



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103201280 B

(45)授权公告日 2016.08.10

(21)申请号 201180036682.6

(22)申请日 2011.07.27

(30)优先权数据

61/368,570 2010.07.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.01.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/045609 2011.07.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/015972 EN 2012.02.02

(73)专利权人 里格尔药品股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 李慧 T·J·赫克罗特 陈燕

D·J·麦克默特里 V·泰勒

R·辛格 丁平羽 R·严

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 张静

(51)Int.Cl.

C07D 413/12(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 27/00(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

(56)对比文件

WO 2008118822 A1,2008.02.10,

CN 101282945 A,2008.10.08,全文.

CN 1849318 A,2006.10.18,全文.

WO 2010085684 A1,2010.07.29,全文.

审查员 贾丹

权利要求书18页 说明书122页

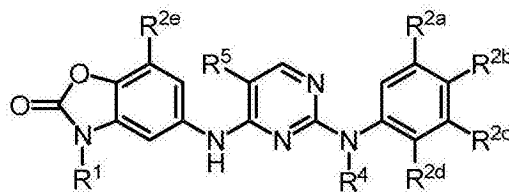
(54)发明名称

抑制JAK途径的组合物和方法

(57)摘要

本发明公开了式I的化合物、包含其的组合物以及使用这些化合物和组合物治疗其中调节JAK途径或抑制JAK激酶(特别是JAK2和JAK3)有治疗作用的病症的方法。还公开了制备这些化合物的方法。

1. 式IA的化合物或其盐:



IA

式中:

R¹是H; C₁₋₆烷基; R⁵⁰, 其中所述R⁵⁰是-C(R⁹)₂-A-R¹⁰, R⁹是H, A是O, R¹⁰是-P(O)(OR¹¹)₂, 每个R¹¹每次出现时独立地为氢, 一价阳离子基团, C₁₋₆烷基, -CH₂XCH₃、-CH₂CH₂XCH₃、-CH₂CH₂XCH₂CH₃、-C(CH₂)₂XCH₂CH₃, 其中X是NH;

其中R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}和R^{2d}选自以下(a)-(g)之一:

(a) R^{2a}是H; R^{2b}是C₁₋₃烷基; R^{2c}是-OC₁₋₃烷基; 且R^{2d}是F;

(b) R^{2a}是H; R^{2b}是-OC₁₋₃烷基; R^{2c}是-OC₁₋₃烷基; 且R^{2d}是H或F;

(c) R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的两个是CH₃; R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的另一个是F; 且R^{2d}是F;

(d) R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的两个是CH₃; R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的另一个是-OCH₃; 且R^{2d}是F;

(e) R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的两个是-OCH₃; R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的另一个是F; 且R^{2d}是H或F;

(f) R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的两个是-OCH₃; R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的另一个是CH₃; 且R^{2d}是F;

(g) R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的一个CH₃; R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的一个-OCH₃; R^{2a}, R^{2b}和R^{2c}中的一个F; 且R^{2d}是F;

R^{2e}选自H; C₁₋₆烷基; 卤素; 苯并间二氧杂环戊烯基; -CH₂XCH₃、-CH₂CH₂XCH₃、-CH₂CH₂XCH₂CH₃、-C(CH₂)₂XCH₂CH₃, 其中X是NH; 杂脂环基烷基, 杂脂环为吡咯烷基、哌嗪基、四氢吡啶基, 烷基为C₁₋₆烷基; R^a取代的杂脂环基烷基, R^a是C₁₋₆烷基, 杂脂环为哌嗪基, 烷基为C₁₋₆烷基; 被R^b取代的C₁₋₆烯基, R^b是卤素;

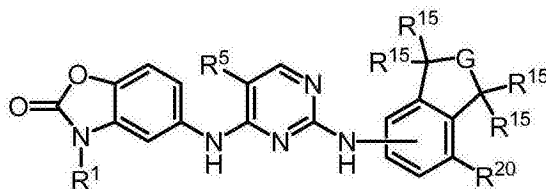
R⁴是H或C₁₋₆烷基;

R⁵是H; 卤素; C₁₋₆烷基; C₁₋₆炔基; -CO₂R^a, R^a是C₁₋₆烷基; 硝基; -OR⁷⁰取代的C₁₋₆烷基, R⁷⁰是H; -N(R⁸⁰)₂取代的C₁₋₆烷基, R⁸⁰是C₁₋₆烷基, 或R⁸⁰和氮原子合起来形成吡咯烷基或四氢吡啶基;

其中H可以氘(²H)形式存在; 或

所述化合物是II-4: (Z)-5-(5-氟-2-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,6-四氢苯并[c]吡辛因-9-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮甲酸盐; 或

所述化合物是具有结构式IC的化合物:

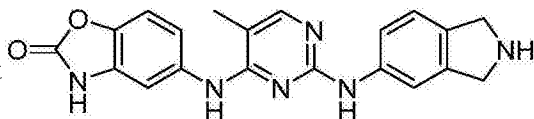


IC

式中, R¹是H或R⁵⁰; R⁵是H、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、硝基、-N(R^a)₂、-CO₂R^a或-C(O)R_a; R²⁰是H或C₁₋₆烷基; 每个R¹⁵独立地是H或C₁₋₆烷基, 或者两个R¹⁵在相同的碳上一起是氧代; 且G是O或

NH;

条件是化合物不是



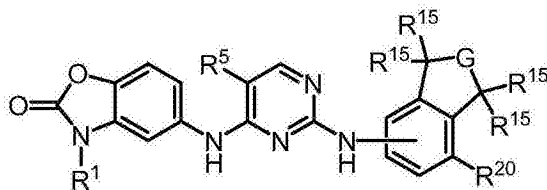
2. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、和 R^{2d} 是以下(i)-(k)之一:

(i) R^{2a} 是H; R^{2b} 是 CH_3 ; R^{2c} 是 $-OCH_3$;且 R^{2d} 是F;

(j) R^{2a} 是H; R^{2b} 是 $-OCH_3$; R^{2c} 是 $-OCH_3$;且 R^{2d} 是F;

(k) R^{2a} 是H; R^{2b} 是 $-OC_{1-3}$ 烷基; R^{2c} 是 $-OC_{1-3}$ 烷基;且 R^{2d} 是F。

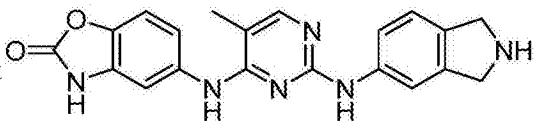
3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是具有结构式IC的化合物:



IC

式中, R^1 是H或 R^{50} ; R^5 是H、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、硝基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$; R^{20} 是H或 C_{1-6} 烷基;每个 R^{15} 独立地是H或 C_{1-6} 烷基,或者两个 R^{15} 在相同的碳上一起是氧代;且G是O或NH;

条件是化合物不是



4. 如权利要求3所述的化合物,其中, R^5 是H、卤素或 C_{1-6} 烷基。

5. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述 R^5 是氘化 $-C_{1-6}$ 烷基。

6. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述 R^{2c} 是氘化 $-OC_{1-3}$ 烷基。

7. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述 R^{2b} 是氘化 $-C_{1-3}$ 烷基。

8. 一种化合物,其为:

I-1: 5-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-甲基苯腈甲酸盐;

I-2: 4-(4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

I-3: 3-(4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

I-4: 5-(5-氯-2-(苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-5: 5-(5-氯-2-(3,4-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-6: 5-(5-氯-2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-7: 5-(5-氯-2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-8: 5-(5-氯-2-(3-氯-5-氟苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-9: 5-(5-氯-2-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-10: 5-(5-氯-2-(3,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-11: 4-(5-氯-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

I-12: 5-(5-氯-2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-13: 5-(2-(3,5-二氟苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-14: 5-(5-氯-2-(3,5-二氟苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-15: 5-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-16: 5-(5-溴-2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-17: 5-[2-(3-二甲基氨基-4-甲基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

I-18: 5-[5-乙炔基-2-(3,4,5-三甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐;

I-19: 5-[2-(2-氟-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

I-20: 5-(5-氟-2-(2-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-21: 5-(5-氯-2-(2-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-22: 5-(5-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-23: 5-(2-(2-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-24: 5-[2-(3-二甲基氨基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐;

I-25: 5-[2-(4-二甲基氨基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

I-26: 5-[5-甲基-2-(甲基-苯基-氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

I-27: 5-[2-(4-溴-2-氟-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

I-28: 5-[2-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

I-29: 5-[2-(2-氟-3-甲氧基-4-甲基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐;

I-30: {4-[5-甲基-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-乙醛;

I-31: 5-[2-(3-乙炔基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

I-32: 5-(5-氯-2-(3-甲氧基-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-33: 5-(5-氯-2-(3-(二甲基氨基)-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-34: 5-[2-(3-氨基-4-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

I-35: 5-[5-甲基-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐;

I-36: 5-(5-氯-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-37: 5-(5-氟-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-38: 5-(2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-39: 4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-2-苯基氨基-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

I-40: 4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-2-(3,4,5-三甲基-苯基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

I-41: 5-(5-硝基-2-(苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-42: 5-(5-硝基-2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-43: 5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-44: 5-(2-(3-甲氧基-4-甲基苯基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-45: 5-(2-(3-(二甲基氨基)-4-甲基苯基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-46: 5-(5-甲基-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-47: 5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-48: 2-(2,4-二氟-3-甲氧基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

I-49: 4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-2-(3,4,5-三甲基-苯基氨基)-嘧啶-5-羧酸三氟乙酸盐;

I-50: 5-[2-(2-氟-3,4-二甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-

2-酮;

I-51: 5-(5-氯-2-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-52: 5-(5-氯-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-53: 5-{2-[2-氟-3-(2-甲氧基-乙氧基)-4-甲基-苯基氨基]-5-甲基-嘧啶-4-基氨基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

I-54: 2-(4-氨甲酰基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

I-55: 2-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

I-56: 2-(3-甲氧基-4-甲基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

I-57: 2-(3-二甲基氨基-4-甲基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

I-58: 2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

I-59: 2-(3-甲氧基-4,5-二甲基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

I-60: 4-(5-硝基-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺三氟乙酸盐;

I-61: 5-(5-氟-2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-62: 5-(2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-63: 5-[5-羟甲基-2-(3,4,5-三甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

I-64: 2,6-二甲基-4-[5-甲基-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苄腈三氟乙酸盐;

I-65: 5-[5-甲基-2-(3-乙基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐;

I-66: 5-(5-氯-2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-67: 5-(5-氯-2-(2-氟-3-甲氧基-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-68: 5-[2-(4-乙基-2-氟-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐;

I-69: 4-(5-氯-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2,6-二甲基苄腈]三氟乙酸盐;

I-70: 4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2,6-二甲基苄腈;

I-71: 5-(5-氯-2-(4-乙基-2-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-72: 2-氟-3-(5-甲基-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苄腈三氟乙酸盐;

I-73: 3-(5-氯-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-氟苄腈三氟乙酸盐;

I-74: 2-(4-氟-3,5-二甲基苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

I-75: 5-(2-(2-氟-4-甲氧基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-76: 5-(5-氯-2-(2-氟-4-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-77: 5-(2-(2-氟-3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-78: 5-(5-氯-2-(2-氟-3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-79: 5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基氨基)-5-(羟甲基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-80: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-(羟甲基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-81: 5-(5-(羟甲基)-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-82: 5-(2-(3-(二甲基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-83: 5-(5-氯-2-(3-(二甲基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-84: 5-(2-(3-(二乙基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-85: 5-(2-(3-(乙基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-86: 5-(5-氯-2-(3-(二乙基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-87: 5-(5-氯-2-(3-(乙基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-88: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-6-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-89: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((二甲基氨基)甲

基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐;

I-90: 7-((二乙基氨基)甲基)-5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐;

I-91: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((吡咯烷-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-92: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((哌啶-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-93: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-94: 4-((5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-7-基)甲基)哌嗪-1-羧基叔丁酯;

I-95: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((哌嗪-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐;

I-96: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((E)-3-氯丙-1-烯基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-97: 5-(5-((二乙基氨基)甲基)-2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐;

I-98: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基))-5-((吡咯烷-1-基)甲基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-99: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基))-5-((哌啶-1-基)甲基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-100: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基))-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-101: 5-(2-(3,4-二乙氧基-2-氟苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-102: 5-(2-(2-氟-3,4-d₆-二甲氧基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-103: 5-(2-(3-乙氧基-4,5-二甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐;

I-104: 5-(5-氯-2-(3-乙氧基-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐;

I-106: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲烷磺酸盐;

I-107: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮苯磺酸盐;

I-108: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮苯磺酸盐;

I-109: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基))-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐三氟乙酸盐;

I-110: 5-(5-氟-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-111: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐三氟乙酸盐;

I-112: 7-氟-5-(5-氟-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-114: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮硫酸盐;

I-115: (5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二钠;

I-116: 5-(2-(4-氟-3-羟基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-117: 5-(2-(3-羟基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-118: (5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二氢钙盐;

I-119: 5-(5-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-120: 5-(2-(3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-121: 5-(5-氟-2-(3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-122: 5-(2-(2-氟-5-甲氧基-4-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-123: 5-(5-氟-2-(2-氟-5-甲氧基-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-124: 5-(2-(4-氯-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-125: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-126: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-127: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-128: 4-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯;

I-129: 4-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲醇三氟乙酸盐;

I-130: 5-甲基-N4-[3-(膦酰氧基)甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-

(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺精氨酸盐;

I-131:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺苯磺酸盐;

I-132:5-甲基-N4-[3-(膦酰氧基)甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺三甲醇氨基甲烷盐;

I-133:N4-{3-[2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基]氧膦基氧基甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基}-5-甲基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺;

I-134:N4-{3-二[2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基]氧膦基氧基甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基}-5-甲基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺;

I-135:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺扑酸盐;

I-136:5-甲基-N4-[3-(膦酰氧基)甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺二钾盐;

I-137:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺甲烷磺酸盐;

I-138:N2-(3,5-二甲基-4-甲氧基羰基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-139:N2-乙基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-140:N2-(4-羧基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-141:N2-(4-苄氧基羰基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-143:N2-(3,5-二甲基-4-甲氧基甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-144:N2-(3,4-二甲基-5-甲氧基羰基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-145:N2-(3-羧基-4,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-146:N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺苯磺酸盐;

I-147:N2-(3,4-二甲基-5-羟甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-148:N2-(4-正丁基-3-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-149:N2-(4-溴-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-150:N2-(4-叔丁氧基羰基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-151: N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺硫酸盐;

I-152: N2-(3-羧基-4-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-153: N2-(4-氟-3-甲氧基羰基-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-155: N2-(3-羧基-4-氟-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-156: 5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺盐酸盐;

I-157: 5-(2-(4-乙酰基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-158: 5-(2-(4-(1-(环丙基氨基)乙基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-159: N-环丁基-4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺甲酸盐;

I-160: 4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-N-丙基苯甲酰胺甲酸盐;

I-161: N-环丙基-4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺甲酸盐;

I-162: N-乙基-4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺甲酸盐;

I-163: 4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-N-异丙基苯甲酰胺甲酸盐;

I-164: N-环丁基-4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-甲氧基苯甲酰胺甲酸盐;

I-165: N-环丙基-4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺甲酸盐;

I-166: 4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-N-苯基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺甲酸盐;

I-167: 5-(2-(4-甲基-3-(甲磺酰基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-168: 5-(2-(4-氟-3-(甲磺酰基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-169: 5-(2-(3-氟-5-吗啉代苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐;

I-170: 5-(2-(3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐;

I-171: 3-(5-氟-4-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)

基)苯磺酰胺三氟乙酸盐;

I-172:5-(2-(3-(甲磺酰基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-173:5-(2-(4-氟-3-(甲磺酰基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-174:3-(5-氟-4-(7-氟-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯磺酰胺三氟乙酸盐;

I-175:5-(5-氟-2-(3-d₃-甲氧基-5-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-176:5-(2-(3-(三氟甲基)-5-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-177:5-(2-(3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-178:5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-179:5-(2-(3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-180:5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-181:5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-182:5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-183:5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-184:5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-185:5-(2-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-186:5-(2-(4-(2-吗啉代乙氧基)-3,5-二甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二氟乙酸盐;

I-187:5-(2-(3,5-二甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-188:5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-189:5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-190:5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-191: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-192: 5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-193: 5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-194: 5-(2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-195: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-196: 5-(2-(4-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-197: 5-(2-(3-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-198: 5-(2-(3-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-199: 5-(2-(3-(氟甲基)-5-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-200: 5-(2-(4-异丙基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-201: 5-(2-(4-叔丁基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-202: 5-(2-(对甲苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

I-203: 5-(2-(4-甲基-3-(吡啶-4-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-204: 5-(2-(4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-205: 5-(2-(4-氟-3-(吡啶-4-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-206: 5-(2-(4-氟-3-(吡啶-3-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-207: 5-(2-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-208: 5-(2-(4-甲氧基-3-(吡啶-4-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-209: 5-(2-(4-甲氧基-3-(吡啶-3-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

I-210: 5-氟-N2-[3-(1-羟基-2,2,2-三氟乙基)]苯基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯

并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-211:5-氟-N2-(3-甲氧基-5-三氟甲基)苯基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-212:5-氟-N2-(4-甲氧基-3-三氟甲基)苯基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-213:N2-[3-(环丙基氨基羰基甲氧基)-4-甲氧基]苯基-5-氟-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-214:5-氟-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-215:N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-氟-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-216:5-甲基-N4-[3-(膦酰氧基)甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺赖氨酸盐;

I-217:N2-(3,4,5-三甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

I-218:5-(2-(2,4-二氟-3-乙烯氧基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-219:5-(2-(2,4-二氟-3-异丙氧基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-220:5-(2-(4-(氨基甲基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-221:5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-222:5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-223:5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-224:5-(2-(3-三氘代甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-225:5-(2-(4-(羟甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;

I-226:5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基二-叔丁基磷酸酯;

I-227:5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基叔丁基磷酸氢酯;

I-228:5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二氢酯;

I-229:(5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二钠;

I-230: 4-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-甲氧基-6-甲基苄基醇;或

I-231: 4-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸。

9. 一种化合物, 其为:

II-1: 5-(5-氟-2-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

II-2: 5-(5-氟-2-(7-(吡咯烷-1-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二甲酸盐;

II-3: 5-(5-氟-2-(7-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二甲酸盐;

II-4: (Z)-5-(5-氟-2-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,6-四氢苯并[c]吡啶-9-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

II-5: 5-(5-氟-2-(5-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

II-6: 5-(2-(萘-2-基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐;

II-7: 2-(萘-2-基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

II-8: 5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-氧代-1,3-二氢-异苯并呋喃-6-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-9: N2-(1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-10: 5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-氧代-1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-11: 5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-6-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-12: 5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-氧代-1,3-二氢-7-甲基异苯并呋喃-4-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-13: 5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-氧代-1,3-二氢-4-甲基异苯并呋喃-6-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-23: 5-(5-氟-2-(1-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]氮杂萘-7-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

II-24: 5-(5-氟-2-(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]氮杂萘-7-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐;

II-25: 7-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮甲酸盐;

II-26: 6-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸盐;

II-27: 7-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂䈔-2(3H)-酮三氟乙酸盐;或

II-28: 7-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4,5-二氢-1-甲基-1H-苯并[b]氮杂䈔-2(3H)-酮三氟乙酸盐。

10. 一种化合物,其为:

II-14: N2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-15: N2-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-16: N2-(5-氰基-6-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-17: N2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-18: 5-甲基-N2-(2-甲基吡啶-4-基)-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-19: N2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-20: N2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-21: N2-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-22: N2-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺;

II-29: 5-(5-甲基-2-(2-吗啉代吡啶-4-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二氟乙酸盐;

II-30: 5-(5-氟-2-(2-吗啉代吡啶-4-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二氟乙酸盐;或

II-31: 5-(5-甲基-2-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二氟乙酸盐。

11. 一种化合物,其是化合物I-142: N2-(3,5-二甲基-4-羟甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺。

12. 一种化合物,其是化合物I-154: N2-(4-氟-3-羟甲基-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺。

13. 一种药物组合物,其包含权利要求1,8,9,10,11或12中任一项所述的化合物。

14. 如权利要求1,8,9,10,11或12所述的化合物或权利要求13所述的药物组合物在制备用于抑制JAK激酶活性的药物中的应用。

15. 如权利要求1,8,9,10,11或12所述的化合物或权利要求13所述的药物组合物在制备用于治疗T细胞介导的自身免疫性疾病的药物中的应用。

16. 根据权利要求15所述的应用,其中,将所述化合物与IC₅₀小于10μM的抑制Syk激酶的

化合物或药物组合物联合施用,或者作为对IC₅₀小于10 μ M的抑制Syk激酶的化合物或药物组合物的辅助施用所述化合物。

17.一种如权利要求1,8,9,10,11或12所述的化合物或权利要求13所述的药物组合物在制备用于治疗或预防移植接受者的同种异体移植排斥的药物中的应用。

18.根据权利要求17所述的应用,其中,所述同种异体移植为肾脏、心脏、肝脏或肺移植。

19.根据权利要求17所述的应用,其中将所述化合物与另一种免疫抑制剂联合施用,或者作为另一种免疫抑制剂的辅助施用所述化合物。

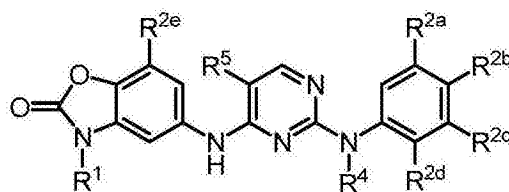
20.如权利要求1,8,9,10,11或12所述的化合物或权利要求13所述的药物组合物在制备用于治疗或预防IV型超敏反应的药物中的应用。

21.如权利要求1,8,9,10,11或12所述的化合物或权利要求13所述的药物组合物在制备用于治疗或预防JAK激酶介导的疾病的药物中的应用。

22.如权利要求1,8,9,10,11或12所述的化合物或权利要求13所述的药物组合物在制备用于治疗眼疾病和/或障碍的药物中的应用。

23.根据权利要求22所述的应用,其中所述眼疾病和/或障碍为干眼综合症、葡萄膜炎、变应性结膜炎、青光眼或红斑痤疮。

24.一种制备式A-6的化合物的方法,包括:

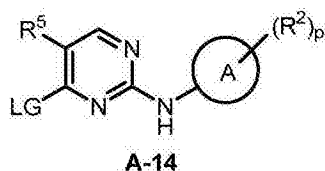


A-6

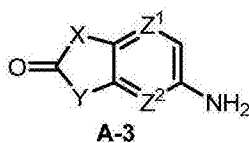
(i)使式A-11的胍与1,3-二亲电试剂反应以制备式A-13的4-羟基-嘧啶-2基-胺;



(ii)使A-13转化为式A-14的4-离去基团-嘧啶-2基-胺;和



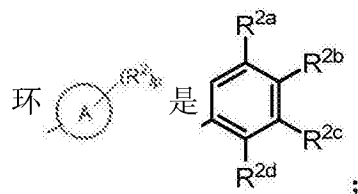
(iii)使4-离去基团-嘧啶-2基-胺A-14与芳基或杂芳基胺A-3反应;



式中:

X是O,Y是NR¹;

R^1 是H;C₁₋₆烷基; R^{50} ,其中所述 R^{50} 是 $-C(R^9)_2-A-R^{10}$, R^9 是H,A是O, R^{10} 是 $-P(O)(OR^{11})_2$,每个 R^{11} 每次出现时独立地为氢,一价阳离子基团,C₁₋₆烷基, $-\text{CH}_2\text{XCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$,其中X是NH;



R^{2a} 选自H;C₁₋₆烷基;卤素; $-\text{OR}^a$,其中 R^a 是H或C₁₋₆烷基;

R^{2b} 选自C₁₋₆烷基; $-\text{C}(O)\text{N}(R^a)_2$,其中 R^a 是H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、或苯基; CF_3 ; $-\text{N}(R^c)_2$,其中 R^c 是C₁₋₆烷基;卤素; $-(\text{C}(R^a)_2)_m-R^b$,其中m是1-3, R^b 是 $-\text{C}(O)R^a$, R^a 是H; $-\text{OR}^a$, R^a 是C₁₋₆烷基;CN; CO_2R^a , R^a 是H、C₁₋₆烷基、芳基C₁₋₆烷基,其中所述芳基是苯基;被 $-\text{OR}^a$ 取代的C₁₋₆烷基, R^a 是H,C₁₋₆烷基,或吗啉基; $-\text{C}(O)R^a$, R^a 是C₁₋₆烷基; $-\text{N}(R^a)_2$ 取代的C₁₋₆烷基,其中 R^a 是H或C₃₋₈环烷基;吡啶基;

R^{2c} 选自H;CN; $-\text{C}(O)\text{N}(R^a)_2$, R^a 是H;C₁₋₆烷基; $-\text{OR}^a$, R^a 是C₁₋₆烷基;卤素; $-\text{N}(R^a)_2$, R^a 是H,C₁₋₆烷基;C₁₋₆炔基; $-\text{O}-(\text{C}(R^a)_2)_m-\text{OR}^a$, R^a 是H或C₁₋₆烷基,m是1-3;C₁₋₆烯基; $-\text{CO}_2R^a$, R^a 是H或C₁₋₆烷基;被 $-\text{OR}^a$ 或卤素取代的C₁₋₆烷基, R^a 是H; $-\text{S}(O)_2R^a$, R^a 是C₁₋₆烷基;吗啉基;被 R^a 取代的哌嗪基, R^a 是C₁₋₆烷基; $-\text{S}(O)_2\text{N}(R^a)_2$, R^a 是H;被一个或多个 R^b 取代的C₁₋₆烷基,所述 R^b 是卤素;吡啶基; $-\text{O}-(\text{C}(R^a)_2)_m-R^b$, R^a 是H,m是1, R^b 是 $-\text{C}(O)\text{N}(R^c)_2$, R^c 是C₃₋₈环烷基;

R^{2d} 选自H,卤素;

R^{2e} 选自H;C₁₋₆烷基;卤素;苯并间二氧杂环戊烯基; $-\text{CH}_2\text{XCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$,其中X是NH;杂脂环基烃基,杂脂环为吡咯烷基、哌嗪基、四氢吡啶基,烃基为C₁₋₆烷基; R^a 取代的杂脂环基烃基, R^a 是C₁₋₆烷基,杂脂环为哌嗪基,烃基为C₁₋₆烷基;被 R^b 取代的C₁₋₆烯基, R^b 是卤素;

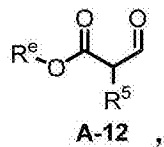
其中 R^{2b} 和 R^{2c} 与它们连接的原子形成哌啶基,被=O取代;C₃₋₈环烷基,被杂脂环基或=O取代,所述杂脂环基是吡咯烷基;苯环;四氢呋喃基,被=O,C₁₋₆烷基可任选取代;吡咯烷基;2-氧代氮杂茛菪基,可任选被C₁₋₆烷基取代;四氢吡啶基,被=O取代;全氢氮杂茛菪基,被=O或C₁₋₆烷基取代; R^{2c} 和 R^{2d} 与它们连接的原子形成四氢呋喃基,被=O或C₁₋₆烷基取代; Z^1 和 Z^2 各自独立地是CH或 CR^2 ;

R^5 是H;卤素;C₁₋₆烷基;C₁₋₆炔基; $-\text{CO}_2R^a$, R^a 是C₁₋₆烷基;硝基; $-\text{OR}^{70}$ 取代的C₁₋₆烷基, R^{70} 是H; $-\text{N}(R^{80})_2$ 取代的C₁₋₆烷基, R^{80} 是C₁₋₆烷基,或 R^{80} 和氮原子合起来形成吡咯烷基或四氢吡啶基;

且

LG是卤素、芳基磺酸酯、烃基磺酸酯、膦酸酯、叠氮化物或 $-\text{S}(O)_0-2R^e$,其中每个 R^e 每次出现时独立地为C₁₋₆烃基、C₃₋₈环烃基、C₄₋₁₁环烃基烃基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₆芳基烃基、2-6元杂烃基、3-10元杂脂环基、4-11元杂脂环基烃基、5-15元杂芳基或6-16元杂芳基烃基。

25.如权利要求24所述的方法,其中,所述1,3-二亲电试剂是式A-12的 β -醛酯:



其中每个 R^e 每次出现时独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-11} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6元杂烷基、3-10元杂脂环基、4-11元杂脂环基烷基、5-15元杂芳基或6-16元杂芳基烷基。

26. 如权利要求25所述的方法, 其中, 使式A-11的胍与式A-12的 β -醛酯反应以制备式A-13的4-羟基-嘧啶-2基-胺的步骤包括在碱的存在下在醇类溶剂中进行加热。

27. 如权利要求26所述的方法, 其中, 所述醇类溶剂是乙醇, 所述碱是乙醇钠, 所述反应在40-80°C加热24-48小时。

28. 如权利要求24所述的方法, 其中, 所述LG是氯。

29. 如权利要求28所述的方法, 其中, 使A-13转化为式A-14的4-离去基团-嘧啶-2基-胺的步骤包括在 $POCl_3$ 的存在下加热A-13。

30. 如权利要求28所述的方法, 其中, X是O; Y是 NR^1 ; 且 Z^1 和 Z^2 各自是CH。

31. 如权利要求30所述的方法, 其中, 使4-离去基团-嘧啶-2基-胺A-14与芳基或杂芳基胺A-3反应的步骤包括在酸的存在下, 将A-14和A-3在溶剂中的混合物在60-80°C进行加热。

32. 如权利要求31所述的方法, 其中, 所述溶剂是异丙醇, 所述酸是三氟乙酸。

33. 如权利要求31所述的方法, 其中, 环A是苯基。

抑制JAK途径的组合物和方法

[0001] 简介

技术领域

[0002] 本发明涉及化合物和使用其调节JAK途径、抑制一种或多种JAK激酶的方法以及治疗其中调节JAK途径或抑制JAK激酶(特别是JAK3)有治疗作用的病症的方法。

[0003] 背景

[0004] JAnus激酶(或JAK)为一族细胞质蛋白酪氨酸激酶,包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。每种JAK激酶对某些细胞因子的受体具有选择性,但多种JAK激酶可受特定细胞因子或信号传导途径的影响。研究认为,JAK3与各细胞因子受体的公共 γ 链(γc)相关。具体而言,JAK3选择性结合IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21的受体并且是这些细胞因子信号传导途径的一部分。激酶JAK1尤其与细胞因子IL-2、IL-4、IL-7、IL-9和IL-21的受体相互作用,而JAK2尤其与IL-9和TNF- α 的受体相互作用。某些细胞因子与其受体结合时(例如,IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21)发生受体寡聚化,导致相关JAK激酶的胞质尾区靠近并促进JAK激酶上的酪氨酸残基反式磷酸化。这种反式磷酸化导致JAK激酶被激活。

[0005] 磷酸化的JAK激酶结合多种信号转导子及转录活化子(STAT)蛋白。这些STAT蛋白是由酪氨酸残基的磷酸化激活的DNA结合蛋白,其起到信号传导分子和转录因子的作用,并最终结合到存在于细胞因子应答基因的启动子中的特定DNA序列(Leonard等,(2000),*J.Allergy Clin.Immunol.*105:877-888)。JAK/STAT的信号传导参与介导许多异常免疫应答,如变态反应、哮喘、诸如移植(同种异体移植)排斥之类的自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、肌萎缩侧索硬化和多发性硬化以及实体恶性肿瘤和血液恶性肿瘤(如白血病和淋巴瘤)。关于JAK/STAT途径的药物干预的综述,参见Frank,(1999),*Mol.Med.*5:432:456和Seidel等,(2000),*Oncogene*19:2645-2656。

[0006] 特别地,JAK3参与多种生物过程。例如,经证实由IL-4和IL-9诱导的鼠肥大细胞的增殖和存活取决于JAK3-和 γ 链-信号传导(Suzuki等,(2000),*Blood*96:2172-2180)。因在IgE受体介导的肥大细胞脱粒反应中发挥关键作用(Malaviya等,(1999),*Biochem.Biophys.Res.Commun.*257:807-813),已证实抑制JAK3激酶可防止I型超敏反应,包括过敏性反应(Malaviya等,(1999),*J.Biol.Chem.*274:27028-27038)。还已证实JAK3抑制可导致对同种异体移植排斥的免疫抑制(Kirken,(2001),*Transpl.Proc.*33:3268-3270)。激酶(特别是JAK3激酶)还与以下疾病的早期和晚期阶段所涉及的机制有关:类风湿性关节炎(Muller-Ladner等,(2000),*J.Immunol.*164:3894-3901);家族性肌萎缩侧索硬化(Trieu等,(2000),*Biochem Biophys.Res.Commun.*267:22-25);白血病(Sudbeck等,(1999),*Clin.Cancer Res.*5:1569-1582);蕈样肉芽肿病,一种形式的T细胞淋巴瘤(Nielsen等,(1997),*Prac.Natl.Acad.Sci.USA*94:6764-6769);和异常细胞生长(Yu等,(1997),*J.Immunol.*159:5206-5210;Catlett-Falcone等,(1999),*Immunity*10:105-115)。

[0007] JAK激酶(包括JAK3)在患有急性成淋巴细胞性白血病(最常见的儿童癌症形式)的儿童的原代白血病细胞中被大量地表达,并且研究已将某些细胞中的STAT激活与调节细胞

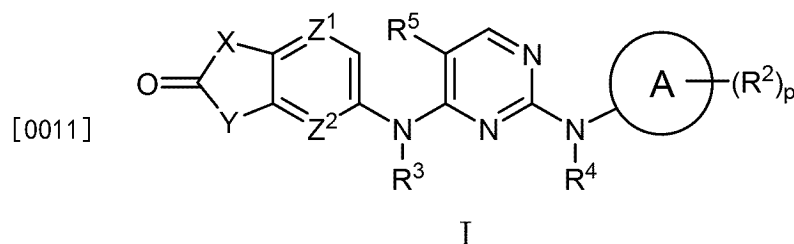
凋亡的信号相关联(Demoulin等,(1996),Mol.Cell.Biol.16:4710-6;Jurlander等,(1997),Blood.89:4146-52;Kaneko等,(1997),Clin.Exp.Immun.109:185-193;和Nakamura等,(1996),J.Biol.Chem.271:19483-8)。还已知其对于淋巴细胞的分化、功能和存活是重要的。特别是,JAK3在淋巴细胞、巨噬细胞和肥大细胞的功能中具有至关重要的作用。鉴于JAK激酶(特别是JAK3)的重要性,调节JAK途径的化合物(包括对JAK3具有选择性的化合物)可适用于治疗涉及淋巴细胞、巨噬细胞或肥大细胞功能的疾病或病症(Kudlacz等,(2004)Am.J.Transplant4:51-57;Changelian(2003)Science302:875-878)。对于一些病症,认为靶向JAK途径或调节JAK激酶(特别是JAK3)是具有治疗作用的,这些病症包括白血病、淋巴瘤、移植排斥(例如,胰岛移植排斥)、骨髓移植应用(例如,移植物抗宿主病)、自身免疫性疾病(例如,糖尿病)和炎症(例如,哮喘、变态反应)。下文将更详细地讨论可受益于抑制JAK3的病症。

[0008] 从认为受益于涉及调节JAK途径的治疗的诸多病症来看,即刻显而易见的是,调节JAK途径的新化合物以及使用这些化合物的方法应该可以为各类患者提供相当的治疗有益效果。本文所提供的是新型2,4-嘧啶二胺化合物,用于治疗其中靶向JAK途径或抑制JAK激酶(特别是JAK3)有治疗作用的病症。

发明内容

[0009] 在一个实施方式中,本发明涉及化合物、前药以及使用这些化合物及其前药治疗其中调节JAK途径或抑制JAK激酶(特别是JAK2、JAK3或这两者)有治疗作用的病症的方法。

[0010] 本文所公开的一个实施方式包括式I化合物、其盐或包含该化合物的药物组合物:



[0012] 其中:

[0013] X和Y每个独立地为O、S、S(O)、SO₂或NR¹;

[0014] 每个R¹每次出现时独立地为H、任选取代的C₁₋₆烷基、C(O)-C₁₋₆烷基、CO₂-C₁₋₆烷基或R⁵⁰;

[0015] 每个R⁵⁰为-C(R⁹)₂-A-R¹⁰,其中A为O或S;每个R⁹每次出现时独立地为H、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基或任选取代的C₇₋₁₆芳基烷基;或者,两个R⁹与它们连接的碳合起来形成任选取代的C₃₋₈环烷基或任选取代的3-8元杂脂环基;R¹⁰为R^a、-P(O)(OR¹¹)₂、-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂或-P(O)(N(R¹²)₂)₂;每个R¹¹每次出现时独立地为R^a或一价阳离子基团;或两个R¹¹与它们连接的原子合起来形成4-8元环状磷酸酯基;或两个R¹¹一起表示二价阳离子基团;每个R¹²每次出现时独立地是R^c或-C₁₋₃烷基-N(R^c)₂;或者各自在-P(O)(N(R¹²)₂)₂的不同氮上的两个R¹²与它们连接的原子合起来形成4-8元环状磷酸双酰胺基团;或者基团-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂的一个R¹²和R¹¹与它们连接的原子合起来形成4-8元环状膦酰胺化物(phosphonamide)基团;

[0016] 环A为C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基;

[0017] 每个 R^2 每次出现时独立地为H、 R^e 、 R^b 、被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的 R^e 、被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的 $-OR^e$ 、被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的 $-SR^e$ 、被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的 $-C(O)R^e$ 、 $-N(R^a)R^e$ (其中 R^e 被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代)、被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的 $-S(O)_2R^e$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^e$ (其中 R^e 被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代)、 $-B(OR^a)_2$ 、 $-B(N(R^c)_2)_2$ 、 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$ 、 $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ 或 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

[0018] 每个 R^a 每次出现时独立地为H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-11} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6元杂烷基、3-10元杂脂环基、4-11元杂脂环基烷基、5-15元杂芳基或6-16元杂芳基烷基;

[0019] 每个 R^b 每次出现时独立地为 $=O$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-C(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-C(NOH)-R^a$ 、 $-C(NOH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^c)_2$ 、 $-OC(NH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2H$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ 或 $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$;

[0020] 每个 R^c 每次出现时独立地为 R^a ，或作为另外的选择，两个 R^c 与其键合的氮原子合起来形成任选包含一个或多个相同或不同的附加杂原子且任选被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^d 基团取代的3至10元杂脂环基或5-10元杂芳基;

[0021] 每个 R^d 为 $=O$ 、 $-OR^a$ 、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 $=S$ 、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C(NOH)N(R^a)_2$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-OC(O)R^a$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-N(R^a)C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ 或 $-N(R^a)C(O)C_{1-6}$ 卤代烷基; 两个 R^d 与它们连接的一个或多个原子合在一起形成3-10元部分或完全饱和的单环或双环，所述单环或双环任选含一个或多个杂原子且任选被一个或多个 R^a 取代;

[0022] 每个 R^e 每次出现时独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-11} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6元杂烷基、3-10元杂脂环基、4-11元杂脂环基烷基、5-15元杂芳基或6-16元杂芳基烷基;

[0023] p 为0、1、2、3或4;

[0024] 每个 m 为1、2或3;

[0025] 每个 n 为0、1、2或3;

[0026] 两个 R^2 基团与它们连接的一个或多个原子合在一起形成4-10元部分或完全饱和的单环或双环，所述单环或双环任选含一个或多个杂原子且任选被一个或多个 R^a 和/或 R^b 取

代;

[0027] Z^1 和 Z^2 每个独立地为CH、 CR^2 或N;

[0028] R^3 为H、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 R^{50} ;

[0029] R^4 为H、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 R^{50} ;且

[0030] R^5 为H、卤素、-CN、任选取代的 C_{1-6} 烷基、炔基、羟基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、硝基、- $N(R^a)_2$ 、- $C(O)N(R^a)_2$ 、- CO_2R^a 或- $C(O)R^a$ 。

[0031] 另一实施方式为抑制JAK激酶活性的方法,包括使JAK激酶与能有效抑制JAK激酶活性的量的化合物接触,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。在一个实施方式中,接触是体外进行的,在另一实施方式中,接触是在活体内进行的。

[0032] 另一实施方式为治疗T细胞介导的自身免疫性疾病的方法,包括对患有这种自身免疫性疾病的患者施用能有效治疗该自身免疫性疾病的量的化合物,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。

[0033] 另一实施方式为治疗移植接受者的同种异体移植排斥的方法,包括对移植接受者施用能有效治疗或预防所述排斥的量的化合物,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。这种情况下的施用可包括在移植之前和/或在对移植接受者进行施用的同时使移植器官与本文所述的化合物或药物组合物接触。

[0034] 又一实施方式为治疗IV型超敏反应的方法,包括对受试者施用能有效治疗或预防超敏反应的量的化合物,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。

[0035] 另一实施方式为治疗眼疾病或眼障碍的方法,包括对受试者施用能有效治疗或预防眼疾病或眼障碍的量的化合物,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。

[0036] 另一实施方式为抑制JAK3激酶在其中发挥作用的信号转导级联的方法,包括使表达参与这种信号传导级联的受体的细胞与化合物接触,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。

[0037] 另一实施方式为治疗JAK激酶介导的疾病的方法,包括对受试者施用能有效治疗或预防JAK激酶介导的疾病的量的化合物,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。

[0038] 另一实施方式为一种药物制剂,其包含本文所述的式I化合物。使用本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物和药物制剂的疗法可单独应用,或可与其它免疫抑制疗法联合应用,或作为其它免疫抑制疗法的辅助应用。

[0039] 另一实施方式为一种试剂盒,包括本文所述的式I化合物、其前药或包含其化合物的药物组合物、包装和使用说明。

[0040] 另一实施方式为一种单位剂量制剂,包含本文所述的式I化合物、其前药或包含式I化合物的药物组合物。

[0041] 其它实施方式包括使用化合物来筛选其它用于治疗或预防JAK激酶介导的疾病的药剂的方法。

[0042] 其他实施方式包括制备本文所述化合物的方法。

[0043] 这些和其它实施方式的更详细的描述在下文提供。

具体实施方式

[0044] 概述

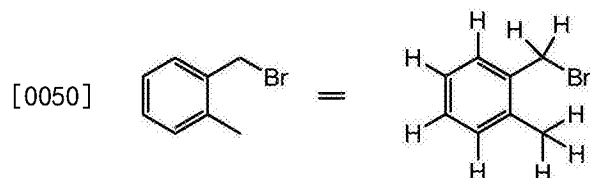
[0045] 本发明包括式I化合物和组合物以及使用这些化合物治疗其中调节JAK途径或抑制JAK激酶(特别是JAK3)有治疗作用的病症的方法。还描述了制剂、作为筛选剂的用途及其它应用。

[0046] 术语

[0047] 如本文所用,以下词语和短语旨在具有如下给出的意义,除非使用其的上下文另有指示或其被明确定义为表示不同的含义。

[0048] 符号“—”意指单键,“=”意指双键,“≡”意指三键。符号“”是指双键上占据该符号所连接的双键的末端上任一位置的基团;也就是说,双键的几何形状E-或Z-是不明确的,意味着两种异构体均包括在内。当描述将基团从其母式中移除时,“”符号将用在按理论裂解的键的末端,以便将该基团从其母体结构式中分离。

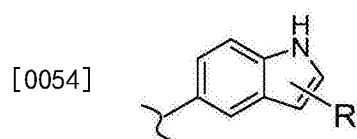
[0049] 当描述或叙述化学结构时,除非另外明确指明,否则假定所有的碳均具有符合四价的氢取代。例如,在以下所示的左侧结构中,暗示有九个氢。这九个氢描述在右侧的结构中。有时将结构中的特定原子描述为具有作为取代的氢(明确限定的氢)的文字式,例如-CH₂CH₂-。本领域的普通技术人员应理解,上述描述方法常见于化学领域中对结构进行简短和简单的描述,否则对结构的描述将是复杂的。



[0051] 在本申请中一般性地描述了一些环结构,并将对这些环结构进行文字描述。例如,在下面的式中,如果用环A描述苯基,则环A上有至多四个氢(当R不是H时)。

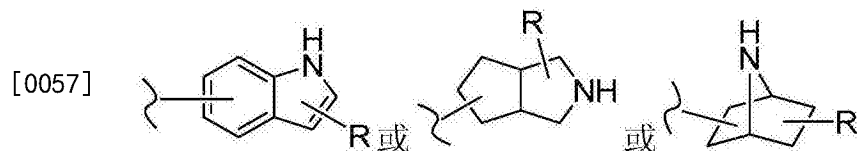


[0053] 如果将基团R描述为“漂浮”在环系统上,例如下面的基团中:



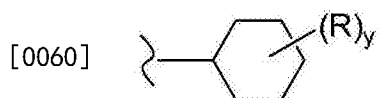
[0055] 则除另有定义外,取代基R可位于稠合双环系统中除了携带具有“”符号的键的原子外的任何原子上,只要形成稳定的结构即可。在所描述的例子中,R基团可位于吡啶环系统的5元或6元环中的原子上。

[0056] 当存在不止一个这种描述的“漂浮”基团时,例如在下式中:

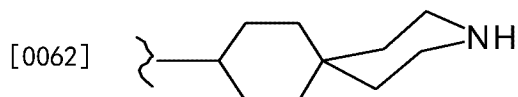


[0058] 其中有两个基团,即,R和表示与母体结构连接的键;则除另有定义外,“漂浮”基团可位于环系统的任何原子上,这里仍然假定每个置换环系统上所描述、暗示或明确定义的氢,并且通过这种排列可形成化学上稳定的化合物。

[0059] 当基团R被描述为存在于含饱和碳的环系统上时,例如在下式中:



[0061] 其中在此例子中,y可大于一,假定每个置换环上目前描述、暗示或明确定义的氢;则除另有定义外,两个R'可位于相同的碳上。一个简单的例子是当R为甲基时;所描述的环的碳(“环”碳)上可存在偕二甲基。在另一例子中,相同碳上的两个R'(包括该相同的碳)可形成环,由此产生螺环(“螺环基”基团)结构。利用前述的例子,其中两个R'与环己烷形成(例如)螺环排列的哌啶环,例如在下式中:



[0063] “烷基(alkyl)”在其最广泛的意义上旨在包括直链、支链或环状烃结构及其组合。烃基可以是完全饱和的,或者具有一个或多个不饱和的单元,但不是芳族的。通常由下标(固定整数或一个整数范围)来限定烃基。例如,“C₈烃基”包括正辛基、异辛基、3-辛炔基、环己烯基乙基、环己基乙基等;其中下标“8”表示由此术语限定的所有基团具有固定的碳数8。在另一例子中,术语“C₁₋₆烃基”是指具有1至6个碳原子以及所需数目的氢(取决于任何不饱和度和支链和/或环)的烃基。C₁₋₆烃基的例子包括甲基、乙基、乙烯基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、异丁烯基、戊基、戊炔基、己基、环己基、己烯基等。当对具有特定碳数目的烃基残基进行一般命名时,具有该数目碳的所有几何异构体均将涵盖在内。例如,“丙基”或“C₃烃基”各自包括正丙基、环丙基、丙烯基、丙炔基和异丙基。环烃基为烃基的亚组,包括3至13个碳原子的环状烃基。环烃基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、降冰片基、降冰片烯基、环己烯基、金刚烷基等。如上所述,烃基是指烷基(alkanyl)、烯基(alkenyl)和炔基(alkynyl)残基(及其组合)-其旨在包括例如环己基甲基、乙烯基、烯丙基、异戊二烯基(isoprenyl)等。可采用更具体但仍然通用的几何约束来命名具有特定数目碳的烃基,例如仅指具有3至6个碳的环烃基的“C₃₋₆环烃基”意指包括在该特定的定义中。除另指明外,无论是单独存在的或是作为另一基团(例如-C(=O)烃基)的一部分的烃基均具有1至20个碳,即C₁₋₂₀烃基。在“-C(=O)烃基”例子中,其中没有对碳数进行限制,-C(=O)烃基的羰基不包括在碳数内,因为“烃基”是一般指定的。但如果给定具体的碳限制,例如在术语“任选取代的C₁₋₂₀烃基”中,其中任选的取代包括“氧代”,通过这种“氧代”取代所形成的任何羰基的碳均包括在碳数中,因为它们为初始碳数限制的一部分。然而,再说“任选取代的C₁₋₂₀烃基”,如果任选的取代包括含碳基团,例如-CH₂CO₂H,则此基团中的两个碳不包括在C₁₋₂₀烃基碳限制中。

[0064] 当在本身包括两个术语的术语开头给定碳数限制时,碳数限制应理解为两个术语均包括在内。例如,对于术语“C₇₋₁₄芳基烃基”,术语的“芳基”和“烃基”部分均包括在碳数内,此例子中最大数目为14,但位于其上的其它取代基团不包括在原子数中,除非这些取代基团包含基团的指定碳数中的碳,如在上述“氧代”例子中。同样,当给定原子数限制时,例如“6-14元杂芳基烃基”,“杂芳基”和“烃基”部分均包括在原子数限制内,但位于其上的其它取代基团不包括在原子数中,除非这些取代基团包含基团的指定碳数中的碳。在另一例子中,“C₄₋₁₀环烃基烃基”意指经由亚烷基、烷基或次烷基键合到母体结构上的环烃基;在

此例子中,基团限制在10个碳内,包括亚烷基、烷叉基或次烷基亚单元。作为另一例子,除另有说明外,(例如)“C₇₋₁₄芳基烃基”的“烃基”部分旨在包括亚烷基、烷叉基或次烷基,例如在术语“C₇₋₁₄亚芳基烷基”或“C₆₋₁₀芳基-CH₂CH₂-”中。

[0065] “亚烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链、支链和环状(及其组合)的二价基,不含有不饱和度,且具有1至10个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基。亚烷基与烃基类似,指如同烃基一样的残基,但具有两个连接点,且具体来说是完全饱和的。亚烷基的例子包括亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、二甲基亚丙基(-CH₂C(CH₃)₂CH₂-)、环己-1,4-二基等。

