

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015 年 7 月 30 日 (30.07.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/110092 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/074989

(22) 国际申请日: 2015 年 3 月 24 日 (24.03.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201410036561.7 2014 年 1 月 24 日 (24.01.2014) CN

(71) 申请人: 江苏柯菲平医药股份有限公司 (JIANGSU CAREFREE PHARMACEUTICAL CO., LTD)
[CN/CN]; 中国江苏省南京市玄武区中山东路 323 号之 2 前半山园 12 号 1 幢 1 层徐蓓, Jiangsu 210016 (CN)。

(72) 发明人: 秦引林 (QIN, Yinlin); 中国江苏省南京市玄武区中山东路 323 号之 2 前半山园 12 号 1 幢 1 层徐蓓, Jiangsu 210016 (CN)。 苏梅 (SU, Mei); 中国江苏省南京市玄武区中山东路 323 号之 2 前半山园 12 号 1 幢 1 层徐蓓, Jiangsu 210016 (CN)。 严守升 (YAN, Shousheng); 中国江苏省南京市玄武区中山东路 323 号之 2 前半山园 12 号 1 幢 1 层徐蓓, Jiangsu 210016 (CN)。 伍贤志 (WU, Xianzhi); 中国江苏省南京市玄武区中山东路 323 号之 2 前半山园 12 号 1 幢 1 层徐蓓, Jiangsu 210016 (CN)。 陈涛 (CHEN, Tao); 中国江苏省南京市玄武区中山东路 323 号之 2 前半山园 12 号 1 幢 1 层徐蓓, Jiangsu 210016 (CN)。 蒋建华 (JIANG, Jianhua); 中国江苏

省南京市玄武区中山东路 323 号之 2 前半山园 12 号 1 幢 1 层徐蓓, Jiangsu 210016 (CN)。

(74) 代理人: 江苏致邦律师事务所 (JIANGSU CO-FAR LAW FIRM); 中国江苏省南京市石头城路 6 号文化产业园 05 幢徐蓓, Jiangsu 210013 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

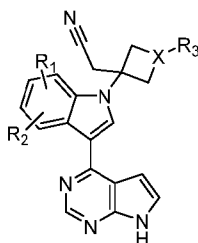
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后将重新公布(细则 48.2(h))。
- 包括关于请求恢复一项或多项优先权要求的信息(细则 26 之二.3 和 48.2(b)(vii))。

(54) Title: 4-SUBSTITUTED PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 4-取代吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物及其用途



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a 4-substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound and the use thereof in preparing medications for treating JAK-targeted diseases such as rheumatoid, immune system diseases, and tumors. The 4-substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidine compound of the present invention is as indicated in chemical formula I. The activity experiment results of the present invention show that the new compound has a clear effect and activity in the inhibition of Janus kinase, JAK-STAT, cell proliferation of human lymphocytes, and rheumatoid arthritis.

(57) 摘要: 本发明涉及一种 4-取代吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物, 及其在制备治疗类风湿、免疫系统疾病、肿瘤等 JAK 相关靶点疾病的药物中的用途。本发明所述的 4-取代吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物如化学结构式 I 所示。通过本发明的活性实验结果表明, 上述新化合物, 在对 Janus 系列激酶的抑制、对 JAK-STAT 的抑制、对人淋巴细胞瘤细胞增殖的抑制, 以及对类风湿性关节炎的抑制上有相当明显的作用和活性。

WO 2015/110092 A1

4-取代吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物及其用途

技术领域

本发明涉及一种 4-取代吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物，及其在制备免疫系统疾病、治疗类风湿、肿瘤等 JAK 相关靶点疾病的药物中的用途。

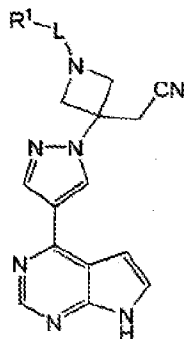
背景技术

蛋白激酶 (Protein kinases) 又称蛋白质磷酸化酶 (Protein phosphokinase)，是一类催化蛋白质磷酸化反应的酶。它能把腺苷三磷酸 (ATP) 上的 γ -磷酸转移到蛋白质分子的氨基酸残基上，从而改变蛋白质、酶的构象和活性。蛋白质的磷酸化是多种信号传导途径的重要环节，细胞内大部分重要的生命活过程都离不开蛋白质磷酸化。这些酶在调节细胞信号包括细胞增殖和细胞分化中是关键的因素。

蛋白激酶信号在转导中主要有两个方面的作用：一是通过磷酸化调节蛋白质的活性，磷酸化和去磷酸化是大多数信号通路组分可逆激活的共同机制，有些蛋白质在磷酸化后具有活性，有些则在去磷酸化后具有活性；二是通过蛋白质的逐级磷酸化，使信号逐级放大，引起细胞反应。

Janus 激酶\信号传导及转录激活因子 (Janus-activated kinase Singal transducers and activators of transcripion, JAK-STAT) 是近年来新发现的一条与细胞因子密切相关的细胞内信号传导通路，参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。Janus 激酶是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶。有 4 个家族成员，分别是 JAK1、JAK2、TYK2 和 JAK3/。而 JAK 是一类非常重要的药物靶点，目前 JAK 抑制剂已经被证实可以用于血液系统疾病、肿瘤、类风湿性关节炎及银屑病等治疗药物。由于 JAK 抑制剂有着显著的医疗用途，可以用于各种相关疾病药物，所以对该类化合物的研究及发现是极其有益的。

中国专利申请 CN 102026999A 公开了一种氮杂环丁烷和环丁烷衍生物，以及它们的组合物及使用和制备方法，它们是可用于治疗包括例如炎症疾病和自身免疫疾病以及癌症的 JAK 相关性疾病的 JAK 抑制剂。其母核结构如下化学式所示。其作为一种有效的 JAK 抑制剂，可以作为原料药，用于制备治疗类风湿性关节炎、皮肤病、癌症、骨髓增殖性疾病等疾病的药物。



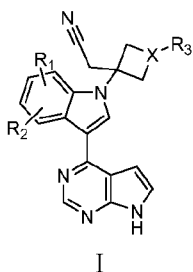
目前辉瑞公司的 Tofacitinib，作为典型的 JAK 抑制剂药物已经上市，是用于类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis) 治疗的首创药物。但是 JAK 抑制剂的治疗领域涉及面及其广，寻求新的，活性更强，成药性更高的化合物是本领域的一个努力方向。

发明内容

本发明的第一技术目的，在于提供一种新的 JAK 抑制剂化合物；本发明的第二技术目的，在于提供本发明所述 JAK 抑制剂化合物在制备治疗与 JAK 抑制剂相关疾病的药物中的应用。

为了实现本发明的技术目的，本发明的技术方案如下。

一、一种如化学结构式 I 所示的化合物，



其中, R1、R2 为苯环任一位置取代基, 并独立的选自: 连接芳香环上的氢、任意一个卤素原子、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-(CH_2)_nCH_3$, $n=0-3$, $Z=0-2$; 或 $-CY_n$ 、或 $-(CH_2)_nCY_n$ 、或 $-(CH_2)_n$ 、或 $-O(CH_2)_nCH_3$ 、或 C3-C6 的环烷烃。

进一步的, 所述的基团 $-(CH_2)_nCN$, 即氰基取代基的通式表达: 其中, $n=0-3$, $Z=1-2$, 即对应的结构为氰基、乙氰基、丙氰基以及对应的烯或炔氰基。

所述的基团 $-(CH_2)_nCH_3$ 或 $-(CH_2)_n$, 即烃基取代基的通式表达: 其中, $n=0-3$, $Z=0-2$, 即对应的结构包括 1-4 个碳的烷烃、烯烃以及炔烃基团。

所述的基团 $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-(CH_2)_nCH_3$, $n=0-3$, $Z=0-2$; 即对应异丙基、异丁基、异戊基等支链烷烃基团。

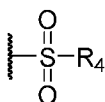
所述的基团 $-(CH_2)_nCY_n$, 其中, $n=0-3$, $Z=1-2$, Y 为任意一个卤素原子, 即对应结构包括末端由 0-3 个卤素原子 (F、Cl、Br、I 之一) 任意取代的 1-4 个碳原子的烷烃, 烯烃或炔烃基团。

所述的基团 $-nY$, 其中, $n=0-3$, Y 为任意一个卤素原子, 即对应结构为芳香苯环上有 0-3 个卤素原子 (F、Cl、Br、I 之一) 任意取代的基团。

所述的基团 $-CY_n$, 其中, $n=0-3$, Y 为任意一个卤素原子, 即对应结构为芳香苯环上有 0-3 个卤素原子 (F、Cl、Br、I 之一) 任意取代的甲基基团。

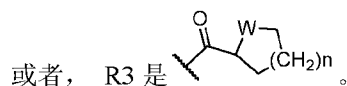
所述的基团 $-O(CH_2)_nCH_3$, 即烷氧取代基的通式表达: 其中, $n=0-3$, $Z=0-2$, 即对应结构包括 1-4 个碳的烷烃、烯烃以及炔烃的氧代基团。

其中 R3 是:



进一步的, R4 选自氢、(C1-C4)的烷基、(C2-C4)的烯基、(C2-C4)的炔基、C3-C7 的环烷烃, 或 $\begin{matrix} R_5 \\ | \\ N \\ | \\ R_6 \end{matrix}$;

R5 与 R6 选自氢、(C1-C4)的烷基、(C2-C4)的烯基、(C2-C4)的炔基, 或 C3-C7 的环烷烃; R5 与 R6 相同或不同。



进一步的, W 为 S、N 或 C, n 是 1-3;

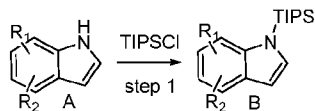
X 为 CH2 或 N。

如上述结构式的选择可知, 本发明结构式 I 的 R3 主要可以述及两类基团, 一类是带烃基取代基的磺酸基团; 另一类是带环杂烷基取代的羰基基团; 上述所述的烃基包括烷烃、环烷烃、烯烃以及炔烃基团; 所述环杂烷基, N 杂环烷烃, O 杂环烷烃, 硫杂环烷烃。

二、本发明所述化学结构式 I 所示的化合物的制备方法, 其包括如下步骤:

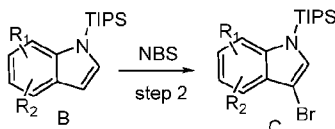
(1) 化合物 A 结构中所述化合物的仲胺添加胺基保护基团, 得到化合物 B。

例如, 优选的, 本发明某一实施例中所使用的胺基保护试剂为三异丙基氯硅烷(TIPSCl)。

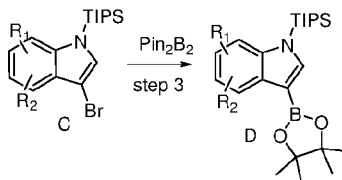


(2) 化合物 B 的如下述化学反应式的位置氢被溴取代, 生成化合物 C。

其中, 本发明某一实施例中, 所述溴取代方法所使用的反应底物选自 N-溴代丁二酰亚胺 (NBS)。

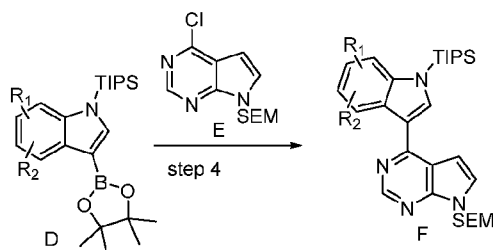


(3) 化合物 C 与双戊酰二硼 (Pin₂B₂) 反应, 生成化合物 D。

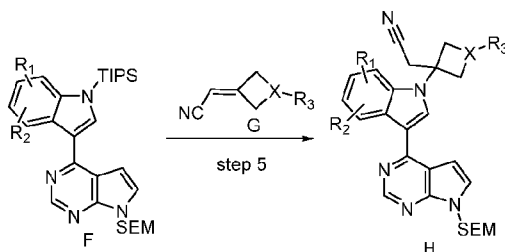


(4) 在碱性环境下, 将化合物 D 与化合物 E 反应, 生成化合物 F。

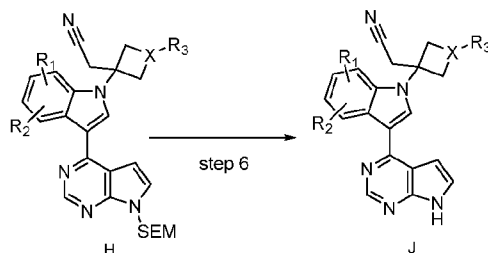
所述的碱性环境, 包括固体无机碱、有机碱。优选的, 在本发明的实施例中, 选用了诸如: 碳酸钠, 碳酸氢钠, 氢氧化钠等无机碱; 或三乙胺, N,N-二异丙基乙胺等有机碱作为缚酸剂。



