于或悬浮于油媒介物延缓非肠道给药的化合物形式的吸收。通过使化合物在生物可降解聚合物，诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成微囊基质制备可注射长效剂型。根据化合物于聚合物之比和所用基体聚合物的性质的不同，可以控制化合物的释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物俘获在与身体组织相容的脂质体或微乳中制备长效可注射制剂。

[0074]用于直肠或阴道给药的组合物优选为可以通过混合本发明化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体制备的栓剂，所述的无刺激性赋形剂或载体诸如可可脂，聚乙二醇或栓剂蜡，它们在环境温度下为固体，而在体温下为液体且由此在直肠或阴道腔内融化并且释放活性化合物。

[0075]用于口服给药的固体剂型包括胶囊，片剂，丸剂，粉末和颗粒。在这类固体剂型中，将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合，所述的惰性的药学上可接受的赋形剂或载体诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或：a)填充剂或增充剂，诸如淀粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露糖醇和硅酸，b)粘合剂，诸如，例如羧甲基纤维素，藻酸盐，明胶，聚乙烯吡咯烷酮，蔗糖和阿拉伯胶，c)保湿剂，诸如甘油，d)崩解剂，诸如琼脂，碳酸钙，马铃薯或木薯淀粉，藻酸，某些硅酸盐和碳酸钠，e)溶解阻滞剂，诸如石蜡，f)吸收促进剂，诸如季铵化合物，g)湿润剂，诸如，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油

酯, h) 吸附剂, 诸如高岭土和膨润土粘土, 和 i) 润滑剂, 诸如滑石粉, 硬脂酸钙, 硬脂酸镁, 固体聚乙二醇类, 十二烷基硫酸钠及其混合物。就胶囊, 片剂和丸剂而言, 剂型还可以包含缓冲剂。

[0076] 相似类型的固体组合物还可以作为在软和硬填充胶囊中的填充剂使用, 其中使用乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)和高分子量聚乙二醇类等这类赋形剂。可以使用包衣材料和壳, 诸如肠溶衣和其它药物配制领域众所周知的包衣材料制备片剂, 锭剂, 丸剂和颗粒的固体剂型。它们还可以包含遮光剂并且还可以具有如下组成, 即它们仅或优选在肠道的某些部分任选以延迟方式释放活性组分。可以使用的包埋组合物的实例聚合物物质和蜡。相似类型的固体组合物还可以作为在软和硬填充胶囊中的填充剂使用, 其中使用乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)和高分子量聚乙二醇类等这类赋形剂。

[0077] 活性化合物还可以在具有如上所述的一种或多种赋形剂的微囊化形式中。可以使用包衣材料和壳, 诸如肠溶衣, 控释包衣材料和其它药物配制领域众所周知的包衣材料制备片剂, 锭剂, 丸剂和颗粒的固体剂型。在这类固体剂型中, 可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂, 诸如蔗糖, 乳糖或淀粉混合。这类固体剂型还可以包含作为正常实施用的非惰性稀释剂的额外的物质, 例如压片润滑剂和其它压片助剂, 诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊, 片剂和丸剂而言, 剂型还可以包含缓冲剂。它们任选可以包含遮光剂并且还可以具有如下组成, 即它们仅或优选在肠道的某些部分任选以延迟方式释放活性组分。可以使用的包埋组合物的实例聚合物物质和蜡。

[0078] 本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏, 糊剂, 霜剂, 洗剂, 凝胶, 粉末, 溶液, 喷雾剂, 吸入剂或贴剂。在无菌途径下将活性化合物与药学上可接受的载体混合并且可能需要任何所需的防腐剂或缓冲剂。在本发明范围内还关注眼科制剂, 滴耳剂和滴眼剂。另外, 本发明关注透皮贴剂的应用, 它们具有提供化合物受控递送至身体的附加优点。可以通过将化合物溶于或分散于适当介质中制备这类剂型。吸收促进剂也可以用于增加化合物通过皮肤的流量。可

以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中控制速率。

[0079] 优选将本发明的化合物配制成易于给药和剂量均匀的单位剂型。本文所用的表达方式"单位剂型"意旨适合于所治疗的患者的药剂的物理分散单位。然而，可以理解本发明化合物和组合物的总每日用法由属于健康医学判断范围的主治医师决定。用于任何具体患者或生物体的具体有效剂量取决于各种因素，包括所治疗的病症和该病症的严重性；所用的具体化合物的活性；所用的具体组合物；患者的年龄，体重，一般健康状况，性别和膳食；给药时间；给药途径和所用具体化合物的排泄速率；治疗期限；与所用具体化合物联用或同时使用的药物等医学领域众所周知的因素。

[0080] 可以与载体材料合并产生单一剂型的组合物的本发明化合物的量根据所治疗宿主，具体给药方式的不同而改变。优选应将组合物配制成可以对接受这些组合物的患者给予 0.01 - 100mg/kg 体重/天的抑制剂的剂量。

[0081] 根据所治疗或预防的具体疾患或疾病的不同，一般给药用于治疗或预防该疾患的额外治疗剂也可以存在于本发明的组合物中。本文所用的一般给药用于治疗或预防该疾患的额外治疗剂称作“适合于所治疗的疾病或疾患。”

[0082] 例如，可以将化疗剂或其它抗增殖剂与本发明的化合物联用以便治疗增殖性疾病和癌症。已知化疗剂的实例包括，但不限于格列卫，多柔比星，地塞米松，长春新碱，环磷酰胺，氟尿嘧啶，托泊替康，泰素，干扰素和铂衍生物。

[0083] 可以与本发明抑制剂联用的其它药剂实例包括，但不限于：治疗阿尔茨海默病，诸如 Aricept® 和 Exelon®；治疗帕金森病，诸如 L-DOPA/卡比多巴，恩他卡朋，罗吡尼洛，普拉克索，溴隐亭，培高利特，trihexephendyl 和金刚烷胺；治疗多发性硬化 (MS) 的药剂，诸如 β 干扰素 (例如 Avonex® 和 Rebif®)，Copaxone® 和米托蒽醌；治疗哮喘，诸如沙丁胺醇和 Singulair®；治疗精神分裂症的药剂，诸如再普乐，

维思通，思瑞康和氟哌啶醇；抗炎药，诸如皮质类固醇，TNF 阻滞剂，IL-1 RA，硫唑嘌呤，环磷酰胺和柳氮磺吡啶；免疫调节和免疫抑制剂，诸如环孢素，他克莫司，雷帕霉素，麦考酚酸吗乙酯，干扰素，皮质类固醇，环磷酰胺，硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶；神经营养因子，诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂，MAO 抑制剂，干扰素，抗惊厥药，离子通道阻滞剂，利鲁唑和抗帕金森综合征剂；治疗心血管疾病的药剂，诸如 β -阻滞剂，ACE 抑制剂，利尿药，硝酸酯类，钙通道阻滞剂和他汀类药物；治疗肝病的药剂，诸如皮质类固醇，考来烯胺，干扰素和抗病毒药；治疗血液病的药剂，诸如皮质类固醇，抗白血病药和生长因子；和治疗免疫缺陷性疾患的药剂，诸如 γ -球蛋白。

[0084]存在于本发明组合物中的额外治疗剂的量不超过一般在包含该治疗剂作为唯一药剂的组合物中给予的用量。优选目前披露的组合物中额外治疗剂的用量约为一般存在于包含该药剂作为唯一治疗药剂的组合物中的用量的 50% - 100%。

本发明化合物和组合物的应用

[0085]可以将本发明的化合物或组合物作为单一疗法使用以便通过以有效量对患者给予本发明的化合物或组合物治疗或减轻患者疾病，疾患或病症的严重性，所述的疾病，疾患或病症选自：增殖性病症，心脏病，神经变性病症，精神病，自身免疫疾患，与器官移植相关的疾患，炎症病症，免疫-介导的病症，病毒性疾病或骨病。

[0086]治疗方法可以进一步包括对患者给予额外治疗剂的步骤(联合疗法)，所述的额外治疗剂选自：化疗剂或抗增殖剂，抗炎药，免疫调节或免疫抑制剂，神经营养因子，抗精神病药，治疗心血管疾病的药剂，治疗破坏性骨病的药剂，治疗肝病的药剂，抗病毒药，治疗血液病的药剂，治疗糖尿病的药剂或治疗免疫缺陷性疾患的药剂，其中额外的治疗剂适合于所治疗的疾病并且将额外的治疗剂与本发明的化合物或组合物作为单一剂型或作为多剂型的组成部分与所述化合物或组合物单独给药。

[0087]由此可以通过单一疗法或联合疗法治疗的疾病，疾患或病症包括过敏反应，哮喘，慢性阻塞性肺疾病(COPD)，糖尿病，骨关节炎，类风湿性关节炎，阿尔茨海默病，亨廷顿病，帕金森病，AIDS-相关痴呆，肌萎缩性侧索硬化(AML)，多发性硬化(MS)，精神分裂症，心肌细胞肥大，血管周纤维化，良性前列腺增生症，血管平滑肌细胞增殖，内皮功能障碍，局部缺血/再灌注-诱导的损伤，中风，脱发，癌症，恶性肿瘤，肝肿大，高血压，心血管疾病，心脏扩大，囊性纤维化，再狭窄，银屑病，炎症，高血压，心绞痛，脑血管收缩，外周循环障碍，早产，未足月产，动脉粥样硬化，血管痉挛，脑血管痉挛，冠状血管痉挛，视网膜病，轴突赘疣，青光眼，勃起功能障碍(ED)，AIDS，呼吸道合胞病毒(RSV)感染，骨质疏松症，克罗恩病，结肠炎或雷诺病。

[0088]在某些实施方案中，本发明涉及治疗或减轻癌症严重性的方法。在其它实施方案中，本发明涉及治疗或减轻选自如下的癌症的严重性的方法：脑(神经胶质瘤)，乳腺，结肠，头和颈，肾，肺，肝，黑素瘤，卵巢，胰腺，前列腺，肉瘤或甲状腺。在其它实施方案中，本发明涉及治疗或减轻胰腺，前列腺或卵巢癌严重性的方法。