[0066] “烷叉基(alkylidene)”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链、支链和环状(及其组合)不饱和二价基,具有2至10个碳原子,例如乙叉基、丙叉基、正丁叉基等。烷叉基与烃基类似,指如同烃基一样的残基,但具有两个连接点,且具体来说有至少一个双键不饱和单元。烷叉基的例子包括乙烯叉基(-CH=CH-)、环己基乙烯叉基(-CH=C(C₆H₁₃)-)、环己烯-1,4-二基等。

[0067] “次烷基(alkylidyne)”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链、支链和环状(及其组合)不饱和二价基,具有2至10个碳原子,例如2-次丙基、1-次正丁基等。次烷基与烃基类似,指如同烃基一样的残基,但具有两个连接点,且具体来说有至少一个三键不饱和单元。

[0068] 以上“亚烷基”、“烷叉基”和“次烷基”中的何一者在任选被取代时可含有烃基取代,该烃基取代本身可含有不饱和度。例如,2-(2-苯基乙炔基-丁-3-烯基)-萘(IUPAC命名)含有3-正丁炔基,该基团在2-位置具有乙烯基取代基。烃基与其上的含碳取代基的组合限于30个碳原子。

[0069] “烃氧基”是指基团-O-烃基,其中烃基如本文所定义。烃氧基包括(举例而言)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、环己氧基、环己烯氧基、环丙基甲氧基等。

[0070] “卤代烃氧基”是指基团-O-烃基,其中烃基如本文所定义,而且烃基被一个或多个卤素取代。举例而言,“卤代C₁₋₃烃氧基”基团包括-OCF₃、-OCF₂H、-OCHF₂、-OCH₂CH₂Br、-OCH₂CH₂CH₂I、-OC(CH₃)₂Br、-OCH₂Cl等。

[0071] “酰基”是指基团-C(O)H、-C(O)烃基、-C(O)芳基和-C(O)杂环基、-C(O)芳基烃基或-C(O)杂环基烷基。

[0072] “α-氨基酸”是指天然存在的及可商购的α-氨基酸及其光学异构体。典型的天然及可商购的α-氨基酸有甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、正缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、组氨酸、精氨酸、半胱氨酸、高半胱氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、高苯丙氨酸、苯基甘氨酸、邻-酪氨酸、间-酪氨酸、对-酪氨酸、色氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、脯氨酸和羟脯氨酸。“α-氨基酸的侧链”是指在上述定义的α-氨基酸的α-碳上存在的基,例如氢(对于甘氨酸)、甲基(对于丙氨酸)、苯甲基(对于苯丙氨酸)等。

[0073] “氨基”是指基团-NH₂。

[0074] “酰胺”是指基团-C(O)NH₂或-N(H)酰基。

[0075] “芳基”(有时称为“Ar”)是指(除另指明外)6至15个碳原子的一价芳族碳环基团,其具有单环(例如,苯基)或多稠环(例如,萘基或蒽基),这些稠环可以是芳族的或不是芳族

的(例如,2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基、9,10-二氢菲基、茚满基、萘满基和茛基等),前提条件是连接点通过芳基的芳族部分的原子,且在连接点处的芳族部分仅含芳环上的碳。如果任何芳环部分含有杂原子,则该基团为杂芳基而非芳基。芳基为单环、双环、三环或四环的。

[0076] “亚芳基”是指具有至少两个与它们连接的基团的芳基。就更具体的例子而言,“亚苯基”是指二价苯环基。亚苯基因此可具有两个以上的连接基团,但通过与它们连接的最少两个非氢基团限定。

[0077] “芳基烷基”是指其中芳基部分经由亚烷基、烷叉基或次烷基之一连接至母体结构的残基。例子包括苯甲基、苯乙基、苯基乙烯基、苯基烯丙基等。当指定为“任选取代的”时,芳基烷基的芳基部分和相应的亚烷基、烷叉基或次烷基部分均可被任选地取代。举例而言,“C₇₋₁₁芳基烷基”是指限于总共11个碳的芳基烷基,例如,苯乙基、苯基乙烯基、苯戊基和萘甲基都是“C₇₋₁₁芳基烷基”基团的例子。

[0078] “芳氧基”是指基团-O-芳基,其中芳基如本文所定义,包括(举例而言)苯氧基、萘氧基等。

[0079] “羧基”、“羧”或“羧酸盐”是指-CO₂H或其盐。

[0080] “羧基酯”或“羧酸酯”或“酯”是指基团-CO₂烷基、-CO₂芳基、-CO₂杂环基、-CO₂芳基烷基或-CO₂杂环基烷基。

[0081] “碳酸酯基”是指基团-OCO₂烷基、-OCO₂芳基、-OCO₂杂环基、-OCO₂芳基烷基或-OCO₂杂环基烷基。

[0082] “氨基甲酸酯基”是指基团-OC(O)NH₂、-N(H)羧基或-N(H)羧基酯。

[0083] “氰基”或“腈”是指基团-CN。

[0084] “甲酰基”是指特定的酰基-C(O)H。

[0085] “卤代”或“卤素”是指氟代、氯代、溴代和碘代基。

[0086] “卤代烷基”和“卤代芳基”一般是指分别被一个或多个卤素取代的烷基和芳基。举例而言,“二卤代芳基”、“二卤代烷基”、“三卤代芳基”等是指被多个卤素取代的芳基和烷基,多个卤素不一定是多个相同的卤素;因此4-氯-3-氟苯基为二卤代芳基。

[0087] “杂烷基”是指其中一个或多个(但并非所有)碳被杂原子置换的烷基。杂烷基具有直链或支链几何形状。举例而言,“2-6元杂烷基”为可含有不超过5个碳原子的基团,因为最多6个原子中的至少一个原子必须为杂原子,并且该基团为直链或支链的。此外,就本发明的目的而言,杂烷基总是以碳原子开头,即,尽管杂烷基可含有一个或多个杂原子,但与母体分子的连接点不为杂原子。2-6元杂烷基包括例如-CH₂XCH₃、-CH₂CH₂XCH₃、-CH₂CH₂XCH₂CH₃、-C(CH₂)₂XCH₂CH₃等,其中X为(例如)O、NH、NC₁₋₆烷基和S(O)₀₋₂。

[0088] 作为修饰的“全卤代”意指经此修饰的基团的所有可用氢均被卤素置换。一个例子为“全卤代烷基”。全卤代烷基包括-CF₃、-CF₂CF₃、全氯代乙基等。

[0089] “羟”或“羟基”是指基团-OH。

[0090] “杂原子”是指O、S、N或P。

[0091] “杂环基”在最广泛的意义上包括芳族和非芳族环系统,更具体地是指由碳原子和1至5个杂原子组成的稳定的3元至15元环基。就本发明的目的而言,杂环基可为单环、双环或三环环系统,其可包括稠环或桥环系统以及螺环系统;并且杂环基中的氮、磷、碳或硫原

子可任选被氧化成多种氧化态。在一个具体例子中,基团-S(O)₀₋₂-是指-S-(硫化物)、-S(O)-(亚砷)和-SO₂-(砷)键。为了方便起见,氮(特别是限定为环芳族氮的那些,但不排除别的)旨在包括其相应的N-氧化物形式,尽管在具体例子中并未如此明确限定。因此,对于具有例如吡啶基环的化合物而言,相应的吡啶基-N-氧化物将包括在本发明所公开的化合物内。此外,环氮原子可任选被季铵化。“杂环”包括杂芳基和杂脂环基,即杂环可为部分饱和或完全饱和的,或可为芳族的。因此,诸如“杂环基烷基”的术语包括杂脂环基烷基和杂芳基烷基。杂环基的例子包括但不限于氮杂环丁烷基、吡啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、咪唑基、噁唑基、二氧戊环基、中氮茛基(indoliziny1)、萘啶基、全氢氮杂茛基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、四氢异喹啉基、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-氧代氮杂茛基、氮杂茛基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、三唑基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吡啶基、异吡啶基、吡啶满基、异吡啶满基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、二氮杂双环庚烷、二氮杂环庚烷、二氮杂茛、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫杂吗啉基、硫杂吗啉基亚砷、硫杂吗啉基砷、二氧磷杂环戊烷基(dioxaphospholany1)和噁二唑基。

[0092] “杂芳基”是指具有1至10个环碳原子和1至4个环杂原子的芳族基团。杂芳基具有至少一个芳环部分,但杂芳基可以是完全不饱和或部分不饱和的。如果基团中的任何芳环具有杂原子,则该基团为杂芳基,即便是(例如)该基团中的其它芳环没有杂原子。例如,2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮-7-基、吡啶基和苯并咪唑基为“杂芳基”。杂芳基可具有单环(例如,吡啶基、咪唑基或呋喃基)或多稠环(例如,中氮茛基、喹啉基、苯并咪唑基或苯并噻吩基),其中稠环可以是或不是芳族的和/或含杂原子,前提条件是与母体分子的连接点通过杂芳基的芳族部分的原子。在一个实施方式中,杂芳基的(一个或多个)氮和/或硫环原子任选被氧化,以提供N-氧化物(N→O)、亚磺酰基或磺酰基部分。本文所述的在杂环或非杂环中含有磷的化合物包括磷的氧化形式。杂芳基为单环、双环、三环或四环的。

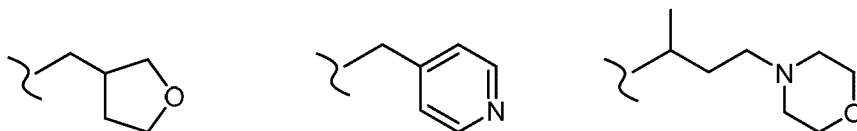
[0093] “杂芳氧基”是指-O-杂芳基。

[0094] “杂亚芳基”一般指任何具有至少两个与它们连接的基团的杂芳基。就更具体的例子而言,“亚吡啶基”是指二价吡啶环基。亚吡啶基因此可具有两个以上的连接基团,但通过与它们连接的最少两个非氢基团限定。

[0095] “杂脂环”具体是指非芳族杂环基。杂脂环可含有不饱和度,但并非芳族。如上所述,芳基和杂芳基经由芳环连接至母体结构。因此,例如2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-4-基为杂脂环,而2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基为芳基。在另一例子中,2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮-4-基为杂脂环,而2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮-7-基为杂芳基。

[0096] “杂环基烷基”是指经由例如亚烷基连接基连接至母体结构的杂环基。例如,术语“C₅₋₁₄杂环基烷基”包括例如(四氢呋喃-3-基)甲基-、(吡啶-4-基)甲基和4-(吗啉-4-基)丁-2-基的基团,如下所示。

[0097]



[0098] “杂环基氧基”是指基团-O-杂环基。

[0099] “硝基”是指基团-NO₂。

[0100] “氧代”是指双键氧基=O。

[0101] “氧基”是指-O•基(也表示为→O),即,单键氧基。举例而言,N-氧化物为携带氧基的氮。

[0102] 当将具有其键合结构的基团表示为与两个配偶体键合时,即二价基,例如,-OCH₂-,则应理解,这两个配偶体的任一者均可键合至特定基团的一端,除另有明确的说明外,另一配偶体必定键合至二价基团的另一端。换句话讲,不应将二价基理解为限定于所示的取向,例如“-OCH₂-”并非仅指所示的“-OCH₂-”,而且还指“-CH₂O-”。

[0103] “任选”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能存在或可能不存在,并且该描述包括所述事件或情况存在的场合及所述事件或情况不存在的场合。本领域的普通技术人员将理解,关于描述为含有一个或多个任选的取代基的任何分子,意味着仅合成上可行的化合物包括在内。“任选取代的”是指在术语中所有后续的修饰,例如在术语“任选取代的芳基C₁₋₈烷基”任选的取代可出现在芳基C₁₋₈烷基的“C₁₋₈烷基”部分和“芳基”部分。并且例如,任选取代的烷基包括任选取代的环烷基。当术语“取代的”用于修饰指定的基团或基时,其意指该指定基团的一个或多个氢原子各自彼此独立地被下面定义的一个或多个取代基置换。因此,当基团被定义为“任选取代的”时,该定义旨在涵盖基团被下面定义的一个或多个基取代时的情况以及未被如此取代时的情况。

[0104] 除另指明外,取代指定基团中的饱和碳原子上的一个或多个氢的取代基(单个碳上的任意两个氢可被=O、=NR⁷⁰、=N-OR⁷⁰、=N₂或=S置换)为-R⁶⁰、卤素、=O、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-N(R⁸⁰)₂、全卤代烷基、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₃M⁺、-SO₃R⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₃M⁺、-OSO₃R⁷⁰、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(O⁻)₂M²⁺、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-CO₂M⁺、-CO₂R⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)N(R⁸⁰)₂、-C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OCO₂M⁺、-OCO₂R⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂M⁺、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰和-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂,其中R⁶⁰为C₁₋₆烷基、3至10元杂环基、3至10元杂环基C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基或C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基;每个R⁷⁰每次出现时独立地为氢或R⁶⁰;每个R⁸⁰每次出现时独立地为R⁷⁰,或作为另外的选择,两个R⁸⁰与其键合的氮原子合起来形成3至7元杂脂环基,所述杂脂环基任选包含1至4个相同或不同的选自O、N和S的附加杂原子,其中N任选具有H或C₁₋₃烷基取代;每个M⁺为具有净单正电荷的抗衡离子。每个M⁺每次出现时独立地为(例如)碱金属离子,如K⁺、Na⁺、Li⁺;铵离子,如⁺N(R⁶⁰)₄;或碱土金属离子,如[Ca²⁺]_{0.5}、[Mg²⁺]_{0.5}或[Ba²⁺]_{0.5}(“下标0.5意指例如这种二价碱土金属离子的一种抗衡离子可为本发明化合物的离子化形式,另一种典型的抗衡离子如氯化物,或两种离子化的化合物可充当这种二价碱土金属离子的抗衡离子,或双离子化的化合物可充当这种二价碱土金属离子的抗衡离子)。作为具体例子,-N(R⁸⁰)₂旨在包括-NH₂、-NH-烷基、-NH-吡咯烷-3-基、N-吡咯烷基、N-哌嗪基、4N-甲基-哌嗪-1-基、N-吗啉基等。

[0105] 除另指明外,置换含不饱和碳的基团中的不饱和碳原子上的氢的取代基为-R⁶⁰、卤

素、 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^-M^+$ 、 $-N(R^{80})_2$ 、全卤代烷基、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_3^-M^+$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_3^-M^+$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{2-}(M^+)_2$ 、 $-PO_3^{2-}M^{2+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2^-M^+$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2^-M^+$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 和 $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ，其中 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 和 M^+ 如此前所定义，前提条件是就取代的烯或炔而言，取代基不为 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 或 $-S^-M^+$ 。

[0106] 除另指明外，置换含氮原子的基团中的这种氮原子上的氢的取代基为 $-R^{60}$ 、 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^-M^+$ 、 $-N(R^{80})_2$ 、全卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{70}$ 、 $-SO_3^-M^+$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OS(O)_2R^{70}$ 、 $-OSO_3^-M^+$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{2-}(M^+)_2$ 、 $-PO_3^{2-}M^{2+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 和 $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ，其中 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 和 M^+ 如此前所定义。

[0107] 在一个实施方式中，被取代的基团具有1、2、3或4个取代基，具有1、2或3个取代基，具有1或2个取代基，或具有1个取代基。

[0108] 应理解，在所有取代的基团中，通过用取代基进一步取代取代基本身而得到的聚合物（例如，以取代的芳基作为取代基的取代的芳基，所述取代基本身被取代的芳基取代，后者进一步被取代的芳基取代，依此类推）不包括在本文中。在这种情况下，表述中允许这种多重取代，这种重复取代的最大数目为三。

[0109] “磺酰胺”是指基团 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(H)SO_2H$ 、 $-N(H)SO_2$ 烷基、 $-N(H)SO_2$ 芳基或 $-N(H)SO_2$ 杂环基。

[0110] “磺酰基”是指基团 $-SO_2H$ 、 $-SO_2$ 烷基、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 杂环基、 $-SO_2$ 芳基烷基或 $-SO_2$ 杂环基烷基。

[0111] “硫烷基”是指基团： $-SH$ 、 $-S$ -烷基、 $-S$ -芳基、 $-S$ -杂环基、 $-S$ -芳基烷基或 $-S$ -杂环基烷基。

[0112] “亚磺酰基”是指基团： $-S(O)H$ 、 $-S(O)$ 烷基、 $-S(O)$ 芳基、 $-S(O)$ 杂环基、 $-S(O)$ -芳基烷基或 $-S(O)$ -杂环基烷基。

[0113] 术语“合适的离去基团”的定义是本领域的普通技术人员所理解的；即，碳上的基团，其中在反应时形成新键，碳在新键形成时失去该基团。采用合适的离去基团的一个典型例子为亲核取代反应，例如在 sp^3 杂化碳上的亲核取代反应(SN_2 或 SN_1)，例如其中离去基团为卤化物，如溴化物、氯化物、氟化物或碘化物，反应物可为苄基卤化物。这种反应的另一典型的例子为亲核芳族取代反应($SNAr$)。另一例子为向携带离去基团的芳族反应参与物之间的键中的插入反应（例如通过过渡金属），接下来进行还原偶联。“合适的离去基团”不限于这种机制的制约。合适的离去基团的例子包括卤素、任选取代的芳基或烷基磺酸酯、磷酸酯、叠氮化物和 $-S(O)_{0-2}R$ ，其中 R 为例如任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。有机合成领域的技术人员将易于识别合适的离去基团，以在不同的反应下进行所需反应。

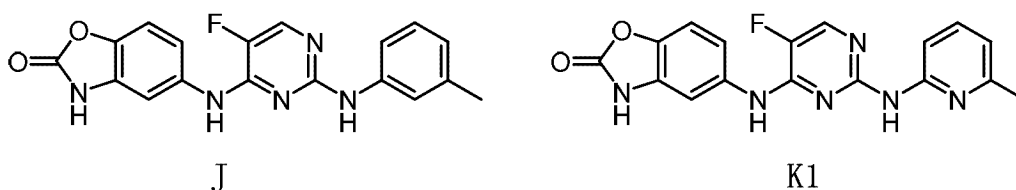
[0114] “立体异构体”是指原子连接关系相同但原子空间排列不同的化合物。立体异构体

包括顺式-反式异构体、E和Z异构体、对映体和非对映体。本发明的化合物或其药学上可接受的盐可含有一个或多个不对称中心,因此可产生对映体、非对映体和可按照绝对立体化学定义的其它立体异构形式,如氨基酸的(R)-或(S)-或者(D)-或(L)-。本发明旨在包括所有这种可能的异构体以及它们的外消旋形式和光学纯形式。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子、手性试剂制备,或采用常规技术进行拆分,例如通过:形成非对映异构体盐或络合物,其可例如通过结晶被分离;通过形成非对映异构体衍生物,其可例如通过结晶被分离;使一种对映体与对映体特异性试剂进行选择反应,例如酶促氧化或还原,接下来分离 改性和未改性的对映体;或者在手性环境下进行气-液或液相色谱法,例如在手性载体(如二氧化硅与结合的手性配体)上或者在手性溶剂的存在下。应理解,当通过上述中的一种分离程序将所需对映体转化成另一种化学实体时,可能需要进一步的步骤来释放所需的对映体形式。作为另外的选择,可使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂,通过不对称合成的方式合成特定的对映体,或者通过不对称转化将对映体转变成另一种对映体。对于富含特定对映体的对映体混合物,可通过重结晶进一步富集主要组分的对映体(伴有收率损失)。

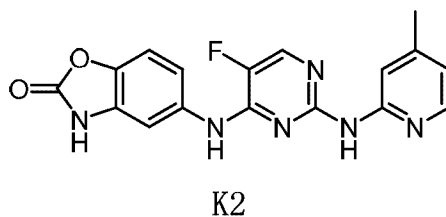
[0115] 当本文所述的化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时,除另指明外,其意味着所述化合物包括E和Z几何异构体。

[0116] “互变异构体”是指仅原子的电子键合和/或质子位置不同的交替形式的分子,如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体,或含有-N=C(H)-NH-环原子排列的杂芳基(如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑)的互变异构形式。本领域的普通技术人员将认识到其它互变异构环原子排列是可能的并涵盖于本文中。

[0117] 用于本发明的“间位”是指苯基或六元杂芳基环上的取代基相对于该环上另一取代基的位置;该相对位置为1,3-取代。即,从连接至六元环的第一个原子的一个取代基开始,并对包括第一个原子在内的原子进行计数,另一取代基位于六元环的第3个原子上,则该取代基相对于该六元环的取向为“间位”。例如下述化合物J具有位于嘧啶二胺的N2“间位”的甲基;化合物K1和K2也具有嘧啶二胺的N2“间位”的甲基。因此,在一些情况下,采用术语“间位”而非具体的环原子编号。在这种情况下,两种间位异构体均被包括。

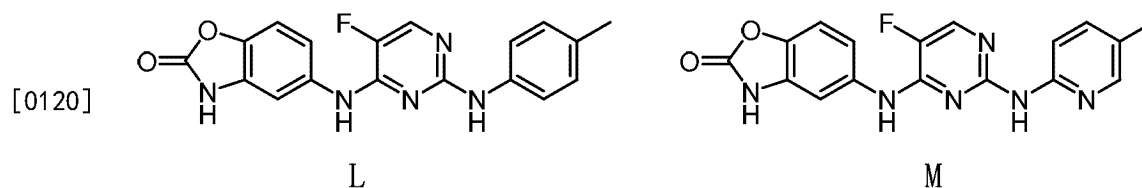


[0118]



[0119] 用于本发明的“对位”是指苯基或六元杂芳基环上的取代基相对于该环上另一取代基的位置;该相对位置为1,4-取代。即,从连接至六元环的第一个原子的一个取代基开始,并对包括第一个原子在内的原子进行计数,另一取代基位于六元环的第4个原子上,则该取代基相对于该六元环的取向为“对位”。例如下述化合物L具有位于嘧啶二胺的N2“对

位”的甲基；化合物M也具有位于嘧啶二胺的N2“对位”的甲基。因此，在一些情况下，采用术语“对位”而非具体的环原子编号。



[0121] “患者”或“受试者”是指哺乳动物和其它动物，特别是人类。因此这些方法适用于人的治疗和兽医应用。在一个实施方式中，患者或受试者为哺乳动物。在另一实施方式中，患者或受试者为人。

[0122] “药学上可接受的盐”是指化合物的药学上可接受的盐，该盐衍生自本领域中熟知的各种有机和无机抗衡离子，包括(仅举例而言)钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等；且当分子含有碱性官能团时，有机或无机酸的盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。药学上可接受的酸加成盐为在由非生物学上或在其它方面不利的酸配对物(acidpartner)形成的同时保留游离碱的生物学有效性的盐，所述酸配对物例如为无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；以及有机酸，如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、1-萘酚-2-甲酸(1-羟基-2-萘酸)、扑酸(也称为双羟萘酸或4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-萘酸)等。药学上可接受的碱加成盐包括衍生自无机碱的盐，如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。示例性的盐有铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。本发明所揭示的化合物的盐可衍生自药学上可接受的有机无毒碱，包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺的盐，所述胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂，如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、2-氨基-2-羟甲基-丙烷-1,3-二醇(“Tris”盐)、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等(参见例如S.M.Berge等人“药用盐(Pharmaceutical Salts)”J.Pharm.Sci.,1977;66:1-19,引入本文作为参考)。

[0123] “药学有效量”和“治疗有效量”是指足以治疗指定病症或疾病或其一种或多种症状和/或预防所述疾病或病症发生的化合物的量。构成“治疗有效量”的化合物的量根据化合物、病情及其严重程度、待治疗患者的年龄等情况而有所不同。治疗有效量可由本领域的普通技术人员常规确定。

[0124] “前药”是指在体内转化以产生母体化合物(例如通过在肠道内水解或在血液中进行酶促转化)的化合物。常见的例子包括但不限于具有携带羧酸部分的活性形式的化合物的酯和酰胺形式。本发明化合物的药学上可接受的酯的例子包括但不限于烷基酯(例如具有约1至约6个碳)，其中烷基为直链或支链的。可接受的酯还包括环烷基酯和芳基烷基酯，如但不限于苄基酯。本发明化合物的药学上可接受的酰胺的例子包括但不限于伯酰胺以及仲和叔烷基酰胺(例如具有约1至约6个碳)。可根据常规方法制备本发明化合物的酰胺和酯。前药的详尽讨论提供在T.Higuchi和V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”,A.C.S.Symposium Series第14卷,和Bioreversible Carriers in Drug Design,Edward B.Roche编辑,American Pharmaceutical Association and Pergamon

Press,1987中,这两者为所有目的以引用的方式并入本文。

[0125] “代谢物”是指通过动物或人体内的代谢或生物转化产生的化合物或其盐的分解产物或终产物;例如,通过氧化、还原或水解而生物转化成极性更大的分子,或转化为缀合物(参见Goodman和Gilman,“The Pharmacological Basis of Therapeutics”第8版,Pergamon Press,Gilman等(编),1990,其以引用的方式并入本文)。本文所述的化合物或其盐的代谢物本身可以是体内的生物活性化合物。虽然本文所述的前药符合此要求,即,在体内形成生物活性母体化合物,但“代谢物”旨在涵盖不是已失去前基团的化合物,而是在施用本文所述的本发明化合物时在体内形成的保留生物活性的所有其它化合物。因此一方面公开的本文特别关注的2,4-嘧啶二胺化合物为本文所述化合物的代谢物。例如,意外发现了生物活性的代谢物,即,本身未经过前药设计。换言之,本文所设想和公开的是通过实施本发明的方法自然形成的生物活性化合物。“溶剂化物”是指通过溶剂分子与溶质分子或离子结合而形成的复合物。溶剂可为有机化合物、无机化合物或两者的混合物。溶剂的一些例子包括但不限于甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砷和水。本文所述的化合物的存在形式可以是未溶剂化的以及与溶剂的溶剂化的形式,其中溶剂是药学上可接受或不可接受的,如水、乙醇等。至少在通用术语上,这里公开的化合物的溶剂化形式为本文所设想并涵盖于本发明中。

[0126] 本文所用的“进行治疗”或“治疗”涵盖对患有相关疾病或病症的哺乳动物(优选人)的相关疾病或病症进行治疗,包括:

[0127] (i)预防哺乳动物发生疾病或病症,特别是当这种哺乳动物易感染所述病症但尚未被诊断出患有这种病症时;

[0128] (ii)抑制疾病或病症,例如阻止或延缓其发展;

[0129] (iii)缓解疾病或病症,例如使疾病或病症或其症状消退;或

[0130] (iv)使疾病或病症稳定。

[0131] 如本文所用,术语“疾病”和“病症”可互换使用,或者可以是不同的,区别是特定的疾患或病症可能没有已知的致病物(因此无法解释病因),因此其不被认为是疾病,而是将其视为不良的病症或综合症,其中临床医师或多或少已经确定出特定的系列症状。

[0132] 类似地,应理解以上的定义不旨在包括不允许的取代模式(例如,被5个氟基取代的甲基)。本领域的普通技术人员易于识别这种不允许的取代模式。

[0133] 化合物和组合物

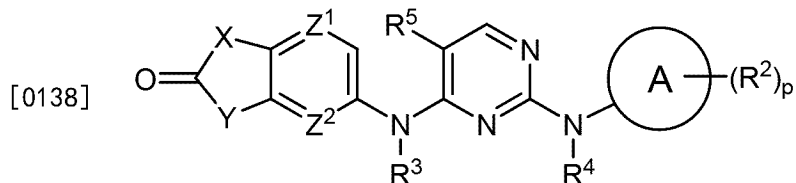
[0134] 本文公开了新型的2,4-嘧啶二胺化合物、所述化合物的前药、制备所述化合物的方法以及使用这些化合物治疗其中靶向JAK途径或调节(包括抑制)JAK激酶(特别是JAK3)有治疗作用的病症的方法。这些病症包括但不限于白血病、淋巴瘤、移植排斥(例如,胰岛移植排斥、心脏移植排斥、肾脏移植排斥、肝脏移植排斥、肺移植排斥)、骨髓移植应用(例如,移植抗宿主病)、自身免疫性疾病(例如,糖尿病)和炎症(例如,哮喘、变态反应、眼障碍)。鉴于这些疾病和病症的严重性和普遍性,需要新的治疗方法。

[0135] 化合物

[0136] 本文所述的化合物及其盐通常为嘧啶2,4-二胺,其5-位被各种基团取代;2-胺被各种任选取代的芳族基团取代;4-胺被下列之一取代:苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、苯并[d][1,3]二硫杂环戊烯-2-酮(dithiol-2-

one)、苯并[d][1,3]氧硫杂环戊烯-2-酮(oxathiol-2-one)、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-2-酮(dioxol-2-one)、[1,3]氧硫杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-2-酮、噻唑并[5,4-b]吡啶-2(1H)-酮、噻唑并[5,4-b]吡啶-2(1H)-酮、[1,3]氧硫杂环戊烯并[5,4-b]吡啶-2-酮、噻唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮、噻唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮、[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-2-酮、[1,3]二硫杂环戊烯并[4,5-b]吡啶-2-酮、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮、[1,3]氧硫杂环戊烯并[4,5-b]吡嗪-2-酮、噻唑并[5,4-b]吡嗪-2(3H)-酮、噻唑并[5,4-b]吡嗪-2(3H)-酮、[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-b]吡嗪-2-酮、[1,3]二硫杂环戊烯并[4,5-b]吡嗪-2-酮和1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;各自任选被包括本文所述的前药部分在内的一个或多个基团取代。除了上述基团外,嘧啶二胺体系的N2-和N4-胺也可具有任选取代的烃基和/或前药基团。

[0137] 更具体地讲,化合物如式I所述:



[0139] I

[0140] 其中:

[0141] X和Y每个独立地为O、S、S(O)、SO₂或NR¹;

[0142] 每个R¹每次出现时独立地为H、任选取代的C₁₋₆烷基、C(O)-C₁₋₆烷基、CO₂-C₁₋₆烷基或R⁵⁰;

[0143] 每个R⁵⁰为-C(R⁹)₂-A-R¹⁰,其中A为O或S;每个R⁹每次出现时独立地为H、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基或任选取代的C₇₋₁₆芳基烷基;或者,两个R⁹与它们连接的碳合起来形成任选取代的C₃₋₈环烷基或任选取代的3-8元杂脂环基;R¹⁰为R^a、-P(O)(OR¹¹)₂、-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂或-P(O)(N(R¹²)₂)₂;每个R¹¹每次出现时独立地为R^a或一价阳离子基团;或两个R¹¹与它们连接的原子合起来形成4-8元环状磷酸酯基;每个R¹²每次出现时独立地是R^c或-C₁₋₃烷基-N(R^c)₂;或者各自在-P(O)(N(R¹²)₂)₂的不同氮上的两个R¹²与它们连接的原子合起来形成4-8元环状磷酸双酰胺基团;或者基团-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂的一个R¹²和R¹¹与它们连接的原子合起来形成4-8元环状磷酸酰胺化物基团;

[0144] 环A为C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基;

[0145] 每个R²每次出现时独立地为H、R^e、R^b、被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的R^e、被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的-OR^e、被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的-SR^e、被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的-C(O)R^e、-N(R^a)R^e(其中R^e被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代)、被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的-S(O)₂R^e、-N(R^a)-S(O)₂R^e(其中R^e被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代)、-B(OR^a)₂、-B(N(R^c)₂)₂、-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(C(R^a)₂)_m-R^b、-S-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(C(R^b)₂)_m-R^a、-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)R^b、-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-N((C(R^a)₂)_mR^b)₂、-S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂或-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b;

[0146] 每个 R^a 每次出现时独立地为H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-11} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6元杂烷基、3-10元杂脂环基、4-11元杂脂环基烷基、5-15元杂芳基或6-16元杂芳基烷基；

[0147] 每个 R^b 每次出现时独立地为=O、 $-OR^a$ 、 $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、卤代 C_{1-3} 烷氧基、=S、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^c)_2$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^c)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-C(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-C(NOH)-R^a$ 、 $-C(NOH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^c)_2$ 、 $-OC(NH)-N(R^c)_2$ 、 $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2H$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ 或 $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$ ；

[0148] 每个 R^c 每次出现时独立地为 R^a ，或作为另外的选择，两个 R^c 与其键合的氮原子合起来形成任选包含一个或多个相同或不同的附加杂原子且任选被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^d 基团取代的3至10元杂脂环基或5-10元杂芳基；

[0149] 每个 R^d 为=O、 $-OR^a$ 、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、=S、 $-SR^a$ 、 $=NR^a$ 、 $=NOR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-SO_3R^a$ 、 $-S(O)N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OSO_3R^a$ 、 $-OS(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C(NOH)N(R^a)_2$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$ 、 $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-OC(O)R^a$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-N(R^a)C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$ 、 $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$ 、 $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ 或 $-N(R^a)C(O)C_{1-6}$ 卤代烷基；两个 R^d 与它们连接的一个或多个原子合在一起形成3-10元部分或完全饱和的单环或双环，所述单环或双环任选含一个或多个杂原子且任选被一个或多个 R^a 取代；

[0150] 每个 R^e 每次出现时独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{4-11} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、2-6元杂烷基、3-10元杂脂环基、4-11元杂脂环基烷基、5-15元杂芳基或6-16元杂芳基烷基；

[0151] p为0、1、2、3或4；

[0152] 每个m为1、2或3；

[0153] 每个n为0、1、2或3；

[0154] 两个 R^2 基团与它们连接的一个或多个原子合在一起形成4-10元部分或完全饱和的单环或双环，所述单环或双环任选含一个或多个杂原子且任选被一个或多个 R^a 和/或 R^b 取代；

[0155] Z^1 和 Z^2 每个独立地为CH、 CR^2 或N；

[0156] R^3 为H、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 R^{50} ；

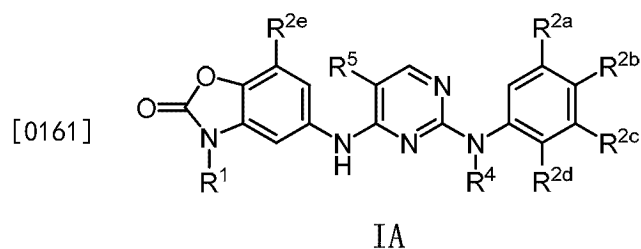
[0157] R^4 为H、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 R^{50} ；且

[0158] R^5 为H、卤素、 $-CN$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、炔基、羟基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ 。

[0159] 在一个实施方式中，结构式I的化合物为其中环A为被一个或多个基团取代的苯基或吡啶基的化合物。在一个实施方式中，环A为具有至少一个位于嘧啶二胺的N2对位的基团的苯基。在另一实施方式中，环A为具有至少一个位于嘧啶二胺的N2对位的基团的吡啶基。在一个更具体的实施方式中，环A为具有至少一个位于嘧啶二胺的N2对位的基团的吡啶-3-

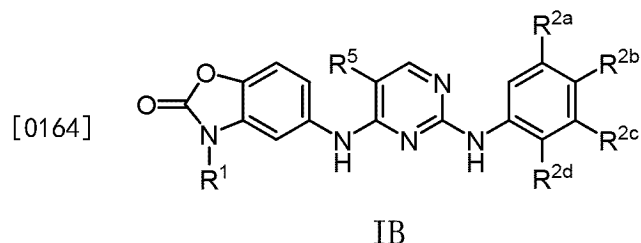
基(其中嘧啶二胺的N2位于3-基位)。在另一更具体的实施方式中,环A为具有至少一个位于嘧啶二胺的N2对位的基团的吡啶-2-基(其中嘧啶二胺的N2位于2-基位)。在其它实施方式中,一个或两个间位基团可置换或扩充上述实施方式的对位基团。在所有上述实施方式中,位于对位和/或间位的基团可包含氮,例如任选取代的胺,其直接连接至环A或在一些实施方式中经由亚烷基系连至环A。这种任选取代的胺包括由如涉及式I的 $-N(R^c)_2$ 所限定的胺。在一个具体实施方式中,任选取代的胺经由 C_{1-6} 亚烷基系连至环A。在更具体的实施方式中,任选取代的胺经由 C_{1-3} 亚烷基系连至环A,并且如涉及式I的胺 $-N(R^c)_2$ 本身被 $-N(R^c)_2$ 基团取代。

[0160] 如上所述,某些本发明所公开的化合物具有结构式I,其中A为被一个或多个 R^2 基团取代的苯基。因此,在一个实施方式中,所公开的化合物具有式IA:



[0162] 其中变量如涉及式I中所述,而且: R^1 是H、任选取代的 C_{1-6} 烃基或 R^{50} ;每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 每次出现时独立地如针对 R^2 所定义;且 R^5 为H、卤素、 $-CN$ 、任选取代的 C_{1-6} 烃基、硝基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ 。在一个实施方式中, R^{2e} 是卤素或任选取代的 C_{1-6} 烃基。在另一实施方式中, R^{2e} 是卤素或甲基。在另一实施方式中, R^{2e} 是F或甲基。

[0163] 在一个实施方式中, R^{2e} 和 R^4 都是H。一个这样的实施方式是式IB的化合物:



[0165] 其中 R^1 是H或 R^{50} ;每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 每次出现时独立地为针对式I的 R^2 所定义;且 R^5 是H、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烃基、硝基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ 。在一个实施方式中, R^5 是H、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烃基、硝基、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-CO_2R^a$ 或 $-C(O)R^a$ 。在另一实施方式中, R^5 是H、卤素或 C_{1-6} 烃基。在另一实施方式中, R^5 是H、卤素或甲基。在另一实施方式中, R^5 是卤素或甲基。在另一实施方式中, R^5 是F或 CH_3 。在另一实施方式中, R^5 是 CH_3 。

[0166] 在本文所述式IB的化合物的一个实施方式中,每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地是H、 C_{1-6} 烃基、 $-OC_{1-6}$ 烃基、 $-OCF_3$ 、 $-N(H)C_{1-6}$ 烃基、 $-N(C_{1-6}烃基)_2$ 、卤素、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ 或 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$;且 R^{2d} 是H或F;其中 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 中至少一个不是H。在另一实施方式中,每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地是H、 C_{1-4} 烃基、 $-OC_{1-4}$ 烃基、 $-OCF_3$ 、 $-N(H)C_{1-4}$ 烃基、 $-N(C_{1-4}烃基)_2$ 、卤素、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_{1-4}$ 烃基、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-O(CH_2)_2-OR^a$ 或 $-(CH_2)_{1-2}-R^b$;且 R^{2d} 是H或F;其中 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 中至少一个不是H。在另一实施方式中,每个 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地是H、 C_{1-2} 烃基、 $-OC_{1-2}$ 烃基、 $-OCF_3$ 、 $-N(H)C_{1-2}$ 烃基、 $-N(C_{1-2}烃基)_2$ 、卤素、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-O(CH_2)_2-$

OC₁₋₂烷基或-(CH₂)₁₋₂-OH;且R^{2d}是H或F;其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中至少一个不是H。在又一个实施方式中,每个R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地是C₁₋₂烷基、-OC₁₋₂烷基、-OCF₃、-N(H)C₁₋₂烷基、-N(C₁₋₂烷基)₂、卤素、-OCF₂H、-OCH₂F、-CF₃、-CN、-CO₂R^a、-C(O)N(R^c)₂、-O(CH₂)₂-OC₁₋₂烷基或-(CH₂)₁₋₂-OH;且R^{2d}是H或F;其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中至少一个不是H。在另一实施方式中,每个R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地是CH₃、-OCH₃、-OCF₃、-N(H)C₁₋₂烷基、-N(C₁₋₂烷基)₂、卤素或-CF₃;且R^{2d}是H或F;其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中至少一个不是H。在另一实施方式中,每个R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地是CH₃、-OCH₃、-OCF₃、-N(H)C₁₋₂烷基、-N(C₁₋₂烷基)₂、卤素或-CF₃;且R^{2d}是H或F;其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中至少一个不是H。

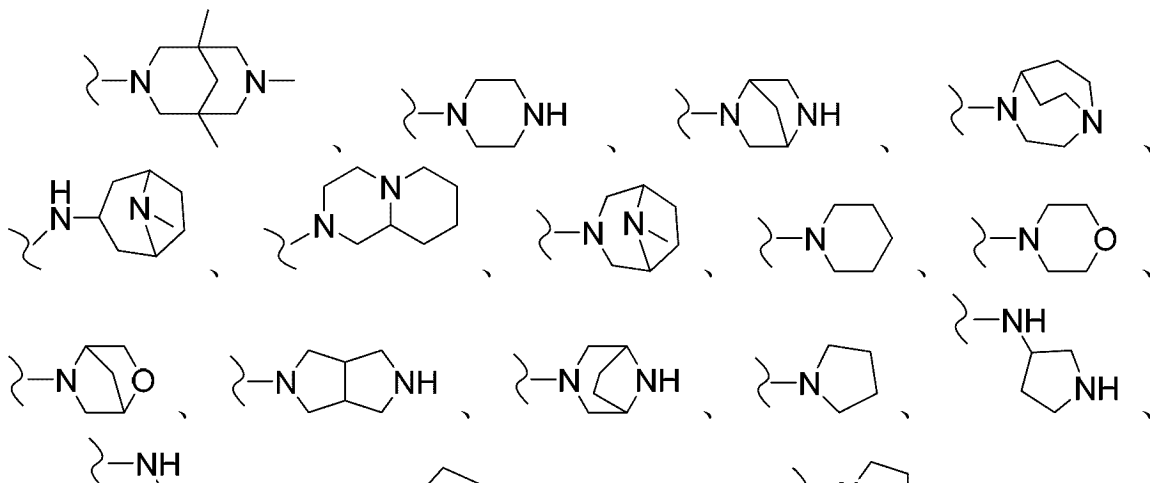
[0167] 对于式IB的化合物的每一个上述实施方式,一些实施方式是:1)R^{2a}是H,且R^{2b}和R^{2c}各自独立地是所述非H基团之一,2)R^{2b}是H,且R^{2a}和R^{2c}各自独立地是所述非H基团之一,3)R^{2c}是H,且R^{2a}和R^{2b}各自独立地是所述非H基团之一,4)R^{2a}和R^{2b}是H,且R^{2c}是所述非H基团之一,5)4)R^{2a}和R^{2c}是H,且R^{2b}是所述非H基团之一,6)4)R^{2b}和R^{2c}是H,且R^{2a}是所述非H基团之一,7)R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自独立地是所述非H基团之一。

[0168] 根据上述实施方式1),一个实施方式是其中R^{2a}是H;R^{2b}是C₁₋₃烷基、F或-OC₁₋₃烷基;R^{2c}是-OC₁₋₃烷基;且R^{2d}是H或F的化合物。根据上述实施方式1),一个实施方式是其中R^{2a}是H;R^{2b}是C₁₋₃烷基;R^{2c}是-OC₁₋₃烷基;且R^{2d}是H或F的化合物。根据上述实施方式1),一个实施方式是其中R^{2a}是H;R^{2b}是C₁₋₃烷基;R^{2c}是-OC₁₋₃烷基;且R^{2d}是F的化合物。根据上述实施方式1),一个实施方式是其中R^{2a}是H;R^{2b}是CH₃;R^{2c}是-OCH₃;且R^{2d}是F的化合物。根据上述实施方式1),一个实施方式是其中R^{2a}是H;R^{2b}是-OC₁₋₃烷基;R^{2c}是-OC₁₋₃烷基;且R^{2d}是H或F的化合物。根据上述实施方式1),一个实施方式是其中R^{2a}是H;R^{2b}是-OC₁₋₃烷基;R^{2c}是-OC₁₋₃烷基;且R^{2d}是F的化合物。根据上述实施方式1),一个实施方式是其中R^{2a}是H;R^{2b}是-OCH₃;R^{2c}是-OCH₃;且R^{2d}是F的化合物。

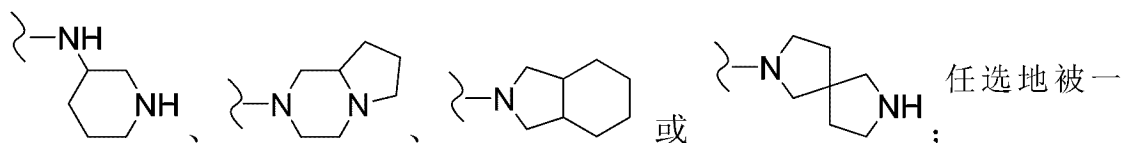
[0169] 根据上述实施方式7),一个实施方式是其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自独立地是CH₃、-OCH₃或F;且R^{2d}是H或F的化合物。根据上述实施方式7),一个实施方式是其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的两个是CH₃;R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的另一个是F;且R^{2d}是H或F的化合物。根据上述实施方式7),一个实施方式是其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的两个是CH₃;R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的另一个是-OCH₃;且R^{2d}是H或F的化合物。根据上述实施方式7),一个实施方式是其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的两个是-OCH₃;R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的另一个是F;且R^{2d}是H或F的化合物。根据上述实施方式7),一个实施方式是其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的两个是-OCH₃;R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的另一个是CH₃;且R^{2d}是H或F的化合物。根据上述实施方式7),一个实施方式是其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的一个CH₃;R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的一个-OCH₃;R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的一个F;且R^{2d}是H或F的化合物。

[0170] 另一个实施方式是式IB的化合物,其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的两个各自独立地是H、C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基、-OCF₃、卤素、-OCF₂H、-OCH₂F、-CF₃、-CN、-O(C(R^a)₂)_m-R^b或-(C(R^a)₂)_m-R^b;R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的一个:

[0171]

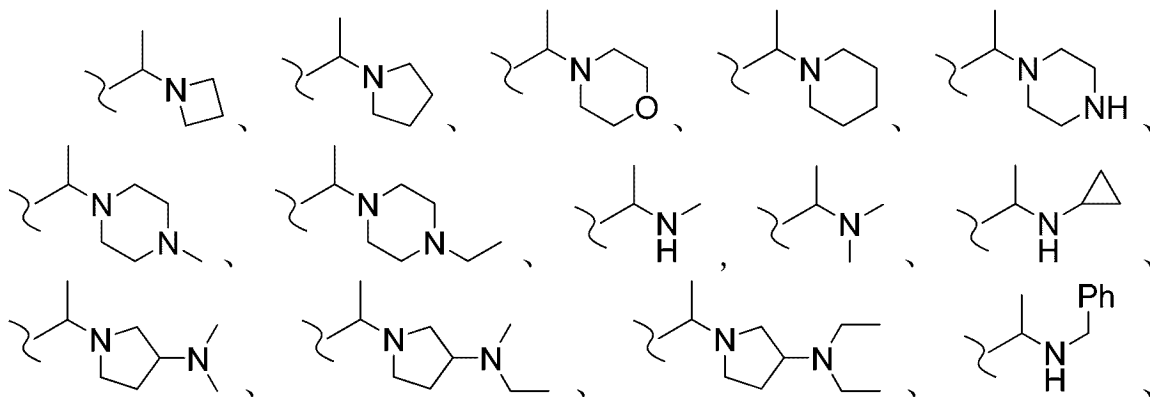


[0172]

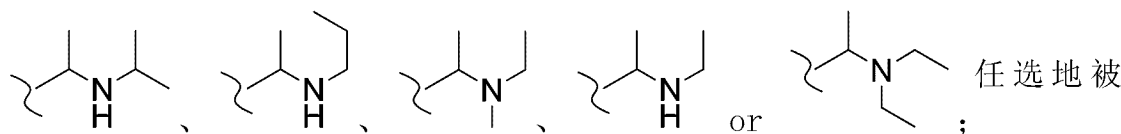


个或多个相同或不同的R^a和/或R^b基团所取代；且R^{2d}是H或F。另一个实施方式是式IB的化合物，其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的两个各自独立地是H、C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基、-OCF₃、卤素、-OCF₂H、-OCH₂F、-CF₃、-CN、-O(C(R^a)₂)_m-R^b或-(C(R^a)₂)_m-R^b；R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的一个为：

[0173]



[0174]

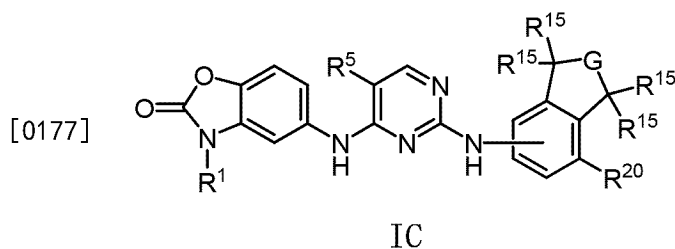


一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 基团所取代;且 R^{2d} 是H或F。

[0175] 另一个实施方式是式IB的化合物,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 中的两个各自独立地是H、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OCF_3$ 、卤素、 $-OCF_2H$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ 或 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$; R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 中的一个是水增溶基团;且 R^{2d} 是H或F。水增溶基团是指具有足够亲水性的基团,与不包含所述基团的类似化合物相比,该亲水性足以提高或增加包含它的化合物的水溶性。可通过(例如)包含如下基团来获得亲水性:在使用条件下离子化形成带电部分的官能团(例如,羧酸、磺酸及盐、磷酸及盐、胺等);包含永久电荷的基团(例如,季铵基团);和/或杂原子或杂原子基团。例如, $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$ 、 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 、 $-O-(CH_2)_mCH((CH_2)_mR^b)R^b$ 、 $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 和 $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$ 。更具体的例子包括: $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- R^b 、 $-S-C_{1-6}$ 亚烷基- R^b 、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- R^a (其中 R^a 是杂环基), $-N$