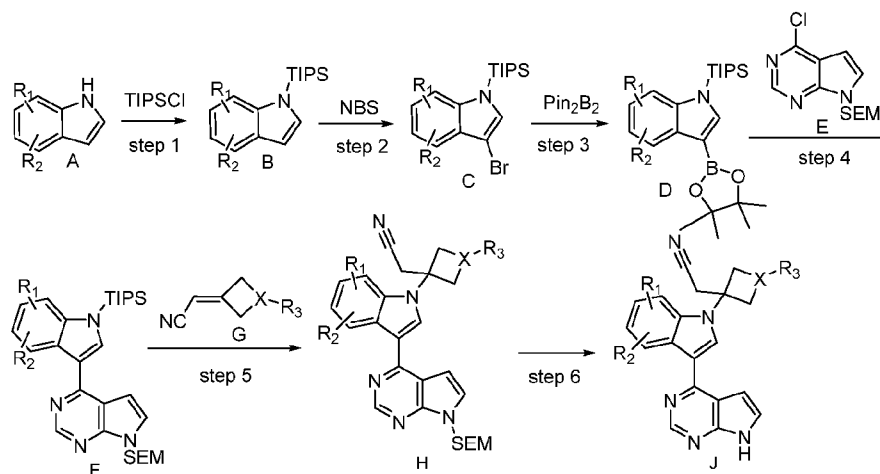
(5) 化合物 F 与化合物 G 反应, 其中使用 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 作为催化剂, 生成化合物 H。



(6) 化合物 H 在强酸或强碱存在的条件下, 脱除保护基团 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基, 得到本专利保护的目产物 I。例如优选的, 在本发明一实施例中, 使用的强酸或强碱选择了三氟乙酸。



综上, 上述制备方法的总化学反应方程式如下:



其中，结构式中所包含的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 所示结构与第一技术方案所指定的一致。

三、更进一步的，本发明还保护化学结构式 I 所述的化合物的药学上可接受的盐。

本领域技术人员知道，可用于本发明所述化合物的药学上可接受的盐，是与本发明化合物生产无毒化合物的盐。例如钠盐、钾盐等药学上常用的金属离子盐。并且，本领域技术人员可知，上述加成盐的技术效果在于进一步促进药物在人体中的生物利用度的，其与原料化合物具有同样的药学活性和病灶治疗效果。

四、更进一步的，本发明还保护化学结构式 I 所述的化合物的光学异构体。

本领域技术人员知道，化学结构式 I 所述的化合物的光学异构体，可以预见地产生和本发明的化合物同样的技术效果，即，其与原料化合物具有同样的药学活性和病灶治疗效果。

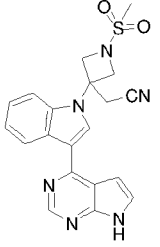
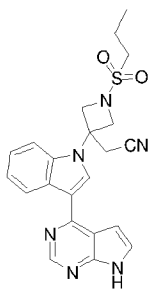
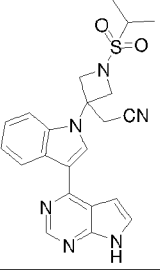
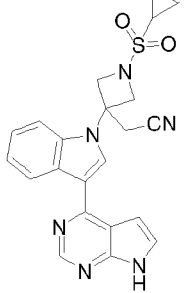
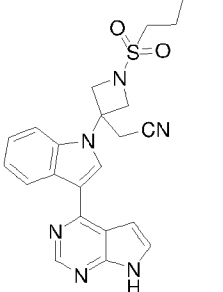
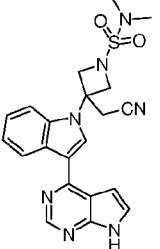
五、另外，本发明还保护化学结构式 I 所述的化合物的药学上可接受的酸加成盐。

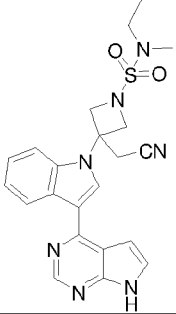
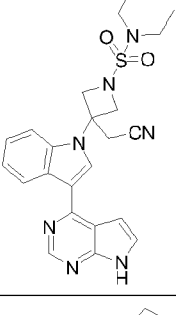
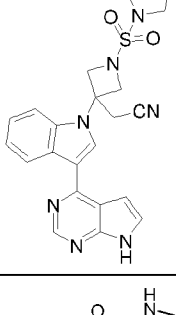
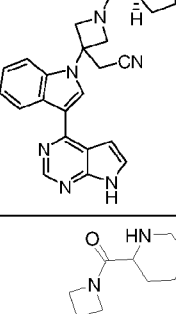
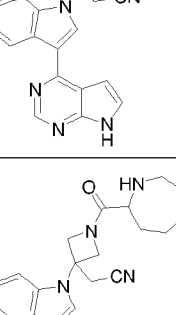
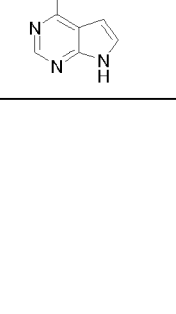
本领域技术人员知道，可用于本发明所述化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸，是与本发明化合物生产无毒化合物的酸，也即与本发明所述碱生产药学上可接受的加成盐。例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、三氟甲酸盐、三氟甲酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、丙酸、丙烯酸、丙二酸、丁酸、草酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、马来酸盐、肉桂酸盐、香草酸盐、苹果酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐等。并且，本领域技术人员可知，上述加成盐的技术效果在于进一步促进药物在人体中的生物利用度的，其与原料化合物具有同样的药学活性和病灶治疗效果。

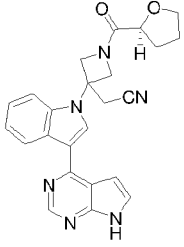
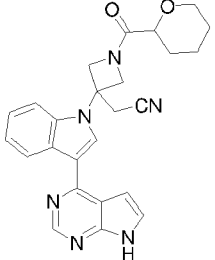
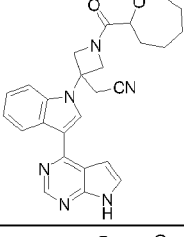
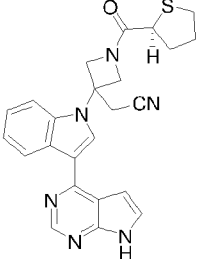
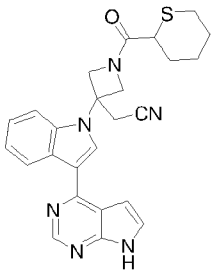
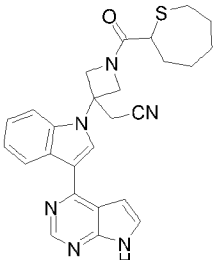
具体到本发明的实施方式而言，本发明所述的化学结构式 I 所述的化合物，其包括但不限于下列化合物，如表 1 所述：

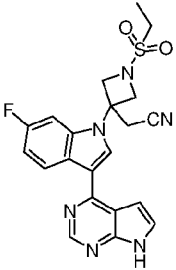
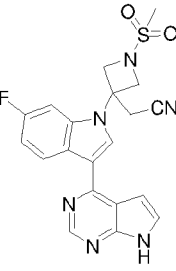
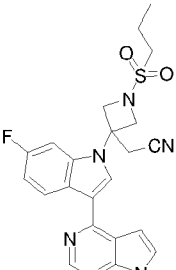
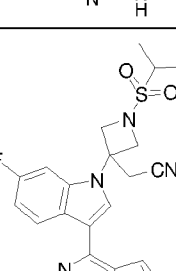
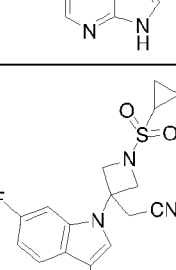
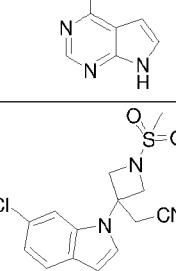
表 1

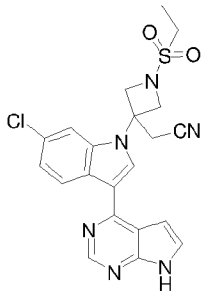
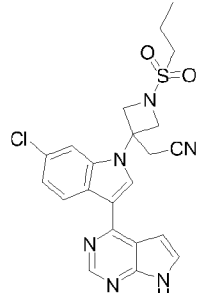
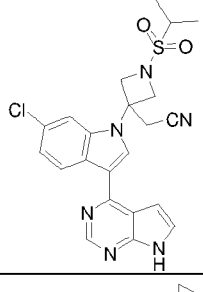
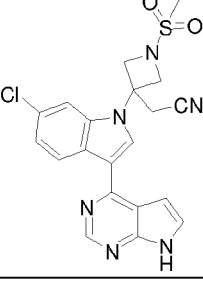
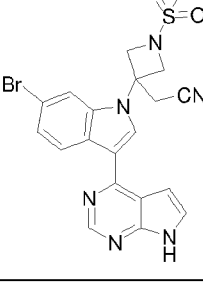
实施例编号	化学结构式	化学名	制备方法
1		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	实施例 1

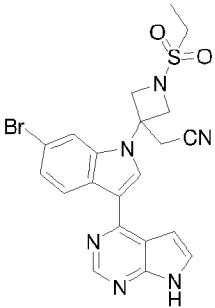
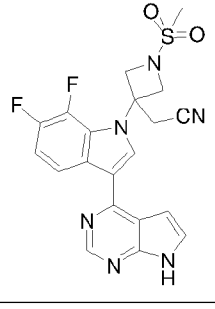
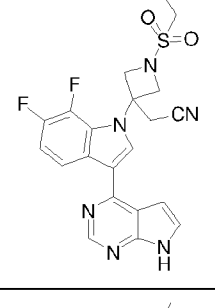
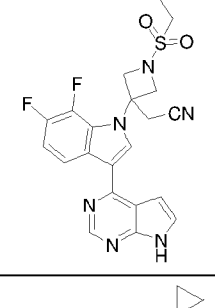
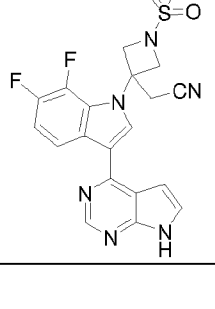
2		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 1
3		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 1
4		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(异丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 1
5		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(环丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 1
6		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(丁基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 1
7		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-3-(乙氧基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-1-磺胺	实施例 7