[0089]本发明提供了抑制生物样品中 JAK 激酶活性的方法，包括使该生物样品接触本发明的化合物或组合物。本文所用的术语“生物样品”意旨活生物体外部的样品并且包括，但不限于细胞培养物或其提取物；获自哺乳动物的活检材料或其提取物；和血液，唾液，尿，粪便，精液，泪液或其它体液或其提取物。抑制生物样品中的激酶活性，特别是 JAK 激酶活性用于各种本领域技术人员公知的目的。这类目的的实例包括，但不限于生物样本储存和生物试验。抑制生物样品中的 JAK 激酶活性不涉及治疗方法，诸如，例如输血或器官移植。

[0090]本发明还提供了抑制患者 JAK 激酶活性的方法，包括对该患者给予本发明的化合物或组合物。在一个实施方案中，本发明包括治疗或减轻患者 JAK-介导的疾患或疾病严重性的方法。本文所用的术语“JAK-介导的疾病”意旨任何疾病或其它有害情况，其中已知 JAK

家族激酶，特别是 JAK-2 或 JAK-3 起作用。这类疾患包括，但不限于免疫应答，诸如过敏性或 I 型超敏反应，哮喘，自身免疫病，诸如移植排斥，移植物抗宿主病，类风湿性关节炎，肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化，神经变性病症，诸如家族性肌萎缩性侧索硬化 (FALS)，和实体恶性肿瘤和恶性血液病，诸如白血病和淋巴瘤。

[0091] 本发明的化合物或组合物还可以用于治疗骨髓增生病。在一个实施方案中，所述的骨髓增生病为真性红细胞增多症，原发性血小板增多或慢性特发性黄瘤病。在另一个实施方案中，所述的骨髓增生病为具有骨髓纤维化的髓样化生，慢性髓细胞性白血病 (CML)，慢性髓性单核细胞白血病，慢性嗜酸性白血病，高嗜酸粒细胞综合征，系统性肥大细胞病，非典型 CML 或青少年骨髓单核细胞白血病。

[0092] 在本发明的某些实施方案中，化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”或“有效剂量”为有效治疗或减轻上述病症中的一种或多种的严重性的用量。可以使用有效治疗或减轻所述病症或疾病严重性的任意用量和任意给药途径按照本发明的方法给予所述的化合物和组合物。所需的确切用量根据受试者与受试者的不同而改变，这取决于受试者的种类，年龄和一般情况，感染的严重性，具体的药剂，其给药方式等。还可以将化合物或组合物与一种或多种如上所述的其它治疗剂共同给药。

[0093] 本发明的化合物或其药物组合物还可以用于涂敷可植入医疗装置，诸如假体，人造瓣膜，血管移植物，支架和导管。例如，血管支架已经用于克服再狭窄(损伤后血管壁再狭窄)。然而，使用支架或其它可植入装置的患者会冒血块形成或血小板活化的风险。可以通过预先用包含本发明化合物的药学上可接受的组合物涂敷装置防止或减轻这些不需要的作用。

[0094] 合适的涂敷材料和涂敷可植入装置的一般制备描述在美国专利 US6,099,562; 5,886,026; 和 5,304,121 中，将这些文献的内容各自引入本文作为参考。涂敷材料一般为生物相容性聚合物材料，诸如水凝胶聚合物，聚甲基二硅氧烷，聚己内酯，聚乙二醇，聚乳酸，

乙烯乙酸乙烯酯及其混合物。可以用氟硅氧烷，多糖类，聚乙二醇，磷脂类或其组合的适当面涂层进一步覆盖涂层，以便将控释特性传递入组合物。用本发明化合物涂敷的可植入装置为本发明的另一个实施方案。还可以将该化合物涂敷在可植入医学装置上，诸如珠或与聚合物或其它分子共同配制，以便提供“药物储库”，由此允许药物在比给予药物水溶液长的时间期限内释放。

本发明化合物的制备

[0095]下列定义描述了本文所用的术语和缩写：

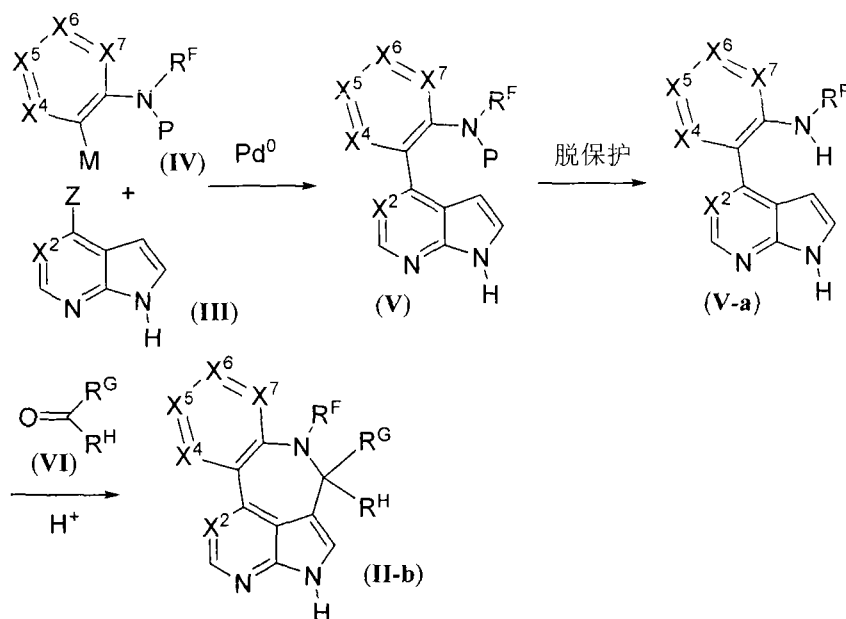
ATP	腺苷三磷酸
Boc	叔丁氧羰基
dba	二亚苺基丙酮
DCM	二氯甲烷
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
dppf	1,1'-双(二苺基磷基)-二茂铁
DTT	二硫苏糖醇
ESMS	电喷雾质谱法
Ether	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
Glu	谷氨酸
HEPES	4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸
HPLC	高效液相色谱法
LC-MS	液相色谱法-质谱法
Me	甲基
MeOH	甲醇
NMP	N-甲基吡咯烷酮
o-tol	邻-甲苺酰基
Ph	苺基

tBu	叔丁基
Tf	三氟磺酰基
TFA	三氟乙酸
Ts	甲苯磺酰基

[0096]一般而言,可以通过本文所述或本领域技术人员已知用于制备类似化合物的方法制备本发明的化合物。提供下列非限制性方案和实施例是为了进一步使本发明典型化。

一般合成操作

[0097]正如方案1中所示,使包含离去基Z(诸如,例如卤素,膦酸酯,甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)的式III的化合物与钯催化剂/配体系统(诸如,例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_4$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{Me})(\text{tBu}_3)]_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{BINAP}$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{P}(\text{o-tol})_3$ (参见Fu和Littke, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41: 4176-4211, 2002; Nicolaou等, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44: 4442-4489, 2005; 或 Hassen等, *Chemical Reviews* 102(5): 1359-1469, 2002)在有碱和式IV的化合物存在下反应,其中M为 $-\text{B}(\text{O 烷基})_2$ 或 $-\text{B}(\text{OH})_2$ (Suzuki反应); $-\text{Mg}-\text{Hal}$ (Kumada反应); $-\text{Zn}-\text{Hal}$ (Negishi反应); $-\text{Sn}(\text{烷基})_3$ (Stille反应); $-\text{Si}(\text{烷基})_3$ (Hiyama反应); $-\text{Cu}-\text{Hal}$; $-\text{ZrCp}_2\text{Cl}$; 或 $-\text{AlMe}_2$; 且P为氮保护基,得到式V的化合物,其中 X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 和 R^F 可以如本文其它部分中所示定义。

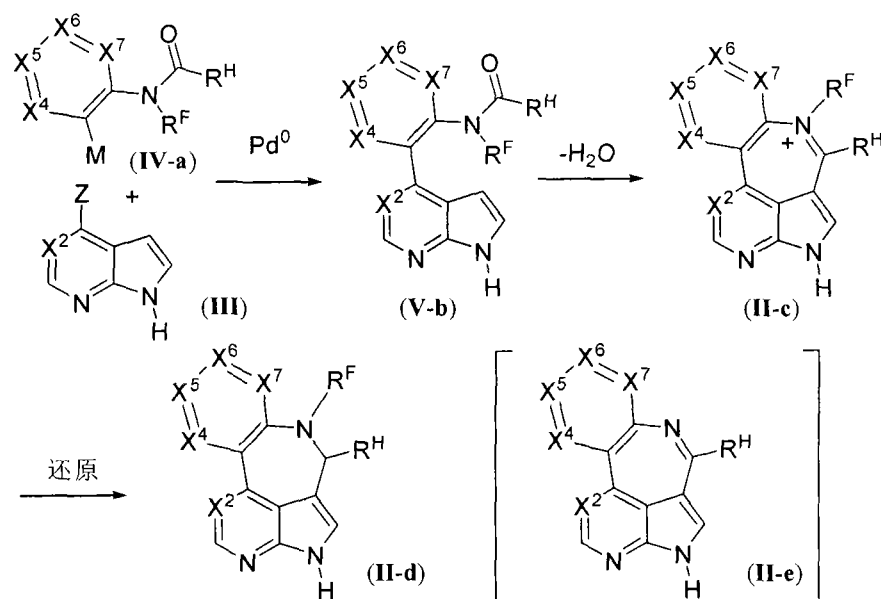


方案 1

[0098]通过必需的脱保护条件除去保护基 P，例如，可以为乙酸酯或 Boc 基团，并且使所得式 V-a 的化合物与式 VI 的化合物在酸性条件下反应，其中 R^G 和 R^H 如本文其它并非中所定义，从而得到式 II-b 的化合物。所用的酸可以为无机酸，诸如，例如盐酸或硫酸；有机酸，诸如，例如乙酸或三氟乙酸；或路易斯酸，诸如，例如三氟化硼。一般而言，任选在微波照射下加热该反应混合物以便影响环化。如果需要，可以任选在微波照射下和有空气氧或另一种氧化剂存在下进一步加热该反应混合物而得到化合物，其中 R^F ， R^G 和它们之间的碳和氮原子构成碳-氮双键。

