



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108473500 B

(45) 授权公告日 2021.06.08

(21) 申请号 201680079065.7

(22) 申请日 2016.11.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108473500 A

(43) 申请公布日 2018.08.31

(30) 优先权数据
62/256,784 2015.11.18 US
62/404,827 2016.10.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.16

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/062396 2016.11.17

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/087590 EN 2017.05.26

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 D·S·温斯坦 R·M·莫斯林
Y·张 D·S·加德纳
J·B·圣泰拉 C·M·兰格维内
S·斯达胡拉

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

审查员 黄清昌

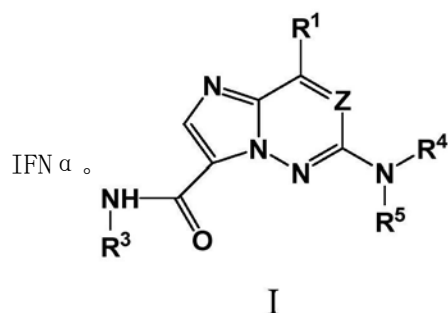
权利要求书2页 说明书83页
序列表2页

(54) 发明名称

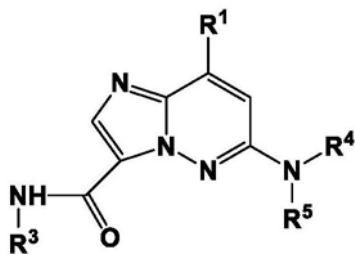
用作IL-12、IL-23和/或IFN α 响应的调节剂的咪唑并吡嗪化合物

(57) 摘要

本申请披露式I化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐,所述化合物通过作用于Tyk-2以引起信号转导抑制来调节IL-12、IL-23和/或



1. 下式化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体



其中

R¹为-NHR²；

R²为C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基；

R³为H、C₁-C₆烷基、羟基C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基；

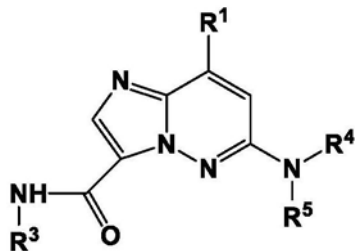
R⁴为3-至10-元单环或二环环烷基、6-至10-元单环或二环芳基或4-至10-元单环或二环杂环基，每个杂环基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，任何所述基团取代有0-4个R⁷；

R⁵为H或C₁-C₄烷基；

R⁷为H、卤素、CN、CF₃、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CONH C₁-C₆烷基、-CONH卤代C₁-C₆烷基、-CONH卤代C₁-C₆烷氧基、杂芳基或芳基，所述芳基和杂芳基取代有0-2个R⁸；其中所述芳基是指在环部分中具有6至12碳原子的单环或二环芳族烃基，且所述杂芳基是指芳族5-或6-元单环基团，9-或10-元二环基团和11-至14-元三环基团，其中含有杂原子的环具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子；

R⁸为H、卤素、CF₃、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体



其中

R¹为-NHR²；

R²为C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基；

R³为H、C₁-C₆烷基、羟基C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基；

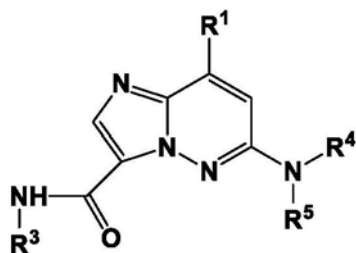
R⁴为C₃-C₆环烷基、苯基或吡啶基，任何所述基团取代有0-4个R⁷；

R⁵为H或C₁-C₄烷基；

R⁷为H、卤素、CN、CF₃、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CONH C₁-C₆烷基、-CONH卤代C₁-C₆烷基、-CONH卤代C₁-C₆烷氧基、杂芳基或芳基，所述芳基和杂芳基取代有0-2个R⁸；其中所述芳基是指在环部分中具有6至12碳原子的单环或二环芳族烃基，且所述杂芳基是指芳族5-或6-元单环基团，9-或10-元二环基团和11-至14-元三环基团，其中含有杂原子的环具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子；

R⁸为H、卤素、CF₃、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基。

3. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体



其中

R^1 为 $-NHR^2$;

R^2 为 CH_3 或环丙基;

R^3 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基;

R^4 为 C_3-C_6 环烷基、苯基或吡啶基,任何所述基团取代有0-4个 R^7 ;

R^5 为H或 C_1-C_4 烷基;

R^7 为H、卤素、CN、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-CONH$ C_1-C_6 烷基、 $-CONH$ 卤代 C_1-C_6 烷基、 $-CONH$ 卤代 C_1-C_6 烷氧基、杂芳基或芳基,所述芳基和杂芳基取代有0-2个 R^8 ;其中所述芳基是指在环部分中具有6至12碳原子的单环或二环芳族烃基,且所述杂芳基是指芳族5-或6-元单环基团,9-或10-元二环基团和11-至14-元三环基团,其中含有杂原子的环具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子;

R^8 为H、卤素、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基。

4. 药物组合物,其包含一种或多种权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体和药学上可接受的载体或稀释剂。

5. 权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在制备用于治疗炎症性疾病或自身免疫性疾病的药物中的用途。

用作IL-12、IL-23和/或IFN α 响应的调节剂的咪唑并吡嗪化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年11月18日提交的美国临时申请62/256,784和2016年10月6日提交的美国临时申请62/404,827的权益,通过引用的方式将其公开内容整体并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及通过作用于Tyk-2以引起信号转导抑制从而用于调节IL-12、IL-23和/或IFN α 的化合物。本申请提供咪唑并吡嗪化合物、包含此类化合物的组合物及其使用方法。本发明还涉及药物组合物,其包含至少一种用于治疗哺乳动物与调节IL-12、IL-23和/或IFN α 有关的病症的本发明化合物。

背景技术

[0004] 异源二聚细胞因子白介素IL-12和IL-23共有常见的p40亚基,它们由经活化的抗原呈递细胞产生且在两种效应子T细胞谱系Th1和Th17细胞的分化和增殖中至关重要,这两种效应子T细胞谱系在自身免疫中起关键作用。IL-23是由p40亚基与独特的p19亚基一起构成。IL-23通过由IL-23R和IL-12R β 1构成的异源二聚受体起作用,其是产生促炎性细胞因子诸如IL-17A、IL-17F、IL-6和TNF- α 的Th17细胞的存活和扩增所必需的 (McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007))。这些细胞因子在介导许多自身免疫性疾病的病理生物学中至关重要,所述自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎、多发性硬化、炎性肠病和狼疮。除了与IL-23共同含有p40亚基之外,IL-12还含有p35并通过由IL-12R β 1和IL-12R β 2构成的异源二聚受体起作用。IL-12是Th1细胞发育和IFN γ 分泌所必需的,所述IFN γ 是通过刺激MHC表达、B细胞类别转换成IgG亚类及活化巨噬细胞在免疫性中起重要作用的细胞因子 (Gracie, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", *J. Leukoc. Biol.*, 75(2):163-189 (2004))。

[0005] 含p40的细胞因子在自身免疫中的重要性可通过以下发现来证明:缺乏p40、p19或IL-23R的小鼠在多发性硬化、类风湿性关节炎、炎性肠病、狼疮和牛皮癣模型中得到了保护 (Kyttaris, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical

cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro-and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)。

[0006] 在人类疾病中,已在牛皮癣病灶中测量到p40和p19的高表达,并且已在MS患者脑中的活跃病灶和活跃克罗恩病患者的肠粘膜中鉴别出Th17细胞(Lee, E. et al., "Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris", *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., "Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis", *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008))。还显示,p19、p40和p35在活跃SLE患者中的mRNA水平显著高于不活跃SLE患者中的那些(Huang, X. et al., "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)),且来自狼疮患者的T细胞具有占优势的Th1表型(Tucci, M. et al., "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008))。

[0007] 此外,全基因组关联研究已鉴别出许多与慢性炎症性疾病或自身免疫性疾病相关的基因座(loci),所述基因座编码在IL-23和IL-12途径中发挥作用的因子。这些基因包括IL23A、IL12A、IL12B、IL12RB1、IL12RB2、IL23R、JAK2、TYK2、STAT3和STAT4(Lees, C.W. et al., "New IBD genetics: common pathways with other diseases", *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011))。

[0008] 实际上,抑制IL-12和IL-23两者的抗-p40治疗以及IL-23-特异性抗-p19 疗法已显示可有效治疗包括牛皮癣、克罗恩病和牛皮癣性关节炎的疾病中的自身免疫(Leonardi, C.L. et al., "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009))。因此,预计抑制IL-12和IL-23 作用的药剂在人类自身免疫性病症中具有治疗益处。

[0009] I型干扰素 (IFN) 组 (包括IFN α 成员以及IFN β 、IFN ϵ 、IFN κ 和IFN ω) 通过异源二聚体IFN α/β 受体 (IFNAR) 起作用。I型IFN对先天性和适应性免疫系统两者具有多重效应,包括活化细胞和体液免疫响应两者以及增强自身抗原的表达和释放(Hall, J.C. et al., "Type I

interferons:crucial participants in disease amplification in autoimmunity”, Nat.Rev.Rheumatol.,6:40-49(2010))。

[0010] 在患有可能致命的自身免疫性疾病系统性红斑狼疮(SLE)的患者中,已在大多数患者中证明周围血单核细胞和受影响器官中的干扰素(IFN) α (I型干扰素)的血清水平增加或I型IFN-调控的基因的表达增加(所谓的IFN α 标记(signature))(Bennett,L.et al.,“Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood”,J.Exp.Med.,197:711-723(2003); Peterson,K.S.et al.,“Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli”,J.Clin.Invest.,113:1722-1733(2004)),且若干研究已显示,血清 IFN α 水平与疾病活性和严重度两者相关(Bengtsson,A.A.et al.,“Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies”,Lupus,9:664-671(2000))。IFN α 在狼疮病理生物学中的直接作用可通过向患有恶性或病毒性疾病的患者给予IFN α 可诱导狼疮样综合征的观察结果来证明。此外,易患狼疮小鼠中 IFNAR的缺失可为免受自身免疫、疾病严重度和死亡方面提供高度保护(Santiago-Raber,M.L.et al.,“Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice”,J.Exp.Med.,197:777-788(2003)),且全基因关联研究已鉴别出与狼疮相关的基因座,所述基因座编码在I型干扰素途径中发挥作用的因子,包括IRF5、IKBKE、TYK2和STAT4(Deng,Y.et al.,“Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era”,Nat. Rev.Rheumatol.,6:683-692(2010); Sandling,J.K.et al.,“A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE”,Eur.J.Hum.Genet.,19:479-484(2011))。除了狼疮以外,有证据表明,I型干扰素介导的途径的异常活化在其它自身免疫性疾病诸如舍格伦综合征(Sjögren's syndrome)和硬皮病的病理生物学中也是重要的(Båve,U.et al.,“Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome:a possible etiopathogenic mechanism”,Arthritis Rheum.,52:1185-1195(2005); Kim,D.et al.,“Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis”,Arthritis Rheum.,58:2163-2173(2008))。因此,可预计抑制 I型干扰素响应的作用的药剂在人类自身免疫性病症中具有治疗益处。

[0011] 酪氨酸激酶2(Tyk2)为非受体酪氨酸激酶的Janus激酶(JAK)家族的成员且已在小鼠(Ishizaki,M.et al.,“Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo”,J.Immunol.,187:181-189(2011); Prchal-Murphy,M.et al.,“TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo”,PLoS One,7:e39141(2012))和人类(Minegishi,Y. et al.,“Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity”,Immunity, 25:745-755(2006))

两者中显示在IL-12、IL-23和I型干扰素受体下游的调控信号转导级联中至关重要。Tyk2介导受体诱导的STAT转录因子家族成员的磷酸化,其为导致STAT蛋白质的二聚化和STAT依赖性促炎性基因的转录的必需信号。Tyk2-缺乏小鼠抵抗结肠炎、牛皮癣和多发性硬化的实验模型,从而证明Tyk2-介导的信号传导在自身免疫和相关病症中的重要性(Ishizaki, M.et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", J.Immunol., 187:181-189 (2011); Oyamada, A.et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", J.Immunol. 183: 7539-7546 (2009))。

[0012] 在人类中,保护表达Tyk2的无活性变体的个体免受多发性硬化和可能的其它自身免疫性病症(Couturier, N.et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", Brain 134:693-703 (2011))。全基因组关联研究已显示, Tyk2的其它变体与自身免疫性病症诸如克罗恩病、牛皮癣、系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎相关,从而进一步证明Tyk2在自身免疫中的重要性(Ellinghaus, D.et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", Am.J.Hum.Genet. 90:636-647 (2012); Graham, D.et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", Rheumatology (Oxford) 46:927-930 (2007); Eyre, S.et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", Nat.Genet. 44:1336-1340 (2012))。

[0013] 鉴于可通过涉及调节细胞因子和/或干扰素的治疗而获益的病症,能够调节细胞因子和/或干扰素诸如IL-12、IL-23和/或IFN α 的新化合物以及使用这些化合物的方法可向众多有此需要的患者提供实质性治疗益处。

发明内容

[0014] 本发明涉及式I化合物,其可通过抑制Tyk2-介导的信号转导用作IL-12、IL-23和/或IFN α 的调节剂。

[0015] 本发明还提供了用于制备本发明化合物的方法和中间体。

[0016] 本发明还提供了包含药学上可接受的载体和至少一种本发明化合物的药物组合物。

[0017] 本发明还提供了通过抑制Tyk-2-介导的信号转导用于调节IL-12、IL-23 和/或IFN α 的方法,其包括向需要此种治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0018] 本发明还提供了治疗增殖性、代谢性、过敏性、自身免疫性和炎症性疾病的方法,其包括向需要此种治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种本发明化合物。

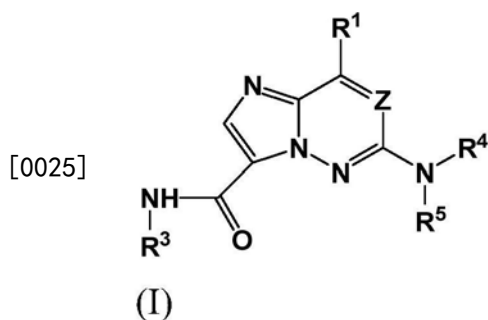
[0019] 优选的实施方案为用于治疗炎性和自身免疫性疾病或病症的方法。出于本发明的目的,炎性和自身免疫性疾病或病症包括具有炎性或自身免疫性组分的任意疾病。

[0020] 可选择的优选实施方案为治疗代谢性疾病(包括2型糖尿病和动脉粥样硬化)的方法。

- [0021] 本发明还提供了本发明化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。
- [0022] 本发明还提供了本发明化合物,其用于疗法。
- [0023] 随着本公开的继续以展开形式阐述本发明的这些和其它特征。

具体实施方式

- [0024] 在本发明的第一方面,提供了式(I)化合物



- [0026] 其中

- [0027] Z为-CH-或-N-;

- [0028] R^1 为H或-NHR²;

- [0029] R^2 为H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、羟基C₁-C₆烷基、烷氧基C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基C₁-C₆烷基-、二(C₁-C₄)烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基C₁-C₆烷基-,所述杂芳基取代有0-2个R⁸;

- [0030] R^3 为H、C₃-C₁₀-单环或二环环烷基、C₁-C₆烷基、C₄-C₁₀单环或二环芳基或4-至10-元单环或二环杂环基,每个杂环基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,除了H之外的任何所述基团取代有0-4个R⁶;

- [0031] R^4 为H、C₁-C₆烷基、3-至10-元单环或二环环烷基、4-至10-元单环或二环芳基、4-至10-元单环或二环杂环基或取代的4-至10-元单环或二环杂芳基,每个杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,除了H之外的任何所述基团取代有0-4个R⁷;

- [0032] R^5 独立为H或C₁-C₄烷基;或

- [0033] R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环基环,其取代有0-2个选自以下的取代基:H、C₁-C₄烷基和OH;

- [0034] R^6 为H、卤素、CN、OH、C₁-C₄烷基、(R⁵)_nN、-NR⁵COR⁵、R⁵O、-CON(R⁵)_n、-SO_nR⁵,

- [0035] n为1或2;

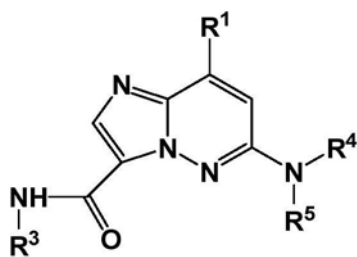
- [0036] R^7 为H、卤素、CN、CF₃、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CONH C₁-C₆烷基、-CONH卤代C₁-C₆烷基、-CONH卤代C₁-C₆烷氧基、杂芳基、炔基(-CCR⁵)、烯基即-CR⁵=C(R⁵)_n或芳基,所述芳基和杂芳基取代有0-2个R⁸;

- [0037] R^8 为H、卤素、CF₃、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基;

- [0038] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

- [0039] 在第二个实施方案中,提供了式II化合物,

[0040]



[0041] 其中

[0042] R^1 为H或 $-NHR^2$;

[0043] R^2 为H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、烷氧基 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基 C_1-C_6 烷基-、二(C_1-C_4)烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 C_1-C_6 烷基-,所述杂芳基取代有0-2个 R^8 ;

[0044] R^3 为H、 C_3-C_{10} -单环或二环烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_4-C_{10} 单环或二环芳基或4-至10-元单环或二环杂环基,每个杂环基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,除了H之外的任何所述基团取代有0-4个 R^6 ;

[0045] R^4 为H、 C_1-C_6 烷基、3-至10-元单环或二环烷基、6-至10-元单环或二环芳基、4-至10-元单环或二环杂环基或取代的4-至10-元单环或二环杂芳基,每个杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,除了H之外的任何所述基团取代有0-4个 R^7 ;

[0046] R^5 为H或 C_1-C_4 烷基;或

[0047] R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环基环,其取代有0-2个选自以下的取代基:H、 C_1-C_4 烷基和OH;

[0048] R^6 为H、卤素、CN、OH、 C_1-C_4 烷基、 $(R^5)_nN$ 、 $-NR^5COR^5$ 、 R^5O 、 $-CON(R^5)_n$ 、 $-SO_nR^5$,

[0049] n为1或2;

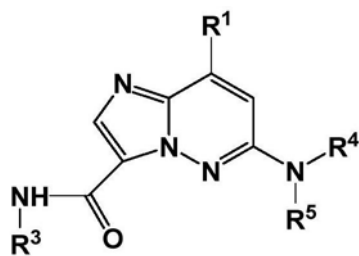
[0050] R^7 为H、卤素、CN、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-CONH$ C_1-C_6 烷基、 $-CONH$ 卤代 C_1-C_6 烷基、 $-CONH$ 卤代 C_1-C_6 烷氧基、杂芳基、炔基($-CCR^5$)、烯基即 $-CR^5=C(R^5)_n$ 或芳基,所述芳基和杂芳基取代有0-2个 R^8 ;

[0051] R^8 为H、卤素、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基;

[0052] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0053] 在第三个实施方案中,提供了式II化合物

[0054]



(II)

[0055] 其中

[0056] R^1 为 $-NHR^2$;

[0057] R^2 为H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、烷氧基 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基 C_1-C_6 烷基-、二(C_1-C_4)烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 C_1-C_6 烷基-,所述杂芳基取代有0-

2个R⁸;

[0058] R³为H、C₃-C₁₀-单环或二环烷基、C₁-C₆烷基、C₄-C₁₀单环或二环芳基或4-至10-元单环或二环杂环基,每个杂环基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,除了H之外的任何所述基团取代有0-4个R⁶;

[0059] R⁴为H、C₁-C₆烷基、3-至10-元单环或二环烷基、6-至10-元单环或二环芳基、4-至10-元单环或二环杂环基或取代的4-至10-元单环或二环杂芳基,每个杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,除了H之外的任何所述基团取代有0-4个R⁷;

[0060] R⁵为H或C₁-C₄烷基;或

[0061] R⁴和R⁵与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环基环,其取代有0-2个选自以下的取代基:H、C₁-C₄烷基和OH;

[0062] R⁶为H、卤素、CN、OH、C₁-C₄烷基、(R⁵)_nN、-NR⁵COR⁵、R⁵O、-CON(R⁵)_n、-SO_nR⁵,

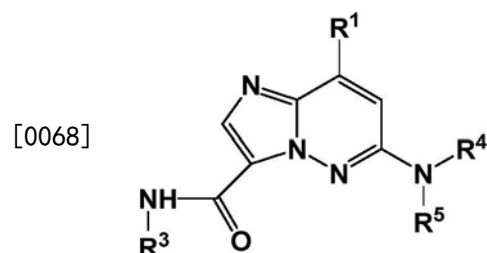
[0063] n为1或2;

[0064] R⁷为H、卤素、CN、CF₃、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CONH C₁-C₆烷基、-CONH卤代C₁-C₆烷基、-CONH卤代C₁-C₆烷氧基、杂芳基、炔基(-CCR⁵)、烯基即-CR⁵=C(R⁵)_n或芳基,所述芳基和杂芳基取代有0-2个R⁸;

[0065] R⁸为H、卤素、CF₃、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基;

[0066] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0067] 在第四个实施方案中,提供了式II化合物,



[0069] 其中

[0070] R¹为-NHR²;

[0071] R²为H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、羟基C₁-C₆烷基、烷氧基C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基C₁-C₆烷基-、二(C₁-C₄)烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基C₁-C₆烷基-,所述杂芳基取代有0-2个R⁸;

[0072] R³为H、C₃-C₁₀-单环或二环烷基、C₁-C₆烷基、C₄-C₁₀单环或二环芳基或4-至10-元单环或二环杂环基,每个杂环基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,除了H之外的任何所述基团取代有0-4个R⁶;

[0073] R⁴为H、C₁-C₆烷基、3-至10-元单环或二环烷基、6-至10-元单环或二环芳基、4-至10-元单环或二环杂环基或取代的4-至10-元单环或二环杂芳基,每个杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,除了H之外的任何所述基团取代有0-4个R⁷;

[0074] R⁵为H或C₁-C₄烷基;

[0075] R⁶为H、卤素、CN、OH、C₁-C₄烷基、(R⁵)_nN、-NR⁵COR⁵、R⁵O、-CON(R⁵)_n、-SO_nR⁵,

[0076] n为1或2;

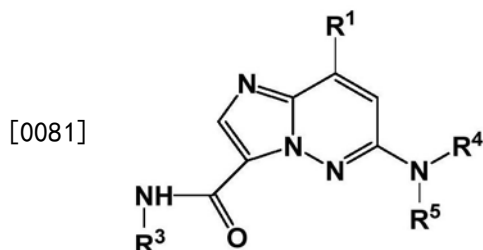
[0077] R⁷为H、卤素、CN、CF₃、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CONH C₁-C₆烷基、-CONH卤代C₁-C₆烷

基、-CONH卤代 C_1-C_6 烷氧基、杂芳基、炔基($-CCR^5$)、烯基即 $-CR^5=C(R^5)_n$ 或芳基,所述芳基和杂芳基取代有0-2个 R^8 ;

[0078] R^8 为H、卤素、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基;

[0079] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0080] 在第五个实施方案中,提供了式II化合物



[0082] 其中

[0083] R^1 为 $-NHR^2$;

[0084] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基;

[0085] R^3 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基;

[0086] R^4 为H、 C_1-C_6 烷基、3-至10-元单环或二环环烷基、6-至10-元单环或二环芳基、4-至10-元单环或二环杂环基或取代的4-至10-元单环或二环杂芳基,每个杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,除了H之外的任何所述基团取代有0-4个 R^7 ;

[0087] R^5 为H或 C_1-C_4 烷基;

[0088] R^6 为H、卤素、CN、OH、 C_1-C_4 烷基、 $(R^5)_nN$ 、 $-NR^5COR^5$ 、 R^5O 、 $-CON(R^5)_n$ 、 $-SO_nR^5$,

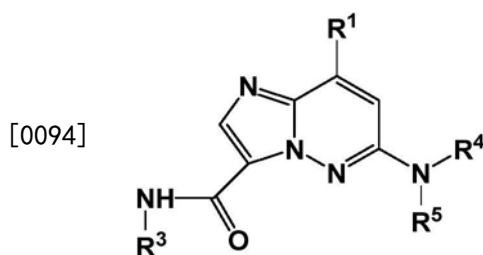
[0089] n为1或2;

[0090] R^7 为H、卤素、CN、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、-CONH C_1-C_6 烷基、-CONH卤代 C_1-C_6 烷基、-CONH卤代 C_1-C_6 烷氧基、杂芳基、炔基($-CCR^5$)、烯基即 $-CR^5=C(R^5)_n$ 或芳基,所述芳基和杂芳基取代有0-2个 R^8 ;

[0091] R^8 为H、卤素、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基;

[0092] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0093] 在另一实施方案中,提供了式II化合物,



[0095] 其中

[0096] R^1 为 $-NHR^2$;

[0097] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基;

[0098] R^3 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基;

[0099] R^4 为H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基或吡啶基,除了H之外的任何所述基团取代有0-4个 R^7 ;

[0100] R^5 为H或 C_1-C_4 烷基;

[0101] R^6 为H、卤素、CN、OH、 C_1-C_4 烷基、 $(R^5)_nN$ 、 $-NR^5COR^5$ 、 R^5O 、 $-CON(R^5)_n$ 、 $-SO_nR^5$ ，

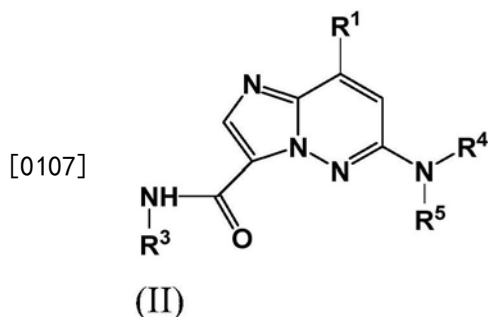
[0102] n 为1或2；

[0103] R^7 为H、卤素、CN、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-CONH$ C_1-C_6 烷基、 $-CONH$ 卤代 C_1-C_6 烷基、 $-CONH$ 卤代 C_1-C_6 烷氧基、杂芳基、炔基($-CCR^5$)、烯基即 $-CR^5=C(R^5)_n$ 或芳基，所述芳基和杂芳基取代有0-2个 R^8 ；

[0104] R^8 为H、卤素、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基；

[0105] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0106] 在另一优选的实施方案中，提供了式II化合物，其具有以下结构：



[0108] 其中

[0109] R^1 为 $-NHR^2$ ；

[0110] R^2 为 CH_3 或环丙基；

[0111] R^3 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基；

[0112] R^4 为H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基或吡啶基，除了H之外的任何所述基团取代有0-4个 R^7 ；

[0113] R^5 为H或 C_1-C_4 烷基；

[0114] R^6 为H、卤素、CN、OH、 C_1-C_4 烷基、 $(R^5)_nN$ 、 $-NR^5COR^5$ 、 R^5O 、 $-CON(R^5)_n$ 、 $-SO_nR^5$ ，

[0115] n 为1或2；

[0116] R^7 为H、卤素、CN、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-CONH$ C_1-C_6 烷基、 $-CONH$ 卤代 C_1-C_6 烷基、 $-CONH$ 卤代 C_1-C_6 烷氧基、杂芳基、炔基($-CCR^5$)、烯基即 $-CR^5=C(R^5)_n$ 或芳基，所述芳基和杂芳基取代有0-2个 R^8 ；

[0117] R^8 为H、卤素、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基；

[0118] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0119] 在另一方面，提供了选自第一方面范围内的示例性实施例或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0120] 在另一方面，提供了选自任一上述方面范围内的任何化合物亚组。

[0121] 在另一实施方案中，本申请提供了药物组合物，其包含一种或多种式(I) 化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0122] 本发明还涉及用于治疗通过作用于Tyk-2以引起信号转导的与IL-12、IL-23和/或IFN α 的调节相关的疾病的药物组合物，其包含式I化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0123] 本发明还涉及治疗与IL-12、IL-23和/或IFN α 的调节相关的疾病的方法，其包括向

需要此种治疗的患者给予治疗有效量的式I化合物。

[0124] 本发明还提供了制备本发明化合物的方法和中间体。

[0125] 本发明还提供了治疗增殖性、代谢性、过敏性、自身免疫性和炎性疾病的方法(或本发明化合物在制备用于治疗这些疾病的药物中的用途),其包括向需要此种治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0126] 本发明还提供了治疗炎性疾病或自身免疫性疾病的方法(或本发明化合物在制备用于治疗这些疾病的药物中的用途),其包括向需要此种治疗的患者给予治疗有效量的式I化合物。