(R^a)-C₁₋₆亚烷基-R^b, -O-C₁₋₆亚烷基-CH((CH₂)₁₋₂R^b)R^b, -C(O)N(R^a)-C₁₋₆亚烷基-R^b和-N((C(R^a)₂)₁₋₃R^b)₂。更具体的例子包括:-O-C₁₋₄亚烷基-R^b, -S-C₁₋₄亚烷基-R^b, -O-C₁₋₄亚烷基-R^a(其中R^a是杂环基), -N(H)-C₁₋₄亚烷基-R^b, -O-C₁₋₄亚烷基-CH((CH₂)₁₋₂R^b)R^b, -C(O)N(H)-C₁₋₄亚烷基-R^b和-N((CH₂)₁₋₃R^b)₂。在另一具体例子中,根据以上给定的水增溶基团的化学式,该水增溶基团为氨基酸,其经由氨基酸的氮的化学键系连于所述分子。在一个更具体的例子中,水增溶基团为α-氨基酸或其衍生物,其经由α-氨基酸的氮连接于母体环,例如连接于环A和/或连接在Z¹或Z²,例如-N(H)C(R^a)₂-R^b,其中R^b为-CO₂R^a或-C(O)N(R^c)₂。在另一具体实施方式中,水增溶基团为吗啉基、哌啶基、N-C₁₋₆烃基哌啶基、哌嗪基、N-C₁₋₆烃基哌嗪基、吡咯烷基、N-C₁₋₆烃基吡咯烷基、二氮杂萘基、N-C₁₋₆烃基氮杂萘基、高哌嗪基、N-C₁₋₆烃基高哌嗪基、咪唑基等。在另一例子中,水增溶基团为经由亚烷基、烷叉基、次烷基连接基系连至母体分子的上述环之一。在一个更具体的实施方式中,水增溶基团为经由C₁₋₆亚烷基系连至母体分子的上述环之一,其中亚烷基碳中的一者或两者独立地被O、S或NH之一置换,但上述任何两个杂原子不在连接基中处于相邻位置。其它水增溶基团是熟知的,包括(举例而言)亲水基团,如被以下中的一者或多者取代的烃基或杂脂环基:胺、醇、羧酸、亚磷酸、亚砷、碳水化合物、糖醇、氨基酸、硫醇、多元醇、醚、硫醚和季胺盐。

[0176] 另一个实施方式是结构式IC的式I化合物:



[0178] 式中, R¹是H或R⁵⁰; R⁵是H、卤素、-CN、C₁₋₆烃基、硝基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-CO₂R^a或-C(O)R^a; R²⁰是H或C₁₋₆烃基; 每个R¹⁵独立地是H或C₁₋₆烃基, 或者两个R¹⁵在相同的碳上一起是氧代; 且G是O或NH。在另一实施方式中, R⁵是H、卤素、-CN、C₁₋₆烃基或硝基。在另一实施方式中, R⁵是H、卤素或C₁₋₆烃基。在另一实施方式中, R⁵是H、卤素或甲基。在另一实施方式中, R⁵是卤素或甲基。在又一实施方式中, R⁵是F或CH₃。在另一实施方式中, R⁵是CH₃。

[0179] 对于结构式I、IA、IB和IC的化合物的上述各实施方式而言, 有一实施方式, 其中R¹为H或R⁵⁰; R⁵⁰为-CH₂OP(O)(OR¹¹)₂; 且每个R¹¹每次出现时独立地为R^a或一价阳离子基团; 或两个R¹¹与它们连接的原子合起来形成4-8元环状磷酸酯基, 或两个R¹¹合起来表示二价阳离子基团。此外, 对于这些实施方式的每一者而言, 有更具体的实施方式, 其中每个R¹¹每次出现时独立地为H、叔丁基或药学上可接受的阳离子, 如H₃COCH₂CH₂N(CH₃)₃⁺、Na⁺、Li⁺或K⁺。

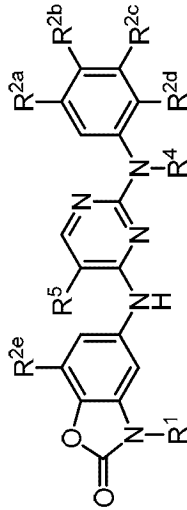
[0180] 如上所述, 如本领域中所熟知, 2,4-嘧啶二胺化合物和前药及其盐的形式可以为水合物、溶剂化物和N-氧化物。一个实施方式为式I化合物的药学上可接受的盐形式。可通过常规方式形成本发明的药学上可接受的盐, 如在盐不溶解的溶剂或介质或可在真空下通过冷冻干燥移除的溶剂(如水)中使游离碱形式的产物与一或多当量的适当的酸反应, 或者利用合适的离子交换树脂使现有盐的阴离子与另一种阴离子交换。本发明在其范围内包括2,4-嘧啶二胺化合物的溶剂化物及其盐和水合物, 例如水合甲酸盐。

[0181] 一个实施方式是选自表I和II的化合物或其立体异构体、互变异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。本文所述的许多化合物被制成母体、至少一种盐形式或母体和

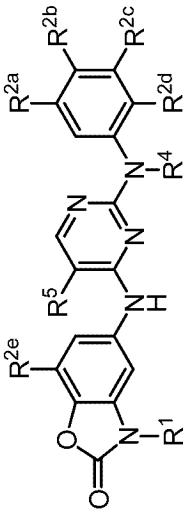
一种或多种盐两者的形式。所制成的一些具体的盐(参考其在表I-II中的名称)包括:精氨酸盐:化合物I-130;钙盐:化合物I-118;三甲醇氨基甲烷盐(Tris salt):化合物I-132;二钾盐:化合物I-136;甲酸盐:化合物I-1,I-8,I-16,I-67,I-84至I-87,I-157至I-166,I-196,I-197,I-207至I-209,II-4,II-5和II-23至II-25;二甲酸盐:化合物II-2和II-3;单三氟乙酸盐:化合物I-2至I-7,I-10,I-11;I-13至I-15,I-18,I-20至I-22,I-24,I-29,I-32,I-35至I-45,I-47至I-49,I-51,I-54至I-61,I-64至I-66,I-68,I-69,I-71至I-83,I-109至I-112,I-116,I-117,I-120至I-127,I-129,I-167,I-168,I-171至I-185,I-187至I-195,I-198至I-202,II-1,II-6,II-7和II-26至II-28;二三氟乙酸盐:化合物I-89,I-90,I-95,I-97,I-103,I-104,I-169,I-170,I-186和II-29至II-31;苯磺酸盐:化合物I-107,I-108,I-131和I-146;硫酸盐:化合物I-114和I-151;盐酸盐:化合物I-156;二钠盐:化合物I-115;甲磺酸盐:化合物I-106和I-137;扑酸盐:化合物I-135;和赖氨酸盐:化合物I-216。继续参考表I和II,显示为母体化合物的某些化合物制备成上述段落所述的一种或多种盐显示并在本文提供的表征细节内。

[0182] 如本领域的普通技术人员所理解,除本文具体描述的盐形式外,本结构式还包括其它的盐形式。类似地,本领域的普通技术人员将理解的是,本发明所公开的结构式涵盖溶剂化物,如水合物。

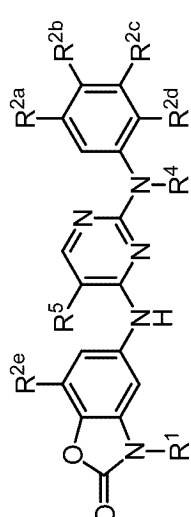
[0183]

表 I 									
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴	
I-1	H	H	F	H	CH ₃	CN	H	H	
I-2	H	H	H	H	C(O)NH ₂	H	H	H	
I-3	H	H	H	H	H	C(O)NH ₂	H	H	
I-4	H	H	Cl	H	H	H	H	H	
I-5	H	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-6	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-7	H	H	Cl	H	F	OCH ₃	F	H	
I-8	H	H	Cl	Cl	H	F	H	H	
I-9	H	H	Cl	H	CH ₃	CF ₃	H	H	
I-10	H	H	Cl	CH ₃	H	CH ₃	H	H	
I-11	H	H	Cl	H	C(O)NH ₂	H	H	H	

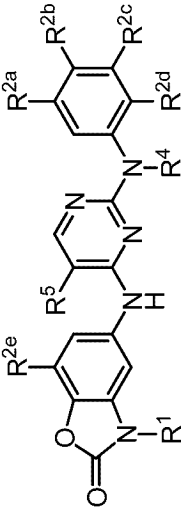
[0184]

表 I								
								
化合 物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-12	H	H	Cl	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-13	H	H	H	F	H	F	H	H
I-14	H	H	Cl	F	H	F	H	H
I-15	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H	H
I-16	H	H	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-17	H	H	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-18	H	H	HC≡C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-19	H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	F	H
I-20	H	H	F	H	H	OCH ₃	F	H
I-21	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	F	H
I-22	H	H	Br	H	H	OCH ₃	F	H
I-23	H	H	H	H	H	OCH ₃	F	H

[0185]

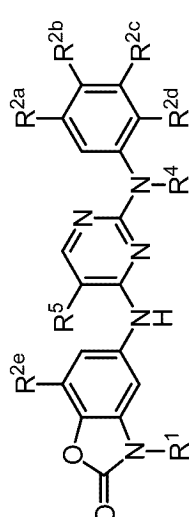
表 I 								
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-24	H	H	CH ₃	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H
I-25	H	H	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H
I-26	H	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃
I-27	H	H	CH ₃	H	Br	OCH ₃	F	H
I-28	H	H	CH ₃	H	Br	H	F	H
I-29	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	F	H
I-30	H	H	CH ₃	H	CH ₂ C(O)H	H	H	H
I-31	H	H	CH ₃	H	H	C≡CH	H	H
I-32	H	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-33	H	H	Cl	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-34	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	NH ₂	H	H
I-35	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H

[0186]

表 I 								
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-36	H	H	Cl	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-37	H	H	F	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-38	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-39	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	H
I-40	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-41	H	H	NO ₂	H	H	H	H	H
I-42	H	H	NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-43	H	H	NO ₂	H	F	OCH ₃	F	H
I-44	H	H	NO ₂	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-45	H	H	NO ₂	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-46	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-47	H	H	NO ₂	OCH ₃	H	CF ₃	H	H

[0187]

表 I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-48	H	H	CO ₂ CH ₃	H	F	OCH ₃	F	H
I-49	H	H	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-50	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	F	H
I-51	H	H	Cl	H	OCH ₃	OCH ₃	F	H
I-52	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-53	H	H	CH ₃	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-54	H	H	CO ₂ CH ₃	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-55	H	H	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-56	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-57	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-58	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-59	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H

[0188]

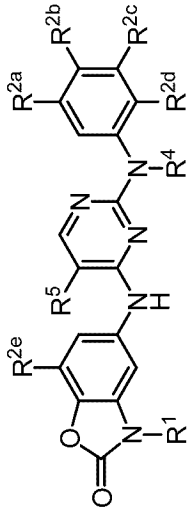
表 I									
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴	
I-60	H	H	NO ₂	H	C(O)NH ₂	H	H	H	
I-61	H	H	F	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H	
I-62	H	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H	
I-63	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-64	H	H	CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	
I-65	H	H	CH ₃	H	H	CH=CH ₂	H	H	
I-66	H	H	Cl	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H	
I-67	H	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	F	H	
I-68	H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	F	H	
I-69	H	H	Cl	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	
I-70	H	H	F	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	
I-71	H	H	Cl	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	F	H	

[0189]

化合 物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-72	H	H	CH ₃	H	H	CN	F	H
I-73	H	H	Cl	H	H	CN	F	H
I-74	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-75	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	F	H
I-76	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	F	H
I-77	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-78	H	H	Cl	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-79	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-80	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-81	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-82	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-83	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H

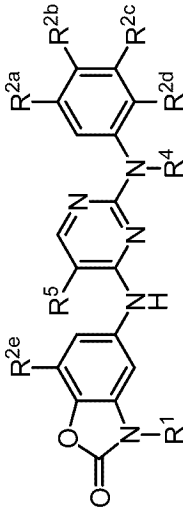
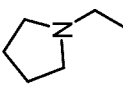
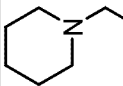
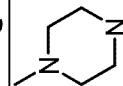
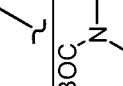
[0190]

表 I

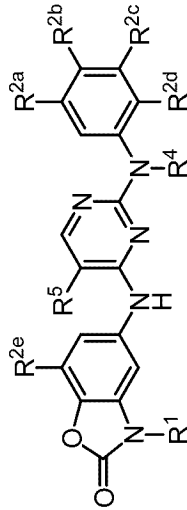
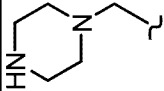
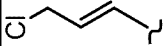
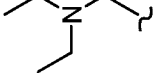
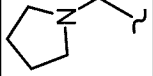


化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-84	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
I-85	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	H	H
I-86	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
I-87	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	H	H
I-88	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-89	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-90	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

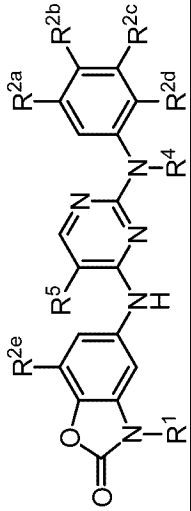
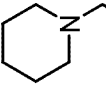
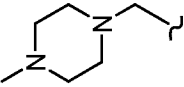
[0191]

表 I 									
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴	
I-91	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-92	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-93	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-94	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	

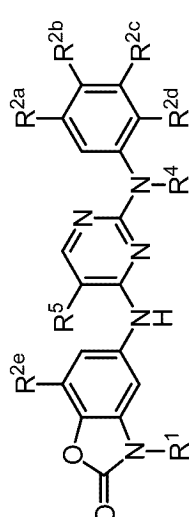
[0192]

表 I 									
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴	
I-95	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-96	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-97	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-98	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	

[0193]

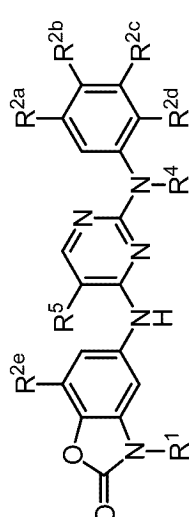
表 I 									
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴	
I-99	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-100	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-101	H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	F	H	
I-102	H	H	CH ₃	H	OC(CD ₃) ₃	OC(CD ₃) ₃	F	H	
I-103	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	
I-104	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	
I-105	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H	
I-106	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H	

[0194]

表 I 								
化合物	R¹	R²ᵉ	R⁵	R²ᵃ	R²ᵇ	R²ᶜ	R²ᵈ	R⁴
I-107	H	H	CH₃	OCH₃	F	CH₃	H	H
I-108	H	H	CH₃	OCH₃	CH₃	CH₃	H	H
I-109	H	CH₃	CH₃	OCH₃	CH₃	CH₃	H	H
I-110	H	CH₃	F	OCH₃	CH₃	CH₃	H	H
I-111	H	F	CH₃	OCH₃	CH₃	CH₃	H	H
I-112	H	F	F	OCH₃	CH₃	CH₃	H	H
I-113	H	H	CH₃	OCH₃	CH₃	CH₃	H	H
I-114	H	H	CH₃	OCH₃	F	CH₃	H	H
I-115	CH₂OP(O)(ONa)₂	H	CH₃	OCH₃	CH₃	CH₃	H	H
I-116	H	H	CH₃	OH	F	CH₃	H	H
I-117	H	H	CH₃	OH	CH₃	CH₃	H	H
I-118	CH₂OP(O)(OH)₂	H	CH₃	OCH₃	F	CH₃	H	H

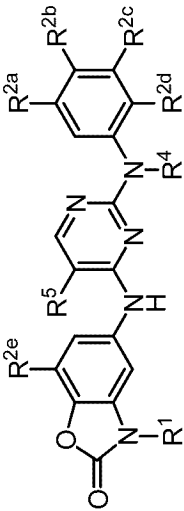
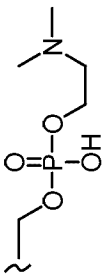
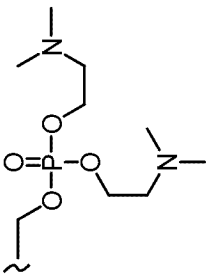
[0195]

表 I

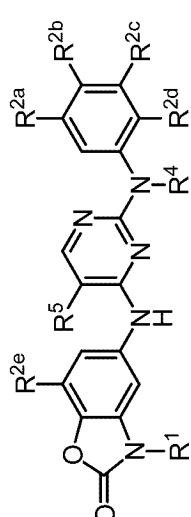


化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-119	H	H	F	OCH ₃	H	H	F	H
I-120	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	F	H	H
I-121	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	F	H	H
I-122	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	F	H
I-123	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	H	F	H
I-124	H	H	CH ₃	OCH ₃	Cl	CH ₃	H	H
I-125	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-126	NCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-127	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-128	H	H	CH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
I-129	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-130	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

[0196]

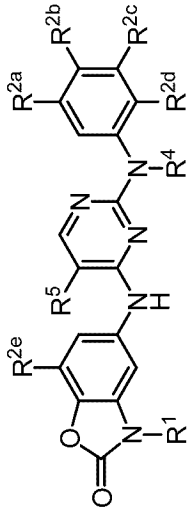
表 I								
								
化合 物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-131	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-132	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-133		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-134		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-135	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-136	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-137	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-138	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
I-139	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃

[0197]

表 I 									
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴	
I-140	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	CH ₃	H	H	
I-141	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₂ Ph	CH ₃	H	H	
I-142	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	
I-143	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH ₃	CH ₃	H	H	
I-144	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	
I-145	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	H	H	
I-146	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H	
I-147	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	H	H	
I-148	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	
I-149	H	H	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	H	H	
I-150	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ -t-Bu	CH ₃	H	H	
I-151	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H	

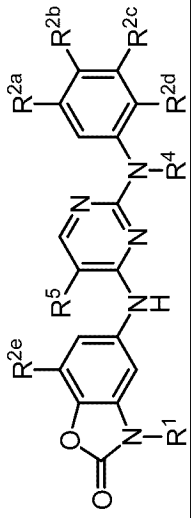
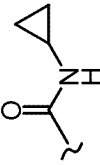
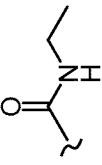
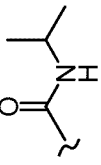
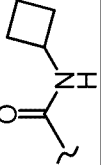
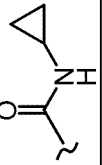
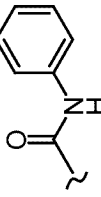
[0198]

表 I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-152	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	H	H
I-153	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃	H	H
I-154	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₂ OH	H	H
I-155	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ H	H	H
I-156	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-157	H	H	F	H	C(O)CH ₃	H	H	H
I-158	H	H	F	H		H	H	H
I-159	H	H	F	H		H	H	H
I-160	H	H	F	H		H	H	H

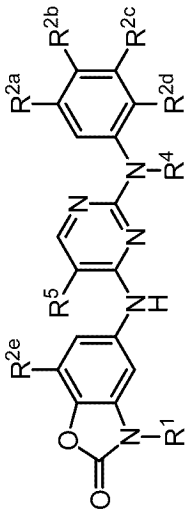
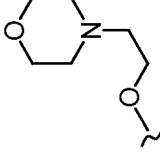
[0199]

表 I								
								
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-161	H	H	F	H		H	H	H
I-162	H	H	F	H		H	H	H
I-163	H	H	F	H		H	H	H
I-164	H	H	F	H		OCH ₃	H	H
I-165	H	H	F	H		CF ₃	H	H
I-166	H	H	F	H		CF ₃	H	H
I-167	H	H	F	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H

[0200]

化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-168	H	H	F	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
I-169	H	H	F	F	H		H	H
I-170	H	H	F	F	H		H	H
I-171	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
I-172	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
I-173	H	CH ₃	F	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
I-174	H	F	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
I-175	H	H	F	CH ₃	H	OCD ₃	H	H
I-176	H	CH ₃	F	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-177	H	CH ₃	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	H
I-178	H	CH ₃	F	H	OCH ₃	CH ₃	H	H
I-179	H	F	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	H

[0201]

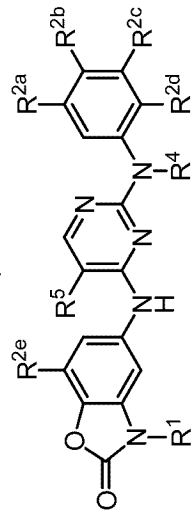
表 I 									
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴	
I-180	H	F	F	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	
I-181	H	H	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H	
I-182	H	H	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	
I-183	H	CH ₃	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	
I-184	H	F	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	
I-185	H	H	F	Cl	OCH ₃	OCH ₃	H	H	
I-186	H	H	F	CH ₃		CH ₃	H	H	
I-187	H	F	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H	
I-188	H	F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	
I-189	H	F	F	CH ₃	F	CH ₃	H	H	

[0202]

表 I									
化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴	
I-190	H	CH ₃	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H	
I-191	H	F	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H	
I-192	H	CH ₃	F	H	F	OCH ₃	F	H	
I-193	H	F	F	H	F	OCH ₃	F	H	
I-194	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H	
I-195	H	H	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H	
I-196	H	H	F	H	OCH ₃	H	H	H	
I-197	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₂ H	H	H	
I-198	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₂ H	H	H	
I-199	H	H	F	OCH ₃	H	CH ₂ F	H	H	
I-200	H	H	F	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	
I-201	H	H	F	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H	

[0203]

表 I



化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-202	H	H	F	H	CH ₃	H	H	H
I-203	H	H	F	H	CH ₃	吡啶-4-基	H	H
I-204	H	H	F	H	CH ₃	吡啶-3-基	H	H
I-205	H	H	F	H	F	吡啶-4-基	H	H
I-206	H	H	F	H	F	吡啶-3-基	H	H
I-207	H	H	F	OCH ₃	吡啶-4-基	H	H	H
I-208	H	H	F	H	OCH ₃	吡啶-4-基	H	H
I-209	H	H	F	H	OCH ₃	吡啶-3-基	H	H
I-210	H	H	F	H	H	CH(OH)CF ₃	H	H
I-211	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-212	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₃	H	H

[0204]

化合物	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-213	H	H	F	H	OCH ₃		H	H
I-214	H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-215	H	H	F	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-216	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-217	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-218	H	H	CH ₃	H	F	OCH ₂ CH ₃	F	H
I-219	H	H	CH ₃	H	F	OCH(CH ₃) ₂	F	H
I-220	H	H	CH ₃	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H
I-221	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-222	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-223	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H

[0206]

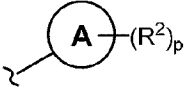
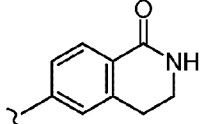
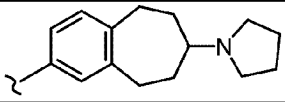
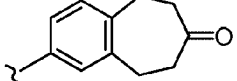
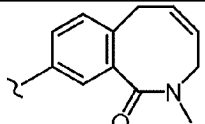
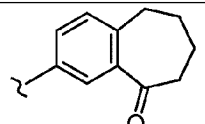
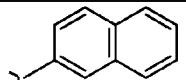
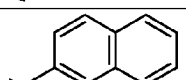
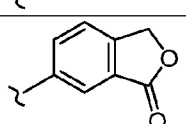
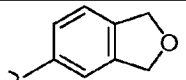
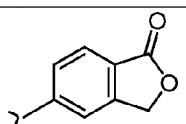
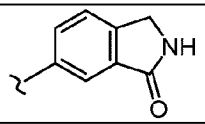
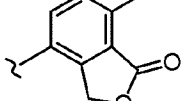
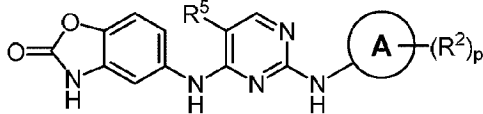
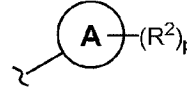
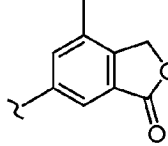
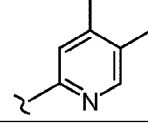
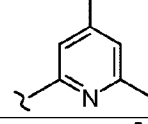
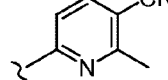
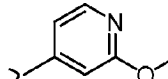
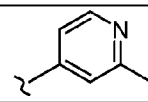
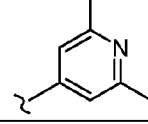
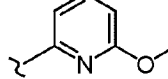
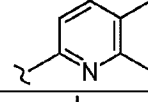
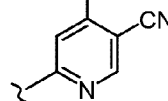
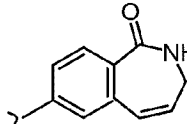
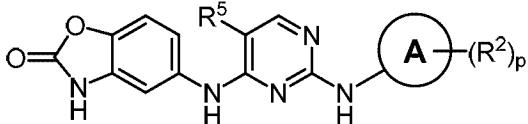
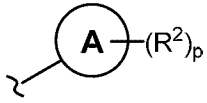
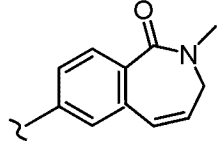
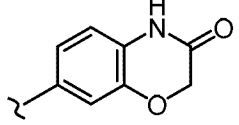
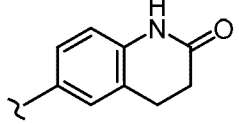
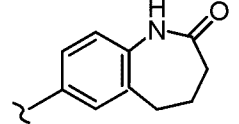
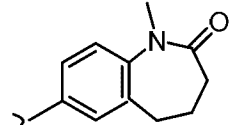
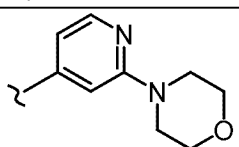
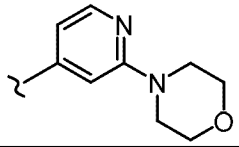
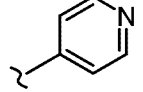
表 II		
		
化合物	R ⁵	
II-1	F	
II-2	F	
II-3	F	
II-4	F	
II-5	F	
II-6	NO ₂	
II-7	CO ₂ CH ₃	
II-8	CH ₃	
II-9	CH ₃	
II-10	CH ₃	
II-11	CH ₃	
II-12	CH ₃	

表 II		
		
化合物	R ⁵	
II-13	CH ₃	
II-14	CH ₃	
II-15	CH ₃	
II-16	CH ₃	
II-17	CH ₃	
II-18	CH ₃	
II-19	CH ₃	
II-20	CH ₃	
II-21	CH ₃	
II-22	CH ₃	
II-23	F	

[0207]

表 II		
		
化合物	R^5	
II-24	F	
II-25	F	
II-26	F	
II-27	F	
II-28	F	
II-29	CH_3	
II-30	F	
II-31	CH_3	

[0208] 前药

[0209] 本领域的技术人员应理解,本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物可包含可用前基团掩蔽以形成前药的官能团。这种前药在转化成其活性药物之前通常(但并不一定)不具有药理活性。事实上,本发明所述的许多2,4-嘧啶二胺化合物包含在使用条件下可水解或可以其它方式裂解的前部分。例如,当酯基接触胃的酸性条件时通常经历酸催化的水解而产生母体羧酸,或者当接触肠道或血液的碱性条件时经历碱催化的水解。因此,当受试者通过口服施用,包含酯部分的2,4-嘧啶二胺化合物可视为其相应羧酸的前药,而无论该酯形式是否具有药理活性。

[0210] 前基团的代谢机制并不重要,例如,如上所述可在胃的酸性条件下水解代谢,和/

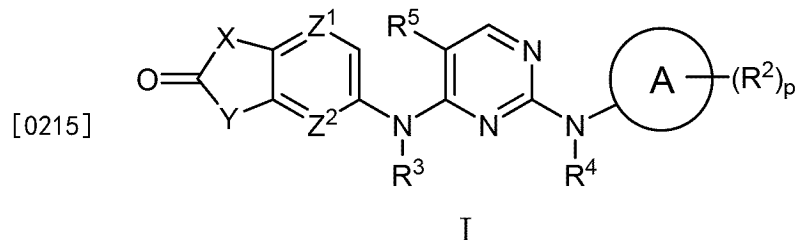
或被消化道和/或体内组织或器官中存在的酶代谢。事实上,可选择前基团以在体内的特定部位进行代谢。例如,许多酯在见于胃中的酸性条件下裂解。设计成在胃中化学裂解成活性2,4-嘧啶二胺的前药可采用包含这种酯的前基团。作为另外的选择,可将前基团设计成在酶(如酯酶、酰胺酶、脂酶和磷酸酶,包括ATP酶和激酶等)的存在下代谢。包含能在体内代谢的键的前基团是熟知的,包括例如(但不限于)醚、硫醚、甲硅烷基醚、甲硅烷基硫醚、酯、硫酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯、脲、硫脲和甲酰胺。在某些情况下,可以选择被氧化酶(如肝脏的细胞色素P₄₅₀)氧化成可代谢基团的“前体”基团。

[0211] 在前药中,可以用前基团掩蔽任何有效的官能部分以产生前药。可用前基团掩蔽以纳入前部分中的2,4-嘧啶二胺化合物内的官能团包括但不限于胺(伯胺和仲胺)、羟基、硫烷基(巯基)和羧基。适合掩蔽活性2,4-嘧啶二胺化合物中的官能团以产生前药的许多前基团以及所得到的前部分是本领域中熟知的。例如,可将羟基官能团掩蔽成磺酸酯或碳酸酯前部分,这些前部分可在体内水解以提供羟基。可将氨基官能团掩蔽成酰胺、氨基甲酸酯、亚胺、脲、苯膦基(phosphoryl)、磷酰基或亚磷酰基前部分,这些前部分可在体内水解以提供氨基。可将羧基掩蔽成酯(包括甲硅烷基酯和硫酯)、酰胺或酰肼前部分,这些前部分可在体内水解以提供羧基。合适前基团的其它具体例子及各自的前部分对本领域的技术人员而言是显而易见的。所有这些前基团可以单独或组合的方式包含在前药中。

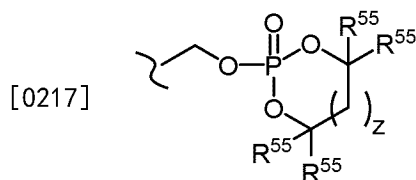
[0212] 在2,4-嘧啶二胺化合物及使用这些化合物的方法的一些实施方式中,前基团可连接至任何可得的伯胺或仲胺,包括例如2,4-嘧啶二胺的N2氮原子、2,4-嘧啶二胺的N4氮原子和/或2,4-嘧啶二胺上的取代基中所含的伯或仲氮原子。

[0213] 如上所述,前基团的种类不是关键的,只要其可在所需的使用条件(例如见于胃中的酸性条件)下代谢和/或被体内存在的酶代谢,从而产生生物活性基团,例如本文所述的2,4-嘧啶二胺。因此,技术人员将理解,前基团可包括几乎任何已知或以后发现的羟基、氨基或硫醇保护基。合适保护基的非限制性例子可见于例如Protective Groups in Organic Synthesis, Greene&Wuts, 第2版, John Wiley&Sons, New York, 1991(特别是第10-142页(醇),第277-308页(硫醇)和第309-405页(胺),其公开内容以引用的方式并入本文,在本文中称为“Green&Wuts”)。

[0214] 在公开的示例性化合物中采用的特别有用的前基团有-CH₂OP(OH)₂以及酯、混酸酯及其盐。在一些实施方式中,-CH₂OP(OH)₂前基团经由母体分子的环或非环氮原子连接。可以有不止一个这种前基团。因此,一个实施方式为式I化合物,

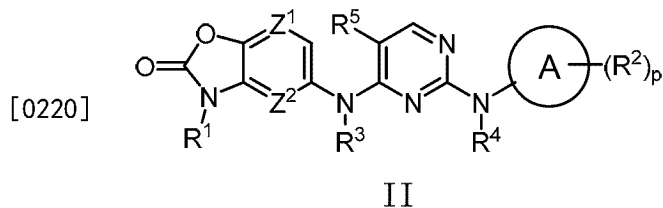


[0216] 或其溶剂化物,其中A、X、Y、Z¹、Z²、R²、R³、R⁴、R⁵和p如以上本文中所述,且R¹(当存在时)、R³和R⁴中的至少一者为R⁵⁰;其中R⁵⁰为-CH₂OP(O)(OR¹¹)₂;每个R¹¹每次出现时独立地为H、C₁₋₆烷基或一价阳离子基团,或两个R¹¹与它们连接的原子合起来形成4-8元环状磷酸酯基



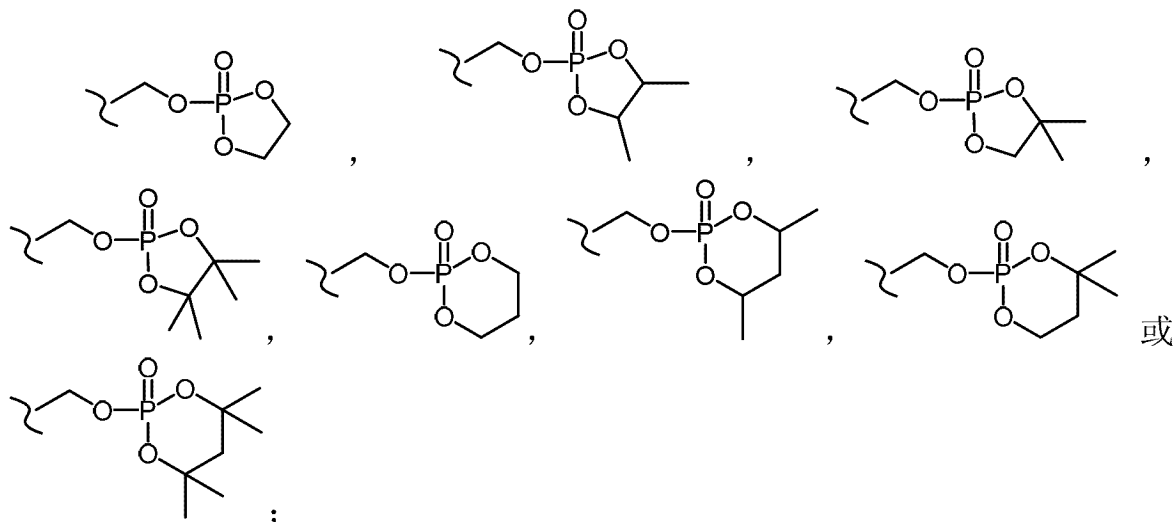
[0218] 其中每个 R^{55} 每次出现时独立地为H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的3-8元杂脂环基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{7-20} 芳基烷基、任选取代的5-14元杂芳基或任选取代的6-15元杂芳基烷基； z 为0、1、2或3；或两个 R^{11} 合起来表示二价有机或无机阳离子基团，其中示例性无机二价阳离子基团包括选自 Ba^{2+} 、 Bi^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Sr^{2+} 和 Zn^{2+} 的那些。

[0219] 另一实施方式是式II的化合物



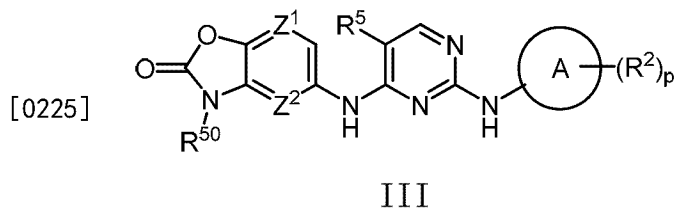
[0221] 或其溶剂化物，其中A、 Z^1 、 Z^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 p 如以上本文中所述，且 R^1 、 R^3 和 R^4 中的至少一者为 R^{50} ；其中 R^{50} 为 $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ ；每个 R^{11} 每次出现时独立地为H、 C_{1-6} 烷基或一价阳离子基团，或两个 R^{11} 与它们连接的原子合起来形成5或6元环状磷酸酯基，其中 $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ 为

[0222]



[0223] 或两个 R^{11} 合起来表示药学上可接受的二价阳离子基团，例如包括选自 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 和 Zn^{2+} 的那些。

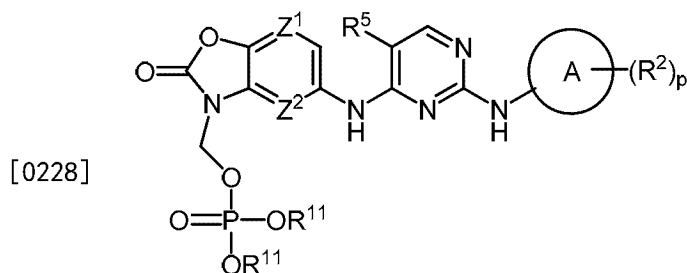
[0224] 另一实施方式是式III的化合物



[0226] 或其溶剂化物，其中A、 Z^1 、 Z^2 、 R^2 、 R^5 和 p 如以上本文中所述，且 R^{50} 为 $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ ；每个 R^{11} 每次出现时独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 Li^+ 、 K^+ 、 $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$ 、 Na^+ 或 NH_4^+ ；或两

个 R^{11} 合起来表示选自 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 和 Zn^{2+} 的二价阳离子基团。

[0227] 另一实施方式为式V的化合物

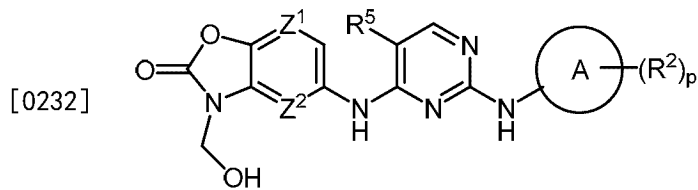


IV

[0229] 或其溶剂化物,其中A、 Z^1 、 Z^2 、 R^2 、 R^5 和p如以上本文中所述,且每个 R^{11} 每次出现时独立地为H、叔丁基、 Li^+ 、 $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$ 、 K^+ 、 Na^+ 或 NH_4^+ ;或两个 R^{11} 合起来表示选自 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 和 Zn^{2+} 的二价阳离子基团。

[0230] 对于关于式I,II,III和IV的上文四个段落中描述的前药实施方式中的每一个,关于式I,IA,IB和IC的每个实施方式均适用。也就是说,对于相对于式I,IA,IB和IC的每一个实施方式,有另一实施方式,其中上文四个段落描述的具体的前药实施方式均适用。

[0231] 虽然不愿受任何特定操作理论的约束,但据信前基团 $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ (例如根据式IV)经由以下所示相应的羟甲胺中间体代谢成活性化合物:



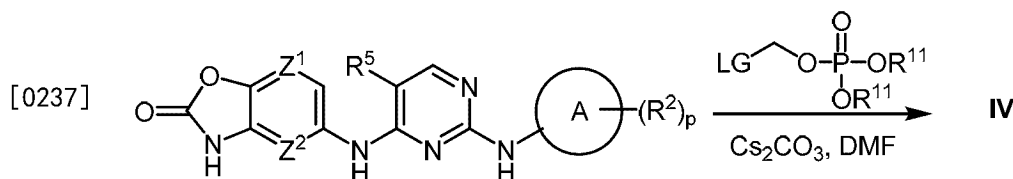
[0233] 尽管这种羟甲胺化合物在受控条件下是可分离的,但已知其在生理条件和多种pH范围下不稳定,它们在所述生理条件和pH范围下在体内水解产生 甲醛和活性药物。基于这一观察,本发明的化合物包含羟甲基前基团,其可例如通过胃的酸性条件和/或通过消化道或身体的其它器官和/或组织或体液中存在的酶而在体内代谢,从而产生活性药物2,4-嘧啶二胺。

[0234] 此外,预期这些羟甲胺的氨基和巯基类似物在生理条件下同样不稳定,并且也会在体内水解成活性2,4-嘧啶二胺药物。因此,本发明的化合物包括这些相应的伯氨基和巯基化合物。此外,本发明包括其中伯氨基、巯基和羟基被“保护”基掩蔽的化合物,这些“保护”基在使用的生理条件下移除,产生相应的羟甲基、巯甲基和氨甲基化合物,即,通过这些“保护基”,由这些化合物可同样得到合适的前药。

[0235] 可采用生物化学测定证实任何特定前基团对于所需施用模式的适用性。例如,如果通过注射将前药施用至特定的组织或器官,且该组织或器官中表达的各种酶的种类是已知的,则可在生物化学测定中用分离的酶测试特定前药的代谢。作为另外的选择,可用组织和/或器官萃取物测试特定前药代谢成活性2,4-嘧啶二胺化合物的情况。当靶组织或器官中表达的酶的种类未知或在不便得到分离酶的情况下,采用组织和/或器官萃取物可以是特别方便的。技术人员采用这种体外试验可易于选择具有适于特定应用的代谢特性(如动力学)的前基团。也可以在动物模型中体外测试合适代谢的特定前药。

[0236] 可按照例如下面针对式IV化合物所述的方式合成携带 $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ 前基团的

本发明化合物。



[0238] 通常,可用适当的磷酸酯试剂使噁唑烷酮环的NH上的质子选择性地烷基化,其中LG为合适的离去基团,以形成本发明的化合物,此例中为式IV化合物。关于如何制备本文所述的式-CH₂OP(O)(OR¹¹)₂的前基团的进一步描述在标题为“嘧啶二胺前药及其应用(Pyrimidinediamine Prodrugs and their Uses)”的美国专利7,449,458中有具体的教导,该专利的公开内容以全文引用的方式并入本文。

[0239] 本领域的普通技术人员将理解,本发明的化合物可表现出互变异构、构象异构、几何异构和/或光学异构现象。例如,本发明化合物和前药可包含一个或多个手性中心和/或双键,因此可存在立体异构体,如双键异构体(如几何异构体)、对映体、非对映体及其混合物,如外消旋混合物。作为另一例子,本发明的化合物的存在形式可以为若干互变异构体形式,包括烯醇式、酮式及其混合物。由于说明书和权利要求中的各种化合物名称、结构式和化合物式仅代表可能的互变异构体、构象异构体、光学异构体或几何异构体形式中的一种,因此应理解,本发明涵盖本文所述化合物的任何互变异构体、构象异构体、光学异构体和/或几何异构体形式,以及这些各种不同异构体形式的混合物。在例如围绕2,4-嘧啶二胺核心结构的旋转受限的情况下,阻转异构体也是可能的,也特别地包括在本发明的化合物中。本发明所涵盖的化合物(异构形式例外)应当是化学稳定和可分离的。

[0240] 如本领域的普通技术人员所理解,某些原子以不止一种同位素的形式存在。例如,氢以氕(¹H)、氘(²H)和氚(³H)形式存在,天然存在的碳有三种不同的同位素:¹²C、¹³C和¹⁴C。因此,本发明所公开的化学式包括具有某些元素(包括氢和碳)的一种或多种同位素形式的化合物。本领域普通技术人员将理解在本文所述化合物的任何位置的任何原子可以被同位素富集,被至少一个同位素标记,或其组合,同位素可以是目前已知的或者将来发现的任何同位素。同位素的具体例子包括:碳、氢、氮、氧、磷、卤素(例如氯、氟、溴和碘)的同位素,及其组合。在本发明的一个实施方式中,以同位素富集的形式提供本发明所公开的化合物。在特定的例子中,式I化合物富集氘(相对于氕)。在一个实施方式中,环A上漂浮的一个或多个基团是氘而非H。在另一实施方式中,R⁵的烷基具有氘而非H。氘的天然丰度为约0.015%。因此,自然界每存在大约6,500个氢原子,就存在一个氘原子。本文所公开的是在一个或多个位置富含氘的化合物。因此,本发明的含氘化合物在一个或多个位置(视情况而定)具有丰度大于0.015%的氘。

[0241] 在一个实施方式中,式(I)化合物在指定为具有氘的位置处具有的最小同位素富集系数是,在化合物中指定为氘的每个原子处为至少2000(含30%的氘)或至少3000(含45%的氘)。

[0242] 在其它实施方式中,式(I)化合物的各指定氘原子具有如下的同位素富集系数:至少3500(在每个指定氘原子处含52.5%氘)、至少4000(含60%氘)、至少4500(含67.5%氘)、至少5000(含75%氘)、至少5500(含82.5%氘)、至少6000(含90%氘)、至少6333.3(含95%氘)、至少6466.7(含97%氘)、至少6600(含99%氘)或至少6633.3(含99.5%氘)。

[0243] 药物组合物

[0244] 另一实施方式为药物组合物,其包含上述任一实施方式中所述的化合物。可通过常规的混合、溶解、造粒、制糖衣、磨细、乳化、胶囊包封、封闭或冻干方法来制备本文所述的药物组合物。可利用一种或多种生理上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或有助于将活性化合物处理成可药用的制剂的助剂,以常规方式配制这些组合物。

[0245] 可将2,4-嘧啶二胺化合物本身配制到药物组合物中,或者以本文所述的水合物、溶剂化物、N-氧化物或药学上可接受的盐的形式配制到药物组合物中。通常,这种盐比相应的游离酸和碱易溶于水溶液,但也可能形成溶解度低于相应的游离酸和碱的盐。

[0246] 一个实施方式为药物制剂,其包含本文所述的式I化合物或其前药和至少一种药学上可接受的赋形剂、稀释剂、防腐剂、稳定剂或它们的混合物。

[0247] 可以多种剂型和剂量提供这些化合物。这些化合物可以提供为药学上可接受的形式,包括可将化合物本身配制到药物组合物中,或以本文所述的水合物、溶剂化物、N-氧化物或药学上可接受的盐的形式配制到药物组合物中。通常,这种盐比相应的游离酸和碱易溶于水溶液,但也可能形成溶解度低于相应的游离酸和碱的盐。应理解,在制剂的讨论中提到化合物、2,4-嘧啶二胺化合物或“活性”还旨在包括(在本领域的技术人员认为适当的情况下)2,4-嘧啶二胺化合物的前药的制剂。

[0248] 在一个实施方式中,如前所述,以药学上可接受的无毒盐的形式提供这些化合物。本文所述化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,如由下列酸形成的盐:盐酸、富马酸、对甲苯磺酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。胺基团的盐还可以包括季铵盐,其中氨基氮原子携带合适的有机基团,如烷基、烯基、炔基或取代的烷基部分。此外,当本发明化合物携带酸性部分时,其合适的药学上可接受的盐可包括金属盐,如碱金属盐,例如钠盐或钾盐;以及碱土金属盐,例如钙盐或镁盐。

[0249] 用于施用2,4-嘧啶二胺化合物的药物组合物可方便地呈剂量单位形式,并可通过药学领域中熟知的任何方法来制备。例如,可将活性成分与液体载体、细碎的固体载体或这两者均匀且紧密地混合,然后在必要时将产物成形为所需的制剂,从而制备药物组合物。在药物组合物中,活性目标化合物的含量足以产生所需疗效。

[0250] 2,4-嘧啶二胺化合物可通过口服、胃肠外(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射、或植入)、通过吸入喷雾、经鼻、阴道、直肠、舌下、尿道(例如尿道栓剂)或局部给药途径(例如,凝胶、油膏剂、霜膏、气溶胶等)施用,可单独或组合配制成含有适合各种施用途径的常规无毒药学上可接受的载体、佐剂、赋形剂和媒介物的合适剂量单位制剂。除了能治疗诸如小鼠、大鼠、马、牛、绵羊、狗、猫和猴之类的温血动物外,本发明的化合物可有效地用于人类。

[0251] 可经由任何可接受的施用模式或起类似功效的药剂来进行以纯的形式或以适当的药物组合物形式施用本文所述化合物或其药学上可接受的盐。因此,施用方式例如可以是口服、经鼻、胃肠外(例如,静脉内、肌肉内或皮下)、局部、经皮、阴道内、膀胱内、脑池内或经直肠,施用形式为固体、半固体、冻干粉或液体剂型,例如片剂、栓剂、丸剂、软弹性胶囊和硬明胶胶囊、粉末、溶液剂、混悬剂或气溶胶等,优选呈适于简单施用精确计量的单位剂型。

[0252] 对于局部施用,可将JAK选择性化合物或前药配制成本领域所熟知的溶液剂、凝

胶、油膏剂、霜膏、混悬剂等。这种制剂可包括在贴剂或其它透皮递送系统或制剂中,例如具有专门设计用于帮助运送化合物穿过皮肤进入身体组织的成分的制剂。

[0253] 全身性制剂包括为注射施用(例如,皮下、静脉内、肌肉内、鞘内或腹膜内注射)而设计的制剂,以及为透皮、透粘膜、口服或肺部施用而设计的制剂。

[0254] 适用的可注射制剂包括水性或油性媒介物中的活性化合物的无菌混悬剂、溶液剂或乳剂。这些组合物还可以含有配制剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。注射用制剂可以单位剂型(例如在安瓿或多剂量容器中)的形式存在,并可含有添加的防腐剂。

[0255] 作为另外的选择,可以粉末形式提供可注射的制剂,以便在使用前通过合适的媒介物重构,所述媒介物包括但不限于无热原的无菌水、缓冲剂和葡萄糖溶液。为此,可通过任何本领域已知的技术(如冻干)来干燥活性化合物并在使用前进行重构。

[0256] 对于透粘膜施用,在制剂中使用适合要透过的屏障的渗透剂。这种渗透剂是本领域已知的。

[0257] 对于口服施用,药物组合物可采取例如为锭剂、片剂或胶囊的形式,这些形式可通过常规的方法进行制备,使用药学上可接受的赋形剂,如粘合剂(例如,预胶化玉米淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填料(例如,乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石粉或二氧化硅);崩解剂(例如,马铃薯淀粉或羟乙酸淀粉钠);或润湿剂(例如,月桂基硫酸钠)。片剂可以通过用本领域熟知的方法使用例如糖、薄膜或肠溶衣进行包衣。另外,适合口服使用形式的含2,4-取代的嘧啶二胺作为活性成分或其前药的药物组合物还可以包括例如药片、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬胶囊或软胶囊或糖浆或酏剂。可按照本领域已知的任何制备药物组合物的方法来制备口服使用的组合物,并且这种组合物可含有包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂在内的一种或多种药剂,以提供药学上美观且可口的制剂。片剂含有与适合制造片剂的药学上可接受的无毒赋形剂混合的活性成分(包括药物和/或前药)。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂(例如,玉米淀粉或藻酸);粘合剂(例如,淀粉、明胶或阿拉伯树胶);以及润滑剂(例如,硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉)。片剂可以是未包衣的,或者可通过已知的技术进行包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在较长时间内提供缓释作用。例如,可采用延时材料,如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。也可以通过美国专利4,256,108;No.4,166,452;和No.4,265,874中所述的技术对其进行包衣,以形成用于控释的渗透治疗片剂。本文所述的药物组合物的形式也可以为水包油乳液。