[0099]用于制备式 II-b 的化合物，其中 R^G 为氢(例如式 II-d 的化合物)或式 II-e 的化合物的可选择操作如方案 2 中所示。如上述对偶联式 IV 的化合物与式 III 的化合物所述使式 IV-a 的化合物与式 III 的化合物偶联。使所得式 V-b 的化合物接触脱水条件而得到式 II-c 的化合物，其中 X^2 ， X^4 ， X^5 ， X^6 ， X^7 ， R^F 和 R^H 可以如本文其它部分中所定义。用于该反应的合适的试剂包括，例如磷酰氯，亚硫酰氯，三溴化磷，五氧化二磷或用于进行 Bischler-Napieralski-类反应的任意其它合适的试剂(例如，参见 Schmutz 等, *Helv. Chem. Acta* 50: 245, 1967 或 Whaley 和 Govindachari, *Org. React.* 6: 74, 1951)。一般

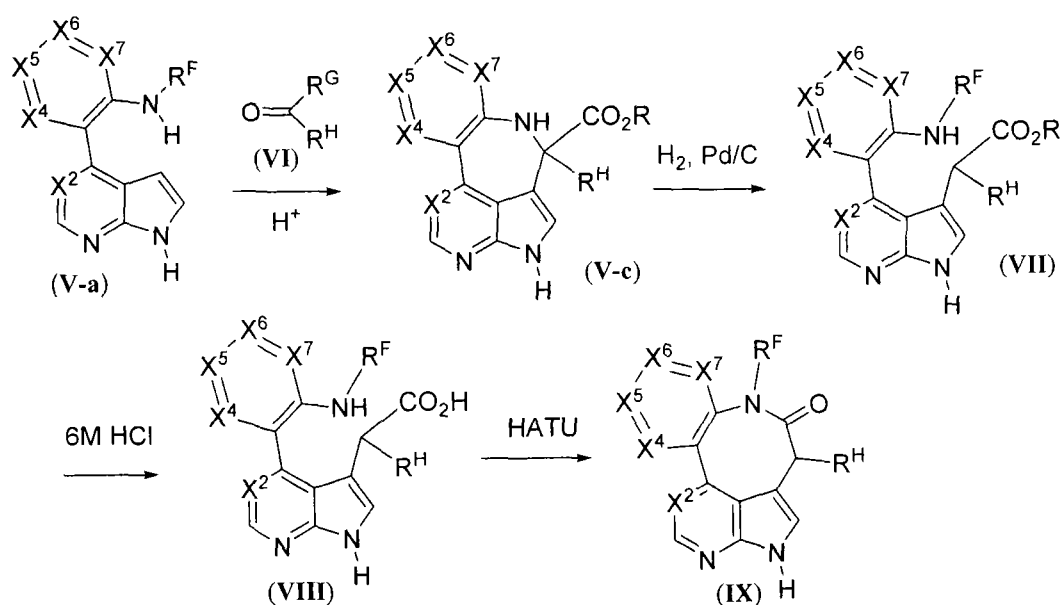
而言, 加热该反应混合物以便影响环化。然后将式 II-c 的化合物还原成式 II-d 的化合物。合适的还原剂包括氢化物还原剂, 诸如, 例如硼氢化钠。手性硼氢化物试剂也可以用于影响具有 R^H 的碳的手性。可选择地, 当 R^F 为氢时, 可以忽略还原步骤, 由此得到式 II-e 的化合物。



方案 2

[00100] 当方案 1 中的式 VI 的化合物为 α -酮基酯并且使其与式 V-a 的化合物反应时, 产物为 V-c 的化合物, 其中 R^G 为 $-C(=O)OR$ (R 如本文其它部分所示定义)。可以通过还原, 诸如, 例如通过氢化使式 V-c 化合物的 7-元环开放而得到式 VII 的化合物。将酯水解成式 VIII 的羧酸并且通过使该羧酸与胺缩合闭环得到式 IX 的化合物。可以使用本领域技术人员公知的常规缩合试剂进行这类闭环, 包括, 例如 1-苯并三唑-1-基氧基-双(吡咯烷)脲鎓六氟磷酸盐 (BBC), 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU), 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-双(四亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐 (HAPyU), 0-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HBTU), 1,3-二异丙基碳二亚胺 (DIC), 1-乙基-3-(3'-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐, (EDCI) 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-三(二甲氨基)脲鎓六氟磷酸盐

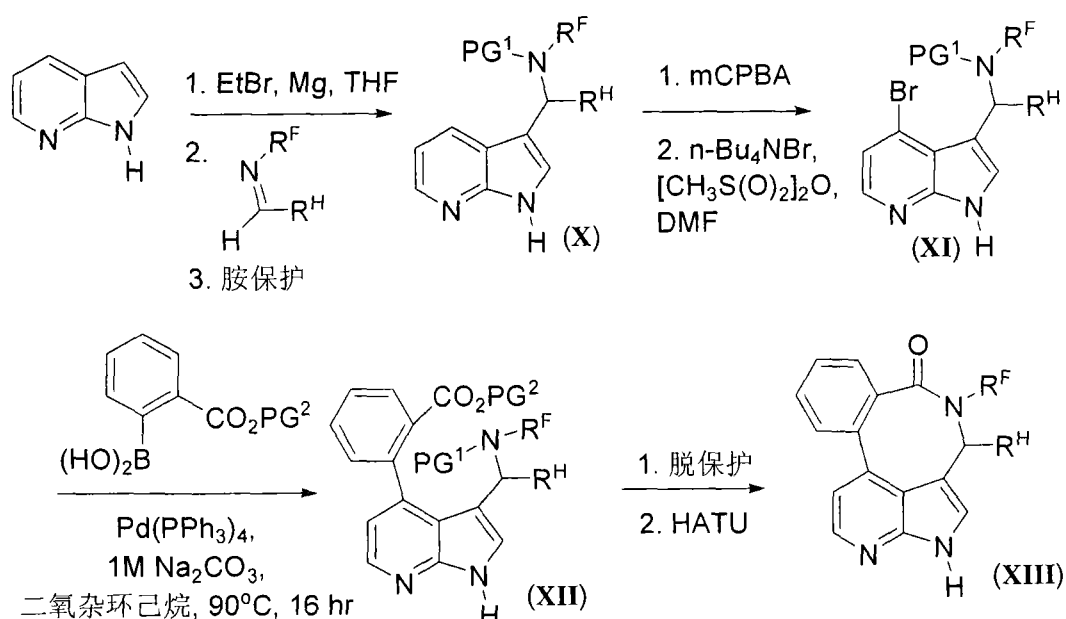
(AOP), 1-苯并三唑基氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP), 7-偶氮苯并三唑基氧基三(吡咯烷)磷鎓六氟磷酸盐(PyABOP)和 1-苯并三唑基氧基三(吡咯烷)磷鎓六氟磷酸盐(PyBOP)。当 R^F 为氢时, 可以通过形成三氟甲磺酸亚氨酯(通过用三氟甲磺酸酐和碱处理)并且在催化金属化反应, 诸如上述方案 1 中所述中使用该中间体进一步精制式 IX 的化合物, 从而得到式 I-a 的化合物, 其中 W 为 $-NHC(=X)-$, 其中 X 为[氢, R]。



方案 3

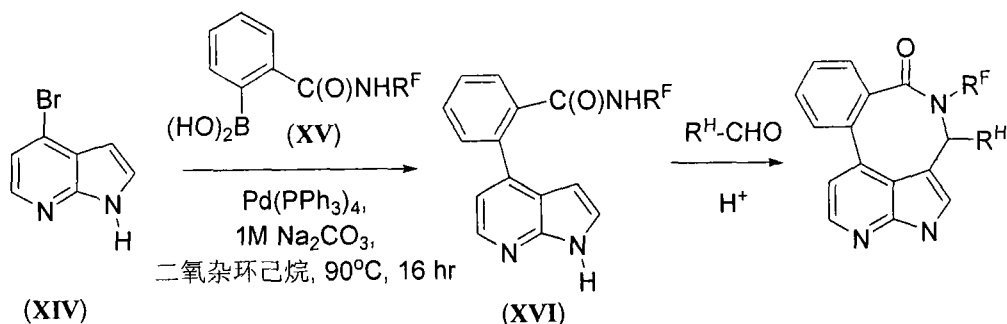
[00101]可以如方案 4 中所示制备式 IX 化合物的异构体, 其中酰胺键具有相反方向。使 1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶金属化, 随后与适当取代的亚胺反应形成式 X 的化合物, 其中 R^F 为合适的胺保护基, 诸如, 例如 4-甲氧基苄基或三氟甲基磺酰基。任选 R^F 如对式 I-a 的化合物所定义, 并且随后用保护基 PG^1 保护胺。使式 X 的化合物与间-氯过苯甲酸(mCPBA)或另一种合适的氧化剂反应而生成 N-氧化物中间体。随后使该中间体与溴化四甲基铵和甲磺酰基酸酐反应而生成式 XI 的化合物, 然后用包含 α 羧酸的苯基硼酸类似物(用合适的羧酸保护基 PG^2 保护)处理, 而得到式 XII 的化合物。制备芳基和烯基硼酸类似物的方法及其在随后偶联反应中的应用描述在美国专利 US 6, 939, 985 和

6,559,310 和美国专利申请 US20040133028 中。使羧酸和胺保护基脱保护,随后形成酰胺键,诸如,例如上述方案 3 中所述,生成式 XIII 的化合物。当 R^F 为氢时,可以通过形成三氟甲磺酸亚氨酯并且在催化金属化反应,诸如上述方案 1 中所述中使用该中间体进一步精制式 IX 的化合物,从而得到式 I-a 的化合物,其中 W 为 $-C(=X)NH-$,其中 X 为[氢,R]。