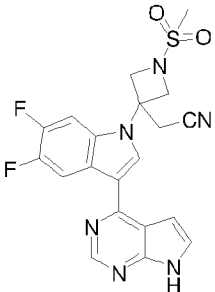
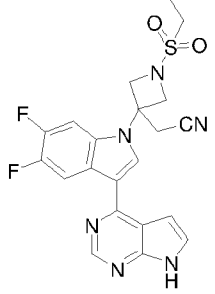
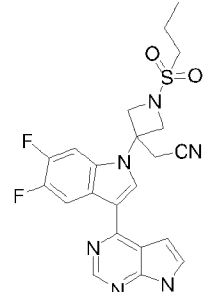
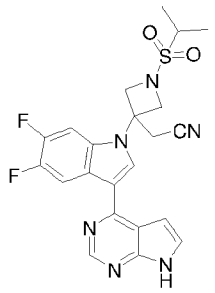
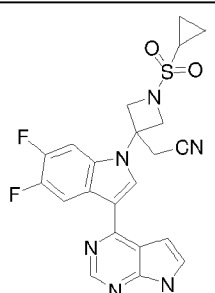
8		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(乙氧基)-N,N-甲基氮杂环丁烷-1-磺胺	实施例 7
9		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(乙氧基)-N,N-二乙基氮杂环丁烷-1-磺胺	同实施例 7
10		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(乙氧基)-吡咯烷-1-磺胺	同实施例 7
11		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(吡咯烷-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈	实施例 11
12		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(哌啶烷-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈	同实施例 11
13		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(氮杂环庚烷-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈	实施例 11

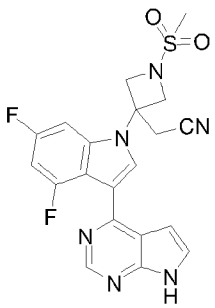
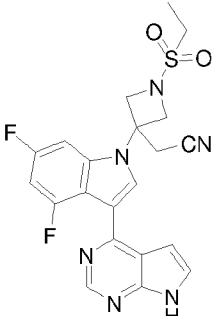
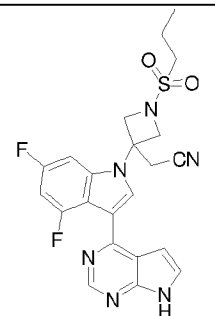
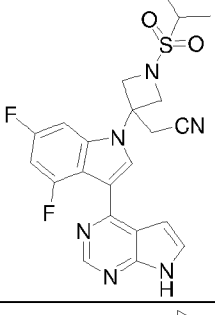
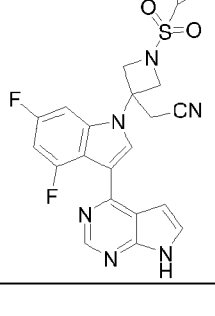
14		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(四氢呋喃-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈	同实施例 11
15		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(四氢吡喃-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈	同实施例 11
16		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(氧杂环庚烷-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈	同实施例 11
17		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(四氢噻吩-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈	同实施例 11
18		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(四氢噻喃-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈	同实施例 11
19		2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1-(硫杂环庚烷-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈	同实施例 11

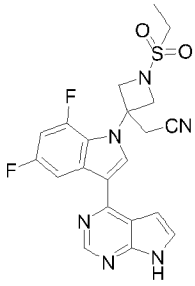
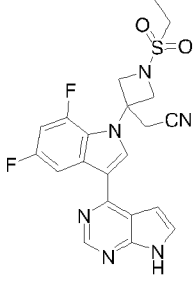
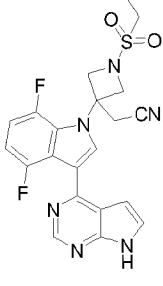
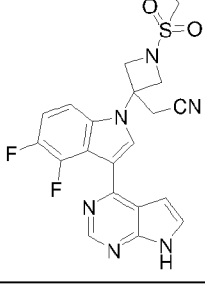
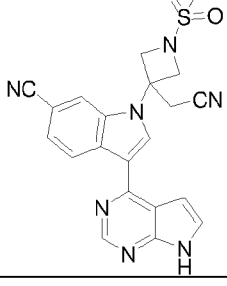
20		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	实施例 20
21		2-(1-(甲基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同 实 施 例 20
22		2-(1-(丙基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同 实 施 例 20
23		2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	实施例 20
24		2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同 实 施 例 20
25		2-(1-(甲基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同 实 施 例 20

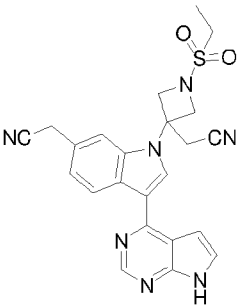
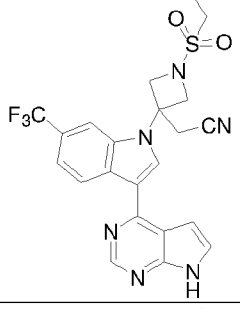
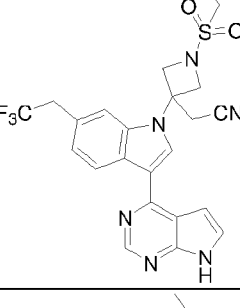
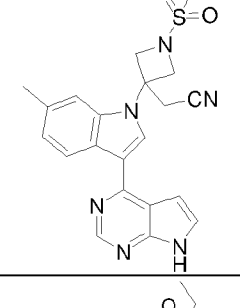
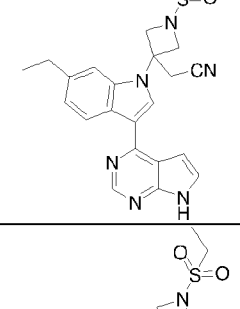
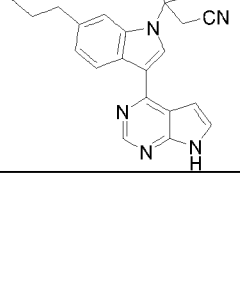
26		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
27		2-(1-(丙基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
28		2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
29		2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
30		2-(1-(甲基磺酰基)-3-(6-溴-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20

31		2-(1-(2-ethylsulfonyl-3-cyanoazetidin-1-yl)-3-(6-bromo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-indol-1-yl)azetidin-3-yl)ethyl acetate	同实施例 20
32		2-(1-(2-methylsulfonyl-3-cyanoazetidin-1-yl)-3-(5,6-difluoro-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-indol-1-yl)azetidin-3-yl)ethyl acetate	同实施例 20
33		2-(1-(2-ethylsulfonyl-3-cyanoazetidin-1-yl)-3-(5,6-difluoro-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-indol-1-yl)azetidin-3-yl)ethyl acetate	同实施例 20
34		2-(1-(2-propylsulfonyl-3-cyanoazetidin-1-yl)-3-(5,6-difluoro-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-indol-1-yl)azetidin-3-yl)ethyl acetate	同实施例 20
35		2-(1-(2-cyclopropylsulfonyl-3-cyanoazetidin-1-yl)-3-(5,6-difluoro-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-indol-1-yl)azetidin-3-yl)ethyl acetate	同实施例 20

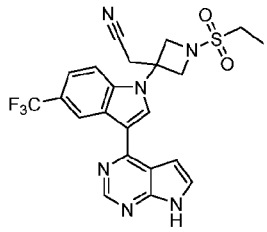
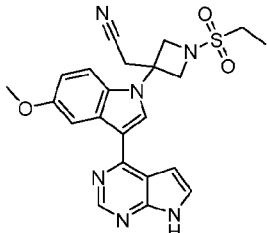
36		2-(1-(甲基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
37		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
38		2-(1-(丙基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
39		2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
40		2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20

41		2-(1-(甲基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
42		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
43		2-(1-(丙基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
44		2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
45		2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20

46		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20
47		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20
48		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20
49		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(7,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20
50		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-氰基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20

51		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-乙氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同 实 施 例 20
52		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-三氟甲基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同 实 施 例 20
53		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-三氟乙基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同 实 施 例 20
54		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-甲基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同 实 施 例 20
55		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-乙基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同 实 施 例 20
56		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-丙基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同 实 施 例 20

57		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-异丙基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20
58		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-甲氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20
59		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-乙氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20
60		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-丙氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20
61		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-异丙氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20
62		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇	同实施例 20

63		2-(1-(乙磺酰基)-3-(5-三氟甲基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20
64		2-(1-(乙磺酰基)-3-(5-甲氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	同实施例 20

三、本发明化学结构式 I 所述化合物在制备治疗 JAK 激酶相关疾病的药物中的应用。

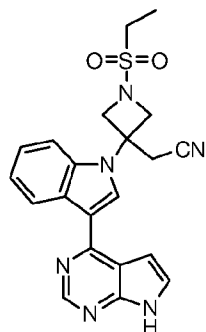
进一步地，所述的应用具体包括：在制备治疗自身免疫疾病中的应用；在制备治疗类风湿性关节炎中的应用；或者在制备抗肿瘤药物中的应用。

通过本发明的实施例 67-69 的活性测试例表明，本发明的化合物结构式为 I 的新化合物，在对 Janus 系列激酶的抑制以及相关疾病体内模型上有相当明显的作用和活性。

具体实施例

以下通过具体实施方式的举例来更详细地说明本发明。以上实施方式是为了说明本发明的技术目的和有益效果而提供，而绝不意在以任何方式限制本发明。本领域技术人员通过本发明权利要求书和说明书发明内容的记载，将容易认识到，可以通过改变或者改良各种非关键参数，以获得基本上相同的技术方案的结果，这些结果也将落入本发明的权利要求书的保护范围。

实施例 1:

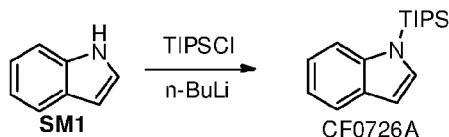


CF0726J

80 mg P>95%。

制备方法:

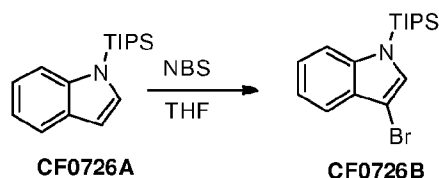
1) 第一步: CF0726A 的合成



原料 SM1 (24g, 0.205mol) 溶于 THF (240mL) 中，氮气保护，冷至 -78℃ 左右，慢慢滴加 n-BuLi (106mL, 0.265mol, 1.3eq)，加完保温搅拌 1h。慢慢滴加 TIPSCl (52.8g, 0.274mol, 1.3eq)，保持温度在 -78℃ 左右，加完保

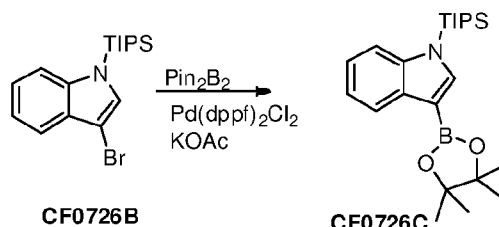
温反应 1h, TLC 跟踪反应, 反应结束后加水淬灭, EA 萃取, 干燥旋干得 73g 黄色油状粗品, 无需纯化, 直接进行下一步反应。