[0127] 本发明还提供了治疗疾病的方法(或本发明化合物在制备用于治疗这些疾病的药物中的用途),其包括向需要此种治疗的患者给予治疗有效量的式I 化合物,其中所述疾病是类风湿关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮肾炎、皮肤狼疮、炎性肠病、牛皮癣、克罗恩病、牛皮癣性关节炎、舍格伦综合征、系统性硬皮病、溃疡性结肠炎、格雷夫斯病、盘状红斑狼疮、成人发作性斯蒂尔病(adult onset Stills)、全身发作性幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎、I型糖尿病、胰岛素依赖型糖尿病、脓毒症、脓毒性休克、志贺菌病(Shigellosis)、胰腺炎(急性或慢性)、肾小球肾炎、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、重症肌无力、胰腺炎(急性或慢性)、强直性脊柱炎、寻常天疱疮、古德帕斯彻病(Goodpasture's disease)、抗磷脂综合征、特发性血小板减少症、ANCA相关性血管炎、天疱疮、川崎病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、皮肌炎、多发性肌炎、葡萄膜炎、格林-巴利综合征、自身免疫性肺部炎症、自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性炎性眼病和慢性脱髓鞘性多发性神经病。

[0128] 本发明还提供了治疗炎性疾病或自身免疫性疾病的方法(或本发明化合物在制备用于治疗这些疾病的药物中的用途),其包括向需要此种治疗的患者给予治疗有效量的式I化合物,其中所述疾病选自系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮肾炎、皮肤狼疮、克罗恩病、溃疡性结肠炎、I型糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、全身发作性幼年特发性关节炎、强直性脊柱炎和多发性硬化。

[0129] 本发明还提供了治疗类风湿性关节炎的方法(或本发明化合物在制备用于治疗类风湿性关节炎的药物中的用途),其包括向需要此种治疗的患者给予治疗有效量的式I化合物。

[0130] 此外,本发明还提供了治疗病症的方法(或本发明化合物在制备用于治疗这些病症的药物中的用途),其包括向需要此种治疗的患者给予治疗有效量的式I化合物,其中所述病症选自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、实体瘤、眼部新血管生成、以及婴儿血管瘤、B细胞淋巴瘤、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性血管炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、重症肌无力、过敏性鼻炎、多发性硬化(MS)、移植排斥、I型糖尿病、膜性肾炎、炎性肠病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎、冷暖凝集素病、伊文氏综合征、溶血性尿毒症综合征/血栓性血小板减少性紫癜(HUS/TTP)、结节病、舍格伦综合征、周围神经病、寻常型天疱疮和哮喘。

[0131] 本发明还提供了治疗IL-12、IL-23和/或IFN α 介导的疾病的方法(或本发明化合物

在制备用于治疗所述疾病的药物中的用途),其包括向需要此种治疗的患者给予治疗有效量的式I化合物。

[0132] 本发明还提供了治疗IL-12、IL-23和/或IFN α 介导的疾病的方法(或本发明化合物在制备用于治疗这些疾病的药物中的用途),其包括向需要此种治疗的患者给予治疗有效量的式I化合物,其中所述IL-12、IL-23和/或IFN α 介导的疾病为由IL-12、IL-23和/或IFN α 调节的疾病。

[0133] 本发明还提供了治疗疾病的方法,其包括向需要此种治疗的患者给予治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐以及其它治疗剂。

[0134] 本发明还提供了本发明化合物,其用于疗法。

[0135] 在另一实施方案中,式I化合物选自本申请的示例性化合物或示例性化合物的组合或其它实施方案。

[0136] 另一实施方案为在至少一种下述测定中IC₅₀<1000nM的化合物。

[0137] 本发明可以其它具体形式实施,而并不背离其精神或必要特征。本发明涵盖本申请所提及的本发明的优选方面和/或实施方案的所有组合。应当理解的是,本发明任一和所有实施方案可结合任一其它实施方案或多个实施方案来描述其它更优选的实施方案。还应当理解的是,优选实施方案中的每一单独要素为其自身独立的优选实施方案。此外,实施方案的任一要素意欲与任一实施方案的任一和所有其它要素组合以描述其它实施方案。

[0138] 以下是在本说明书和所附权利要求中使用的术语的定义。除非另有说明,否则本申请中提供的基团或术语的初始定义适用于贯穿整个说明书和权利要求书中的该基团或术语,单独地或作为其它基团的一部分。

[0139] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心。除非另有说明,否则所有本发明化合物的手性(对映异构体和非对映体)和外消旋形式都包括在本发明中。烯烃,C=N双键等的许多几何异构体也可存在于化合物中,并且所有此种稳定的异构体被涵盖在本发明中。描述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体并可作为异构体混合物或作为分离的异构体形式被分离。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式被分离。本领域公知如何制备光学活性形式,诸如通过拆分外消旋形式或通过从光学活性起始物质合成的方式制备。除非具体指出特定的立体化学或异构体形式,否则意欲涵盖结构的所有手性的、(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式和所有几何异构形式。

[0140] 当任何变量(例如,R³)在化合物的任何组成或式中出现超过一次时,其定义在每次出现时独立于其在其它出现时的定义。因此,例如,如果显示一个基团取代有0-2个R³,则所述基团可任选地取代有至多两个R³基团,且R³在每次出现时独立地选自R³的定义。此外,取代基和/或变量的组合是被允许的,只要此类组合产生稳定的化合物。

[0141] 当与取代基的键显示为跨过环中的连接两个原子的键时,则此种取代基可键合至环上的任何原子。当列出取代基而没有指明通过哪个原子将此种取代基键合至给定式的化合物的剩余部分,则此种取代基可通过此取代基中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是被允许的,只要此类组合产生稳定的化合物。

[0142] 在其中本发明化合物上具有氮原子(例如,胺)的情况下,可通过与氧化剂(例如,MCPBA和/或过氧化氢)反应将其转化为N-氧化物以得到本发明的其它化合物。因此,所有示出的和要求保护的氮原子被认为是涵盖示出的氮及其氮氧化物(N \rightarrow O)衍生物两者。

[0143] 根据本领域中使用惯例,在本申请的结构式中使用 $\text{---}\{\text{---}\}$ 以描述作为部分的连接点或者母核或骨架结构的取代基的键。

[0144] 不在两个字母或符号之间的破折号“-”用于指示取代基的连接点。例如, -CONH_2 是通过碳原子连接的。

[0145] 式I化合物的具体部分提到的术语“任选取代的”(例如,任选取代的杂芳基)是指该部分具有0、1、2或更多个取代基。例如,“任选取代的烷基”包括如下定义的“烷基”和“取代的烷基”。本领域技术人员应当理解的是,对于含有一个或多个取代基的任何基团,此类基团并非意欲引入任何立体上不实际的、不可合成的和/或固有不稳定的任何取代或取代模式。

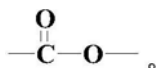
[0146] 本申请使用的术语“至少一种化学实体”与术语“化合物”可互换。

[0147] 本申请使用的术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有特定数目的碳原子的支链和直链饱和脂族烃基。例如,“ C_{1-10} 烷基”(或亚烷基)意欲包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 烷基基团。此外,例如,“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基可为未取代的或取代的,以使其一个或多个氢被其它化学基团替代。烷基的实例包括,但不限于,甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)等。

[0148] “烯基”或“亚烯基”意欲包括具有一个或多个可出现在链上的任何稳定点的碳-碳双键的直链或支链构型的烃链。例如,“ C_{2-6} 烯基”(或亚烯基),意欲包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 烯基。烯基的实例包括,但不限于,乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基等。

[0149] “炔基”或“亚炔基”意欲包括具有一个或多个可出现在链上的任何稳定点的碳-碳三键的直链或支链构型的烃链。例如,“ C_{2-6} 炔基”(或亚炔基),意欲包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 炔基;诸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0150] 本领域技术人员应当明了,当在本申请中使用名称“ CO_2 ”时,其意欲是指基团



[0151] 当术语“烷基”与其它基团一起使用时,诸如“芳基烷基”,该结合详细定义了更多特征,即取代的烷基包含的至少一个取代基。例如,“芳基烷基”是指如上定义的取代的烷基,其中至少一个取代基为芳基,诸如苄基。因此,术语芳基(C_{0-4})烷基包括具有至少一个芳基取代基的取代的低级烷基,且还包括直接键合至其它基团的芳基,即,芳基(C_0)烷基。术语“杂芳基烷基”是指如上定义的取代的烷基,其中至少一个取代基为杂芳基。

[0152] 当提到取代的烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基时,这些基团取代有1至3个上述如针对取代的烷基定义的取代基。

[0153] 术语“烷氧基”是指被如本申请所定义的烷基或取代的烷基取代的氧原子。例如,术语“烷氧基”包括基团 -O-C_{1-6} 烷基,诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。“低级烷氧基”是指具有1至4个碳原子的烷氧基。

[0154] 应当理解的是,由本领域技术人员选择所有基团,包括例如,烷氧基、硫代烷基和氨基烷基,以制备稳定的化合物。

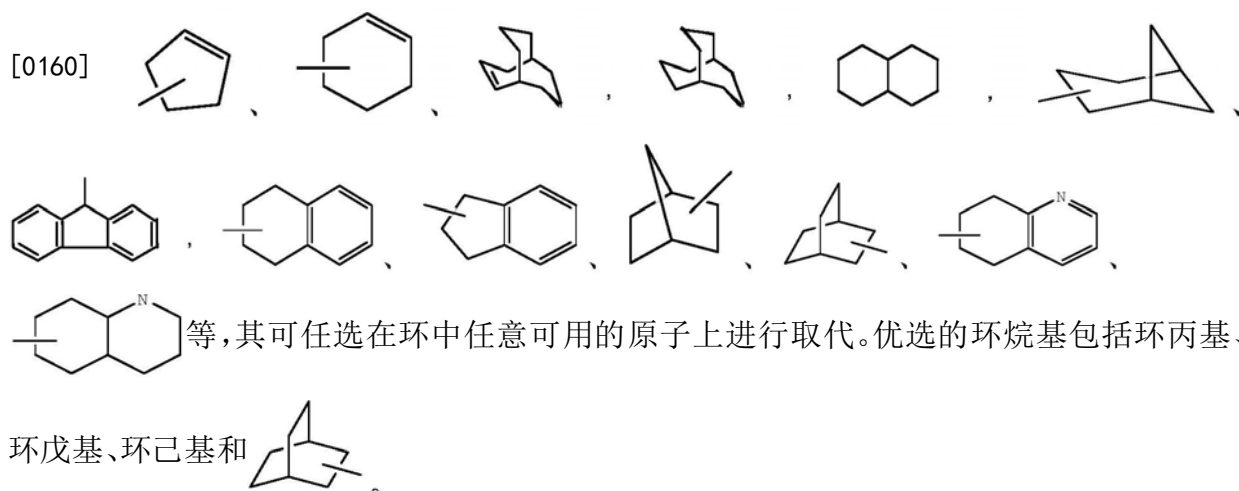
[0155] 本申请使用的术语“取代的”意指指定的原子或基团上的任意一个或多个氢被指示的基团中选出的基团替代,条件是不超过该指定原子的正常化合价。当取代基为氧代或酮基(即, $=O$)时,则原子上的2个氢被替代。酮基取代基不存在于芳香部分上。除非另有说明,否则取代基被命名至母核结构中。例如,应当理解的是,当(环烷基)烷基被列为可能的取代基时,该取代基与母核结构的连接点位于烷基部分。本申请使用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。

[0156] 取代基和/或变量的组合是允许的,只要此类组合产生稳定的化合物或有用的合成中间体。稳定的化合物或稳定的结构意味着所述化合物,以有用的纯度从反应混合物中分离出来时是足够稳定的,随后配制成有效的治疗剂。优选地目前所述的化合物不包含N-卤素、 $S(O)_2H$ 或 $S(O)H$ 基团。

[0157] 术语“环烷基”是指环化的烷基,包括单环、二环或多环体系。 C_{3-7} 环烷基意欲包括 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 和 C_7 环烷基。环烷基实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降茛烷基等。本申请使用的“碳环”或“碳环基”意指任何稳定的3、4、5、6或7-元单环或二环,或7、8、9、10、11、12或13-元二环或三环,其中任一个可为饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。此类碳环的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷、[2.2.2]二环辛烷、芴基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒎基和四氢萘基(四氢化萘)。如上所示,桥接环还包括在碳环(例如,[2.2.2]二环辛烷)的定义中。除非另有说明,否则优选的碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基和苯基。当使用术语“碳环”时,其意欲包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个不相邻碳原子时,出现桥接环。优选的桥是1或2个碳原子。应当注意的是,桥总是将单环转化为二环。当环为桥接的,针对该环所述的取代基也存在于桥上。

[0158] 术语“芳基”是指在环部分中具有6至12碳原子的单环或二环芳族烃基,诸如苯基和萘基,其各自可被取代。

[0159] 因此,在式I化合物中,术语“环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环辛基等,以及下列环系统:

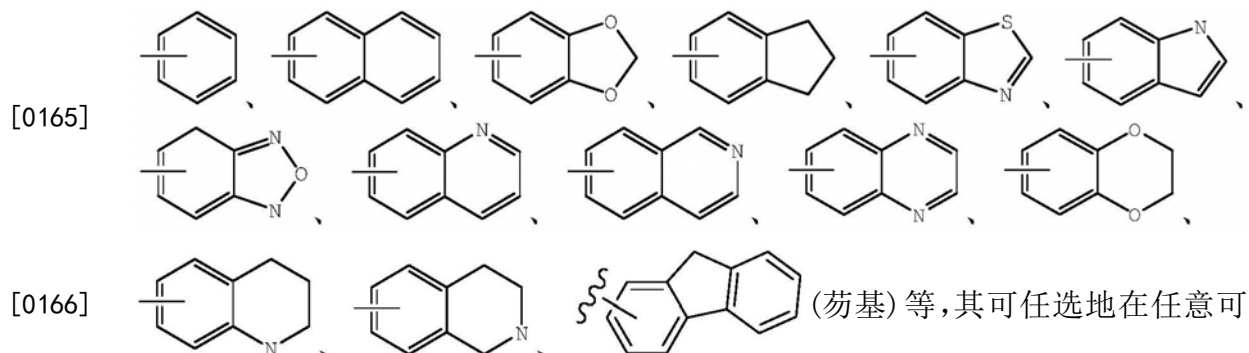


[0161] 术语“卤代”或“卤素”是指氯、溴、氟和碘。

[0162] 术语“卤代烷基”意指具有一个或多个卤素取代基的取代的烷基。例如，“卤代烷基”包括一氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0163] 术语“卤代烷氧基”意指具有一个或多个卤素取代基的烷氧基。例如，“卤代烷氧基”包括 OCF_3 。

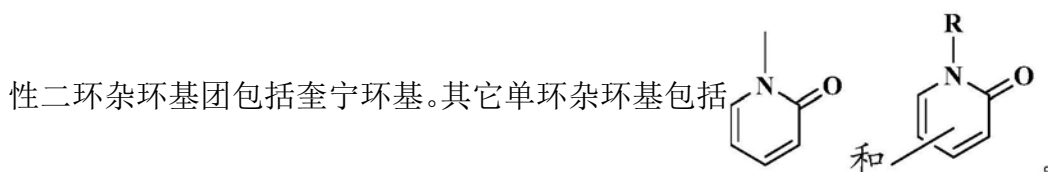
[0164] 因此，芳基基团的实例包括：



用的碳原子或氮原子处进行取代。优选的芳基为任选取代的苯基。

[0167] 术语“杂环 (heterocycle)”、“杂环烷基 (heterocycloalkyl)”、“杂环的 (heterocyclo或heterocyclic)”或“杂环基 (heterocyclyl)”可互换使用，并且是指取代的和未取代的3-至7-元单环基团、7-至11-元二环基团和10-至15-元三环基团，其中至少一个环具有至少一个杂原子(O、S或N)，所述含有杂原子的环优选具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子。含有杂原子的此类基团的每个环可含有一个或两个氧原子或硫原子和/或1至4个氮原子，条件是各环的杂原子总数为4个或更少，进一步的条件是该环含有至少一个碳原子。所述氮原子和硫原子可任选地被氧化且氮原子可任选地被季铵化。形成二环和三环基团的稠合环可仅含有碳原子，且其可为饱和的、部分饱和的或完全不饱和的。杂环基团可连接至任意可用的氮原子或碳原子。本申请使用的术语“杂环 (heterocycle)”、“杂环烷基 (heterocycloalkyl)”、“杂环的 (heterocyclo或heterocyclic)”或“杂环基 (heterocyclyl)”包括如下定义的“杂芳基”。

[0168] 除了下文所述杂芳基之外，示例性单环杂环基包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基 (2-oxopyrrolodiny1)、2-氧代氮杂茛基、氮杂茛基 (azepiny1)、1-吡啶酮基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧杂环戊烷和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。示例



[0169] 术语“杂芳基”是指取代的和未取代的芳族5-或6-元单环基团，9-或10-元二环基团和11-至14-元三环基团，其在至少一个环上具有至少一个杂原子(O、S或N)，所述含有杂原子的环优选具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子。含由杂原子的杂芳基中的每个环可含有一个或两个氧原子或硫原子和/或1至4个氮原子，条件是各环中的杂原子总数为4个或更

少,且各环具有至少一个碳原子。形成二环和三环基团的稠合环可仅含有碳原子,且其可为饱和的、部分饱和的或不饱和的。所述氮原子和硫原子可任选地被氧化,且氮原子可任选地被季铵化。二环或三环的杂芳基必须包含至少一个完全的芳族环,但其它一个或多个稠合环可为芳族的或非芳族的。所述杂芳基可连接至任意环中任意可用的氮原子或碳原子上。当化合价允许时,如果所述其它环为环烷基或杂环,其另外任选地取代有=O(氧代)。

[0170] 示例性单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。

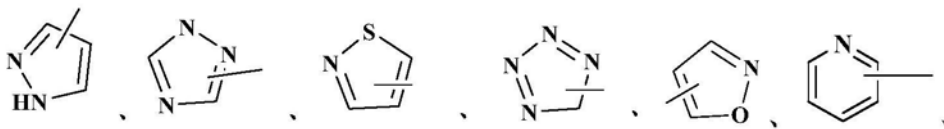
[0171] 示例性二环杂芳基包括吡啶基、苯并噻唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢异吡啶基、四氢喹啉基等。

[0172] 示例性三环杂芳基包括咔唑基、苯并吡啶基、菲咯啉基(phenanthroline)、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

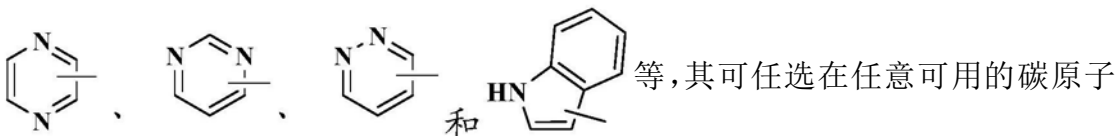
[0173] 在式I化合物中,优选的杂芳基包括



[0174]



[0175]



或氮原子处取代。

[0176] 除非另有指明,否则当提及到具体命名的芳基(例如,苯基)、环烷基(例如,环己基)、杂环(例如,吡咯烷基、哌啶基和吗啉基)或杂芳基(例如,四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基和呋喃基)时,其意欲包括具有0至3个,优选0至2个取代基的环,适用时,所述取代基选自上文针对芳基、环烷基、杂环和/或杂芳基所述的那些。

[0177] 术语“碳环基”或“碳环的”是指饱和或不饱和的单环或二环,其中所有环的所有原子均为碳。因此,该术语包括环烷基和芳基环。单环碳环具有3至6个环原子,更通常具有5或6个环原子。二环碳环具有7至12个环原子,(例如,排列为二环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统)或9或10个环原子(排列为二环[5,6]或[6,6]系统)。单环碳环和二环碳环的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、苯基和萘基。所述碳环可被取代,在该情况下取代基选自上文针对环烷基和芳基所述的那些。

[0178] 术语“杂原子”应包括氧、硫和氮。

[0179] 本申请使用的术语“不饱和的”是指环或基团,该环或基团可为完全不饱和的或部分不饱和的。

[0180] 在整个说明书中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以得到稳定的部分和化合物,且所述化合物可用作药学上可接受的化合物和/或制备药学上可接受的化合物的中间体化合物。

[0181] 式I化合物可以游离(未电离)形式存在或可形成也在本发明范围内的盐。除非另有指明,否则提及到本发明化合物应被理解为包括游离形式及其盐。术语“盐”表示与无机的和/或有机的酸和碱形成的酸式盐和/或碱式盐。此外,如当式I化合物含有碱性部分(诸如胺或吡啶或咪唑环)和酸性部分(诸如羧酸)时,术语“盐”可包括两性离子(内盐)。药学上可接受的(即无毒的生理学上可接受的)盐是优选的,例如可接受的金属盐和胺盐,其中阳离子不显著促进所述盐的毒性或生物学活性。然而,其它盐可用于例如可在制备过程中使用的分离或纯化步骤,且因此包括在本发明的范围内。式I化合物的盐可通过例如以下方法来形成:使式I化合物与一定量(诸如等量)的酸或碱,在介质(诸如盐在其中析出的介质)中或在含水介质中反应,然后进行冻干。

[0182] 示例性酸加成盐包括乙酸盐(诸如与乙酸或三卤代乙酸(例如三氟乙酸)形成的盐)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐(digluconate)、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐(glucoheptanoate)、甘油磷酸盐(glycerophosphate)、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(与盐酸形成)、氢溴酸盐(与氢溴酸形成)、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐(与马来酸形成)、甲磺酸盐(与甲磺酸形成)、萘-2-磺酸盐、烟酸盐(nicotinate)、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(诸如与硫酸形成的那些)、磺酸盐(诸如本申请提及的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonates)诸如甲苯磺酸盐(tosylates)、十一烷酸盐等。

[0183] 示例性碱加成盐包括铵盐;碱金属盐,诸如钠盐、锂盐和钾盐;碱土金属盐,诸如钙盐和镁盐;钡盐、锌盐和铝盐;与有机碱(例如,有机胺)形成的盐,诸如三烷基胺(诸如三乙胺)、普鲁卡因、二苄胺、N-苄基-β-苯乙胺、1-二苯羟甲胺、N,N'-二苄基乙二胺、去氢枞胺、N-乙基哌啶、苄胺、二环己胺或类似的药学上可接受的胺;及与氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸等形成的盐。碱性含氮基团可用以下试剂来季铵化:诸如低级烷基卤化物(例如,甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如,硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如,苄基和苯乙基溴化物)及其它试剂。

[0184] 本申请中的短语“药学上可接受的”是指这样的化合物、物质、组合物和/或剂型,其在合理的医学判断范围内,适合与人类和动物的组织接触,而没有额外的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,且与合理利益/风险比相称。

[0185] 本申请中使用的“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐修饰。药学上可接受的盐的实例包括,但不限于,碱性基团(诸如胺)的无机或有机酸盐;以及酸性基团(诸如羧酸)的碱盐或有机盐。药学上可接受的盐包括所形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐,例如,由无毒无机酸或有机酸形成的。例如,此类常规无毒盐包括由无机酸衍生的盐,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸;以及由有机酸制得的盐,诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石

酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸等。

[0186] 本发明的药学上可接受的盐可从含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规的化学方法合成。通常,此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的合适的碱或酸在水或有机溶剂或在这两者的混合物中反应进行制备;通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。合适的盐的列表可在Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990) 中找到,通过引用的方式将其公开内容全部并入本申请。

[0187] 还包括本发明化合物的所有立体异构体,无论是呈以混合物或纯的或基本上纯的形式。立体异构体可包括通过拥有一个或多个手性原子作为光学异构体的化合物,以及包括借助于对一个或多个键有限转动的优点作为光学异构体的化合物(阻转异构体)。本发明化合物的定义涵盖所有可能的立体异构体及其混合物。尤其特别涵盖外消旋形式和具有指定活性的分离的光学异构体。外消旋形式可通过物理方法拆分,例如,分步结晶、非对映体衍生物的分离或结晶,或通过手性柱色谱法分离。单一光学异构体可通过常规方法由外消旋体获得,所述常规方法例如,与光学活性的酸形成盐,随后结晶。

[0188] 本发明化合物意欲包括出现在本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但具有不同质量数的那些原子。作为一般实例且非限制性地,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。同位素标记的本发明化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过与本申请所述方法相似的方法,使用适当同位素标记的试剂替代在其它情况下所使用的未标记试剂来制备。

[0189] 本发明还包括本发明化合物的前药和溶剂化物。术语“前药”表示这样的化合物,给予受试者后,所述化合物通过代谢过程或化学过程经历化学转化,从而得到式I化合物和/或其盐和/或溶剂化物。可在体内转化以得到生物活性物质(即式I化合物)的任何化合物是在本发明的范围和精神内的前药。例如,含有羧基的化合物可形成作为前药的生理上可水解的酯,其通过在体内水解得到式I化合物本身。此类前药优选口服给药,这是因为水解在许多情况下主要在消化酶的影响下发生。当酯本身具有活性时或在当水解发生在血液中的情况下,可使用肠胃外给药。式I化合物的生理上可水解的酯的实例包括C₁₋₆烷基苄基酯、4-甲氧基苄基酯、茛菪基酯、邻苯二甲酰基酯、甲氧基甲酯、C₁₋₆烷酰基氧基-C₁₋₆烷基酯(例如,乙酰氧基甲酯、特戊酰基氧基甲酯或丙酰基氧基甲酯)、C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基酯(例如,甲氧基羰基-氧基甲酯或乙氧基羰基氧基甲酯)、甘氨酸基氧基甲酯、苄基甘氨酸基氧基甲酯、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲酯和例如在青霉素和头孢菌素领域中使用的其它公知的生理学上可水解的酯。此类酯可通过本领域已知的常规技术制备。

[0190] 多种形式的前药是本领域公知的。此类前药衍生物的实例请参见:

[0191] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0192] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development,

pp.113-191, Harwood Academic Publishers (1991); 和

[0193] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992),

[0194] 通过引用的方式将其各自并入本申请。

[0195] 式I化合物及其盐可以其互变异构形式存在, 其中氢原子被转移到分子的其它部分, 且分子的原子之间的化学键因此发生重排。应当理解的是, 所有互变异构体形式, 只要它们存在, 就包括在本发明中。此外, 本发明化合物可具有反式和顺式异构体。

[0196] 还应当理解的是, 式I化合物的溶剂化物(例如, 水合物)也在本发明范围内。溶剂化方法通常是本领域公知的。

[0197] 实用性

[0198] 本发明化合物调节IL-23刺激和IFN α 刺激的细胞功能, 包括基因转录。可通过本发明化合物调节的其它类型的细胞功能包括, 但不限于, IL-12刺激的响应。

[0199] 因此, 式I化合物通过作用于Tyk2以介导信号转导在治疗与IL-23或 IFN α 的功能的调节并且具体为IL-23、IL-12或IFN α 的功能的选择性抑制相关的病症中具有实用性。此类病症包括IL-23-、IL-12-或IFN α 相关的疾病, 其中致病机制由这些细胞因子介导。

[0200] 本申请所用的术语“治疗(“treating”或“treatment”)”包括治疗哺乳动物, 特别是人类的疾病状态, 并且包括: (a) 预防或延迟哺乳动物中疾病状态的发生, 具体而言, 当该哺乳动物易患该疾病状态但尚未被诊断为患有该疾病状态时; (b) 抑制该疾病状态, 即, 阻止其发展; 和/或 (c) 实现症状或疾病状态的完全或部分减小, 和/或缓解、改善、减轻或治愈该疾病或病症和/或其症状。

[0201] 鉴于式I化合物作为IL-23、IL-12和IFN α 刺激的细胞响应的调节剂的活性, 式I化合物可用于治疗IL-23、IL-12或IFN α 相关的疾病, 所述疾病分别包括, 但不限于, 炎症性疾病, 诸如克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺疾病; 自身免疫性疾病, 诸如格雷夫斯病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、皮肤狼疮、狼疮性肾炎、盘状红斑狼疮、牛皮癣; 自身炎症性疾病, 包括CAPS、TRAPS、FMF、成人发作性斯蒂尔病、全身发作性幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎; 代谢性疾病、包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗死; 破坏性骨病, 诸如骨吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松症、多发性骨髓瘤相关性骨病; 增殖性疾病, 诸如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病; 血管生成障碍, 诸如血管生成障碍, 包括实体瘤、眼部新血管生成和婴儿血管瘤; 感染性疾病, 诸如败血症、感染性休克和志贺菌病; 神经变性疾病, 诸如阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血或由创伤损伤引起的神经变性疾病; 肿瘤疾病和病毒疾病, 诸如黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤, 及HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS。