方案 4

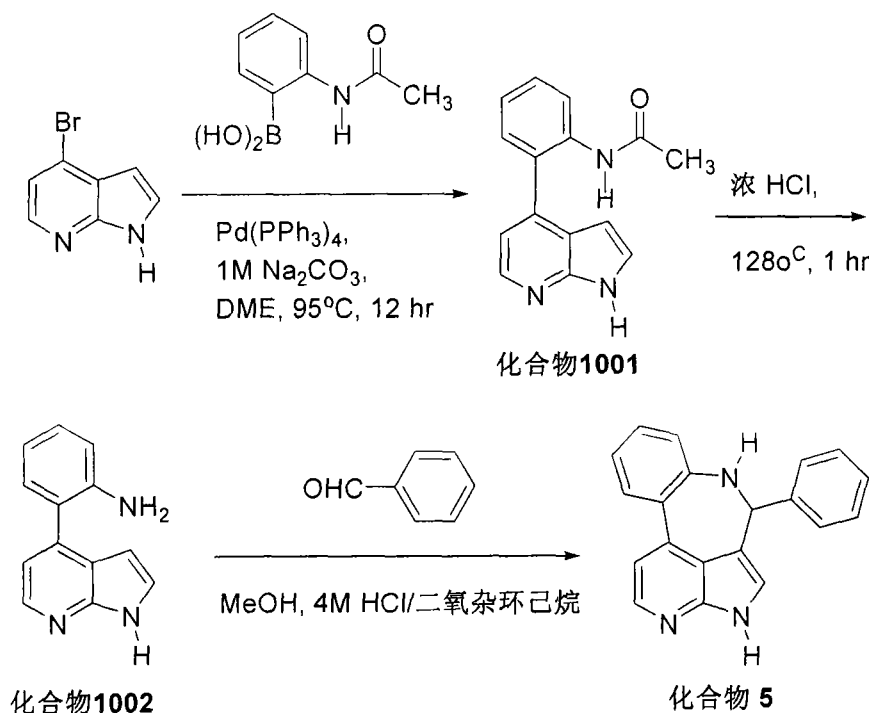
[00102]可选择地,如方案 5 中所示,可以使式 XIV 的化合物与式 XV 的化合物在钯催化的金属化反应中反应而得到式 XVI 的化合物。随后使该中间体与醛,诸如,例如 R^H-CHO 在酸性条件下反应而得到式 XIII 的化合物。按照这类方式制备化合物 126, 127 和 129。



方案 5

实施例 1. 化合物 5 的合成

[00103]如方案 6 中所示, 在 DME (20mL) 中混合 4-溴-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (1.01g), 2-乙酰氨基苯基硼酸 (1.63g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.345mg) 和 1M Na_2CO_3 (8mL) 并且在 95°C 下加热过夜。冷却该反应体系并且加入水 (60mL)。用二氯甲烷 (3X) 萃取并且浓缩合并的有机萃取物而得到 N-(2-(1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-4-基) 苯基) 乙酰胺 (化合物 1001), 用浓盐酸 (20mL) 和甲苯 (1mL) 处理并且在 128°C 下加热 30min。蒸发挥发性物质得到残余物, 向其中加入饱和碳酸氢钠。用二氯甲烷 (3X) 萃取所得混合物。浓缩有机物并且通过硅胶色谱法纯化残余物 (50 - 80 % EtOAc/己烷) 而得到 2-(1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-4-基) 苯胺 (化合物 1002, 1.07g)。向在甲醇 (1mL) 中的化合物 1002 (14mg) 中加入 4N HCl-二氧杂环己烷 (0.05mL) 和苯甲醛 (16mg)。封盖该反应混合物并且在 90°C 下加热 1h。通过蒸发除去约 75 % 的甲醇, 随后添加乙醚 (5mL)。过滤所得固体并且用乙醚 (2X) 洗涤而得到化合物 5, 为盐酸盐 (22.5mg)。



方案 6

[00104]通过改变醛并且使用与化合物 5 的合成类似的操作由化合物 1002 制备化合物 1, 6-22, 24-43, 45-46, 60, 64-80, 86-89, 91, 104-108, 110-112, 114 和 119-124 和 128(参见表 1 的化合物结构)。

[00105]通过用回流的 6M HCl 将化合物 8 处理 1 小时获得化合物 23。

[00106]通过用 10% Pd/C 氢化化合物 89 获得化合物 90。

[00107]在制备化合物 43 的过程中, 还通过 HPLC 纯化获得化合物 44。

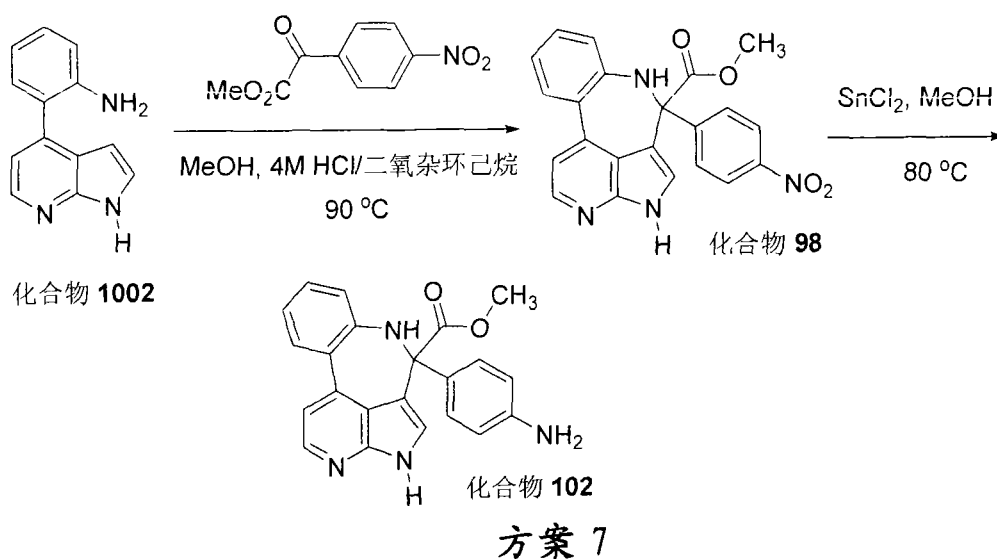
[00108]通过在回流的乙醇中用 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 处理化合物 83 4 小时获得化合物 93。

[00109]通过在 90°C 下甲醇/4M HCl-二氧杂环己烷中使化合物 1002 与 2-乙氧基四氢吡喃反应获得化合物 58。当在 120°C 下的微波中使相同成分反应 20 分钟时, 获得化合物 59。在类似的微波操作中用 2-乙氧基四氢呋喃取代 2-乙氧基四氢吡喃得到化合物 60。

[00110]通过在 90°C 下将在甲醇中的化合物 46 加热 3 天获得化合物 63。

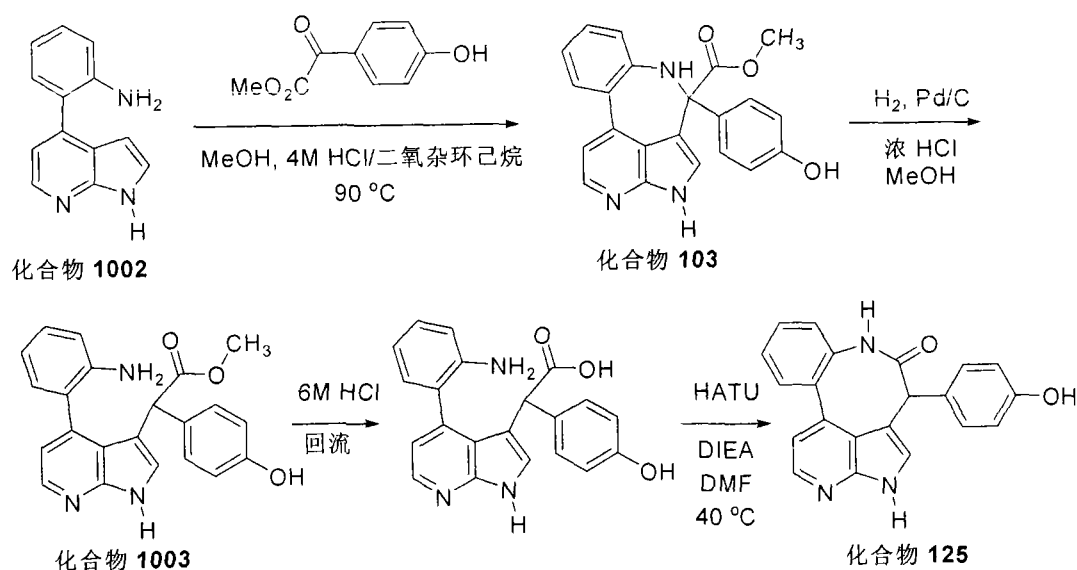
实施例 2. 化合物的合成 102

[00111]如方案 7 中所示, 彼此混合化合物 1002 (66mg), 4-硝基苯基乙醛酸 (135mg), 4M HCl-二氧杂环己烷 (0.4mL) 和甲醇 (4mL) 并且在 90°C 下加热过夜。在冷却后, 添加乙醚并且过滤, 得到化合物 98, 为固体 (106mg)。向在 3mL 甲醇中的化合物 98 (64mg) 中加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.3g)。在 80°C 下加热 1 小时, 随后冷却后, 通过 Celite™ 过滤该反应混合物并且浓缩而在通过硅胶色谱法纯化后得到化合物 102。



实施例 3. 化合物 125 的合成

[00112]如方案 8 中所示,彼此混合化合物 1002 (58mg), 4-硝基苯基乙醛酸 (69mg), 4M HCl-二氧杂环己烷 (0.4mL) 和甲醇 (4mL) 并且在 90°C 下加热过夜。在冷却后, 添加乙醚并且过滤, 得到化合物 103 (0.11g), 为黄色固体。向化合物 103 (24.4mg), 甲醇 (2mL) 和 2 滴浓盐酸中加入 10% Pd/C (8mg)。在氢气气囊中就所得悬浮液搅拌 24 小时。通过 Celite™ 过滤并且在真空中蒸发浓缩而得到化合物 1003 (25mg)。在 6M 盐酸中将化合物 1003 (20mg) 回流 6 小时。在真空中蒸发得到中间体羧酸, 将其溶于 DMF (2mL), 随后添加 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU) (40mg) 和二异丙基乙胺 (DIEA, 0.02mL)。在 40°C 下将所得混合物搅拌过夜, 随后加入水 (20mL) 和 TFA (0.1mL)。用乙酸乙酯 (3X) 萃取粗产物, 用 Na₂SO₄ 干燥, 在真空中浓缩并且通过 HPLC 纯化而得到化合物 125。