[0258] 用于口服施用的液体制剂可采用例如酏剂、溶液剂、糖浆或混悬剂的形式,或者其可以呈干燥产物的形式,在使用前与水及其它合适的媒介物组合。这种液体制剂可以通过常规的方法制备,使用药学上可接受的添加剂,如悬浮剂(例如,山梨醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯树胶);非水媒介物(例如,杏仁油、油性脂、乙醇、cremophore™或分馏的植物油);和防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。根据需要,制剂还可以含有缓冲盐、防腐剂、调味剂、着色剂和甜味剂。

[0259] 众所周知,可适当配制口服施用的制剂,以实现活性化合物的控释。

[0260] 对于口颊施用,组合物可采用以常规方式配制的片剂或锭剂形式。

[0261] 对于经鼻施用或通过吸入或吹入施用,可利用合适的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、碳氟化合物、二氧化碳或其它合适的气体)将活性化合物或

前药以干粉的形式(单独,或作为混合物,例如与乳糖的干掺混物,或者作为混合组分颗粒,例如与磷脂混合,例如磷脂酰胆碱)从干粉吸入器,或者作为气溶胶喷雾剂从加压袋或喷雾器中方便地进行递送。就加压气溶胶而言,可通过提供阀以递送计量的量来确定剂量单位。可将用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如包含明胶的胶囊和药筒)设置成容纳化合物与适当粉末基料(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0262] 在用于干粉或混悬剂之前,药物产品通常经微粉化至适合用于通过吸入递送的尺寸(通常小于约5微米)。正如本领域技术人员已知的那样,这可通过合适的方法实现,例如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨,超临界流体处理工艺、喷雾干燥等。

[0263] 药物组合物的形式可以为无菌可注射的水性或油性混悬剂。可使用上述合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂,按照已知的技术制备此混悬剂。无菌可注射制剂还可以是胃肠外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂。可用的可接受的媒介物有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。也可以用于直肠或尿道施药的栓剂形式施用2,4-嘧啶二胺化合物。对于直肠和阴道施用途径,可将活性化合物配制成含常规栓剂基料(如可可脂或其它甘油酯)的溶液剂(用于保留灌肠)、栓剂或油膏剂。在特定的实施方式中,可将化合物配制成尿道栓剂,例如用于治疗特别是男性的生育病症(例如治疗睾丸机能障碍)。

[0264] 所公开的2,4-嘧啶二胺化合物可用于制备组合物或药物,包括适于局部施用的药物。因此,特别考虑制备适用于局部给药形式的包含2,4-嘧啶二胺化合物的组合物的方法。对于局部应用,可采用包含2,4-嘧啶二胺化合物的乳膏、软膏、凝胶冻、凝胶、溶液、混悬液等。在某些实施方式中,可以用聚乙二醇(PEG)将2,4-嘧啶二胺化合物配制成用于局部给药。这些制剂任选地包含其他药学上可接受的成分如稀释剂、稳定剂和/或辅助试剂。在具体的实施方式中,配制局部制剂用于治疗变态反应性病症和/或皮肤病症,包括银屑病、接触性皮炎、特应性皮炎以及本文所述的其他病症。

[0265] 本领域的技术人员将认识到,2,4-嘧啶二胺化合物的制剂、递送的制剂量以及单次剂量施用的持续时间取决于所用吸入装置的类型及其它因素。对于一些气雾剂递送系统(如喷雾器),施用频度和激活系统的时间长度主要取决于气雾剂中2,4-嘧啶二胺化合物的浓度。例如,喷雾器溶液中2,4-嘧啶二胺化合物的浓度较高则可采用较短的施用时间。诸如定量吸入器的装置可产生较高的气雾剂浓度,在一些实施方式中可在较短时间内操作以递送所需量的2,4-嘧啶二胺化合物。诸如干粉吸入器的装置可递送活性剂,直至给定量的药剂排出该装置。在这种类型的吸入器中,给定量粉末中的2,4-嘧啶二胺化合物量决定单次施用中所递送的剂量。选择2,4-嘧啶二胺的制剂以便在所选吸入装置中获得所需粒度。

[0266] 可用于施用2,4-嘧啶二胺化合物的特定实例的装置包括本领域熟知的那些,如定量吸入器、液体喷雾器、干粉吸入器、喷雾器、热蒸发器等。用于施用特定2,4-嘧啶二胺化合物的其它合适技术包括电液动力雾化器(electrohydrodynamic aerosolizers)。

[0267] 此外,吸入装置优选是实用的,这意味着易于使用、足够小以便于携带、能够提供多次剂量并且是耐用的。市售吸入装置的一些具体实例有Turbohaler(Astra, Wilmington, DE)、Rotahaler(Glaxo, Research Triangle Park, NC)、Diskus(Glaxo, Research Triangle Park, NC)、Ultravent喷雾器(Mallinckrodt)、Acorn II喷雾器(Marquest Medical Products, Totowa, NJ)、Ventolin定量吸入器(Glaxo, Research Triangle Park, NC)等。在一个实施方式中,可通过干粉吸入器或喷雾器递送2,4-嘧啶二胺

化合物。

[0268] 用于自干粉吸入器施用的2,4-嘧啶二胺化合物的制剂通常可包括含2,4-嘧啶二胺化合物的细碎干粉,但粉末中也可包含填充剂、缓冲剂、载体、赋形剂、其它添加剂等。一方面,与相应的游离碱形式相比,羟基萘酸盐,例如2,4-嘧啶二胺的1-羟基-或3-羟基-2-萘羧酸盐具有低的吸湿性,并且具有优异的赋形剂相容性、稳定性、微粉化良好和其他药学性质。1-羟基-2-萘甲酸盐可称为“昔萘酸盐(xinafoate salts)”。本文揭示的是所述2,4-嘧啶二胺化合物的昔萘酸盐。本文所述的2,4-嘧啶二胺的昔萘酸盐可以单独给予,也可以与一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂等结合作为制剂给予。本文所述2,4-嘧啶二胺化合物的昔萘酸盐的干粉制剂是一个实施方式。含或不含载体或其他添加剂的这种干粉制剂适用于经吸入给予。2,4-嘧啶二胺化合物的干粉制剂中可包括添加剂,例如,以按照从特定粉末吸入器递送的要求稀释粉末,以有助于加工制剂、为制剂提供有利的粉末特性、促进粉末从吸入装置的分散、稳定制剂(例如,抗氧化剂或缓冲剂)、对制剂提供味道等。典型的添加剂包括单糖、二糖和多糖;糖醇和其它多元醇,如乳糖、葡萄糖、棉子糖、松三糖、乳糖醇、麦芽糖醇、海藻糖、蔗糖、甘露糖醇、淀粉或其组合;表面活性剂,如山梨醇、二磷脂酰胆碱或卵磷脂等。例如,可采用常规技术通过若干方式来制备干粉制剂,这些技术描述于例如上述任何出版物(其以引用的方式清楚地并入本文)和例如,Baker等的美国专利5,700,904(其全部公开内容以引用的方式清楚地并入本文)中。通过微粉化、研磨等方式可制得粒度范围适合在下呼吸道中最大化沉积的颗粒。可通过在适当pH下将一种或多种本发明的2,4-嘧啶二胺化合物溶解于含有缓冲剂或其它赋形剂的合适溶剂(如水)中来制备液体制剂。

[0269] 对于经眼施用,可将2,4-嘧啶二胺化合物或前药配制成适于对眼睛施用的溶液剂、乳剂、混悬剂等。对眼睛施用通常通过使眼睛局部接触制剂来实现,但在必要时也可包括直接注入眼中。适于将化合物施用至眼睛的多种媒介物是本领域中已知的。具体的非限制性实例描述于美国专利6,261,547;美国专利6,197,934;美国专利6,056,950;美国专利5,800,807;美国专利5,776,445;美国专利5,698,219;美国专利5,521,222;美国专利5,403,841;美国专利5,077,033;美国专利4,882,150;和美国专利4,738,851中。

[0270] 通常,经眼施用的制剂含有药学有效量的本文所公开的2,4-嘧啶二胺化合物,如约0.0001重量%至约1.0重量%(w/w)。在某些制剂中,化合物的药学有效量为0.0003%至约0.1%(w/w),如约0.003%至约0.5%(w/w),或约0.01%至约0.03%(w/w)。

[0271] 在某些实例中,用于经眼施用的含有本发明所公开的2,4-嘧啶二胺化合物的眼用组合物包含张度剂、缓冲剂或这两者。在眼用组合物的某些实例中,张度剂为简单的碳水化合物或糖醇。如本领域的技术人员所知,张度剂可用于本发明组合物中,以调节组合物的张度,优选调至正常泪液的张度。合适张度剂的实例包括但不限于氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、碳水化合物(如右旋糖、果糖、半乳糖)、多元醇(如糖醇,包括例如甘露糖醇、山梨醇、木糖醇、乳糖醇、异麦芽糖醇、麦芽糖醇)及其组合。在一些实例中,含有缓冲剂的组合物含磷酸盐、柠檬酸盐或这两者。

[0272] 在一方面,本发明所公开的2,4-嘧啶二胺化合物的经眼施用的组合物任选含有表面活性剂、稳定化聚合物或这两者。某些组合物中使用表面活性剂以促进施用的较高浓度的2,4-嘧啶二胺化合物的递送。这种表面活性剂可起作用以溶解化合物。示例性表面活性剂包括聚山梨醇酯、泊洛沙姆(poloxamer)、硬脂酸聚羟氧40酯(polyosyl40stearate)、聚

氧乙烯蓖麻油(polyoxyl castor oil)、泰洛沙泊(tyloxapol)、曲通(triton)和脱水山梨醇单月桂酸酯。在某些实施方式中,表面活性剂选自曲通X114、泰洛沙泊及其组合。在另一经眼施用的组合物的实施方式中,稳定化聚合物为卡波姆974p。

[0273] 对于缓释递送,可将2,4-嘧啶二胺化合物或前药配制成通过植入或肌肉内注射施用的长效制剂(depot preparation)。活性成分可与合适的聚合或疏水材料(例如,用可接受的油配制成的乳剂)或离子交换树脂一起配制,或配制成微溶性衍生物(例如微溶性盐)。作为另外的选择,可以利用透皮递送系统,其制成缓慢释放活性化合物以供经皮吸收的粘盘或贴剂。为此,可使用渗透增强剂来提高活性化合物的透皮渗透性。合适的透皮贴剂描述于例如美国专利5,407,713.;美国专利5,352,456;美国专利5,332,213;美国专利5,336,168;美国专利5,290,561;美国专利5,254,346;美国专利5,164,189;美国专利5,163,899;美国专利5,088,977;美国专利5,087,240;美国专利5,008,110;和美国专利4,921,475中。

[0274] 作为另外的选择,可使用其它药物递送系统。脂质体和乳剂是可用于递送活性化合物或前药的递送媒介物的熟知实例。也可使用诸如二甲亚砜(DMSO)之类的某些有机溶剂,但通常的代价是毒性较大。

[0275] 根据需要,药物组合物可存在于包装或分配器装置中,所述装置可含有一个或多个含活性化合物的单位剂型。包装可例如包括金属或塑料箔,如泡罩包装。包装或分配器装置可附有施用说明书。

[0276] 另一实施方式为一种试剂盒,其包含上述任一实施方式中所述的化合物、前药或药物组合物。下文将更详细地描述试剂盒实施方式。

[0277] 使用方法

[0278] 本发明提供用于治疗本文所述病症的如本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物、其前药及药物组合物。本发明还提供本发明的化合物在制备用于治疗其中靶向JAK途径或抑制JAK激酶(特别是JAK3)有治疗作用的病症的药物中的用途。这些病症包括其中涉及淋巴细胞、巨噬细胞或肥大细胞功能的病症。其中靶向JAK途径或抑制JAK激酶(特别是JAK3)有治疗作用的病症包括白血病、淋巴瘤、移植排斥(例如,胰岛移植排斥)、骨髓移植应用(例如,移植物抗宿主病)、自身免疫性疾病(例如,类风湿性关节炎、银屑病等)、炎症(例如,哮喘等)以及文中更详细描述的其他病症。

[0279] 在另一实施方式中,可实施所述方法作为治疗本文所述病症的治疗途径。因此,在一个具体实施方式中,2,4-嘧啶二胺化合物(以及本文所述的各种形式,包括含有该化合物(呈多种形式)的药物制剂)可用于治疗本文所述的动物受试者(包括人)的病症。所述方法通常包括对受试者施用一定量的本文所述的化合物或其盐、前药、水合物或N-氧化物,所述量能有效治疗所述症状。在一个实施方式中,受试者为非人类哺乳动物,包括但不限于牛、马、猫、犬、啮齿动物或灵长类动物。在另一实施方式中,受试者为人。

[0280] 如上所述,许多症状可用2,4-取代的嘧啶二胺化合物、其前药以及本文所述的治疗方法治疗。如本文所用,“进行治疗”或“治疗”患者的疾病是指(1)预防疾病在易感染该疾病或尚未表现疾病症状的患者中发生;(2)抑制疾病或阻止其发展;或(3)改善疾病或使其消退。如本领域中所理解,“治疗”为获得有益或所需结果(包括临床结果)的方法。为了本发明的目的,有益或所需结果包括但不限于以下一种或多种:缓解或改善一种或多种症状、减轻症状(包括疾病)的程度、稳定(即不使其恶化)病症(包括疾病)状态、防止疾病扩散、延

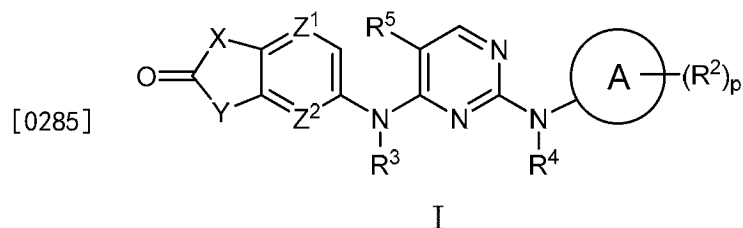
迟或延缓病症(包括疾病)的进展、改善或减轻病症(包括疾病、状态)以及缓解(部分或完全地)疾病症状(可检测或不可检测的)。优选的化合物与作为整体的类相比是相对有效力的,且可以低剂量施用(优选但非必需局部施用),从而使全身不利影响降至最低。

[0281] 本文所述的化合物是JAK激酶的有效力的选择性抑制剂,并且对含JAK3的细胞因子信号传导途径特别具有选择性。由于这种活性的原因,所述化合物可用于各种体外、体内和离体用途以调节或抑制JAK激酶活性、JAK激酶发挥作用的信号传导级联以及受这种信号传导级联影响的生物应答。例如,在一个实施方式中,所述化合物可用于在表达JAK激酶的几乎任何细胞类型中(如在例如主要表达JAK3的造血细胞中)体外或体内抑制JAK激酶。其还可被用来调节其中JAK激酶(特别是JAK3)发挥作用的信号转导级联。这种JAK依赖性信号转导级联包括但不限于涉及公共 γ 链的细胞因子受体(如IL-4、IL-7、IL-5、IL-9、IL-15和IL-21,或IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21受体)的信号传导级联。所述化合物还可体外或体内用于调节(特别是抑制)受这种JAK依赖性信号转导级联影响的细胞或生物应答。这种细胞或生物应答包括但不限于IL-4/ramos CD23上调和IL-2介导的T细胞增殖。重要的是,所述化合物可用于体内抑制JAK激酶,以作为治疗或预防完全或部分由JAK激酶活性介导的疾病(本文中称为“JAK激酶介导的疾病”)的治疗方法。可用本发明所公开的化合物治疗或预防的JAK激酶介导的疾病的非限制性实例包括但不限于:变态反应;哮喘;自身免疫性疾病,包括全身性自身免疫性疾病、移植排斥(例如,肾脏、心脏、肺、肝脏、胰腺、皮肤;宿主抗移植物反应(HVGR)和移植物抗宿主反应(GVHR))、类风湿性关节炎和肌萎缩侧索硬化;T细胞介导的自身免疫性疾病,如多发性硬化、银屑病和斯耶格伦综合症;II型炎症性疾病,如血管炎症(包括血管炎、动脉炎、动脉粥样硬化和冠状动脉病);中枢神经系统的疾病,如中风;肺部疾病,如闭塞性支气管炎和原发性肺动脉高压;实体延迟性IV型超敏反应;以及血液恶性肿瘤,如白血病和淋巴瘤。

[0282] 除了上述疾病之外,所述化合物尤其适用于治疗任何类型、病因或发病机制的闭塞性、限制性或炎性气道疾病,尤其是闭塞性、限制性或炎性气道疾病,包括,如上所述,哮喘,尤其是特应性哮喘,变应性哮喘,非特应性哮喘,支气管哮喘,非变应性哮喘,气肿性哮喘,运动诱发的哮喘,情绪诱发的哮喘,环境因素导致的外源性哮喘,与细菌、真菌、原虫和/或病毒感染相关的感染性哮喘,细支气管炎,咳嗽变型哮喘,药物诱导的哮喘等。本文所述的化合物尤其适用于治疗不同病因的鼻炎或鼻窦炎,包括但不限于,季节性变应性鼻炎,常年性变应性鼻炎,血管运动性鼻炎,鼻窦炎,包括急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎、筛窦炎、前上颌窦炎或蝶窦炎。本文所述的化合物也适用于治疗慢性阻塞性肺病(COPD),慢性阻塞性肺部疾病(COLD),慢性阻塞性气道疾病(COAD)或小气道阻塞,包括但不限于,慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张症、囊性纤维化病、梗阻性细支气管炎。此外,本文所述的化合物可用于治疗支气管炎,具体包括急性支气管炎、急性喉气管支气管炎、慢性支气管炎、干性支气管炎、增生性支气管炎、传染性哮喘性支气管炎、葡萄球菌性或链球菌性支气管炎、和肺泡性支气管炎。

[0283] 下文描述的一个实施方式为采用下列化合物的方法:根据式I的化合物,或在一个更具体的实施方式中为根据式IA、IB、IC、II、III或IV的化合物,或在甚至更具体的实施方式中,为本文所述的物质。为了简便起见,下文所述方法参照式I化合物,但也旨在包括根据多种化合物和组合物亚属和物质的相应的方法。

[0284] 一个实施方式为抑制JAK激酶活性的方法,包括使JAK激酶与能有效抑制JAK激酶活性的量的式I化合物接触:



[0286] 其中:

[0287] X和Y每个独立地为O、S、S(O)、SO₂或NR¹;

[0288] 每个R¹每次出现时独立地为H、任选取代的C₁₋₆烷基、C(O)-C₁₋₆烷基、CO₂-C₁₋₆烷基或R⁵⁰;

[0289] 每个R⁵⁰为-C(R⁹)₂-A-R¹⁰,其中A为O或S;每个R⁹每次出现时独立地为H、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基或任选取代的C₇₋₁₆芳基烷基;或者,两个R⁹与它们连接的碳合起来形成任选取代的C₃₋₈环烷基或任选取代的3-8元杂脂环基;R¹⁰为R^a、-P(O)(OR¹¹)₂、-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂或-P(O)(N(R¹²)₂)₂;每个R¹¹每次出现时独立地为R^a或一价阳离子基团;或两个R¹¹与它们连接的原子合起来形成4-8元环状磷酸酯基;每个R¹²每次出现时独立地是R^c或-C₁₋₃烷基-N(R^c)₂;或者各自在-P(O)(N(R¹²)₂)₂的不同氮上的两个R¹²与它们连接的原子合起来形成4-8元环状磷酸双酰胺基团;或者基团-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂的一个R¹²和R¹¹与它们连接的原子合起来形成4-8元环状磷酸酰胺化物基团;

[0290] 环A为C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基;

[0291] 每个R²每次出现时独立地为H、R^e、R^b、被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的R^e、被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的-OR^e、被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的-SR^e、被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的-C(O)R^e、-N(R^a)R^e(其中R^e被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代)、被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的-S(O)₂R^e、-N(R^a)-S(O)₂R^e(其中R^e被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代)、-B(OR^a)₂、-B(N(R^c)₂)₂、-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(C(R^a)₂)_m-R^b、-S-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(C(R^b)₂)_m-R^a、-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)-R^b、-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-N((C(R^a)₂)_mR^b)₂、-S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b、-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂或-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b;

[0292] 每个R^a每次出现时独立地为H、氘、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₄₋₁₁环烷基烷基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₆芳基烷基、2-6元杂烷基、3-10元杂脂环基、4-11元杂脂环基烷基、5-15元杂芳基或6-16元杂芳基烷基;

[0293] 每个R^b每次出现时独立地为=O、-OR^a、-O-(C(R^a)₂)_m-OR^a、卤代C₁₋₃烷氧基、=S、-SR^a、=NR^a、=NOR^a、-N(R^c)₂、卤素、-CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-SO₃R^a、-S(O)N(R^c)₂、-S(O)₂N(R^c)₂、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OSO₃R^a、-OS(O)₂N(R^c)₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^c)₂、-C(NR^a)-N(R^c)₂、-C(NOH)-R^a、-C(NOH)-N(R^c)₂、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)N(R^c)₂、-OC(NH)-N(R^c)₂、-OC(NR^a)-N(R^c)₂、-N(R^a)-S(O)₂H、-[N(R^a)C(O)]_nR^a、-[N(R^a)C(O)]_nOR^a、-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)₂或-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)₂;

[0294] 每个 R^c 每次出现时独立地为 R^a ,或作为另外的选择,两个 R^c 与其键合的氮原子合起来形成任选包含一个或多个相同或不同的附加杂原子且任选被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^d 基团取代的3至10元杂脂环基或5-10元杂芳基;

[0295] 每个 R^d 为=O、-OR^a、卤代C₁₋₃烃氧基、C₁₋₆烃基、=S、-SR^a、=NR^a、=NOR^a、-N(R^a)₂、卤素、-CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)R^a、-S(O₂)R^a、-SO₃R^a、-S(O)N(R^a)₂、-S(O)₂N(R^a)₂、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OSO₃R^a、-OS(O)₂N(R^a)₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^a)₂、-C(NR^a)N(R^a)₂、-C(NO₂)R^a、-C(NO₂)N(R^a)₂、-OCO₂R^a、-OC(O)N(R^a)₂、-OC(NR^a)N(R^a)₂、-[N(R^a)C(O)]_nR^a、-(C(R^a)₂)_n-OR^a、-N(R^a)-S(O)₂R^a、-C(O)-C₁₋₆卤代烃基、-S(O)₂C₁₋₆卤代烃基、-OC(O)R^a、-O(C(R^a)₂)_m-OR^a、-S(C(R^a)₂)_m-OR^a、-N(R^a)C₁₋₆卤代烃基、-P(O)(OR^a)₂、-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a、-[N(R^a)C(O)]_nOR^a、-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂、-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)₂或-N(R^a)C(O)C₁₋₆卤代烃基;两个 R^d 与它们连接的一个或多个原子合在一起形成3-10元部分或完全饱和的单环或双环,所述单环或双环任选含一个或多个杂原子且任选被一个或多个 R^a 取代;

[0296] 每个 R^e 每次出现时独立地为C₁₋₆烃基、C₃₋₈环烃基、C₄₋₁₁环烃基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₆芳基、2-6元杂烃基、3-10元杂脂环基、4-11元杂脂环基、5-15元杂芳基或6-16元杂芳基;

[0297] p为0、1、2、3或4;

[0298] 每个m为1、2或3;

[0299] 每个n为0、1、2或3;

[0300] 两个 R^2 基团与它们连接的一个或多个原子合在一起形成4-10元部分或完全饱和的单环或双环,所述单环或双环任选含一个或多个杂原子且任选被一个或多个 R^a 和/或 R^b 取代;

[0301] Z^1 和 Z^2 每个独立地为CH、CR²或N;

[0302] R^3 为H、任选取代的C₁₋₆烃基或R⁵⁰;

[0303] R^4 为H、任选取代的C₁₋₆烃基或R⁵⁰;且

[0304] R^5 为H、卤素、-CN、任选取代的C₁₋₆烃基、炔基、羟基、任选取代的C₁₋₆烃氧基、硝基、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-CO₂R^a或-C(O)R^a。

[0305] 在另一实施方式中,本发明提供抑制JAK激酶活性的方法,包括使JAK激酶与能有效抑制JAK激酶活性的量的化合物接触,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。在本文所述方法的某些实施方式中,该方法是体内进行的。

[0306] 在另一实施方式中,本发明提供抑制JAK激酶活性的方法,包括使JAK3激酶与能有效抑制JAK激酶活性的量的化合物体外接触,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。

[0307] 在一个具体实施方式中,所述化合物可用于治疗和/或预防器官和/或组织移植接受者中的排斥(即,治疗和/或预防同种异体移植排斥)。同种异体移植可通过接受者针对提供者的细胞膜表面上存在的移植(组织相容性)抗原的细胞介导或体液免疫反应受到排斥。最强的抗原受称为人A组白细胞(HLA)抗原的遗传基因座的复合物支配。其与ABO血型抗原一起为在人中可检测的主要移植抗原。

[0308] 移植后的排斥通常可分成三类:超急性,在移植后数小时到数天内发生;急性,在移植后数天到几个月内发生;和慢性,在移植后几个月到几年内发生。

[0309] 超急性排斥主要由于产生了攻击移植组织的宿主抗体所致。在超急性排斥反应中,移植后立即在移植物血管中观察到抗体。此后不久,发生血管凝固,从而导致局部缺血,最终坏死和死亡。移植物梗塞形成对已知的免疫抑制疗法无响应。由于可体外鉴定HLA抗原,因此用移植前筛选显著降低超急性排斥。此筛选的结果是,超急性排斥在如今相对不普遍。

[0310] 急性排斥被认为是由抗原特异性细胞在移植组织内的积聚所介导。T细胞介导的针对这些抗原的免疫反应(即HVGR或GVHR)是急性排斥的主要机制。这些细胞的积聚导致对移植组织的损伤。据信,CD4+辅助T细胞和CD8+细胞毒性T细胞均参与该过程,且抗原由供体和宿主的树突细胞呈递。CD4+辅助T细胞有助于为移植物募集其它效应细胞,如巨噬细胞和嗜酸性粒细胞。还涉及可触及的T细胞活化信号转导级联(例如,CD28、CD40L和CD2级联)。

[0311] 通过加强免疫疗法,在多数情况下可逆转细胞介导的急性排斥。成功逆转之后,通过纤维化可治愈严重损伤的移植物部分,剩余的移植物表现正常。解决了急性排斥之后,可将免疫抑制药物的剂量降到非常低的水平。

[0312] 慢性排斥是肾移植中的特有问題,尽管免疫抑制治疗不断加强但其仍潜伏进展。据认为,这在很大程度上是由于细胞介导的IV型过敏反应所致。其病理特征不同于急性排斥。动脉内皮主要涉及过度增殖,其可逐渐堵塞血管内腔,从而导致局部缺血、纤维化、内膜增厚和动脉粥样硬化改变。慢性排斥主要由于移植物脉管系统的进展性闭塞,并类似于缓慢的脉管炎过程。

[0313] 在IV型过敏反应中,当CD8细胞毒性T细胞和CD4辅助T细胞分别与I类或II类MHC分子复合时识别细胞内或细胞外合成的抗原。巨噬细胞起到抗原呈递细胞的作用,且释放促进辅助T细胞增殖的IL-1。辅助T细胞释放干扰素 γ 和IL-2,它们一起调节由巨噬细胞活化介导的延迟的超活性反应和由T细胞介导的免疫性。就器官移植而言,细胞毒性T细胞损伤接触到的移植细胞。

[0314] 由于JAK激酶在T细胞的活化中发挥关键作用,因此本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物可用于治疗和/或预防移植排斥的许多方面,特别可用于治疗和/或预防至少部分由T细胞介导的排斥反应,如HVGR或GVHR。2,4-嘧啶二胺化合物也可用于治疗 and/或预防移植接受者(特别是肾移植接受者)中的慢性排斥。这些化合物也可施用至组织或器官,然后将该组织或器官移植到移植接受者中。

[0315] 在另一实施方式中,本发明提供治疗T细胞介导的自身免疫性疾病的方法,包括对患有这种自身免疫性疾病的患者施用能有效治疗该自身免疫性疾病的量的化合物,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。在这些方法的某些实施方式中,自身免疫性疾病为多发性硬化(MS)、银屑病或斯耶格伦综合症。

[0316] 采用本文所述2,4-嘧啶二胺化合物的疗法可单独施用,或者可与其它常见免疫抑制疗法组合施用或作为其辅助,这些疗法如以下:巯嘌呤;皮质甾体,如泼尼松;甲泼尼龙和泼尼松龙;烷化剂,如环磷酰胺;钙调磷酸酶抑制剂,如环孢菌素、西罗莫司和他克莫司;次黄嘌呤一磷酸盐脱氢酶(IMPDH)抑制剂,如麦考酚酯、麦考酚酸莫酯和硫唑嘌呤;以及设计用于抑制细胞免疫而保留完整的受体的体液免疫反应的药剂,包括各种抗体(例如,抗淋巴细胞球蛋白(ALG)、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、单克隆抗T细胞抗体(OKT3))和辐射。这些各种药剂可按照药物市售形式附带的处方信息中指明的其标准或常规剂量使用(也可参

见:《医师案头参考》(The Physician's Desk Reference)2006年版中的处方信息),其公开内容以引用方式并入本文中。硫唑嘌呤目前可以商品名AZASAN得自Gate Pharmaceuticals, Inc.; 巯嘌呤目前可以商品名PURINETHOL得自Gate Pharmaceuticals, Inc.; 泼尼松和泼尼松龙目前可得自Roxane Laboratories, Inc.; 甲基脱氢皮质甾醇目前可得自Pfizer; 西罗莫司(雷帕霉素)目前可以商品名RAPAMUNE得自Wyeth-Ayerst; 他克莫司目前可以商品名PROGRAF得自Fujisawa; 环孢菌素目前可以商品名SANDIMMUNE得自Novartis和以商品名GENGRAF得自Abbott; 诸如麦考酚酸莫酯和霉酚酸的IMPDH抑制剂目前可以商品名CELLCEPT得自Roche和以商品名MYFORTIC得自Novartis; 硫唑嘌呤目前可以商品名IMURAN得自Glaxo Smith Kline; 以及抗体目前可以商品名ORTHOCLONE得自Ortho Biotech, 以商品名SIMULECT(巴利昔单抗)得自Novartis, 和以商品名ZENAPAX(达珠单抗)得自Roche。

[0317] 在另一实施方式中, 2,4-嘧啶二胺化合物可与Syk激酶抑制剂组合施用或作为其辅助。Syk激酶为一种酪氨酸激酶, 已知其在Fc γ 受体信号传导以及其它信号传导级联中发挥关键作用, 如涉及B细胞受体信号传导(Tumer等, (2000), Immunology Today 21:148-154)和涉及中性粒细胞中整联蛋白 $\beta(1)$ 、 $\beta(2)$ 和 $\beta(3)$ (Mocsavi等, (2002), Immunity 16:547-558)的信号传导级联。例如, Syk激酶在肥大细胞中导致活化和随后释放引起变应性攻击的多种化学介质的高亲和性IgE受体信号传导中发挥关键作用。然而, 与帮助调节参与延迟的或细胞介导的IV型超敏反应途径的JAK激酶不同, Syk激酶帮助调节参与IgE介导的立即I型超敏反应的途径。影响Syk途径的某些化合物可能影响或可能不影响JAK途径。

[0318] 合适的Syk抑制性化合物描述于例如2003年1月31日提交的序列号10/355,543(公开号2004/0029902); W003/063794; 2003年7月29日提交的序列号10/631,029(公开号2007/0060603); W02004/014382; 2004年7月30日提交的序列号10/903,263(公开号2005/0234049); 2004年7月30日提交的PCT/US2004/24716(W0005/016893); 2004年7月30日提交的序列号10/903,870(公开号2005/0209224); 2004年7月30日提交的PCT/US2004/24920; 2004年11月24日提交的序列号60/630,808; 2005年1月19日提交的序列号60/645,424; 和2005年2月18日提交的序列号60/654,620,这些专利的公开内容以引用方式并入本文中。本文中描述的2,4-嘧啶二胺和Syk抑制性化合物可单独使用, 或者可与一种或多种上述常规移植排斥治疗方法组合使用。

[0319] 在一个具体实施方式中, 2,4-嘧啶二胺化合物可用于治疗或预防患者体内的这些疾病, 所述患者对于用Syk抑制性化合物治疗或对特定疾病的其它现有疗法之一一开始就无响应(耐性), 或者变得无应答。可在对Syk化合物具有耐性或无应答的患者中组合使用2,4-嘧啶二胺化合物与Syk抑制性化合物。可与2,4-嘧啶二胺化合物一起施用的合适的Syk抑制性化合物如上所提供。

[0320] 在另一实施方式中, 本发明提供治疗T细胞介导的自身免疫性疾病的方法, 包括对患有这种自身免疫性疾病的患者施用能有效治疗该自身免疫性疾病的量的根据式I的化合物, 与IC₅₀为至少10 μ M的抑制Syk激酶的化合物组合施用, 或作为IC₅₀为至少10 μ M的抑制Syk激酶的化合物的辅助。

[0321] 在另一实施方式中, 本发明提供治疗移植接受者中急性或慢性同种异体移植排斥的方法, 包括对移植接受者施用能有效治疗或预防所述排斥的量的根据式I的化合物。在另

一实施方式中,在将组织或器官移植到移植接受者中之前或同时将化合物施用至组织或器官。在另一实施方式中,将化合物施用至组织或器官和患者。在一个具体实施方式中,同种异体移植排斥由HVGR或GVHR介导。在另一实施方式中,同种异体移植物移植器官为肾脏、心脏、肝脏或肺。在另一实施方式中,其中同种异体移植物移植器官为肾脏、心脏、肝脏或肺,将化合物与另一免疫抑制剂组合施用或作为其辅助。在一个更具体的实施方式中,免疫抑制剂为环孢菌素、他克莫司、西罗莫司、IMPDH抑制剂、麦考酚酯、霉酚酸酯、抗T细胞抗体或OKT3。

[0322] 本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物为IL-4信号传导的细胞因子调节剂。因此,2,4-嘧啶二胺化合物可减缓对I型超敏反应的应答。因此,在一个具体实施方式中,2,4-嘧啶二胺化合物可用于治疗这种反应,因此可预防性地治疗与这种超敏反应(例如,变态反应)相关、由其介导或导致的疾病。例如,变态反应患者可在预期接触过敏原之前摄入一种或多种本文所述的JAK选择性化合物,以延迟变态反应的发作或进展,或将其完全消除。

[0323] 当用于治疗或预防这种疾病时,2,4-嘧啶二胺化合物可单独施用、作为一种或多种2,4-嘧啶二胺化合物的混合物施用、或与用于治疗这种疾病和/或这种疾病相关症状的其它药剂混合或组合施用。2,4-嘧啶二胺化合物也可与用于治疗其它病症或疾病的药剂混合或组合施用,所述试剂包括例如(仅举几例)甾体类、膜稳定剂、5-脂氧合酶(5LO)抑制剂、白三烯合成和受体抑制剂、IgE同族型转换或IgE合成抑制剂、IgG同族型转换或IgG合成抑制剂、 β -激动剂、类胰蛋白酶抑制剂、阿司匹林、环加氧酶(COX)抑制剂、甲氨蝶呤、抗-TNF药物、利妥昔、PD4抑制剂、p38抑制剂、PDE4抑制剂和抗组胺剂。2,4-嘧啶二胺化合物本身可以前药形式施用,或作为包含活性化合物的药物组合物施用。

[0324] 在另一实施方式中,本文提供治疗IV型超敏反应的方法,包括对受试者施用能有效治疗或预防超敏反应的量的化合物,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。在一个实施方式中,将该方法预防性地实施。在一些实施方式中,将该化合物在接触过敏原之前施用。

[0325] 在另一实施方式中,本发明提供抑制JAK3激酶在其中发挥作用的信号转导级联的方法,包括使表达参与这种信号转导级联的受体的细胞与化合物接触,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。

[0326] 在另一实施方式中,本发明提供治疗JAK激酶介导的疾病的方法,包括对受试者施用能有效治疗或预防JAK激酶介导的疾病的量的化合物,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。

[0327] 在另一实施方式中,本发明提供治疗JAK激酶介导的疾病的方法,其中JAK介导的疾病为HVGR或GVHR,其包括对受试者施用能有效治疗或预防JAK激酶介导的疾病的量的化合物,其中所述化合物为根据本文所述的式I化合物。

[0328] 在另一实施方式中,采用有效量的式I化合物治疗眼障碍,如本文所述。在所公开的用于治疗眼障碍的方法的一个方面中,施用一种或多种本发明所公开的2,4-嘧啶二胺化合物可有效增加泪液产量(相比未治疗时的泪液产量),从而改善干眼综合症的症状。在一个方面,泪液产量在五天之内增加,例如不足四天,且在一些实例中不足两天。在一个实施方式中,在用本发明所公开的2,4-嘧啶二胺化合物进行初始治疗后的两天内泪液产量比初始泪液产量增加至少约25%。在其它实施方式中,泪液产量在不足两天内比初始泪液产量增

加至少约30%，如至少约50%。施用本化合物后泪液产量的增加导致在某些情况下泪液产量相当于正常泪液产量。在用于局部治疗眼障碍时，通常将所公开的化合物以每天至少一次且每天至多两次来施用。

[0329] 如上所述，另一实施方式提供治疗眼疾病和/或病症的方法，包括对受试者施用有效治疗眼疾病和/或病症的量的化合物，其中所述化合物为根据本发明所述式I的化合物。眼的疾病和障碍包括但不限于干眼综合症、葡萄膜炎、过敏性结膜炎、青光眼和(眼)红斑痤疮。干眼综合症(DES)，又称为干性角膜结膜炎(KCS)、干性角膜炎、干燥综合症或干眼症，是人和一些动物中常见的由泪液产量下降或泪液膜蒸发增多所导致的眼疾病。葡萄膜炎或虹膜睫状体炎是指眼中层炎症(“眼色素层”)，且在常规用法中是指眼内部的任何炎性过程。变应性结膜炎是由变态反应引起的结膜(覆盖眼的白色区域的膜)炎症。青光眼是指一组疾病，其影响视神经并涉及典型模式的视网膜神经节细胞消亡，即，一种视神经病。眼内压升高(高于22mmHg或2.9kPa)是形成青光眼的显著危险因子，且炎性过程如葡萄膜炎可引起这种眼内压升高。红斑痤疮是以面部红斑为特征的慢性炎性病症，但其可影响眼部。如上所述，本文所述的化合物可用于治疗炎症应答。不受理论的束缚，据信本文所述的化合物可有效治疗这些眼障碍，这至少部分是由于其JAK抑制活性。

[0330] 在一个实施方式中，用于治疗眼睛疾病和/或病症，本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与抗组胺药、抗生素、抗炎药、抗病毒药和青光眼药物联合给药或者辅助给药。眼睛中常用的抗生素的例子是磺胺醋酰、红霉素、庆大霉素、妥布霉素、环丙沙星和氧氟沙星。皮质激素(有时称为“甾体”)类似于肾上腺产生的天然物质，是对于各种眼部问题非常有效的抗炎药。皮质激素可安全用于眼睛，并且不具有大多数与泼尼松等口服甾体相关的风险。用于治疗眼睛的皮质激素包括但不限于：泼尼松龙、氟米龙、地塞米松。用于眼睛的非甾体抗炎药包括但不限于：布洛芬、双氯芬酸、酮咯酸和氟比洛芬。常用的抗组胺药包括：立复汀、帕坦洛、色甘酸钠、阿乐迈。也有一些用于眼睛的非处方类抗组胺药，功效稍差但对于较轻微的情况非常有用，例如非尼拉敏。常用的抗病毒类眼用药物包括但不限于：曲氟胸苷、腺嘌呤、阿糖胞苷和碘苷。青光眼药物均尝试降低眼睛的眼内压，眼睛内的液压，以防止导致视力丧失的眼神经损伤。这些药物可以通过以下方式降低压力：通过减少眼睛中产生的液体的量，通过增加经眼睛天然管道的液体排出量，或者通过提供额外的让液体离开眼睛的管道。常常同时使用超过一种青光眼药物，因为这些作用可以组合，与单独使用一种药物相比，进一步降低压力。常用的青光眼药物包括但不限于： β -阻断剂，例如噻吗洛尔、美替洛尔、卡替洛尔、倍他洛尔和左布诺洛尔；前列腺素类似物，例如拉坦前列素；胆碱能激动剂，例如毛果芸香碱和卡巴胆碱； α -激动剂，例如溴莫尼定和爱必定；碳酸酐酶抑制剂，例如多佐胺；和肾上腺素能激动剂，例如肾上腺素和地匹福林。

[0331] 本文所述的活性化合物通常抑制JAK/Stat途径。可体外或体内评估特定化合物作为JAK激酶抑制剂的活性。在一些实施方式中，可通过细胞测定来测试特定化合物的活性。合适的测定包括确定JAK激酶抑制磷酸化活性或ATP酶活性的测定。因此，如果某化合物以约20 μ M或更低的IC₅₀抑制JAK激酶的磷酸化或ART酶活性，则可称该化合物抑制JAK激酶活性。

[0332] “细胞增殖性疾病”是指以细胞异常增殖为特征的疾病。增殖性疾病不暗含对细胞生长速率的任何限制，而是仅指缺少影响细胞生长和分化的正常控制。因此，在一些实施方

式中,发生增殖性疾病的细胞可具有与正常细胞相同的细胞分化率,但不响应限制这种生长的信号。“细胞增殖性疾病”包括瘤或肿瘤,其为组织异常生长。癌症指以能够侵入外围组织和/或转移到新定居位点的细胞增殖为特征的任何恶性肿瘤。

[0333] “血液瘤”是指造血系细胞引起的细胞增殖性疾病。通常,血细胞生成是未分化细胞或干细胞发展成外周血液中的各种细胞的生理过程。在发育的最初阶段,(通常存在于骨髓中的)造血干细胞经过一系列细胞分化形成多能祖细胞,多能祖细胞再经历两种主要发育途径:淋巴系和骨髓系。骨髓系的定向祖细胞分化成三个主要亚支,包括红细胞、巨核细胞和粒细胞/单核细胞发育途径。另一个途径导致形成参与抗原呈递的树突细胞。红细胞系产生红血细胞,而巨核细胞系产生血小板。粒细胞/单核细胞系的定向细胞分成粒细胞或单核细胞发育途径,前一途径形成中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞,而后一途径形成血液单核细胞和巨噬细胞。

[0334] 淋巴系的定向祖细胞发育成B细胞途径、T细胞途径或非T/B细胞途径。与骨髓系类似,另一种淋巴途径似乎产生涉及抗原呈递的树突细胞。B细胞祖细胞发育成前B细胞(pre-B),其分化成负责产生免疫球蛋白的B细胞。T细胞系的祖细胞分化成前T细胞(pre-T),该细胞基于某些细胞因子的影响发育成参与细胞介导免疫的细胞毒性T细胞或辅助T细胞/抑制性T细胞。非T/B细胞途径导致产生自然杀伤(NK)细胞。造血细胞瘤可涉及血细胞生成任何阶段的细胞,包括造血干细胞、多能祖细胞、寡能定向祖细胞、前体细胞以及成熟的分化细胞。通常可按照本领域的技术人员采用的描述和诊断标准对血液瘤进行分类(参见例如疾病和相关健康问题的国际分类(ICD10),世界卫生组织(2003))。也可根据分子特征来表征血液瘤,诸如细胞表面标记和基因表达谱、异常细胞表现出的细胞表型和/或某些血液瘤特有的染色体畸变(例如,缺失、易位、插入等),诸如在慢性骨髓性白血病中发现的费城染色体。其它分类法包括国立癌症研究所工作分类法(National Cancer Institute Working Formulation)(Cancer,1982,49:2112-2135)和修订的欧美淋巴瘤分类法(Revised European-American Lymphoma Classification)(REAL)。

[0335] “淋巴瘤”是指涉及血细胞生成淋巴系细胞的增殖性疾病。淋巴瘤可由造血干细胞以及淋巴定向祖细胞、前体细胞和终末分化细胞引起。可根据异常细胞的表型特征或异常细胞的分化状态来细分这些淋巴瘤。细分尤其包括B细胞瘤、T细胞瘤、NK细胞瘤和霍奇金淋巴瘤。

[0336] “骨髓瘤”是指血细胞生成骨髓系的增殖性疾病。骨髓瘤可由造血干细胞、骨髓定向祖细胞、前体细胞和终末分化细胞引起。可根据异常细胞的表型特征或产生异常细胞的分化状态来细分骨髓瘤。细分尤其包括骨髓增生性疾病、骨髓增生异常/骨髓增生性疾病、骨髓增生异常综合症、急性髓细胞性白血病和急性双表型白血病。

[0337] 通常,可用本文所公开的化合物治疗的细胞增殖性疾病涉及任何以异常细胞增殖为特征的疾病。其中包括各种良性或恶性、转移性或非转移性的肿瘤和癌症。可用本文所述的方法治疗特定的癌症特征,如组织侵入或转移。细胞增殖性疾病包括多种癌症,尤其包括乳腺癌、卵巢癌、直肠癌、胃肠癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、肺鳞状细胞癌和腺癌。更具体地讲,涉及身体的特定组织、器官或区域,心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管癌(鳞状上皮细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨性错构瘤

(chondromatous hamartoma)、间皮瘤(mesothelioma);胃肠:食道(鳞状上皮细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、Kaposi肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);泌尿生殖道:肾脏(腺癌、肾母细胞瘤[肾胚细胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状上皮细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝脏:肝细胞癌(肝细胞癌)、肝胆管型肝癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;骨:骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨肌瘤样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:头骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎(osteitis deformans))、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质过多)、脑(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme)、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前期宫颈发育异常)、卵巢(卵巢癌[浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌]、卵泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞肿瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、阴户(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤[胚胎横纹肌肉瘤]、输卵管(癌);血液:血液(骨髓性白血病[急性和慢性]、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍金奇病、非霍金奇淋巴瘤[恶性淋巴瘤];皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、Kaposi肉瘤、不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕、银屑病;和肾上腺:成神经细胞瘤。本文提供的术语“癌细胞”包括受以上确定的任一病症所牵连的细胞。

[0338] 在一些实施方式中,所治疗的细胞增殖性疾病是血液瘤,即造血系统细胞的异常生长。血液恶性肿瘤可起源于多能干细胞、多能祖细胞、寡能定向祖细胞、前体细胞和参与血细胞生成的终末分化细胞。一些血液恶性肿瘤被认为起源于具有自我更新能力的造血干细胞。例如,能够发展成急性髓性白血病(AML)特定亚型的细胞在移植时显示出造血干细胞的细胞表面标记,这意味着造血干细胞是白血病细胞的来源。不具有造血干细胞的细胞标记特征的母细胞在移植时似乎不能形成肿瘤(Blaire等,1997,Blood89:3104-3112)。下述发现也支持干细胞是某些血液恶性肿瘤的来源,即可在造血系的正常细胞以及淋巴母细胞中发现与特定白血病类型相关的特定染色体异常。例如,与大约95%的慢性骨髓性白血病相关的相互易位t(9q34;22q11)似乎存在于骨髓系、红系和淋巴系细胞中,这表明染色体畸变起源于造血干细胞。某些CML类型中的细胞亚群显示出造血干细胞的细胞标记表型。

[0339] 尽管血液瘤通常起源于干细胞,定向祖细胞或者更加终末分化的发育系细胞也可能是一些白血病的来源。例如,使融合蛋白Bcr/Abl(与慢性骨髓性白血病相关)在髓共同祖细胞或粒细胞/巨噬细胞祖细胞中表达会造成白血病样症状。此外,一些与白血病亚型相关的染色体畸变在具有造血干细胞标记表型的细胞群中未被发现,但却在显示造血途径更加分化状态标记的细胞群中被发现(Turhan等,1995,Blood85:2154-2161)。因此,虽然定向祖细胞和其它分化细胞可能只有有限的细胞分化潜力,但白血病细胞可能已经获得了不受调

节的生长能力,在某些情况下可模拟造血干细胞的自我更新特性(Passegue等, Proc.Natl.Acad.Sci.USA,2003,100:11842-9)。

[0340] 在一些实施方式中,所治疗的血液瘤是淋巴瘤,其中异常细胞衍生自和/或展示淋巴系细胞的特征表型。淋巴瘤可细分为B细胞瘤、T细胞和NK细胞瘤和霍奇金淋巴瘤。B细胞瘤可进一步细分为前B细胞瘤和成熟/外周B细胞瘤。示例性B细胞瘤为前B成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤(前B细胞急性成淋巴细胞性白血病),而示例性成熟/外周B细胞瘤为B细胞慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞前淋巴细胞性白血病,淋巴浆细胞性淋巴瘤,脾边缘区B细胞淋巴瘤、毛细胞性白血病,浆细胞性骨髓瘤/浆细胞瘤、MALT型结外边缘区B细胞淋巴瘤、节边缘区B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤,和伯基特氏淋巴瘤/伯基特细胞白血病。本发明所公开的化合物尤其可用于治疗T细胞和Nk细胞瘤,其进一步细分为前T细胞瘤和成熟(外周)T细胞瘤。示例性前T细胞瘤为前T成淋巴细胞性淋巴瘤/白血病(前体T细胞急性成淋巴细胞性白血病),而示例性成熟(外周)T细胞瘤为T细胞前淋巴细胞性白血病、T细胞粒细胞淋巴细胞性白血病、侵袭性NK细胞白血病、成人T细胞淋巴瘤/白血病(HTLV-1)、结外NK/T细胞淋巴瘤、鼻型、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿病/塞扎里综合症、间变性大细胞淋巴瘤、T/裸细胞、原发性皮肤型、外周T细胞淋巴瘤(无其它特征)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、T/裸细胞,原发性全身性类型。第三种淋巴瘤成员为霍奇金淋巴瘤,也称为霍奇金病。可用所述化合物治疗的这种类型的示例性诊断疾病尤其包括结节性淋巴细胞为主型的霍奇金淋巴瘤以及霍奇金病的各种经典形式,其示例性成员为结节性硬化型霍奇金淋巴瘤(1级和2级)、富于淋巴细胞经典型霍奇金淋巴瘤、混合细胞型霍奇金淋巴瘤和淋巴细胞减少型霍奇金淋巴瘤。在多个实施方式中,与异常JAK活性相关的任何淋巴瘤均可用JAK抑制性化合物治疗。