[0202] 更具体地说, 可用本发明化合物治疗的具体病症或疾病包括治疗, 但不限于, 胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、过敏症、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮肤狼疮、狼疮性肾炎、盘状红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、牛皮癣、移植物抗宿主病、内毒素炎引起的炎症反应、结核病、动脉粥样硬化、肌肉变性、恶病质、牛皮癣性关节、莱特尔氏综合征、痛风、创伤性关节炎、风湿性关节炎、急性滑膜炎、胰腺 β -细胞病; 特征在于大量中性粒细胞浸润的疾病; 类风湿性脊

椎炎、痛风性关节炎和其它关节炎病症、脑型疟、慢性肺部炎性疾病、硅肺、肺结节病、骨吸收病、同种异体移植排斥、发烧和由感染所致的肌痛、感染继发性恶病质、瘢痕瘤形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、热症(pyresis)、流行性感、骨质疏松症、骨关节炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、败血症、感染性休克和志贺菌病；阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血或由创伤性损伤引起的神经变性疾病；血管生成疾病，包括实体瘤、眼部新血管生成和婴儿血管瘤；病毒疾病，包括急性肝炎感染(包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎)、HIV感染和CMV 视网膜炎、AIDS、ARC或恶性肿瘤和疱疹；中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的缺血、器官缺氧、血管增生、心脏和肾脏再灌注损伤、血栓形成、心脏肥大、凝血酶诱导的血小板聚集、内毒素血症和/或中毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化酶合成酶-2相关的病症和寻常性天疱疮。优选的治疗方法是其中病症选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、移植排斥、类风湿关节炎、牛皮癣、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎和寻常性天疱疮的那些。可替代的优选的治疗方法是其中病症选自缺血再灌注损伤(包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗塞引起的心肌缺血再灌注损伤)的那些。另一种优选的治疗方法是其中所述病症是多发性骨髓瘤的方法。

[0203] 当在本申请中使用术语“IL-23、IL-12或IFN α 相关病症”或“IL-23、IL-12或IFN α 相关疾病或病症”时，每个意欲涵盖上文所鉴别的所有病症(如同再详细重复一遍)，以及受IL-23、IL-12或IFN α 影响的任何其它病症。

[0204] 因此，本发明提供了治疗此类病症的方法，其包括向有此需要的受试者给予治疗有效量的至少一种式I化合物或其盐。“治疗有效量”意欲包括当单独或组合给药时有效抑制IL-23、IL-12或IFN α 功能和/或治疗疾病的本发明化合物的量。

[0205] 治疗IL-23、IL-12或IFN α 相关病症的方法可包括单独或与彼此和/或可用于治疗此类病症的其它合适的治疗剂组合给予式I化合物。因此，“治疗有效量”还意欲包括有效抑制IL-23、IL-12或IFN α 功能和/或治疗与IL-23，IL-12或IFN α 相关疾病的要求保护的化合物的组合的量。

[0206] 此类其它治疗剂的示例包括皮质类固醇、咯利普兰(rolipram)、卡弗他丁(calphostin)、细胞因子抑制性抗炎药(CSAID)、白介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮和其它免疫抑制剂；核转位抑制剂，诸如脱氧精肌菌素(DSG)；非甾体抗炎药(NSAID)，诸如布洛芬、塞来考昔和罗非考昔；类固醇，诸如泼尼松或地塞米松；抗病毒剂，诸如阿巴卡韦；抗增殖剂，诸如甲氨喋呤、来氟米特、FK506(他克莫司，PROGRAF®)；抗疟药，诸如羟氯喹；细胞毒性药物，诸如硫唑嘌呤(azathioprine)和环磷酰胺；TNF- α 抑制剂，诸如替尼达普，抗-TNF抗体或可溶性TNF受体和雷帕霉素(西罗莫司或RAPAMUNE®)或其衍生物。

[0207] 上述其它治疗剂，当与本发明化合物组合使用时，可例如以Physicians' Desk Reference(PDR)中所指示的量或由本领域普通技术人员以其它方式确定的量使用。在本发明的方法中，此类其它治疗剂可在本发明化合物之前、与其同时或在其之后给药。如上文所述，本发明还提供了药物组合物，其能够通过抑制Tyk2介导的信号转导治疗IL-23、IL-12或IFN α 相关病症(包括IL-23、IL-12或IFN α 介导的疾病)。

[0208] 本发明组合物可含有如上所述的其它治疗剂，并且可例如通过采用常规固体或液体媒介物或稀释剂，以及适于期望给药模式的类型的药物添加剂(例如，赋形剂，粘合剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂等)根据技术(诸如药物制剂领域公知的技术)来配制。

[0209] 因此,本发明进一步包括组合物,其包含一种或多种式I化合物和药学上可接受的载体。

[0210] “药学上可接受的载体”是指本领域中普遍接受的用于向动物(具体为哺乳动物)递送生物活性剂的介质。根据本领域普通技术人员范围内的多个因素配制药学上可接受的载体。这些包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质;将向其给予含有药剂的组组合物的受试者;组合物的预定给药途径;以及所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质,以及各种固体和半固体剂型。除活性剂之外,此类载体可包括多种不同的成分和添加剂,出于本领域普通技术人员公知的原因(例如,活性剂、粘合剂的稳定化等),此类其它成分包括在制剂中。合适的药学上可接受的载体和涉及它们的选择的因素的描述可见于多个容易获得的来源,诸如,例如, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition(1985),通过引用的方式将其整体并入本申请。

[0211] 式I化合物可通过任何适于待治疗疾病的手段来给药,这可取决于位点特异性治疗的需要或待递送药物的量。局部给药通常优选用于皮肤相关疾病,而全身性治疗优选用于癌性或癌前疾病,尽管其它递送模式是可预期的。例如,该化合物可口服递送,诸如以片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉末剂或液体制剂(包括糖浆剂)的形式;局部递送,诸如以溶液、悬浮液、凝胶或软膏的形式;舌下递送;含服递送;肠胃外递送,诸如通过皮下、静脉内、肌肉或胸骨内注射或输注技术(例如,如无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液);经鼻递送,诸如通过吸入喷雾;局部递送,诸如以乳膏或软膏的形式;经直肠递送,诸如以栓剂的形式;或脂质体递送。可给予含有无毒的、药学上可接受的媒介物或稀释剂的剂量单位制剂。该化合物可以适于立即释放或延长释放的形式给药。立即释放或延长释放可用合适的药物组合物来实现,或者特别是在延长释放的情况下,用装置诸如皮下植入物或渗透泵来实现。

[0212] 用于局部给药的示例性组合物包括局部载体,诸如 **PLASTIBASE®** (用聚乙烯凝胶化的矿物油)。

[0213] 用于口服给药的示例性组合物包括悬浮液,其可含有:例如,用于赋予体积的微晶纤维素,作为悬浮剂的海藻酸或海藻酸钠,作为粘度增强剂的甲基纤维素,和增甜剂或矫味剂诸如本领域已知的那些;和立即释放片剂,其可含有:例如,微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其它赋形剂、粘合剂、增容剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂诸如本领域已知的那些。本发明化合物也可通过舌下和/或含服给药口服递送,例如,用模制、压缩或冷冻干燥的片剂。示例性组合物可包括快速溶解的稀释剂,诸如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精。还包含在此类制剂可为高分子量赋形剂诸如纤维素 (**AVICEL®**)或聚乙二醇 (PEG);辅助粘膜粘附的赋形剂,诸如羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素钠 (SCMC) 和/或马来酸酐共聚物(例如, **GANTREZ®**);和用于控制释放的试剂,诸如聚丙烯共聚物(例如, **CARBOPOL 934®**)。还可加入润滑剂、助流剂、矫味剂、着色剂和稳定剂以易于制造和使用。

[0214] 用于鼻气雾剂或吸入给药的示例性组合物包括这样的溶液,其可含有例如苯醇或其它合适的防腐剂、吸收促进剂以提高吸收和/或生物利用度,和/或其它增溶剂或分散剂,诸如本领域已知的那些。

[0215] 用于肠胃外给药的示例性组合物包括可注射溶液或悬浮液,其可含有例如合适的

无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂,诸如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液或其它合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂(包括合成的单或二甘油酯),和脂肪酸(包括油酸)。

[0216] 用于直肠给药的示例性组合物包括栓剂,其可含有例如合适的无刺激性赋形剂,诸如可可脂、合成性甘油酯或聚乙二醇,它们在常温是固体,但在直肠腔中液化和/或溶解释放药物。

[0217] 治疗有效量的本发明化合物可由本领域普通技术人员确定,并且包括用于哺乳动物的示例性剂量:约0.05-1000mg活性化合物/kg体重/天;1-1000 mg活性化合物/kg体重/天;1-50mg活性化合物/kg体重/天;5-250mg活性化合物/kg体重/天;250-1000mg活性化合物/kg体重/天,其可以单一剂量形式或以个别分开的剂量形式给药,诸如每天1至4次。应当理解的是,对于任何特定受试者的具体剂量水平和剂量频率可以变化,并且将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性,该化合物的代谢稳定性和作用时间,受试者的物种、年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食,给药模式和时间,排泄速率,药物组合,以及具体病症的严重程度。优选用于治疗的受试者包括动物,最优选哺乳动物物种诸如人,以及家畜诸如犬、猫、马等。因此,当在本申请中使用术语“患者”时,该术语意欲包括所有受IL-23、IL-12和/或 IFN α 介导的功能的调节影响的受试者,最优选哺乳动物物种。

[0218] 生物学测定

[0219] 探针置换测定

[0220] 如下进行探针置换测定:在385孔板中,在室温将受试化合物与重组表达带His-标签的蛋白质(对应于人类Tyk2的氨基酸575-869)(序列示于下文)(2.5nM)、40nM((R)-N-(1-(3-(8-甲基-5-(甲基氨基)-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-([³H]甲基磺酰基)苯甲酰胺)(制备述于下文)和80 μ g/mL铜His-标签闪烁逼近测定珠粒(Perkin Elmer, Catalog#RPNQ0095)在含有100 μ g/mL牛血清白蛋白和5%DMSO的50mM HEPES, pH 7.5中温育30分钟。然后通过闪烁计数定量结合至Tyk2的放射标记的探针(制备述于下文)的量,并通过由与无抑制剂(0%抑制)或无Tyk2(100%抑制)的孔比较来计算受试化合物的抑制作用。IC₅₀值定义为使放射标记的探针结合抑制50%时所需的受试化合物的浓度。

[0221] 重组的带His-标签的Tyk2的蛋白质序列(575-869):

[0222] MGSSHHHHH SSGETVRFQG HMNLSQLSFH RVDQKEITQL SHLGQGTRTN VYEGRLRVEG SGDPEEGKMD DEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSHHDIA LAFYETASLM SQVSHTHLAF VHGVCVRGPE NIMVTEYVEH GPLDVWLRRR RGHVPMWKM VVAQQLASAL SYLENKNLVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS PFIKLSDPGV GLGALSREER VERIPWLAPE CLPGGANSLS TAMDKWGFGA TLLEICFDGE APLQSRSPSE KEHFIYQRQHR LPEPSCPQLA TLTSQCLTYE PTQRPSFRTI LRDLTRL. (SEQ ID NO:1)。

[0223] 如下文所述进行放射标记的探针(R)-N-(1-(3-(8-甲基-5-(甲基氨基)-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-([³H]甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备:

[0224] 2-([³H]甲基磺酰基)苯甲酸:将2-巯基苯甲酸(2.3mg, 0.015mmol)和碳酸铯(2mg, 0.006mmol)加至5mL圆底烧瓶中。将烧瓶连接至配有排气口的玻璃真空管线并伴随机械搅拌引入无水DMF(0.5mL)。将一安瓿氙代碘甲烷(200mCi, Perkin-Elmer lot 3643419)加至反应烧瓶中并在室温(rt)维持搅拌3h。通过用真正标准(authentic standard)比较,使用

放射计量检测的进行过程中 HPLC (In-process HPLC) 分析指示80%转化成期望产物。未经纯化,使粗产物与预先溶于CH₂Cl₂ (1mL) 中的mCPBA (10mg, 0.058mmol) 在室温伴随搅拌反应。将反应混合物搅拌7h并加入额外的mCPBA (10mg, 0.058mmol)。将反应混合物搅拌约24h且HPLC分析指示35-40%转化成期望的磺酸盐产物。通过半制备型HPLC (Luna 5 μ m C18 ((10X250cm); A: MeOH/H₂O=15/85 (0.1% TFA); B: MeOH; 270nm; 0-8min 0%B 1ml/min; 8-10min 0%B 1-3ml/min; 10-55min 0%B 3ml/min; 55-65min 0-10%B 3ml/min; 65-75min 10-50%B 3ml/min; 75-80min 50-100%B 3ml/min) 纯化粗产物,得到 81mCi (40%放射化学产率) 2- ([³H] 甲基磺酰基) 苯甲酸产物,该产物通过与真正标准进行HPLC共洗脱来鉴别。通过HPLC测量放射化学纯度为99% (Luna 5 μ C18 (4.6X150cm); A: H₂O (0.1% TFA); B: MeOH; 1.2ml/min; 270nm; 0-10min 20%B; 10-15min 20-100%B; 15-25min 100%B)。将产物溶于无水乙腈中,得到最终溶液活度为5.8mCi/mL。

[0225] (R) -N- (1- (3- (8-甲基-5- (甲基氨基) -8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基) 苯基) 乙基) -2- ([³H] 甲基磺酰基) 苯甲酰胺:将2- ([³H] 甲基磺酰基) 苯甲酸 (23.2mCi) 在乙腈中的溶液加至5mL圆底烧瓶中,然后将圆底烧瓶连接至真空管线并小心地蒸发至干。将溶于无水DMF (1.5mL) 中的 (R) -2- (3- (1-氨基乙基) 苯基) -N,8-二甲基-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-胺 (如WO 2004/106293和Dyckman et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 383-386 (2011) 中所述制备) (1.1mg, 0.0033mmol) 和 PyBOP (2mg, 0.0053 mmol) 加至烧瓶中,接着加入N,N-二异丙基乙基胺 (0.010mL)。将所得澄清溶液在室温搅拌18h。通过与非放射标记的 (R) -N- (1- (3- (8-甲基-5- (甲基氨基) -8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基) 苯基) 乙基) -2- (甲基磺酰基) 苯甲酰胺的样品进行保留时间比较,HPLC分析 (Luna 5 μ C18 (4.6X150cm); A: H₂O (0.1% TFA); B: MeOH; 1.2ml/min; 335nm; 0-20min 50%B; 20-25min 50-100%B; 25-30min 100%B) 指示约20%转化成期望产物。通过半制备型 HPLC (Luna 5 μ C18 (10X250cm); A: MeOH/H₂O=50/50 (0.1% TFA); B: MeOH; 335nm; 0-40min 0%B 3ml/min; 40-45min 0-100%B 3ml/min) 纯化粗反应混合物。再次进行常规纯化,得到总计1.7mCi (7%放射化学产率) 放射化学纯度为99.9%的期望产物。使用氘代产物的质谱分析 (m/z M+H 527.33) 确定在80.6 Ci/mmol的比放射性 (specific activity)。

[0226] 探针置换数据

[0227]

实施例	探针置换 (EC50, μM)
1	7.05E-03
2	3.24E-03
3	0.06
4	6.85E-03
5	7.29E-03
6	4.21E-03
7	0.25
8	3.61E-03
9	5.91E-03

[0228]

实施例	探针置换 (EC50, μM)
10	7.57E-03
11	0.09
12	2.22E-03
13	2.97E-03
14	7.03E-03
15	0.02
16	7.04E-03
17	0.02
18	3.72E-03
19	5.86E-03
20	3.97E-03
21	0.03
22	5.46E-03
23	0.04
24	7.25E-03
25	6.05E-03
26	2.93E-03
27	2.70E-03
28	0.06
29	0.04
30	0.02
31	0.13
32	0.05
33	0.19
34	0.48
35	0.16
36	0.35
37	0.02
38	0.02
44	0.06
45	0.03

[0229]

实施例	探针置换 (EC50, μM)
46	0.02
47	0.04
48	0.11
49	0.50
50	0.07
51	0.07
52	0.07
53	0.20
54	0.03
55	0.08
56	0.07
58	0.08
59	0.16
60	0.05
61	0.05
62	0.30
63	0.28
64	0.07
65	0.02
66	3.58E-03
67	0.01
68	2.26E-03
69	5.44E-03
70	0.08
71	0.14
73	7.75E-03
74	0.01
75	2.09E-03
76	0.05
77	4.02E-03
78	8.17E-03

[0230]

实施例	探针置换 (EC50, μM)
79	6.95E-03
80	4.83E-03
81	7.26E-03
82	0.01
83	5.76E-03
84	6.13E-03
85	9.31E-03
86	0.02
87	4.31E-03
88	8.34E-03
89	0.01
90	3.90E-03
91	0.20
92	0.03
93	0.01
94	1.37E-03
95	0.02
96	7.18E-03
97	0.03
98	0.03
99	0.57
100	0.14
101	0.27
102	6.10E-03
103	0.16
105	0.01
106	0.08
107	9.39E-03
108	7.59E-03
108	2.91E-03
110	7.52E-03

[0231]

实施例	探针置换 (EC50, μM)
111	3.84E-03
112	7.70E-03
113	7.62E-03
114	7.93E-03
115	1.50E-02
116	6.55E-02
117	1.26E-02
118	2.48E-02
119	0.22

[0232] Kit225 T细胞测定

[0233] 将具有稳定整合的STAT依赖性荧光素酶受体报道蛋白的Kit225 T细胞置于含有10%经热灭活的FBS (GIBCO) 和100U/mL PenStrep (GIBCO) 的 RPMI (GIBCO)。然后用20ng/mL人重组IL-23或200U/mL人重组IFN α (PBL InterferonSource) 将细胞刺激5-6小时。根据厂商说明书使用**STEADY-GLO®** 荧光素酶测定系统 (**PROMEGA®**) 测量荧光素酶表达。通过与0%抑制的无抑制剂对照孔和100%抑制的未经刺激对照孔进行比较计算抑制数据。产生剂量响应曲线以确定抑制50%细胞响应时所需的浓度 (IC₅₀)，如通过非线性回归分析所推导。

[0234] Kit225 T细胞抑制数据

[0235]

实施例 编号	IL-23 Kit225 报道蛋白, (IC50, μM)	IFN α Kit225 报道蛋白, (IC50, μM)
1	0.10	0.05
2	0.03	0.03
3	2.82	1.92
4	0.81	0.32
5	0.50	0.50
6	0.12	0.09
7		3.30
8	0.03	0.03
9	0.25	0.17
10	0.16	0.08

[0236]

实施例 编号	IL-23 Kit225 报道蛋白, (IC50, μ M)	IFNa Kit225 报道蛋白, (IC50, μ M)
11	2.90	2.27
12	0.30	0.11
13	0.05	0.03
14	0.37	0.26
15	0.56	0.40
16	0.24	0.09
17	0.55	0.48
18	0.04	0.01
19	0.27	0.17
20	0.06	0.05
21	0.39	0.21
22	0.25	0.18
23	0.42	0.66
24	0.04	0.05
25	0.05	0.09
26	0.09	0.06
27	0.04	0.01
28	0.33	0.45
29	0.27	0.41
30	0.35	0.21
31	0.58	2.58
32	0.54	0.31
33	12.50	12.50
34	8.24	12.60
35	8.07	8.48
36	3.33	12.50
37	1.42	1.75
38	0.79	0.58
44	1.46	1.39
45	1.10	1.49

[0237]

实施例 编号	IL-23 Kit225 报道蛋白, (IC50, μ M)	IFNa Kit225 报道蛋白, (IC50, μ M)
46	0.72	1.45
47	1.12	1.13
48	6.18	4.10
49	7.29	4.75
50	2.32	1.28
51	3.74	2.90
52	7.04	12.76
53	9.72	12.40
54	1.25	1.17
55	2.38	3.62
56	2.12	1.79
58	1.55	2.96
59	9.48	12.50
60	4.94	3.68
61	2.63	1.94
62	13.19	11.02
63	12.50	12.50
64	12.50	12.50
65	0.58	0.59
66	0.33	0.20
67	0.70	0.73
68	0.95	0.86
69	0.42	0.15
70	11.23	12.50
71	2.97	12.50
73	0.28	0.14
74	0.30	0.20
75	0.10	0.05
76	3.55	2.79
77	0.03	0.01

[0238]

实施例 编号	IL-23 Kit225 报道蛋白, (IC50, μ M)	IFNa Kit225 报道蛋白, (IC50, μ M)
78	0.18	0.07
79	0.07	0.05
80	0.15	0.12
81	0.27	0.23
82	0.18	0.09
83	0.17	0.06
84	0.02	0.01
85	0.04	0.03
86	0.29	0.30
87	0.09	0.06
88	0.01	0.02
89	0.39	0.44
90	0.70	0.14
91	8.69	8.81
92	0.40	0.21
93	1.10	0.41
94	0.02	0.03
95	0.37	0.27
96	0.51	0.60
97	0.42	0.65
98	0.50	0.53
100	12.50	12.50
101	7.19	5.79
102	0.38	0.65
103	0.47	0.36
104	0.18	0.18
106	0.44	1.26
107	0.47	1.42
108	0.61	0.28
108	0.12	0.09

[0239]

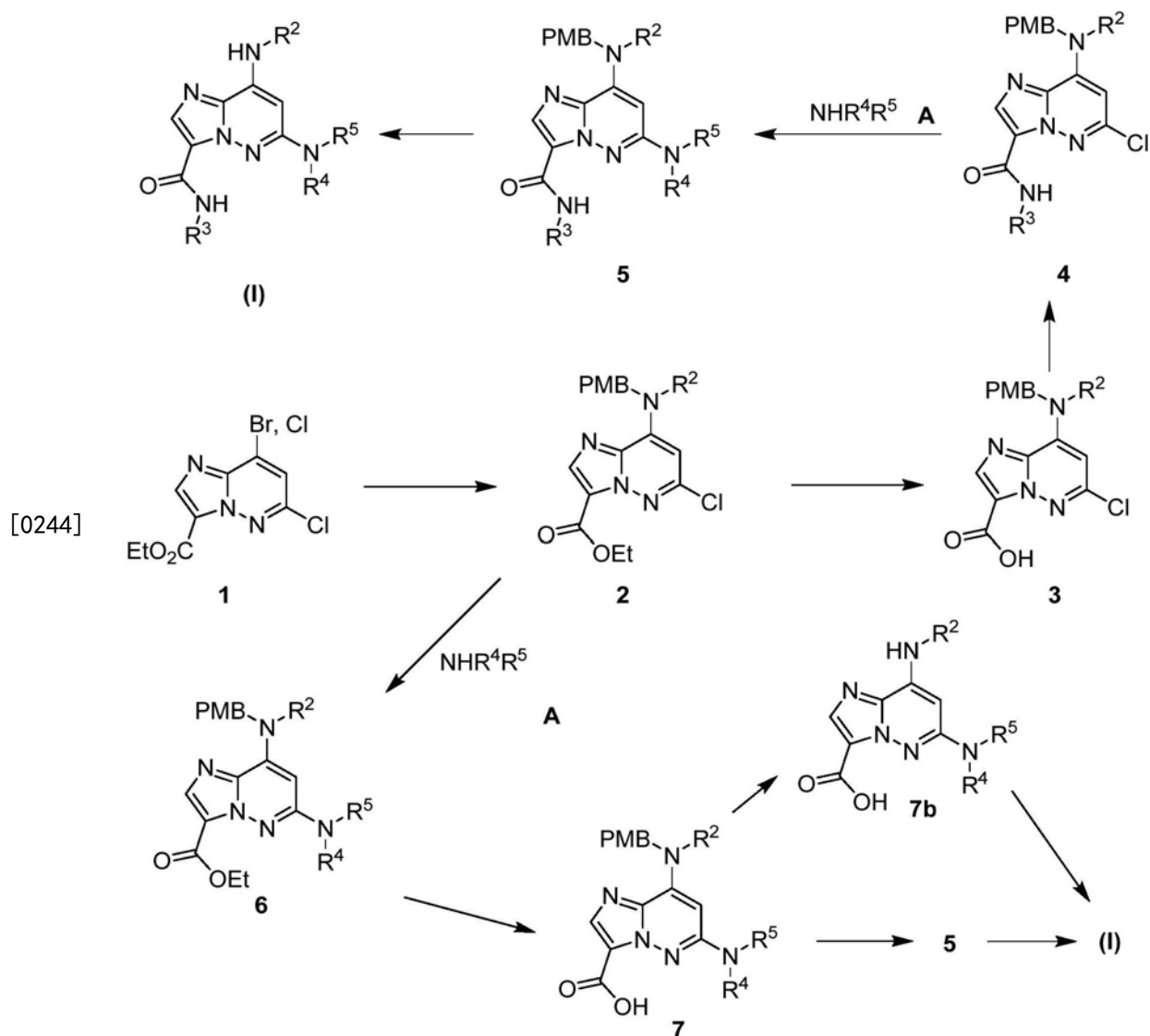
实施例 编号	IL-23 Kit225 报道蛋白, (IC50, μ M)	IFNa Kit225 报道蛋白, (IC50, μ M)
110	0.16	0.12
111	0.16	0.24
112	0.45	0.30
113	0.75	0.78
114	0.11	0.10
115	0.34	0.48
116	1.1	1.2
117	0.41	0.51
118	0.32	0.41
119	3.2	3.4

[0240] 制备方法

[0241] 本发明化合物可通过有机化学领域技术人员可用的多种方法来合成。用于制备本发明化合物的一般合成方案如下文所述。这些方案是说明性的,并不意在限制本领域技术人员可用于制备本申请公开的化合物的可能技术。制备本发明化合物的不同方法对于本领域技术人员将是显而易见的。另外,合成中的各步骤可以交替次序进行,以得到所需的一种或多种化合物。

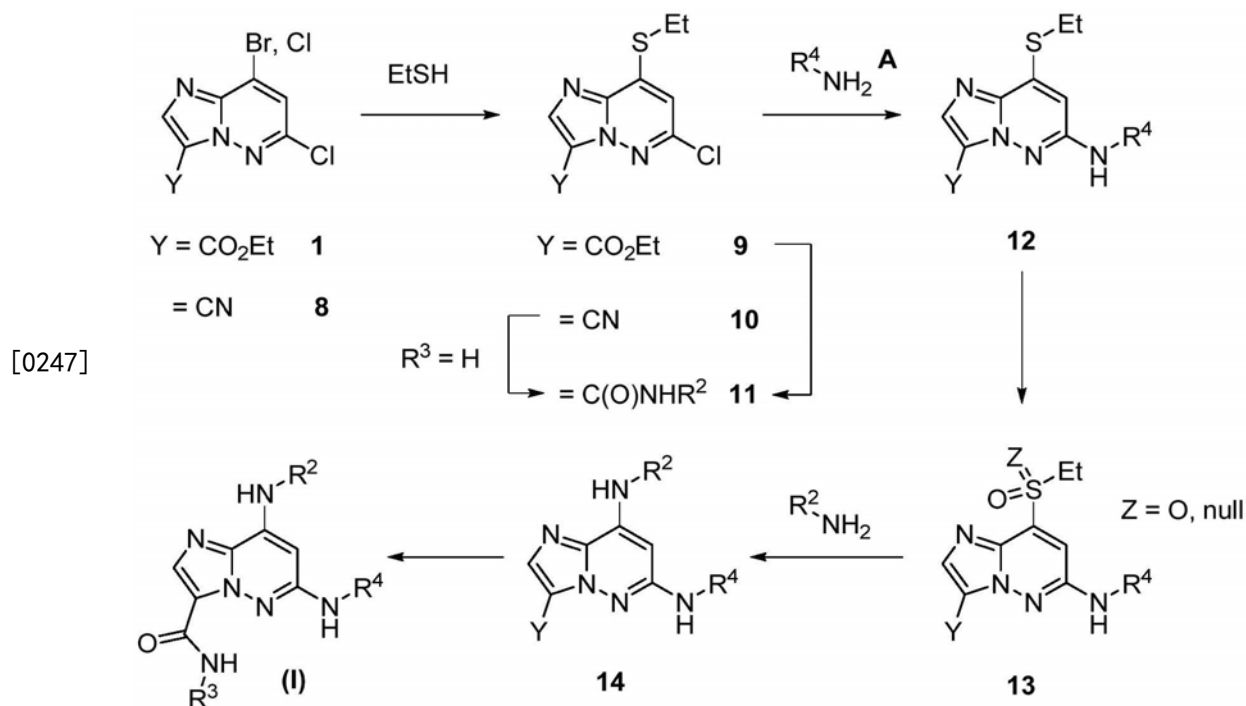
[0242] 通过一般方案中所述的方法制备的本发明化合物的实例在下文所述制备和实施例部分中给出。几种所述化合物是手性的,一些被制备成外消旋混合物,而另一些被制备成单一对映异构体。在每种情况下,纯手性实施例的制备,或相反对映异构体的制备,可通过本领域技术人员已知的技术来进行。例如,纯手性化合物可通过由手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备。可选择地,实施例化合物可通过已知方法得到对映异构体富集产物来制备。这些包括,但不限于,向外消旋中间体中掺入用于控制转换的非对映异构体选择性的手性助剂官能团,经裂解手性助剂后得到对映体富集的产物。