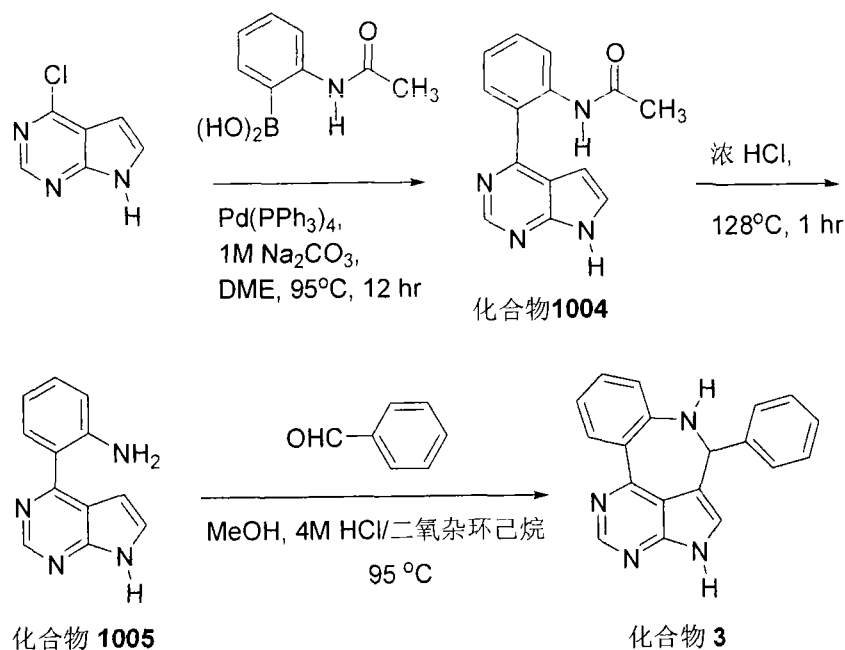


方案 8

实施例 4. 化合物 3 的合成

[00113]如方案 9 中所示, 在 DME (20mL) 中混合 4-氯-7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶 (1.02g, mmol), 2-乙酰氨基苯基硼酸 (1.80g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.4g) 和 1M Na_2CO_3 (8mL) 并且在 95°C 下加热过夜。冷却该反应体系并且在真空中除去溶剂, 随后加入水 (60mL)。用二氯甲烷 (3X) 萃取并且浓缩合并的有机萃取物, 在硅胶色谱后得到 N-(2-(7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶-4-基) 苯基) 乙酰胺 (化合物 1004), 随后用浓盐酸 (20mL) 和甲苯 (1mL) 处理。将所得混合物在 128°C 下加热 30min。蒸发挥发性物质得到固体, 向其中加入饱和碳酸氢钠。用 5% MeOH/DCM (3X) 萃取并且在减压下浓缩得到残余物, 向其中加入乙醚。过滤所得固体并且用乙醚 (2X) 洗涤而得到 2-(7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶-4-基) 苯胺 (化合物 1005), 为黄色固体 (1.17g)。

[00114]在 95°C 下加热化合物 1005 (10mg), 苯甲醛 (20mg), 4M HCl-二氧杂环己烷 (0.1mL) 和甲醇 (1mL) 的混合物并且通过 LC-MS 监测反应进程。当判断反应完成时, 浓缩该反应混合物并且加入乙醚。过滤出并且获得化合物 3, 为 HCl 盐。



方案 9

[00115]通过改变醛并且使用与化合物 3 的合成类似的操作由化合物 1005 制备化合物 2, 4, 49-50, 55-56, 81-85, 115-116 和 118 (参见表 1 的化合物结构)。在化合物 116 的纯化过程中将化合物 117 分离为副产物。

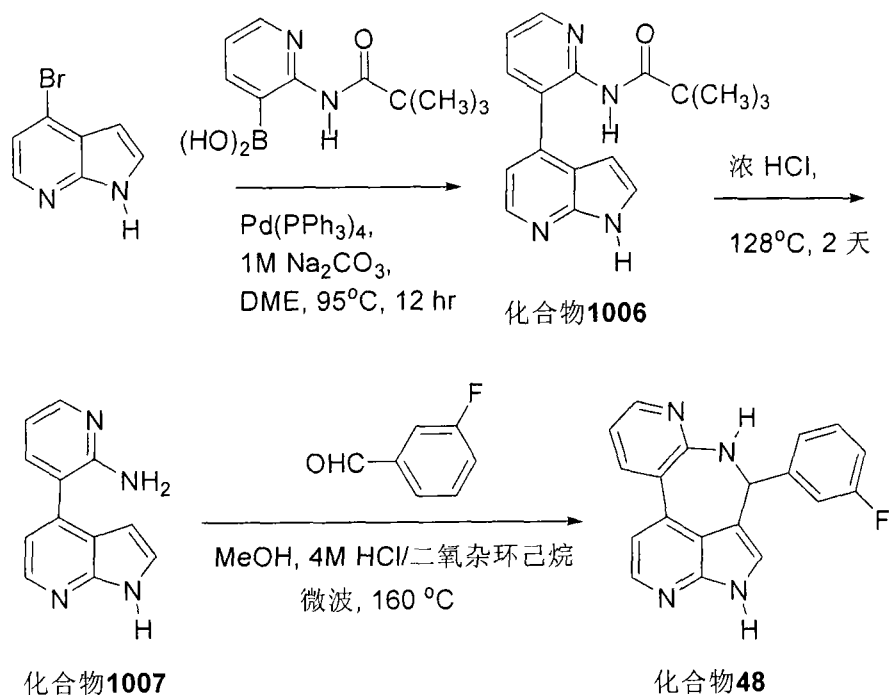
[00116]通过在 140°C 下和微波照射中使化合物 1005 (10.5mg), 4-羟基苯甲醛 (15mg) 和 TFA (1mL) 反应 20 分钟制备化合物 92。通过在真空中除去溶剂分离粗产物, 随后进行 HPLC 纯化。

实施例 5. 化合物 48 的合成

[00117]如方案 10 中所示, 在 DME (3mL) 中混合 4-溴-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 (0.11g, mmol), 2, 2-二甲基-N-[3-(4, 4, 5, 5-四甲基-[1, 3, 2] 二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶-2-基]-丙酰胺 (0.304g), Pd (PPh₃)₄ (0.04mg) 和 1M Na₂CO₃ (0.8mL) 并且在 95°C 下加热过夜。冷却该反应体系并且加入水 (20mL)。用二氯甲烷 (3X) 萃取并且浓缩合并的有机萃取物, 在硅胶色谱 (1:1 乙酸乙酯/己烷) 后得到化合物 1006, 随后用回流的浓盐酸 (10mL) 处理 2 天。在真空中取出液体, 向其中加入饱和碳酸氢钠。用二氯甲烷 (3X) 萃取并且在减压下浓缩而得到残余物,

向其中加入乙醚。过滤得到化合物 1007 (48mg)。

[00118] 在 160°C 下和微波照射中将化合物 1007 (10mg), 3-氟苯甲醛 (20mg), 4M HCl-二氧杂环己烷 (0.1mL) 和甲醇 (1mL) 的混合物加热 40 分钟。在真空中浓缩该反应混合物并且加入乙醚。过滤出化合物 48 且随后通过 HPLC 纯化。



方案 10

[00119] 通过改变醛并且使用与化合物 48 的合成类似的操作由化合物 758545 制备化合物 47, 95 和 97 (参见表 1 的化合物结构)。在纯化化合物 97 的过程中将化合物 96 分离为副产物。

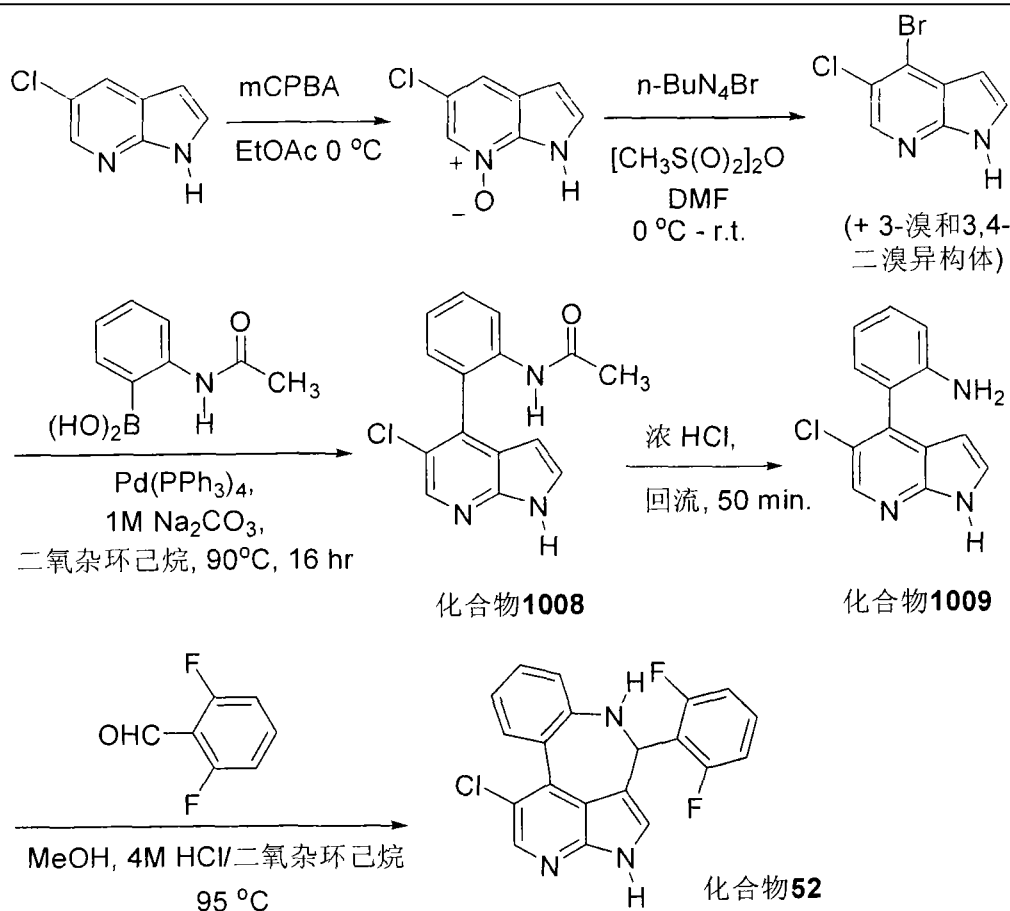
实施例 6. 化合物 52 的合成

[00120] 如方案 11 中所示, 在 0°C 下将 mCPBA (4.75g) 加入到 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (3.00g) 在乙酸乙酯 (20mL) 中的溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 12 小时并且在真空中除去溶剂而得到残余物, 向其中加入 30% 碳酸钾水溶液。用 10% MeOH/DCM (5X) 萃取并且蒸发得到粗的 N-氧化物, 将其直接用于下一步反应。