2) 第二步: CF0726B 的合成



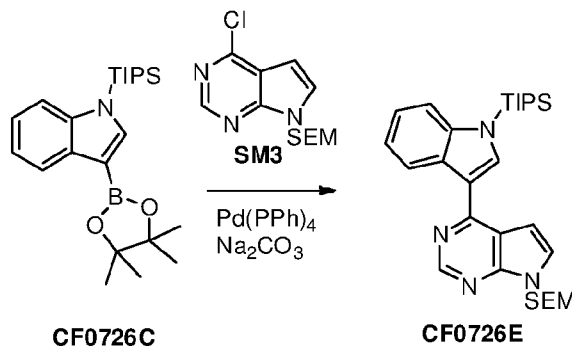
CF0726A (36.5g, P=90%, 0.121mol) 溶于 THF (365mL) 中, 冷至 -78℃ 左右, 慢慢加入 NBS (23g, 0.129mol, 1.07eq), 加完保温 1h, LCMS 跟踪反应。反应结束后加水淬灭, EA 萃取, 干燥旋干得 50g 淡黄色粗品, 碱性 Al_2O_3 过柱得 21.4g 白色固体产品 (PE 洗脱)。

3) 第三步: CF0726C 的合成



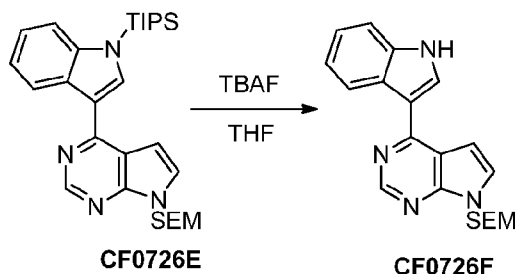
将原料 CF0726B (12.5g, P91.7%, 0.0327mol)、Pin2B2 (41.5g, 0.163mol, 5eq)、KOAc (16g, 0.163mol, 5eq)、Pd (dppf) Cl₂ (2g, 0.0026mol, 0.08eq) 置于 250mL 三口瓶中, 油泵抽真空 30min, 加入二氧六环 (140mL), 氮气保护下 80~95℃ 反应过夜。LCMS 跟踪, 反应结束后加 DCM 稀释, 过滤除去不溶物, $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ 萃取, 有机相干燥旋干得 10g 淡黄色油状物粗品 (含约 30% 产品、Pin2B2、CF0726A)。

4) 第四步: CF0726E 的合成



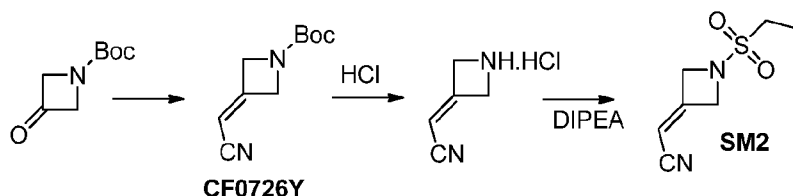
将原料 CF0726C (10g, P30%, 0.0075mol)、SM3 (2.1g, 0.0074mol, 1eq)、 Na_2CO_3 (1.59g, 0.015mol, 2eq)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.26g, 0.000225mol, 0.03eq) 溶于乙醇/水 (80mL, 1:1), 80℃ 左右反应, LCMS 跟踪, 补加 SM3 至原料消失, 反应结束后加 DCM 稀释, 过滤除去不溶物, $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ 萃取, 有机相干燥旋干得 8.5g 黄色油状物粗品, 不纯化直接下一步反应 (含约 21.6% 产品)。

5) 第五步: CF0726F 的合成



将原料 CF0726E(8.5g, P21.6%, 0.0035mol)、TBAF (4.3g, 0.0165mol, 4.7eq) 溶于 THF (85mL), rt 搅拌, LCMS 跟踪, 反应结束后旋干, 加 H₂O/EA 萃取, 有机相干燥旋干, 过柱得白色固体产品 (PE/EA=1:4 洗脱) 得 1g 白色固体产品。

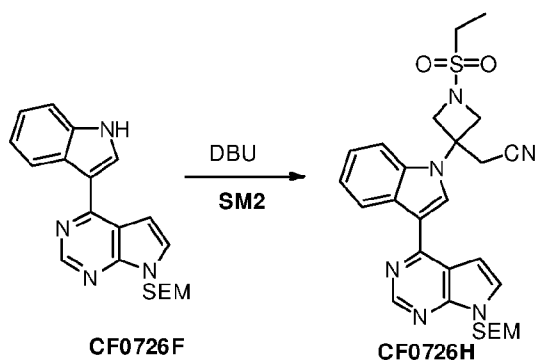
6) 第六步: SM2 的合成



1、氰甲基磷酸二乙酯溶于 THF (75mL), 氮气保护, 降至-7~-5℃, 滴加叔丁醇钾/THF (3.6g 溶于 35mLTHF), 加完保温 3h, 滴加 1-Boc-3-氮杂环丁酮/THF 溶液(5g 溶于 15mLTHF), 保温 1h 后室温搅拌过夜, 加水淬灭后 EA/H₂O 萃取, 干燥旋干得 8g 粗品, 上柱得 4.3g 白色固体产品 CF0726Y。

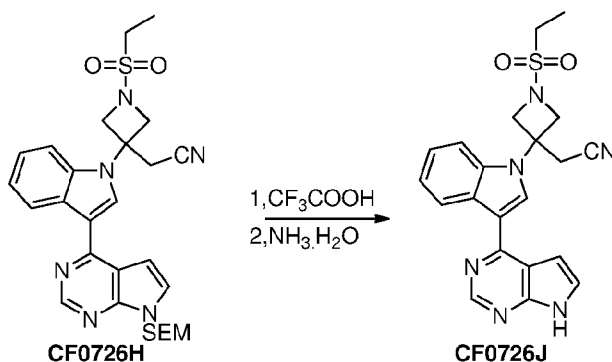
2、将原料 CF0726Y (0.4g, 0.0021mol) 溶于饱和氯化氢的二氧六环溶液 (10mL), 先溶清, 然后有白色固体析出, 原料消失后旋干溶剂, 加 THF (10mL) 溶解后滴加 DIPEA (0.8g, 6.18mmol, 3eq), 搅 10min, 滴加乙基磺酰氯 (0.32g, 0.0025mol, 1.2eq), rt 搅拌, LCMS 跟踪, 反应结束后旋干, EA/H₂O 萃取, 饱和 NaHCO₃ 洗涤一次, 饱和食盐水洗涤, 干燥旋干得 0.3g 黄色油状粗品。

7) 第七步: CF0726H 的合成



将原料 CF0726F (0.1g, 0.00027mol) 溶于乙腈 (5mL) 中, 加 SM2 (0.1g, 0.00054mol, 2eq)、DBU (0.1g, 0.00066mol, 2.4eq), rt 搅拌过夜, 反应结束后旋干, H₂O/EA 萃取, 有机相干燥旋干过柱得 0.19g 产品 (PE/EA=3:1~1:1)。

8) 第八步: CF0726J 的合成



将原料 CF0726F (0.19g, 0.00035mol) 溶于 DCM (5mL) 中, 加入 TFA (2mL), rt 搅拌, LCMS 跟踪, 反应结束后旋干, 加 DCM 再旋干两次除去多余酸, 加甲醇溶解, 加饱和氨水 (10mL), rt 搅拌, 有固体析出, LCMS 跟踪, 反应完全后加冰冷却, 过滤, 烘干得 80mg 淡黄色产品。

MS ES+: 421.2

¹H-NMR(400MHz, DMSO): δ (ppm): 7.09-8.80(m, 8H, aromatic -H), 4.73 (d, 2H, J=4.4Hz, -N-CH₂-), 4.49 (d, 2H, J=4.6Hz, -N-CH₂-), 3.64 (s, 2H, -CH₂-CN), 3.22 (q, J=7.2Hz, 2H, S-CH₂-CH₃), 1.24 (t, J=2.0Hz, 3H, S-CH₂-CH₃).

通过与实施例 1 类似的制备方法, 可制备实施例 2-6 标题化合物:

实施例 2

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 3

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 4

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(异丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

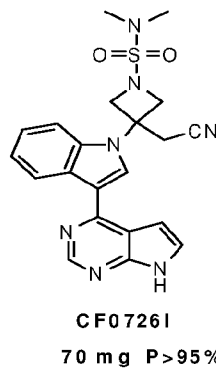
实施例 5

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(环丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 6

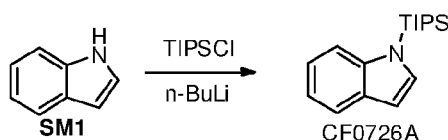
2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(丁基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 7:



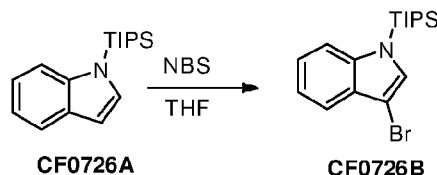
制备方法:

1) 第一步: CF0726A 的合成



原料 SM1 (24g, 0.205mol) 溶于 THF (240mL) 中, 氮气保护, 冷至-78℃左右, 慢慢滴加 n-BuLi (106mL, 0.265mol, 1.3eq), 加完保温搅拌 1h。慢慢滴加 TIPSCl (52.8g, 0.274mol, 1.3eq), 保持温度在-78℃左右, 加完保温反应 1h, TLC 跟踪反应, 反应结束后加水淬灭, EA 萃取, 干燥旋干得 73g 黄色油状粗品, 无需纯化, 直接进行下一步反应。

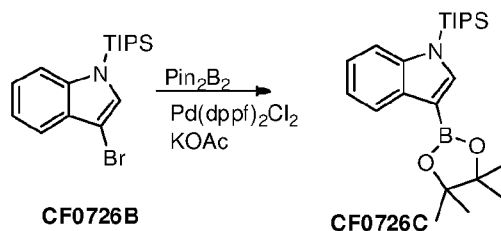
2) 第二步: CF0726B 的合成



CF0726A (36.5g, P=90%, 0.121mol) 溶于 THF (365mL) 中, 冷至-78℃左右, 慢慢加入 NBS (23g, 0.129mol,

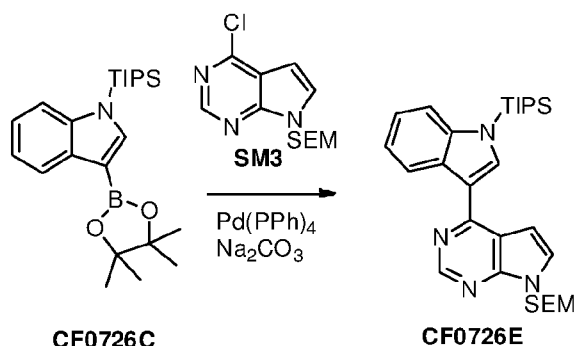
1.07eq)，加完保温 1h，LCMS 跟踪反应。反应结束后加水淬灭，EA 萃取，干燥旋干得 50g 淡黄色粗品，碱性 Al_2O_3 过柱得 21.4g 白色固体产品（PE 洗脱）。

3) 第三步: CF0726C 的合成



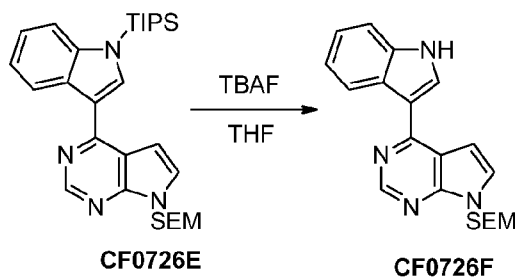
将原料 CF0726B (12.5g, P91.7%, 0.0327mol)、Pin2B2 (41.5g, 0.163mol, 5eq)、KOAc (16g, 0.163mol, 5eq)、Pd (dppf) Cl₂ (2g, 0.0026mol, 0.08eq) 置于 250mL 三口瓶中, 油泵抽真空 30min, 加入二氧六环 (140mL), 氮气保护下 80~95℃ 反应过夜。LCMS 跟踪, 反应结束后加 DCM 稀释, 过滤除去不溶物, H₂O/DCM 萃取, 有机相干燥旋干得 10g 淡黄色油状物粗品 (含约 30% 产品、Pin2B2、CF0726A)。