[0243] 方案1



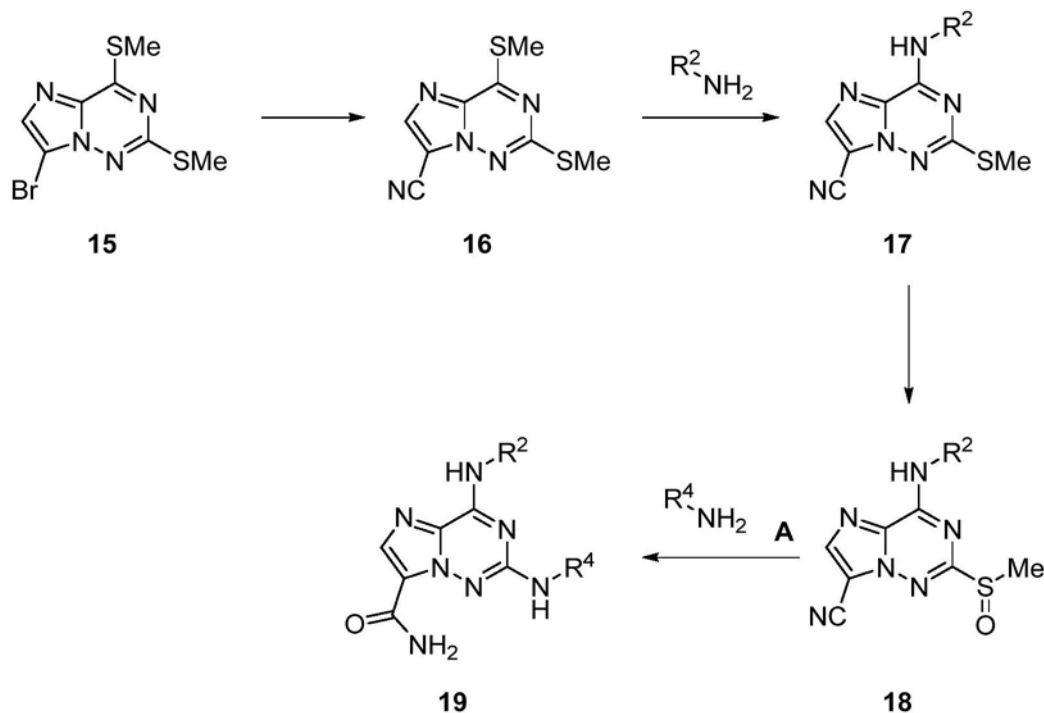
[0245] 式(I)化合物可根据方案1制备。将咪唑并吡嗪衍生物(1)(WO 2009/100375)用对甲氧基苄基保护的胺(R¹NHPMB)处理提供酯2。将酯水解为酸3,随后通过标准偶联反应将其转化为酰胺4。由催化剂诸如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)/XantPhos和乙酸钯(II)/BrettPhos促进的4与A的Buchwald 反应得到5。由5移去PMB保护基(HCl或其他已知实现使经PMB-保护的胺脱保护的条件的)导致形成化合物(I)。可选择地,Buchwald反应可用2和A 进行以得到中间体6,然后经水解将其转化为化合物(I),得到酸7,随后形成酰胺和脱保护。以另一方式,7的PMB基团可移去(如用5)得到氨基酸7b,然后可将其用胺R₂NH₂在酰胺键偶联条件下处理得到(I)。

[0246] 方案2



[0248] 式(I)化合物也可以其中C8基团在合成结束或接近合成结束时引入的方式制备(方案2)。这通过在胺碱存在下在极性非质子溶剂诸如四氢呋喃中将乙硫醇加入至1(或相关的氰基化合物8 W02010/042699)来完成。在此阶段,化合物可进一步进行(至12)或转化为C3酰胺,其通过使用醇盐碱诸如醇钾或氢氧化锂与过氧化氢水溶液水解(由10),或通过使用醇盐碱水溶液皂化(由9)为相应的酸并随后转化为酰胺。也可以在中间体12或倒数第二个化合物14的C3位置进行这些转化。化合物12通过如前在方案1中所述的与胺A的偶联来制备。12氧化为13可使用3-氯过氧苯甲酸进行,同时可得到亚砷(Z=无)和砷(Z=O)的混合物,13的两种形式均为用于随后的取代的可用底物。碱性胺或脂族胺的添加可简单地通过使其与13在纯态或存在极性非质子溶剂的情况下在升高的温度混合来完成。非碱性胺诸如苯胺必须与非亲核性强碱诸如氢氧化钠在适当的无水溶剂中混合,需注意在此情况下,所述取代仅在C3取代基处于酰胺形式的情况下才可进行。Y转化为酰胺得到(I)可如上所述完成。

[0249] 方案3



[0250]

[0251] 方案3示例说明了咪唑并三嗪(19)的制备。15(WO 2008/116064)与氰化锌在锌粉和钯源(诸如二(三叔丁基膦)钯(0))的存在下的Negishi偶联可用于得到16。向16中加入胺导致C8硫化物中之一的区域选择性取代以得到17。剩余的硫化物的氧化可使用3-氯过氧苯甲酸来完成以得到亚砷(18),然后将其与苯胺(A)在湿的1-甲基-2-吡咯烷酮和氢化钠的存在下混合以得到目标配体19。

[0252] 制备

[0253] 如下阐述的制备用于合成无法由商业资源获得且用于制备本发明式I化合物的试剂。表和方案中的所有手性化合物均为外消旋的,除非另作说明。

[0254] 反相制备型高效液相色谱(“HPLC”)用Shimadzu 8A液相色谱使用YMC S50DS柱(20x 100, 20x 250或30x 250毫米(“mm”))进行。梯度洗脱使用甲醇(“MeOH”)/水混合物在0.1%三氟乙酸(“TFA”)的存在下进行。

[0255] 在表征实施例中采用的手性HPLC方法

[0256] 分析型HPLC在Shimadzu LC10AS液相色谱上进行,其使用以下方法:

[0257] 方法A(在所有情况下使用,除非另作说明):

[0258] 线性梯度为0至100%溶剂B,历时4分钟(“min”),其中在100%B保持1分钟(“min”)。

[0259] 紫外(“UV”)显像,在220纳米(“nm”)

[0260] 柱:YMC S5 ODS Ballistic 4.6x 50mm

[0261] 流速:4毫升(“mL”)/min

[0262] 溶剂A:0.2%磷酸,90%水,10%甲醇

[0263] 溶剂B:0.2%磷酸,90%甲醇,10%水

[0264] 方法B:

[0265] 柱:Phenomenex Luna C18(2), 4.6x 50mm x 5um

[0266] 流动相:(A) 10:90甲醇:水;(B) 90:10甲醇:水

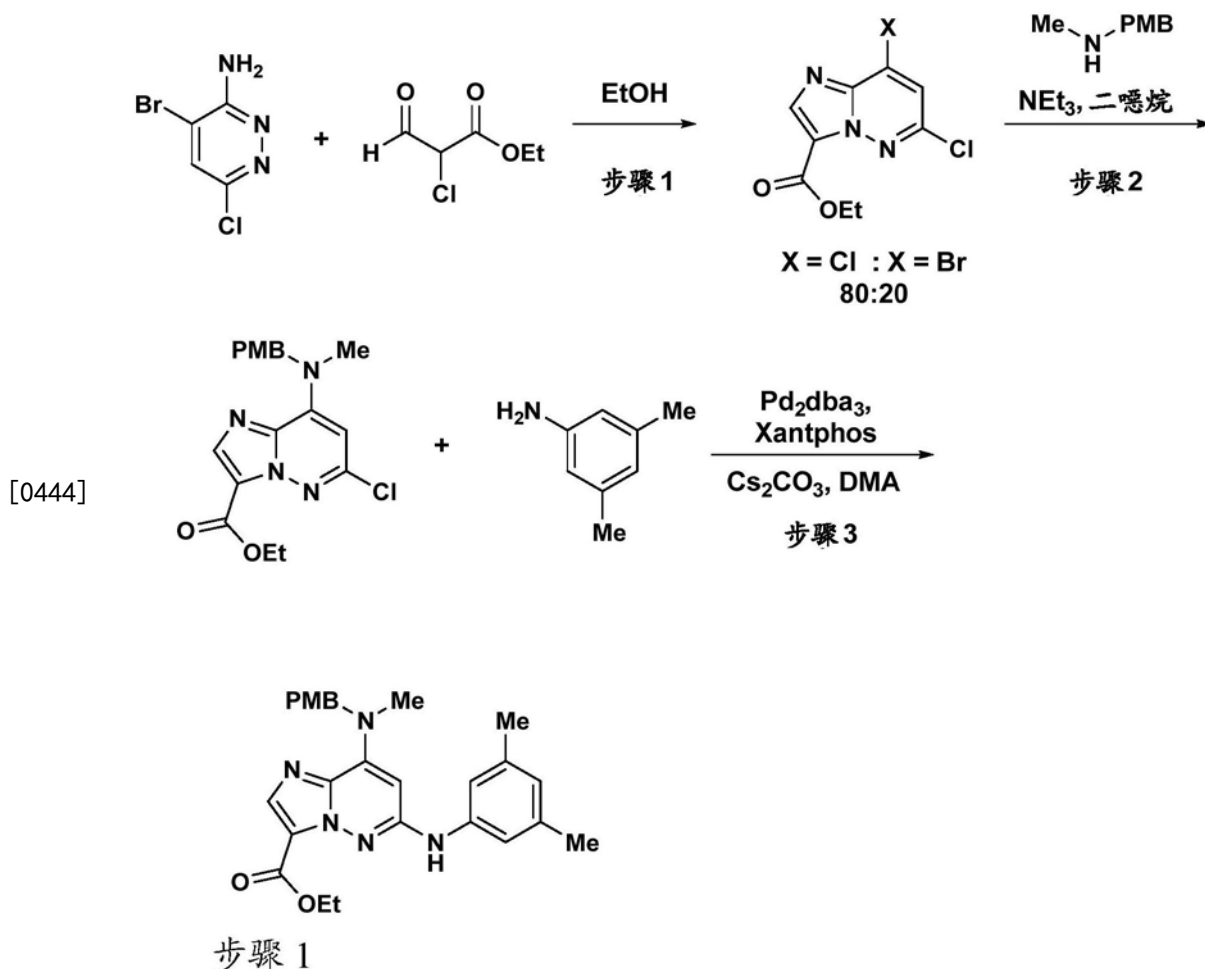
- [0267] 缓冲剂:0.1%TFA
[0268] 梯度范围:0-100%B
[0269] 梯度时间:4min
[0270] 流速:4mL/min
[0271] 分析时间:5min
[0272] 检测:
[0273] 检测器1:UV,220nm
[0274] 检测器2:MS (ESI+)
[0275] 检测器3:ELSD
[0276] 方法C:
[0277] 柱:Waters SunFire C18,4.6x 50mm x 5um
[0278] 流动相: (A) 10:90甲醇:水; (B) 90:10甲醇:水
[0279] 缓冲剂:0.1%TFA
[0280] 梯度范围:0-100%B
[0281] 梯度时间:4min
[0282] 流速:4mL/min
[0283] 分析时间:5min
[0284] 检测:
[0285] 检测器1:UV,220nm
[0286] 检测器2:MS (ESI+)
[0287] 检测器3:ELSD
[0288] 方法D:
[0289] 柱:Phenomenex Luna C18 (2) ,4.6x 50mm x 5um
[0290] 流动相: (A) 10:90甲醇:水; (B) 90:10甲醇:水
[0291] 缓冲剂:0.1%TFA
[0292] 梯度范围:0-100%B
[0293] 梯度时间:4min
[0294] 流速:4mL/min
[0295] 分析时间:5min
[0296] 检测:
[0297] 检测器1:UV,220nm
[0298] 检测器2:MS (ESI+)
[0299] 检测器3:ELSD
[0300] 方法E:
[0301] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7μm颗粒
[0302] 流动相: (A) 5:95乙腈:水; (B) 95:5乙腈:水
[0303] 缓冲剂:10mM乙酸铵
[0304] 梯度范围:0-100%B
[0305] 梯度时间:3min

- [0306] 流速:1.11mL/min
- [0307] 分析时间:4min
- [0308] 检测:
- [0309] 检测器1:UV,220nm
- [0310] 检测器2:MS (ESI+)
- [0311] 检测器3:ELSD
- [0312] 方法F:
- [0313] 柱:Waters Sunfire C18 (3.0x 150mm), 3.5 μ m
- [0314] 流动相: (A) 5:95乙腈:水; (B) 95:5乙腈:水
- [0315] 缓冲剂:0.1%TFA
- [0316] 梯度范围:0-100%B
- [0317] 梯度时间:12min
- [0318] 流速:1mL/min
- [0319] 分析时间:15min
- [0320] 检测:
- [0321] 检测器1:UV,220nm
- [0322] 检测器2:UV,254nm
- [0323] 方法G:
- [0324] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7 μ m颗粒
- [0325] 流动相: (A) 5:95乙腈:水; (B) 95:5乙腈:水
- [0326] 缓冲剂:0.05%TFA
- [0327] 梯度范围:0-100%B
- [0328] 梯度时间:3min
- [0329] 流速:1.11mL/min
- [0330] 分析时间:4min
- [0331] 检测:
- [0332] 检测器1:UV,220nm
- [0333] 检测器2:MS (ESI+)
- [0334] 检测器3:ELSD
- [0335] 方法H:
- [0336] 柱: (LCMS) Ascentis Express C18,4.6x 50mm,2.7 μ m颗粒
- [0337] 流动相: (A) 5:95乙腈:水; (B) 95:5乙腈:水
- [0338] 缓冲剂:10mM乙酸铵
- [0339] 梯度范围:0-100%B
- [0340] 梯度时间:4min
- [0341] 流速:4mL/min
- [0342] 分析时间:5min
- [0343] 检测:
- [0344] 检测器1:UV,220nm

- [0345] 检测器2:MS (ESI+)
- [0346] 方法I:
- [0347] 柱:Waters Xbridge C18,4.6x 50mm,5 μ m颗粒
- [0348] 流动相:(A) 5:95乙腈:水;(B) 95:5乙腈:水
- [0349] 缓冲剂:10mM NH₄OAc
- [0350] 梯度范围:0-100%B
- [0351] 梯度时间:4min
- [0352] 流速:4mL/min
- [0353] 分析时间:5min
- [0354] 检测:
- [0355] 检测器1:UV,220nm
- [0356] 检测器2:MS (ESI+)
- [0357] 方法J:
- [0358] 柱:(LCMS) BEH C18,2.1x 50mm,1.7 μ m颗粒
- [0359] 流动相:(A) 水;(B) 乙腈
- [0360] 缓冲剂:0.05%TFA 2%-98%B (0至1min) 98%B (至1.5min) 98%-2%B (至
- [0361] 梯度范围:1.6min)
- [0362] 梯度时间:1.6min
- [0363] 流速:0.8mL/min
- [0364] 分析时间:2.2min
- [0365] 检测:
- [0366] 检测器1:UV,254nm
- [0367] 检测器2:MS (ESI+)
- [0368] 方法K:
- [0369] 柱:(LCMS) BEH C18,3.0x 50mm,1.7 μ m颗粒
- [0370] 流动相:(A) 5:95乙腈:水;(B) 95:5乙腈:水
- [0371] 缓冲剂:10mM乙酸铵
- [0372] 梯度范围:0-100%B
- [0373] 梯度时间:1.8min
- [0374] 流速:1.2mL/min
- [0375] 分析时间:4min
- [0376] 检测:
- [0377] 检测器1:UV,220nm
- [0378] 检测器2:MS (ESI+)
- [0379] 方法L:
- [0380] 柱:(LCMS) Sunfire C18 2.1x 30mm,2.5 μ m颗粒
- [0381] 流动相:(A) 10:90甲醇:水;(B) 90:10甲醇:水
- [0382] 缓冲剂:0.1%TFA
- [0383] 梯度范围:0-100%B

- [0384] 梯度时间:2min
[0385] 流速:1mL/min
[0386] 分析时间:3min
[0387] 检测:
[0388] 检测器1:UV,220nm
[0389] 检测器2:MS (ESI+)
[0390] 方法M:
[0391] 柱:(LCMS) Sunfire C18 2.1x 30mm,3.5 μ m颗粒
[0392] 流动相:(A) 10:90甲醇:水;(B) 90:10甲醇:水
[0393] 缓冲剂:0.1%TFA
[0394] 梯度范围:0-100%B
[0395] 梯度时间:4min
[0396] 流速:1mL/min
[0397] 分析时间:5min
[0398] 检测:
[0399] 检测器1:UV,220nm
[0400] 检测器2:MS (ESI+)
[0401] 方法N:
[0402] 柱:YMC ProC18 ODS,4.6x 50mm
[0403] 流动相:(A) 10:90MeOH:水;(B) 90:10MeOH:水
[0404] 缓冲剂:0.2%H3PO4
[0405] 梯度范围:0-100%B
[0406] 梯度时间:4min
[0407] 流速:4mL/min
[0408] 分析时间:4min
[0409] 检测:220nm
[0410] 方法O:
[0411] 柱:(LCMS) Zorbax SB C18 (30x 2.1mm;3.5 μ m)
[0412] 流动相:(A) 缓冲剂+乙腈 (98:2); (B) 缓冲剂+乙腈 (2:98)
[0413] 缓冲剂:10mM甲酸铵/水 (pH 4.5)
[0414] 梯度范围:6%-100%B (0至1.5min) 100%B (至2.2min) 100%-6%B (至2.6min)
6%B (至3min)
[0415] 梯度时间:3min
[0416] 流速:1.5mL/min
[0417] 分析时间:3min
[0418] 检测:
[0419] 检测器1:UV,254nm
[0420] 检测器2:MS (ESI+)
[0421] 方法P:

- [0422] 柱: (LCMS) Ascentis Express C18, 5x2.1mm, 2.7 μ m颗粒
- [0423] 流动相: (A) 2:98乙腈:水; (B) 98:2乙腈:水
- [0424] 缓冲剂: 10mM甲酸铵
- [0425] 梯度范围: 0-100%B
- [0426] 梯度时间: 1.5min
- [0427] 流速: 1mL/min
- [0428] 分析时间: 4min
- [0429] 检测:
- [0430] 检测器1: UV, 220nm
- [0431] 检测器2: MS (ESI+)
- [0432] 方法Q:
- [0433] 柱: Waters Sunfire C18 (4.6x 150mm), 3.5 μ m
- [0434] 流动相: (A) 5:95乙腈:水; (B) 95:5乙腈:水
- [0435] 缓冲剂: 0.1% TFA
- [0436] 梯度范围: 10-100%B
- [0437] 梯度时间: 12min
- [0438] 流速: 1mL/min
- [0439] 分析时间: 15min
- [0440] 检测:
- [0441] 检测器1: UV, 220nm
- [0442] 检测器2: UV, 254nm
- [0443] 制备1



[0445] 向4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(175g, 840mmol)在乙醇(2L)中的溶液中加入2-氯-3-氧代丙酸乙酯(202g, 1343mmol)并将反应混合物加热至80℃且保持16小时。将溶剂真空除去并将残留物用水和二氯甲烷稀释。将二相混合物经过硅藻土垫并将滤液分为两层。分离二氯甲烷层,然后用水和饱和氯化钠水溶液(盐水)洗涤,然后将其经无水硫酸钠干燥,滤过并浓缩。将所得的粗产物使用硅胶柱色谱纯化(0至20%乙酸乙酯/石油醚)。将产物馏分干燥,然后用10%甲基叔丁基醚/石油醚(500mL)研磨。将产物滤出并用石油醚淋洗得到产物(73g, 33%收率),其为C8-溴和C8-氯物质的混合物(~80:20),混合物如原样用于随后的步骤(简称为氯化物)。

[0446] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3):

[0447] 氯: δ 8.37 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0448] 溴: δ 8.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。LC保留时间氯: 1.04min[0]; 溴: 1.07[0]。质谱(“MS”) (E+) m/z : 260 (氯); 304 (溴) (MH^+)。

[0449] 步骤2

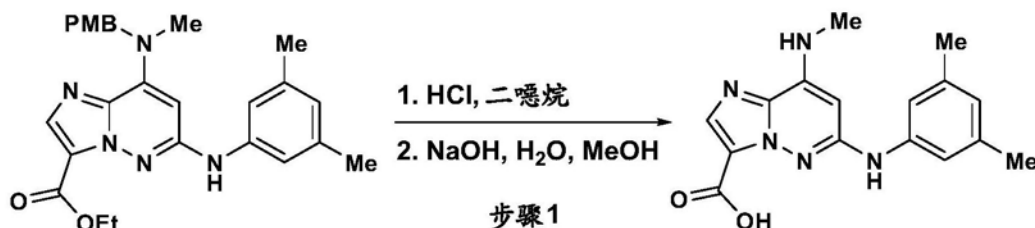
[0450] 将8-氯-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯(7.35g, 28.3mmol)、1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲胺(4.74g, 31.4mmol)和三乙胺(6.73mL, 48.3mmol)在二噁烷(75mL)中的溶液在油浴中在90℃加热2.5小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩得到浆状物,将其用水研磨得到固体,将其滤过,用水淋洗,然后用二氯甲烷收集。将溶液经无水硫酸钠干燥,滤过并浓缩得到产物(8.95g, 84%收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.13 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.6\text{Hz}$,

2H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.46 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.2Hz, 3H)。LC保留时间1.04 min[J]。MS (E⁺) m/z: 375 (MH⁺)。

[0451] 步骤3

[0452] 使氮气鼓泡通过6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯(1.00g, 2.67mmol)在二甲基乙酰胺(DMA, 10mL)中的溶液15分钟, 然后将3,5-二甲基苯胺(0.647g, 5.34mmol)加入至反应混合物, 随后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (Pd₂dba₃, 489mg, 0.534mmol)、4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos, 617mg, 1.07mmol)和碳酸铯(Cs₂CO₃, 3.48g, 10.67mmol)。将反应混合物密封并加热至100℃且保持4小时, 之后将反应混合物冷却至室温并加入乙酸乙酯和水。将浆液滤过并分离滤液层, 将有机层用盐水淋洗三次, 经硫酸钠干燥, 滤过并浓缩得到粗产物, 然后将其使用自动色谱纯化, 得到产物(710mg, 58%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.04 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.84 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.45 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.31 (d, J=0.4Hz, 6H), 1.42 (t, J=7.0Hz, 3H)。LC保留时间 1.17min[J]。MS (E⁺) m/z: 460 (MH⁺)。

[0453] 实施例1



[0454]



步骤 1

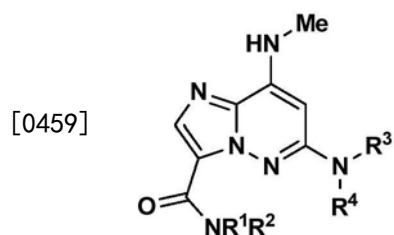
[0455] 向6-((3,5-二甲基苯基)氨基)-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯(710mg, 1.545mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中加入盐酸(4M在二噁烷中, 3.86mL, 15.45mmol)。将溶液在室温搅拌2小时, 然后真空浓缩。加入二氯甲烷并将溶液再次浓缩, 然后加入更多的二氯甲烷并将溶液再次浓缩(重复5次)。然后将中间体溶于甲醇(5mL)并加入氢氧化钠(1M 在水中, 3.09mL, 3.09mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后将反应混合物用水稀释并将甲醇真空除去。加入盐酸(1M在水中)直到测量pH为~3。将产物用乙酸乙酯萃取(两次), 然后用二氯甲烷萃取一次。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 滤过, 并浓缩, 得到粗酸(480mg, 90%收率), 其无需进一步纯化即可使用。LC保留时间0.88min[J]。MS (E⁺) m/z: 312 (MH⁺)。

[0456] 步骤2

[0457] 向6-((3,5-二甲基苯基)氨基)-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸(30

mg, 0.096mmol) 和氯化铵 (10.31mg, 0.193mmol) 在二甲基甲酰胺 (DMF, 1mL) 中的溶液中加入 1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐 (HATU, 44.0mg, 0.116mmol) 和 4-甲基吗啉 (48.7mg, 0.482 mmol) 并将反应混合物搅拌 1 小时。然后将反应混合物经微孔滤器滤过, 用 DMF 稀释并经制备型 LC 纯化, 得到标题化合物 (6.7mg, 9% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.87 (d, J=4.5Hz, 3H), 2.25 (s, 6H)。LC 保留时间 1.39min [E]。MS (E+) m/z: 312 (MH⁺)。


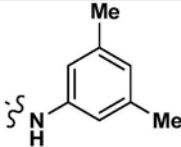
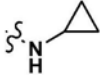
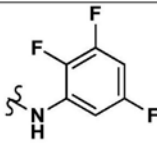
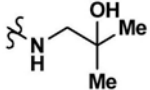
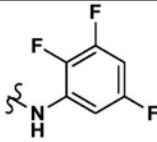

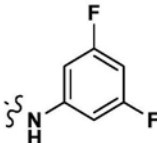
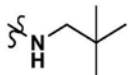
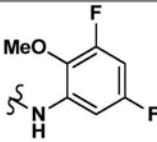

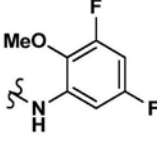

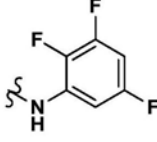

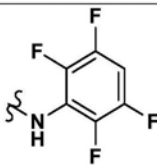
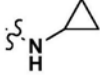
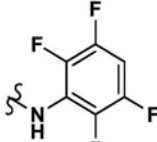
[0458] 以下实施例以与实施例 1 的产物相似的方式制备。

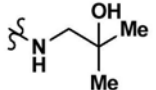
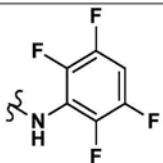


[0460]

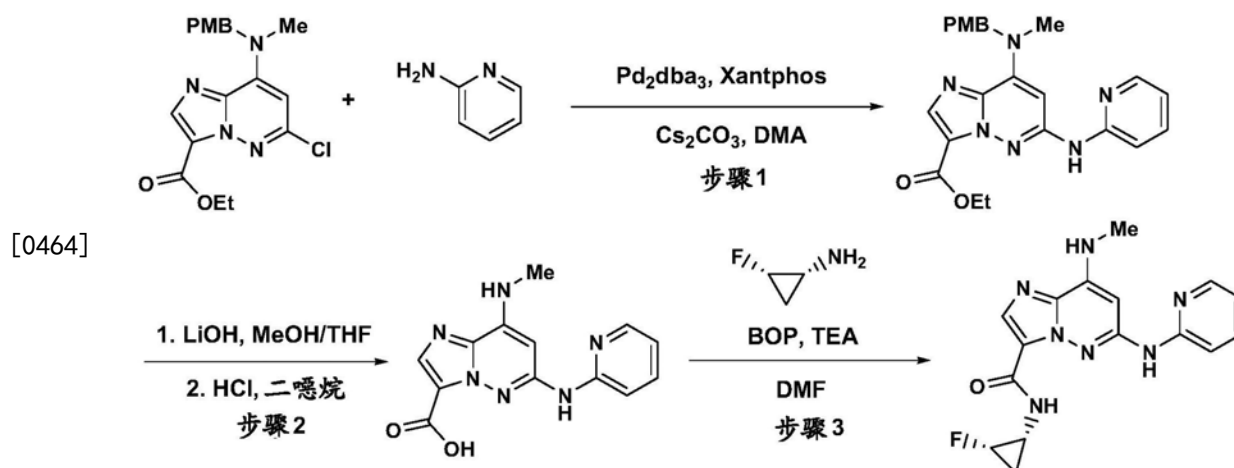
实施例编号	NR ¹ R ²	NR ³ R ⁴	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
2			7.90 [F]	355
3			1.46 [E]	355
4			1.93 [E]	423
5			1.89 [E]	421
6			1.17 [E]	319
7			1.25 [E]	367
8			1.45 [E]	359
9			1.46 [E]	387
10			1.91 [E]	363
11			1.52 [E]	381

[0461]

实施例编号	NR ¹ R ²	NR ³ R ⁴	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
12				
13			3.16 [M]	377
14			2.93 [M]	409
15			1.52 [E]	405
16			2.29 [E]	419
17			1.60 [E]	435
18			1.53 [E]	423
19			1.79 [M]	355
20			0.80 [J]	395

实施例编号	NR ¹ R ²	NR ³ R ⁴	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
[0462]				
21			2.18 [E]	427