[00121]向在 0°C 下 DMF 中的 N-氧化物 (10mL) 中加入溴化四甲基铵 (1.00g) 和甲磺酰基酸酐 (1.5g)。将该反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟并且使其在 2 小时内达到室温。加入水 (40mL)，随后用二氯甲烷 (3X) 萃取并且在真空中浓缩合并的有机层。进行硅胶色谱 (0 - 40 % EtOAc/DCM) 得到 4-溴-5-氯-1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶，其污染有相应的 3-溴和 3, 4-二溴化合物。

[00122]向溴化物 (0.128g) 在 1, 4-二氧杂环己烷 (4mL) 中的混合物中加入 2-乙酰氨基苯基硼酸 (0.20g)，PdCl₂dppf₂ (0.04mg) 和磷酸钾 (0.47g)。将该反应混合物在 90°C 下加热过夜。冷却该反应混合物并且加入水 (20mL)。用二氯甲烷 (3X) 萃取并且浓缩合并的有机萃取物得到 3-和 4-区域异构体混合物，通过硅胶色谱法分离 (0 - 100 % EtOAc/己烷) 而得到 4-异构体 (化合物 1008, 26mg)，为纯的化合物。在浓盐酸中将化合物 1008 回流 50min。在真空中浓缩该反应混合物而得到化合物 1009。

[00123]将化合物 1009 (6mg) 与 2, 6-二氟苯甲醛 (20mg) 在甲醇和 4N HCl-二氧杂环己烷 (0.1mL) 中混合。在 95°C 下加热所得溶液并且通过 LC-MS 监测反应进程。当判断反应完成时，在真空中浓缩该混合物并且加入乙醚。分离化合物 52，为 HCl 盐。

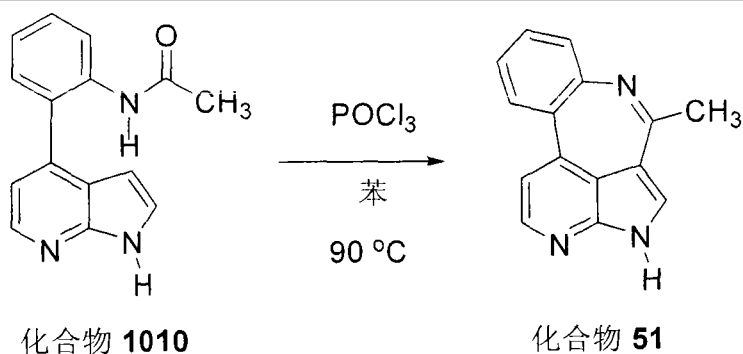


方案 11

[00124]通过改变醛并且使用与化合物 52 的合成类似的操作由化合物 1009 制备化合物 53 和 54 (参见表 1 的化合物结构)。

实施例 7. 化合物 51 的合成

[00125]如方案 12 中所示, 将化合物 1010 (19mg) 在苯和 POCl_3 (0.2mL) 中的溶液在 90°C 下加热 2 小时。再加入 POCl_3 (0.2mL) 并且再进行持续加热 2 小时。蒸发, 添加饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷 (3X) 萃取并且进行硅胶色谱 (EtOAc) 而得到化合物 51 (7.3mg)。



方案 12

分析表征

[00126]将本发明选择的化合物的光谱数据列在表 2 中。除非另作陈述，否则在 500MHz 取 ¹H-NMR 光谱。

表 2

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
1	342.90	(甲醇-d ₄) 8.40 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.31-7.27 (m, 5H), 4.99 (dd, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.51 (dd, 1H)
2	343.20	(甲醇-d ₄) 8.90 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.12-6.98 (m, 5H), 6.25 (dd, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.28 (d, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H)
3	299.20	(甲醇-d ₄) 8.93 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.15 (m, 3H)
4	291.20	(甲醇-d ₄) 9.11 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H)
5	297.90	(甲醇-d ₄) 8.59 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.37-7.33 (m, 8H), 6.18 (s, 1H)
6	278.20	(甲醇-d ₄) 8.33 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 3.64 (s, 1H), 0.89 (s, 9H)
7	315.90	(甲醇-d ₄) 8.46 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.33-7.16 (m, 5H), 7.00 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.66 (s, 1H)
8	294.20	(甲醇-d ₄) 8.35 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 5.37 (s, 1H),

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
		4.04 (q, 2H), 1.08 (t, 3H)
9	328.20	(甲醇-d ₄) 8.60 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.53-7.31 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)
10	304.30	(甲醇-d ₄) 8.36-7.30 (m, 7H), 4.39 (m, 1H), 2.08-0.97 (m, 11H)
11	316.20	(甲醇-d ₄) 8.49-6.99 (m, 11 H), 5.93 (s, 1H), 3.66 (s, 1H)
12	316.20	(甲醇-d ₄) 8.56-7.07 (m, 11 H), 6.13 (s, 1H), 3.66 (s, 1H)
13	222.20	(甲醇-d ₄) 8.49 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.73 (s, 2H)
14	250.10	(甲醇-d ₄) 8.82 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 4.91 (dd, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.08 (t, 3H)
15	278.20	(甲醇-d ₄) 8.52 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.92 (d, 3H)
16	264.20	(甲醇-d ₄) 8.37-7.26 (m, 6H), 4.34 (dd, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 0.86 (d, 3H)
17	332.00	(甲醇-d ₄) 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 6.12 (s, 1H)
18	334.00	(甲醇-d ₄) 8.49 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.21 (s, 1H)
19	366.10	(甲醇-d ₄) 8.49 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.86 (s, 1H)
20	314.20	(甲醇-d ₄) 8.62-6.61 (m, 10 H), 6.49 (s, 1H)
21	375.90	(甲醇-d ₄) 8.42-6.95 (m, 10 H), 6.07 (s, 1H)
22	342.20	(甲醇-d ₄) 8.45-6.74 (m, 10 H), 5.94 (s, 2 H), 5.75 (s, 1H)
23	266.20	(甲醇-d ₄) 8.41-7.21 (m, 7H), 5.41 (s, 1 H)
24	312.20	(甲醇-d ₄) 8.32 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29-7.21 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.86 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H)
25	334.20	(甲醇-d ₄) 8.41 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.34 (dd,

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
		1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H)
26	334.20	(甲醇-d ₄) 8.40 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.01 (s, 1H)
27	334.20	(甲醇-d ₄) 8.40 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.03 (s, 1H)
28	334.20	(甲醇-d ₄) 8.39 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.82 (m, 3H), 5.75 (s, 1H)
29	352.10	(甲醇-d ₄) 8.40 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.04 (s, 1H)
30	352.10	(甲醇-d ₄) 8.39 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.06 (s, 1H)
31	352.10	(甲醇-d ₄) 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.71 (ddd, 1H), 6.00 (s, 1H)
32	350.10	(甲醇-d ₄) 8.41 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.86 (ddd, 1H), 6.08 (s, 1H)
33	350.10	(甲醇-d ₄) 8.39 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.18 (s, 1H)
34	384.10	(甲醇-d ₄) 8.40 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.74-7.50 (m, 4H), 7.27 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.83 (s, 1H)
35	343.20	(甲醇-d ₄) 8.43 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.16 (s, 1H)
36	316.80	(甲醇-d ₄) 8.39 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.01 (s, 1H)
37	298.90	(甲醇-d ₄) 8.59 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H),

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
		7.16 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.06 (s, 1H)
38	299.20	(甲醇-d ₄) 8.60 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.96 (s, 1H)
39	350.10	(甲醇-d ₄) 8.39 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.72 (s, 1H)
40	332.20	(甲醇-d ₄) 8.39 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.64-7.55 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.27 (s, 2 H), 7.17 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.70 (s, 1H)
41	366.00	(甲醇-d ₄) 8.42 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.17 (s, 1H)
42	366.00	(甲醇-d ₄) 8.38 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.66-7.50 (m, 2 H), 7.44 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.36 (s, 1H)
43	299.20	(甲醇-d ₄) 8.61 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.05 (s, 1H)
44	297.20	(甲醇-d ₄) 8.88 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.37 (dd, 1H)
45	346.20	(甲醇-d ₄) 8.48 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.98 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.05 (m, 3 H), 5.89 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)
46	348.20	(甲醇-d ₄) 8.45 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.96 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H); Lot 3: (d ₄ -MeOH) 6.24 (1H, s), 6.60 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 6.95 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.41 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.52 (1H, d)
47	335.20	(甲醇-d ₄) 8.92 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (dd, 2H), 6.38 (s, 1H)
48	317.20	(甲醇-d ₄) 8.83 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.35-7.26 (m, 2 H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (d, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 5.96 (s, 1H)

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
49	335.20	(CDCl ₃) 10.41 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.97 (dd, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.04 (s, 1H)
50	317.20	(甲醇-d ₄) 9.06 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 3 H), 7.03 (d, 1H)
51	234.20	(甲醇-d ₄ , 对于游离碱) 8.13 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 4 H), 2.47 (s, 3H)
52	368.10	(甲醇-d ₄) 8.55 (s, 1H), 8.54 (d, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.68-7.56 (mn, 3 H), 7.20 (dd, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 6.28 (s, 1 H)
53	382.00	(甲醇-d ₄) 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.46 (dd, 1H), 7.31-7.22 (m, 2 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.81-6.56 (m, 2H), 6.31 (s, 1 H)
54	386.10	(甲醇-d ₄) 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (m, 2 H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.0 (s, 1 H)
55	349.20	(甲醇-d ₄) 8.94 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.04 (s, 1H)
56	353.10	(CDCl ₃) 9.60 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.75 (dd, 1H), 7.37-6.81 (m, 6H), 6.05 (s, 1H), 4.49 (s, 1H)
57	349.20	(甲醇-d ₄) 8.45 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.02 (s, 1H)
58	292.30	(甲醇-d ₄) 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)
59	294.30	(甲醇-d ₄) 8.33 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.62 (dd, 1H), 3.52 (t, 2 H), 1.76-1.48 (m, 6 H)
60	280.30	(甲醇-d ₄) 8.33 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.65 (dd, 1H), 3.56 (t, 2 H), 1.82-1.64 (m, 4 H)
61	348.20	
62	348.20	
63	346.20	(甲醇-d ₄) 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d,