4) 第四步：CF0726E 的合成



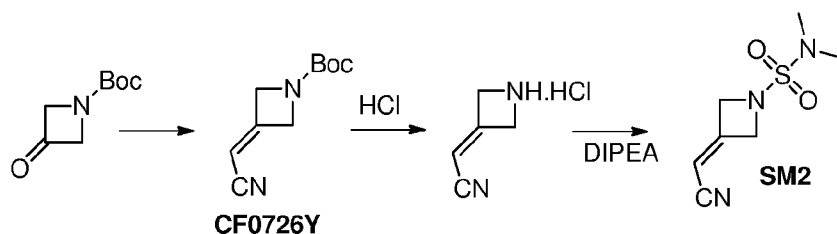
将原料 CF0726C (10g, P30%, 0.0075mol)、SM3 (2.1g, 0.0074mol, 1eq)、Na₂CO₃ (1.59g, 0.015mol, 2eq)、Pd(PPh₃)₄ (0.26g, 0.000225mol, 0.03eq) 溶于乙醇/水 (80mL, 1:1), 80℃左右反应, LCMS 跟踪, 补加 SM3 至原料消失, 反应结束后加 DCM 稀释, 过滤除去不溶物, H₂O/DCM 萃取, 有机相干燥旋干得 8.5g 黄色油状物粗品, 不纯化直接下一步反应 (含约 21.6%产品)。

5) 第五步: CF0726F 的合成



将原料 CF0726E(8.5g, P21.6%, 0.0035mol)、TBAF (4.3g, 0.0165mol, 4.7eq) 溶于 THF (85mL), r.t 搅拌, LCMS 跟踪, 反应结束后旋干, 加 H₂O/EA 萃取, 有机相干燥旋干, 过柱得白色固体产品 (PE/EA=1:4 洗脱) 得 1g 白色固体产品。

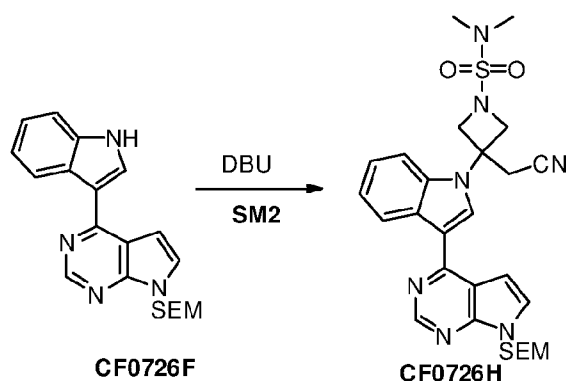
6) 第六步: SM2 的合成



1、氰甲基磷酸二乙酯溶于 THF (75mL)，氮气保护，降至-7~-5℃，滴加叔丁醇钾/THF (3.6g 溶于 35mL THF)，加完保温 3h，滴加 1-Boc-3-氮杂环丁酮/THF 溶液(5g 溶于 15mL THF)，保温 1h 后室温搅拌过夜，加水淬灭后 EA/H₂O 萃取，干燥旋干得 8g 粗品，上柱得 4.3g 白色固体产品 CF0726Y。

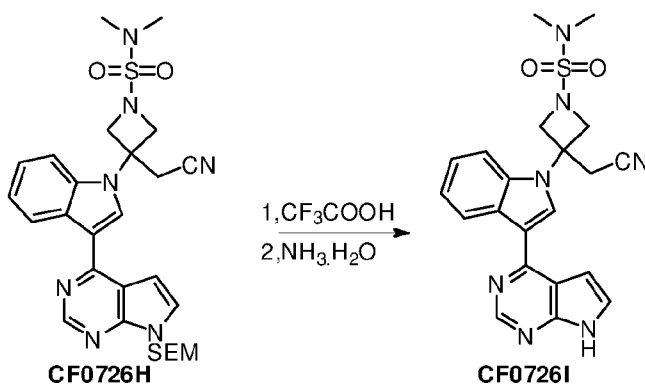
2、将原料 CF0726Y (0.5g, 0.0026mol) 溶于饱和氯化氢的二氧六环溶液 (10mL)，先溶清，然后有白色固体析出，原料消失后旋干溶剂，加 THF (10mL) 溶解后滴加 DIPEA (1.0g, 7.75mmol, 3eq)，搅 10min，滴加 N,N-二甲胺基磺酰氯 (0.4g, 0.0028mol, 1.1eq)，rt 搅拌，LCMS 跟踪，反应结束后旋干，EA/H₂O 萃取，饱和 NaHCO₃ 洗涤一次，饱和食盐水洗涤，干燥旋干得 0.55g 黄色油状粗品。

7) 第七步：CF0726H 的合成



将原料 CF0726F (0.1g, 0.00027mol) 溶于乙腈 (5mL) 中，加 SM2 (0.1g, 0.0005mol, 1.8eq)、DBU (0.1g, 0.00066mol, 2.4eq)，rt 搅拌过夜，反应结束后旋干，H₂O/EA 萃取，有机相干燥旋干过柱得 0.1g 产品(PE/EA=3:1~1:1)。

8) 第八步：CF0726I 的合成



将原料 CF0726F (0.1g, 0.000177mol) 溶于 DCM (5mL) 中，加入 TFA (2mL)，rt 搅拌，LCMS 跟踪，反应结束后旋干，加 DCM 再旋干两次除去多余酸，加甲醇溶解，加饱和氨水 (10mL)，rt 搅拌，有固体析出，LCMS 跟踪，反应完全后加冰冷却，过滤，烘干得 70mg 淡黄色产品。

MS ES⁺: 436.2

¹H-NMR(400MHz, DMSO): δ (ppm): 7.09-8.80(m, 8H, aromatic -H), 4.60 (d, 2H, J=4.4Hz, -N-CH₂-), 4.47 (d, 2H, J=4.4Hz, -N-CH₂-), 3.63 (s, 2H, -CH₂-CN), 2.82(s, 3H, -N-CH₃)。

通过与实施例 7 类似的制备方法，可制备实施例 8-10 标题化合物：

实施例 8

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-3-(乙氧基)-N,N-甲基氮杂环丁烷-1-磺胺。

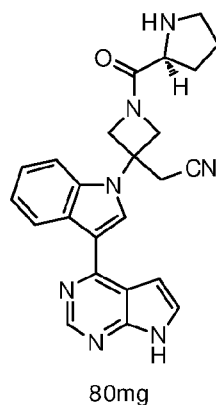
实施例 9

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-3-(乙氧基)-N,N-二乙基氮杂环丁烷-1-磺胺。

实施例 10

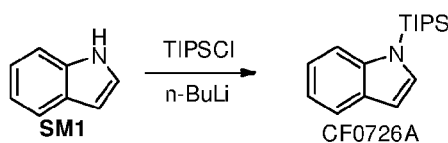
2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-3-(乙氧基)-吡咯烷-1-磺胺。

实施例 11



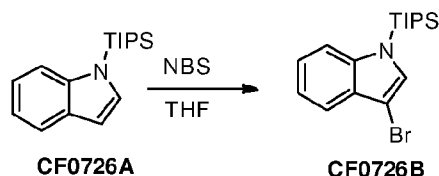
制备方法:

1) 第一步: CF0726A 的合成



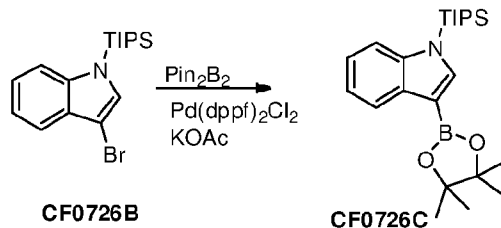
1 (24g, 0.205mol) 溶于 THF (240mL) 中, 氮气保护, 冷至 -78°C 左右, 慢慢滴加 n-BuLi (106mL, .265mol, 1.3eq), 加完保温搅拌 1h。慢慢滴加 TIPSCl (52.8g, 0.274mol, 1.3eq), 保持温度在 -78°C 左右, 加完保温反应 1h, TLC 跟踪反应, 反应结束后加水淬灭, EA 萃取, 干燥旋干得 73g 黄色油状粗品, 无需纯化, 直接进行下一步反应。

2) 第二步: CF0726B 的合成



CF0726A (36.5g, P=90%, 0.121mol) 溶于 THF (365mL) 中, 冷至 -78°C 左右, 慢慢加入 NBS (23g, 0.129mol, 1.07eq), 加完保温 1h, LCMS 跟踪反应。反应结束后加水淬灭, EA 萃取, 干燥旋干得 50g 淡黄色粗品, 碱性 Al_2O_3 过柱得 21.4g 白色固体产品 (PE 洗脱)。

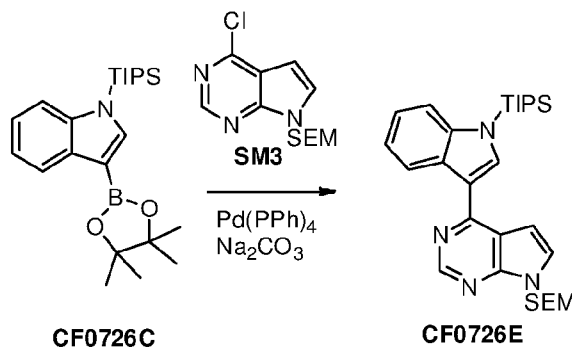
3) 第三步: CF0726C 的合成



将原料 CF0726B (12.5g, P91.7%, 0.0327mol)、Pin2B2 (41.5g, 0.163mol, 5eq)、KOAc (16g, 0.163mol, 5eq)、

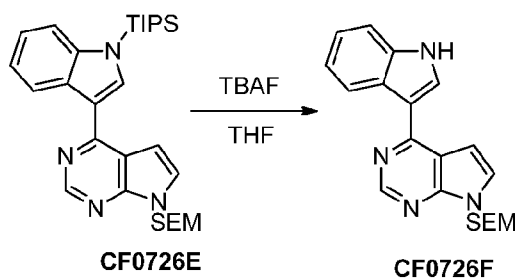
Pd(dppf)Cl₂ (2g, 0.0026mol, 0.08eq) 置于 250mL 三口瓶中, 油泵抽真空 30min, 加入二氧六环 (140mL), 氮气保护下 80~95℃ 反应过夜。LCMS 跟踪, 反应结束后加 DCM 稀释, 过滤除去不溶物, H₂O/DCM 萃取, 有机相干燥旋干得 10g 淡黄色油状物粗品 (含约 30% 产品、Pin2B2、CF0726A)。