[0463] 实施例22



[0465] 步骤1

[0466] 在氮气下,在室温伴随搅拌将6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡啶-3-羧酸乙酯(200mg,0.534mmol)溶于二甲基乙酰胺(DMA,5mL)。使氮气鼓泡通过溶液15min。将吡啶-2-胺(100mg,1.067mmol)加入至反应混合物,随后加入Pd₂(dba)₃(98mg,0.107mmol)、Xantphos(123mg,0.213mmol)和碳酸铯(695mg,2.134mmol)。将溶液容器密封并在100℃加热23小时。将反应混合物滤过,然后高真空干燥得到琥珀色油状物,其为粗产物。将其用硅胶色谱纯化,得到8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-6-(吡啶-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]吡啶-3-羧酸乙酯(79mg,0.179mmol,33.5%收率),其为琥珀色油状物产物。LC保留时间0.92min[J]。MS(E⁺)m/z:433(MH⁺)。

[0467] 步骤2

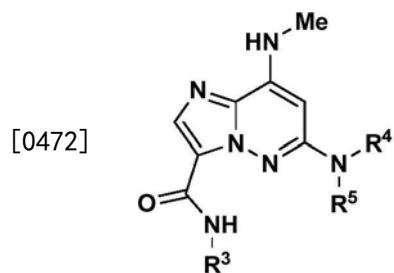
[0468] 在室温伴随搅拌将8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-6-(吡啶-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]吡啶-3-羧酸乙酯(75mg,0.173mmol)溶于甲醇(2mL),然后加入0.5M氢氧化锂(LiOH,0.694mL,0.347mmol)。将其在50℃加热2小时。存在固体。LC保留时间0.79min[J]。MS(E⁺)m/z:405(MH⁺)。将反应混合物真空浓缩,并将残留物由甲醇浓缩两次除去残留的水。将残留物悬浮于二氯甲烷,在25℃伴随搅拌将混合物用4N盐酸(HCl)/二噁烷(0.434mL,1.734mmol)处理过夜,反应基本上完成。后处理使反应混合物由二氯甲烷纯化5次得到8-(甲基氨基)-6-(吡啶-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]吡啶-3-羧酸,2HCl(50mg,0.126mmol,72.6%收率),其为褐色固体产物。LC保留时间0.52min[J]。MS(E⁺)m/z:285(MH⁺)。

[0469] 步骤3

[0470] 在25℃伴随搅拌将8-(甲基氨基)-6-(吡啶-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]吡啶-3-羧酸,2HCl(15mg,0.042mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP,20.43mg,0.046mmol)、三乙胺(0.018mL,0.126mmol)和(1R,2S)-2-氟环丙胺,pTSA

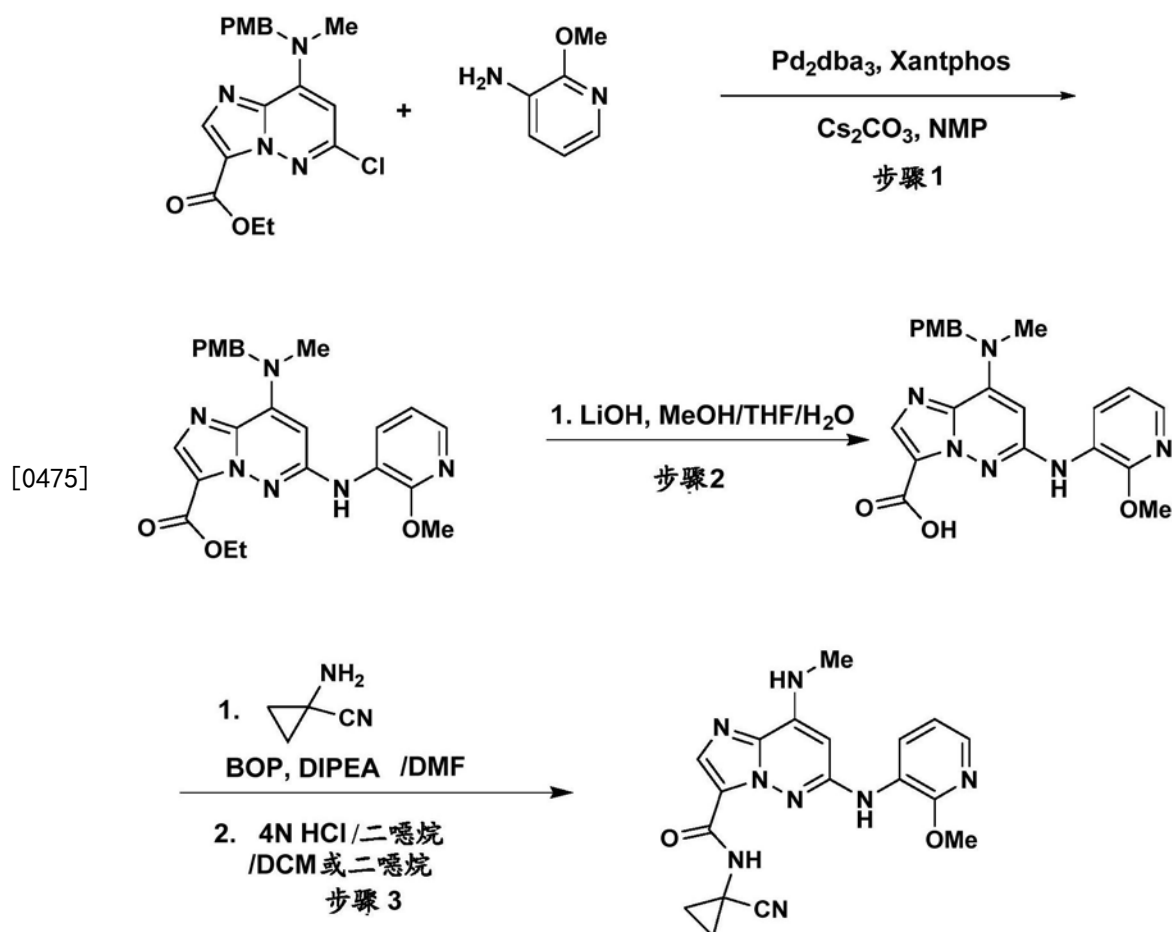
(10.38mg, 0.042mmol) 在 DMF (1mL) 中混合。1 小时后, 反应完成。将含有产物的反应混合物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (4.8mg, 0.014mmol, 33.5% 收率)。LC 保留时间 0.76min [J]。MS (E+) m/z : 342 (MH^+)。 1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.28-8.25 (m, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.44 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.24-6.19 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.98-2.92 (m, 1H), 1.23 (dtd, $J=14.7, 8.6, 6.2$ Hz, 1H), 1.07-0.96 (m, 1H)

[0471] 以下实施例以与实施例 22 的产物相似方式制备。



实施例编号	NHR ³	NR ⁴ R ⁵	步骤 1 的反应 温度(°C)/时间 (小时)	Rt (min) [方法]	m/z [$M+H$] ⁺
[0473] 23			100 / 1	0.99[J]	509

[0474] 实施例 24



[0476] 步骤1

[0477] 将2-甲氧基吡啶-3-胺(0.149g, 1.197mmol)、2-甲氧基吡啶-3-胺(0.149g, 1.197mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10.96mg, 0.012mmol)、Xantphos(6.93mg, 0.012 mmol)和碳酸铯(0.975g, 2.99mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP, 25mL)的经搅拌混合物在125℃加热2小时。LC-MS显示完全转化为预期产品质量。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,并滤过。将滤液用水洗涤,干燥并浓缩。将残留物溶于2mL 4M HCl/1,4-二噁烷并在室温搅拌2小时并浓缩。将浓缩物使用反相PREP LC纯化。合并含有产物的馏分并浓缩得到产物,其为褐色固体(0.296g, 0.640mmol, 64.1%收率)。LC保留时间1.09min[J]。MS (E+) m/z: 463 (MH^+)。

[0478] 步骤2

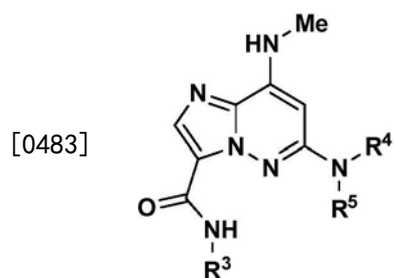
[0479] 将8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-6-((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸乙酯(0.280g, 0.605mmol)和氢氧化锂(0.072g, 3.03mmol)在THF(11mL)、甲醇(5.50mL)和水(5.00mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩为约2mL溶液,然后用1N HCl溶液酸化至pH 3-4,搅拌并滤过。将所得的褐色固体空气干燥得到预期产物(0.205g, 0.472mmol, 78%收率)。LC保留时间0.92min[J]。MS (E+) m/z: 435 (MH^+)。

[0480] 步骤3

[0481] 将8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-6-((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸(10mg, 0.023mmol)溶于1.95mL DMF。将1-氨基环丙腈(2.266mg, 0.028mmol)、BOP(12.20mg, 0.028mmol)和DIPEA(0.012mL, 0.069mmol)加入至反应混合物中。将反应混合物在室温搅拌直到完成。将反应样品在Zymark台式干燥器中在45℃吹扫2小

时。将粗反应混合物溶于 DCM (0.5mL) 并向其中加入 4N HCl/二噁烷 (150μL)。将反应混合物在室温搅拌。观察到预期产物。将反应样品置于 SpeedVac 以在 45℃ 干燥 2 小时。将具有在 DMF 中的 1.8mL 最终体积的粗样品用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (2.3mg, 6.08μmol, 30.8% 收率)。LC 保留时间 1.18min. MS (E+) m/z: 379 (MH⁺)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27- 8.09 (m, 1H), 8.03-7.78 (m, 2H), 7.55 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.07 (dd, J=7.3, 4.9Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.78-1.30 (m, 2H), 1.33-0.86 (m, 2H)

[0482] 以下实施例以与实施例 24 的产物相似的方式制备。



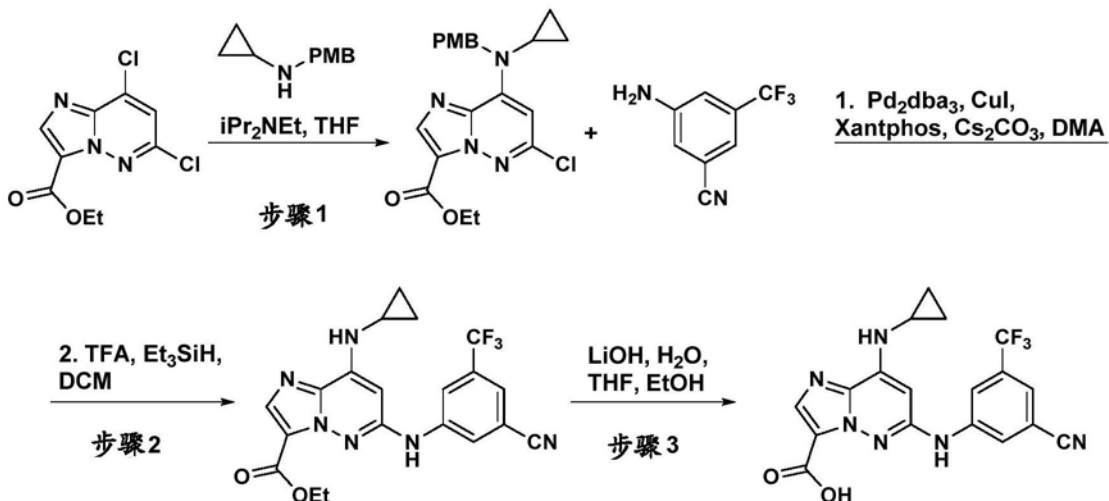
[0484]

实施例 编号	NHR ³	NR ⁴ R ⁵	步骤 1 的反应 温度(℃) / 时 间(小时)	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
25			125 / 2		358
26			125 / 2		360
27			125 / 2		368

[0485]

实施例 编号	NHR ³	NR ⁴ R ⁵	步骤 1 的反应 温度(°C) / 时 间(小时)	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
28			125 / 2		434
29			125 / 2		408
30			125 / 2	0.71[J]	394
31			125 / 2		422
32			125 / 2	0.70[J]	408

[0486] 制备2



[0487]

[0488] 步骤1

[0489] 将6,8-二氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸乙酯(4.0g, 15.38mmol)、N-(4-甲氧基苄基)环丙胺(4.09g, 23.07mmol)和二异丙基乙基胺(5.37mL, 30.8mmol)在四氢呋喃(THF, 5mL)中的溶液在70℃回流过夜。将反应混合物浓缩并将粗产物使用硅胶柱色谱(25-30%乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到6-氯-8-(环丙基(4-甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸乙酯(4.3g, 56%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d₃) δppm 8.14 (1H, s), 7.05-7.07 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 6.74-6.76 (1H, m), 6.60 (1H, s), 5.61 (2H, s), 4.43 (2 H, q, J=7.22Hz), 3.75 (3H, s), 2.45-2.54 (1H, m), 1.41 (3H, t, J=7.05Hz), 0.96-

1.04 (2H, m), 0.76-0.84 (2H, m)。LC保留时间2.22min[0]。MS (E⁺) m/z: 401 (MH⁺)。

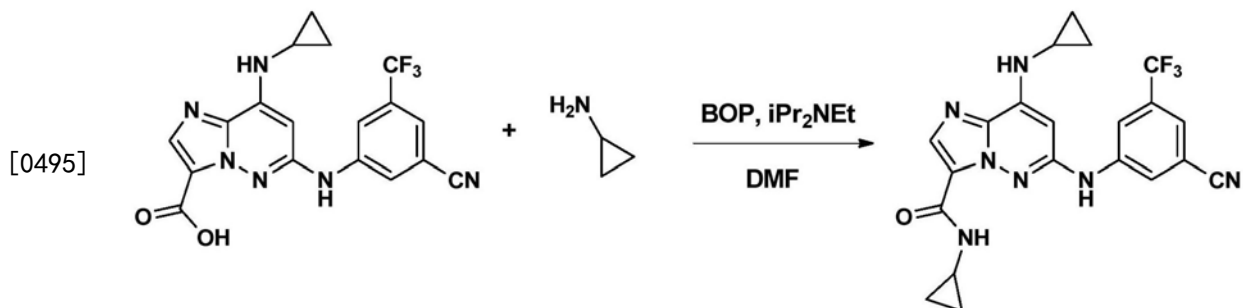
[0490] 步骤2

[0491] 将6-氯-8-(环丙基(4-甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯(400mg, 1.0mmol)在二甲基乙酰胺(DMA, 4mL)中的溶液用氮气净化10分钟, 此时加入3-氨基-5-(三氟甲基)苄腈(371mg, 2.00mmol)、Pd₂dba₃(91mg, 0.10mmol)、Xantphos(289mg, 0.50mmol)、碳酸铯(1300mg, 3.99mmol)和碘化亚铜(I)(38.0mg, 0.200mmol)。密封管, 然后加热至125℃, 1小时后将反应混合物经硅藻土滤过, 用乙酸乙酯洗脱并将乙酸乙酯用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 滤过并浓缩。然后将粗产物使用自动色谱纯化。浓缩收集的馏分, 然后悬浮于二氯甲烷(4mL), 然后加入三乙基甲硅烷(1.59mL, 9.98mmol)和三氟乙酸(TFA, 2mL)并将反应混合物搅拌30分钟。将溶剂真空除去并将粗产物使用自动色谱(25-30%乙酸乙酯:石油醚)纯化, 得到6-(3-氰基-5-(三氟甲基)苯基氨基)-8-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯(200mg, 47%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.96(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.79(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.41(q, J=7.0Hz, 2H), 2.59(m, 1H), 1.36(t, J=7.0Hz, 3H), 0.84(m, 2H), 0.70(m, 2H)。

[0492] 步骤3

[0493] 向6-((3-氰基-5-(三氟甲基)苯基)氨基)-8-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯(250mg, 0.581mmol)在乙醇(3mL)和四氢呋喃(THF, 3mL)中的溶液中加入氢氧化锂(139mg, 5.81mmol)在水(3mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌3小时, 然后将有机溶剂真空除去。加入盐酸(1.5M, 水溶液)以调节pH为~2, 得到析出物。将析出物经滤过收集, 然后使用制备型LC纯化, 得到6-((3-氰基-5-(三氟甲基)苯基)氨基)-8-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸(100mg, 43%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.85(d, J=1.5Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 6.19(s, 1H), 2.58(dd, J=5.6, 3.4Hz, 1H), 0.89-0.75(m, 2H), 0.74-0.59(m, 2H)。C保留时间2.02min[0]。MS (E⁺) m/z: 403 (MH⁺)。

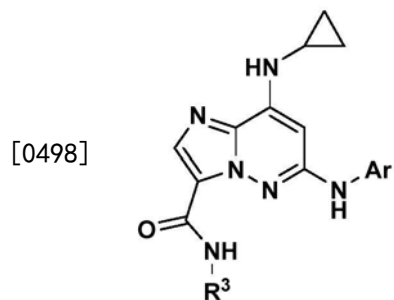
[0494] 实施例33



[0496] 向6-((3-氰基-5-(三氟甲基)苯基)氨基)-8-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸(10mg, 0.025mmol)和环丙胺(2.84mg, 0.050mmol)在二甲基甲酰胺(DMF, 1mL)中的溶液中加入(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP, 16.5mg, 0.037mmol)和二异丙基乙基胺(10.85μl, 0.062mmol)。将反应混合物在室温搅拌4小时, 然后加入水和乙酸乙酯。分离各层并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用饱和氯化钠洗涤, 经硫酸钠干燥, 滤过并浓缩。将粗产物使用制备型LC纯化, 得到标题化合物(4.0mg, 36%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.81(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.04

(s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 0.84 (m, 2H), 0.81 (m, 4H), 0.73 (m, 2H)。LC保留时间2.13min[0]。MS (E+) m/z: 442 (MH⁺)。

[0497] 以下实施例以与实施例33的产物相似的方式制备。



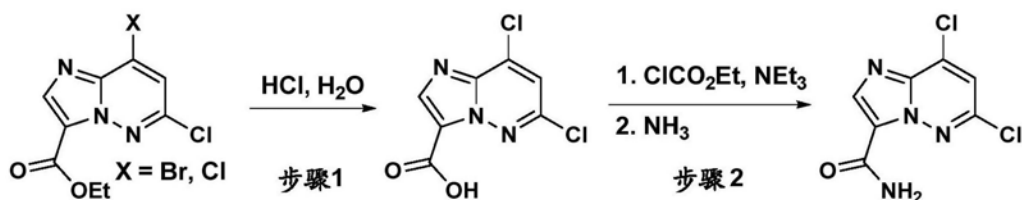
[0499]

实施例编号	NHR ³	Ar	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
34			8.43 [F]	402
35			2.04 [H]	446

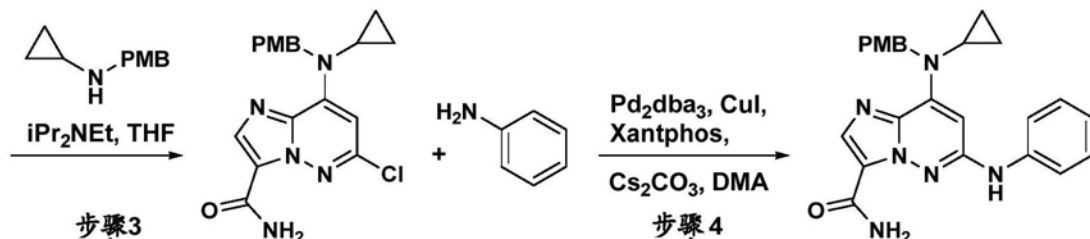
[0500]

实施例编号	NHR ³	Ar	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
36			2.36 [H]	430
37			2.62 [A]	341
38			0.88 [J]	381
44			2.04 [P]	417

[0501] 制备3



[0502]



[0503] 步骤1

[0504] 将8-氯-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸乙酯和8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸乙酯(150g, 约577mmol)的混合物加载至配备有冷凝器的5L多颈烧瓶并加入盐酸(6M在水中, 2.5L)。将反应混合物加热至100℃且保持16 小时, 然后冷却至室温, 导致产物析出。将产物经滤过收集并用少量的水洗涤(95g, 71%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.42 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H)。

[0505] 步骤2

[0506] 将8-氯-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸(180g, 776mmol)和三乙胺(151 mL, 1085mmol)在四氢呋喃(THF, 1.8L)中的溶液冷却至0℃。接下来, 将氯甲酸乙酯(118g, 1085mmol)在400ml THF中的溶液缓慢加入至反应混合物。一旦加入完成, 将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。在单独的烧瓶中, 使氨鼓泡通过冷却的(-30℃)THF(1.2L)达30分钟, 然后将该溶液逐渐加入至0℃的酰氯溶液中, 一旦加入完成, 将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。将反应混合物浓缩, 悬浮于水(800mL)并用其搅拌, 然后滤过, 用水淋洗。将固体空气干燥并收集(160g, 90%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.77 (bs, 1H)。

[0507] 步骤3

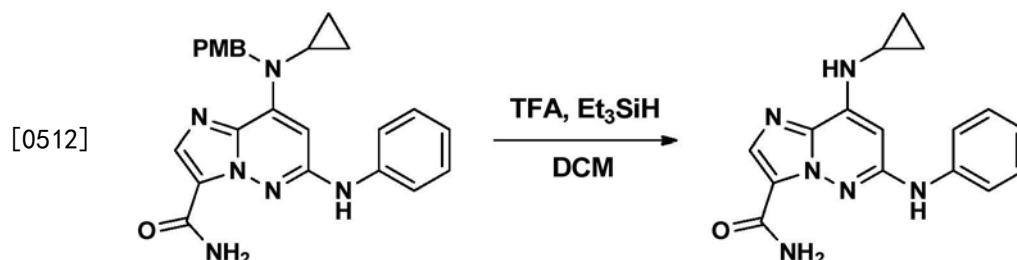
[0508] 将6,8-二氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲酰胺(2.5g, 10.9mmol)、N-(4-甲氧基苄基)环丙胺(3.36g, 18.98mmol)和二异丙基乙基胺(4.42ml, 25.3mmol)溶于四氢呋喃(THF, 100mL), 然后回流过夜。将溶剂真空除去并将粗产物吸收于氯仿并经色谱纯化, 得到产物(2.6g, 64%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δppm 8.10 (1H, s), 7.96 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.56Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.81 Hz), 6.73 (1H, s), 5.65 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.55-2.63 (1H, m), 0.93-1.03 (2 H, m), 0.76-0.84 (2H, m)。

[0509] 步骤4

[0510] 向6-氯-8-(环丙基(4-甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲酰胺(125 mg, 0.337mmol)在二甲基乙酰胺(DMA, 1mL)中的溶液在氮气净化压力管中加入Xantphos(38.7mg, 0.067mmol)、碘化亚铜(I)(31.8mg, 0.167mmol)、碳酸铯(436mg, 1.337mmol)和Pd₂(dba)₃(30.6mg, 0.033mmol)。将反应混合物再次用氮气净化(5分钟), 然后加入苯胺(62.3mg, 0.669mmol)。将反应混合物再次用氮气净化, 然后密封并加热至125℃且保持45分钟。将反应混合物经硅藻土滤过, 用乙酸乙酯淋洗。将滤液浓缩, 然后用水和乙酸乙酯稀释,

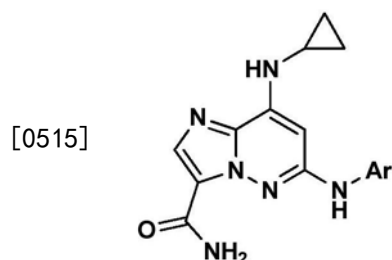
分离各层并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,滤过,浓缩,然后使用自动色谱纯化,得到标题化合物(40mg,64%纯度(LCMS),18%收率),其无需进一步纯化即可用于下一步。LC保留时间1.96min[P]。MS (E+) m/z:429 (MH⁺)。

[0511] 实施例45



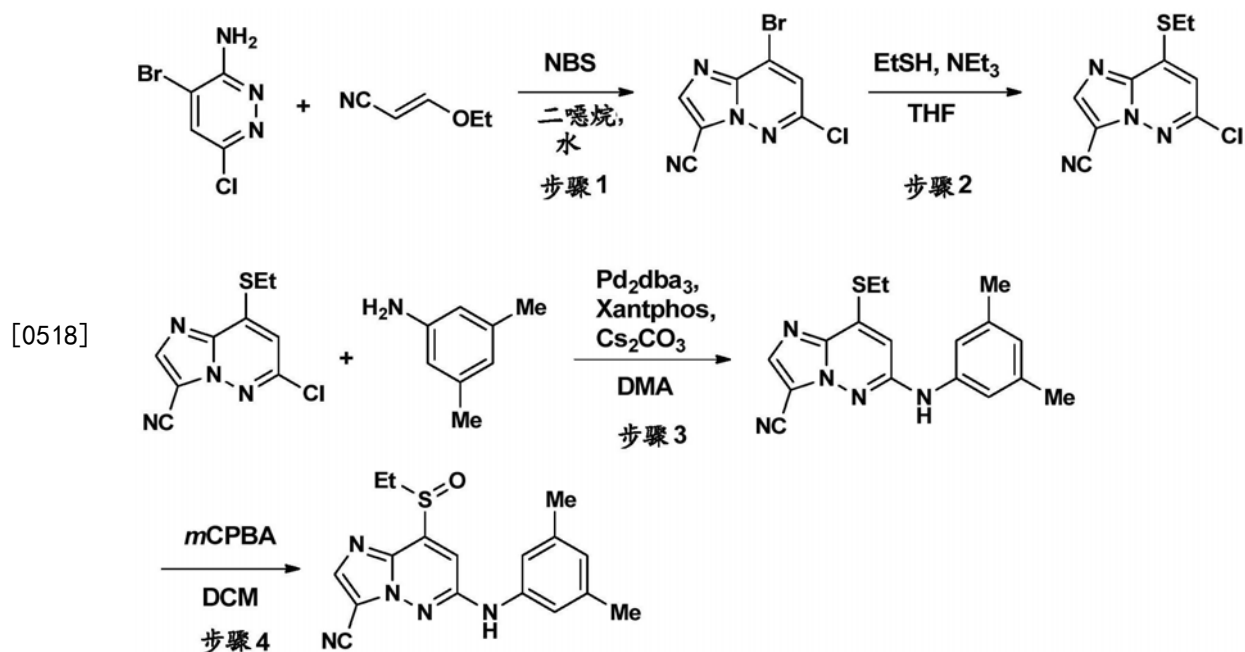
[0513] 在室温向8-(环丙基(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(苯基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(40mg,64%pure,0.060mmol)在二氯甲烷(DCM,1mL)中的溶液中加入三乙基甲硅烷(109mg,0.934mmol)和三氟乙酸(TFA,0.3mL)。将反应混合物在室温搅拌20分钟,然后减压浓缩。将粗产物使用制备型LC纯化,得到标题化合物,其经分离为TFA盐(6.7mg,26%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.16 (s,1H),8.32 (s,1H),8.28 (m,1H),7.82 (s,1H),7.84 (m,1H),7.46 (dd,J=8.6,1.0Hz,2H),7.32 (m,2H),7.00 (t,J=7.2Hz,1H),6.17 (s,1H),2.56 (m,1H),0.82 (m,2H),0.68 (m,2H)。LC保留时间7.68min[Q]。MS (E+) m/z:309 (MH⁺)。

[0514] 以下实施例以与实施例45的产物相似的方式制备。



实施例编号	Ar	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
[0516] 46		8.96 [Q]	337
47		8.24 [Q]	327

[0517] 制备4



[0519] 步骤1

[0520] 向3-乙氧基丙烯腈(4.94mL, 48.0mmol)在二噁烷(50mL)中的溶液中加入水(50mL)。将溶液冷却至-10℃,然后加入N-溴琥珀酰亚胺(NBS, 9.39g, 52.8mmol)。将反应混合物在-10℃搅拌2小时,然后加入4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(10g, 48.0mmol)。密封管,然后在60℃油浴中加热过夜。将反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷稀释,然后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。分离各层并将水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,滤过,浓缩并使用自动色谱纯化,得到产物(3.1g, 25%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.28 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)。LC保留时间0.80min[J]。MS (E+) m/z: 259 (MH⁺)。

[0521] 步骤2

[0522] 向8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(6.1g, 23.69mmol)在四氢呋喃(39.5ml)中的悬浮液中加入三乙胺(33.0ml, 237mmol),随后加入乙硫醇(2.103ml, 28.4mmol)。将混合物加热至50℃且保持10分钟,然后浓缩。将粗产物悬浮于己烷,然后滤过,收集粉末,然后在乙酸乙酯中超声并滤过,用乙酸乙酯淋洗。将滤液浓缩并经自动色谱纯化,得到产物(5.56g, 96%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.19 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.53 (t, J=7.5Hz, 3H)。LC保留时间0.90min[J]。MS (E+) m/z: 239 (MH⁺)。