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
		1H), 7.56(d, 1H), 7.48(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.11(s, 1H), 6.99(d, 1H)
64	360.20	(甲醇-d ₄) 8.39(d, 1H), 8.14(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.35-6.41(m, 5 H), 5.61(s, 1H), 3.66(s, 3H)
65	314.20	(甲醇-d ₄) 8.59(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.38(s, 1H), 7.37(d, 1H), 7.17(d, 2H), 6.78(d, 2H), 6.13, (s, 1H)
66	330.20	(甲醇-d ₄) 8.42(d, 1H), 8.16(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.23(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.77-6.69(m, 3H), 5.65(s, 1H)
67	382.00	(甲醇-d ₄) 8.39(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.22-7.10(m, 3 H), 7.17(s, 2H), 5.61(s, 1H)
68	362.20	(甲醇-d ₄) 8.43(d, 1H), 8.16(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 7.20(s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.60(d, 1H), 5.73(s, 1H), 3.77(s, 3H)
69	330.20	(甲醇-d ₄) 8.61(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.07(d, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 7.52(dd, 1H), 6.80(d, 1H), 6.50(dd, 1H), 6.48(s, 1H), 6.21(br s, 1H)
70	378.10	(甲醇-d ₄) 8.41(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.22(s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.66(d, 1H), 6.34(d, 1H), 6.10(s, 1H), 3.83(s, 3H)
71	359.10	(甲醇-d ₄) 8.44(d, 1H), 8.10(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.40(s, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.18(dd, 1H), 6.92(d, 1H), 6.72(dd, 1H), 6.46(s, 1H), 6.28(d, 1H)
72	330.20	(甲醇-d ₄) 8.61(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.50(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.62(d, 1H), 6.43(s, 1H), 6.10(s, 1H)
73	344.20	(甲醇-d ₄) 8.57(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.58(m, 2H), 7.38(d, 1H), 7.36(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.77(m, 2H), 6.07(s, 1H), 3.77(s, 3H)
74	348.20	(甲醇-d ₄) 8.50(d, 1H), 8.20(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.26(m, 3H), 7.09(d, 1H), 6.88(d, 1H), 5.88(s, 1H)
75	440.10	(甲醇-d ₄) 8.51(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 7.26(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.80(d, 1H), 5.88(s, 1H)
76	422.10	(甲醇-d ₄) 8.40(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.90(d, 1H),

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
		7.66-7.07 (m, 4 H), 7.04 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.56 (s, 3H)
77	392.00	(甲醇-d ₄) 8.38 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66-7.10 (m, 6 H), 6.85 (d, 1H), 5.60 (s, 1H)
78	469.90	(甲醇-d ₄) 8.38 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66-7.10 (m, 5 H), 6.85 (d, 1H), 5.60 (s, 1H)
79	342.20	(甲醇-d ₄) 8.41 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.66-6.91 (m, H), 5.61 (s, 1H), 2.18 (s, 6H)
80	332.30	(甲醇-d ₄) 8.40 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53-7.09 (m, 5 H), 6.53 (s, 1H)
81	349.20	(甲醇-d ₄) 8.92 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.62 (s, 1H)
82	393.00	(甲醇-d ₄) 8.80 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.43 (s, 1H)
83	329.20	(甲醇-d ₄) 8.88 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.49 (s, 1H), 2.10 (s, 3H)
84	345.20	(甲醇-d ₄) 8.92 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H)
85	375.20	(甲醇-d ₄) 8.92 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 3.75 (s, 6H)
86	342.70	(甲醇-d ₄) 8.43 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.93 (s, 1H)
87	356.10	(甲醇-d ₄) 8.43 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)
88	342.20	(D ₂ O) 8.46 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.95 (s, 1H)
89	438.90	(甲醇-d ₄) 8.44-7.25 (m, 12 H), 5.07 (s, 2H), 4.60 和 4.51 (2 br s, 1H), 4.14 和 4.03 (2d, 2H), 2.75-1.28 (m, 7H)
90	305.30	(甲醇-d ₄) 8.31 (br s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.31 (br s, 1H),

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
		3.38 (dd, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.21 (d, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)
91	355.20	(CDCl ₃) 8.73 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.05 (d, 3H)
92	313.20	(甲醇-d ₄) 8.90 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.10 (d, 2H)
93	313.20	(甲醇-d ₄) 8.25 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (s, 1H)
94	310.80	(甲醇-d ₄) 8.31 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H)
95	362.80	(甲醇-d ₄) 8.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.41 (s, 3H)
96	328.80	(甲醇-d ₄) 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.39 (s, 3H)
97	314.80	(甲醇-d ₄) 8.94 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=5.5, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (d, J=Hz, 2H), 5.80 (s, 1H)
98	400.80	(甲醇-d ₄) 8.42 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)
99	371.50	(CDCl ₃) 8.82 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.71 (s, 3H)
100	429.50	(甲醇-d ₄) 8.48 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.10 (s, 3H),

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
		3.73(s, 3 H)
101	487.50	(甲醇-d ₄) 8.50-7.04(m, 11 H), 5.68(s, 1 H), 4.14(s, 3 H), 4.08(s, 3 H), 3.67(s, 3 H)
102	370.90	(CDCl ₃) 9.58(s, 1 H), 8.29(d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.78(d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.33(d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.12(t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.02(s, 1 H), 6.98(d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.84(d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.46(d, J=8.5 Hz, 2 H), 5.29(s, 1 H), 3.70(d, J=4.0 Hz, H), 3.66(s, 3 H), 3.55(br s, 2H)
103	372.50	(甲醇-d ₄) 8.37(d, J=6.6 Hz, H), 8.02(d, J=8.1 Hz, H), 7.88(d, J=6.7 Hz, H), 7.40(dd, J=7.6 Hz, 1H), 7.26(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.16(dd, J=7.9 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.06(dd, J=1.9, 6.8 Hz, 2 H), 6.71(d, J=6.8 Hz, 2 H), 3.70(s, 3 H)
104	382.40	(甲醇-d ₄) 8.39(d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.12 - 8.11(m, 1 H), 7.87(d, J=6.5 Hz, 1 H), 7.45(d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.39(dd, J=6.6 和 1.2 Hz, 1 H), 7.31(dd, J=2.1, 8.5 Hz, 1 H), 7.22(ddd, J=8, 8 和 0.9 Hz, 1 H), 7.13(dd, J=0.9, 8.1 Hz, 1 H), 7.05(s, 1 H), 6.90(d, J=8.5 Hz, 1 H), 5.65(s, 1 H)
105	332.40	(甲醇-d ₄) 8.58(d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.26(dd, J=3.4, 6.0 Hz, 1 H), 8.08(d, J=6.5 Hz, 1 H), 7.55(m, 2 H), 7.42(s, 1 H), 7.35(dd, J=3.4, 5.9 Hz, 1 H), 7.04(dd, J=1.9, 11.7 Hz, 1 H), 6.97(d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.89(dd, J=7.9 和 7.9Hz, H), 6.12(s, 1 H)
106	350.40	(甲醇-d ₄) 8.41(d, J=6.5 Hz, 1 H), 8.12(d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.92(d, J=6.5 Hz, 1 H), 7.41(dd, J=8 和 8 Hz, 1 H), 7.23(d, J=6.0 Hz, 2 H), 7.14(d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.81(d, J=8.8 Hz, 2 H), 5.70(s, 1 H)
107	332.40	(甲醇-d ₄) 8.60(d, 1 H), 8.27(d, 1 H), 8.10(d, 1 H), 7.64 - 7.57(m, 2 H), 7.49(s, 1 H), 7.42 - 7.39(m, 1 H), 6.81(dd, 1 H), 6.64(dd, 1 H), 6.48(dd, 1 H), 6.36(s, 1 H)
108	426.50	(甲醇-d ₄) 8.61(d, J=6.2 Hz, 1 H), 8.30(d, J=7.9 Hz, 1 H), 8.08(d, J=6.2 Hz, 1 H), 7.63(d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.56(d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.42(s, 1 H), 7.29(d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.12(s, 1 H), 6.17(s, 1 H), 1.33(s, 18 H)
109	220.30	(甲醇-d ₄) 8.39(s, 1 H), 8.26(d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.22(s, 1 H), 8.10 - 8.08(m, 1 H), 7.52(d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.47 - 7.44(m, 2H), 7.18 - 7.16(m, 1 H)
110	358.40	(甲醇-d ₄) 8.40(d, H), 8.11(d, 1 H), 7.87(d, 1, H), 7.80(s,

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
		1H), 7.43 - 7.36(m, 2 H), 7.22(dd, 1 H), 7.14(d, 1 H), 7.07(s, 1 H), 6.90(d, 1 H), 5.66(s, 1 H)
111	372.50	(甲醇-d ₄) 8.39(d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.11(d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.88(d, J=6.5 Hz, 1 H), 7.80(d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.44(dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1 H), 7.38(dd, J=9 和 9 Hz, 1 H), 7.22(dd, J=9.1 和 9.1 Hz, H), 7.13(d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.06(s, 1 H), 6.93(d, J=8.6 Hz, 1 H), 5.65(s, 1 H), 3.89(s, 3 H)
112	378.40	(甲醇-d ₄) 8.39(d, 1 H), 8.11(d, 1 H), 7.87(d, 1 H), 7.41 - 7.36(m, 1 H), 7.24(dd, 1 H), 7.14(d, 1 H), 7.13(s, 1H), 6.86(d, 1 H), 6.79(d, 1 H), 5.62(s, 1 H), 3.77(s, 3 H)
113	396.40	(甲醇-d ₄) 8.31(d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.10(dd, J=4.8 Hz, 1 H), 7.98(s, 1 H), 7.80(d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.70(dd, J=2.3, 8.5 Hz, 1 H), 7.61(d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.48 - 7.36(m, 3 H), 7.25(d, J=8.5 Hz, 1 H)
114	398.40	(甲醇-d ₄) 8.39(d, J=5.9 Hz, 1 H), 8.10(d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.87(d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.37 - 7.07(m, 6 H), 6.90(d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.67(s, 1 H)
115	351.30	(甲醇-d ₄) 8.90(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.30(s, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.16(d, 1H), 6.81(d, 2H), 5.65(s, 1H)
116	333.30	(甲醇-d ₄) 8.91(s, 1 H), 8.10(d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.48(t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.24(s, 1 H), 7.20 - 7.18(m, 2 H), 7.00(d, J=12.0 Hz, 1 H), 6.91(d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.86(t, J=8.5 Hz, 1 H), 5.62(s, 1 H)
117	347.30	(甲醇-d ₄) 9.03(s, 1 H), 8.72(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.19(d, 1H), 7.08(d, 1H), 7.07(dd, 1H), 6.99(d, 1H), 6.92(d, 1H), 6.85(dd, 1H), 5.63(s, 1H), 4.30(s, 3 H)
118	333.30	(甲醇-d ₄) 8.94(s, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.49(ddd, 1H), 7.33(s, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 6.78(dd, 1H), 6.57(dd, 1H), 6.45(dd, 1H), 5.94(s, 1H)
119	364.30	
120	365.30	(DMSO-d ₆) 12.00(s, H), 11.96(s, H), 9.20(s, H), 8.36(d, J=5.7 Hz, H), 8.18(s, H), 8.00(d, J=7.8 Hz, H), 7.72(d, J=8.4 Hz, H), 7.65(s, H), 7.61(d, J=5.6 Hz, 2H), 7.53(s, H), 7.34(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.22 - 7.17(m, H), 7.09(d, J=8.0 Hz, H), 5.75(s, H)。
121	376.30	(DMSO-d ₆) 11.82(s, H), 10.14(s, H), 8.33(d, J=5.5 Hz,