[0341] 在一些实施方式中,所治疗的血液瘤是骨髓瘤。这种包括一大类涉及或显示骨髓系细胞特征表型的细胞增殖性疾病。骨髓瘤可细分为骨髓增生性疾病、骨髓增生异常/骨髓增生性疾病、骨髓增生异常综合症和急性骨髓性白血病。示例性骨髓增生性疾病为慢性骨髓性白血病(例如费城染色体阳性(t(9;22)(qq34;q11))、慢性中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸性粒细胞性白血病/嗜酸性粒细胞增多综合症、慢性特发性骨髓纤维变性,真性红细胞增多症和特发性血小板增多症。示例性骨髓增生异常/骨髓增生性疾病为慢性骨髓单核细胞性白血病、非典型性慢性骨髓性白血病和少年型骨髓单核细胞性白血病。示例性骨髓增生异常综合症为顽固性贫血伴环形铁粒幼细胞和顽固性贫血不伴环形铁粒幼细胞、顽固性细胞减少症(骨髓增生异常综合症)伴多系发育异常、顽固性贫血(骨髓增生异常综合症)伴胚胎细胞过多、5q-综合症和骨髓增生异常综合症。在多种实施方式中,与异常JAK活性相关的任何骨髓瘤均可用JAK抑制性化合物来治疗。

[0342] 在一些实施方式中,JAK抑制性化合物可用于治疗急性骨髓性白血病(AML),其代表了一大类具有其细分疾病的骨髓瘤。这些细分尤其包括AML伴复发性细胞遗传易位、AML伴多系发育异常以及其它未分类的AML。示例性AML伴复发性细胞遗传易位尤其包括AML伴t(8;21)(q22;q22)、AML1(CBF- α)/ETO、急性前髓细胞性白血病白血病(AML伴t(15;17)(q22;q11-12)和变体、PML/RAR- α)、AML伴异常骨髓嗜酸性粒细胞(inv(16)(p13q22)或t

(16;16)(p13;q11)、CBFb/MYH11X)和AML伴11q23(MLL)异常。示例性AML伴多系发育异常为那些与之前的骨髓增生异常综合症相关或不相关的AML。其它未归类到任何可定义种类的急性髓性白血病包括最低分化型AML、未成熟型AML、成熟型AML、急性骨髓单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性红细胞性白血病、急性巨核细胞性白血病、嗜碱性粒细胞性白血病和急性全骨髓增生伴骨髓纤维变性。

[0343] 测定这种抑制作用的一种方法是检测2,4-嘧啶二胺化合物对上调下游基因产物的作用。在Ramos/IL4测定中,用细胞因子白介素-4(IL-4)刺激B细胞,导致JAK族激酶JAK1和JAK3被磷酸化,从而激活JAK/Stat途径,这又造成转录因子Stat-6被磷酸化和激活。由激活的Stat-6上调的基因之一为低亲和性IgE受体CD23。为研究抑制剂(例如,本文所述的2,4-取代的嘧啶二胺化合物)对JAK1和JAK3激酶的作用,用人IL-4刺激人Ramos B细胞。刺激20至24小时后对细胞进行染色以上调CD23并用FACS进行分析。与对照条件相比,出现的CD23的量减少表明测试化合物主动抑制JAK激酶途径。这种型的示例性测定将在实施例2中更加详细地描述。

[0344] 可通过测定本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物对原发性人T细胞增殖反应的作用来进一步表征本文所述的化合物的活性。在该测定中,原发性人T细胞来自外周血液并用T细胞受体和CD28刺激以预先激活,其在培养时响应细胞因子白介素-2(IL-2)而增殖。此增殖反应依赖于可磷酸化并激活转录因子Stat-5的JAK1和JAK3酪氨酸激酶的活化。在存在IL-2的情况下,将原发性人T细胞与2,4-嘧啶二胺化合物一起温育72小时,在测定终点测定胞内ATP浓度以评估细胞成活力。细胞增殖相比对照条件减少表明JAK激酶途径被抑制。

[0345] 通过测定本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物对A549肺上皮细胞和U937细胞的作用可进一步表征本文所述化合物的活性。A549肺上皮细胞和U937细胞响应各种不同刺激而上调ICAM-1(CD54)的表面表达。因此,以ICAM-1表达作为读数可评估测试化合物对相同细胞类型中不同信号传导途径的作用。通过用IL-1 β 刺激IL-1 β 受体来激活TRAF6/NF γ B途径,从而导致ICAM-1上调。IFN通过激活JAK1/JAK2途径而诱导ICAM-1上调。可根据化合物的剂量曲线通过流式细胞术量化ICAM-1的上调并计算EC₅₀值。

[0346] 本文所述的活性化合物通常以范围为约1mM或更低的IC₅₀(使用本文所述测定来测量)抑制JAK激酶途径。当然,技术人员将了解,表现出较低IC₅₀(例如大约100 μ M、75 μ M、50 μ M、40 μ M、30 μ M、20 μ M、15 μ M、10 μ M、5 μ M、1 μ M、500nM、100nM、10nM、1nM或更低)的化合物可尤其可用于治疗应用中。当要求对特定细胞类型具有活性时,可用所需细胞类型测定该化合物的活性并进行反向筛选以得到对其它细胞类型缺乏活性的化合物。这种反向筛选中所需的“无活性”程度,或者活性与无活性的所需比例可根据不同情况而变化,并可由用户选择。

[0347] 2,4-嘧啶二胺活性化合物还通常抑制B细胞中IL-4刺激的CD23的表达,其IC₅₀的范围为约20 μ M或更低,范围通常为约10 μ M、1 μ M、500nM、100nM、10nM、1nM或甚至更低。可采用的合适的测定是实施例2“检测IL-4刺激的Ramos B细胞系的测定”中所描述的测定。在某些实施方式中,活性2,4-嘧啶二胺化合物在实施例2中所述测定的IC₅₀小于或等于5 μ M、大于5 μ M但小于20 μ M、大于20 μ M,或大于20 μ M但小于50 μ M。

[0348] 另外,2,4-嘧啶二胺活性化合物通常抑制人原发性T细胞的活性,其IC₅₀的范围为约20 μ M或更低,范围通常为约10 μ M、1 μ M、500nM、100nM、10nM、1nM或甚至更低。可用分离的人原发性T细胞在标准体外测定中测定针对人原发性T细胞的IC₅₀。可采用的合适的测定为上

述“用IL-2刺激的原发性人T细胞增殖测定”中所述的测定。在一些实施方式中,活性2,4-嘧啶二胺化合物在上述测定中的IC₅₀小于或等于5μM、大于5μM但小于20μM、大于20μM,或大于20μM但小于50μM。

[0349] 2,4-嘧啶二胺活性化合物还通常抑制U937或A549细胞中由于接触IFN γ 而诱导的ICAM1(CD54)的表达,其IC₅₀的范围为约20μM或更低,范围通常为约10μM、1μM、500nM、100nM、10nM、1nM或甚至更低。可用分离的A549或U937细胞系在功能性细胞测定中确定IFN γ 刺激的细胞中针对ICAM(CD54)表达的IC₅₀。活性2,4-嘧啶二胺化合物在该测定中的IC₅₀通常低于或等于20μM、大于20μM,或大于20μM但小于50μM。

[0350] 化合物作为研究手段的应用

[0351] 本领域的普通技术人员将理解,某些结晶的蛋白质-配体复合物,特别是JAK-配体复合物及其相应的X射线结构坐标可用于揭示有助于理解本文所述激酶的生物活性的新结构信息。同样,上述蛋白质的关键结构特征,特别是配体结合位点的形状可用于激酶的选择性调控子的设计或鉴别方法,以及可用于解析具有相似特征的其他蛋白质的结构。这种将本文所述的化合物作为其配体部分的蛋白-配体复合物为本发明的一个方面。

[0352] 同样,本领域的普通技术人员将理解这些合适的X射线质量的晶体可用作鉴别能结合并调节激酶活性的候选药剂的方法的一部分。这种方法的特征可在于以下方面:a)将定义处于某种构象中的激酶的配体结合域的信息(例如,由上述合适的X射线质量晶体得到的X射线结构坐标定义)输入到合适的计算机程序中,其中所述计算机程序创建了配体结合域的三维结构模型;b)将候选药剂的三维结构模型输入所述计算机程序中;c)将候选药剂的模型添加到配体结合域模型上;和d)对候选药剂模型是否能在空间上适合配体结合域进行评估。方面a-d并非必须按上述顺序进行。这种方法可进一步包括:用三维结构模型进行合理的药物设计,并协同计算机建模选择潜在的候选药剂。

[0353] 另外,本领域技术人员将能理解这种方法可进一步包括:在激酶调节生物活性测定中采用经判定能在空间上适合配体结合域的候选药剂,并确定所述候选药剂是否能在测定中调节激酶活性。这种方法还可以包括将经判定可调节激酶活性的候选药剂施用给患有如上所述的经激酶调节治疗的病症的哺乳动物。

[0354] 此外,本领域技术人员将理解,本文所述的化合物可用于评估测试试剂与含有激酶配体结合域的分子或分子复合物相结合的能力的方法。这种方法的特征在于以下方面:a)利用由合适的激酶X射线质量晶体获得的结构坐标创建激酶结合袋的计算机模型;b)采用计算机算法进行测试试剂和结合袋计算模型间的匹配运算,和c)分析匹配运算结果,从而量化测试试剂和结合袋计算机模型间的结合。

[0355] 化合物作为筛选剂的应用

[0356] 为了将本文所述的化合物应用于对结合例如JAK蛋白的候选药剂进行筛选方法中,使蛋白质与载体结合,并在测定中添加本文所述的化合物。作为另外的选择,本文所述的化合物例如经由不会抑制性地影响生物活性的连接基与载体结合,并添加蛋白质。可在其中找到新型结合剂的候选药剂种类包括特异性抗体、在化学库中筛选鉴定的非天然结合剂、肽类似物等。特别关注的是对人类细胞具有低毒性的候选药剂的筛选试验。大量测定法可用于此种目的,包括标记的体外蛋白-蛋白结合测定、电泳迁移率变动分析、蛋白质结合的免疫测定、功能测定(磷酸化测定)等。

[0357] 可用各种方法对候选物候选药剂与例如JAK蛋白的结合进行测定。在一个实例中,将候选药剂(本文所述的化合物)例如用荧光部分或放射活性部分标记,且直接进行结合测定。例如可按如下进行:使JAK蛋白的全部或部分结合于固体载体,添加标记试剂(例如其中至少一个原子被可检测的同位素取代的本文所述的化合物),洗去多余的试剂,并确定标记的量是否为存在于固体载体上的量。如本领域所知,可利用各种封闭和洗涤步骤。“标记的”意指化合物直接或间接用提供可检测信号的物质,例如放射性同位素、荧光标记、酶、抗体、诸如磁性颗粒的颗粒、化学发光标记或特异性结合分子等标记。特异性结合分子包括成对分子,例如生物素和抗生物素、地高辛和抗地高辛等。对于特异性结合成员,通常按照上面概述的已知程序,用提供检测的分子来标记互补成员。该标记可直接或间接提供可检测的信号。

[0358] 在一些实施方式中,仅有一种组分被标记。例如,可在酪氨酸部位使用 ^{125}I 或荧光团标记JAK蛋白。作为另外的选择,可用不同的标记物标记不止一种组分;使用 ^{125}I 标记蛋白,例如,用荧光团标记候选药剂。

[0359] 本文所述的化合物还可用作竞争剂来筛选另外的候选药物。本文所用的“候选生物活性剂”或“候选药物”或语法等同物表示待测试生物活性的任何分子,例如蛋白质、寡肽、有机小分子、多糖、多核苷酸等。它们能够直接或间接地改变细胞增殖表型或细胞增殖序列(包括核酸序列和蛋白质序列)的表达。在其它情况下,对细胞增殖蛋白结合和/或活性的改变进行筛选。当筛选蛋白结合或活性时,一些实施方式排除已知与该特定蛋白质结合的分子。本文所述的示例性测定实施方式包括在其天然内源性状态下不结合靶蛋白的候选药剂,本文中称作“外源性”药剂。在一个实例中,外源性药剂进一步排除JAK蛋白的抗体。

[0360] 候选药剂可涵盖许多化学种类,但其通常为分子量大于约100道尔顿且小于约2,500道尔顿的有机分子。候选药剂包括在结构上与蛋白质相互作用(特别是氢键结合和亲脂性结合)所必需的官能团,且通常至少包括胺、羰基、羟基、醚或羧基,例如至少两个化学官能团。候选药剂通常包括被一个或多个上述官能团取代的环碳或杂环基结构和/或芳族或聚芳族结构。候选药剂还被发现于生物分子中,包括肽、糖类、脂肪酸、类固醇类、嘌呤、嘧啶、其衍生物、结构类似物或组合。

[0361] 候选药剂得自各种来源,包括合成或天然化合物库。例如,许多方法可用来随机和直接合成多种有机化合物和生物分子,包括随机的寡核苷酸表达。作为另外的选择,细菌、真菌、植物和动物萃取物形式的天然化合物库可被利用或容易制得。此外,天然或合成产物库和化合物可通过常规的化学、物理学和生物化学方法容易地加以修饰。可使已知的药理学药剂经历直接或随机的化学修饰(如酰化、烷基化、酯化、酰胺化),以产生结构类似物。

[0362] 在一个实例中,通过使用竞争性结合测定来确定候选药剂的结合。在此实例中,竞争剂是已知与JAK蛋白结合的结合部分,如抗体、肽、结合伴侣(binding partner)、配体等。在某些情况下,在候选药剂和结合部分之间可有竞争性结合,其中结合部分置换了候选药剂。

[0363] 在一些实施方式中,候选药剂被标记。首先将候选物或竞争剂或两者添加到例如JAK蛋白中,持续足以完成结合(如果存在)的一段时间。温育可在任何有利于最佳活性的温度下进行,通常介于4℃和40℃之间。选择温育时间以获得最佳活性,但也可优化以有利于快速高通量筛选。通常将过量的试剂移除或洗去。然后添加第二种组分,接着在标记组分存

在或不存在的情况下指示结合。

[0364] 在一个实例中,首先加入竞争剂,然后加入候选药剂。竞争剂的置换表明候选药剂与JAK蛋白结合,从而其能够与JAK蛋白结合,且有可能调节JAK蛋白的活性。在此实施方式中,可标记任一组分。因此,例如,如果竞争剂被标记,则洗液中标记的存在表明其被候选物置换。作为另外的选择,如果候选药剂被标记,则载体上标记的存在表明发生了置换。

[0365] 在可供选择的实施方式中,首先添加候选药剂,进行温育和洗涤,然后添加竞争剂。竞争剂未结合可表明候选药剂以高亲和力与JAK蛋白结合。因此,如果候选药剂被标记,载体上存在标记,同时缺乏竞争剂的结合,则可表明候选药剂可与JAK蛋白结合。

[0366] 鉴定JAK蛋白的结合位点可能是有价值的。这可通过多种方法来实现。在一个实施方式中,一旦JAK蛋白被鉴定与候选药剂结合,则将JAK蛋白碎片化或进行修饰,并重复进行测定以鉴定出用于结合的必要组分。

[0367] 通过筛选能够调节JAK蛋白活性的候选药剂来测试调节,包括如上所述使候选药剂与JAK蛋白结合,并测定JAK蛋白生物活性的变化的步骤。因此,在此实施方式中,候选药剂应当既与其结合(尽管这可能不是必须的)又改变其生物活性或生化活性(如本文所定义的)。这些方法包括体外筛选方法和细胞成活力、形态等改变的体内细胞筛选。

[0368] 作为另外的选择,可用差示筛选鉴定与天然JAK蛋白结合但不能与改性JAK蛋白结合的候选药物。

[0369] 筛选测定中可包括多种其它试剂。这些试剂包括例如盐类、天然蛋白质(如白蛋白)、洗涤剂,其可用于促进最佳的蛋白-蛋白结合和/或减少非特异性或本底相互作用。还可使用其它改善测定效率的试剂,如蛋白酶抑制剂、核酸酶抑制剂、抗微生物剂等。这些组分的混合物可按提供必要结合的任何顺序添加。

[0370] 给药方法

[0371] 本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物或前药或其组合物将通常以有效达到预期结果的量使用,例如有效治疗或预防待治疗的特定症状的量。可治疗性地施用所述化合物以实现治疗有益效果,或者预防性施用所述化合物以实现有益的预防效果。所谓治疗有益效果是指根除或改善所治疗的潜在疾病和/或根除或改善一种或多种与潜在疾病相关的症状,使得患者声称感觉或症状有所改善,尽管患者可能仍然受到潜在疾病的折磨。例如,对患有变态反应的患者提供化合物,从而在不仅当变态反应根除或改善时,而且当患者声称在接触过敏原后与变态反应相关的症状的严重性或持续时间降低时提供治疗有益效果。作为另一个实例,对哮喘的治疗益处包括在哮喘发作后呼吸状况改善或者哮喘事件的频度或严重性降低。作为另一个具体实例,对移植排斥的治疗有益效果包括能够缓解急性排斥事件,例如,HVGR或GVHR,或能够延长急性排斥事件发作和/或慢性排斥发作之间的间隔期。治疗有益效果还包括暂停或减慢了疾病的进展,而无论是否实现了改善。

[0372] 化合物的施用量将取决于多种因素,包括例如所治疗的具体病症、施用模式、所治疗病症的严重程度以及患者的年龄和体重以及具体活性化合物的生物利用率。有效剂量的确定完全在本领域的技术人员的能力范围之内。

[0373] 正如本领域的技术人员所知,2,4-嘧啶二胺化合物的优选剂量将取决于所治疗个体的年龄、体重、整体健康情况和病症的严重程度。剂量可能还需要适应个体的性别和/或当通过吸入施用适应个体的肺容量。剂量可能还需要适应患有不止一种病症的个体或患

有会影响肺容量和正常呼吸能力的其它病症(例如肺气肿、支气管炎、肺炎、呼吸道感染)的个体。化合物或其前药的剂量及施用频度还取决于该化合物是否被配制成用于治疗病症的急性事件或用于预防性地治疗疾病。例如,变应性病症的急性事件(包括变态反应相关的哮喘)、移植排斥等。熟练的技术人员可确定用于特定个体的最佳剂量。

[0374] 对于预防性施用,可将化合物施用给具有发生此前所述病症之一的风险的患者。例如,如果不知道患者是否对特定药物过敏,则可在施用该药物之前施用所述化合物以避免或改善对药物的变应性应答。作为另外的选择,可采用预防性施用以避免被诊断有潜在疾病的患者的症状发作。例如,例如,可在变态反应患者接触过敏原之前施用该化合物。也可将该化合物预防性地施用给反复接触已知会造成上述疾病之一的试剂的健康个体,以预防该病的发作。例如,可将化合物施用给反复接触已知会诱导变态反应的应变原(如乳胶)的健康个体,以预防该个体发生变态反应。作为另外的选择,可在参与引发哮喘发作的活动之前将化合物施用给哮喘患者,以减轻哮喘事件的严重程度或完全避免轻哮喘事件。

[0375] 在移植排斥中,可将化合物在患者未发生急性排斥反应时施用以避免排斥发作和/或在出现慢性排斥临床适应症之前施用。可将化合物全身性施用给患者以及在移植到患者的组织或器官之前施用至该组织或器官。

[0376] 化合物的施用量取决于多种因素,包括例如所治疗的具体适应症、施用模式、所需有益效果是否为预防性或治疗性、所治疗适应症的严重程度以及患者的年龄和体重以及具体活性化合物的生物利用率。有效剂量的确定完全在本领域的技术人员的能力范围之内。

[0377] 有效剂量可最初由体外测定估计。例如,用于动物的初始剂量可配制成使活性化合物的循环血液或血清浓度达到或超过体外测定中测得的特定化合物的 IC_{50} 。考虑到特定化合物的生物利用率,计算达到这种循环血液或血清浓度的剂量完全在本领域的技术人员的能力范围之类。为得到指导,读者可参考Goodman and Gilman的The Pharmaceutical Basis of Therapeutics(治疗的药物基础),最新版本,Pergamagon Press,第1章第1-46页中Fingl&Woodbury的“General Principles”(一般原则)以及其中引用的参考文献。

[0378] 初始剂量也可由体内数据如动物模型估计。用于测试化合物治疗或预防上述各种疾病的功效的动物模型是本领域熟知的。超敏反应或变态反应的合适动物模型描述于Foster,(1995)Allergy50(增刊21):6-9,讨论34-38和Tumas等,(2001),J.Allergy Clin.Immunol.107(6):1025-1033。变应性鼻炎的合适动物模型描述于Szelenyi等,(2000),Arzneimittelforschung50(11):1037-42;Kawaguchi等,(1994),Clin.Exp.Allergy24(3):238-244和Sugimoto等,(2000),Immunopharmacology48(1):1-7。变应性结膜炎的合适动物模型描述于Carreras等,(1993),Br. J.Ophthalmol.77(8):509-514;Saiga等,(1992),Ophthalmic Res.24(1):45-50;和Kunert等,(2001),Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.42(11):2483-2489。全身性肥大细胞增多症的合适动物模型描述于O'Keefe等,(1987),J.Vet.Intern.Med.1(2):75-80和Bean-Knudsen等,(1989),Vet.Pathol.26(1):90-92。超IgE综合症的合适动物模型描述于Claman等,(1990),Clin.Immunol.Immunopathol.56(1):46-53。B细胞淋巴瘤的合适动物模型描述于Hough等,(1998),Proc.Natl.Acad.Sci.USA95:13853-13858和Hakim等,(1996),J.Immunol.157(12):5503-5511。特应性疾病,诸如特应性皮炎、特应性湿疹和特应性哮喘的合适动物模型描述于Chan等,(2001),J.Invest.Dermatol.117(4):977-983和Suto等,(1999),

Int.Arch.Allergy Immunol.120(增刊1):70-75。移植排斥的合适动物模型如HVGR模型描述于O'Shea等,(2004),Nature Reviews Drug Discovery3:555-564;Cetkovic-Curlje& Tibbles,(2004),Current Pharmaceutical Design10:1767-1784;和Chengelian等,(2003),Science302:875-878。普通技术人员通常可根据这种信息确定适于对人施用的剂量。

[0379] 剂量范围通常为约0.0001或0.001或0.01mg/kg/天至约100mg/kg/天,但可更高或更低,这除了其它因素以外,取决于化合物的活性、其生物利用率、施用模式以及上述多种因素。可单独调节剂量和间隔以提供足以维持治疗或预防效果的化合物的血浆水平。例如,化合物可每周施用一次、每周施用若干次(例如每隔一天一次)、每天一次或每天多次,这除了其它因素以外,取决于施用模式、所治疗的具体适应症以及处方医师的判断。当局部施用或选择性摄入时,如局部施用时,活性化合物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。技术人员不需要过度实验就能优化有效的局部剂量。

[0380] 优选地,化合物将提供治疗或预防有益效果而不会引起实质性毒性。化合物的毒性可用标准药理学程序确定。毒性效应和治疗(或预防)效果的剂量比为治疗指数。优选具有高治疗指数的化合物。

[0381] 上面关于2,4-取代的嘧啶二胺化合物剂量需求的公开与前药的所需剂量有关,了解这一点之后,对于技术人员显而易见的是,所施用的前药的量还将取决于多种因素,包括例如特定前药的生物利用率、所选施用途径下转化成活性药物化合物的转化率和效率。具体应用和施用模式下前药的有效剂量的确定完全在本领域技术人员的能力范围之内。

[0382] 有效剂量开始可由体外活性和代谢测定估计。例如,用于动物的前药的初始剂量可以是使代谢物活性化合物的循环血液或血清浓度达到或超过体外测定中测得的特定化合物的IC₅₀,所述体外测定如体外CHMC或BMMC以及以下文献中描述的其它体外测定:2003年1月31日提交的美国申请序列号10/355,543(US2004/0029902A1)、2003年1月31日提交的国际申请序列号PCT/US03/03022(W003/063794)、2003年7月29日提交的美国申请序列号10/631,029、国际申请序列号PCT/US03/24087(W02004/014382)、2004年7月30日提交的美国申请序列号10/903,263和国际申请序列号PCT/US2004/24716(W0005/016893)。考虑到经由所需施用途径施用的特定前药的生物利用率,计算达到这种循环血液或血清浓度的剂量完全在技术人员的能力范围之内。为得到指导,读者可参考Goodman and Gilman的The Pharmaceutical Basis of Therapeutics(治疗的药物基础),最新版本,Pergamagon Press,第1章第1-46页中Fingl&Woodbury的“General Principles”(一般原则)以及其中引用的参考文献。

[0383] 还提供了用于施用2,4-嘧啶二胺、其前药或包含该化合物的药物制剂的试剂盒,该试剂盒可包含一剂量的至少一种2,4-嘧啶二胺或包含至少一种本文所公开的2,4-嘧啶二胺的组合物。还可包括合适的包装和/或化合物的使用说明。还可包括至少一种2,4-嘧啶二胺或包含至少一种2,4-嘧啶二胺的组合物递送装置,如吸入器、喷雾分配器(例如,鼻腔喷雾)、注射用针筒或胶囊、片剂、栓剂的压缩包装,或本文所述的其它装置。该药盒还可提供化合物和试剂以制备供施用的组合物。该组合物可以是干燥或冻干的形式,或为溶液形式,特别是无菌溶液。当该组合物为干燥形式时,所述试剂可包含药学上可接受的稀释剂以制备液体制剂。该试剂盒可包含用于施用或分散组合物的装置,包括但不限于针筒、吸

管、透皮贴剂或吸入器。

[0384] 该试剂盒可包含与本文所述化合物联合使用的其它治疗性化合物。在一个实施方式中,所述治疗剂是免疫抑制剂或抗过敏原化合物。这些化合物可以单独形式提供或与本发明的化合物混合。

[0385] 该试剂盒将包含关于组合物的制备和施用、组合物的副作用以及其它相关信息的适当说明。这些说明可呈任何适当的格式,包括但不限于印刷品、录像带、计算机可读磁盘或光盘。

[0386] 一个实施方式一种试剂盒,其包含式I化合物或其前药、包装和使用说明。

[0387] 在另一实施方式中,本发明提供了一种试剂盒,其包含含有式I化合物或前药以及至少一种药学上可接受的赋形剂、稀释剂、防腐剂或稳定剂或其混合物的药物制剂、包装和使用说明。

[0388] 另一实施方式提供了一种用于治疗患有或易患本文所述病症的个体的试剂盒,其包含容器和使用说明,所述容器包括一次剂量量的本文所公开的2,4-嘧啶二胺或组合物。容器可为本领域已知的并适合储存和递送口服、静脉内、局部、直肠、尿道或吸入制剂的任何容器。

[0389] 也可提供这样的试剂盒,其包含足够剂量的2,4-嘧啶二胺或组合物,以为个体提供较长时间(如1周、2周、3周、4周、6周或8周或更长)的有效治疗。

[0390] 本领域的技术人员将理解,以上总结的实施方式可以任何合适的组合一起使用,以得到上文未清楚提及的另外的实施方式,且这种实施方式被视为本发明的一部分。

[0391] 制备方法

[0392] 本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物可采用市售原料和/或通过常规合成方法 制备的原料经由多种不同合成路线来合成。通常适于合成本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物和前药的合适的示例性方法可见于美国专利5,958,935,其以引用的方式并入本文中。描述许多2,4-嘧啶二胺化合物和前药合成的具体实例描述于2003年1月31日提交的美国申请序列号10/355,543,(US2004/0029902A1),其内容以引用的方式并入本文中。通常用于和/或适于合成活性2,4-取代的嘧啶二胺化合物的合适的示例性方法还可见于2003年1月31日提交的国际申请序列号PCT/US03/03022(W003/063794)、2003年7月29日提交的美国申请序列号10/631,029、国际申请序列号PCT/US03/24087(W02004/014382)、2004年7月30日提交的美国申请序列号10/903,263和国际申请序列号PCT/US2004/24716(W0005/016893),这些申请的公开内容以引用的方式并入本文中。所有本文所述的化合物(包括前药)可通过对这些方法进行常规改变来制备。

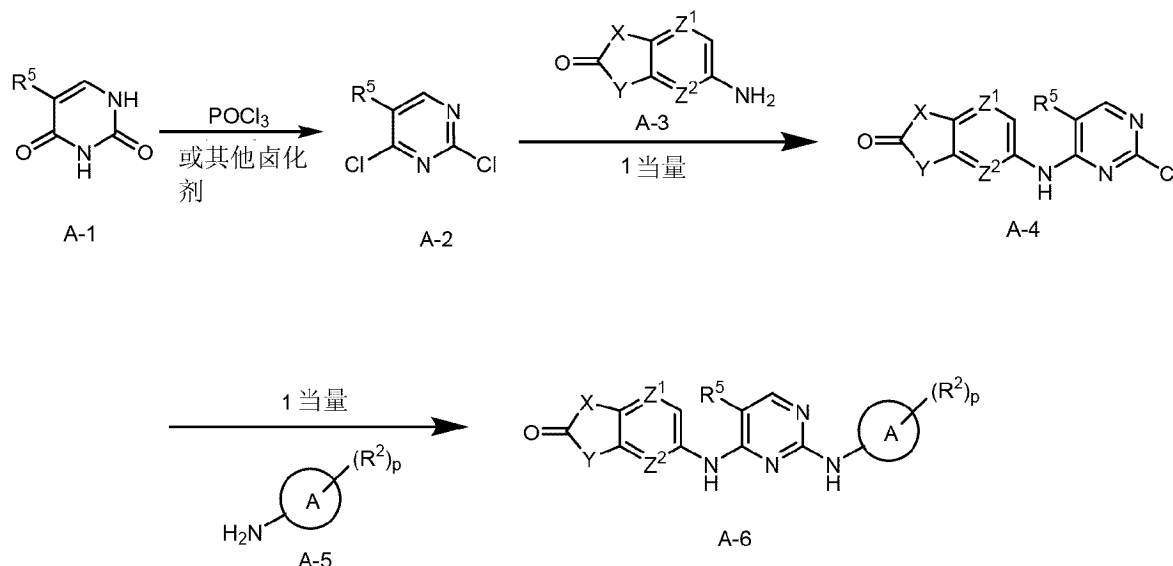
[0393] 可用于合成本文所述的2,4-嘧啶二胺化合物的多种示例性合成路线描述于下面的方案(I)-(II)。可对这些方法进行常规改变以合成本文所述的2,4-取代的嘧啶二胺化合物。在每个反应步骤后,可将产物纯化或可根据化学性质不经纯化便用于下一步骤。本文所述的2,4-取代的嘧啶二胺具体示例性合成方法在下文实施例中也有所描述。本领域的技术人员还可容易地改变这些实施例以合成本文所述的其它2,4-取代的嘧啶二胺。

[0394] 例如,如下面的方案(I)所示,化合物可由取代或未取代的尿嘧啶合成。在方案(I)中,环A、 R^5 、 $(R^2)_p$ 、X、Y、 Z^1 和 Z^2 如本文所定义。根据方案(I),在标准条件下用标准卤化剂,如 $POCl_3$ (或其它标准卤化剂)将尿嘧啶A-1的2-位和4-位二卤化,以生成2,4-二氯嘧啶A-2。根

据在嘧啶二胺A-2中的R⁵取代基,C4位的氯化物对亲核物质的反应性强于C2位的氯化物。可利用此差别反应性来合成2,4-嘧啶二胺I,例如当R⁵是F时,首先使2,4-氯嘧啶A-2与一当量胺A-3反应,生成4N-取代的-2-氯-4-嘧啶胺A-4,然后与胺A-5反应生成式A-6的2,4-嘧啶二胺(式I化合物,其中每个R³和R⁴为H)。R³和R⁴中的任一个或者两者都不是H的式I的化合物可以例如通过在嘧啶-2,4-二胺的C2或C4位的NH基团的烃基化来制备。

[0395] 方案(I)

[0396]



[0397] 通常,C4卤化物对亲核物质更具反应性。然而,技术人员将意识到,R⁵取代基的种类可改变此反应性。例如,当R⁵为三氟甲基时,将获得4N-取代的-4-嘧啶胺A-4与相应2N-取代的-2-嘧啶胺(未示出)的50:50混合物。如本领域所熟知,通过调节溶剂和其它合成条件(如温度)也可控制反应的区域选择性。替代合成方法能够实现完全的区域选择性,例如当制备分子A-6时。一种这样的方法在下文参考方案(II)所述。

[0398] 当经由微波加热反应混合物时,方案(I)所述的制备A-4(和下面方案(II)中的A-6)的反应可更快地进行。当以此方式加热时,可采用以下条件:在密封管(压力为20巴)中,用Smith反应器(Personal Chemistry,Uppsala,Sweden)在乙醇中加热至175℃并保持5-20分钟。

[0399] 尿嘧啶A-1原料可购自商业来源或用标准有机化学技术制备。可用作方案(I)的原料的市售尿嘧啶包括(例如)但不限于尿嘧啶(Aldrich#13,078-8;CAS登录号66-22-8);5-溴尿嘧啶(Aldrich#85,247-3;CAS登录号51-20-7);5-氟尿嘧啶(Aldrich#85,847-1;CAS登录号51-21-8);5-碘尿嘧啶(Aldrich#85,785-8;CAS登录号696-07-1);5-硝基尿嘧啶(Aldrich#85,276-7;CAS登录号611-08-5);5-(三氟甲基)-尿嘧啶(Aldrich#22,327-1;CAS登录号54-20-6)。其它5-取代的尿嘧啶得自General Intermediates of Canada,Inc.(Edmonton,CA)和/或Interchim,Cedex,France,或可用标准技术制备。下文中提供了许多教导合适合成方法的教科书参考文献。

[0400] 胺A-3和A-5可购自商业来源,或作为另外的选择,可利用标准技术合成。例如,可采用标准化学方法由硝基前体合成合适的胺。具体示例性反应在实施例部分中提供。也可参见Vogel,1989,Practical Organic Chemistry,Addison Wesley Longman,Ltd.和John

Wiley&Sons, Inc.

[0401] 技术人员将意识到在某些情况下,胺A-3和A-5和/或尿嘧啶A-1上的取代基X可包括在合成过程中需要保护的官能团。采用的任何保护基的确切种类将取决于要保护的官能团的种类,且对本领域的技术人员而言显而易见。关于合适保护基的选择以及连接或移除其的合成策略的指导可见于例如Green&Wuts。

[0402] 因此,因此,保护基指的当连接到分子的反应性官能团上时,将会掩蔽、降低或阻止该官能团的反应性的原子团。通常,在合成的过程中可根据需要选择性地移除保护基。保护基的实例可见于Green&Wuts和Harrison等, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, 第1-8卷, 1971-1996, John Wiley&Sons, NY。代表性氨基保护基包括但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苯甲基、苄氧羰基(“CBZ”)、叔丁氧羰基(“Boc”)、三甲基甲硅烷基(“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙烷磺酰基(“TES”)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-苄氧基羰基(“FMOC”)、硝基苄基氧羰基(“NVOC”)等。代表性羟基保护基包括但不限于使羟基酰化形成乙酸酯和苯甲酸酯或烷基化形成苄基和三苯甲基醚以及烷基醚、四氢吡喃醚、三烷基甲硅烷基醚(例如TMS或TIPPS基团)和烯丙基醚的那些基团。

[0403] 教导通常用于合成嘧啶以及方案中所述原料的方法的许多参考文献是本领域已知的。关于具体的指导,读者可参考以下文献Brown, D.J., “The Pyrimidines”, 选自 *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 第16卷(Weissberger, A. 编), 1962, Interscience Publishers (John Wiley&Sons 分公司), New York (“Brown I”); Brown, D.J., “The Pyrimidines”, 选自 *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* 化合物, 第16卷, 增刊I (Weissberger, A. 和 Taylor, E.C. 编), 1970, Wiley-Interscience (John Wiley&Sons 分公司), New York (“Brown II”); Brown, D.J., “The Pyrimidines”, 选自 *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 第16卷, 增刊II (Weissberger, A. 和 Taylor, E.C. 编), 1985, An Interscience Publication (John Wiley&Sons), New York (“Brown III”); Brown, D.J., “The Pyrimidines”, 选自 *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 第52卷 (Weissberger, A. 和 Taylor, E.C. 编), 1994, John Wiley&Sons, Inc., New York, 第1-1509页 (“Brown IV”); Kenner, G.W. and Todd, A., 选自 *Heterocyclic Compounds*, 第6卷 (Elderfield, R.C. 编), 1957, John Wiley, New York, 第7章(嘧啶); Paquette, L.A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1968, W.A. Benjamin, Inc., New York, 第1-401页(尿嘧啶的合成, 第313、315页; 嘧啶二胺的合成第313-316页; 胺基嘧啶二胺的合成, 第315页); Joule, J.A., Mills, K. and Smith, G.F., *Heterocyclic Chemistry* 第3版, 1995, Chapman and Hall, London, UK, 第1-516页; Vorbrüggen, H. 和 Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley&Sons, New York, 2001, 第1-631页(通过酰化保护嘧啶, 第90-91页; 嘧啶的甲硅烷基化, 第91-93页); Joule, J.A., Mills, K. and Smith, G.F., *Heterocyclic Chemistry* 第4版, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, 第1589页; 和 *Comprehensive Organic Synthesis*, 第1-9卷 (Trost, B.M. 和 Fleming, I. 编), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK。

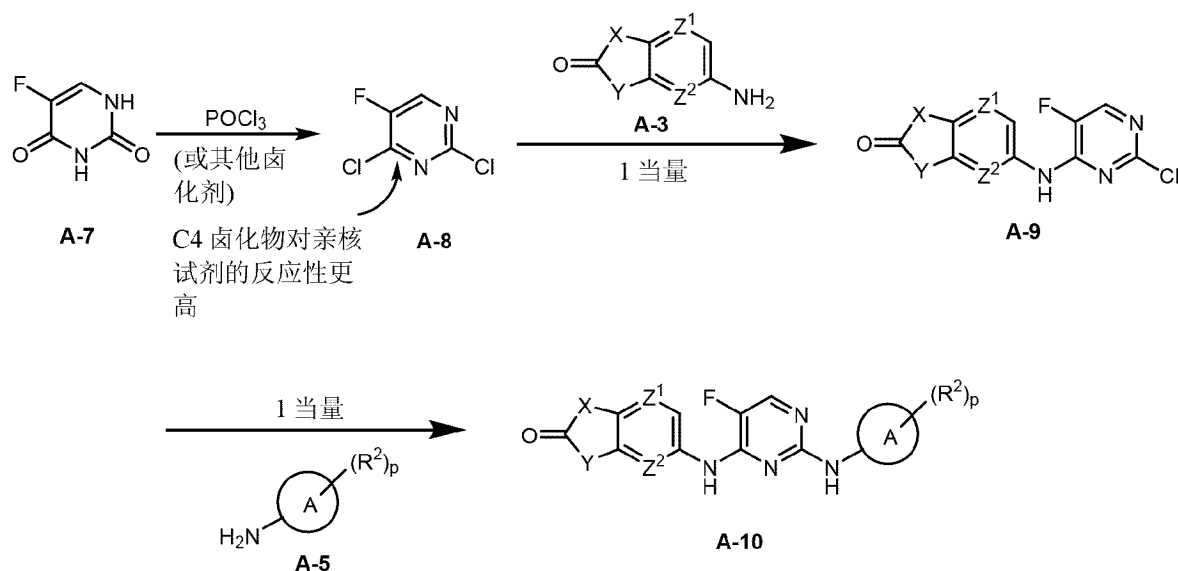
[0404] 方案(I)的一个具体实施方式利用5-氟尿嘧啶(Aldrich#32,937-1)作为原料, 如下面的方案(Ia)所示。在方案(Ia)中, 环A、(R²)_p、X、Y、Z¹和Z²如此前对方案(I)的定义。可使2,4-二氯-5-氟嘧啶A-8(可商购获得或按所述以例如尿嘧啶为原料并通过例如POCl₃脱氢

卤化由A-7制备)任选地与一当量胺A-3反应生成2-氯-N4-取代的-5-氟-4-嘧啶胺A-9,然后与一或多当量的胺A-5(通常介于约1.1当量A-5和约2当量A-5之间)反应,从而获得化合物A-10,即2N,4N-取代-5-氟-2,4-嘧啶二胺。

[0405] A-9与A-5的反应可以例如通过传统加热,通过微波辐射和通过采用金属催化剂的Buchwald型偶联如钯偶联来进行。当亲核物质A-5的亲核性较差时常采用后者金属催化的偶联反应,因而使用键插入和还原偶联运行良好的反应来实现转化。

[0406] 方案(Ia)

[0407]

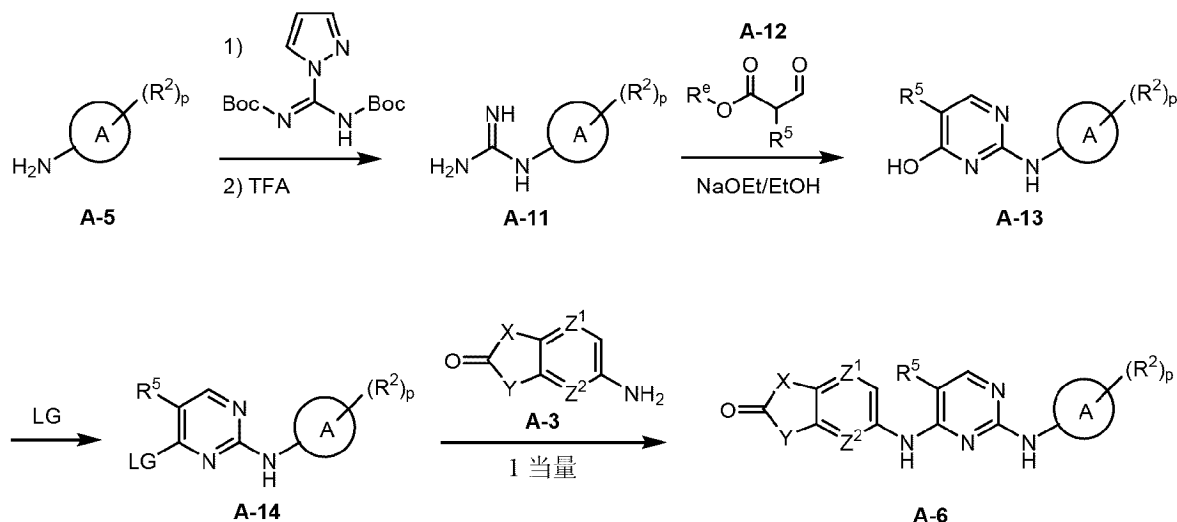


[0408] 尽管上述许多合成方案未阐述保护基的使用,但技术人员将意识到在某些情况下,某些取代基例如R²和/或其它基团可包括需要保护的官能团。保护基的确切种类将取决于要保护的官能团的种类和特定合成方案中采用的反应条件,且对本领域的技术人员而言显而易见。关于适于特定应用的保护基的选择及它们连接或移除的指导可见于例如Green&Wuts。

[0409] 上述方案I和Ia描述了通过在嘧啶二亲电试剂如2,4-二卤代嘧啶上添加两个胺亲核试剂来合成本文所述2,4-嘧啶二胺。本文所述的化合物,包括本文所述根据式I的那些并且包括式IA、IB、IC、II、III和IV的化合物可以根据方案I和Ia合成。类似地,这些化合物也可以根据下述方案II合成,方案II描述了一种从环A苯胺开始,通过脒基类似物在苯胺上构建嘧啶体系,然后安装4N-杂芳基环体系得到本文所述化合物的新的合成方法。首先,胺A-5转化为相应的胍衍生物A-11。例如,在碱如叔胺碱的存在下,胺A-5与合适的保护的脒基亲电试剂如N,N-二-Boc-1-脒基吡唑反应。该反应通常但不限于在约40℃至约60℃的加热条件下保持约24小时至约48小时。然后,除去保护基团。

[0410] 方案(II)

[0411]



[0412] 例如,如果使用N,N-二-Boc-1-脒基吡唑,将酸加入混合物(任选地先从反应液中除去挥发物)以除去Boc保护基团并得到A-11。例如,在碱的存在下,通过在醇类溶剂中加热脒,使脒A-11与合适的1,3-二亲电试剂如β-醛酯A-12(其中R⁶如式I所定义)反应。在一个实施例中,采用乙醇中的乙醇钠。反应液加热至约40°C至约80°C保持约24小时至约48小时,得到相应的4-羟基-嘧啶二胺-2-胺,A-13。本领域普通技术人员应理解,也可采用其他1,3-二亲电试剂来制备嘧啶中间体A-13,例如,2-取代的氰基乙醛和α,β-不饱和酯如2-(乙酰氧基甲基)丙烯酸烷基酯(Baylis-Hillman乙酸酯,例如Bull.Korean Chemical Soc.2007,第28卷,第12期,2505-2507,其在此出于所有目的完整引入以供参考),等等。在一些情况下,中间体A-13可以纯化或者直接用于下一反应,在这些反应中中间体A-13转化为相应的4-离去基团-嘧啶二胺-2-胺,A-14。例如,中间体A-13可与例如POCl₃反应,得到相应的4-氯-嘧啶-2-胺,即胺A-14,其中LG是氯。本领域普通技术人员应理解,其他离去基团也可以,例如中间体A-13的羟基可以转化为甲磺酸酯然后用于下一步骤,例如代替4-卤代中间体。化合物A-6(式I的化合物,其中R³和R⁴是H)可例如参照涉及与中间体A-2和/或A-8反应的方案I和Ia所述,由中间体A-14与胺A-3反应形成。式I的化合物,其中R³和/或R⁴是非H,例如可以通过用合适的烃基化试剂烃基化化合物A-6来制备,如本领域普通技术人员所知的那样。或者,脒如A-11,只是其中具有NH的环A是NR⁴(其中R⁴例如是烃基)可用于制备式I的化合物,其中R⁴不是H。

[0413] 因此,一个实施方式是制备式A-6的化合物的方法,其中各变量参照式I所定义,包括:

[0414] (i)使式A-11的脒与1,3-二亲电试剂反应以制备式A-13的4-羟基-嘧啶-2-基-胺;

[0415] (ii)使A-13转化为式A-14的4-离去基团-嘧啶-2基-胺;和

[0416] (iii)使4-离去基团-嘧啶-2基-胺A-14与芳基或杂芳基胺A-3反应。

[0417] 在一个实施方式中,1,3-亲电试剂是β-醛酯A-12。在一个实施方式中,A-14的离去基团是卤素,在更具体的实施方式中是氯。在一个实施方式中,杂芳基胺A-3是被根据式I的基团取代的5-氨基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮。在另一实施方式中,杂芳基胺A-3是被根据式I的基团取代6-氨基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮。在另一实施方式中,杂芳基胺A-3是被根据式I的基团取代的5-氨基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮。

[0418] 实施例

[0419] 参考以下实施例将进一步理解本发明,这些实施例并不旨在进行限制。任何功能等效的方法均包括在本发明的范围之内。通过上面的描述,本文所述实施方式的各种修改形式对于本领域的普通技术人员而言是显而易见的。这种修改形式落入所附权利要求的范围之内。

[0420] 本发明的一个实施方式为根据式I的化合物,如下文实施例所述。

[0421] 在下面的实施例以及整个申请中,下列缩写具有以下含义。如果未定义,则术语具有其通常被接受的含义

TFA	=	三氟乙酸	mmol	=	毫摩尔
					纳摩尔浓度
[0422] MeOH	=	甲醇	nM	=	(nanomolar)
EtOAc	=	乙酸乙酯	DMSO	=	二甲基亚砷
<i>i</i> -PrOH	=	异丙醇	mL or ml	=	毫升
EtOH	=	乙醇	mg	=	毫克
s	=	单峰	psi	=	磅每平方英寸
d	=	二重峰	N	=	正
t	=	三重峰	μ M	=	微摩尔浓度 (micromolar)
q	=	四重峰	rpm	=	转/分钟
m	=	多重峰	rt	=	室温
dd	=	双二重峰	aq.	=	水溶液
[0423] br	=	宽	μ L	=	微升
MS	=	质谱	FBS	=	胎牛血清
MS (ES)	=	质谱法(电喷射)	LCMS	=	液相色谱质谱仪
RP-HPLC	=	反相高压液相色谱法	FACS	=	荧光激活细胞分类术 (流式细胞术)
DMF	=	二甲基甲酰胺	THF	=	四氢呋喃
MeCN	=	乙腈	TLC	=	薄层色谱
HPLC	=	高效液相色谱	DCM	=	二氯甲烷
LRMS	=	低分辨率质谱	LC	=	液相色谱
BINAP	=	2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘基	NMP	=	N-甲基吡咯烷酮
MEK	=	甲基乙基酮	M	=	摩尔浓度(molar)