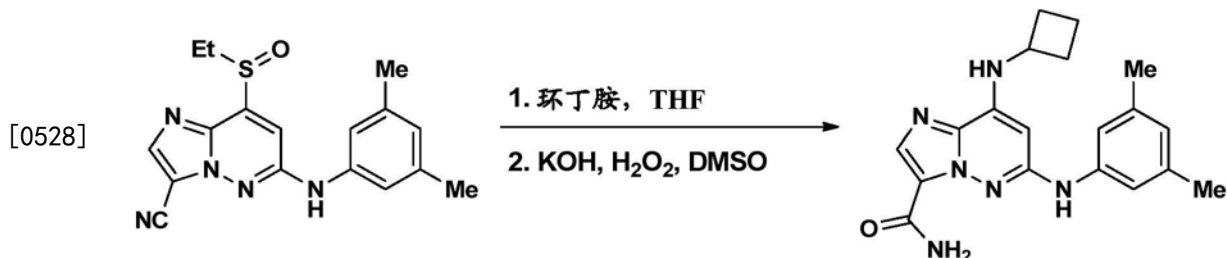
[0523] 步骤3

[0524] 向6-氯-8-(乙基硫基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(3.16g, 13.24mmol)在二甲基乙酰胺(DMA, 65mL)中的经氮气净化的溶液中加入3,5-二甲基苯胺(3.30mL, 26.5mmol),随后以一份加入Pd₂dba₃(2.425g, 2.65mmol)、碳酸铯(17.25g, 53.0mmol)和Xantphos(3.06g, 5.30mmol)。将反应容器抽空并用氮气回填(x3),密封,然后加热至125℃且保持90分钟。将反应混合物冷却至室温并经硅藻土滤过,用乙酸乙酯洗脱。将乙酸乙酯层用水洗涤三次,经硫酸钠干燥,滤过,浓缩,然后使用快速色谱纯化,得到产物(2.9g, 61%收率)。LC保留时间1.01min[J]。MS (E+) m/z: 324 (MH⁺)。

[0525] 步骤4

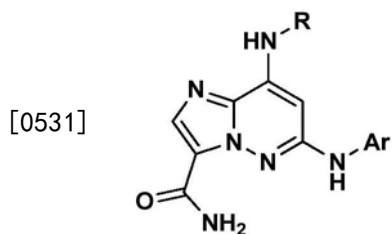
[0526] 向6-((3,5-二甲基苯基)氨基)-8-(乙基硫基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(1.187g,3.67mmol)在二氯甲烷(36.7ml)中的溶液中加入3-氯过氧苯甲酸(mCPBA,75%按重量计,1.056g,4.59mmol)。将反应混合物搅拌20分钟,然后浓缩,将粗产物悬浮于乙酸乙酯并滤过,用乙酸乙酯淋洗,得到外消旋标题化合物(762mg,55%收率)。LC保留时间0.94min[J]。MS(E+)m/z:340(MH⁺)。

[0527] 实施例48


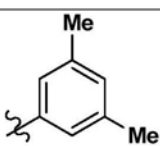
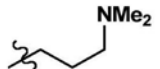
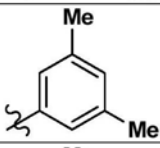

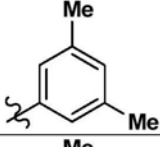

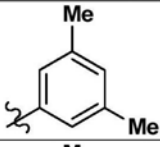
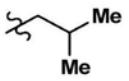
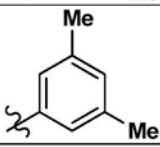
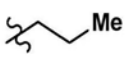
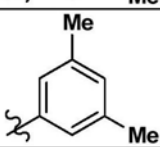

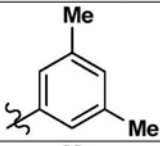
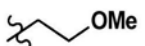
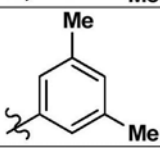
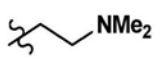
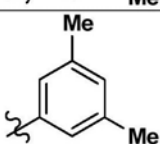


[0529] 向6-((3,5-二甲基苯基)氨基)-8-(乙基亚磺酰基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(7mg,0.021mmol)在四氢呋喃(0.2ml)中的溶液中加入环丁胺(0.075ml,0.884mmol)。将反应混合物密封并加热至85℃过夜。将反应混合物浓缩,然后将中间体溶于二甲基亚砜(DMSO,0.20mL)并加入氢氧化钾(5M在水中,0.044mL,0.22mmol)和过氧化氢(33%,0.041mL,0.44mmol)。反应在室温进行14分钟,然后通过加入1M盐酸(水溶液)淬灭。将所得的固体经滤过收集,溶于甲醇并使用制备型LC纯化,得到标题化合物,其为三氟乙酸盐(2.2mg,11%收率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.08(br.s.,1H),7.05(s,1H),6.73(s,1H),5.89(s,1H),4.12(quin,J=7.7Hz,1H),2.54(dd,J=11.4,4.0Hz,2H),2.30(s,6H),2.21-2.03(m,2H),2.02-1.82(m,2H)。LC保留时间0.85 min[J]。MS(E+)m/z:351(MH⁺)。

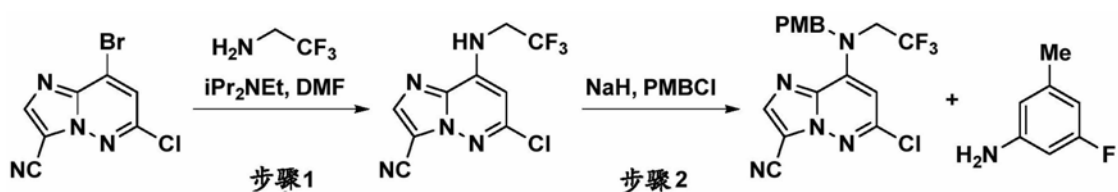
[0530] 以下实施例以与实施例48的产物相似的方式制备。



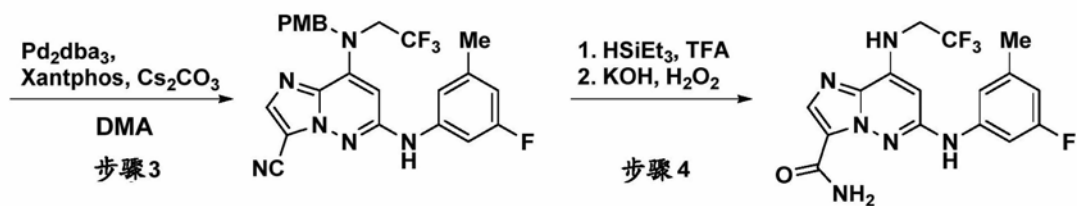
[0532]

实施例编号	R	Ar	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
49			3.06 [I]	365
50			1.93 [I]	382
51			1.68 [E]	351
52			1.15 [G]	341
53			1.66 [G]	353
54			1.54 [G]	339
55			1.95 [E]	367
56			1.34 [G]	355
58			1.25 [E]	368

[0533] 实施例59



[0534]



[0535] 步骤1

[0536] 向8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(来自制备4,1g,3.89mmol)在二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙胺(0.5mL,6.28mmol),将溶液容器密封并加热至85℃过夜。将水加入至反应混合物导致产物析出,将粉末滤出,用水和甲醇淋洗并干燥,得到产物(950mg,89%收率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.71 (t,J=6.5Hz,1H),8.41 (s,1H),6.91 (s,1H),4.34 (br.s.,2H)。LC保留时间0.86min[J]。MS (E+) m/z:276 (MH⁺)。

[0537] 步骤2

[0538] 在0℃向6-氯-8-((2,2,2-三氟乙基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(0.5g,1.814mmol)在二甲基甲酰胺(16mL)中的溶液中加入氢化钠(60wt%,0.167g,4.17mmol),随后加入1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(0.517mL,3.81mmol)。10分钟后,移去冰浴并将反应混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取(两次)。将合并的有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥,滤过并浓缩。将粗产物然后使用快速色谱(4:1己烷:EtOAc)纯化,得到产物(307mg,43%收率)。LC保留时间1.07min[J]。MS (E+) m/z:396 (MH⁺)。

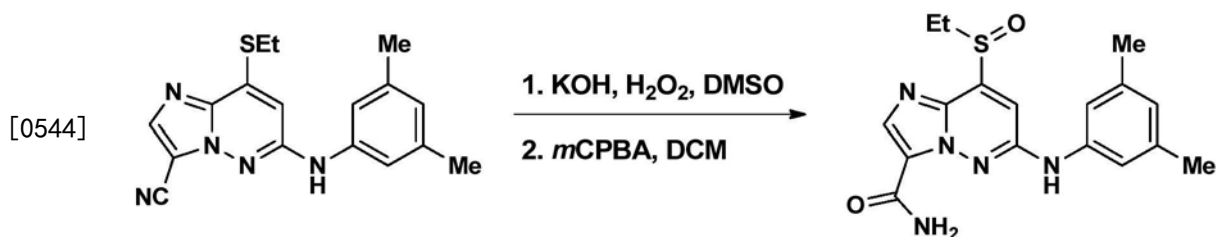
[0539] 步骤3

[0540] 将6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(40mg,0.101mmol)溶于二甲基乙酰胺(0.9mL)。将容器用氮气净化15分钟,然后加入3-氟-5-甲基苯胺(25.3mg,0.202mmol)、Pd₂(dba)₃(9.26mg,10.11 μmol)、Xantphos(11.70mg,0.020mmol)和碳酸铯(132mg,0.404mmol)。将溶液容器密封并在125℃加热1小时。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(200mL)稀释。将溶液用水洗涤三次,并将有机层经硫酸钠干燥。将浆液滤过并浓缩得到粗产物,然后将其使用自动色谱纯化,得到中间体产物(22 mg,46%收率)。LC保留时间1.14min[J]。MS (E+) m/z:485 (MH⁺)。

[0541] 步骤4

[0542] 向6-((3-氟-5-甲基苯基)氨基)-8-((4-甲氧基苄基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(20mg,0.041mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入三乙基甲硅烷(0.066mL,0.413mmol),然后加入三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在室温搅拌10分钟,然后将溶剂在氮气流下除去。将粗中间体溶于二甲基亚砷(0.3mL)并加入氢氧化钾(5M在水中的溶液,0.082mL,0.410 mmol),随后小心加入过氧化氢(30%在水中,0.084mL,0.820mmol)。将反应混合物在室温搅拌直到完成,然后加入1M盐酸并将所得的析出物经滤过收集,然后使用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为TFA盐(8.8mg,42%收率)。¹H NMR (400MHz,甲醇-d₄) δ8.02 (s,1H),7.11 (s,1H),7.04-6.97 (m,1H),6.62 (d,J=9.5Hz,1H),6.11 (s,1H),4.15 (q,J=9.0Hz,2H),2.35 (s,3H)。LC保留时间0.82min[J]。MS (E+) m/z:383 (MH⁺)。

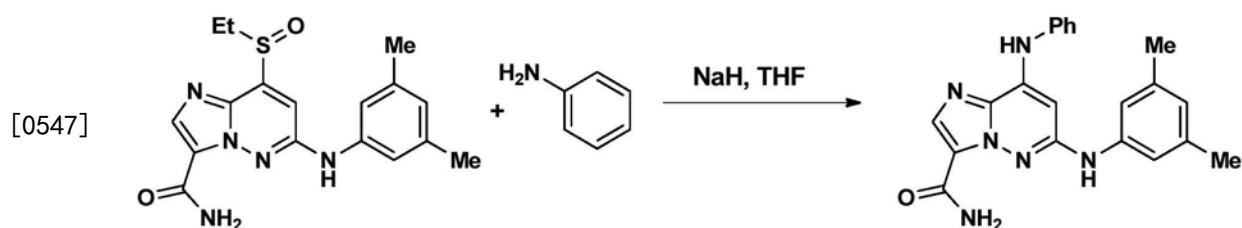
[0543] 制备5



[0545] 向6-((3,5-二甲基苯基)氨基)-8-(乙基磺基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(0.9

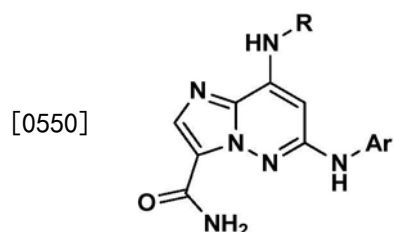
g, 2.78mmol) 在二甲基亚砜 (DMSO, 16mL) 中的溶液中加入氢氧化钾 (5M 在水中, 2.78mL, 13.91mmol), 随后小心加入过氧化氢 (33%, 2.84mL, 27.8 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 20 分钟, 然后用盐酸 (1M 水溶液) 淬灭。将所得的析出物悬浮于二氯甲烷并真空浓缩, 然后将所得的固体由甲苯浓缩, 然后再次由二氯甲烷浓缩。将中间体溶于二氯甲烷 (250mL) 并加入 3-氯过氧苯甲酸 (75%, 0.624g, 3.52mmol)。将反应混合物搅拌 20 分钟, 然后浓缩, 将粗产物用乙酸乙酯研磨并滤过, 用乙酸乙酯淋洗。收集产物, 其为黄色粉末 (668mg, 64% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.50 (dd, J=13.9, 7.3Hz, 1H), 3.26 (dd, J=14.0, 7.4Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.12 (t, J=7.4 Hz, 3H)。LC 保留时间 0.74min [J]。MS (E+) m/z: 358 (MH⁺)。

[0546] 实施例 60



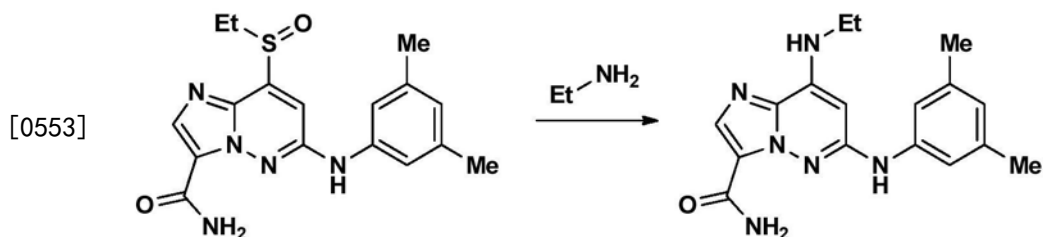
[0548] 向 6-((3,5-二甲基苯基)氨基)-8-(乙基亚磺酰基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酰胺 (10mg, 0.028mmol) 在四氢呋喃 (0.2mL) 中的悬浮液中加入苯胺 (0.038mL, 0.420mmol) 并将容器使用氮气流进行空气净化。接下来加入氢化钠 (60%, 11.19mg, 0.280mmol) 并将反应混合物加热至 75℃。30 分钟后, 将溶剂真空除去并将产物使用制备型 LC 纯化, 得到标题化合物, 其为三氟乙酸盐 (5.5mg, 38% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.63 (br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 2.32 (s, 6H)。LC 保留时间 0.91min [J]。MS (E+) m/z: 373 (MH⁺)。

[0549] 以下实施例以与实施例 60 的产物相似的方式制备。



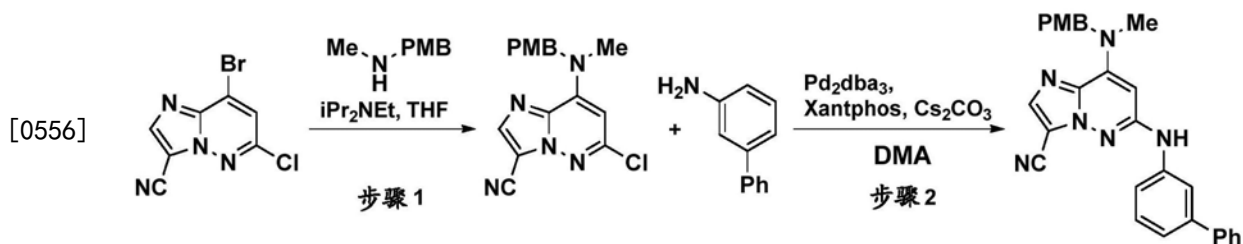
实施例编号	R	Ar	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
61				
62			1.59 [E]	391
63				
64				

[0552] 实施例65



[0554] 向2打兰小瓶中加入6-((3,5-二甲基苯基)氨基)-8-(乙基亚磺酰基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酰胺(15mg, 0.042mmol)以及无水甲醇(1mL)。使气体乙胺鼓泡通过容器若干分钟,然后将小瓶封盖并在80℃加热过夜。将粗物质溶于二甲基甲酰胺并使用制备型LC纯化,得到标题化合物。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ7.57 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H)。LC保留时间1.79min [E]。MS (E⁺) m/z: 325 (MH⁺)。

[0555] 制备6



[0557] 步骤1

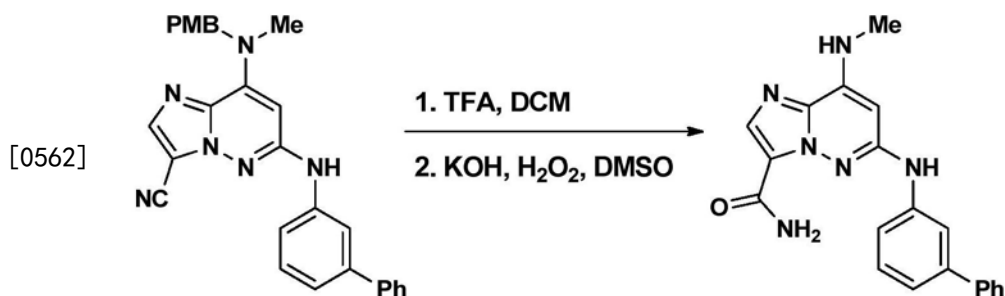
[0558] 将8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲腈(2.82g, 13.23mmol)、1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲胺(2.00g, 13.23mmol)和二异丙基乙基胺(4.62mL, 26.5mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液加热至60℃且保持3小时,然后浓缩至干。将粗产物用甲醇研磨并用甲醇淋洗滤过。将固体干燥并如原样收集(3.85g, 89%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.99 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.45 (br. s., 2H), 3.80 (s,

3H), 3.20 (br. s., 3H)。LC 保留时间1.05min[J]。MS (E+) m/z: 328 (MH⁺)。

[0559] 步骤2

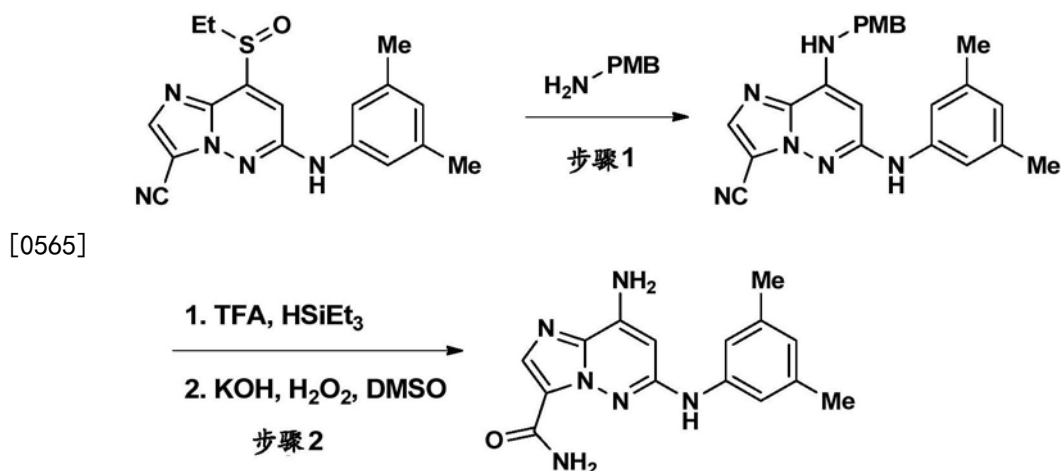
[0560] 使氮气鼓泡通过6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(75mg, 0.229mmol)在二甲基乙酰胺(DMA, 2mL)中的溶液15分钟, 然后加入[1,1'-联苯]-3-胺(77mg, 0.458mmol), 随后加入Pd₂(dba)₃(41.9mg, 0.046mmol)、Xantphos(53.0mg, 0.092mmol)和碳酸铯(298mg, 0.915mmol)。将溶液容器密封并加热至125℃且保持2小时。将反应混合物冷却至室温并加入乙酸乙酯和水。将悬浮液滤过并分离滤液层。将有机层经硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩并使用快速色谱纯化, 得到偶联产物(90mg, 77%收率)。LC保留时间1.17min[J]。MS (E+) m/z: 461 (MH⁺)。

[0561] 实施例66



[0563] 向6-([1,1'-联苯]-3-基氨基)-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲腈(90mg, 0.195mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入三氟乙酸(TFA, 0.376mL, 4.89mmol)并将反应混合物搅拌过夜。将溶剂弃去得到粗中间体, 以及作为假定的TFA盐的未反应的起始物质。将该物质溶于二甲基亚砜(0.5mL)并加入氢氧化钾(5M在水中, 0.154mL, 0.770mmol), 随后加入过氧化氢(33%, 0.047mL, 1.540mmol)。将反应在室温进行1小时, 然后加入盐酸(4滴, 1M在水中)以淬灭过氧化物。将粗产物使用制备型LC纯化, 得到标题化合物(6.0mg, 9%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.54-7.45 (m, 4H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.27 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 2.94-2.84 (m, 3H)。LC保留时间1.57min[E]。MS (E+) m/z: 359 (MH⁺)。

[0564] 实施例67



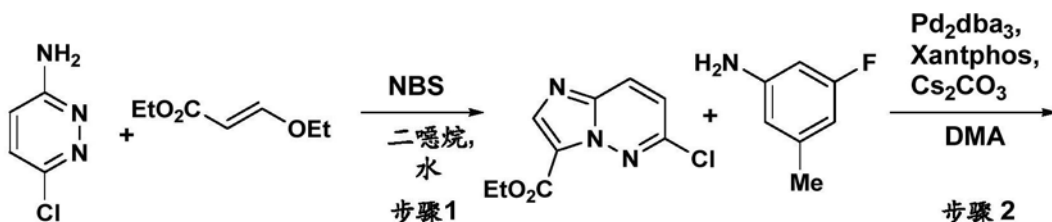
[0566] 步骤1

[0567] 将6-((3,5-二甲基苯基)氨基)-8-(乙基亚磺酰基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈(0.033g,0.097mmol)与(4-甲氧基苄基)甲胺(0.6mL,4.59mmol)在反应小瓶中混合,密封并加热至100℃且保持3小时。将粗物质使用自动色谱纯化,得到粗产物(65mg,40%纯度,67%收率)。LC保留时间1.07min[J]。MS(E+) m/z:399(MH⁺)。

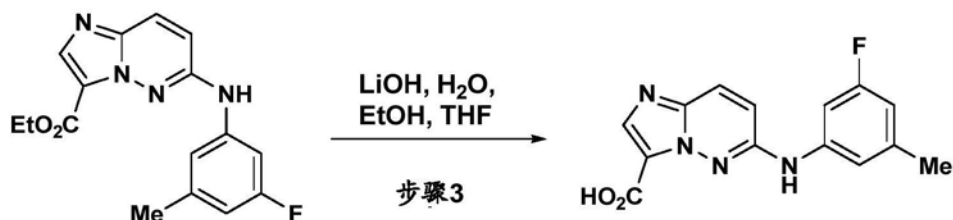
[0568] 步骤2

[0569] 将6-((3,5-二甲基苯基)氨基)-8-((4-甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈(0.018g,0.045mmol)和三乙基甲硅烷(0.072mL,0.452mmol)在经氮气净化的小瓶中混合,然后加入三氟乙酸(TFA,0.5mL)。将反应混合物在50℃搅拌且保持1小时,然后将TFA在氮气流下除去。将残留物质溶于二甲基亚砜(DMSO,0.2mL)并加入氢氧化钾(5M在水中,0.045mL,0.23mmol)和过氧化氢(33%,0.046mL,0.45mmol)。将反应进行30分钟,然后通过加入盐酸(1M在水中)将粗产物由溶液析出。将粗产物经滤过收集,然后使用制备型LC纯化,得到标题化合物(收集为TFA盐,8.2mg,44%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.89(s,1H),8.34(br.s.,1H),7.90(br.s.,1H),7.85(s,1H),7.04(s,2H),6.93(br.s.,2H),6.62(s,1H),5.97(s,1H),2.25(s,6H)。LC保留时间6.32min[F]。MS(E+) m/z:297(MH⁺)。

[0570] 制备7



[0571]



[0572] 步骤1

[0573] 向(E)-3-乙氧基丙烯酸乙酯(1g,6.94mmol)在水(4mL)和二噁烷(4mL)中的冷却的(-10℃)溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(NBS,1.36g,7.63mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌1小时,此时加入6-氯吡嗪-3-胺(0.899g,6.94 mmol)。将反应混合物在80℃加热1小时。将反应混合物冷却至室温并通过加入水淬灭。将产物用乙酸乙酯萃取并将合并的有机层用饱和(aq.)氯化钠洗涤,经硫酸钠干燥,滤过,浓缩并使用自动色谱纯化,得到6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸乙酯(1g,61%收率)。LC保留时间1.42min[0]。MS(E+) m/z:226(MH⁺)。

[0574] 步骤2

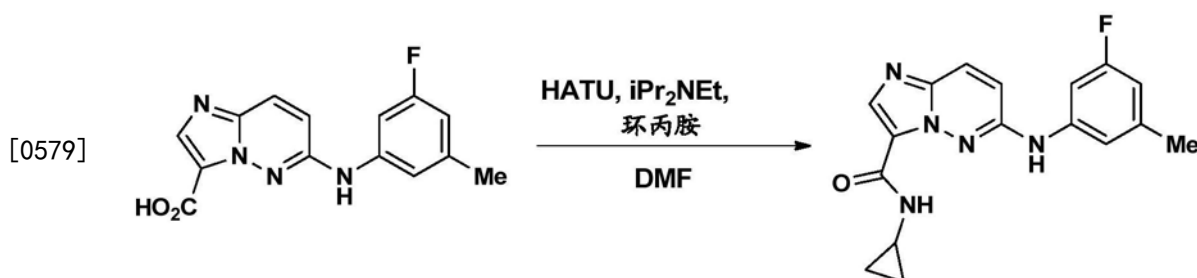
[0575] 使氮气鼓泡通过6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸乙酯(500mg,2.216mmol)在二甲基乙酰胺(DMA,5mL)中的溶液15分钟,然后加入3-氟-5-甲基苯胺(555mg,4.43mmol),随后加入Pd₂(dba)₃(203mg,0.222mmol)、Xantphos(256 mg,0.443mmol)和碳酸铯(2888mg,

8.86mmol)。将溶液容器密封并加热至 125℃且保持1小时。将反应混合物冷却至室温并加入乙酸乙酯和水。将悬浮液滤过并将滤液层分离。有机层经硫酸钠干燥,滤过,浓缩并使用快速色谱纯化,得到偶联产物(180mg,19%收率)。LC保留时间1.95min[0]。MS (E+) m/z:315 (MH⁺)。

[0576] 步骤3

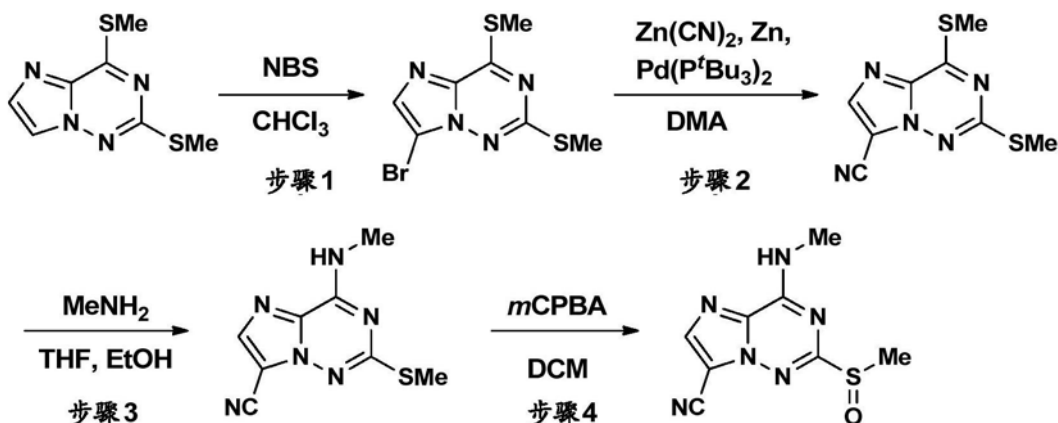
[0577] 向6-((3-氟-5-甲基苯基)氨基)-3,8a-二氢咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸乙酯(160mg,0.506mmol)在乙醇(3mL)和四氢呋喃(3mL)中的冷却的(0℃)溶液中加入氢氧化锂(121mg,5.06mmol)在水(3mL)中的溶液。将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。将有机溶剂真空除去,然后加入盐酸(1.5M在水中)以调节pH至~2,导致粗产物析出。将产物经滤过收集,然后使用自动色谱纯化,得到6-((3-氟-5-甲基苯基)氨基)-3,8a-二氢咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸(90 mg,46%收率)。LC保留时间1.50min[0]。MS (E+) m/z:289 (MH⁺)。