4) 第四步: CF0726E 的合成



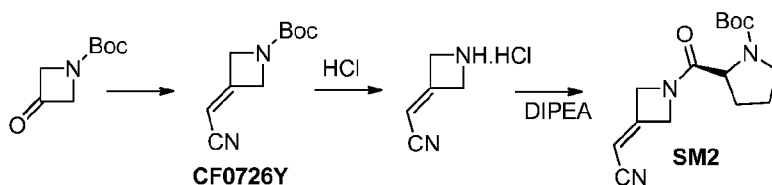
将原料 CF0726C (10g, P30%, 0.0075mol)、SM3 (2.1g, 0.0074mol, 1eq)、Na₂CO₃ (1.59g, 0.015mol, 2eq)、Pd(PPh₃)₄ (0.26g, 0.000225mol, 0.03eq) 溶于乙醇/水 (80mL, 1:1), 80℃ 左右反应, LCMS 跟踪, 补加 SM3 至原料消失, 反应结束后加 DCM 稀释, 过滤除去不溶物, H₂O/DCM 萃取, 有机相干燥旋干得 8.5g 黄色油状物粗品, 不纯化直接下一步反应 (含约 21.6% 产品)。

5) 第五步: CF0726F 的合成



将原料 CF0726E (8.5g, P21.6%, 0.0035mol)、TBAF (4.3g, 0.0165mol, 4.7eq) 溶于 THF (85mL), rt 搅拌, LCMS 跟踪, 反应结束后旋干, 加 H₂O/EA 萃取, 有机相干燥旋干, 过柱得白色固体产品 (PE/EA=1:4 洗脱) 得 1g 白色固体产品。

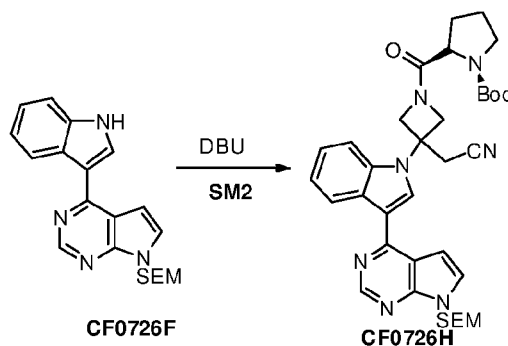
6) 第六步: SM2 的合成



1、氰甲基磷酸二乙酯溶于 THF (75mL), 氮气保护, 降至 -7~-5℃, 滴加叔丁醇钾/THF (3.6g 溶于 35mL THF), 加完保温 3h, 滴加 1-Boc-3-氮杂环丁酮/THF 溶液 (5g 溶于 15mL THF), 保温 1h 后室温搅拌过夜, 加水淬灭后 EA/H₂O 萃取, 干燥旋干得 8g 粗品, 上柱得 4.3g 白色固体产品 CF0726Y。

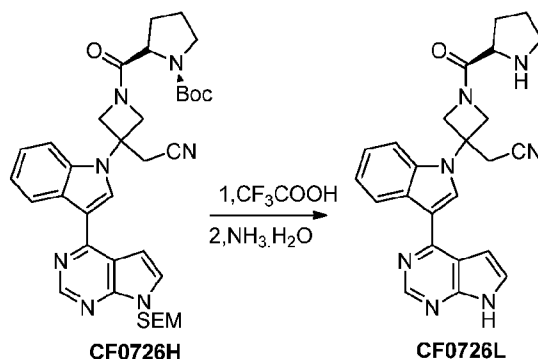
2、将原料 CF0726Y (0.5g, 0.0026mol) 溶于饱和氯化氢的二氧六环溶液 (10mL), 先溶清, 然后有白色固体析出, 原料消失后旋干溶剂, 加 DCM (10mL) 溶解后加 TEA (1.51g, 14.9mmol, 5.8eq), 搅拌 10min, 再加 EDCI (0.62g, 3.2mmol, 1.25eq)、HOBT (0.43g, 3.2mmol, 1.25eq), 搅 15min 后加入 N-Boc-L-脯氨酸 (0.56g, 2.6mmol, 1.0eq), rt 搅拌过夜。LCMS 跟踪, 反应结束后加 DCM/H₂O 萃取, 饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 干燥旋干的棕褐色油状物 (0.7g)。

7) 第七步: CF0726H 的合成



将原料 CF0726F (0.1g, 0.00027mol) 溶于乙腈 (5mL) 中, 加 SM2 (0.1g, 0.00036mol, 1.3eq)、DBU (0.1g, 0.00066mol, 2.4eq), rt 搅拌过夜, 反应结束后旋干, H₂O/EA 萃取, 有机相干燥旋干过柱得 0.2g 产品 (PE/EA=3:1~1:1)。

8) 第八步: CF0726L 的合成



将原料 CF0726F (0.2g, 0.0003mol) 溶于 DCM (10mL) 中, 加入 TFA (4mL), rt 搅拌, LCMS 跟踪, 反应结束后旋干, 加 DCM 再旋干两次除去多余酸, 加甲醇 (10mL) 溶解, 加饱和氨水 (10mL), rt 搅拌, 有少量固体析出, LCMS 跟踪, 反应完全后旋去甲醇, EA 萃取, 干燥旋干得粗品, 送制备柱纯化得 80mg 淡黄色产品。

MS ES⁺: 426.2;

¹H-NMR(400MHz, DMSO); δ (ppm): 7.28-8.80(m, 8H, aromatic -H), 4.54-4.69 (m, 4H, -N-CH₂-*2), 4.49 (d, 2H, J=4.6Hz, -N-CH₂-), 3.61(s, 2H, -CH₂-CN), 3.60(s, 1H, -CH-N), 3.59 (m, 2H, -CH-N), 1.74-1.78(m, 4H, -CH₂-CH₂-)。

通过与实施例 11 类似的制备方法, 可制备实施例 12-19 标题化合物。

实施例 12

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(哌啶烷-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈。

实施例 13

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(氮杂环庚烷-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈。

实施例 14

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(四氢呋喃-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈。

实施例 15

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(四氢吡啶-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈。

实施例 16

2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(氧杂环庚烷-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈。

实施例 17

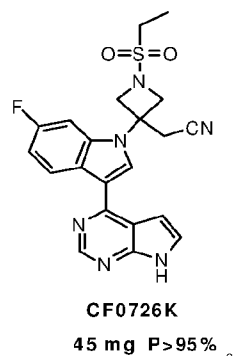
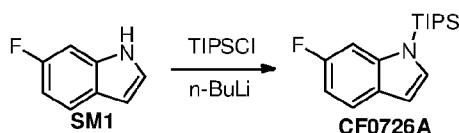
2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(四氢噻吩-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈。

实施例 18

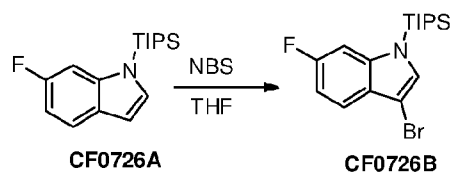
2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(四氢噻喃-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈。

实施例 19

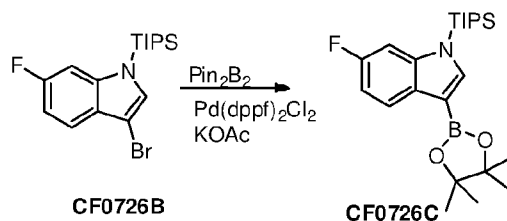
2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(硫杂环庚烷-2-羰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈。

实施例20**制备方法:****1) 第一步: CF0726A 的合成**

原料 SM1 (10g, 0.074mol) 溶于 THF (100mL) 中, 氮气保护, 冷至-78℃左右, 慢慢滴加 n-BuLi (37.7mL, 0.09mol, 1.2eq), 加完保温搅拌 1h。慢慢滴加 TIPSCl (17.2g, 0.089mol, 1.2eq), 保持温度在-78℃左右, 加完保温反应 1h, TLC 跟踪反应, 反应结束后加水淬灭, EA 萃取, 干燥旋干得 17.3g 黄色油状粗品, 无需纯化, 直接进行下一步反应。

2) 第二步: CF0726B 的合成

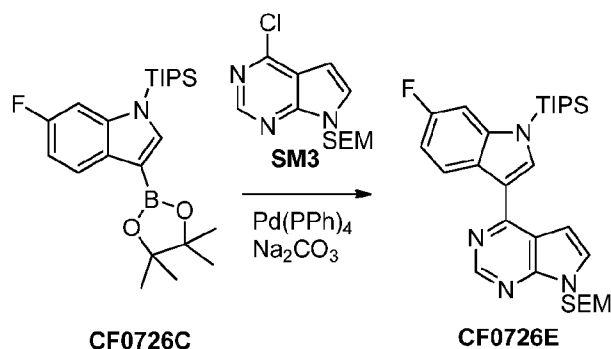
CF0726A (17g, P=79%, 0.046mol) 溶于 THF (170mL) 中, 冷至-78℃左右, 慢慢加入 NBS (8.2g, 0.046mol, 1.1eq), 加完保温 1h, LCMS 跟踪反应, 补加 NBS 至原料消失。反应结束后加水淬灭, EA 萃取, 干燥旋干得 36g 红色粗品, 碱性 Al_2O_3 过柱得 36g 白色固体产品 (PE 洗脱, 超重)。

3) 第三步: CF0726C 的合成

将原料 CF0726B (14g, P97%, 0.038mol)、 Pin_2B_2 (48.2g, 0.19mol, 5eq)、KOAc (18.6g, 0.19mol, 5eq)、 Pd(dppf)Cl_2 (3g, 0.0039mol, 0.1eq) 置于 250mL 三口瓶中, 油泵抽真空 30min, 加入二氧六环 (140mL), 氮气保护下 80~95℃ 反应过夜。LCMS 跟踪, 反应结束后加 DCM 稀释, 过滤除去不溶物, $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ 萃取, 有机相干燥

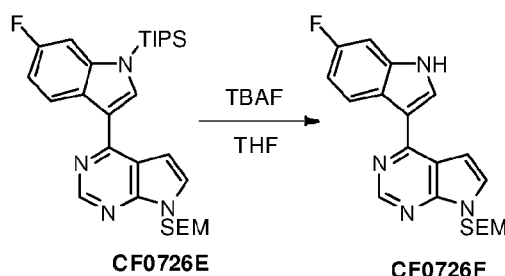
旋干得 29g 淡黄色油状物粗品 (含约 32%产品、Pin2B2、CF0726A)。

4) 第四步: CF0726E 的合成



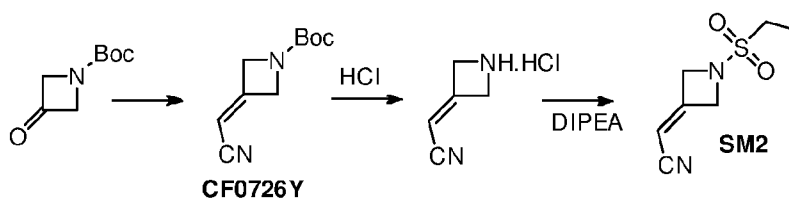
将原料 CF0726C (2g, P32%, 0.0015mol)、SM3 (0.6g, 0.0021mol, 1.4eq)、Na₂CO₃ (0.44g, 0.041mol, 2.7eq)、Pd(PPh₃)₄ (0.06g, 0.00005mol, 0.03eq) 溶于乙醇/水 (20mL, 1:1), 80°C左右反应, LCMS 跟踪, 补加 SM3 至原料消失, 反应结束后加 DCM 稀释, 过滤除去不溶物, H₂O/DCM 萃取, 有机相干燥旋干得 1.7g 黄色油状物粗品, 不纯化直接下一步反应 (含约 11.5%产品)。

5) 第五步: CF0726F 的合成



将原料 CF0726E(1.7g, P11.5%, 0.0003mol)、TBAF (0.82g, 0.003mol, 10eq) 溶于 THF (17mL), rt 搅拌, LCMS 跟踪, 反应结束后旋干, 加 H₂O/EA 萃取, 有机相干燥旋干, 过柱得白色固体产品 (PE/EA=1:4 洗脱) 得 0.2 g 白色固体产品。