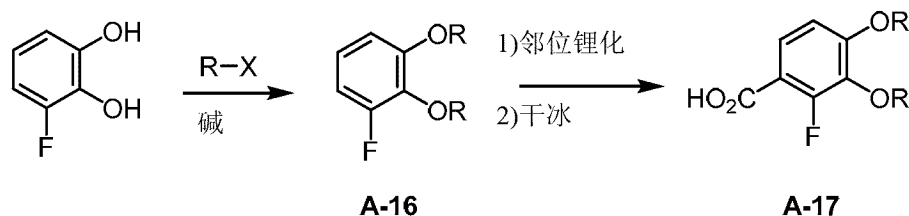
[0424] 实施例1:合成苯胺

[0425] 用于合成本文所述化合物的苯胺可以商业购买和/或通过本文所述方法以及本领域技术人员已知的方法合成。以下方案(III)-(VII)描述了如何合成一些苯胺。

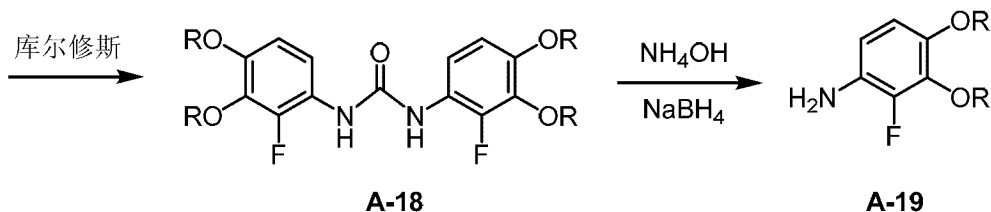
[0426] 方案(III)描绘了式A-16的苯胺的一般合成路径,其中基团“OR”用作R²的缩写,其中R²是被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的-OR^e,如式I所定义。首先,在碱如K₂CO₃的存在下,用合适的烃基化剂如烃基卤烃基化3-氟邻苯二酚(通常2.5当量烃基卤和碱)。在一个实施例中,将混合物在丙酮中回流加热过夜。减压除去一半的溶剂并滤除盐。真空下除去剩余的溶剂,粗产物进一步快速色谱纯化,用己烷/乙酸乙酯洗脱(梯度0%乙酸乙酯至15%乙酸乙酯),得到中间体A-16。

[0427] 将产物A-16溶解在干燥THF中,烧瓶用橡皮隔片密封。经注射器加入N,N,N',N',N''-五甲基二亚乙基三胺(PMDTA,1.2当量),用丙酮/干冰浴将烧瓶冷却至-75℃。经注射器加入正丁基锂(1.2当量),将反应混合物搅拌90分钟。然后将反应混合物倒入含碎干冰的烧杯并升温至室温。将2M NaOH溶液加入粗产物中,混合物用Et₂O(2x)和EtOAc(1x)洗涤。用HCl中和水相。过滤收集沉淀产物A-17,并在真空下干燥。

[0428] 方案(III)



[0429]

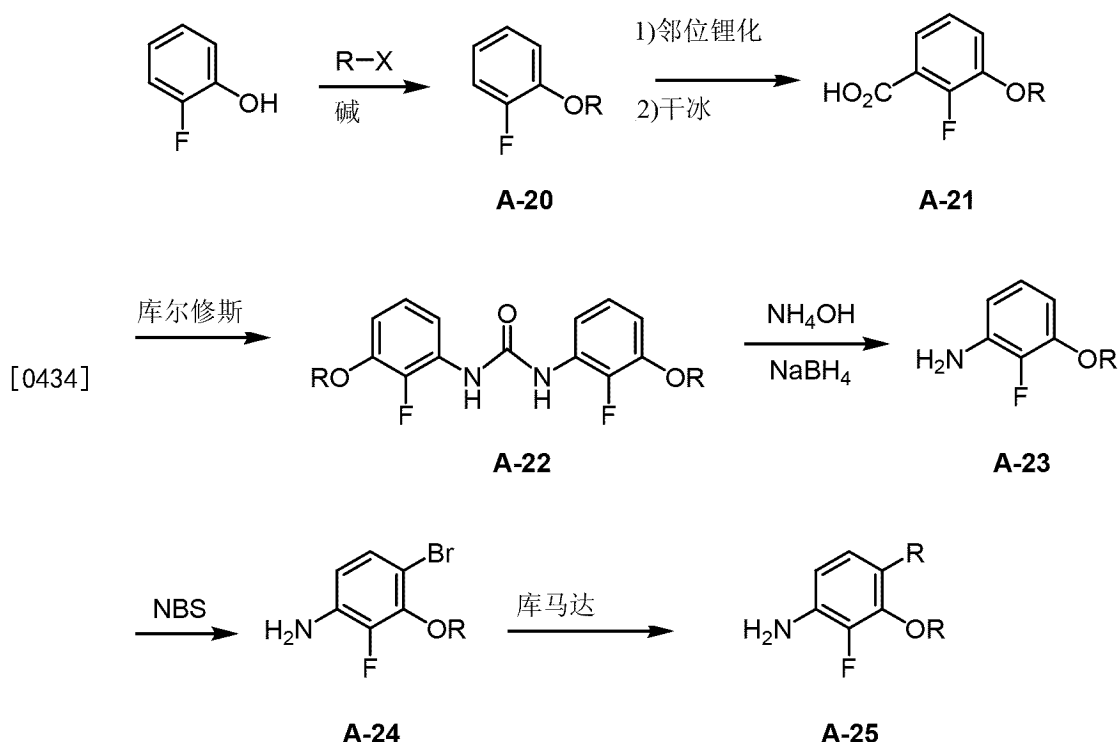


[0430] 将羧酸A-17与二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA,1.3当量)、三乙胺(1.3当量)组合并溶解在甲苯中。所得澄清溶液回流6小时,然后减压浓缩,得到库尔修斯重排产物。粗产物A-18通过快速色谱进一步纯化,用二氯甲烷/MeOH洗脱(梯度0%至5%MeOH)。

[0431] 将脲A-18与NH₄OH溶液和NaBH₄(5.0eq)置于压力烧瓶中。容器密封并在140℃加热两天。减压除去溶剂,粗产物采用快速色谱进行纯化,用CHCl₃/MeOH[含2M NH₃]洗脱(梯度0%至5%),得到苯胺A-19。使用该过程制备化合物I-50,I-77,I-101和I-102的苯胺(环A)。

[0432] 方案(IV)描绘了式A-25的苯胺的一般合成路径,其中基团“R”用作R₂的缩写,其中R²是被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b基团取代的-R^e,如式I所定义。以上文关于方案(III)所述的类似方式,邻位-氟代苯酚烃基化得到中间体A-20。邻位锂化和二氧化碳终止反应得到酸A-21。库尔修斯重排得到相应的苯胺A-22,如上所述利用氨解从脲羰基释放,得到苯胺A-23。苯胺A-23用于制备例如化合物I-19至I-23。

[0433] 方案(IV)

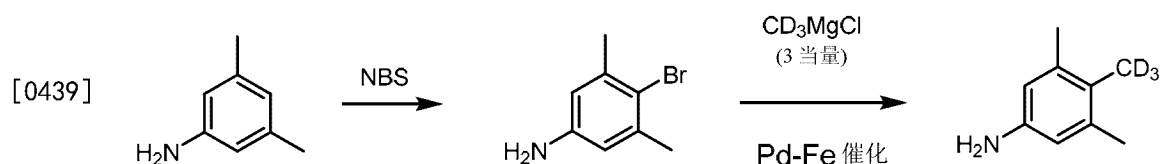


[0435] 通过将苯胺A-23溶解在MeCN中,加入NBS(1.0当量)并将反应混合物于室温搅拌2小时,用N-溴琥珀酰亚胺(NBS)溴化苯胺A-23。溴化在NH₂基团的邻位区域选择性发生。减压除去溶剂,粗产物通过柱色谱纯化,用己烷/乙酸乙酯(9/1)洗脱,得到苯胺A-24。苯胺A-24例如用于制备化合物I-27。

[0436] 将苯胺A-24溶解在THF中并将溶液加至压力容器,进行库马达(Kumada)偶联反应。经注射器逐滴加入所需的烷基卤化镁(3M,在THF中,3.3当量)。由于最初的两当量烷基MgX抽取苯胺质子,可观察到气体逸出和放热。加入格氏试剂之后,少量多次加入Pd-催化剂([1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]-二氯化钯(II),5mol%)。烧瓶密封并在80℃加热过夜。为了终止反应,非常小心地加入水。然后用EtOAc(3x)萃取混合物,合并的有机层通过MgSO₄塞以去除残留的水。溶剂蒸发之后,粗产物通过快速色谱进一步纯化,用CHCl₃/MeOH[2M NH₃]洗脱(梯度0%至5%),得到苯胺A-25。苯胺A-25用于制备化合物I-29,I-53和I-68。

[0437] 方案(V)显示了利用库马达偶联反应在苯胺环上安装烷基的另一个实施例。具体说,方案(V)描绘了3,4(d₃),5-三甲基苯胺的合成。首先,3,5-二甲基苯胺(10.0g,82.5mmol)溶解于MeCN。加入NBS(15.4g,86.6mmol),反应混合物于室温搅拌两天。TLC和HPLC分析表明,除了所需的产物还形成了一些副产物(区域异构体和二溴代副产物)。将硅胶加入反应混合物中,减压蒸发溶剂。将所得干燥粗产物加载到色谱柱上进行纯化,用己烷/乙酸乙酯洗脱(梯度0%至15%乙酸乙酯)。得到产物4-溴-3,5-二甲基苯胺,产率50%(8.21g)。MS(ES)200/202

[0438] 方案(V)

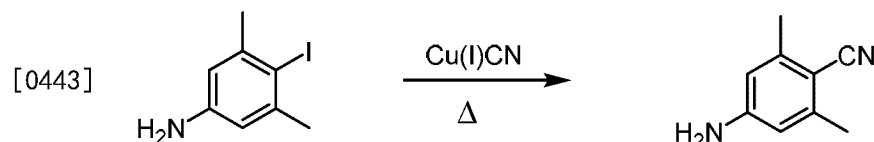


[0440] (M+H)。将溴化物(5.00g,24.9mmol)溶解在干燥THF(50ml)中并置于压力容器中。

经注射器逐滴加入甲基- d_3 氯化镁(82.2ml, 82.2mmol, 1M, 在 Bu_2O 中)。在加入最初两当量时, 由于苯胺质子与格氏试剂反应可观察到强反应、气体逸出和放热。完成加入之后, 少量多次加入Pd-催化剂([1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]-二氯钯(II), 0.911g, 5mol%)。烧瓶密封, 在80℃加热过夜。小心地用水终止反应。然后将混合物用EtOAc(3x)萃取, 合并的有机层通过 $MgSO_4$ 塞以去除残留的水。溶剂蒸发之后, 粗产物通过快速色谱纯化, 用DCM/MeOH洗脱(梯度0%至1%MeOH)。得到4-全氘化的3,4,5-三甲基苯胺, 产率43%(1.48g)。 1H NMR(300MHz, $DMSO$) δ 6.19(s, 2H), 4.57(s, 2H), 2.05(s, 6H)ppm; MS(ES) 139(M+H)。化合物I-35使用这种苯胺制备。

[0441] 方案(VI)显示了4-氨基-2,6-二甲基苄腈的合成。首先, 将3,5-二甲基-4-碘代苯胺(5.0g, 20.2mmol)、Cu(I)CN(2.17g, 24.3mmol)和DMF(80ml)置于压力容器中。将密封的烧瓶在油浴中于185℃加热。10分钟之后, 从油浴中取出烧瓶, 冷却至室温。通过LCMS分析反应混合物, 表明峰-峰反应。采用旋转蒸发仪在高度真空下除去大多数的DMF。将残留的粗产物加载到快速色谱柱上并进行纯化, 用 $CHCl_3/MeOH$ [2M NH_3]洗脱(梯度0%至2%)。得到产物, 产率62%(2.21g)。 1H NMR(300MHz, $DMSO$) δ 6.29(s, 2H), 5.92(sbr, 2H), 2.23(s, 6H)ppm; MS(ES) 147(M+H)。化合物I-64采用这种苯胺制备。

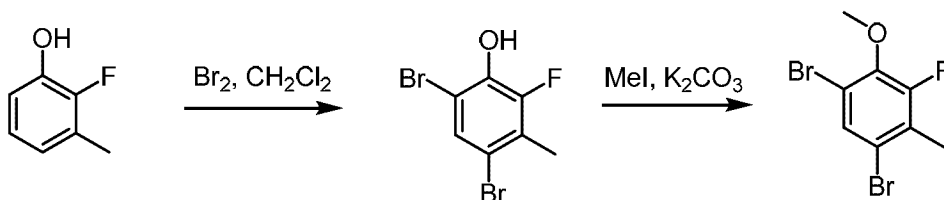
[0442] 方案(VI)



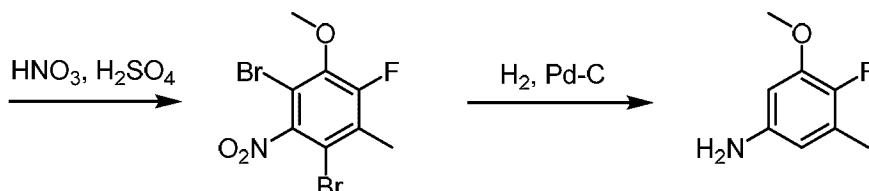
[0444] 方案(VII)描绘了4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺的合成。首先, 于0℃, 在2-氟-3-甲基苯酚(1, 12.6g, 100mmol)和HOAc(12mL, 210mmol)的 CH_2Cl_2 (150mL)溶液中45分钟内逐滴加入加入溴(10.5mL, 205mmol)的 CH_2Cl_2 (50mL)溶液。15分钟之后, LCMS监测反应完成, 加入 H_2O (200mL)终止反应。两层充分混合然后分离, 水层用 CH_2Cl_2 (50mL)萃取, 合并有机层, 干燥($MgSO_4$), 过滤, 真空除去溶剂。得到固体4,6-二溴-2-氟-3-甲基苯酚: 28.4g(产率>99%); 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 7.48(d, $J=2.1$, 1H), 5.49(d, $J=2.8$, 1H), 2.30(d, $J=2.8$, 3H); LRMS (M-) m/z 282.94。

[0445] 室温, 向4,6-二溴-2-氟-3-甲基苯酚(2, 28.4g, 100mmol)的均质 CH_3CN (200mL)溶液中加入 K_2CO_3 (16.59g, 120mmol), 然后是MeI(9.3mL, 150mmol)。将混浊溶液于30℃搅拌过夜。LC和TLC监测反应完成。使该混合物冷却至室温, 加入 H_2O (100mL)和饱和 NH_4Cl 水溶液(100mL)终止反应, 两层充分混合然后分离, 水层用EtOAc(50mL)萃取, 合并有机层, 干燥($MgSO_4$), 过滤, 真空去除溶剂。将粗产物油溶解在 CH_2Cl_2 (~80mL)中, 溶液通过硅胶垫(~50g的硅胶), 用 CH_2Cl_2 (~100mL)洗涤。收集滤液, 真空去除溶剂。得到固体1,5-二溴-3-氟-2-甲氧基-4-甲基苯: 31.62g(产率>99%); 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 7.53(d, $J=2.1$, 1H), 3.92(s, 3H), 2.29(d, $J=2.8$, 3H)。

[0446] 方案(VII)



[0447]



[0448] 参照方案VII,于0°C,向2-氟-3-甲基苯酚(购自加拿大蒙特利尔的Wonda Science公司)(100g,792.8mmol)和HOAc(95mL,1.66mol)的CH₂Cl₂(600mL)溶液中于2小时内逐滴加入溴(83mL,1.625mol)的CH₂Cl₂(200mL)溶液。LC-MS监测反应完成>99%,加入H₂O(500mL)终止反应。两层充分混合然后分离,水层用CH₂Cl₂(200mL)萃取,合并有机层,干燥(MgSO₄),过滤,真空除去溶剂。得到灰白色固体4,6-二溴-2-氟-3-甲基苯酚:247.96g(产率>99%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.48(d,J=2.1,1H),5.42(br s,1H),2.31(d,J=2.8,3H);LRMS(M)m/z282.92。

[0449] 室温,加入K₂CO₃(131.5g,1.18mol),然后是MeI(74mL,951mmol),由4,6-二溴-2-氟-3-甲基苯酚(~225.1g,792.8mmol)的均质CH₃CN(1L)溶液制备1,5-二溴-3-氟-2-甲氧基-4-甲基苯。将混浊的溶液于30°C搅拌,通过LC监测,反应在21小时趋于完全。将反应混合物冷却至室温,过滤滤除固体,用CH₂Cl₂(~100mL×2)洗涤。收集滤液,真空去除溶剂。将粗产物悬浮在CH₂Cl₂(200mL)中,溶液通过硅胶垫(~50g硅胶)(注,以除去一些较深色的基线杂质和最初溶解在CH₃CN中的固体),用CH₂Cl₂(~100mL×3)洗涤。收集滤液,真空去除溶剂。得到灰白色固体的1,5-二溴-3-氟-2-甲氧基-4-甲基苯:249.46g(产率>99%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.53(d,J=2.1,1H),3.92(s,3H),2.29(d,J=2.8,3H)。

[0450] 10分钟内向1,5-二溴-3-氟-2-甲氧基-4-甲基苯(3,30g,100mmol)的H₂SO₄(100mL)悬浮液中加入HNO₃(90%水溶液,5.0mL,110mmol),偶尔冰浴冷却。于30°C继续搅拌30分钟。LC监测反应趋于完全。将稠厚的糊状混合物冷却至室温,倒到冰上(~600mL固体体积)。过滤收集沉淀物,用水洗涤(~100mL,最终含水体积:~600mL),真空下进一步干燥。得到黄色固体的粗产物1,3-二溴-5-氟-4-甲氧基-6-甲基-2-硝基苯(33.7g),在90mL EtOH中于50°C搅拌过夜。然后将混浊的溶液冷却至室温,过滤收集固体,用冰冷的EtOH洗涤。得到淡黄色固体的第一批1,3-二溴-5-氟-4-甲氧基-6-甲基-2-硝基苯:22.6g;由母液得到黄色固体的第二批:3.90g(合并的产率77%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ4.00(s,3H),2.39(d,J=3.0,3H)。

[0451] 氮气气氛下,向含1,3-二溴-5-氟-4-甲氧基-6-甲基-2-硝基苯(4,102.9g,300mmol)和碳酸钠(33.4g,315mmol)的Parr烧瓶中加入MeOH(600mL),然后是Pd-C(10%,在活性碳上,50%湿,5.0g)。30-45psi的氢气下,将Parr烧瓶置于Parr振荡器上。21小时之后,LCMS监测反应趋于完全。过滤通过硅藻土滤垫除去固体,用MeOH洗涤。收集滤液,真空去除溶剂。得到浅驼色固体,用EtOAc(200mL)和H₂O(200mL)处理,两层充分混合然后分离,水层用EtOAc(150mL)萃取。合并有机层,搅拌条件下加入含25mL浓盐酸水溶液的烧瓶中。过滤收

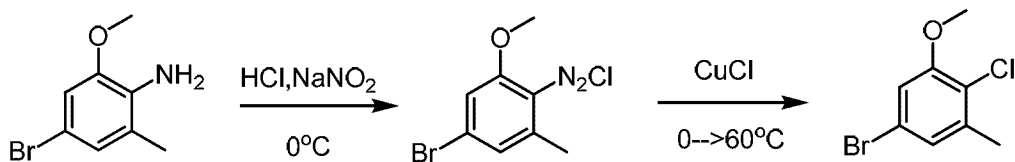
集沉淀的固体,用EtOAc洗涤,高度真空下进一步干燥。得到第一批白色松散的固体:29.99g的盐酸盐;由滤液收集第二批更加白的沉淀:17.12g的盐酸盐;除去溶剂并将固体重悬在EtOAc中,由滤液得到第三批:灰白色固体,8.90g的盐酸盐。合并的盐酸盐形式的4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺:56.01g(产率97%);¹H NMR(300MHz,CD₃OD)δ6.92(dd,J=6.9,2.5,1H),6.82(dd,J=5.3,2.5,1H),3.90(s,3H),2.30(d,J=2.4,3H);LRMS(M⁺)m/z156.21。化合物I-58,I-80,I-105至I-107,I-114,I-118,I-127,I-181,I-190和I-191采用这种苯胺制备。

[0452] 从2,3-二甲基苯酚(61.08g,500mmol)开始,以参照方案(VII)所述类似的方式制备3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺。在溴化反应中,得到固体4,6-二溴-2,3-二甲基苯酚:140.74g(产率>99%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.52(s,1H),5.50(s,1H),2.33(s,3H),2.28(s,3H);LRMS(M⁺)m/z278.97。在烃基化反应中,室温得到浅棕色油的1,5-二溴-2-甲氧基-3,4-二甲基苯,用干冰冷却之后转化为黄色固体:144.97g(2步产率98.6%);¹H NMR(300 MHz,CDCl₃)δ7.59(s,1H),3.76(s,3H),2.32(s,3H),2.30(s,3H)。在硝化反应中,得到灰白色固体1,3-二溴-4-甲氧基-5,6-二甲基-2-硝基苯:58.3g(两个结晶批次合并的产率35%);¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ3.81(s,3H),2.42(s,3H),2.37(s,3H)。在还原反应中,得到白色固体(盐酸盐)3-甲氧基-4,5-二甲基苯胺24g,三个结晶批次合并的产率(77%);¹H NMR(300MHz,DMSO)δ10.04(s,3H),6.81(s,1H),6.77(s,1H),3.81(s,3H),2.27(s,3H),2.09(s,3H);LRMS(M⁺)m/z152.20。化合物I-52,I-59,I-81,I-108至I-113,I-115,I-125和I-195采用这种苯胺制备。

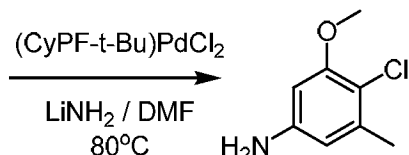
[0453] 方案(VIII)描绘了4-氯-3-甲氧基-5-甲基苯胺的合成,类似于Journal of Medicinal Chemistry,44(12),1866-1882;2001的报道。将4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯胺(1g,4.63mmol)在28% HCl(2mL)中的悬浮液于冰浴中冷却。剧烈搅拌下向该悬浮液中逐滴加入冷却的亚硝酸钠(323mg,4.68mmol)在水(1mL)中的溶液。在另一烧瓶中制备氯化亚铜(2.29g,23.1mmol)在浓HCl(2mL)中的溶液,也在冰浴中冷却。将苯胺混合物快速倒入该反应烧瓶中。烧瓶升温至室温过夜。再加入1mL 28% HCl,反应液于60°C加热3小时,LCMS监测。冷却至室温,反应液用水稀释,用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层在硫酸镁上干燥。粗产物5-溴-2-氯-1-甲氧基-3-甲基苯经硅胶色谱(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到0.9g(83%)淡黄色固体3。¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.01(s,1H),6.91(s,1H),3.88(s,3H),2.35(s,3H)。

[0454] 根据Q.Shen和J.F.Hartwig,J.Am.Chem.Soc.2006,128(31),包括10028-29附录信息,制备催化剂(CyPF-t-Bu)PdCl₂。氩气吹扫下,在一小瓶中合并5-溴-2-氯-1-甲氧基-3-甲基苯(235mg,1.0mmol),氨基化锂(95%,230mg,10mmol)和在1,2-二甲氧基乙烷(2mL)中的(CyPF-t-Bu)PdCl₂(7.3mg,0.01mmol)。反应液于80°C加热24小时。冷却至室温后,将反应液倒入干冰上(2mL),加入1M HCl(1mL),搅拌5分钟。然后,用饱和NaHCO₃溶液中和,用3x10mL的二氯甲烷萃取。有机层用MgSO₄干燥,通过硅胶色谱纯化(0-100%乙酸乙酯/己烷)。得到30mg 4-氯-3-甲氧基-5-甲基苯胺。¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ6.20(s,1H),6.15(s,1H),3.83(s,3H),2.27(s,3H);LCMS(m/z):172(MH⁺)。化合物I-124采用这种苯胺制备。

[0455] 方案(VIII)



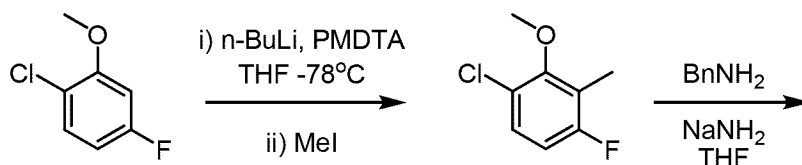
[0456]



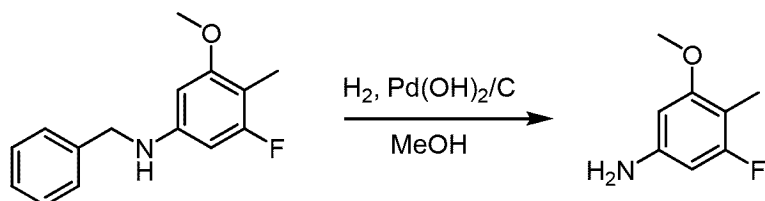
[0457] 方案(IX)描绘了3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺的合成。在圆底烧瓶中制备溶解在无水THF(10mL)中的1-氯-4-氟-2-甲氧基苯(500mg, 3.11mmol)的溶液。冷却至 -78°C , 加入N,N,N',N',N''-五-甲基二亚乙基三胺(PMDTA, 715 μL , 3.42mmol)。20分钟之后, 维持内部温度在 -78°C , 逐滴加入正丁基锂。3小时之后, 加入碘代甲烷, 除去冷却浴, 反应升温至室温过夜。在1:1乙酸乙酯/己烷中的TLC显示没有原料。旋转蒸发减少溶剂体积, 然后将反应液用水和乙酸乙酯稀释。有机相用1N HCl洗涤两次, 用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 然后用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。得到474mg (87%) 无色油状的1-氯-4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.16(dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.77(t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.83(s, 3H), 2.23(s, 3H)。

[0458] 向 -78°C 1-氯-4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯(470mg, 2.69mmol)在THF(5.5mL)的冷却溶液中加入氨基化钠(sodium amide)(95%, 276mg, 6.72mmol)。30分钟之后, 溶液升温至 -20 至 -30°C , 然后在1分钟内逐滴加入苄胺(441 μL , 4.05mmol)。将反应液搅拌过夜, LCMS显示没有原料。在冰浴中冷却然后逐滴加入饱和 NH_4Cl 和水终止反应。搅拌1小时之后, 将反应混合物用乙酸乙酯萃取两次, 合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 旋转蒸发浓缩。粗产物通过硅胶色谱纯化(0-30%乙酸乙酯/己烷), 得到223mg (34%) 橙色油状的N-苄基-3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.27(m, 5H), 6.06-6.00(m, 1H), 6.00(s, 1H), 4.29(s, 2H), 3.74(s, 3H), 2.00(s, 3H); LCMS(m/z): 246(MH^+)。

[0459] 方案(IX)



[0460]



[0461] 向Parr振荡器烧瓶中制备的N-苄基-3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯胺(223mg, 0.91mmol)在甲醇(25mL)的溶液中加入氢氧化钯(20%在碳上)。反应液经受45psi的氢气过夜直到LCMS显示完全转化。过滤催化剂, 溶液真空浓缩, 得到117mg油状(83%)3-氟-5-甲氧

基-4-甲基苯胺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ6.03(d, J=12.0Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 3.77(s, 3H), 2.09(s, 3H); LCMS(m/z): 156(MH⁺)。化合物I-120使用这种苯胺制备。

[0462] 实施例2: 合成2-卤素-嘧啶-4-胺

[0463] 合成5-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮:

[0464] 向含5-氨基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(300.1mg, 2.0mmol)和2,4-二氯-5-甲基嘧啶(423.8mg, 2.6mmol)的小瓶中加入MeOH(8mL)和H₂O(2mL)。将混浊的混合物于室温搅拌64小时。过滤收集反应混合物的沉淀物, 用EtOAc(3mL×2)洗涤, 进一步真空下干燥。得到灰白色固体的5-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮: 394mg(71%yield); ¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.68(br s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.94(d, J=0.8, 1H), 6.97(d, J=2.0, 1H), 6.82(d, J=8.1, 1H), 6.74(dd, J=2.0, 8.1, 1H), 2.15(s, 3H); LCMS(M⁺)m/z 277.10。

[0465] 合成5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮:

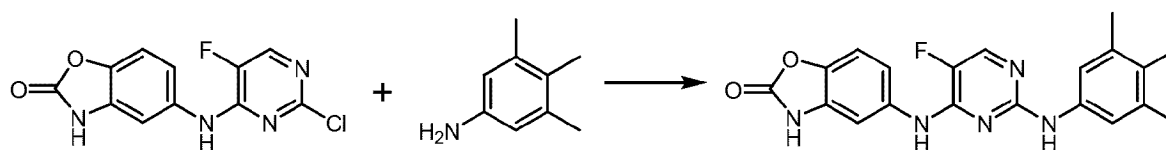
[0466] 向含5-氨基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(298.3mg, 2.0mmol)和2,4-二氯-5-氟嘧啶(434.1mg, 2.6mmol)的小瓶中加入MeOH(8mL)和H₂O(2mL)。将混浊的溶液于室温搅拌3天。过滤收集反应混合物的沉淀物, 用EtOAc(3mL×2)洗涤, 进一步真空下干燥。得到灰白色固体的5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮: 390.3mg(70%yield); ¹H NMR(300MHz, DMSO) δ10.69(s, 1H), 10.63(s, 1H), 9.87(s, 1H), 8.27(d, J=3.6, 1H), 7.35(d, J=1.9, 1H), 7.18(dd, J=1.9, 8.3, 1H), 6.93(d, J=8.3, 1H); LCMS(M⁺)m/z 279.80。

[0467] 合成6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮:

[0468] 向含6-氨基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(1.0g, 6.7mmol)和2,4-二氯-5-甲基嘧啶(1.4g, 8.7mmol)的小瓶中加入溶剂MeOH(20mL)和H₂O(5mL)。混浊的混合物于室温搅拌2天。过滤收集反应混合物的沉淀物, 用H₂O(3mL×2)和EtOAc(3mL×2)洗涤, 进一步真空下干燥。得到浅棕色的固体6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮: 1.59g(产率86%); ¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.59(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.28(d, J=8.3, 1H), 7.06(d, J=8.3, 1H), 2.14(s, 3H)。

[0469] 实施例3: 用2-卤素-嘧啶-4-胺合成2,4-嘧啶二胺。

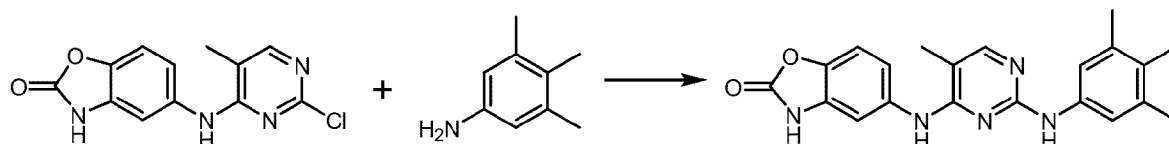
[0470]



[0471] 5-氟-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺

[0472] 将2-氯-5-氟-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-4-嘧啶胺(50mg)和3,4,5-三甲基苯胺(50mg)悬浮在异丙醇(1mL)和TFA(5滴)中。于密封试管中将溶液在100℃加热过夜, 然后冷却至室温。LCMS显示完全转化为产物。反应溶液用在甲醇(5mL)中的2.0M NH₃稀释。溶液超声。滤除沉淀并用甲醇(10mL)洗涤, 干燥后得到所需产物。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ9.98 (br, 1H), 9.27(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.04(d, J=3.6, 1H), 7.42(d, J=8.7, 1H), 7.33(s, 1H), 7.23(s, 2H), 7.18(d, J=8.7, 1H), 2.05(s, 6H), 2.00(s, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) δ-181.06; LCMS: 纯度: 100%; MS(m/e): 380.13(MH⁺)。

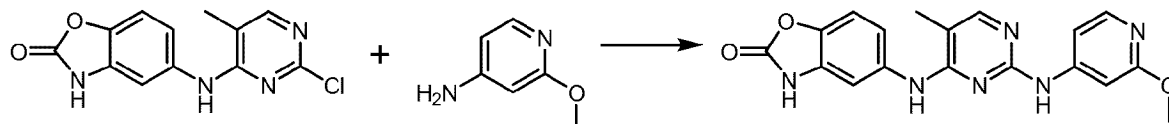
[0473]



[0474] N2-(3,4,5-三甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺

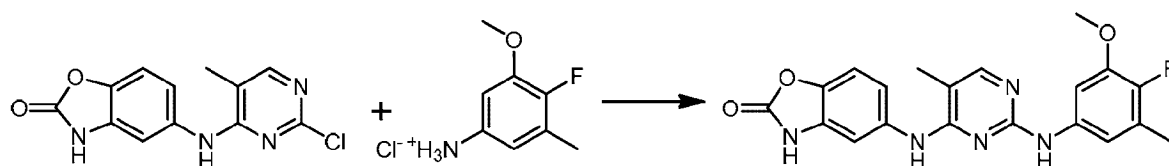
[0475] 将2-氯-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-4-嘧啶胺(300mg)和3,4,5-三甲基苯胺(300mg)悬浮在异丙醇(3mL)和TFA(10滴)中。在密封试管中将溶液于160℃用微波加热30分钟,然后冷却至室温。LCMS显示完全转化为产物。反应溶液用在甲醇(5mL)中的2.0M NH₃稀释。溶液超声。滤除沉淀并用甲醇(10mL)洗涤,干燥后得到所需产物。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.39(br,1H),8.70(s,1H),8.29(s,1H),7.83(s,1H),7.30(d,J=6.3,2H),7.21(m,3H),2.06(s,3H),1.99(s,6H),1.98(s,3H);LCMS:纯度:96.73%;MS(m/e):376.27(MH⁺)。

[0476]



[0477] 将N2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺-氯-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-4-嘧啶胺(50mg),2-甲氧基-4-氨基吡啶(50mg),乙酸钼(30mg),BINAP(30mg)和碳酸铯(30mg)悬浮在二噁烷(1mL)和NMP(0.5mL)中。在密封试管中将反应混合物于180℃用微波加热30分钟,然后冷却至室温。反应溶液用甲醇(5mL)稀释并超声。通过硅藻土过滤,用甲醇洗涤。滤液蒸发,用HPLC纯化,得到所需产物。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.65(s,1H),10.16(br,1H),9.11(br,1H),7.98(s,1H),7.89(d,J=6.0Hz,1H),7.31-7.10(m,5H),3.72(s,3H),2.14(s,3H);LCMS:纯度:97.39%;MS(m/e):365.35(MH⁺)。

[0478]



[0479] 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0480] 在三颈圆底烧瓶中,加入5-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(33.2g,120mmol)和4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯胺盐酸盐(32.19g,168mmol),然后是i-PrOH(750mL)和TFA(23.1mL,300mmol)。温和回流的同时将反应混合物在氮气气氛下搅拌(注:用高架式搅拌器的内部温度为75-80℃)。22小时之后,LC-MS监测显示反应完成>95%(注:如果残留的2-氯嘧啶原料≤3%,即使再等一天或两天反应也不再进一步进行)。将反应混合物冷却至室温,过滤收集沉淀物,用i-PrOH(~50mL×2)洗涤。得到浅棕色固体的化合物5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸

盐(仍然有一点湿),加入NaHCO₃水溶液中(15.12g(180mmol)的NaHCO₃溶解在1L H₂O中)。将水性悬浮液室温搅拌过夜。过滤收集固体,用H₂O(~150mL×3)洗涤,进一步高度真空下干燥。得到灰白色固体的游离碱化合物5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮:44.51g(产率93.8%)。

[0481] 如下所述得到所述化合物的苯磺酸盐:搅拌下,向5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(游离碱;39.5g,100mmol)的MeOH(400mL)悬浮液中加入苯磺酸(16.61g,105mmol)(注:反应混合物暂时转变为几乎均质的浅褐色溶液,之后很快出现沉淀(ppt))。混浊的溶液于50℃搅拌90分钟,冷却至室温,过滤收集固体,用EtOAc(~150mL×2)洗涤,高度真空下进一步干燥。得到非常浅的棕色固体化合物5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮苯磺酸盐:52.09g(产率94%);¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.99(br s,1H),11.80(s,1H),10.05(s,1H),9.81(s,1H),7.87(s,1H),7.65-7.62(m,2H),7.39-7.33(m,4H),7.29-7.26(m,2H),6.96(br d,J=7.4Hz,1H),6.91(br d,J=5.6Hz,1H),3.66(s,3H),2.20(s,3H),2.06(s,3H);LRMS(M⁺)m/z396.15

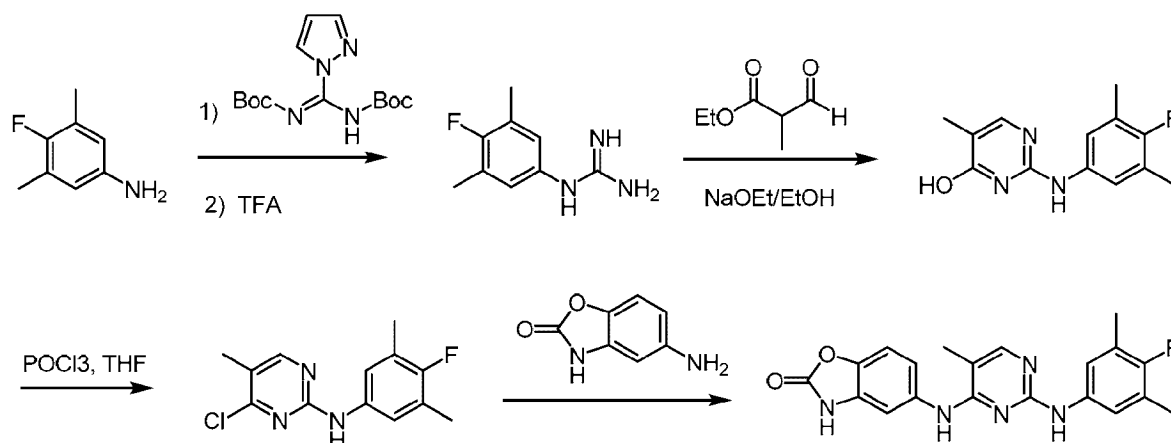
[0482] 实施例4:合成嘧啶核经环A脒基类似物结合的2,4-嘧啶二胺

[0483] 方案(X)描绘了从3,5-二甲基-4-氟苯胺开始合成N²-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N⁴-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺。首先,将3,5-二甲基-4-氟苯胺(500mg),N,N-双Boc-1-脒基吡唑(1.7g,1.5当量)和三乙胺(0.75mL,1.5当量)溶解于无水THF(10mL)中。将反应溶液于50℃加热两天,然后蒸发至干。残留物溶解于二氯甲烷(1mL)中,然后将三氟乙酸加入溶液中(9mL)。溶液于室温搅拌过夜。LCMS证实形成脒。溶液蒸发,残留物用乙酸乙酯和己烷重结晶,得到驼色固体3,5-二甲基-4-氟苯基脒TFA盐(740mg,70%)。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ9.48(s,1H),7.58(s,1H),7.28(s,3H),6.96(d,J=6.3,2H),2.20(s,6H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO)δ-139.45。

[0484] 将3,5-二甲基-4-氟苯基脒TFA盐(700mg)和2-甲酰基丙酸乙酯(724mg)溶解于无水乙醇(10mL)。向该溶液中加入乙醇钠(1.18g)。反应溶液于70℃加热两天。LCMS显示残留10%的脒原料。将该溶液冷却至室温,用水稀释(100mL)。混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,蒸发。残留物用柱色谱纯化(甲醇的二氯甲烷溶液=0-30%,35分钟),得到N²-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-4-羟基-5-甲基-2-嘧啶胺(320mg,60%)。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ10.76(br,1H),8.42(s,1H),7.57(s,1H),7.23(d,J=6.0,2H),2.16(s,6H),1.79(s,3H);LCMS:纯度:93.45%;MS(m/e):248.07(MH⁺)。

[0485] 方案(X)

[0486]



[0487] 将N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-4-羟基-5-甲基-2-嘧啶胺(120mg)悬浮在无水THF(2mL)中。然后将POCl₃(0.2mL)加入混合物中。将溶液在60°C加热1小时。LCMS显示4-羟基原料完全转化为相应的4-氯产物。用水(40mL)终止反应,用乙酸乙酯萃取(40mL)。有机层蒸发并用柱色谱纯化(EtOAc的己烷溶液=0-60%,35分钟),得到4-氯-N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-2-嘧啶胺(100mg,77%)。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ9.69(s,1H),8.63(s,1H),7.34(d,J=6.6,2H),2.16(s,6H),2.14(s,3H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO)δ-145.51;LCMS:纯度:97.40%;MS(m/e):266.06(MH⁺)。

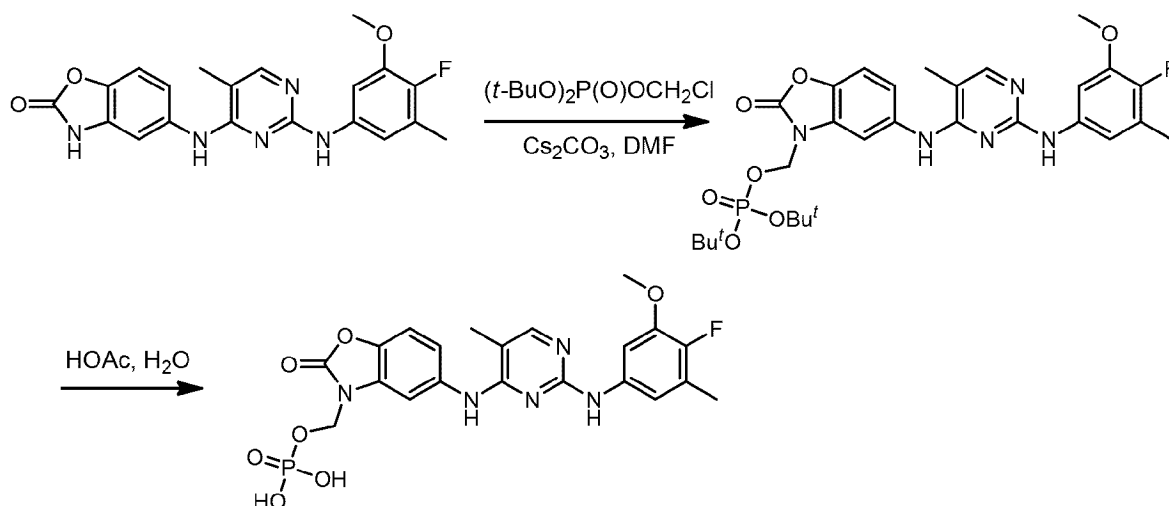
[0488] 将4-氯-N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-2-嘧啶胺(80mg)和5-氨基-2(3H)-苯并噁唑酮(80mg)溶解于异丙醇(1mL)和三氟乙酸(5滴)中。将溶液在75°C加热过夜,然后用2.0M的在甲醇(10mL)中的氨稀释。反应混合物超声,滤除沉淀,用甲醇洗涤,干燥后得到N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.59(s,1H),8.86(s,1H),8.33(s,1H),7.84(s,1H),7.27(m,4H),7.22(d,J=9.0,1H),2.06(s,3H),1.98(s,6H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO)δ-147.88;LCMS:纯度:99.86%;MS(m/e):380.21(MH⁺)。游离碱化合物转化为苯磺酸盐化合物I-146和硫酸盐化合物I-151。

[0489] 实施例5:合成示例性前药化合物

[0490] 如方案(XI)所示,合成本文所述的示例性的前药化合物。

[0491] 方案(XI)

[0492]



[0493] 参照方案(XI),于室温,氮气气氛下,搅拌5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐(如实施例3所述制备)(40.38g,79mmol)和Cs₂CO₃(78.3g,238mmol)的DMF(300mL)悬浮液,2.5小时之后,加入二-叔丁基氯甲基磷酸酯(26.6g,103mmol),室温下继续搅拌。49小时之后,经LC-MS监测,反应完成>90%(注:由于该批次烃基化剂品质相对较差,额外地加入~7g二-叔丁基氯甲基磷酸酯)。搅拌条件下,将反应混合物倒入1.2L H₂O中,形成沉淀且有点结块,额外地加入500mL H₂O以确保形成非粘性的固体。过滤收集沉淀,用水洗涤,高度真空下进一步干燥。得到浅褐色的化合物(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二-叔丁酯,直接用于下一步反应。

[0494] 向粗品(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二-叔丁酯中加入HOAc(280mL)和H₂O(70mL),所得浅褐色均质溶液在65°C搅拌(注:在15-45分钟之间形成较浅颜色的沉淀)。反应通过LC-MS监测。1小时之后,使该混合物冷却至室温,过滤收集沉淀,用H₂O(~50mL×2)洗涤。得到略带粉红色的浅驼色固体(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二氢酯,直接用于成盐。

[0495] 搅拌条件下,冰浴冷却的同时,在15分钟内向粗品(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二氢酯的H₂O(500mL)悬浮液中逐滴加入1N NaOH(水溶液,163mL,163mmol)。除去冰浴,加入额外的H₂O直到最终体积达到~1L。通过滤纸过滤除去固体,用H₂O洗涤。得到作为前药和母体混合物(I-105)(先前的水解反应过程中形成的)的1:1混合物的固体(~3g)。收集滤液,冻干除去大多数H₂O(~20mL的H₂O以固态冰形式留下)。搅拌的同时,将i-PrOH(800mL)加入固体,继续搅拌1小时直到固体均匀分散在溶液中。过滤收集固体,用i-PrOH(~100mL×3)洗涤,高度真空下进一步干燥。得到浅驼色固态的化合物(5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二钠:38.87g(3步产率89%,从上述TFA盐开始);¹HNMR(300MHz,D₂O)δ7.63(s,1H),7.39-7.33(m,2H),7.13-7.09(m,1H),6.77-6.71(m,2H),5.41(d,J=6.1Hz,2H),3.62(s,3H),2.01(brs,3H),1.99(brs,3H);LRMS(M⁻)m/z504.12。

[0496] 实施例5:示例性合成的化合物

[0497] 以下化合物以类似于上述实施例的方式制备或通过本文所述或技术人员已知的方法来制备。其名称之后是分析数据和/或用于制备选择的化合物的示例性实验过程。

[0498] I-1:5-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-甲基苄腈甲酸盐

[0499] I-2:4-(4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0500] I-3:3-(4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0501] I-4:5-(5-氯-2-(苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0502] I-5:5-(5-氯-2-(3,4-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0503] I-6:5-(5-氯-2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0504] I-7:5-(5-氯-2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0505] I-8:5-(5-氯-2-(3-氯-5-氟苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0506] I-9:5-(5-氯-2-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[0507] I-10:5-(5-氯-2-(3,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0508] I-11:4-(5-氯-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0509] I-12:5-(5-氯-2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[0510] I-13:5-(2-(3,5-二氟苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0511] I-14:5-(5-氯-2-(3,5-二氟苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0512] I-15:5-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0513] I-16:5-(5-溴-2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0514] I-17:5-[2-(3-二甲基氨基-4-甲基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噻唑-2-酮¹H NMR(300MHz,DMSO) δ 11.57(s,1H),8.32(d,J=13.0,2H),7.82(s,1H),7.35(dd,J=8.3,16.0,3H),7.10(d,J=8.7,1H),6.92(t,J=8.3,1H),6.78(t,J=8.0,1H),3.79(s,3H),3.34(s,2H),2.07(s,3H)ppm;MS(ES)391(M+H)。

[0515] I-18:5-[5-乙炔基-2-(3,4,5-三甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噻

唑-2-酮三氟乙酸盐MS(ES)386(M+H)。

[0516] I-19:5-[2-(2-氟-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.75(s,1H),9.91(s,1H),9.65(s,1H),7.87(s,1H),7.26-7.06(m,4H),6.99(d,J=5.6,2H),3.81(s,3H),2.12(s,3H)ppm;MS(ES)382(M+H)。

[0517] I-20:5-(5-氟-2-(2-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0518] I-21:5-(5-氯-2-(2-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0519] I-22:5-(5-溴-2-(2-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0520] I-23:5-(2-(2-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0521] I-24:5-[2-(3-二甲基氨基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.82(s,1H),10.41(s,1H),9.76(s,1H),7.86(s,1H),7.24(s,3H),7.03(t,J=8.1,1H),6.73(d,J=8.1,1H),6.66(s,1H),6.48(d,J=8.2,1H),2.70(s,6H),2.12(s,3H);ppm;MS(ES)377(M+H)。

[0522] I-25:5-[2-(4-二甲基氨基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.63(s br,1H),8.59(s,1H),8.24(s,1H),7.78(s,1H),7.40(d,J=8.9,2H),7.34(d,J=7.9,2H),7.18(d,J=9.0,1H),6.57(d,J=9.0,2H),2.77(s,6H),2.05(s,3H)ppm;MS(ES)377(M+H)。

[0523] I-26:5-[5-甲基-2-(甲基-苯基-氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ8.16(s,1H),7.76(s,1H),7.43-7.22(m,5H),7.13(t,J=7.1,1H),6.96(d,J=8.7,1H),3.37(s,3H),2.03(s,3H)ppm;MS(ES)348(M+H)。

[0524] I-27:5-[2-(4-溴-2-氟-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ8.39(s,1H),8.26(s,1H),7.81(s,1H),7.66(t,J=8.5,1H),7.24-7.08(m,2H),6.99(d,J=8.3,1H),3.77(s,2H),2.06(s,2H)ppm;MS(ES)460/462(M+H)。

[0525] I-28:5-[2-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.80(s,1H),10.11(s,1H),9.69(s,1H),7.91(s,1H),7.63(d,J=10.3,1H),7.51(t,J=8.6,1H),7.38-7.02(m,4H),2.12(s,3H)ppm;MS(ES)430/432(M+H)。