[0578] 实施例68



[0580] 向6-((3-氟-5-甲基苯基)氨基)-3,8a-二氢咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羧酸(40mg,0.139mmol)和环丙胺(15.8mg,0.278mmol)在二甲基甲酰胺(DMF,1mL)中的溶液中加入1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU,106mg,0.278mmol)和二异丙基乙基胺(0.048mL,0.28mmol)并将反应混合物搅拌1小时。然后将反应混合物经微孔滤器滤过,用DMF稀释并经制备型LC纯化,得到标题化合物(14.4mg,30%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.75(s,1H),8.43(br.s.,1H),8.06(m,2H),7.39(d,J=11.2Hz,1H),7.08(m,2H),6.77(d,J=9.6Hz,1H),2.86(m,1H),2.35(m,3H),0.73(m,2H),0.44(m,2H)。LC保留时间7.32min[Q]。MS (E+) m/z:326 (MH⁺)。

[0581] 制备8



[0583] 步骤1

[0584] 将2,4-二(甲基硫基)咪唑并[1,2-f][1,2,4]三嗪(5g,23.55mmol)和N-溴琥珀酰亚胺(NBS,5.87g,33.0mmol)在氯仿(100mL)中的混合物回流加热3.5小时,此时经LCMS认为

反应完成。将混合物冷却至室温,并将大部分氯仿经旋转蒸发器除去。将残留物吸收于乙酸乙酯,并将溶液用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残留物使用自动色谱纯化,得到产物(5.6g,82%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.61(s,1H),2.69(s,3H),2.65(s,3H)。LC保留时间0.99min[J]。MS(E+)m/z:292(MH⁺)。

[0585] 步骤2

[0586] 在配备有Teflon螺帽和磁力搅拌棒的圆底反应容器中,将7-溴-2,4-二(甲基硫基)咪唑并[1,2-f][1,2,4]三嗪(5.6g,19.23mmol)、氰化锌(1.581g,13.46 mmol)和锌粉(0.252g,3.85mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP,35mL)中的混合物通过氮气鼓泡脱气5分钟。将混合物用二(三-叔丁基膦)钼(0)(0.421g,0.824mmol)处理,脱气额外的5分钟,然后密封小瓶。将反应混合物在100℃加热且保持2小时,然后冷却至室温并搅拌18小时。将反应混合物滤过,并将滤饼用二甲基甲酰胺洗涤。将合并的滤液和洗涤液真空浓缩,并将残留物使用自动色谱纯化,得到产物(2.7g,59%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.43(s,1H),2.68(s,3H),2.62(s,3H)。LC保留时间0.87min[J]。MS(E+)m/z:238(MH⁺)。

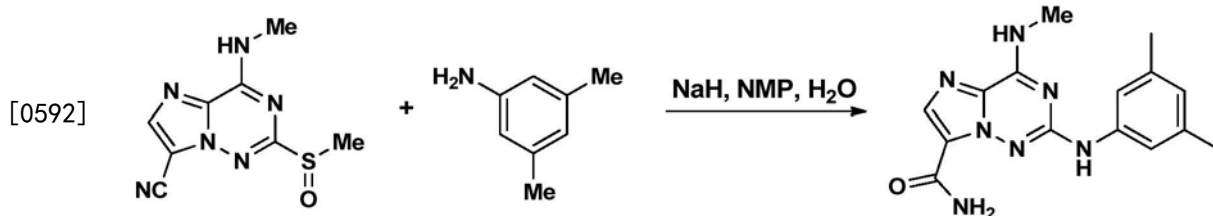
[0587] 步骤3

[0588] 将2,4-二(甲基硫基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲腈(208mg,0.877mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液用33%甲胺/乙醇(0.239mL,1.928mmol)处理并将反应混合物在室温在氮气下搅拌30分钟。将混合物用水(10mL)稀释并继续搅拌10分钟。将所得的固体经滤过收集,用水、随后己烷淋洗,然后真空干燥,得到4-(甲基氨基)-2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲腈(181 mg,94%收率),其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.26(br.s.,1H),8.28(s,1H),3.00(s,3H),2.53(s,3H)。LC保留时间0.71min[J]。MS(E+)m/z:221(MH⁺)。

[0589] 步骤4

[0590] 将4-(甲基氨基)-2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲腈(151mg,0.686mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液用3-氯过氧苯甲酸(158mg,0.686 mmol)处理,并将反应混合物在室温搅拌20分钟。将溶剂用氮气流蒸发,并将残留物用乙酸乙酯研磨。将所得的无色固体经滤过收集,用乙酸乙酯淋洗,并真空干燥,得到4-(甲基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲腈(120mg,74%收率)。LC保留时间0.51min[J]。MS(E+)m/z:237(MH⁺)。

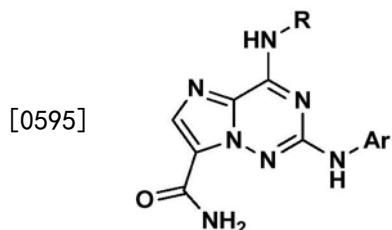
[0591] 实施例69



[0593] 在可密封的反应管中,将4-(甲基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲腈(30mg,0.127mmol)和3,5-二甲基苯胺(46.2mg,0.381mmol)在湿的1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP,0.25mL)中的经搅拌的溶液用60%氢化钠/矿物油(50.8mg,1.270mmol)处理,并将混合物脱帽搅拌直到气体释放停止。密封管,然后置于先前已经加热至135℃的铝反应块中。将反应混合物搅拌30分钟,此时管的内容物已经凝结为深色固体。将管冷却至

室温,并将物质溶于9:1DMF/甲醇(2mL),然后使用制备型LC纯化,得到标题化合物(5mg,13%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.16(s,1H),8.82(d,J=5.0Hz,1H),8.26(br.s.,1H),8.04(br.s.,1H),7.95(s,1H),7.84(s,1H),7.21(s,2H),6.62(s,1H),3.03(d,J=5.0Hz,3H),2.24(s,6H)。LC保留时间1.44 min[E]。MS(E+)m/z:312(MH⁺)。

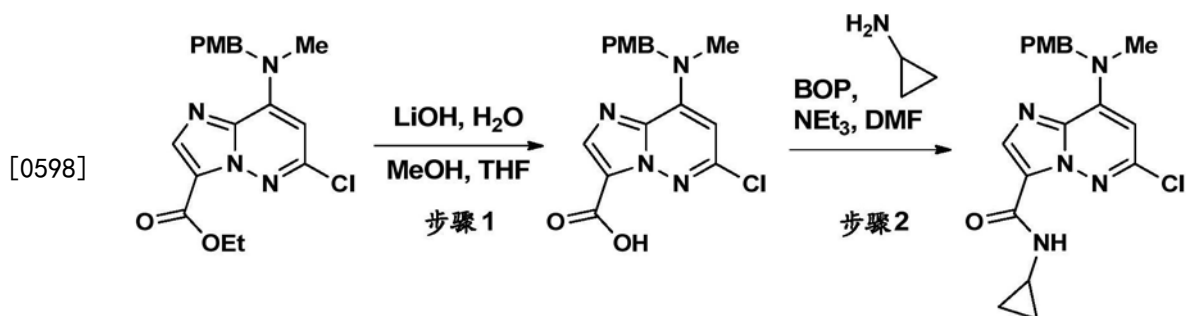
[0594] 以下实施例以与实施例69的产物相似的方式制备。



[0596]

实施例编号	R	Ar	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
70			1.59 [E]	338
71			0.82 [J]	342
73			1.37 [E]	316
74			1.24 [E]	314

[0597] 制备9



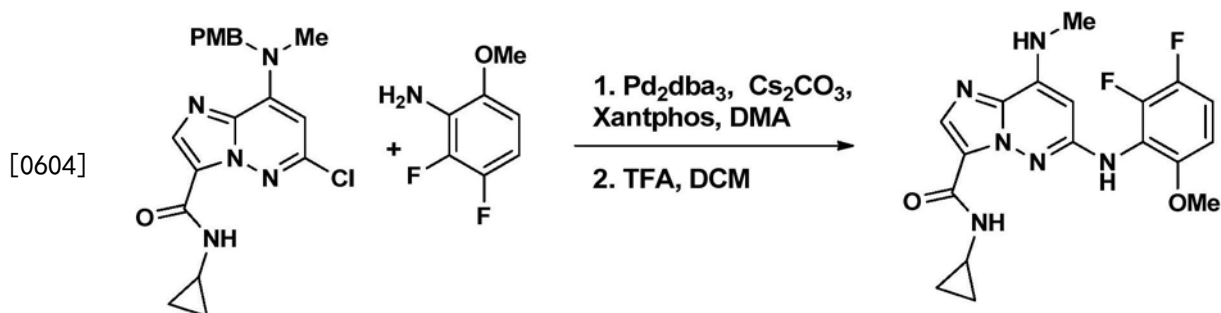
[0599] 步骤1

[0600] 向6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯(1.20g,3.20mmol)在甲醇(15mL)和四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入0.5M 氢氧化锂(水溶液)(25.6mL,12.81mmol)并将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,然后将甲醇真空除去,使用盐酸(1M水溶液)将所得的溶液调节至pH~4。将产物用二氯甲烷萃取并将合并的有机层经硫酸钠干燥,滤过,并浓缩得到酸(1.00g,81%收率),其无需进一步纯化即可使用。LC保留时间0.90min[J]。MS(E+)m/z:347(MH⁺)。

[0601] 步骤2

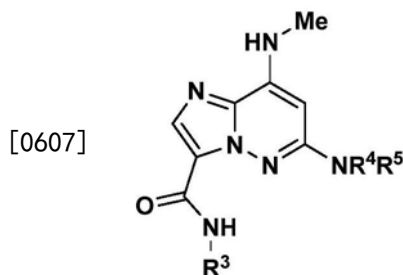
[0602] 将6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸(536mg, 1.546mmol)、环丙胺(0.321mL, 4.64mmol)和三乙胺(0.646mL, 4.64mmol)在二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物用(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP, 752mg, 1.700mmol)处理,并将反应混合物在室温搅拌5小时。将预期产物用水(5mL)析出,并经滤过收集。将固体用水淋洗两次,用少量的甲醇淋洗一次,并真空干燥,得到6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(480mg, 80%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.52 (br. s., 2H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.88 (tt, J=7.2, 3.8Hz, 1H), 0.89-0.75 (m, 2H), 0.63-0.51 (m, 2H)。LC保留时间1.04min[J]。MS (E+) m/z: 386 (MH⁺)。

[0603] 实施例75




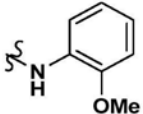

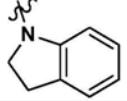

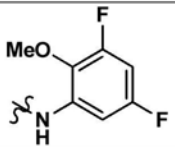
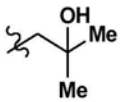
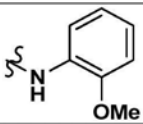
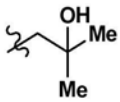
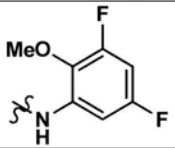
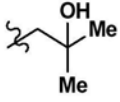
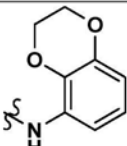

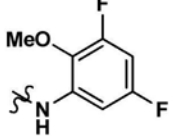

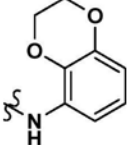


[0605] 在可密封小瓶中,将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(50mg, 0.130mmol)、2,3-二氟-6-甲氧基苯胺(41.2mg, 0.259mmol)和碳酸铯(169mg, 0.518mmol)的混合物通过氮气鼓泡脱气。5分钟后,加入Xantphos(30.0mg, 0.052mmol)和Pd₂(dba)₃(23.73mg, 0.026 mmol),并继续脱气5分钟。封盖小瓶,并将反应混合物在100℃加热1小时,然后冷却至室温。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释并滤过,将滤液用水洗涤两次,用10%氯化锂溶液洗涤一次,然后经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残留物吸收于二氯甲烷(1mL),然后用三氟乙酸(0.5mL, 6.49mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌40分钟,然后真空浓缩。然后将粗产物使用制备型LC纯化,得到标题化合物(8.3mg, 16%收率)。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.11 (q, J=9.4Hz, 1H), 6.80 (ddd, J=9.4, 4.0, 2.0Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.72 (tt, J=7.3, 3.8Hz, 1H), 0.74-0.65 (m, 2H), 0.32-0.19 (m, 2H)。LC保留时间1.72min[E]。MS (E+) m/z: 389 (MH⁺)。


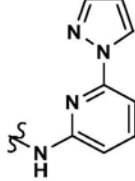

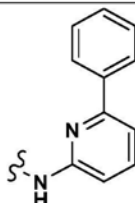

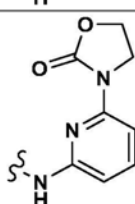

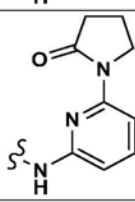

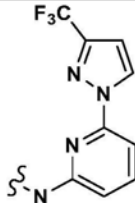

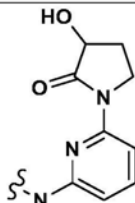

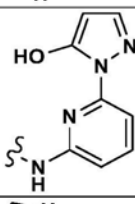

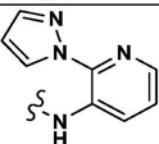
[0606] 以下实施例以与实施例75的产物相似的方式制备。




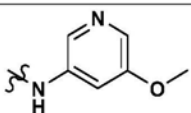

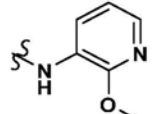

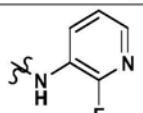

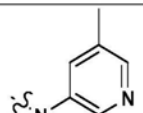

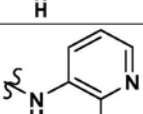

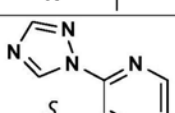

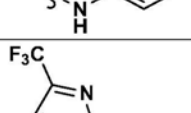

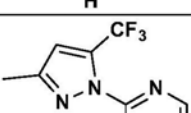

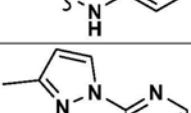

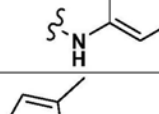
[0608]

实施例 编号	R ³	NR ⁴ R ⁵	反应温度(°C)/ 时 间 (小时)	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
76			125 / 5		
77			130 / 1	1.53 [E]	353
78			125 / 5		
79			100 / 1	1.77 [E]	389
80			90 / 1	1.32 [E]	385
81			90 / 1	1.45 [E]	421
82			125 / 40 min	1.86 [E]	413
83			125 / 1	1.31 [E]	349
84			125 / 40 min	1.94 [E]	381

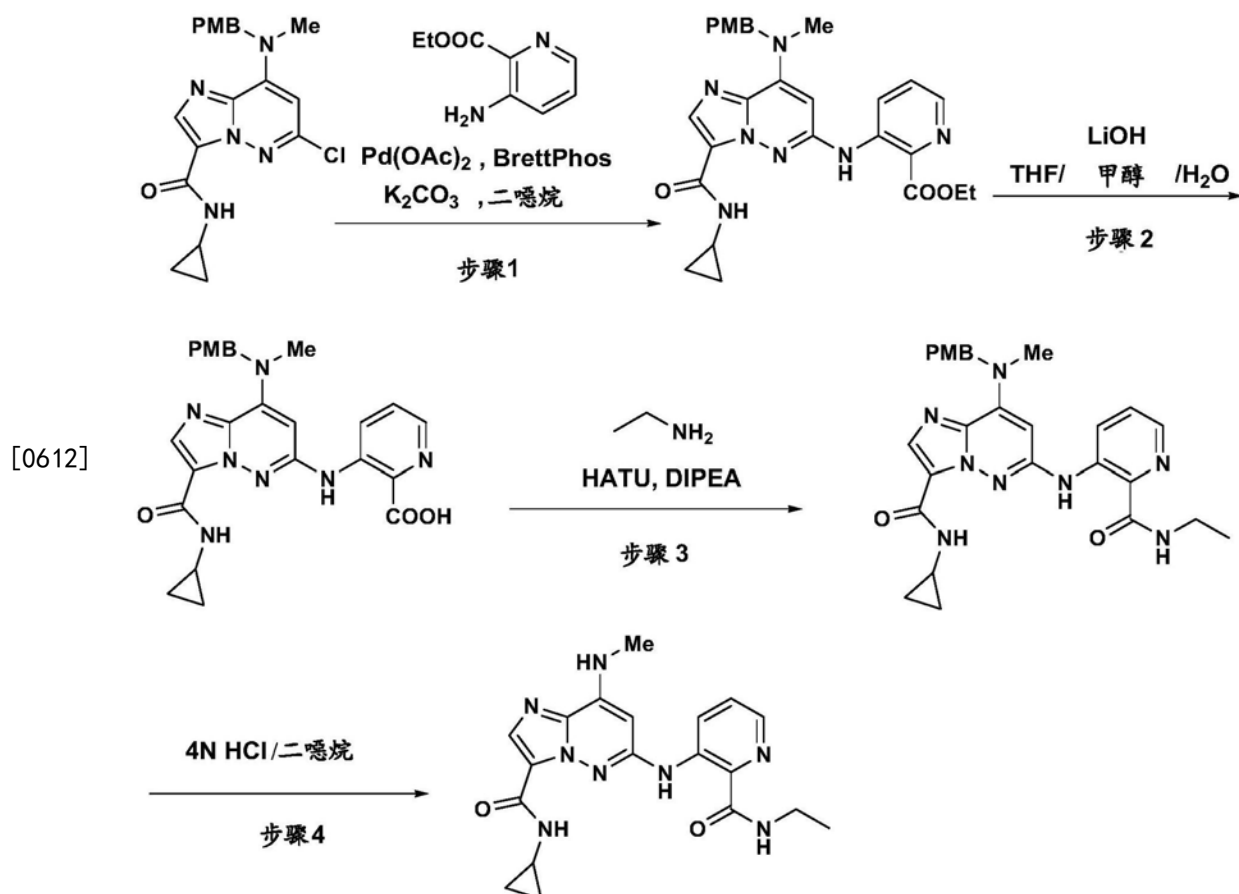
[0609]

实施例 编号	R ³	NR ⁴ R ⁵	反应温度(°C)/ 时 间 (小时)	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
85			125 / 4	0.79 [J]	390
86			125 / 4	0.85 [J]	400
87			125 / 2	0.72 [J]	409
88			110 / 过夜	0.72 [J]	407
89			110 / 过夜	0.95 [J]	458
90			110 / 过夜	0.65 [J]	423
91			110 / 过夜	0.77 [J]	406
92			125 / 2	1.52 [E]	390

[0610]

实施例 编号	R ³	NR ⁴ R ⁵	反应温度(°C)/ 时 间 (小时)	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
93			125 / 2	1.12 [E]	354
94			125 / 2	1.24 [E]	354
95			125 / 2		342
96			125 / 2		338
97			125 / 2		
98			125 / 8	0.68 [J]	391
99			125 / 4	0.92 [J]	458
100			125 / 4	0.86 [J]	472
101			125 / 4	0.79 [J]	404
102			125 / 4	0.90 [J]	391

[0611] 实施例103



[0613] 步骤1

[0614] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(0.250g, 0.648mmol)、3-氨基吡啶-2-甲酸乙酯(0.140g, 0.842mmol)、乙酸钯(II)(0.044g, 0.194mmol)、BrettPhos(0.104g, 0.194mmol)和碳酸钾(0.134g, 0.972mmol)在二噁烷(15mL)中的经搅拌混合物在80℃加热3小时。反应显示完全转化为预期产物。将反应混合物用乙酸乙酯(6mL)稀释并经硅藻土滤过。将滤液用乙酸乙酯(80mL)稀释,用水(3x 25mL)和盐水(25mL)洗涤并经无水MgSO₄干燥。真空除去溶剂,得到产物,其为橙色固体(0.33g, 99%收率)。LC保留时间0.93min[J]。MS(E⁺) m/z: 516 (MH⁺)。

[0615] 步骤2

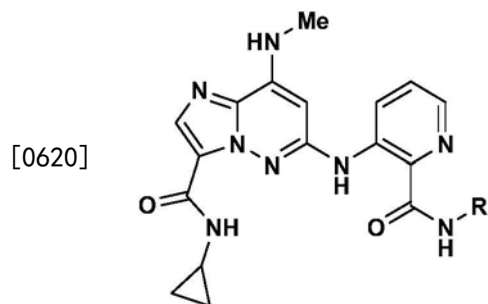
[0616] 在室温将溶于水(3.64mL)中的氢氧化锂一水合物(0.159g, 3.78mmol)在快速加入至3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)吡啶-2-甲酸乙酯(0.390g, 0.756mmol)在THF(8mL)和甲醇(4.0mL)中的经搅拌混合物中。将所得的混合物在室温搅拌过夜。起始物质完全转化为预期产物。将反应混合物浓缩,然后用1N HCl溶液酸化,并滤过,得到褐色固体(0.21g, 56.9%收率)。LC保留时间0.74min[J]。MS(E⁺) m/z: 488 (MH⁺)。

[0617] 步骤3和4

[0618] 将3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)吡啶-2-甲酸(12.5mg, 0.026mmol)溶于DMF(2.7mL)。将乙胺(1.73mg, 0.038mmol)、HATU(14.62mg, 0.038mmol)、DIPEA(13.43μL, 0.077mmol)加入至DMF溶液。将反应混合物在室温搅拌。反应完成后,在45℃将反应混合物样品吹落于Zymark台式干燥器

过夜,得到粗产物。随后加入二氯甲烷(500 μ L)和4N HCl/二噁烷(200 μ L,0.026mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。在45 $^{\circ}$ C将反应样品吹落于Zymark台式干燥器1小时。将粗样品用制备型HPLC纯化,得到预期化合物(3.0mg,27.9%收率,94%纯度)。LC保留时间1.49min [E]。MS (E+) m/z:395 (MH⁺)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s,1H), 9.16 (s,1H), 8.64 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.49 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.3Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 3.16 (d, J=4.9Hz, 2H), 2.91 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.86 (dd, J=7.3, 3.7Hz, 1H), 1.14 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.45 (br.s., 2H)

[0619] 以下实施例以与实施例103的产物相似的方式制备。

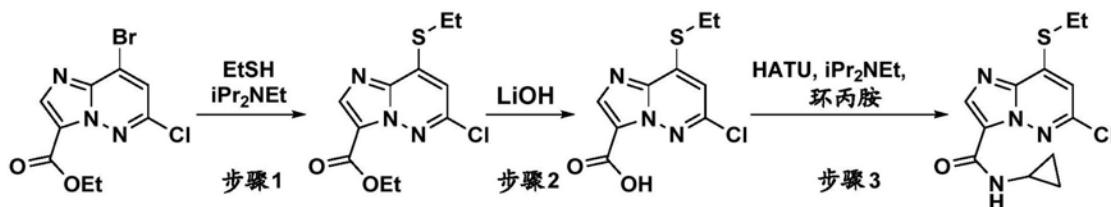


[0621]

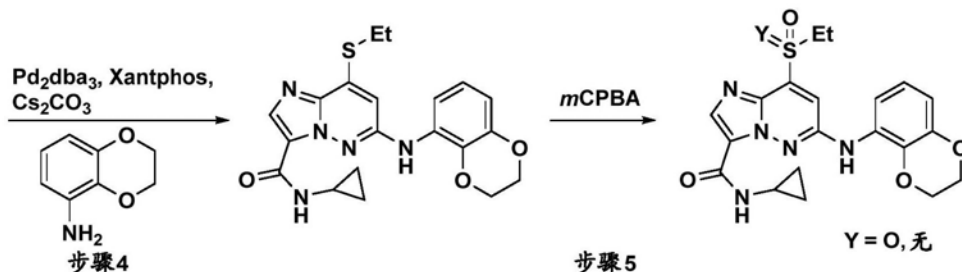
实施例编号	NHR	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
104			381
105			437
106		1.22 [E]	485
107		1.47 [E]	413
108		1.48 [E]	425

[0622]

[0623] 制备10



[0624]



[0625] 步骤1

[0626] 向8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯(3g, 9.85mmol)在四氢呋喃(21mL)中的悬浮液中加入三乙胺(13.73mL, 99mmol), 随后加入乙硫醇(0.729mL, 9.85mmol)。将混合物加热至50℃过夜, 然后在氮气流下浓缩。将粗产物悬浮于己烷并滤过, 用己烷淋洗。收集粉末, 然后用乙酸乙酯研磨, 然后将悬浮液滤过, 收集并浓缩滤液, 得到中间体产物(2.19g, 75%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.25(s, 1H), 6.90(s, 1H), 4.45(q, J=7.1Hz, 2H), 3.17(q, J=7.5Hz, 2H), 1.52(t, J=7.5Hz, 3H), 1.43(t, J=7.2Hz, 3H)。LC保留时间0.90min[J]。MS(E+) m/z: 286(MH⁺)。

[0627] 步骤2

[0628] 向6-氯-8-(乙基硫基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯(1.3g, 4.55mmol)在四氢呋喃(12mL)和甲醇(12mL)中的溶液中加入氢氧化锂(3M水溶液)(12mL, 36.0mmol)并将反应混合物在室温搅拌3分钟。将反应混合物用水稀释, 酸化, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩并继续反应。

[0629] 步骤3

[0630] 将来自步骤2的粗产物与环丙基胺(0.64mL, 9.10mmol)和二异丙基乙基胺(4mL, 23mmol)混合, 随后加入1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU, 2.08g, 5.46mmol)并将反应混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释, 然后用水洗涤三次, 并用饱和氯化钠洗涤一次。将有机层经硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩并经自动色谱纯化, 得到酰胺(800mg, 59%收率)。LC保留时间0.82min[J]。MS(E+) m/z: 297(MH⁺)。

[0631] 步骤4

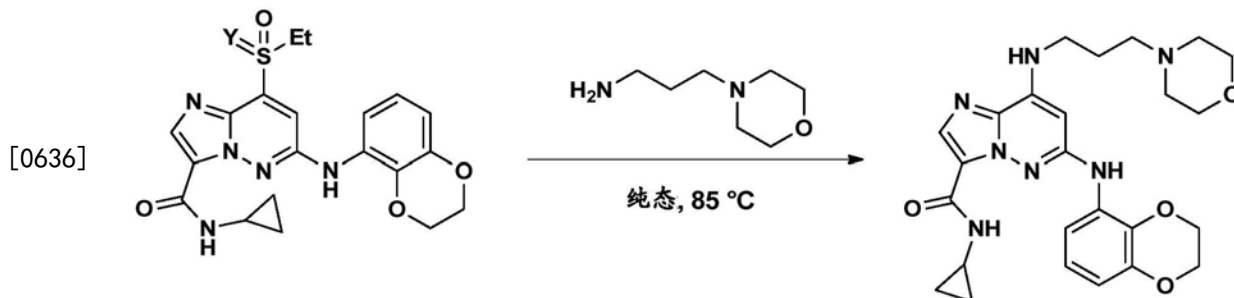
[0632] 向含有6-氯-N-环丙基-8-(乙基硫基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(800mg, 2.70mmol)和2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-胺(815mg, 5.39mmol)的二甲基乙酰胺(DMA, 15mL)的溶液中一次性加入Pd₂(dba)₃(247mg, 0.270 mmol)、Xantphos(312mg, 0.539mmol)和碳酸铯(3513mg, 10.78mmol)。将容器抽空并用氮气回填(x3), 密封并加热至125℃并搅拌过夜。观察到二甲基胺(可能来自DMA分解)与苯胺竞争性加入。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(500mL)稀释, 然后用水洗涤三次。将有机层经硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩并使用自动色谱纯化(两次)。所得的产物(200mg, 69%纯度, 12%收率)含有显著量的

杂质 (31%, 经HPLC, MS (MH⁺) = 306)。LC保留时间2.52 min[A]。MS (E⁺) m/z: 412 (MH⁺)。

[0633] 步骤5

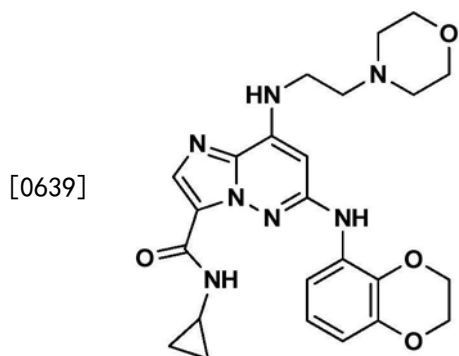
[0634] 向N-环丙基-6-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)氨基)-8-(乙基磺基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺 (200mg, 0.486mmol) 在二氯甲烷 (24mL) 中的溶液中加入3-氯过氧苯甲酸 (mCPBA, 218mg, 0.972mmol)。15分钟后, 将反应混合物浓缩, 得到起始物质的砒和亚砒连同若干杂质的复杂混合物。粗混合物如在回收时继续反应。