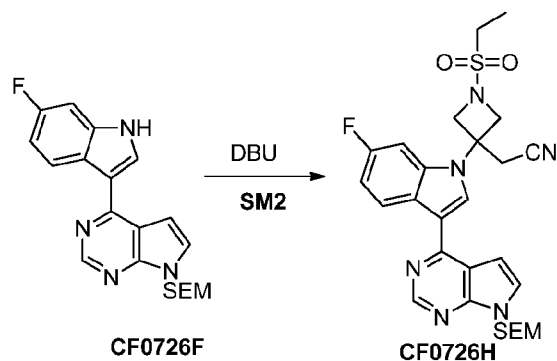
6) 第六步: SM2 的合成



1、氰甲基磷酸二乙酯溶于 THF (75mL), 氮气保护, 降至-7~-5°C, 滴加叔丁醇钾/THF (3.6g 溶于 35mLTHF), 加完保温 3h, 滴加 1-Boc-3-氮杂环丁酮/THF 溶液(5g 溶于 15mLTHF), 保温 1h 后室温搅拌过夜, 加水淬灭后 EA/H₂O 萃取, 干燥旋干得 8g 粗品, 上柱得 4.3g 白色固体产品 CF0726Y。

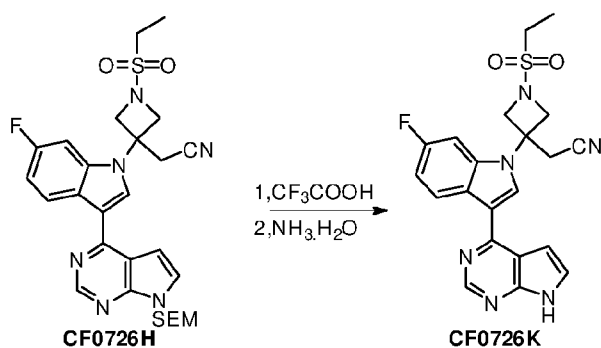
2、将原料 CF0726Y (0.4g, 0.0021mol) 溶于饱和氯化氢的二氧六环溶液 (10mL), 先溶清, 然后有白色固体析出, 原料消失后旋干溶剂, 加 THF (10mL) 溶解后滴加 DIPEA (0.8g, 6.18mmol, 3eq), 搅 10min, 滴加乙基磺酰氯 (0.32g, 0.0025mol, 1.2eq), rt 搅拌, LCMS 跟踪, 反应结束后旋干, EA/H₂O 萃取, 饱和 NaHCO₃ 洗涤一次, 饱和食盐水洗涤, 干燥旋干得 0.3g 黄色油状粗品。

7) 第七步: CF0726H 的合成



将原料 CF0726F (0.2g, 0.00052mol) 溶于乙腈 (5mL) 中, 加 SM2 (0.2g, 0.00108mol, 2.1eq)、DBU (0.2g, 0.00132mol, 2.5eq), rt 搅拌过夜, 反应结束后旋干, H₂O/EA 萃取, 有机相干燥旋干过柱得 0.1g 产品(PE/EA=3:1~1:1)。

8) 第八步: CF0726K 的合成



将原料 CF0726F (0.1g, 0.00018mol) 溶于 DCM (5mL) 中, 加入 TFA (2mL), rt 搅拌, LCMS 跟踪, 反应结束后旋干, 加 DCM 再旋干两次除去多余酸, 加甲醇溶解, 加饱和氨水 (10mL), rt 搅拌, 有固体析出, LCMS 跟踪, 反应完全后加冰冷却, 过滤, 烘干得 50mg 淡黄色产品。

MS ES⁺: 439.2

¹H-NMR(400MHz, DMSO): δ (ppm): 7.11-8.80(m, 7H, aromatic -H), 4.72 (d, 2H, *J*=4.4Hz, -N-CH₂-), 4.49 (d, 2H, *J*=4.4Hz, -N-CH₂-), 3.63 (s, 2H, -CH₂-CN), 3.24 (q, *J*=7.4Hz, 2H, S-CH₂-CH₃), 1.24 (t, *J*=3.6Hz, 3H, S-CH₂-CH₃).

通过与实施例 20 类似的制备方法, 可制备实施例 21-61 标题化合物。

实施例 21

2-(1-(甲基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 22

2-(1-(丙基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 23

2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 24

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 25

2-(1-(甲基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 26

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 27

2-(1-(丙基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 28

2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 29

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 30

2-(1-(甲基磺酰基)-3-(6-溴-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 31

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-溴-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 32

2-(1-(甲基磺酰基)-3-(5,6-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 33

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5,6-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 34

2-(1-(丙基磺酰基)-3-(5,6-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 35

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(5,6-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 36

2-(1-(甲基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 37

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 38

2-(1-(丙基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 39

2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 40

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 41

2-(1-(甲基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 42

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 43

2-(1-(丙基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 44

2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 45

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 46

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 47

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 48

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 49

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(7,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 50

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-氰基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 51

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-乙氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 52

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-三氟甲基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 53

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-三氟乙基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 54

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-甲基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 55

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-乙基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 56

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-丙基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 57

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-异丙基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 58

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-甲氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 59

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-乙氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 60

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-丙氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 61

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-异丙氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 62

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

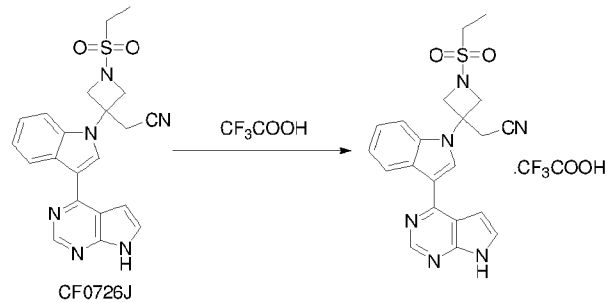
实施例 63

2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5-三氟甲基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 64

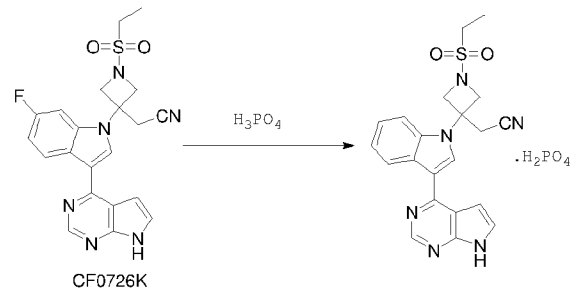
2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5-甲氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。

实施例 65: CF0726J 三氟乙酸盐的合成



将原料 CF0726J (0.1g, 0.00035mol) 溶于 DCM (5mL) 中, 加入 TFA (2mL), 升温至 45℃, rt 搅拌 1h, 加 DCM 再旋干两次除去多余酸, 加入丙酮: 甲醇: 水的混合溶剂重结晶, 得到 CF0726J 三氟乙酸盐 53mg。

实施例 66: CF0726K 磷酸盐的合成



将原料 CF0726K (0.1g, 0.00023mol) 溶于 DCM (5mL) 中, 加入磷酸 (1.5mL), 升温至 40℃, rt 搅拌 2h, 加 DCM 再旋干两次除去多余酸, 加入丙酮: 甲醇: 水的混合溶剂重结晶, 得到 CF0726K 的磷酸盐 38mg。

实施例 67

采用体Caliper Mobility Shift Assay方法在不同三磷酸腺苷(ATP)浓度下Km值研究检测本发明下述列举化合物对 Janus 系列激酶的抑制剂的作用。发现本发明化合物对JAK-STAT途径的抑制作用非常明显。部分数据如下:

实施例 编号	化学名	IC50 (nM)		
		JAK1	JAK2	JAK3
1	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	11	1.1	100
2	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	8	0.9	128
6	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-1-(丁基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	22	7.1	200
7	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-3-(乙氧基)-N,N-二甲氮杂环丁烷-1-磺胺	15	1.5	116
10	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-3-(乙氧基)-吡咯烷-1-磺胺	7	3.5	67
11	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	300	692	521
20	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	0.5	0.61	28
26	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	3.5	0.72	34

28	2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(6-氯-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	6.5	2.4	64
31	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-溴-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	3.5	8.3	21
32	2-(1-(甲基磺酰基)-3-(5,6-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	4.5	6.3	124
37	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	23.4	1.96	45
43	2-(1-(丙基磺酰基)-3-(6,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	13.3	28.4	67
47	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	30.5	11.6	58
48	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5,8-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	10.5	4.6	72
51	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-乙氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	45.5	41.6	172
53	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-三氟乙基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	5.4	1.4	17
54	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-甲基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	15.2	2.5	36
59	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-乙氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	25.4	2.8	90
62	2-(1-(乙磺酰基)-3-(5-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	3.6	1.0	30
63	2-(1-(乙磺酰基)-3-(5-三氟甲基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	7.9	2.4	232
64	2-(1-(乙磺酰基)-3-(5-甲氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	23	2.9	262

对比例	JAK 抑制剂 Baricitinib	2.5	0.83	32
-----	---------------------	-----	------	----

实施例68

采用体外CTLL-2细胞检测JAK的磷酸化水平，来考察本发明下述化合物对JAK-STAT的抑制作用，CTLL-2细胞培养后按照 1×10^7 个细胞每孔，加入到6孔板中，然后加入本发明的化合物，饥饿培养6小时，加入IL-2，终浓度为150U/mL。孵育10min，收集细胞。加入细胞裂解液使细胞裂解。收集蛋白进行WEST-Blot检测，检测磷酸化JAK1、JAK2的磷酸化。以及磷酸化STAT5，并获得其IC50值。

实施例 编号	化学名	IC50 (nM)		
		JAK1	JAK2	STAT5
1	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	26.3	18.4	125
2	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈		5.4	146
6	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(丁基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	22	8.0	322
7	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-3-(乙氧基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-1-磺胺	45	9.6	214
11	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(吡咯烷-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	30	192	692
20	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	18.5	15.2	309
37	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6,7-二氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	12.4	7.6	124
62	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	33.9	29.9	130
63	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5-三氟甲基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	75.2	38.3	196
64	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5-甲氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	42.9	28.7	201
对比例	JAK 抑制剂 Baricitinib	32.4	22.6	235

实施例69

本发明化合物，用于抑制人淋巴细胞瘤细胞的增殖。体外培养Jurkat 细胞按照1500 个细胞/孔铺平底96孔板。培养体系中，化合物最高浓度为50 μ M，按照10倍梯度做药物浓度稀释。化合物作用48小时后加入10 μ l CCK-8，孵育6h 后，利用酶标仪测定450nm 波长吸收值。化合物对肿瘤细胞生长抑制率计算方法按照美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)标准方法进行：当Ti(药物组培养48h, CCK-8 显色吸收OD值) $\geq$ Tz(不含药物

组培养起始时CCK-8 显色吸收OD 值), 肿瘤细胞存活率= $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100$, 其中C 为不含药物组48 小时后CCK-8 显色吸收OD 值; 当 $Ti < Tz$ 时, 肿瘤细胞存活率= $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100$ 。

实施例 编号	化学名	IC50 (nM)
65	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈三氟乙酸盐	120
6	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(丁基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	458
7	2-(3-(3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(乙氧基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-1-磺胺	123
20	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(6-氟-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	225
64	2-(1-(乙基磺酰基)-3-(5-甲氧基-3-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。	136
对比例	JAK 抑制剂 Baricitinib	467