[0526] I-29:5-[2-(2-氟-3-甲氧基-4-甲基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.79(s,1H),10.21(s,1H),9.81(s,1H),7.88(s,1H),7.18(s,2H),7.12(d,J=7.9,1H),6.92(d,J=8.4,1H),3.70(s,3H),2.18(s,3H),2.13(s,3H)ppm;MS(ES)396(M+H)。

[0527] I-30:{4-[5-甲基-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-乙醛¹H NMR(300MHz,DMSO)δ9.79(s,1H),8.43(s,1H),7.91(s,1H),7.75(q,J=8.9,3H),7.28(m,2H),2.51-2.37(m,2H),2.10(s,3H)ppm;MS(ES)376(M+H)。

[0528] I-31:5-[2-(3-乙炔基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ9.10(s,1H),8.31(s,1H),7.84(d,J=14.0,1H),7.68(d,J=9.3,

1H), 7.28(s, 1H), 7.20(d, J=8.6, 1H), 7.17-7.03(m, 2H), 6.89(d, J=7.5, 1H), 3.94(s, 1H), 2.07(s, 3H)ppm; MS(ES)358(M+H)。

[0529] I-32: 5-(5-氯-2-(3-甲氧基-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0530] I-33: 5-(5-氯-2-(3-(二甲基氨基)-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0531] I-34: 5-[2-(3-氨基-4-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR(300MHz, DMSO)δ8.44(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.11(d, J=8.6, 1H), 7.03(d, J=2.2, 1H), 6.98(d, J=8.4, 1H), 6.71(dd, J=2.3, 8.6, 1H), 6.57(d, J=8.7, 1H), 3.66(s, 3H), 2.04(s, 3H)ppm; MS(ES)379(M+H)。

[0532] I-35: 5-[5-甲基-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.84(s, 1H), 10.36(s, 1H), 9.89(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.32(d, J=8.3, 1H), 7.22(s, 1H), 6.97(s, 2H), 2.13(s, 3H), 1.99(s, 6H)ppm; MS(ES)379(M+H)。

[0533] I-36: 5-(5-氯-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0534] I-37: 5-(5-氟-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0535] I-38: 5-(2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0536] I-39: 4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-2-苯基氨基-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.71(s, 1H), 9.97(d, J=30.6, 2H), 8.70(d, J=3.4, 1H), 7.62(s, 2H), 7.43-7.08(m, J=20.8, 5H), 6.96(s, 1H), 3.83(s, J=3.4, 3H), 3.40(s, 2H)ppm; MS(ES)378(M+H)。

[0537] I-40: 4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-2-(3,4,5-三甲基-苯基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.75(s, 1H), 10.13(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.22(d, J=4.8, 1H), 7.49-7.19(m, 3H), 7.12(s, 2H), 6.95(s, 1H), 3.75(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.05(s, 6H)ppm; MS(ES)420(M+H)。

[0538] I-41: 5-(5-硝基-2-(苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0539] I-42: 5-(5-硝基-2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0540] I-43: 5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0541] I-44: 5-(2-(3-甲氧基-4-甲基苯基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0542] I-45: 5-(2-(3-(二甲基氨基)-4-甲基苯基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0543] I-46: 5-(5-甲基-2-(3,5-二甲基-4-d₃-甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并

[d]噁唑-2(3H)-酮

[0544] I-47:5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基氨基)-5-硝基噻啉-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0545] I-48:2-(2,4-二氟-3-甲氧基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-噻啉-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐MS(ES)444(M+H)。

[0546] I-49:4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-2-(3,4,5-三甲基-苯基氨基)-噻啉-5-羧酸三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.68(s,1H),10.33(s,1H),9.67(s,1H),8.65(s,1H),7.71-7.49(m,1H),7.36-7.21(m,2H),3.42(s,12H),2.48(s,5H),2.02(s,3H)ppm;MS(ES)406(M+H)。

[0547] I-50:5-[2-(2-氟-3,4-二甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-噻啉-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ8.17(d,J=5.3,2H),7.76(s,1H),7.37-7.19(m,3H),7.00(d,J=8.4,1H),6.74(d,J=9.2,1H),3.78(s,3H),3.72(s,3H),2.04(s,3H)ppm;MS(ES)412(M+H)。

[0548] I-51:5-(5-氯-2-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基氨基)噻啉-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0549] I-52:5-(5-氯-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)噻啉-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0550] I-53:5-{2-[2-氟-3-(2-甲氧基-乙氧基)-4-甲基-苯基氨基]-5-甲基-噻啉-4-基氨基}-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ8.27(s,1H),8.21(s,1H),7.80(s,1H),7.46-7.25(m,3H),7.09(d,J=8.6,1H),6.80(d,J=8.5,1H),4.01-3.93(m,2H),3.57-3.52(m,2H),3.27(s,3H),2.16(s,3H),2.05(s,3H)ppm;MS(ES)440(M+H)。

[0551] I-54:2-(4-氨甲酰基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-噻啉-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.73(s,1H),10.16(s,1H),10.05(s,1H),8.86-8.62(m,1H),7.81(s,1H),7.69(m,2H),7.32(m,3H),3.84(s,3H)ppm;MS(ES)421(M+H)。

[0552] I-55:2-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-噻啉-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.62(s,1H),10.16(s,1H),9.98(s,1H),8.73(s,1H),7.51(s,2H),7.24(d,J=8.4,2H),7.20-7.03(m,1H),6.77(s,1H),3.84(s,3H),3.66(s,3H)ppm;MS(ES)473(M+H)。

[0553] I-56:2-(3-甲氧基-4-甲基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-噻啉-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐MS(ES)422(M+H)。

[0554] I-57:2-(3-二甲基氨基-4-甲基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-噻啉-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.78(s,1H),10.25-9.90(m,2H),8.79-8.64(m,1H),7.81-7.44(m,2H),7.44-7.20(m,3H),7.10(s,1H),3.83(s,3H),2.83(s,6H),2.30(s,3H)ppm;MS(ES)435(M+H)。

[0555] I-58:2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-噻啉-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.69(s,1H),10.03(s,1H),9.98-9.66(m,1H),8.68(d,J=2.8,1H),7.44-7.01(m,J=37.0,5H),3.81(d,J=2.7,3H),3.55(s,3H),1.96(s,3H)ppm;MS(ES)440(M+H)。

[0556] I-59:2-(3-甲氧基-4,5-二甲基-苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.68(s,1H),10.04(s,1H),9.89-9.68(m,1H),8.68(s,1H),7.44-7.17(m,3H),7.13(s,1H),7.06-6.86(m,1H),3.82(s,3H),3.50(s,3H),2.48(s,3H),1.95(s,3H)ppm;MS(ES)436(M+H)。

[0557] I-60:4-(5-硝基-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0558] I-61:5-(5-氟-2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0559] I-62:5-(2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0560] I-63:5-[5-羟甲基-2-(3,4,5-三甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.75-11.40(m,1H),8.87(s,1H),8.34(s,1H),7.92(s,1H),7.25(dd,J=8.3,15.4,3H),5.12(t,J=5.6,1H),4.43(d,J=5.3,2H),2.48(d,J=1.7,6H),2.01(s,3H)ppm;MS(ES)392(M+H)。

[0561] I-64:2,6-二甲基-4-[5-甲基-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苄腈三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.75(s,1H),10.47-9.99(m,1H),9.55-9.23(m,1H),7.96(s,1H),7.33(s,2H),7.29-7.07(m,1H),2.15(s,6H),2.13(s,3H)ppm;MS(ES)387(M+H)。

[0562] I-65:5-[5-甲基-2-(3-乙基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.76(s,1H),10.45(s,1H),9.74(s,1H),7.92(s,1H),7.50(s,1H),7.40-7.04(m,5H),6.37(dd,J=10.9,17.6,1H),5.50(d,J=17.7,1H),5.09(d,J=10.9,1H),2.13(s,3H)ppm;MS(ES)360(M+H)。

[0563] I-66:5-(5-氯-2-(2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0564] I-67:5-(5-氯-2-(2-氟-3-甲氧基-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0565] I-68:5-[2-(4-乙基-2-氟-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-3H-苯并噁唑-2-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.73(s,1H),10.11-9.84(m,1H),9.70(s,1H),7.94-7.79(m,1H),7.34-7.05(m,3H),6.92(d,J=8.6,1H),3.72(s,3H),2.55(dd,J=6.6,14.2,2H),2.12(s,3H),1.10(t,J=7.5,2H)ppm;MS(ES)410(M+H)。

[0566] I-69:4-(5-氯-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2,6-二甲基苄腈三氟乙酸盐

[0567] I-70:4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2,6-二甲基苄腈

[0568] I-71:5-(5-氯-2-(4-乙基-2-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0569] I-72:2-氟-3-(5-甲基-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苄腈三氟乙酸盐

[0570] I-73:3-(5-氯-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-

氟苄腈三氟乙酸盐

[0571] I-74: 2-(4-氟-3,5-二甲基苯基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐

[0572] I-75: 5-(2-(2-氟-4-甲氧基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0573] I-76: 5-(5-氯-2-(2-氟-4-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0574] I-77: 5-(2-(2-氟-3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0575] I-78: 5-(5-氯-2-(2-氟-3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0576] I-79: 5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基氨基)-5-(羟甲基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0577] I-80: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-(羟甲基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0578] I-81: 5-(5-(羟甲基)-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0579] I-82: 5-(2-(3-(二甲基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0580] I-83: 5-(5-氯-2-(3-(二甲基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0581] I-84: 5-(2-(3-(二乙基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0582] I-85: 5-(2-(3-(乙基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0583] I-86: 5-(5-氯-2-(3-(二乙基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0584] I-87: 5-(5-氯-2-(3-(乙基氨基)-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0585] I-88: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-6-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{28}H_{25}N_5O_4$ 。MS(ESI)m/z 496.27(M+1)⁺。

[0586] I-89: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((二甲基氨基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐 $C_{24}H_{28}N_6O_2$ 。MS(ESI)m/z 433.19(M+1)⁺。

[0587] I-90: 7-((二乙基氨基)甲基)-5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐 $C_{26}H_{32}N_6O_2$ 。MS(ESI)m/z 461.24(M+1)⁺。

[0588] I-91: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((吡咯烷-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{26}H_{30}N_6O_2$ 。MS(ESI)m/z 459.23(M+1)⁺。

[0589] I-92: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((哌啶-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 $C_{27}H_{32}N_6O_2$ 。MS(ESI)m/z 473.22(M+1)⁺。¹HNMR(300MHz, DMSO)δ

8.70(s, 1H, NH), 8.41(s, 1H, NH), 7.84(s, 1H, ArH), 7.31(s, 1H, ArH), 7.21(s, 3H, ArH), 3.32(s, 2H, CH₂), 2.52(m, 4H, 2CH₂), 2.06(s, 3H, CH₃), 1.96(s, 9H, 3CH₃), 1.53(m, 4H, 3CH₂)。

[0590] I-93: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 C₂₇H₃₃N₇O₂。MS(ESI)m/z 488.25(M+1)⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 8.67(s, 1H, NH), 8.34(s, 1H, NH), 7.81(s, 1H, ArH), 7.27(s, 1H, ArH), 7.21(s, 2H, ArH), 7.10(s, 1H, ArH), 3.53(s, 2H, CH₂), 2.43(m, 8H, 4CH₂), 2.29(s, 3H, CH₃), 2.05(s, 3H, CH₃), 1.95(s, 9H, 3CH₃)。

[0591] I-94: 4-((5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-7-基)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 C₃₁H₃₉N₇O₄。MS(ESI)m/z 574.36(M+1)⁺。

[0592] I-95: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((哌嗪-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二氟乙酸盐 C₂₆H₃₁N₇O₂。MS(ESI)m/z 474.45(M+1)⁺。

[0593] I-96: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-((E)-3-氯丙-1-烯基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 C₂₄H₂₄ClN₅O₂。MS(ESI)m/z 450.17(M+1)⁺。

[0594] I-97: 5-(5-((二乙基氨基)甲基)-2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二氟乙酸盐 C₂₅H₃₀N₆O₂。MS(ESI)m/z 447.41(M+1)⁺。

[0595] I-98: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-((吡咯烷-1-基)甲基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 C₂₅H₂₈N₆O₂。MS(ESI)m/z 445.42(M+1)⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 9.88(s, 1H, NH), 8.89(s, 1H, NH), 7.85(s, 1H, ArH), 7.30(m, 3H, ArH), 7.16(m, 2H, ArH), 3.55(s, 2H, CH₂), 2.52(m, 4H, 2CH₂), 2.07(s, 6H, 2CH₃), 2.01(s, 3H, CH₃), 1.77(m, 4H, 2CH₂)。

[0596] I-99: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-((哌啶-1-基)甲基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 C₂₆H₃₀N₆O₂。MS(ESI)m/z 459.44(M+1)⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 8.93(s, 1H, NH), 7.85(s, 1H, NH), 7.30-7.20(m, 6H, ArH), 3.32(s, 2H, CH₂), 2.52(m, 4H, 2CH₂), 2.07(s, 6H, 2CH₃), 2.01(s, 3H, CH₃), 1.57(m, 4H, 2CH₂), 1.46(m, 4H, 2CH₂)。

[0597] I-100: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 C₂₆H₃₁N₇O₂。MS(ESI)m/z 474.48(M+1)⁺。

[0598] I-101: 5-(2-(3,4-二乙氧基-2-氟苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 C₂₂H₂₂FN₅O₄。MS(ESI)m/z 440.23(M+1)⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.54(s, 1H, NH), 7.85(m, br, 2H, 2NH), 7.77(s, 1H, ArH), 7.32(m, 1H, ArH), 7.21(m, 2H, ArH), 7.09(d, J=10.0, 1H, ArH), 6.74(d, J=10.0, 1H, ArH), 4.03(q, J=6.7, 2H, CH₂), 3.94(q, J=6.7, 2H, CH₂), 2.06(s, 3H, CH₃), 1.32(t, J=6.7, 3H, CH₃), 1.19(t, J=6.7, 3H, CH₃)。

[0599] I-102: 5-(2-(2-氟-3,4-d₆-二甲氧基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0600] I-103: 5-(2-(3-乙氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二氟乙酸盐

[0601] I-104: 5-(5-氯-2-(3-乙氧基-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二氟乙酸盐

[0602] I-105: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0603] I-106: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]

噁唑-2(3H)-酮甲烷磺酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ12.03(br s,1H),11.80(s,1H),10.05(s,1H),9.78(s,1H),7.87(s,1H),7.36-7.25(m,3H),6.97(br d,J=7.2Hz,1H),6.92(br d,J=3.9Hz,1H),3.65(s,3H),2.36(s,3H),2.20(s,3H),2.06(s,3H);LRMS(M⁺)m/z396.14。

[0604] I-107:5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮苯磺酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.99(br s,1H),11.80(s,1H),10.05(s,1H),9.81(s,1H),7.87(s,1H),7.65-7.62(m,2H),7.39-7.33(m,4H),7.29-7.26(m,2H),6.96(br d,J=7.4Hz,1H),6.91(br d,J=5.6Hz,1H),3.66(s,3H),2.20(s,3H),2.06(s,3H);LRMS(M⁺)m/z396.15。

[0605] I-108:5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮苯磺酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.91(s,1H),11.80(s,1H),10.04(s,1H),9.83(s,1H),7.85(s,1H),7.66(br d,J=3.3,1H),7.63(br d,J=1.5,1H),7.40-7.33(m,4H),7.29-7.28(m,2H),6.88(s,1H),6.77(s,1H),3.60(s,3H),2.19(s,3H),2.04(br s,6H);LRMS(M⁺)m/z392.26。

[0606] I-109:5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ12.06(br s,1H),11.73(s,1H),9.99(s,1H),9.58(s,1H),7.85(s,1H),7.16(s,1H),7.11(s,1H),6.90(s,1H),6.83(s,1H),3.58(s,3H),2.28(s,3H),2.18(s,3H),2.04(br s,6H);LRMS(M⁺)m/z410.09。

[0607] I-110:5-(5-氟-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0608] I-111:5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ 12.15(s,1H),10.13(s,1H),9.62(s,1H),7.89(s,1H),7.52(d,J=12.4Hz,1H),7.19(s,1H),6.92(s,1H),6.83(s,1H),3.66(s,3H),2.19(s,3H),2.12(s,3H),2.06(s,3H);LRMS(M⁺)m/z414.05。

[0609] I-112:7-氟-5-(5-氟-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ12.01(s,1H),9.73(s,1H),9.38(s,1H),8.20(d,J=4.0Hz,1H),7.78(d,J=13.0Hz,1H),7.26(s,1H),7.16(s,1H),7.06(s,1H),3.68(s,3H),2.14(s,3H),2.04(s,3H);LRMS(M⁺)m/z414.05。

[0610] I-113:5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.62(s,1H),8.81(s,1H),8.36(s,1H),7.91(s,1H),7.39-7.37(m,2H),7.26-7.22(m,2H),7.11(s,1H),3.56(s,3H),2.13(s,3H),2.03(s,3H),1.99(s,3H);LRMS(M⁺)m/z392.09。

[0611] I-114:5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮硫酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.73(s,1H),9.57(s,1H),9.20(s,1H),7.89(s,1H),7.31(s,3H),7.08(br d,J=7.5Hz,1H),7.05(br d,J=6.0Hz,1H),3.64(s,3H),2.17(s,3H),2.05(s,3H);LRMS(M⁺)m/z396.06。

[0612] I-115:(5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二钠¹H NMR(300MHz,D₂O)δ7.61(s,1H),7.45(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),7.17(d,J=1.8Hz,1H),6.91(d,J=8.8Hz,1H),6.71(s,1H),6.57(s,1H),5.34

(d, J=5.8Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 1.95(br s, 6H), 1.93(s, 3H); LRMS(M)_{m/z}500.22。

[0613] I-116: 5-(2-(4-氟-3-羟基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.80(br s, 1H), 10.27(br s, 1H), 9.85(br s, 1H), 9.76(br s, 1H), 7.89(br s, 1H), 7.35(d, J=8.8Hz, 1H), 7.31-7.27(m, 2H), 6.84(d, J=2.9Hz, 1H), 6.75(d, J=7.4Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 1.98(s, 3H); LRMS(M⁺)_{m/z}382.27。

[0614] I-117: 5-(2-(3-羟基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.81(s, 1H), 10.21-10.08(m, 1H), 9.77(br s, 1H), 9.37(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.36-7.28(m, 3H), 6.85(s, 1H), 6.56(s, 1H), 2.18(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.96(s, 3H); LRMS(M⁺)_{m/z}378.06。

[0615] I-118: (5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)甲基磷酸二氢钙盐

[0616] I-119: 5-(5-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[0617] I-120: 5-(2-(3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.72(s, 1H), 10.15(s, 1H), 9.62(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.28(d, J=8.3Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.19(d, J=9.8Hz, 1H), 7.03(d, J=12.0Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 3.60(s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.93(s, 3H); LCMS(m/z): 396(MH⁺)。

[0618] I-121: 5-(5-氟-2-(3-氟-5-甲氧基-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0619] I-122: 5-(2-(2-氟-5-甲氧基-4-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.70(s, 1H), 9.89(s, 1H), 9.59(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.28-7.12(m, 4H), 6.98(d, J=6.7Hz, 1H), 3.49(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.10(s, 3H); LCMS(m/z): 396(MH⁺)。

[0620] I-123: 5-(5-氟-2-(2-氟-5-甲氧基-4-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0621] I-124: 5-(2-(4-氯-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.72(s, 1H), 9.94(s, 1H), 9.47(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.33-7.17(m, 3H), 7.09(s, 1H), 6.97(s, 1H), 3.58(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.04(s, 3H); LCMS(m/z): 412(MH⁺)。

[0622] I-125: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ10.10(s, 1H), 9.78(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.34(d, J=8.5Hz, 1H), 7.24(d, J=8.4Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.73(s, 1H), 3.48(s, 3H), 3.13(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.97(s, 6H); LCMS(m/z): 406(MH⁺)。

[0623] I-126: 5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ9.79(s, 1H), 9.64(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.35(d, J=8.4Hz, 1H), 7.24(d, J=8.6Hz, 1H), 6.98(s, 2H), 3.16(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.00(s, 6H); LCMS(m/z): 390(MH⁺)。

[0624] I-127: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-3-甲基

苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ10.14(s,1H),9.73(s,1H),7.86(s,1H),7.43(s,1H),7.34(d,J=8.6Hz,1H),7.24(d,J=8.6Hz,1H),6.93(d,J=7.3Hz,1H),6.85(d,J=5.4Hz,1H),3.55(s,3H),3.18(s,3H),2.14(s,3H),1.99(s,3H);LCMS(m/z):410(MH⁺)。

[0625] I-128:4-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸乙酯¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.58(s,1H),9.07(s,1H),8.38(s,1H),7.90(s,1H),7.32-7.13(m,5H),4.19(q,J=7.1Hz,2H),3.49(s,3H),2.08(s,3H),1.95(s,3H),1.22(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(m/z):450(MH⁺)。

[0626] I-129:4-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲醇三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.79(s,1H),10.10(s,1H),9.68(s,1H),7.90(s,1H),7.39-7.24(m,3H),6.93(s,1H),6.83(s,1H),4.46(s,2H),3.57(s,3H),2.19(s,3H),2.15(s,3H);LCMS(m/z):408(MH⁺)。

[0627] I-130:5-甲基-N4-[3-(膦酰氧基)甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺精氨酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ10.10(br,1H),8.88(s,1H),8.24(s,1H),7.83(s,1H),7.52(s,2H),7.38(br,2H),7.28-7.19(m,4H),5.41(d,J=7.2Hz,2H),3.04(q,2H),2.12(s,6H),2.09(s,3H),2.01(s,3H),1.64(m,2H),1.52(m,2H);LCMS:纯度:91.62%;MS(m/e):486.33(MH⁺)。

[0628] I-131:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺苯磺酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.76(s,1H),9.80(s,1H),9.75(s,1H),7.79(s,1H),7.57(d,J=3.3Hz,2H),7.30(m,4H),7.20(d,J=6.6Hz,2H),6.96(s,2H),2.13(s,3H),2.03(s,9H);LCMS:纯度:95.77%;MS(m/e):376.39(MH⁺)。

[0629] I-132:5-甲基-N4-[3-(膦酰氧基)甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺三甲醇氨基甲烷盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ10.43(br,1H),9.14(br,1H),8.11(s,1H),7.84(s,1H),7.59(s,2H),7.20(s,2H),5.42(d,J=7.8Hz,2H),3.44(s,6H),2.14(s,6H),2.09(s,3H),2.02(s,3H);LCMS:纯度:97.81%;MS(m/e):486.30(MH⁺)。

[0630] I-133:N4-{3-[2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基]氧膦基(phosphinyl)氧基甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基}-5-甲基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ8.90(br,1H),7.81(s,1H),7.35(br,1H),7.29(d,J=6.3Hz,3H),7.14(s,1H),6.97(s,1H),5.51(d,J=9.0Hz,2H),3.93(m,2H),3.15(m,2H),2.69(s,6H),2.14(s,6H),2.11(s,3H),2.04(s,3H);LCMS:纯度:97.97%;MS(m/e):557.40(MH⁺)。

[0631] I-134:N4-{3-二[2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基]氧膦基氧基甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基}-5-甲基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ10.20(br,1H),8.86(br,1H),8.50(br,1H),7.82(s,1H),7.38(s,2H),7.28(s,2H),5.51(d,J=9.3Hz,2H),4.08(br,2H),3.52(br,4H),3.01(s,8H),2.14(s,6H),2.10(s,3H),2.04(s,3H);LCMS:纯度:98.27%;MS(m/e):628.63(MH⁺)。

[0632] I-135:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺扑酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.64(s,1H),9.11(br,1H),8.77(br,1H),8.39(s,2H),8.12(d,J=8.4Hz,2H),7.82(m,3H),7.26(m,5H),7.14(m,4H),4.75(s,

2H), 2.08(s, 3H), 2.00(s, 6H), 1.99(s, 3H); LCMS: 纯度: 95.55%; MS(m/e): 376.37(MH⁺)。

[0633] I-136: 5-甲基-N4-[3-(磷酰氧基)甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺二钾盐¹H NMR(300MHz, DMSO) δ7.82(s, 1H), 7.64(s, 2H), 7.18(br, 4H), 5.39(d, 2H), 2.14(s, 6H), 2.08(s, 3H), 2.02(s, 3H); LCMS: 纯度: 99.19%; MS(m/e): 486.38(MH⁺)。

[0634] I-137: 5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺甲烷磺酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.75(s, 1H), 9.81(s, 1H), 9.74(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.31(d, J=9.3Hz, 1H), 7.20(m, 2H), 6.96(s, 2H), 2.29(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.02(s, 9H); LCMS: 纯度: 99.23%; MS(m/e): 376.24(MH⁺)。

[0635] I-138: N2-(3,5-二甲基-4-甲氧基羰基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.67(br, 1H), 7.88(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.24(m, 4H), 3.77(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.00(s, 6H); LCMS: 纯度: 99.74%; MS(m/e): 420.27(MH⁺)。

[0636] I-139: N2-乙基-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.80(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.28(s, 2H), 6.99(s, 2H), 3.71(q, J=7.2Hz, 2H), 2.25(s, 6H), 2.16(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.06(t, J=6.6Hz, 3H); LCMS: 纯度: 93.99%; MS(m/e): 404.33(MH⁺)。

[0637] I-140: N2-(4-羧基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺将N2-(4-叔丁氧基羰基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺(500mg)悬浮在甲醇(5mL)中。加入在二噁烷(1.0mL)中的4.0M HCl。将溶液在40℃加热2小时并在50℃加热6小时。将溶液蒸发,用水(10mL)稀释。将NaHCO₃加入溶液中至pH3。滤除沉淀,用水洗涤,干燥后得到所需的酸(440mg)。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.72(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.30(d, J=8.1Hz, 1H), 7.22(s, 2H), 7.15(s, 2H), 2.12(s, 3H), 2.05(s, 6H); LCMS: 纯度: 99.92%; MS(m/e): 406.32(MH⁺)。

[0638] I-141: N2-(4-苄氧基羰基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.73(s, 1H), 9.86(br, 1H), 9.50(br, 1H), 7.87(s, 1H), 7.41-7.29(m, 6H), 7.20(s, 1H), 7.14(s, 3H), 5.28(s, 2H), 2.13(s, 3H), 1.98(s, 6H); LCMS: 纯度: 100%; MS(m/e): 496.33(MH⁺)。

[0639] I-142: N2-(3,5-二甲基-4-羟甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺向N2-(4-羧基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺(440mg)中加入BH₃(1.0M, 在THF中, 4mL)。将混合物在0℃至室温搅拌过夜,然后用甲醇(10mL)终止反应,加入在二噁烷中的4.0M HCl至pH7。反应溶液蒸发并用柱色谱纯化(甲醇的二氯甲烷溶液=0-30%, 30分钟),得到所需的苄基醇。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ8.69(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.23(s, 2H), 7.14(m, 2H), 7.06(t, 1H), 4.34(s, 2H), 2.11(s, 6H), 2.06(s, 3H); LCMS: 纯度: 88.12%; MS(m/e): 392.20(MH⁺)。

[0640] I-143: N2-(3,5-二甲基-4-甲氧基甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺将N2-(3,5-二甲基-4-羟甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺溶解于甲醇中,用在二噁烷(0.1mL)中的

1.0M HCl处理。溶液蒸发并用柱色谱纯化(甲醇的二氯甲烷溶液=0-30%,30分钟),得到苄基甲基醚。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ8.82(s,1H),8.28(s,1H),7.84(s,1H),7.26(s,2H),7.23(m,2H),7.16(m,1H),4.26(s,2H),3.22(s,3H),2.07(s,9H);LCMS:纯度:85.20%;MS(m/e):406.25(MH⁺)。

[0641] I-144:N2-(3,4-二甲基-5-甲氧基羰基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺将2,3-二甲基苯甲酸(1g)和K₂CO₃(1.1g,1.2当量)悬浮在DMF(10mL)中。向反应混合物中加入碘代甲烷(0.5mL,1.2当量)。反应液于室温搅拌过夜,然后用水(80mL)稀释。溶液用乙酸乙酯(80mL)萃取,蒸发后得到甲基醚。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ7.49(d,J=7.8Hz,1H),7.33(d,J=7.5Hz,1H),7.15(t,J=7.8Hz,1H),3.79(s,3H),2.33(s,3H),2.26(s,3H)。

[0642] 将2,3-二甲基苯甲酸甲酯溶解在浓硫酸(10mL)中。0℃将KN0₃(808mg,1.2当量)加入溶液中,然后缓慢升温至室温过夜。用水(80mL)终止反应,用乙酸乙酯(2x80mL)萃取。有机层蒸发后得到硝化的酯和酸的混合物(1:1)。将混合物重新溶解在DMF(10mL)中。将K₂CO₃(1.1g)和碘代甲烷(0.5mL)加入溶液中。反应液在室温搅拌三天,然后用水(80mL)稀释。用乙酸乙酯(3x80mL)萃取,蒸发。用柱色谱纯化残留物(EtOAc的己烷溶液=0-30%,45分钟),得到所需的硝基苯甲酸酯。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ8.31(s,1H),8.24(s,1H),3.86(s,3H),2.46(s,3H),2.40(s,3H)。

[0643] 将2,3-二甲基-5-硝基苯甲酸甲酯溶解在甲醇中,加入10%Pd-C。混合物在40psi的氢气下反应1小时。在硅藻土上滤除催化剂,用甲醇洗涤,蒸发后得到苯胺(500mg)。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ6.74(d,J=2.1Hz,1H),6.55(d,J=2.4Hz,1H),4.99(s,2H),3.74(s,3H),2.15(s,3H),2.11(s,3H)。

[0644] 将2-氯-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-4-嘧啶胺(500mg)和5-氨基-2,3-二甲基苯甲酸甲酯(500mg)悬浮在异丙醇(5mL)和TFA(20滴)中。在密闭试管中将溶液在100℃加热过夜,然后冷却至室温。LCMS显示完全转化为产物。反应溶液用在甲醇(10mL)中的2.0M NH₃稀释。溶液超声。滤除沉淀,用甲醇(50mL)洗涤直到滤液变得无色,干燥后得到所需产物(630mg)。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.55(s,1H),9.07(s,1H),8.40(s,1H),7.86(s,1H),7.72(s,1H),7.65(s,1H),7.31(d,J=8.1Hz,2H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),3.67(s,3H),2.20(s,3H),2.08(s,3H),2.04(s,3H);LCMS:纯度:97.93%;MS(m/e):420.38(MH⁺)。

[0645] I-145:N2-(3-羧基-4,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺将N2-(3,4-二甲基-5-甲氧基羰基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺(500mg)悬浮在THF(6mL)中。向该反应混合物中加入1.0M KOH的水溶液(6mL)。反应液于60℃加热2小时,然后用甲醇(10mL)稀释,用1N HCl水溶液转化至pH约为6。将反应混合物蒸发,然后用水(20mL)稀释。过滤收集沉淀,用水洗涤,干燥后得到所需的酸(420mg)。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.58(s,1H),9.14(s,1H),8.53(s,1H),7.86(s,1H),7.66(s,1H),7.63(s,1H),7.33(d,J=8.7Hz,1H),7.28(s,1H),7.19(d,J=8.7Hz,1H),2.24(s,3H),2.08(s,3H),2.00(s,3H);LCMS:纯度:96.84%;MS(m/e):406.23(MH⁺)。

[0646] I-146:N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁

唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺苯磺酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.75(s,1H),9.87(s,1H),9.75(s,1H),7.81(s,1H),7.57(dd,J=2.4,7.2Hz,2H),7.33-7.27(m,4H),7.19(d,J=6.0Hz,2H),7.04(d,J=6.3Hz,2H),2.13(s,3H),2.02(s,6H);LCMS:纯度:97.04%;MS(m/e):380.24(MH⁺)。

[0647] I-147:N2-(3,4-二甲基-5-羟甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺将N2-(3-羧基-4,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺(270mg)悬浮在无水THF(2mL)中,然后将BH3(1.0M在THF中,2mL)加入反应液中。将混合物于室温搅拌3天,然后用甲醇(10mL)和在二噁烷中的HCl(1.0M,3滴)终止反应。反应溶液蒸发并用柱色谱纯化(甲醇的二氯甲烷溶液=0-30%,30分钟),得到所需的苯甲醇(150mg)。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.56(s,1H),8.77(s,1H),8.26(s,1H),7.84(s,1H),7.44(s,1H),7.36(d,J=9.0Hz,1H),7.33(s,1H),7.29(s,1H),7.20(d,J=9.0Hz,1H),4.90(t,1H),4.32(d,J=5.4Hz,2H),2.06(s,3H),2.02(s,3H),1.98(s,3H);LCMS:纯度:88.60%;MS(m/e):392.24(MH⁺)。

[0648] I-148:N2-(4-正丁基-3-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.72(s,1H),9.52(br,2H),7.71(s,1H),7.24-7.04(m,6H),2.27(s,2H),2.11(s,3H),1.28(m,4H),0.80(m,3H);LCMS:纯度:81.74%;MS(m/e):390.19(MH⁺)。

[0649] I-149:N2-(4-溴-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.59(s,1H),9.02(s,1H),8.39(s,1H),7.87(s,1H),7.43(s,2H),7.27(s,1H),7.24(s,2H),2.09(s,6H),2.07(s,3H);LCMS:纯度:97.80%;MS(m/e):442.13(MH⁺)。

[0650] I-150:N2-(4-叔丁氧基羰基-3,5-二甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺3,5-二甲基苯胺(3g)溶解于二氯甲烷(50mL)。在水浴中,向反应溶液中加入三氟乙酸酐(4.8mL,1.4当量)。将反应液于室温搅拌15分钟之后,在水浴中缓慢加入溴(1.27mL,1当量)。将反应液于室温搅拌3小时,然后用10%Na₂S₂O₃(100mL)终止反应。溶液用二氯甲烷(3x100mL)萃取。有机层用MgSO₄干燥。然后用活性炭处理,过滤,蒸发。残留物用二氯甲烷和己烷结晶,得到N1-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(6.2g,两步84%)。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.23(br,1H),7.46(s,2H),2.34(s,6H)。

[0651] 将N1-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(3g)溶解在THF(50mL)中。-78℃,将在醚中的MeLi(1.6M,8.9mL,1.4当量)加入溶液中,搅拌5分钟。然后加入在环己烷中的s-BuLi(1.4M,10mL,1.4当量),搅拌5分钟。然后在-78℃加入Boc酐(4g,1.8当量)。将反应溶液升高至室温,搅拌3.5小时。用水(100mL)终止反应。溶液用二氯甲烷(2x100mL)萃取。有机层蒸发并用柱色谱纯化(EtOAc的己烷溶液=0-50%,45分钟),得到所需的叔丁酯。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.22(s,1H),7.35(s,2H),2.23(s,6H),1.52(s,9H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO)δ-89.51。

[0652] 将N1-[4-(叔丁氧基)羰基-3,5-二甲基苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺溶解在甲醇(50mL)和NaOH水溶液(1.0N,50mL)中。将溶液在60℃加热1小时,室温过夜。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取,蒸发,柱色谱纯化(EtOAc的己烷溶液=0-50%,45分钟),得到所需的苯胺。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ6.17(s,2H),5.22(br,2H),2.10(s,6H),1.47(s,9H)。

[0653] 将2-氯-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-4-嘧啶胺(500mg)和4-氨基-2,6-二甲基苯甲酸叔丁酯(500mg)悬浮在异丙醇(5mL)和TFA(15滴)中。在密闭试管中将溶液在100℃加热过夜,然后冷却至室温。LCMS显示完全转化为产物。反应溶液用在甲醇(20mL)中的2.0M NH₃稀释。溶液超声。滤除沉淀,用甲醇(50mL)洗涤直到滤液变得无色,干燥后得到所需产物(560mg)。¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.58(br,1H),9.03(s,1H),8.38(s,1H),7.87(s,1H),7.30(s,2H),7.24(d,J=5.1Hz,3H),2.08(s,3H),2.01(s,6H),1.49(s,9H);LCMS:纯度:91.21%;MS(m/e):462.28(MH⁺)。

[0654] I-151:N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺硫酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.68(s,1H),9.41(br,1H),9.09(br,1H),7.82(s,1H),7.29-7.23(m,3H),7.15(d,J=6.3Hz,2H),2.10(s,3H),2.00(s,6H);LCMS:纯度:98.02%;MS(m/e):380.26(MH⁺)。

[0655] I-152:N2-(3-羧基-4-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.66(s,1H),9.92(br,1H),9.50(br,1H),7.83(s,1H),7.78(s,1H),7.54(d,1H),7.23(s,2H),7.19(s,1H),7.12(d,J=7.8Hz,1H),2.43(s,3H),2.13(s,3H);LCMS:纯度:99.90%;MS(m/e):392.28(MH⁺)。

[0656] I-153:N2-(4-氟-3-甲氧基羰基-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ9.16(s,1H),8.37(s,1H),7.88(m,2H),7.79(dd,1H),7.31(s,1H),7.26(d,J=6.0Hz,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),3.72(s,3H),2.08(s,3H),2.04(s,3H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO)δ-140.96;LCMS:纯度:97.45%;MS(m/e):424.28(MH⁺)。

[0657] I-154:N2-(4-氟-3-羟甲基-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.76(s,1H),10.29(s,1H),9.79(s,1H),7.86(s,1H),7.31(d,J=9.0Hz,1H),7.19(m,3H),7.13(d,J=6.3Hz,1H),4.42(s,2H),2.13(s,3H),1.94(s,3H);¹⁹F NMR(282MHz,DMSO)δ-144.80;LCMS:纯度:90.56%;MS(m/e):396.31(MH⁺)。

[0658] I-155:N2-(3-羧基-4-氟-5-甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.60(s,1H),9.46(br,1H),8.84(br,1H),7.86(s,1H),7.72(t,2H),7.28(d,J=9.6Hz,2H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),2.09(s,3H),2.00(s,3H);LCMS:纯度:94.88%;MS(m/e):410.21(MH⁺)。

[0659] I-156:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺盐酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.76(s,1H),9.93(s,1H),9.75(s,1H),7.81(s,1H),7.31(d,J=9.3Hz,1H),7.20(s,2H),6.97(s,2H),2.12(s,3H),2.02(s,9H);LCMS:纯度:98.50%;MS(m/e):376.19(MH⁺)。

[0660] I-157:5-(2-(4-乙酰基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0661] I-158:5-(2-(4-(1-(环丙基氨基)乙基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0662] I-159:N-环丁基-4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺甲酸盐

[0663] I-160:4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-N-丙基苯甲酰胺甲酸盐

[0664] I-161:N-环丙基-4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺甲酸盐

[0665] I-162:N-乙基-4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯甲酰胺甲酸盐

[0666] I-163:4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-N-异丙基苯甲酰胺甲酸盐

[0667] I-164:N-环丁基-4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-甲氧基苯甲酰胺甲酸盐

[0668] I-165:N-环丙基-4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺甲酸盐

[0669] I-166:4-(5-氟-4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-N-苯基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺甲酸盐

[0670] I-167:5-(2-(4-甲基-3-(甲磺酰基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.64(s,1H),9.62(s,1H),9.54(s,1H),8.19-8.17(m,2H),8.00(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),7.54(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.42(s,1H),7.32-7.26(m,2H),3.19(s,3H),2.58(s,3H););LRMS(M⁺)m/z429.97。

[0671] I-168:5-(2-(4-氟-3-(甲磺酰基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.63(s,1H),9.71(s,1H),9.58(s,1H),8.19-8.15(m,2H),8.11-8.05(m,1H),7.49(d,J=8.7Hz,1H),7.44-7.38(m,2H),7.28(d,J=8.7Hz,1H),3.32(s,3H););LRMS(M⁺)m/z433.94。

[0672] I-169:5-(2-(3-氟-5-吗啉代苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.64(s,1H),9.57(s,1H),9.38(s,1H),8.17(d,J=4.2Hz,1H),7.41(d,J=8.6Hz,1H),7.38(s,1H),7.26(d,J=8.6Hz,1H),7.14(d,J=11.6Hz,1H),6.95(s,1H),6.35(d,J=12.4Hz,1H),3.69-3.66(m,4H),3.01-2.98(m,4H);LRMS(M⁺)m/z441.03。

[0673] I-170:5-(2-(3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.56(s,1H),9.58(s,1H),9.41(s,1H),8.16(d,J=3.7Hz,1H),8.07(s,1H),8.05-8.01(m,1H),7.42-7.37(m,3H),7.30(s,2H),7.23(d,J=1.7Hz,1H),2.34(s,3H);LRMS(M⁺)m/z430.99。

[0674] I-171:3-(5-氟-4-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯磺酰胺三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.56(s,1H),9.58(s,1H),9.41(s,1H),8.16(d,J=3.7Hz,1H),8.07(s,1H),8.05-8.01(m,1H),7.42-7.37(m,3H),7.30(s,2H),7.23(d,J=1.7Hz,1H),2.34(s,3H);LRMS(M⁺)m/z430.99。

[0675] I-172:5-(2-(3-(甲磺酰基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.57(s,1H),9.70(s,1H),9.50(s,1H),8.20-8.18(m,1H),8.15(s,1H),8.10(br d,J=7.2Hz,1H),7.51-7.43(m,2H),7.33(s,1H),7.22(s,1H),3.16(s,3H),2.34(s,3H);LRMS(M⁺)m/z429.94。

[0676] I-173:5-(2-(4-氟-3-(甲磺酰基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.56(s,1H),9.68(s,1H),9.49(s,1H),8.17(d,J=3.8Hz,1H),8.14-8.10(m,2H),7.38(t,J=9.7Hz,1H),7.30(s,1H),7.24(s,1H),3.32(s,3H),2.34(s,3H);LRMS(M⁺)m/z447.95。

[0677] I-174:3-(5-氟-4-(7-氟-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氨基)苯磺酰胺三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.97(s,1H),9.71(s,1H),9.61(s,1H),8.23(d,J=3.6Hz,1H),8.16(br s,1H),8.02(ddd,J=7.7,3.0,3.0Hz,1H),7.86(dd,J=13.1,1.8Hz,1H),7.44(d,J=7.8Hz,1H),7.40(ddd,J=7.6,3.0,3.0Hz,1H),7.33-7.28(m,3H);LRMS(M⁺)m/z434.89。

[0678] I-175:5-(5-氟-2-(3-d₃-甲氧基-5-甲基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.67(s,1H),9.65(s,1H),9.34(s,1H),8.17(d,J=4.0Hz,1H),7.45(d,J=8.7Hz,1H),7.40(s,1H),7.28(d,J=8.7Hz,1H),7.08(s,1H),7.05(s,1H),6.36(s,1H),2.16(s,3H);LRMS(M⁺)m/z385.07。

[0679] I-176:5-(2-(3-(三氟甲基)-5-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.55(s,1H),9.59(s,1H),9.47(s,1H),8.19(d,J=3.8Hz,1H),7.62(br s,2H),7.24(s,1H),7.20(s,1H),6.75(s,1H),3.73(s,3H),2.32(s,3H);LRMS(M⁺)m/z450.06。

[0680] I-177:5-(2-(3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.59(s,1H),9.56(s,1H),9.31(s,1H),8.16(d,J=4.0Hz,1H),7.30(s,1H),7.21(d,J=1.5Hz,1H),7.09(s,1H),7.03(s,1H),6.36(s,1H),3.64(s,3H),2.31(s,3H),2.15(s,3H);LRMS(M⁺)m/z396.08。

[0681] I-178:5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.64(s,1H),9.82(s,1H),9.42(s,1H),8.15(d,J=4.5Hz,1H),7.37-7.31(m,3H),7.20(s,1H),6.87(d,J=8.8Hz,1H),3.78(s,3H),2.29(s,3H),2.06(s,3H);LRMS(M⁺)m/z396.08。

[0682] I-179:5-(2-(3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ12.00(s,1H),9.73(s,1H),9.42(s,1H),8.21(d,J=3.9Hz,1H),7.71(d,J=13.0Hz,1H),7.25(s,1H),7.09-7.08(m,2H),6.40(s,1H),3.68(s,3H),2.21(s,3H);LRMS(M⁺)m/z400.07。

[0683] I-180:5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.99(s,1H),9.72(s,1H),9.29(s,1H),8.17(br d,J=4.1Hz,1H),7.77(d,J=13.0Hz,1H),7.38-7.36(m,2H),7.24(br s,1H),6.88(d,J=9.2Hz,1H),3.78(s,3H),2.11(s,3H);LRMS(M⁺)m/z400.08。

[0684] I-181:5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.69(s,1H),9.68(s,1H),9.37(s,1H),8.18(d,J=4.1Hz,1H),7.47(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.40(s,1H),7.28(d,J=8.6Hz,1H),7.21-7.16(m,2H),3.67(s,3H),2.11(s,3H);LRMS(M⁺)m/z400.01。

[0685] I-182:5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.68(s,1H),9.67(s,1H),9.30(s,1H),

8.16(br d, J=4.1Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.27(d, J=8.6Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.09(s, 1H), 3.65(s, 3H), 3.63(s, 3H), 2.07(s, 3H); LRMS(M⁺)m/z412.04。

[0686] I-183:5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.62(s, 1H), 9.71(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.16(d, J=4.1Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.09(s, 1H), 7.04(s, 1H), 3.66(s, 3H), 3.62(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.07(s, 3H); LRMS(M⁺)m/z426.08。

[0687] I-184:5-(2-(3,4-二甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.99(s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.19(br d, J=3.8Hz, 1H), 7.80(d, J=12.9Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.12(br s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.67(s, 3H), 2.13(s, 3H); LRMS(M⁺)m/z430.04。

[0688] I-185:5-(2-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.66(s, 1H), 9.54(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.18(br d, J=3.7Hz, 1H), 7.56(d, J=1.9Hz, 1H), 7.44(dd, J=8.3, 1.2Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.28(d, J=8.3Hz, 1H), 7.21(d, J=1.9Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 3.69(s, 3H); LRMS(M⁺)m/z432.17。

[0689] I-186:5-(2-(4-(2-吗啉代乙氧基)-3,5-二甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.69(s, 1H), 10.08(s, 1H), 9.53(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.15(d, J=4.0Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.37(d, J=1.6Hz, 1H), 7.31-7.27(m, 2H), 4.07-3.57(m, 10H), 3.32-3.21(m, 2H), 2.15(s, 3H); LRMS(M⁺)m/z495.11。

[0690] I-187:5-(2-(3,5-二甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ12.00(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.31(s, 1H), 8.20(d, J=3.9Hz, 1H), 7.75(d, J=12.7Hz, 1H), 7.28(br s, 2H), 7.24(br s, 1H), 6.61(s, 1H), 2.20(s, 6H); LRMS(M⁺)m/z384.03。

[0691] I-188:5-(2-(3,4,5-三甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.99(s, 1H), 9.61(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.18(d, J=3.9Hz, 1H), 7.76(d, J=13.2Hz, 1H), 7.28-7.23(m, 3H), 2.17(s, 6H), 2.09(s, 3H); LRMS(M⁺)m/z398.06。

[0692] I-189:5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ12.00(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.31(s, 1H), 8.19(d, J=3.8Hz, 1H), 7.73(d, J=12.7Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.24(br s, 1H), 2.15(br s, 6H); LRMS(M⁺)m/z402.03。

[0693] I-190:5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ11.62(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.16(d, J=4.1Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.26-7.20(m, 2H), 7.12(dd, J=5.7, 2.0Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.09(d, J=1.6Hz, 3H); LRMS(M⁺)m/z414.05。

[0694] I-191:5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ12.01(s, 1H), 9.73(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.21(d, J=3.9Hz, 1H), 7.75(dd, J=13.0, 1.5Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.22(br d, J=

7.6Hz, 1H), 7.18(br d, J=5.7Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 2.16(d, J=1.7Hz, 3H); LRMS(M⁺)m/z 418.02。

[0695] I-192: 5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ 11.57(s, 1H), 9.57(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.13(d, J=4.1Hz, 1H), 7.39-7.31(m, 2H), 7.16-7.09(m, 2H), 3.90(br s, 3H), 2.22(s, 3H); LRMS(M⁺)m/z 418.08。

[0696] I-193: 5-(2-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ 11.94(s, 1H), 9.66(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.15(t, J=4.1Hz, 1H), 7.70(d, J=13.2Hz, 1H), 7.33(br dd, J=14.3, 8.7Hz, 1H), 7.19-7.09(m, 2H), 3.92(s, 3H); 422.04。

[0697] I-194: 5-(2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ 11.68(s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.17(d, J=4.0Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.43(d, J=1.8Hz, 1H), 7.25(d, J=8.7Hz, 1H), 7.01(br s, 2H), 3.61(s, 6H), 1.95(s, 3H); LRMS(M⁺)m/z 412.40。

[0698] I-195: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ 11.70(s, 1H), 9.71(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.17(d, J=4.1Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.41(d, J=1.8Hz, 1H), 7.27(d, J=8.6Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.04(s, 1H), 3.61(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.02(s, 3H); LRMS(M⁺)m/z 396.21。

[0699] I-196: 5-(2-(4-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ 11.61(s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.53-7.41(m, 3H), 7.36(s, 1H), 7.21(d, J=8.6Hz, 1H), 6.77(d, J=8.9Hz, 2H), 3.67(s, 3H); LCMS(m/z): 368(MH⁺)。

[0700] I-197: 5-(2-(3-(二氟甲基)-4-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ 9.31(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.74(d, J=10.5Hz, 2H), 7.46(d, J=8.7Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.19(d, J=8.7Hz, 1H), 6.98(t, J=61.4, 49.4Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 3.77(s, 3H); LCMS(m/z): 418(MH⁺)。

[0701] I-198: 5-(2-(3-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ 11.58(s, 1H), 9.44(s, 2H), 8.13(s, 1H), 7.44-7.39(m, 3H), 7.34(s, 1H), 7.21(d, J=8.6Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.79(t, J=57.0Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 3.65(s, 3H); LCMS(m/z): 418(MH⁺)。