[0635] 实施例109



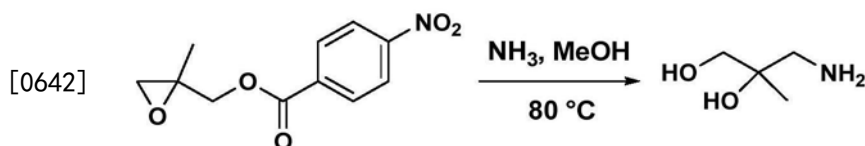
[0637] 向由制备10获得的中间体的混合物 (30mg, ~0.07mmol) 中加入3-吗啉代丙-1-胺 (154μL, 1.053mmol) 并将反应混合物加热至80°C。1小时后, 将反应混合物冷却至室温, 溶于甲醇并使用制备型LC纯化, 得到标题化合物 (5.1 mg)。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.24 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.88 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.40-4.28 (m, 4H), 3.83-3.74 (m, 5H), 3.41 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.63-2.47 (m, 5H), 1.95 (t, J=6.9Hz, 2H), 0.86-0.74 (m, 2H), 0.55-0.39 (m, 2H)。LC保留时间1.55min[E]。MS (E⁺) m/z: 494 (MH⁺)。

[0638] 实施例110以与109类似的方式制备:



[0640] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.19 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 6.85 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.37-4.24 (m, 4H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.41 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.73 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.55 (br. s., 4H), 0.81-0.71 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H)。LC保留时间1.38min[E]。MS (E⁺) m/z: 480 (MH⁺)。

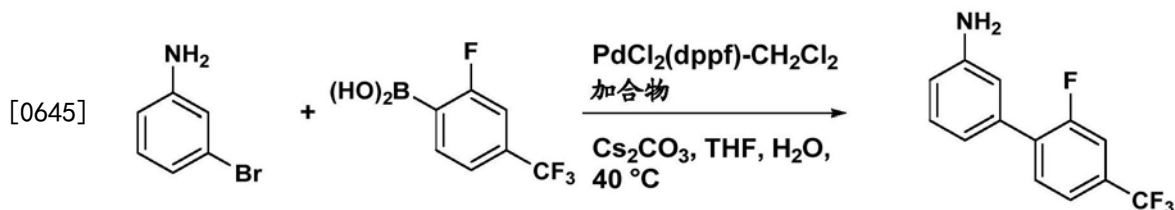
[0641] 制备11



[0643] 向250mL钢弹反应容器中加入4-硝基苯甲酸 (2-甲基氧杂环丙-2-基) 甲酯 (均为购

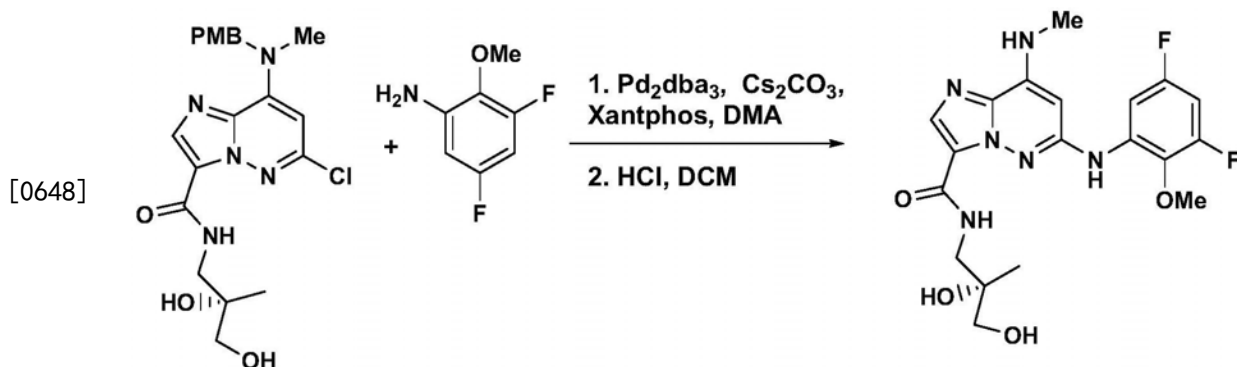
自 Aldrich® 的对映异构体) (2.1g, 8.85mmol) 在甲醇 (50mL) 中的溶液。向其中加入氨 (7M 在 MeOH 中, 70mL, 70mmol)。将容器密封并加热至 80℃ 且保持 3 小时, 然后在 50℃ 搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 然后吸收于 10mL MeOH。将悬浮液在冰箱中冷却 1 小时, 然后滤过以除去残留固体。将滤液浓缩得到粗产物, 其为琥珀色油状物 (含有约 0.5 当量的 4-硝基苯甲酰胺, 其为副产物)。收率未确定, 物质如原样使用 (为了清楚起见, NMR 忽略了杂质峰)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.64 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J=11.0, 1.0Hz, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 1.10 (s, 3H)。无法由 UV 或 MS 观察到。

[0644] 制备 12



[0646] 将 3-溴苯胺 (400mg, 2.32mmol)、(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)硼酸 (483mg, 2.32mmol) 和碳酸铯 (1.5g, 4.65mmol) 在 THF (8mL) 和水 (2mL) 中混合, 然后通过氮气净化脱气 5 分钟。加入 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II) 与二氯甲烷的复合物 (190mg, 0.23mmol) 并将反应混合物加热至 40℃ 且保持 1 小时。将水加入至反应混合物并将产物用二氯甲烷萃取 (x2)。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 滤过并浓缩。将粗产物使用硅胶柱色谱 (9:1→3:1→1:1 己烷:EtOAc) 纯化, 得到 2'-氟-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-胺 (500mg, 1.763 mmol, 其为琥珀色油状物)。LC 保留时间 0.81min [J]。MS (E+) m/z: 256 (MH⁺)。

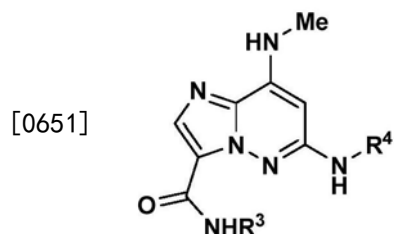
[0647] 实施例 111



[0649] 将以与实施例 1 类似的方式制备的 (S)-6-氯-N-(2,3-二羟基-2-甲基丙基)-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺 (60mg, 0.14 mmol) 与 3,5-二氟-2-甲氧基苯胺 (44mg, 0.28mmol) 和碳酸铯 (180mg, 0.55 mmol) 在 DMA (2mL) 中混合。将反应混合物通过氮气鼓泡脱气 5 分钟, 然后加入 Xantphos (32mg, 0.055mmol) 和 Pd₂dba₃ (25mg, 0.028mmol)。将反应混合物密封并加热至 90℃ 且保持 1 小时。将反应混合物用 DMF (3mL) 稀释并滤过。将滤液真空浓缩, 然后使用自动色谱纯化, 得到经保护的中间体 (LC 保留时间 0.94 [J], MS (E+) m/z: 557 (MH⁺))。将中间体溶于 DCM (2mL) 并用 HCl (4M 在二噁烷中, 1mL, 4.0mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后浓缩并使用自动色谱 (10%-100% 梯度的洗脱剂 A: 洗脱剂 B (洗脱剂 A=1 份 10% 氢氧化铵/MeOH+9 份 DCM; 洗脱剂 B=0.3 份 10% 氢氧化铵 /MeOH+9.7 份 DCM)) 纯化, 得到实施例 111 (23mg, 0.051mmol)。¹H NMR (400MHz,

DMSO- d_6) δ 8.73 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (dt, $J=11.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.90 (ddd, $J=11.6, 8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.83 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.90 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 0.91 (s, 3H)。LC 保留时间 (非手性的) 0.74min [J]。MS (E+) m/z : 437 (MH^+)。96.6% ee [AD-H (.46x25cm), 25% MeOH w 0.1% DEA, CO₂, 3ml/min, 35C, 100巴BPR, 220nm] 主要的在 5.06min 次要的在 7.34min。基于合成指定 (氨解商购的 4-硝基苯甲酸-S-2-甲基缩水甘油酯)。

[0650] 以下实施例以与实施例111的产物相似的方式制备。

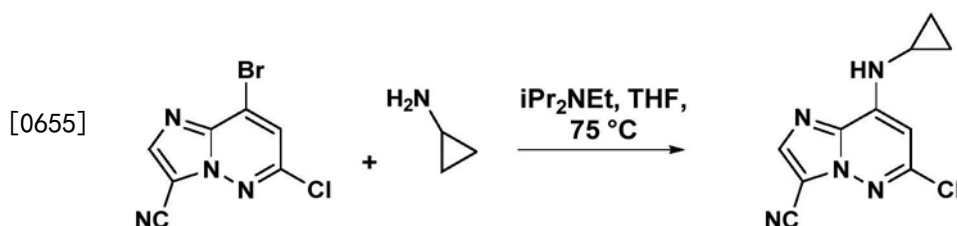


[0652]

实施例 编号	R ³	R ⁴	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] +
112			1.15 [E]	443
113			1.75 [E]	533
114			1.66 [E]	351
115			1.36 [E]	413
116			2.05 [E]	485

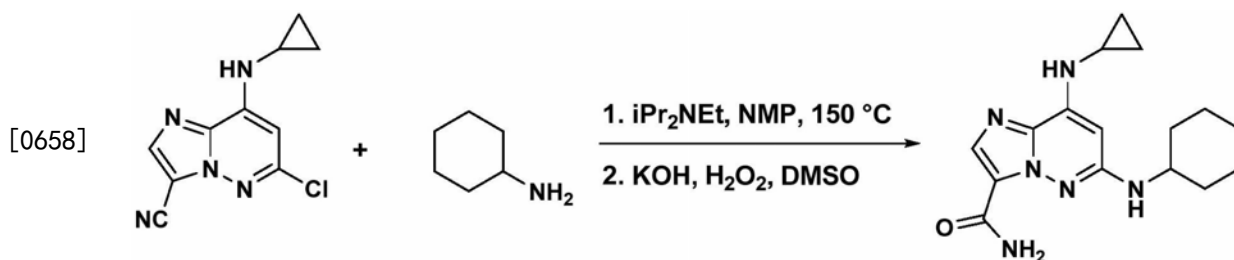
实施例 编号	R ³	R ⁴	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] +
117			2.11 [E]	339
118			2.00 [E]	503

[0654] 制备13



[0656] 向8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈(来自制备4, 20mg, 0.09mmol)在 THF (0.5mL) 中的溶液中加入环丙胺 (6.5mg, 0.11mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.025mL, 0.14mmol)。将反应混合物加热至75℃且保持6小时,然后用水稀释。将产物用EtOAc萃取 (x2), 用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,滤过并浓缩,得到6-氯-8-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈 (17mg, 0.069mmol)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 2.68 (m, 1H), 0.86 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。LC保留时间2.98min [C]。MS (E+) m/z: 234 (MH⁺)。

[0657] 实施例119



[0659] 将6-氯-8-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈 (100mg, 0.428mmol)、环己胺 (424mg, 4.28mmol)、iPr₂NEt (0.747mL, 4.28mmol) 和NMP (1mL) 吸收于10ml微波管中并加热至150℃过夜。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取 (x3), 将合并的有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,滤过,浓缩并经自动化色谱纯化,得到6-(环己基氨基)-8-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲腈。将其溶于DMSO (1mL) 并加入KOH (5M, 1mL, 5mmol), 随后逐滴加入H₂O₂ (30%水溶液, 0.5mL, 4.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2小时,然后用乙酸乙酯稀释,用水 (x2) 和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,滤过,浓缩并使用制备型LC纯化,得到实施例119 (15mg, 11%收率, 两步)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.52 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.36 (br. s., 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.00 (s, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.37-1.20 (m, 6H), 0.79 (m, 2H), 0.62 (m, 2H)。LC 保留时间

8.11min[Q]MS (E+) m/z:315 (MH⁺)。

[0660]

化合物	¹ H NMR (甲醇-d ₄ 等同 CDCl ₃ :MeOD ~1:1, 除非另作说明)
2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.66 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=11.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.67 (d, J=9.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.87 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.84 (dt, J=7.3, 3.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.75 - 0.67 (m, 2H), 0.43 - 0.37 (m, 2H)。*注意到化合物分离为 TFA 盐。
3	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.84 (d, J=12.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33 (q, J=4.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.54 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.31 - 3.99 (m, 4H), 2.86 (d, J=5.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (quin, J=7.7 Hz, 2H)
4	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.00 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (dt, J=10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H)
5	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.44 (sxt, J=8.1 Hz, 1H), 2.88 (d, J=5.0 Hz, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 1.82 (dd, J=11.4, 8.9 Hz, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 2H)
6	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.55 (q, J=4.8 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=10.7, 9.2, 5.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.79 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.87 (d, J=5.0 Hz, 3H)
7	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.21 (q, J=4.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.81 - 5.67 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.85 (d, J=5.0 Hz, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)
8	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.49 (ddd, J=9.8, 6.6, 3.0 Hz, 1H), 7.14 (td, J=9.7, 5.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.81 (tt, J=7.3, 3.8 Hz, 1H), 0.82 - 0.69 (m, 2H), 0.50 - 0.36 (m, 2H)
9	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.07 (d, J=10.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.11 (s, 6H) *注意到化合物分离为 TFA 盐
10	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.93 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.58 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.26 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.50 - 2.29 (m, 2H), 2.02 (td, J=9.4, 2.5 Hz, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H)
11	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.99 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.20 (t, J=8.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.17 (t, J=8.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.23 (s, 6H)
12	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 6.55 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 1.96 (d, J=1.5 Hz, 6H), 1.87 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.63 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)
13	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.85 (s,

[0661]

化合物	¹ H NMR (甲醇-d ₄ 等同 CDCl ₃ :MeOD ~1:1, 除非另作说明)
	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.64 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 - 7.49 (m, 2H), 7.25 - 7.00 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.24 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.89 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 6H)
14	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.77 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (q, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.53 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 3.25 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.04 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 3H), 0.68 (s, 6H)
15	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.98 (s, 1H), 7.42 (dt, <i>J</i> =10.4, 2.5 Hz, 1H), 6.59 (ddd, <i>J</i> =11.0, 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 0.80 (s, 9H)
16	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 - 8.72 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (q, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 6.97 (ddd, <i>J</i> =11.4, 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.52 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 2.89 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 0.63 (s, 6H)
17	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (br. s., 1H), 8.67 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> =10.7, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 3H), 0.63 (s, 6H)
18	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 3H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 2.89 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 3H)
19	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21 (br. s., 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 2.89 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 3H), 2.70 (td, <i>J</i> =7.3, 3.7 Hz, 1H), 0.68 - 0.60 (m, 2H), 0.16 - 0.07 (m, 2H)
20	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.10 (tt, <i>J</i> =10.1, 7.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.08 (s, 6H)
21	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.24 - 6.19 (m, 1H), 4.83 - 4.64 (m, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 1.23 (dtd, <i>J</i> =14.7, 8.6, 6.2 Hz, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 1H)
22	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.12 - 8.08 (m, 2H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H)
23	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.75 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> =4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.85 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> =8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> =2.5, 1.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 3.39 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H)
25	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> =7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.52 (t, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.57 (q, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H)
26	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> =4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.17 (br. s., 2H), 1.73 - 1.58 (m, 4H)
27	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> =4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =7.9, 4.9 Hz, 1H),
28	

[0662]

化合物	¹ H NMR (甲醇-d ₄ 等同 CDCl ₃ :MeOD ~1:1, 除非另作说明)
	6.65 - 6.60 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.69 (quin, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 2.92 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.38 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 1H)
29	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> =2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> =4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> =2.5, 1.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.09 - 2.74 (m, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)
30	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.68 - 8.63 (m, 2H), 8.62 - 8.59 (m, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> =4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.69 - 6.61 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.85 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 3.47 (q, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H)
31	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 2H), 8.60 - 8.54 (m, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> =4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 6H)
32	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> =7.9, 4.6 Hz, 1H), 6.40 (t, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.13 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 2.69 (br. s., 3H), 0.83 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)
34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.12 (1 H, s), 8.06 - 8.41 (3 H, m), 7.76 - 8.01 (2 H, m), 6.31 (1 H, s), 2.62 (1 H, br. s.), 0.85 (2 H, d, <i>J</i> =5.02 Hz), 0.68 (2 H, br. s.). *注意到化合物分离为 HCl 盐。
35	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。
36	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.10 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 0.84 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。
37	¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.98 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.49 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 2H), 2.65 (td, <i>J</i> =6.9, 3.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.93 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 0.78 - 0.63 (m, 2H)。*注意到化合物分离为 TFA 盐。
38	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.92 (s, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> =10.4, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.59 (dt, <i>J</i> =6.9, 3.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.80 - 0.72 (m, 2H), 0.71 - 0.63 (m, 2H), 0.50 - 0.41 (m, 2H)
39	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 1.17 (m, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)
40	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 2.62 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)
41	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.91 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.01 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.51 (m, 4H)

[0663]

化合物	¹ H NMR (甲醇-d ₄ 等同 CDCl ₃ :MeOD ~1:1, 除非另作说明)
42	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.65 (m, 10H)
43	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 0.81 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.47 (m, 4H)
44	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 0.83 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)
46	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。
47	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (dd, J=15.2, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.56 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。
49	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.92 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 4H)
50	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.29 (d, J=1.0 Hz, 12H), 2.02 - 1.83 (m, 2H)
51	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.74 - 6.64 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.14 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 6H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 0.68 - 0.58 (m, 1H), 0.33 (q, J=5.0 Hz, 1H)。*注意到化合物分离为 TFA 盐。
52	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.33 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.17 (t, J=5.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.67 - 6.51 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.93 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.65 (q, J=5.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H)
53	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.10 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.03 (dt, J=13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.04 (d, J=6.4 Hz, 6H)
54	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.24 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.76 (sxt, J=7.3 Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.4 Hz, 3H)
55	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.27 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.73 (quin, J=7.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 4H), 0.99 - 0.84 (m, 3H)
56	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.46 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.29 (s, 6H)
57	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.95 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.32 (s, 6H)
58	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.97 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.78 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.44 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.29 (s, 6H)
61	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.25 (s, 6H)
62	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.99 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 9H)

[0664]

化合物	¹ H NMR (甲醇-d ₄ 等同 CDCl ₃ :MeOD ~1:1, 除非另作说明)
63	
64	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.59 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.40 (dd, <i>J</i> =4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 2.25 (s, 6H)
70	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 0.89 - 0.74 (m, 4H)
71	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.16 (br. s., 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =11.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 3.05 (br. s., 1H), 2.29 (s, 3H), 0.91 - 0.72 (m, 4H)
72	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.99 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.76 (dd, <i>J</i> =3.5, 1.5 Hz, 2H)
73	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45 (s, 1H), 9.00 - 8.83 (m, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =11.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1H), 3.04 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H)
74	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (q, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.00 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 3H)
76	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 5.48 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 2H), 0.55 - 0.44 (m, 2H)
77	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 0.82 - 0.71 (m, 2H), 0.46 - 0.40 (m, 2H)
78	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.99 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.15 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 3.24 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 0.86 (dd, <i>J</i> =6.9, 1.5 Hz, 2H), 0.63 (dd, <i>J</i> =4.0, 1.5 Hz, 2H)
79	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.38 (dt, <i>J</i> =10.2, 2.6 Hz, 1H), 6.61 (ddd, <i>J</i> =11.0, 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (tt, <i>J</i> =7.3, 3.8 Hz, 1H), 0.84 - 0.73 (m, 2H), 0.55 - 0.46 (m, 2H)
80	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.14 (s, 6H)
81	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 - 8.59 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71 - 7.50 (m, 2H), 6.94 (ddd, <i>J</i> =11.4, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.28 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.90 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 0.96 (s, 6H)
82	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.92 (s, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 4.28 - 4.25 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.13 (s, 6H) *注意到化合物分离为 TFA 盐
83	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.72 (dt, <i>J</i> =11.4, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (q, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 6.92 (ddd, <i>J</i> =11.4, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.89 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
84	¹ H NMR (500MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 2H),

[0665]

化合物	¹ H NMR (甲醇-d ₄ 等同 CDCl ₃ :MeOD ~1:1, 除非另作说明)
	4.30 - 4.26 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (tt, <i>J</i> =7.3, 3.8 Hz, 1H), 0.80 - 0.72 (m, 2H), 0.50 - 0.36 (m, 2H) *注意到化合物分离为 TFA 盐
85	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.89 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.83 (td, <i>J</i> =7.3, 3.7 Hz, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 2H), 0.51 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 2H)
86	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.92 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.85 (dt, <i>J</i> =7.3, 3.7 Hz, 1H), 0.80 - 0.72 (m, 2H), 0.62 - 0.54 (m, 2H)
87	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 2.89 - 2.86 (m, 4H), 0.82 - 0.73 (m, 2H), 0.57 (br. s., 2H)
88	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.73 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.05 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 2.90 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.55 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 3H), 2.04 (quin, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.62 - 0.54 (m, 2H)
89	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.96 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.81 (td, <i>J</i> =7.3, 3.7 Hz, 1H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.52 - 0.43 (m, 2H)
90	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.83 (br. s., 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.09 (t, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 2.88 (s, 6H), 0.77 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 0.56 (br. s., 2H)
91	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 2.93 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 3H), 2.66 (dt, <i>J</i> =7.5, 3.9 Hz, 1H), 0.54 - 0.45 (m, 2H), 0.09 (br. s., 2H)
92	N/A
93	N/A
94	N/A
95	N/A
96	N/A
97	N/A
98	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> =8.1, 4.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 0.68 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 0.27 (br. s., 2H)
99	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> =7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.31 (br. s., 1H), 6.89 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.84 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 3H), 2.75 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 0.68 - 0.63 (m, 2H), 0.22 (br. s., 2H)
100	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.81 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.77

[0666]

化合物	¹ H NMR (甲醇-d ₄ 等同 CDCl ₃ :MeOD ~1:1, 除非另作说明)
	(td, <i>J</i> =7.3, 3.7 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.25 - 0.18 (m, 2H)
101	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.84 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 3H), 2.79 (td, <i>J</i> =7.2, 3.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.74 - 0.64 (m, 2H), 0.33 - 0.22 (m, 2H)
102	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =8.2, 4.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.92 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 3H), 2.82 (dt, <i>J</i> =7.2, 3.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.77 - 0.71 (m, 2H), 0.42 - 0.36 (m, 2H)
103	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.48 (s, 1H), 9.12 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 3H), 2.84 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 3H), 2.72 (s, 1H), 0.76 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 0.46 (br. s., 2H)
104	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.38 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 3H), 2.85 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.75 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 0.45 (br. s., 2H)
105	NA
106	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.29 (s, 1H), 9.26 (br. s., 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.63 (t, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 4.53 (t, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 3H), 2.85 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 0.75 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 0.44 (br. s., 2H)
107	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.36 (s, 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (td, <i>J</i> =9.0, 4.6 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 3H), 2.85 (td, <i>J</i> =7.3, 3.7 Hz, 1H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.39 (m, 2H)
112	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.17 (br. s., 1H), 8.52 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 3.04 (dd, <i>J</i> =5.7, 4.7 Hz, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 3H), 0.82 (s, 3H)。未确定对映异构体过量
113	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.82 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 4H), 2.93 - 2.87 (m, 3H), 0.90 (s, 3H)。未确定对映异构体过量
114	(as TFA salt) ¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.87 - 2.83 (m, 3H), 2.79 (td, <i>J</i> =7.2, 3.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 0.74 - 0.63 (m, 2H), 0.33 - 0.22 (m, 2H)。
115	¹ H NMR (500MHz, 氯仿-d/甲醇-d ₄) δ 7.91 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.33 (br. s., 2H), 3.37 (s, 2H), 3.28 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 0.58 (s, 3H)。
116	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 3H), 7.70 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 2.88 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 3H), 2.68 (tq, <i>J</i> =7.4, 3.8 Hz, 1H), 0.62 - 0.53 (m, 2H), 0.31 - 0.20 (m, 2H)。
117	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80

[0667]

化合物	¹ H NMR (甲醇-d ₄ 等同 CDCl ₃ :MeOD ~1:1, 除非另作说明)
	(br. s., 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 7.13 - 6.94 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 1.28 (s, 9H)。
118	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 1H), 2.89 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.77 (dd, <i>J</i> =9.2, 4.7 Hz, 1H), 1.08 - 0.95 (m, 1H), 0.75 - 0.57 (m, 1H)。未确定对映异构体过量。

[0001]	序列表															
[0002]	<110> 百时美施贵宝公司															
[0003]	<120> 用作IL-12、IL-23和/或IFN α 响应的调节剂的咪唑并哒嗪化合物															
[0004]	<130> 12253-WO-PCT															
[0005]	<160> 1															
[0006]	<170> PatentIn版本3.5															
[0007]	<210> 1															
[0008]	<211> 317															
[0009]	<212> PRT															
[0010]	<213> 人类															
[0011]	<400> 1															
[0012]	Met	Gly	Ser	Ser	His	His	His	His	His	His	Ser	Ser	Gly	Glu	Thr	Val
[0013]	1				5					10					15	
[0014]	Arg	Phe	Gln	Gly	His	Met	Asn	Leu	Ser	Gln	Leu	Ser	Phe	His	Arg	Val
[0015]					20					25					30	
[0016]	Asp	Gln	Lys	Glu	Ile	Thr	Gln	Leu	Ser	His	Leu	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg
[0017]					35					40					45	
[0018]	Thr	Asn	Val	Tyr	Glu	Gly	Arg	Leu	Arg	Val	Glu	Gly	Ser	Gly	Asp	Pro
[0019]					50					55					60	
[0020]	Glu	Glu	Gly	Lys	Met	Asp	Asp	Glu	Asp	Pro	Leu	Val	Pro	Gly	Arg	Asp
[0021]	65					70					75					80
[0022]	Arg	Gly	Gln	Glu	Leu	Arg	Val	Val	Leu	Lys	Val	Leu	Asp	Pro	Ser	His
[0023]						85					90					95
[0024]	His	Asp	Ile	Ala	Leu	Ala	Phe	Tyr	Glu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Ser	Gln
[0025]					100					105					110	
[0026]	Val	Ser	His	Thr	His	Leu	Ala	Phe	Val	His	Gly	Val	Cys	Val	Arg	Gly
[0027]					115					120					125	
[0028]	Pro	Glu	Asn	Ile	Met	Val	Thr	Glu	Tyr	Val	Glu	His	Gly	Pro	Leu	Asp
[0029]					130					135					140	
[0030]	Val	Trp	Leu	Arg	Arg	Glu	Arg	Gly	His	Val	Pro	Met	Ala	Trp	Lys	Met
[0031]	145					150					155					160
[0032]	Val	Val	Ala	Gln	Gln	Leu	Ala	Ser	Ala	Leu	Ser	Tyr	Leu	Glu	Asn	Lys
[0033]						165					170					175
[0034]	Asn	Leu	Val	His	Gly	Asn	Val	Cys	Gly	Arg	Asn	Ile	Leu	Leu	Ala	Arg
[0035]						180					185					190
[0036]	Leu	Gly	Leu	Ala	Glu	Gly	Thr	Ser	Pro	Phe	Ile	Lys	Leu	Ser	Asp	Pro
[0037]						195					200					205
[0038]	Gly	Val	Gly	Leu	Gly	Ala	Leu	Ser	Arg	Glu	Glu	Arg	Val	Glu	Arg	Ile

[0039]	210	215	220
[0040]	Pro Trp Leu Ala Pro Glu Cys Leu Pro Gly Gly Ala Asn Ser Leu Ser		
[0041]	225	230	235 240
[0042]	Thr Ala Met Asp Lys Trp Gly Phe Gly Ala Thr Leu Leu Glu Ile Cys		
[0043]	245	250	255
[0044]	Phe Asp Gly Glu Ala Pro Leu Gln Ser Arg Ser Pro Ser Glu Lys Glu		
[0045]	260	265	270
[0046]	His Phe Tyr Gln Arg Gln His Arg Leu Pro Glu Pro Ser Cys Pro Gln		
[0047]	275	280	285
[0048]	Leu Ala Thr Leu Thr Ser Gln Cys Leu Thr Tyr Glu Pro Thr Gln Arg		
[0049]	290	295	300
[0050]	Pro Ser Phe Arg Thr Ile Leu Arg Asp Leu Thr Arg Leu		
[0051]	305	310	315