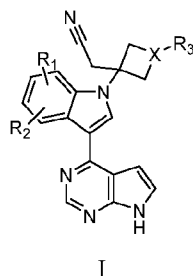
实施例70

本发明化合物抑制类风湿性关节炎的作用, 选择DBA/1J小鼠, 将50ug牛Ⅱ型胶原与等体积完全弗氏佐剂(CFA)完全乳化后皮下注射。21天后以50ug相同抗原与不完全弗氏佐剂(IFA充分乳化后, 加强免疫1次。从第45 天开始观察记录。采用1-4 计分法: 1 分, 正常; 2 分, 1个关节肿胀; 3分, 超过1个关节肿胀, 但并未累积全部关节; 4 分, 整个爪的严重肿胀或强直。每只爪的评分相加即得到小鼠关节炎的总评分。关节总评分大于1 的小鼠为模型建立成功。成功建立小鼠类风湿关节炎模型后采用本发明化合物给小鼠灌胃给药, 给药2周后对小鼠的关节炎进行评分, 结果显示本品对小鼠类风湿性关节炎有明显的治疗作用。

化合物组别	关节炎评分
Control	1
生理盐水对照组	4
环孢菌素对照组	2.4
实施例 66 化合物	1.8
实施例 6 化合物	2.3
实施例 64 化合物	2.3
实施例 7 化合物	2.5
实施例 20 化合物	1.6
JAK 抑制剂 Baricitinib	2.4

权 利 要 求

1. 一种如化学结构式 I 所示的化合物,



其中, R1、R2 为苯环任一位置取代基, 并独立的选自:

氢; 任意一个卤素原子;

或 $-(CH_2)_nCN$, $n=0-3$, $Z=1-2$;

或 $-(CH_2)_nCH_3$, $n=0-3$, $Z=0-2$;

或 $-CY_n$, $n=0-3$, Y 为任意一个卤素原子;

或 $-(CH_2)_nCY_n$, $n=0-3$, $Z=1-2$, Y 为任意一个卤素原子;

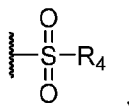
或 $-(CH_2)_nCH_3$, $n=0-3$, $Z=0-2$;

或 $-(CH_2)_n$, $n=0-3$, $Z=0-2$;

或 $-O(CH_2)_nCH_3$, $n=0-3$, $Z=0-2$;

或 C3-C6 的环烷烃;

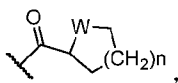
R3 是:



其中, R4 选自氢、(C1-C4)的烷基、(C2-C4)的烯基、(C2-C4)的炔基、C3-C7 的环烷烃, 或 $-N(R_5)(R_6)$;

R5 与 R6 选自氢、(C1-C4)的烷基、(C2-C4)的烯基、(C2-C4)的炔基, 或 C3-C7 的环烷烃, 或 R5 和 R6 成 4~6 元环; R5 与 R6 相同或不同;

或者, R3 是:

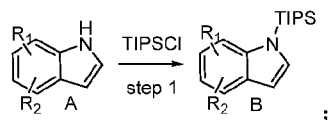


W 为 S、N 或 C, n 是 1-3;

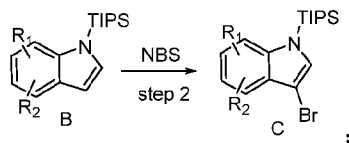
X 为 CH_2 或 N。

2. 权利要求 1 所述的化学结构式 I 所示的化合物的制备方法, 其特征在于包括如下步骤:

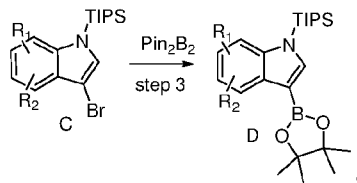
(1) 化合物 A 结构中所述化合物的仲胺添加胺基保护基团, 得到化合物 B



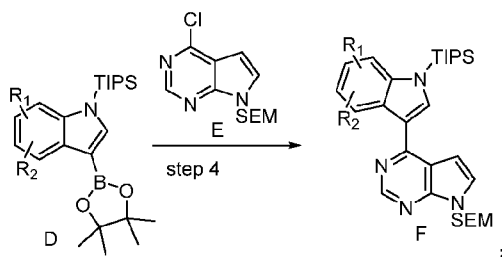
(2) 化合物 B 的如下述化学反应式的位置氢被溴取代, 生成化合物 C



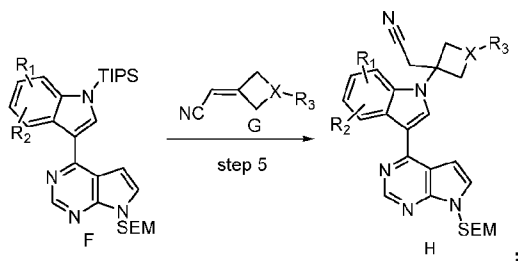
(3) 化合物 C 与双戊酰二硼 (Pin₂B₂) 反应, 生成化合物 D



(4) 在碱性环境下, 将化合物 D 与化合物 E 反应, 生成化合物 F



(5) 化合物 F 与化合物 G 反应, 其中使用 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DPU) 作为催化剂, 生成化合物 H



(6) 化合物 H 在强酸或强碱存在的条件下, 脱除保护基团 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基, 得到化学结构式 I 的化合物。

3. 权利要求 1 所述的化学结构式 I 所示的化合物的药学上可接受的盐。
4. 权利要求 1 所述的化学结构式 I 所示的化合物的光学异构体。
5. 权利要求 1 所述的化学结构式 I 所示的化合物的药学上可接受的酸加成盐。
6. 权利要求 1 所述的化学结构式 I 所示的化合物在制备治疗 JAK 激酶相关疾病的药物中的应用。
7. 根据权利要求 6 所述的应用, 其特征在于是在制备治疗自身免疫疾病中的应用。
8. 根据权利要求 6 所述的应用, 其特征在于是在制备治疗类风湿性关节炎中的应用。
9. 根据权利要求 6 所述的应用, 其特征在于是在制备抗肿瘤药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/074989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61K 31/55 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 19/02 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61P 37/02 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487, A61K 31, A61P 35, A61P 19, A61P 29, A61P 37

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; CAPLUS; REGISTRY (STN): Lanus, JAK, search according to formula I in claim 1, pyrrole, pyrimidia, kinase, inhibitor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1518552 A (AVENTIS PHARMA LIMITED), 04 August 2004 (04.08.2004), claims 1, 17, 21 and 23, and embodiment 1	1-9
A	CN 103415515 A (INCYTE CORPORATION), 27 November 2013 (27.11.2013), claims 1, 34 and 37-38	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 11 May 2015 (11.05.2015)	Date of mailing of the international search report 21 May 2015 (21.05.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Guangnan Telephone No.: (86-10) 62086340

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/074989

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1518552 A	04 August 2004	WO 03000695 A1	03 January 2003
		EP 1404676 A1	07 April 2004
		CZ 20033443 A3	17 March 2004
		SK 15882003 A3	07 July 2004
		US 2004142947 A1	22 July 2004
		BR 0210652 A	10 August 2004
		AU 2002314325 A1	08 January 2003
		ZA 200309315 A	24 November 2004
		JP 2005508300 A	31 March 2005
		INCHENP 200302030 E	11 December 2004
		NO 20035728 A	23 February 2004
		MXPA 03011998 A	01 July 2005
		CN 1294135 C	10 January 2007
		US 7259154 B2	21 August 2007
		HU 0400300 A2	28 August 2007
		NZ 529766 A	28 November 2008
		MX 255226 B	11 March 2008
		AU 2002314325 B2	08 January 2009
		JP 4344607 B2	14 October 2009
		CA 2451932 C	29 December 2009
		IN 229272 B	20 March 2009
		IL 159506 A	29 December 2011
		SG 102104 B	31 August 2006
		PH 12003501226 B1	25 March 2013
		VN 10009010 B	27 February 2011
		KR 20040019317 A	05 March 2004
CN 103415515 A	27 November 2013	WO 2012068450 A1	24 May 2012
		US 2012149681 A1	14 June 2012
		TW 201249845 A	16 December 2012
		AU 2011329734 A1	02 May 2013
		CA 2818542 A1	24 May 2012
		MX 2013005603 A1	28 June 2013
		EP 2640723 A1	25 September 2013
		JP 2014500260 A	01 September 2014
		KR 20140019300 A	14 February 2014
		SG 190839 A1	31 July 2013
		VN 36081 A	25 December 2013
		HK 1189581 A0	13 June 2014
		SG 190839 B	18 September 2014
		US 8933085 B2	13 January 2015
		IL 226407 A	30 September 2013
		US 2015087632 A1	26 March 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/074989

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 487, A61K 31, A61P 35, A61P 19, A61P 29, A61P 37

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; CAPLUS; REGISTRY (STN) 吡咯, 嘧啶, Lanus, 激酶, JAK, 抑制剂, 根据权利要求1中的结构式I的检索, pyrrole, pyrimidia, kinase, inhibitor

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1518552 A (安万特药物公司) 2004年 8月 4日 (2004 - 08 - 04) 权利要求1, 17, 21和23以及实施例1	1-9
A	CN 103415515 A (因塞特公司) 2013年 11月 27日 (2013 - 11 - 27) 权利要求1, 34, 37和-38	1-9

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2015年 5月 11日

国际检索报告邮寄日期

2015年 5月 21日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

刘广南

电话号码 (86-10)62086340

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/074989

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1518552	A	2004年 8月 4日	WO	03000695	A1	2003年 1月 3日
				EP	1404676	A1	2004年 4月 7日
				CZ	20033443	A3	2004年 3月 17日
				SK	15882003	A3	2004年 7月 7日
				US	2004142947	A1	2004年 7月 22日
				BR	0210652	A	2004年 8月 10日
				AU	2002314325	A1	2003年 1月 8日
				ZA	200309315	A	2004年 11月 24日
				JP	2005508300	A	2005年 3月 31日
				INCHENP	200302030	E	2004年 12月 11日
				NO	20035728	A	2004年 2月 23日
				MXPA	03011998	A	2005年 7月 1日
				CN	1294135	C	2007年 1月 10日
				US	7259154	B2	2007年 8月 21日
				HU	0400300	A2	2007年 8月 28日
				NZ	529766	A	2008年 11月 28日
				MX	255226	B	2008年 3月 11日
				AU	2002314325	B2	2009年 1月 8日
				JP	4344607	B2	2009年 10月 14日
				CA	2451932	C	2009年 12月 29日
				IN	229272	B	2009年 3月 20日
				IL	159506	A	2011年 12月 29日
				SG	102104	B	2006年 8月 31日
				PH	12003501226	B1	2013年 3月 25日
				VN	10009010	B	2011年 2月 27日
				KR	20040019317	A	2004年 3月 5日
CN	103415515	A	2013年 11月 27日	WO	2012068450	A1	2012年 5月 24日
				US	2012149681	A1	2012年 6月 14日
				TW	201249845	A	2012年 12月 16日
				AU	2011329734	A1	2013年 5月 2日
				CA	2818542	A1	2012年 5月 24日
				MX	2013005603	A1	2013年 6月 28日
				EP	2640723	A1	2013年 9月 25日
				JP	2014500260	A	2014年 9月 1日
				KR	20140019300	A	2014年 2月 14日
				SG	190839	A1	2013年 7月 31日
				VN	36081	A	2013年 12月 25日
				HK	1189581	A0	2014年 6月 13日
				SG	190839	B	2014年 9月 18日
				US	8933085	B2	2015年 1月 13日
				IL	226407	A	2013年 9月 30日
				US	2015087632	A1	2015年 3月 26日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)