[0702] I-199: 5-(2-(3-(氟甲基)-5-甲氧基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ 11.60(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.45(s, 1H), 8.13(d, J=3.9Hz, 1H), 7.40(d, J=8.7Hz, 1H), 7.34-7.23(m, 4H), 6.52(s, 1H), 5.21(d, J=47.7Hz, 2H), 3.63(s, 3H); LCMS(m/z): 400(MH⁺)。

[0703] I-200: 5-(2-(4-异丙基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO)δ 11.69(s, 1H), 9.88(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.44-7.33(m, 4H), 7.23(d, J=8.6Hz, 1H), 7.09(d, J=8.5Hz, 2H), 2.79(dt, J=13.6, 6.7Hz, 1H), 1.14(d, J=6.9Hz, 6H); LCMS(m/z): 380(MH⁺)。

[0704] I-201:5-(2-(4-叔丁基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.69(s,1H),9.88(s,1H),9.55(s,1H),8.14(s,1H),7.44-7.33(m,4H),7.23(d,J=8.6Hz,3H),1.22(s,9H);LCMS(m/z):394(MH⁺)。

[0705] I-202:5-(2-(对甲苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.68(s,1H),9.78(s,1H),9.47(s,1H),8.12(d,J=4.3Hz,1H),7.46-7.22(m,5H),7.02(d,J=8.1Hz,2H),2.21(s,3H);LCMS(m/z):352(MH⁺)。

[0706] I-203:5-(2-(4-甲基-3-(吡啶-4-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.51(s,1H),9.36(s,1H),9.29(s,1H),8.58(s,2H),8.08(s,1H),7.64(s,1H),7.56(d,J=8.2Hz,1H),7.40-7.30(m,4H),7.14(d,J=8.5Hz,1H),7.01(d,J=8.6Hz,1H),2.14(s,3H);LCMS(m/z):429(MH⁺)。

[0707] I-204:5-(2-(4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.52(s,1H),9.42(s,1H),9.33(s,1H),8.58(s,1H),8.52(s,1H),8.09(s,1H),7.84(d,J=7.9Hz,1H),7.63(s,1H),7.57-7.47(m,2H),7.38(d,J=8.7Hz,1H),7.29(s,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.98(d,J=8.6Hz,1H),2.13(s,3H);LCMS(m/z):429(MH⁺)。

[0708] I-205:5-(2-(4-氟-3-(吡啶-4-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.44(s,1H),9.50(s,2H),8.67(d,J=6.2Hz,2H),8.13(s,1H),8.03(s,1H),7.69-7.61(m,3H),7.34-7.22(m,3H),7.04(d,J=8.6Hz,1H);LCMS(m/z):433(MH⁺)。

[0709] I-206:5-(2-(4-氟-3-(吡啶-3-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.47(s,1H),9.49(d,J=5.7Hz,2H),8.63(s,1H),8.59(s,1H),8.13(s,1H),7.92(d,J=7.3Hz,2H),7.64-7.58(m,1H),7.55-7.48(m,1H),7.36-7.29(m,2H),7.26-7.19(m,1H),6.99(d,J=8.7Hz,1H);LCMS(m/z):433(MH⁺)。

[0710] I-207:5-(2-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ9.25(d,J=7.4Hz,2H),8.56(s,1H),8.41(s,1H),8.34(d,J=7.6Hz,2H),7.71(d,J=8.7Hz,1H),7.36(s,1H),7.16(s,2H),6.73(s,2H),6.38(d,J=8.6Hz,1H),6.34(s,1H),3.87(s,3H);LCMS(m/z):445(MH⁺)。

[0711] I-208:5-(2-(4-甲氧基-3-(吡啶-4-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ9.32(s,1H),9.17(s,1H),8.48(d,J=5.9Hz,2H),8.25(s,1H),8.06(d,J=3.7Hz,1H),7.69(s,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.41-7.34(m,4H),7.02(d,J=9.1Hz,2H),3.72(s,3H);LCMS(m/z):445(MH⁺)。

[0712] I-209:5-(2-(4-甲氧基-3-(吡啶-3-基)苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ9.31(s,1H),9.14(s,1H),8.53(s,1H),8.45(d,J=4.8Hz,1H),8.06(d,J=3.7Hz,1H),7.75(d,J=8.3Hz,1H),7.65(s,1H),7.60(d,J=9.0Hz,1H),7.43-7.31(m,4H),6.99(dd,J=8.7,5.4Hz,2H),3.71(s,3H);LCMS(m/z):445(MH⁺)。

[0713] I-210:5-氟-N2-[3-(1-羟基-2,2,2-三氟乙基)]苯基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.61(s,1H),9.56(s,1H),9.46(s,1H),8.11(d,J=3.9,1H),7.73(d,J=8.7,1H),7.62(s,1H),7.47(dd,J=2.1,8.7,1H),

7.34(d, J=2.4, 1H), 7.22(d, J=7.8, 1H), 7.19(d, J=7.8, 1H), 7.01(d, J=8.1, 1H), 6.77(br, 1H), 4.93(q, J=6.9, 1H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) δ-92.49(d, J=9); LCMS: 纯度: 98.08%; MS(m/e): 436.14(MH⁺)。

[0714] I-211: 5-氟-N2-(3-甲氧基-5-三氟甲基)苯基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.53(br, 1H), 9.52(s, 1H), 9.44(s, 1H), 8.14(d, J=3.9, 1H), 7.61(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.35(d, J=8.7, 1H), 7.32(s, 1H), 7.20(d, J=8.7, 1H), 6.68(s, 1H), 3.68(s, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) δ-76.96, -179.03; LCMS: 纯度: 96.31%; MS(m/e): 436.20(MH⁺)。

[0715] I-212: 5-氟-N2-(4-甲氧基-3-三氟甲基)苯基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.57(s, 1H), 9.37(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.08(d, J=3.6, 1H), 7.89(s, 1H), 7.80(d, J=9.3, 1H), 7.40(d, J=9.0, 1H), 7.33(s, 1H), 7.19(d, J=8.7, 1H), 7.10(d, J=8.7, 1H), 3.79(s, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) δ-76.38, -180.13; LCMS: 纯度: 98.02%; MS(m/e): 436.19(MH⁺)。

[0716] I-213: N2-[3-(环丙基氨基羰基甲氧基)-4-甲氧基]苯基-5-氟-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.56(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.02(d, J=3.6, 1H), 7.88(d, 1H), 7.47(d, J=8.4, 1H), 7.36(s, 1H), 7.23(d, J=8.1, 2H), 7.18(d, J=8.7, 1H), 6.83(d, J=8.4, 1H), 4.23(s, 2H), 3.71(s, 3H), 2.64(m, 1H), 0.60(q, J=5.7, 2H), 0.45(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) δ-180.69; LCMS: 纯度: 83.84%; MS(m/e): 481.23(MH⁺)。

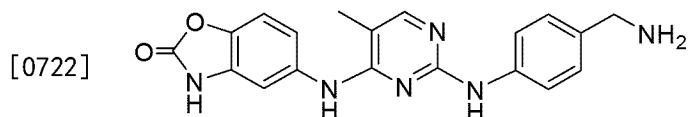
[0717] I-214: 5-氟-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz, DMSO) δ9.98(br, 1H), 9.27(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.04(d, J=3.6, 1H), 7.42(d, J=8.7, 1H), 7.33(s, 1H), 7.23(s, 2H), 7.18(d, J=8.7, 1H), 2.05(s, 6H), 2.00(s, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) δ-181.06; LCMS: 纯度: 100%; MS(m/e): 380.13(MH⁺)。

[0718] I-215: N2-(3,5-二甲基-4-氟)苯基-5-氟-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.27(br, 1H), 9.32(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.06(d, J=3.9, 1H), 7.39(d, J=8.4, 1H), 7.33-7.27(m, 3H), 7.21(d, J=9.0, 1H), 2.04(s, 6H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) δ-119.33, -180.66; LCMS: 纯度: 100%; MS(m/e): 384.10(MH⁺)。

[0719] I-216: 5-甲基-N4-[3-(膦酰氧基)甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]-N2-(3,4,5-三甲基)苯基-2,4-嘧啶二胺赖氨酸盐¹H NMR(300MHz, DMSO) δ10.44(br, 1H), 9.11(br, 1H), 8.18(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.598(s, 2H), 7.21(s, 2H), 5.42(d, J=7.8Hz, 2H), 3.10(t, 1H), 2.65(t, 2H), 2.14(s, 6H), 2.09(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.63-1.56(m, 2H), 1.41(m, 4H); LCMS: 纯度: 92.76%; MS(m/e): 486.33(MH⁺)。

[0720] I-217: N2-(3,4,5-三甲基)苯基-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz, DMSO) δ11.39(br, 1H), 8.70(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.30(d, J=6.3, 2H), 7.21(m, 3H), 2.06(s, 3H), 1.99(s, 6H), 1.98(s, 3H); LCMS: 纯度: 96.73%; MS(m/e): 376.27(MH⁺)。

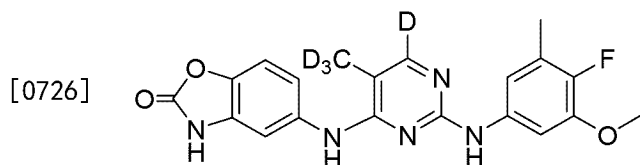
[0721] I-220: 5-(2-(4-(氨基甲基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



[0723] MS(ES) 363(M+H), 361(M-H)。

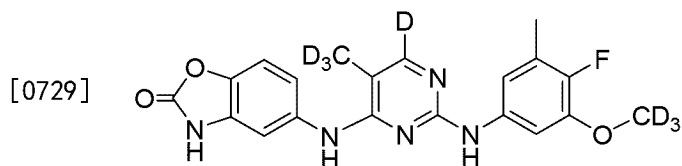
[0724] 一般地如上所述且进一步如下所述制备氘化的化合物。将d₄-胸腺嘧啶(3.00g, 23.1mmol)置于压力容器中,加入POCl₃(25ml)。将白色悬浮液在130℃加热3小时。大约1小时之后,悬浮液变成澄清的黄色溶液。然后通过缓慢地将反应混合物倒入含碎冰的烧杯中终止反应。然后用DCM(3x50ml)萃取水相,用MgSO₄干燥。溶剂蒸发之后,得到白色固体的反应产物(3.72g, 96%)。通过以下标准顺序制备JAK抑制剂:第一步与LHS氨基甲酸酯苯胺的S_NAr反应,第二步与RHS苯胺或d₃-苯胺的S_NAr反应(采用CD₃I代替MeI,以非-氘化苯胺的相同方式制备氘化苯胺)。

[0725] I-221: 5-(2-(4-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



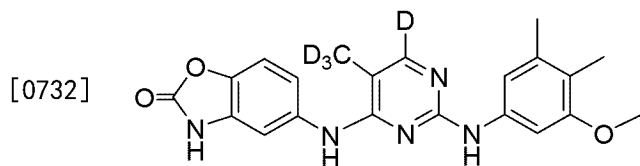
[0727] MS(ES) 400(M+H), 398(M-H)。

[0728] I-222: 5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



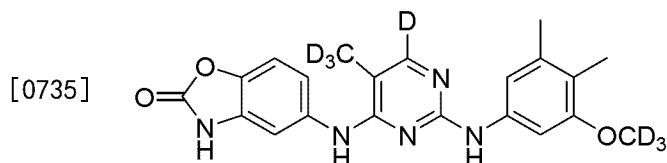
[0730] ¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.96(s, 1H), 10.75(s, 1H), 10.04(s, 1H), 7.37-7.13(m, 3H), 6.88(ddd, J=7.6, 6.5, 2.0Hz, 2H), 1.95(s, 3H); MS(ES) 403(M+H), 401(M-H)。

[0731] I-223: 5-(2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



[0733] MS(ES) 396(M+H), 394(M-H)。

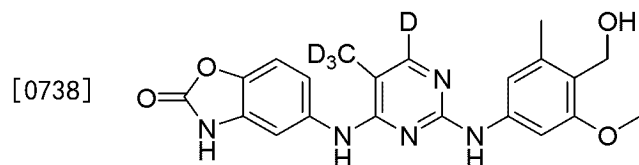
[0734] I-224: 5-(2-(3-三氘代甲氧基-4,5-二甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



[0736] ¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 11.78(s, 1H), 10.22(s, 1H), 9.80(s, 1H), 7.24(m, 3H),

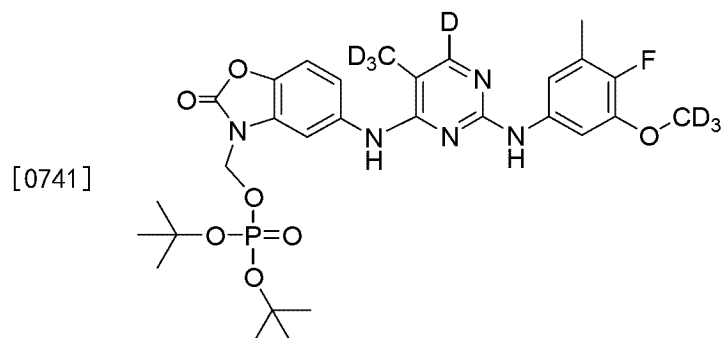
6.82(s,1H),6.71(s,1H),1.97(s,6H);MS(ES)399(M+H),397(M-H)。

[0737] I-225:5-(2-(4-(羟甲基)-3-甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



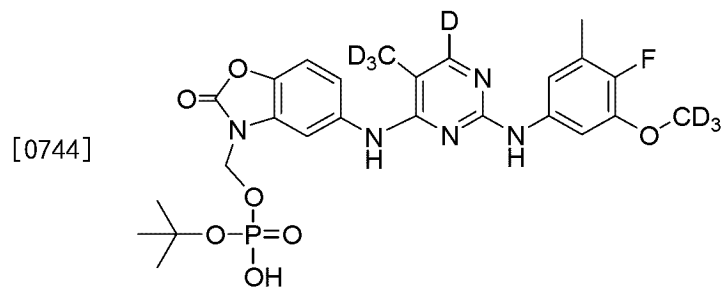
[0739] ^1H NMR(300MHz,DMSO) δ 8.82(s,1H),8.31(s,1H),7.33(m,2H),7.26-7.02(m,3H),4.37(s,2H),4.31(s br,1H),3.50(s,3H),2.10(s,3H);MS(ES)412(M+H),410(M-H)。

[0740] I-226:5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基二-叔丁基磷酸酯



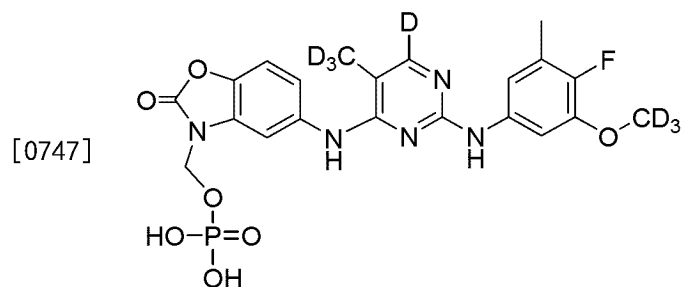
[0742] ^1H NMR(300MHz,CDC1₃) δ 9.11(s,1H),8.82(s,1H),7.58(d,J=7.4Hz,1H),7.10(d,J=8.6Hz,1H),7.05(d,J=5.7Hz,1H),6.75(d,J=8.6Hz,1H),6.43(s,1H),5.78(d,J=9.8Hz,2H),2.22(s,3H),1.40(s,18H);MS(ES)625(M+H),623(M-H)。

[0743] I-227:5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基叔丁基磷酸氢酯



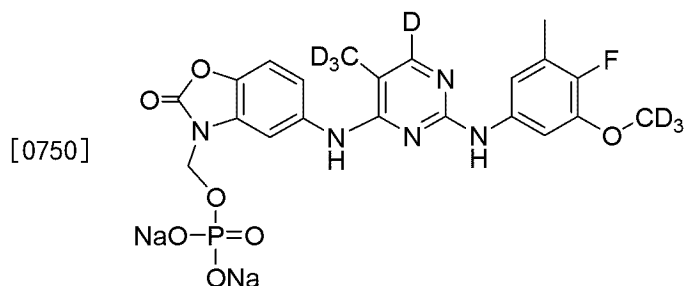
[0745] MS(ES)569(M+H),567(M-H)。

[0746] I-228:5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)甲基磷酸二氢酯



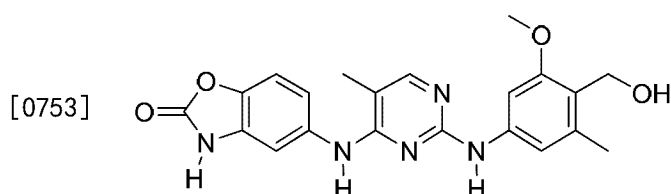
[0748] MS(ES)513(M+H), 511(M-H)。

[0749] I-229: (5-(2-(4-氟-3-三氘代甲氧基-5-甲基苯基氨基)-6-D-5-三氘代甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)甲基磷酸二钠



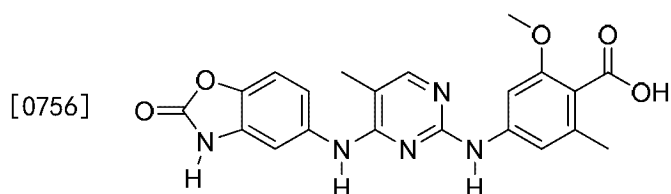
[0751] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 7.33(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.07(s, 1H), 6.76(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.59(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 6.47(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.34(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.82(s, 3H); MS(ES) 513(M+H), 511(M-H)。

[0752] I-230: 4-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噻唑-5-基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-甲氧基-6-甲基苄基醇



[0754] ^1H NMR(300MHz, DMSO) 11.60(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.35(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.34(s, 1H), 7.22(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.17(s, 1H), 7.10(s, 1H), 4.36(m, 3H), 3.51(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.10(s, 3H)。LCMS(m/z): 408.4(MH^+)。

[0755] I-231: 4-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噻唑-5-基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸



[0757] ^1H NMR(300MHz, DMSO) 12.71(br s, 1H), 11.71(s, 1H), 9.74(br s, 1H), 9.26(br s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.27(s, 3H), 7.06(s, 1H), 6.96(s, 1H), 3.55(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.00(s, 3H)。LCMS(m/z): 422.2(MH^+)。

[0758] II-1: 5-(5-氟-2-(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0759] II-2: 5-(5-氟-2-(7-(吡咯烷-1-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮二甲酸盐

[0760] II-3: 5-(5-氟-2-(7-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮二甲酸盐

[0761] II-4: (Z)-5-(5-氟-2-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,6-四氢苯并[c]吡辛因(azocin)-9-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0762] II-5:5-(5-氟-2-(5-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0763] II-6:5-(2-(萘-2-基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮三氟乙酸盐

[0764] II-7:2-(萘-2-基氨基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基氨基)-嘧啶-5-羧酸甲酯三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.67(s,1H),10.29-10.14(m,1H),9.99(s,1H),8.75(s,1H),8.22(s,1H),8.01-7.83(m,1H),7.76(s,2H),7.68-7.56(m,1H),7.41-7.24(m,4H),7.25-6.99(m,1H),3.85(s,3H)ppm;MS(ES)428(M+H)。

[0765] II-8:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-氧代-1,3-二氢-异苯并呋喃-6-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.50(br,1H),9.38(s,1H),8.39(s,1H),8.24(s,1H),7.90(d,J=9.6Hz,2H),7.41(d,J=8.7Hz,1H),7.30(t,J=2.4Hz,2H),7.21(d,J=9.3Hz,1H),5.27(s,2H),2.10(s,3H);LCMS:纯度:88.61%;MS(m/e):390.40(MH+)。

[0766] II-9:N2-(1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.42(br,1H),9.05(s,1H),8.35(s,1H),7.86(s,1H),7.71(s,1H),7.36(d,J=8.4Hz,1H),7.25(m,3H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),4.87(s,2H),4.76(s,2H),2.07(s,3H);LCMS:纯度:97.34%;MS(m/e):376.30(MH+)。

[0767] II-10:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-氧代-1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.69(s,1H),10.04(br,1H),8.98(br,1H),7.95(s,2H),7.59(m,2H),7.36(d,J=8.4Hz,1H),7.26(m,2H),5.14(s,2H),2.13(s,3H);LCMS:纯度:81.74%;MS(m/e):390.19(MH+)。

[0768] II-11:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-6-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.34(br,1H),9.19(s,1H),8.46(s,1H),8.31(s,1H),8.02(s,1H),7.90(s,1H),7.81(d,J=7.5Hz,1H),7.36(d,J=6.6Hz,2H),7.30(d,J=8.7Hz,1H),7.22(d,J=9.0Hz,1H),4.24(s,2H),2.09(s,3H);LCMS:纯度:100%;MS(m/e):389.21(MH+)。

[0769] II-12:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-氧代-1,3-二氢-7-甲基异苯并呋喃-4-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.60(s,1H),9.73(br,1H),9.53(br,1H),7.79(s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.46(d,J=8.1Hz,1H),7.14(m,3H),5.32(s,2H),2.40(s,3H),2.12(s,3H);LCMS:纯度:90.64%;MS(m/e):404.26(MH+)。

[0770] II-13:5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-N2-(1-氧代-1,3-二氢-4-甲基异苯并呋喃-6-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.56(s,1H),9.96(br,1H),9.37(br,1H),7.90(s,1H),7.77(s,1H),7.58(s,1H),7.27-7.19(m,3H),5.28(s,2H),2.13(s,3H),2.12(s,3H);LCMS:纯度:97.52%;MS(m/e):404.29(MH+)。

[0771] II-14:N2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.71(s,1H),9.27(s,1H),8.84(s,2H),8.31(s,1H),8.20(s,1H),7.32(s,1H),7.28(s,1H),6.86(s,1H),2.30(s,3H),2.28(s,3H),2.11(s,3H);LCMS:纯度:96.43%;MS(m/e):363.38(MH+)。

[0772] II-15:N2-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁

唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.79(s,1H),9.67(s,1H),8.06(s,1H),7.76(m,1H),7.48(m,2H),7.28(m,2H),6.89(m,1H),2.24(s,3H),2.19(s,3H);LCMS:纯度:95.84%;MS(m/e):363.39(MH⁺)。

[0773] II-16:N2-(5-氰基-6-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ8.01(s,1H),7.67(m,1H),7.46(m,2H),7.37(s,1H),2.17(s,3H);LCMS:纯度:86.13%;MS(m/e):374.36(MH⁺)。

[0774] II-17:N2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.65(s,1H),10.16(br,1H),9.11(br,1H),7.98(s,1H),7.89(d,J=6.0Hz,1H),7.31-7.10(m,5H),3.72(s,3H),2.14(s,3H);LCMS:纯度:97.39%;MS(m/e):365.35(MH⁺)。

[0775] II-18:5-甲基-N2-(2-甲基吡啶-4-基)-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.67(s,1H),10.75(s,1H),8.79(s,1H),8.28(d,1H),8.07(s,1H),7.93(br,1H),7.71(br,1H),7.32(d,J=8.1Hz,1H),7.27(s,1H),7.25(d,J=8.4Hz,1H),2.34(s,3H),2.16(s,3H);LCMS:纯度:98.95%;MS(m/e):349.35(MH⁺)。

[0776] II-19:N2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.69(s,1H),10.68(s,1H),8.79(s,1H),8.05(s,1H),7.62(br,2H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.1Hz,2H),2.34(s,6H),2.15(s,3H);LCMS:纯度:99.04%;MS(m/e):363.37(MH⁺)。

[0777] II-20:N2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.80(s,1H),8.09(s,1H),7.71(m,2H),7.48(m,2H),7.29(s,1H),6.60(d,1H),3.92(s,3H),2.18(s,3H);LCMS:纯度:90.96%;MS(m/e):365.34(MH⁺)。

[0778] II-21:N2-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.80(s,1H),11.14(br,1H),9.71(s,1H),8.07(s,1H),7.63(d,J=7.8Hz,1H),7.35(d,J=9.0Hz,1H),7.29(m,2H),7.02(d,J=8.7Hz,1H),2.52(s,3H),2.20(s,3H),2.19(s,3H);LCMS:纯度:98.29%;MS(m/e):363.35(MH⁺)。

[0779] II-22:N2-(5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-N4-(2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)-2,4-嘧啶二胺¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.73(s,1H),8.63(s,1H),7.99(s,1H),7.30(s,2H),6.53(br,4H),2.29(s,3H),2.17(s,3H);LCMS:纯度:78.01%;MS(m/e):374.32(MH⁺)。

[0780] II-23:5-(5-氟-2-(1-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]氮杂萘-7-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0781] II-24:5-(5-氟-2-(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[c]氮杂萘-7-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮甲酸盐

[0782] II-25:7-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮甲酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.57(s,1H),10.49(s,1H),9.46(s,1H),9.22(s,1H),8.07(s,1H),7.39-7.33(m,3H),7.21(d,J=8.3Hz,1H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.69(d,J=8.5Hz,1H),4.44(s,2H);LCMS(m/z):409(MH⁺)。

[0783] II-26:6-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.65(s,1H),9.95(s,1H),9.82(s,1H),9.49(s,1H),8.12(s,1H),7.40-7.33(m,3H),7.23(d,J=8.7Hz,2H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),2.66(t,J=7.4Hz,2H),2.36(t,J=7.5Hz,2H);LCMS(m/z):407(MH⁺)。

[0784] II-27:7-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂萘-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.65(s,1H),9.71(s,1H),9.45(s,1H),9.31(s,1H),8.13(s,1H),7.46(s,1H),7.42-7.30(m,3H),7.24(d,J=8.6Hz,1H),6.80(d,J=8.6Hz,1H),2.48-2.44(m,2H,overlapped with DMSO peak),2.08(t,J=7.1Hz,2H),1.98(dd,J=13.5,6.7Hz,2H);LCMS(m/z):421(MH⁺)。

[0785] II-28:7-(4-(2,3-二氢-2-氧代苯并[d]噁唑-5-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4,5-二氢-1-甲基-1H-苯并[b]氮杂萘-2(3H)-酮三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.64(s,1H),9.66(s,1H),9.48(s,1H),8.13(s,1H),7.48-7.36(m,3H),7.32(s,1H),7.24(d,J=8.6Hz,1H),7.13(d,J=8.5Hz,1H),3.15(s,3H),2.40(t,J=6.5Hz,2H),2.07(t,J=6.9Hz,2H),1.93(dd,J=13.5,7.1Hz,2H);LCMS(m/z):435(MH⁺)。

[0786] II-29:5-(5-甲基-2-(2-吗啉代吡啶-4-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.70(s,1H),10.41(s,1H),8.80(s,1H),8.10(s,1H),7.85(d,J=7.0Hz,1H),7.66(s,1H),7.36(s,1H),7.31(br s,2H),7.19(d,J=7.0Hz,1H),3.66-3.63(m,4H),3.25-3.22(m,4H),2.20(s,3H);LRMS(M⁺)m/z419.98。

[0787] II-30:5-(5-氟-2-(2-吗啉代吡啶-4-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.71(s,1H),10.51(s,1H),9.78(s,1H),8.32(d,J=3.5Hz,1H),7.89(d,J=7.0Hz,1H),7.65(s,1H),7.43-7.38(m,2H),7.32(d,J=8.5Hz,1H),7.20(d,J=7.0Hz,1H),3.69-3.66(m,4H),3.32-3.30(m,4H);LRMS(M⁺)m/z423.96。

[0788] II-31:5-(5-甲基-2-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮二三氟乙酸盐¹H NMR(300MHz,DMSO)δ11.75(br s,1H),10.92(s,1H),8.87(br s,1H),8.46(d,J=5.9Hz,2H),8.16-8.10(m,2H),7.38-7.36(m,2H),7.32(d,J=8.6Hz,1H),6.82(d,J=6.3Hz,1H),2.22(s,3H);LRMS(M⁺)m/z335.03。

[0789] 实施例6:昔萘酸盐(Xinafoic Acid Salt)

[0790] 制备实施例:下面的实施例阐述了本文所述2,4-嘧啶二胺的昔萘酸盐的制备。将本文所述2,4-嘧啶二胺(1当量)在酮类溶剂中的悬浮液(约20ml溶剂/g2,4-嘧啶二胺,例如MEK),加热至约50-60℃。加入水(约1ml水/g2,4-嘧啶二胺),得到溶液。如果需要使溶液通过过滤器以实现澄清。溶液在约50-60℃保持约30分钟至约1.5小时。加入1-羟基-2-萘酸(1.1当量)在酮类溶剂中的均质溶液(约4ml溶剂/g萘酸,例如MEK),约5-15分钟之后得到固态沉淀。反应液冷却至环境温度,搅拌约15-20小时,然后冷却至约0-10℃保持约1-2小时。然后将沉淀的昔萘酸盐过滤并收集。过滤的固体洗涤,例如用酮类溶剂洗涤两次(约2ml/g,例如MEK),在约40-60℃保持约10-20小时进行减压干燥。相应的处理昔萘酸盐,例如本文所述的微粉化和制剂化,例如制成通过吸入给药的制剂。在具体的实施方式中,化合物I-217是该实施例中使用的2,4-嘧啶二胺。

[0791] 实施例7:IL-4刺激的Ramos B细胞上的CD23表达的测定

[0792] 用细胞因子白介素-4(IL-4)刺激的B细胞通过JAK族激酶JAK-1和JAK-3的磷酸化而激活JAK/Stat途径,这又使得转录因子Stat-6被磷酸化和激活。由激活的Stat-6上调的基因之一为低亲和性IgE受体CD23。为研究抑制剂对JAK族激酶的作用,将人Ramos B细胞用人IL-4进行刺激,并测定CD23的表面表达。

[0793] Ramos B细胞系获自ATCC(ATCC目录号CRL-1596)。根据ATCC繁殖方案,将细胞在含有10%热灭活的FBS(堪萨斯州列涅萨的JRH生物科学有限公司(JRH Biosciences, Inc),目录号12106-500M)的RPMI1640(弗吉尼亚州赫恩登的赛尔格罗/密迪亚泰克有限公司(Cellgro, MediaTech, Inc.), 目录号10-040-CM)中进行培养。将细胞的密度保持在 3.5×10^5 。实验前一天,将Ramos B细胞稀释至 3.5×10^5 个细胞/毫升,以确保它们处于对数生长期。

[0794] 将细胞旋转沉降并悬浮于含有5%血清的RPMI中。在96孔组织培养板中每点使用 5×10^4 个细胞。将细胞用化合物或DMSO(密苏里州圣路易斯的西格玛-艾尔德里奇公司(Sigma-Aldrich), 目录号D2650)媒介对照物在37℃温育箱中预温育1小时。然后用IL-4(新泽西州洛基山的派普技术有限公司(Peprotech Inc.), 目录号200-04)刺激细胞至最终浓度为50单位/毫升达20-24小时。然后将细胞旋转沉降,用抗-CD23-PE(加利福尼亚州圣地亚哥的BD药物基因公司(BD Pharmingen), CA, 目录号555711)染色,并通过FACS分析。用购自加利福尼亚州圣何塞的BD生物技术公司(Becton Dickinson Biosciences)的BD LSR I系统流式细胞仪进行检测。基于该测定结果计算出的IC₅₀提供于表IX中。

[0795] 实施例8:IL-2刺激的人原发性T细胞增殖的测定

[0796] 原发性人T细胞来自外周血液,并通过T细胞受体和CD28的刺激预先激活,响应细胞因子白介素-2(IL-2)而体外增殖。此增殖响应依赖于使转录因子Stat-5磷酸化并激活的JAK-1和JAK-3酪氨酸激酶的活化。

[0797] 人原发性T细胞的制备如下。由健康志愿者获得全血,并按1:1与PBS混合,层叠至Ficoll Hypaque(新泽西州皮斯卡特维的阿莫山药学生物科学公司(Amersham Pharmacia Biotech), 登录号#17-1440-03),血液/PBS:ficoll的比例为2:1,并在4℃下以1750rpm离心30分钟。回收血清:ficoll界面上的淋巴细胞,并用5体积PBS洗涤两次。将细胞再悬浮于含40U/mL重组IL2(明尼苏达州明尼阿波利斯的R&D系统(R and D Systems), 登录号#202-IL(20μg))的Yssel培养基(加利福尼亚州伍德兰的吉米尼生物产物公司(Gemini Bio-products), 登录号#400-103)中,并接种到用1μg/mL抗-CD3(加利福尼亚州圣地亚哥的BD药物基因公司(BD Pharmingen), 登录号#555336)和5μg/mL抗-CD28(加利福尼亚州布鲁尔的免疫技术/贝克曼库尔特公司(Immunotech, Beckman Coulter), 登录号#IM1376)预涂覆的烧瓶中。将原发性T细胞刺激3-4天,然后转移到新的烧瓶中,并保持在含10%FBS和40U/mL IL-2的RPMI中。

[0798] 在准备测定之前的那天,将原发性T细胞离心并再悬浮于含10%FBS而不含IL-2的新鲜RPMI中并不添加养分过夜。为进行测定,将原发性T细胞离心并以 2×10^6 个细胞/毫升再悬浮于Yssel培养基中。对96孔黑色板平底板每个孔中添加50μL含80U/mL IL-2的细胞悬浮液。板上的最后一列不添加IL-2作为未刺激的对照例。从5mM开始,以3倍的稀释度在二甲亚砜(DMSO, 99.7%纯,细胞培养物测试过的,密苏里州圣路易斯的西格玛-艾尔德里奇公司(Sigma-Aldrich), 目录号D2650)中连续稀释化合物,然后以1:250稀释到Yssel培养基

中。每孔中加两等份2X化合物50 μ L,并使细胞在37 $^{\circ}$ C下增殖72小时。

[0799] 用CellTiter-Glo®发光细胞存活力测定(Promega)测量增殖,其根据存在的ATP数量(作为代谢活性细胞指示物)确定培养物中存活细胞的数目。使底物解冻并达到环境温度。将Cell Titer-Glo试剂与稀释剂混合在一起后,向每个孔中添加100 μ L。将板在定轨振荡器上混合2分钟以诱导裂解,并在环境温度下再温育10分钟使信号平衡。用购自康涅狄格州舍尔顿的帕金埃尔默公司(Perkin Elmer)的Wallac Victor21420多标记计数器进行检测。

[0800] 实施例9:IFN γ 刺激的A549上皮细胞上的ICAM1表达的测定

[0801] 肺上皮细胞A549响应各种不同的刺激而上调ICAM-1(CD54)表面表达。因此,以ICAM-1表达作为读数可以在相同细胞类型中评估化合物对不同信号传导途径的作用。IFN γ 通过激活JAK/Stat途径而上调ICAM-1。在此实施例中,评估IFN γ 引起的ICAM-1的上调。

[0802] A549肺上皮癌细胞系来自美国典型培养物保藏所。用含10%胎牛血清、100I.U.青霉素和100ng/mL链霉素的F12K培养基(堪萨斯州列涅萨的密迪亚泰克有限公司(Mediatech Inc.),目录号10-025-CV)(完全F12k培养基)进行常规培养。在5%CO₂、37 $^{\circ}$ C下的潮湿气氛中温育细胞。在用于测定之前,用PBS洗涤A549细胞并将其胰蛋白酶化(密迪亚泰克有限公司,目录号25-052-CI)以使细胞上浮。用完全F12K培养基中和胰蛋白酶细胞悬浮液并离心以丸粒化细胞。将细胞丸粒以 2.0×10^5 /mL的浓度再悬浮于完全F12K培养基中。以每孔20,000个细胞、总体积100 μ L将细胞接种于平底组织培养板并使其附着过夜。

[0803] 第2天,将A549细胞用测试化合物或DMSO(对照)(密苏里州圣路易斯的西格玛-艾尔德里奇公司,目录号D2650)预温育1小时。然后将细胞用IFN γ (75ng/mL)(新泽西州洛基山的派普技术有限公司(Peprotech Inc.),目录号No.300-02)刺激并温育24小时。最终测试化合物的剂量范围是在含5%FBS、0.3%DMSO的200 μ LF12K培养基中为30 μ M至14nM。

[0804] 第3天时移除细胞培养基,并将细胞用200 μ L PBS(磷酸缓冲盐水)洗涤。对每个孔进行胰蛋白酶化以解离细胞,然后添加200 μ L完全F12K培养基进行中和。将细胞丸粒化,并用APC缀合的鼠抗人ICAM-1(CD54)(加利福尼亚州圣地亚哥的BD药物基因公司,登录号#559771)抗体在4 $^{\circ}$ C下染色20分钟。用冰冷FACS缓冲液(PBS+2%FBS)洗涤细胞,并通过流式细胞术分析表面ICAM-1表达。可用购自加利福尼亚州圣何塞的BD生物技术公司(BD Biosciences)的BD LSR I系统流式细胞仪进行检测。对事件进行门控(gated)以得到活细胞分布(live scatter)并计算几何平均数(CellQuest软件,3.3版,新泽西州富兰克林湖的BD公司(Becton-Dickinson))。将几何平均数对化合物浓度作图以生成剂量响应曲线。

[0805] 实施例10:IFN γ 刺激的U937骨髓细胞的ICAM1表达的测定

[0806] 人U937单核细胞响应多种不同刺激而上调ICAM-1(CD54)的表面表达。因此,以ICAM-1表达作为读数可以在相同细胞类型中评估化合物对不同信号传导途径的作用。IFN γ 通过激活JAK/Stat途径而上调ICAM-1。在此实施例中,评估IFN γ 引起的ICAM-1的上调。

[0807] U937人单核细胞系得自马里兰州罗克韦尔(Rockville Maryland)的ATCC,目录号CRL-1593.2,并在含10%(v/v)FCS的RPMI-1640培养基中进行培养。使U937细胞在10%RPMI中生长。然后在96孔平底板上以每160 μ L为100,000个细胞的浓度进行细胞接种。然后按如下稀释测试化合物:将10mM测试化合物以1:5稀释于DMSO中(12 μ LDMSO中3 μ L10mM测试化合物),然后在DMSO中按1:3连续稀释测试化合物(6 μ L测试化合物连续稀释到12 μ L DMSO中,得

到3倍稀释液)。然后将4 μ L测试化合物转移到76 μ L 10%RPMI中,得到10X溶液(100 μ M测试化合物,5%DMSO)。对于对照孔,将4 μ L DMSO稀释到76 μ L 10%RPMI中。对8个点(从10 μ M开始的8个3倍稀释浓度)进行两次同样的测定,其中4个孔在刺激条件下仅含DMSO(对照孔),有4个孔在非刺激条件下仅含DMSO。

[0808] 将稀释的化合物板用Multimek(加利福尼亚州布鲁尔的贝克曼库尔特公司(Beckman Coulter))混合2X,然后将20 μ L稀释的化合物转移到含160 μ L细胞的96孔板中,然后再低速混合两次。然后将细胞和化合物在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下预温育30分钟。

[0809] 通过制备人IFN γ 于10%RPMI中的100ng/mL溶液制得10X刺激混合物。然后用20 μ L IFN γ 刺激混合物来刺激细胞和化合物,以使最终浓度为10ng/mL IFN γ 、10 μ M测试化合物和0.5%DMSO。在刺激条件下,将细胞在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下保持18-24小时。

[0810] 将细胞转移到96孔圆底板上进行染色,并将其在染色过程中保持在冰上。细胞在4 $^{\circ}$ C下以1000rpm旋转沉降(spin down)5分钟,然后移除上清液。移除上清液后,向每100 μ L FACS缓冲液中加入1 μ L APC缀合的鼠抗人ICAM-1抗体。然后将细胞在冰上于黑暗中温育30分钟。温育后,加入150 μ L FACS缓冲液,并在4 $^{\circ}$ C下以1000rpm将细胞离心5分钟,然后移除上清液。移除上清液之后,加入200 μ L FACS缓冲液,并将细胞再悬浮。悬浮之后在4 $^{\circ}$ C下将细胞以1000rpm离心5分钟。然后移除上清液,再将细胞再悬浮于150 μ L FACS缓冲液中。

[0811] 用购自加利福尼亚州圣何塞的BD生物技术公司的BD LSR I系统流式细胞仪进行检测。对活细胞进行门控以得到活细胞分布,并测量ICAM-APC的几何平均数(CellQuest软件,3.3版,新泽西州富兰克林湖的BD公司(Becton-Dickinson))。分析活细胞百分数和ICAM-1表达。与活性已知的对照化合物一起对测试化合物进行平行测定。对照化合物的EC₅₀通常为40-100nM。

[0812] 实施例11: JAK1、JAK2和JAK3荧光偏振激酶测定

[0813] 此测定用于确定本文所述的化合物针对某种JAK激酶的效力以及本文所述的化合物在体外抑制某种JAK激酶活性的选择性。

[0814] 试剂和缓冲液

[0815] 酪氨酸激酶试剂盒Green(英杰公司(Invitrogen),目录号P2837)

[0816] 乙酰化牛丙种球蛋白(BGG)(英杰公司,目录号P2255)

[0817] 活性JAK1(卡那生物技术公司(CarnaBiosciences))

[0818] 活性JAK2(卡那生物技术公司)

[0819] 活性JAK3(卡那生物技术公司)

[0820] TK2肽(生物素-EGPWLEEEEEAYGWMDF-CONH₂)(SynPep定制合成)

[0821] 方法

[0822] 从500x的所需最终浓度开始,在DMSO中连续稀释测试化合物,然后在激酶缓冲液(20mM HEPES, pH7.4, 5mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 1mM DTT, 0.1mg/mL乙酰化BGG)中稀释至1%DMSO。在环境温度下,在激酶缓冲液中将在1%DMSO中的测试化合物(最终0.2%DMSO)以1:5与ATP和底物混合。

[0823] 在含肽底物和ATP的20 μ L终体积中进行激酶反应,通过在激酶缓冲液中添加激酶来引发反应。使反应在环境温度下进行。对于不同的激酶测定,最终底物浓度、ATP浓度和酶浓度以及反应时间列于表VIII。

[0824]

表 III 最终底物浓度、ATP 浓度、酶浓度和反应时间					
酶	每个反应中的酶量	底物	底物 浓度	ATP 浓度	测定时间
JAK1	20 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20 分钟
JAK2	0.3 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20 分钟
JAK3	2 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20 分钟

[0825] 根据生产商的说明书(英杰公司),通过加入含有稀释于FP稀释缓冲液中的EDTA/抗-磷酸酪氨酸抗体(1X终浓度)/荧光磷酸肽示踪剂(0.5X终浓度)的20 μ L PTK淬灭混合物使反应终止。将板在暗处于环境温度下温育30分钟,随后在Polarion荧光偏振酶标仪(Tecan)上进行读数。

[0826] 使用通过与酪氨酸激酶测定试剂盒(Green,英杰公司)中提供的磷酸肽竞争剂竞争产生的校正曲线,将数据转化成存在的磷酸肽的量。对于IC₅₀测定,在11种浓度下测试化合物并重复两次,通过使用Matlab6.5版(美国马萨诸塞州内蒂克的数学运算有限公司(MathWorks, Inc.))的非线性回归分析进行曲线拟合。

[0827] 实施例12:组成性活性JAK2-依赖性细胞增殖测定

[0828] 在慢性骨髓增殖性疾病以及急性骨髓性白血病(AML)细胞系的亚组中已描述了JAK2(JAK2V617F)的JH2假激酶结构域中的突变。负调控JH2结构域的突变对激酶的调控不良,使得其能够与EP0受体组成性关联并被激活。源自AML患者的UKE-1细胞表达控制其增殖的JAK2V617F。IL-3-依赖性BaF3骨髓细胞系设计用于表达JAK2V617F,使其以IL-3-非依赖性方式增殖。JAK抑制剂对这些细胞系增殖的作用可用于评估化合物对JAK2的细胞活性。

[0829] 试剂和缓冲液

[0830] 二甲基亚砜(DMSO)(西格玛-艾尔德里奇公司,目录号D2650)(对照)

[0831] 伊可夫氏(Iscove's)DMEM,ATCC目录号#30-2005

[0832] 1M HEPES,赛尔格罗公司,目录号#25-060-CI(100mL)

[0833] 100mM丙酮酸钠,赛尔格罗,目录号#25-000-CI(100mL)

[0834] 青霉素/链霉素,均为10000U/mL,赛尔格罗公司,目录号#30-002-CI(100mL)

[0835] RPMI1640(赛尔格罗公司,目录号10-040-CM)

[0836] 胎牛血清(JRH,目录号12106-500M)

[0837] 供体马血清,海克隆公司(Hyclone),目录号#SH30074.02(100mL)

[0838] 50 μ M氢化可的松溶液,西格玛公司,目录号#H6909-10m1(10mL)

[0839] 培养条件

[0840] 将BaF3V617F细胞保持并接种在含10%FBS的RPMI中。这些细胞的接种密度为 1×10^5 个细胞/毫升。

[0841] 将UKE-1保持并接种在含10%FBS、10%马血清、1%青霉素/链霉素和1 μ M氢化可的松的伊可夫氏DMEM中。这些细胞的接种密度为 0.4×10^6 个细胞/毫升。

[0842] 方法

[0843] 将细胞以所需细胞密度(见上文)再悬浮于相应的培养基中。向平底96孔白板的每个孔中添加100 μ 细胞悬浮液。从5mM开始,在DMSO中以3倍稀释度连续稀释化合物,然后在含

有5%FBS和青霉素/链霉素的RPMI1640培养基中按1:250进行稀释。每孔中添加100 μ L的所得2X化合物溶液,重复两次,并使细胞在37 $^{\circ}$ C下增殖72小时。

[0844] 使用Cell Titer-Glo测定增殖。将底物解冻并使其达到室温。在从每孔中移除顶部的100 μ L培养基后,向每孔中添加100 μ L的预混合的CellTiter-Glo试剂。将板在定轨振荡器上混合3分钟以诱导细胞裂解,然后在环境温度下再温育5分钟以使信号平衡。在Wallac酶标仪上读取荧光。

[0845] 当本文所述的化合物在实施例3所述的条件下进行测试时,其抑制JAK3活性的能力的结果在下表IV中示出。表IV中的化合物名称与以上表I-II中的化合物名称一致。在表IV中,活性通过以下范围指示:“A”表示化合物的 $IC_{50} < 0.5 \mu M$;“B”表示化合物的 $IC_{50} \geq 0.5 \mu M$ 且 $< 5 \mu M$;“C”表示化合物的 $IC_{50} \geq 5 M$ 且 $< 10 M$;且“D”表示化合物的活性 $\geq 10 \mu M$ 。表IV中的空白表示化合物未在实施例3的测试中进行测定。

[0846]

表 IV	
I-1	A
I-2	A
I-3	B
I-4	A
I-5	A
I-6	D
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	A
I-12	A
I-13	B
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	B
I-21	A
I-22	A
I-23	B
I-24	A
I-25	A
I-26	B
I-27	A
I-28	A
I-29	A
I-30	A
I-31	A
I-32	A
I-33	A
I-34	A
I-35	A
I-36	A
I-37	D
I-38	A
I-39	D
I-40	A
I-41	C
I-42	D
I-43	D
I-44	D

表 IV	
I-45	D
I-46	A
I-47	D
I-48	D
I-49	D
I-50	A
I-51	A
I-52	A
I-53	A
I-54	D
I-55	D
I-56	D
I-57	D
I-58	D
I-59	D
I-60	D
I-61	A
I-62	B
I-63	A
I-64	A
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-68	A
I-69	A
I-70	A
I-71	A
I-72	A
I-73	A
I-74	C
I-75	A
I-76	A
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	B
I-81	B
I-82	A
I-83	A
I-84	A
I-85	A
I-86	A
I-87	A
I-88	D

表 IV	
I-89	B
I-90	B
I-91	B
I-92	B
I-93	B
I-94	C
I-95	C
I-96	B
I-97	B
I-98	C
I-99	D
I-100	B
I-101	A
I-102	A
I-103	A
I-104	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-111	A
I-112	A
I-113	A
I-114	A
I-115	B
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	C
I-120	A
I-121	A
I-122	B
I-123	C
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-132	A

表 IV	
I-133	C
I-134	D
I-135	A
I-136	B
I-137	A
I-138	A
I-139	D
I-140	B
I-141	A
I-142	A
I-143	A
I-144	A
I-145	B
I-146	A
I-147	A
I-148	C
I-149	A
I-150	A
I-151	A
I-152	C
I-153	A
I-154	A
I-155	B
I-156	A
I-157	A
I-158	A
I-159	A
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	A
I-164	A
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	A
I-169	A
I-170	A
I-171	A
I-172	A
I-173	A
I-174	A
I-175	A
I-176	D

[0847]

表 IV		表 IV	
I-177	D	II-4	A
I-178	A	II-5	A
I-179	D	II-6	D
I-180	A	II-7	D
I-181	A	II-8	A
I-182	A	II-9	A
I-183	A	II-10	A
I-184	A	II-11	A
I-185	A	II-12	A
I-186	A	II-13	A
I-187	A	II-14	D
I-188	A	II-15	B
I-189	A	II-16	D
I-190	B	II-17	A
I-191	A	II-18	A
I-192	B	II-19	A
I-193	B	II-20	A
I-194	B	II-21	B
I-195	A	II-22	B
I-196	A	II-23	A
I-197	A	II-25	A
I-198	A	II-26	A
I-199	A	II-27	A
I-200	B	II-28	A
I-201	B		
I-202	B		
I-203	A		
I-204	A		
I-205	A		
I-206	A		
I-207	D		
I-208	A		
I-209	A		
I-210	A		
I-211	A		
I-212	A		
I-213	A		
I-214	D		
I-215	A		
I-216			
I-217	A		
II-1	A		
II-2	A		
II-3	A		

[0848] 尽管为了有助于理解而详细描述了上述发明,但所述实施方式应视为示例性说明而非进行限制。对于本领域的普通技术人员显而易见的是,在所附权利要求的范围内可进

行某些变化和修改。