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为δ值指定的 NMR 峰
		H), 8.16(s, H), 7.97(d, J=8.1 Hz, H), 7.79(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.55(d, J=5.7 Hz, H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.19-7.16(m, H), 7.04(d, J=8.0 Hz, H), 7.00-6.97(m, H), 5.74(s, H), 3.14(s, 3H)。
122	315.20	
123	391.30	(DMSO-d ₆) 11.89(s, H), 9.66(s, H), 8.35(d, J=5.6 Hz, H), 8.00(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.59(d, J=5.6 Hz, 2H), 7.23-7.21(m, H), 7.17(d, J=8.3 Hz, H), 7.12(s, H), 7.09(d, J=8.4 Hz, H), 7.03(s, H), 5.61(s, H), 3.17(s, 3H)。
124	332.20	(DMSO-d ₆) 11.92(s, H), 11.87(s, H), 8.32(d, J=5.7 Hz, H), 7.98(d, J=8.0 Hz, H), 7.56(d, J=5.6 Hz, H), 7.36(s, H), 7.25-7.22(m, H), 7.09(d, J=7.9 Hz, H), 7.02(t, J=7.5 Hz, H), 6.43(s, H), 5.81(s, H), 2.23(s, 3H), 1.91(s, 3H)
125	342.40	(甲醇-d ₄) 8.41(d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.76-7.72(m, 1 H), 7.67-7.65(m, 2 H), 7.44(d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.42-7.38(m, 2 H), 7.12(d, J=1.0 Hz, 1 H), 6.81(d, J=8.5 Hz, 2 H), 5.25(s, 1 H)
126	356.10	
127	360.10	
128	342.40	(甲醇-d ₄) 8.53(d, J=6.1 Hz, 1 H), 8.21(d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.03(d, J=6.3 Hz, 1 H), 7.67-7.27(m, 8 H), 6.04(s, 1 H)
129	370.10	(甲醇-d ₄) 8.39(d, H), 7.77-7.64(m, 3H), 7.53(d, H), 7.37(d, H), 7.28(m, 2H), 6.96(d, H), 6.76(s, H), 5.95(s, H), 4.88(s, H), 4.72(s, H), 3.87(s, 3H), 2.21(s, 3H)。
130	418.40	(甲醇-d ₄) 8.25(d, 1 H), 7.83(d, 1 H), 7.41(d, 1 H), 7.37-6.85(m, 7 H), 4.27-4.15(m, 2 H), 3.74(s, 3 H), 1.15(t, 3 H)
131	438.10	(DMSO-d ₆) 11.90(s, H), 8.35(d, J=5.6 Hz, H), 7.98(d, J=7.9 Hz, H), 7.71-7.57(m, H), 7.51-7.46(m, 2H), 7.39-7.32(m, 2H), 7.22-7.15(m, 2H), 7.10-7.07(m, 2H), 7.03-7.00(m, H), 6.85(d, J=6.6 Hz, 2H), 6.78(d, J=7.6 Hz, H), 5.66(s, H)。
132	418.10	(DMSO-d ₆) 11.92(s, H), 8.37(d, J=5.6 Hz, H), 8.00(d, J=7.8 Hz, H), 7.61(d, J=5.5 Hz, H), 7.39(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.30-6.95(m, 8H), 6.73(s, 2H), 6.04(s, H), 2.30(s, 3H),

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为δ值指定的 NMR 峰
		2.12 (s, 2H)。
133	328.10	(DMSO-d ₆) 11.99 (s, H), 8.39 (m, H), 8.08 (d, H), 7.68 (d, H), 7.36 - 7.09 (m, 3H), 6.92 - 6.73 (m, 2H), 6.65 (s, H), 6.50 (s, H), 2.35 (s, 3H)。
134	382.10	
135	328.10	(DMSO-d ₆) 11.96 (s, H), 8.37 (d, J=5.6 Hz, H), 8.02 (d, J=7.9 Hz, H), 7.64 (dd, J=5.7, 16.8 Hz, H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.66 (s, H), 3.69 (s, 3H)。
136	366.10	(DMSO-d ₆) 11.91 (s, H), 8.35 (d, J=5.6 Hz, H), 7.98 (d, J=8.1 Hz, H), 7.61 - 7.57 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.99 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.86 (s, br, H), 5.75 (s, H)。
137	312.10	(DMSO-d ₆) 12.04 (s, H), 8.38 (d, J=5.7 Hz, H), 8.03 (t, J=8.0 Hz, H), 7.64 (d, J=5.8 Hz, H), 7.33 - 6.99 (9H), 5.68 (s, H), 2.23 (s, 3H)。
138	330.40	
139	359.40	
140	328.40	
141	340.40	
142	358.40	
143	415.40	
144	356.40	
145	356.40	
146	356.40	
147	390.40	
148	358.10	
149	378.10	
150	360.30	(甲醇-d ₄) 8.39 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H), 5.27 (s, 1H)
151	401.40	(甲醇-d ₄) 8.93 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.55 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.65 (s, 3 H), 1.14 (t, 3H)
152	403.90	
153	375.90	
154	328.00	

化合物 序号	ESMS (M+1)	¹ H-NMR 作为 δ 值指定的 NMR 峰
155	261.00	
156	294.00	
157	413.10	
158	342.90	(甲醇-d ₄) 8.92 (s, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.20 (s, 1H); 6.82 (d, 2H); 5.15 (s, 1H)
159	357.00	(甲醇-d ₄) 8.90 (s, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.75 (dd, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.15 (s, 1H); 7.78 (d, 2H); 5.22 (s, 1H); 3.15 (s, 3H)
160	361.30	(DMSO-d ₆) 12.35 ppm (bs, 0.5H), 12.1 (bs, 0.5H), 8.9 (s, 0.5H), 8.85 (s, 0.5H), 7.9 (dd, 0.5H), 7.8 (s, 0.5H), 7.5-7.65 (m, 3H), 7.3 (dd, 0.5H), 7.1-7.2 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 1.5H), 6.7 (dd, 0.5H), 6.5 (t, 0.5H), 6.25-6.4 (m, 1H), 5.1 (s, 0.5H), 5.05 (s, 0.5H)。
161	341.30	(DMSO-d ₆) 12.3 ppm (bs, 0.63H), 12.1 (bs, 0.37H), 9.55 (s, 0.37H), 9.35 (s, 0.63H), 8.9 (s, 1H), 7.9 (dd, 0.37H), 7.75 (d, 0.63H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (t, 2H), 7.3 (dd, 0.37H), 7.0-7.2 (m, 2H), 6.9 (s, 0.37H), 6.5-6.7 (m, 2.25H), 5.15 (s, 1H), 2.35 (s, 1.13H), 2.0 (s, 1.9H)。
162	465.30	(DMSO-d ₆ , 300MHz) 12.75 (s, 1H), 8.46 (d, J=11 Hz, 1H), 8.06 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=11 Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.30 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.93 (d, J=14 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.31 (br s, 3H)。

实施例 8. JAK-3 抑制试验

[00127]使用如下所示的试验筛选抑制 JAK 的能力的化合物。在含有 100mM HEPES (pH 7.4), 1mM DTT, 10mM MgCl₂, 25mM NaCl 和 0.01 % BSA 的激酶缓冲液中进行反应。

[00128]试验中的底物浓度为 5 μM ATP (200 μCi/μmol ATP) 和 1 μM poly (Glu)₄Tyr。在 25℃ 和 1nM JAK-3 下进行反应。

[00129]向 96 孔聚碳酸酯平板的各孔中加入 1.5 μL 候选 JAK-3 抑制剂与含 2 μM poly (Glu)₄Tyr 和 10 μM ATP 的 50 μL 激酶缓冲液。然后将其混合并且加入含 2nM JAK-3 酶的 50 μL 激酶缓冲液以便开始

反应。在室温(25℃)下 20 分钟后,用还含 0.4mM ATP 的 50 μL 20% 三氯乙酸(TCA)终止反应。然后使用 TomTek Cell Harvester 将各孔的全部内含物转入 96 孔玻璃纤维滤板。在洗涤后,加入 60 μL 闪烁液并且用 Perkin Elmer TopCount 检测掺入的 ^{33}P 。在对所有数据点除去平均背景值后,使用 Prism 软件拟合数据而得到 K_i 值(app)。

实施例 9. JAK-2 抑制试验

[00130]如上文实施例 8 中所述进行 JAK-2 试验,但使用 JAK-2 酶,最终的聚(Glu)₄Tyr 浓度为 15 μM 且 ATP 终浓度为 12 μM。将选择的结果列在表 1 中。

[00131]将本说明书中引述的所有公开文献和专利引入本文作为参考,就如同将具体和分别所示的每篇公开文献或专利各自引入作为参考一样。尽管为清楚理解的目的而借助于例证和实施例在一定程度上详细描述了上述本发明,但是对本领域技术人员而言显而易见可以在不脱离待批权利要求的精神或范围的情况下对其进行某些改变和变型。