(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113396150 B
(45)授权公告日 2024.03.12

(21)申请号 201980070833.6
(22)申请日 2019.11.01
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113396150 A
(43)申请公布日 2021.09.14
(30)优先权数据
62/754,029 2018.11.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2019/115069 2019.11.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/088659 EN 2020.05.07
(73)专利权人 凌科药业(杭州)有限公司
地址 310018 浙江省杭州市杭州经济技术开发区富城路291号5-4楼
(72)发明人 万昭奎
迈克尔·劳伦斯·巴斯克斯
(74)专利代理机构 北京市立方律师事务所 11330
专利代理师 杨剑
(51)Int.Cl.
C07D 471/14(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)

(56)对比文件
CN 102118968 A,2011.07.06
CN 102712640 A,2012.10.03
EP 2924026 A1,2015.09.30
WO 2011068881 A1,2011.06.09
WO 2013007765 A1,2013.01.17
KULAGOWSKI Janusz J.等."Identification of Imidazo-Pyrrolopyridines as Novel and Potent JAK1 Inhibitors".Journal of Medicinal Chemistry.2012,第55卷(第12期),5901-5921页.
MARK Zak等."Discovery and Optimization of C-2 Methyl Imidazopyrrolopyridines as Potent and Orally Bioavailable JAK1 Inhibitors with Selectivity over JAK2".Journal of Medicinal Chemistry.2012,第55卷(第13期),6176-6193页.
ITTEBOINA Ramesh等."Molecular docking, 3D QSAR and dynamics simulation studies of imidazo-pyrrolopyridines as janus kinase 1 (JAK 1) inhibitors".Computational Biology and Chemistry.2016,第64卷33-46页.

审查员 康蕾

权利要求书6页 说明书79页

(54)发明名称

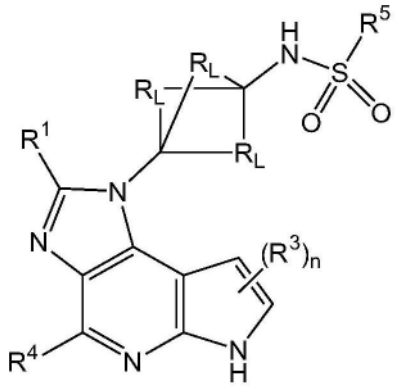
三环JANUS激酶1抑制剂及其组合物和方法

(57)摘要

本发明提供了一类新的治疗剂,所述治疗剂是Janus激酶1的安全有效的抑制剂,本发明还提供了其药物组合物、制备方法及其在各种不同疾病和障碍(例如炎性疾病、免疫介导性疾病或癌症)的治疗中的用途。

CN 113396150 B

1.一种化合物,其具有结构式(VII):



(VII)

其中

R^1选自氢、C_1-C_6的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

R^4是选自氢、卤素、CN、C_1-C_6的烷基、OR'和NHR'的基团;

R^5是R^x或NR^xR^y,其中R^x和R^y中的每个独立地选自H、C_1-C_6的烷基、C_{3-5}的环烷基、苯基、5或6元杂芳基,或者R^x和R^y可以一起形成4至5元环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素、CN、OH、O-甲基和C_1-C_6的烷基中的一者或多者取代;前提是当R^5是R^x时,R^x不是H;

每个R_L是CH_2;

R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元环;并且

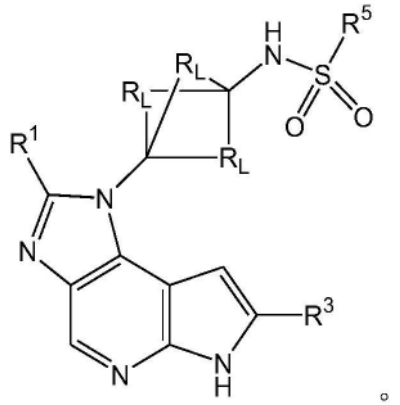
n是1或2,

或其可药用盐或同位素衍生物。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中n是1。

3.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1是H或者甲基。

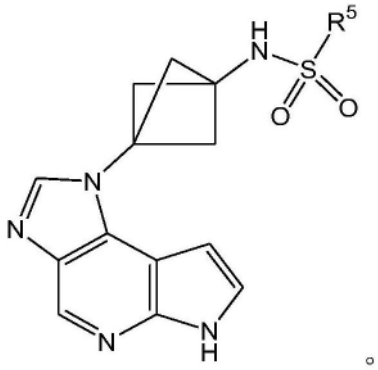
4.根据权利要求1所述的化合物,其中R^4是H并且n是1,所述化合物具有结构式(VIII):



(VIII)

5.根据权利要求4所述的化合物,其中R^1是甲基并且R^3是H。

6.根据权利要求4所述的化合物,其中R^1和R^3两者都是H,所述化合物具有结构式(X):



(X)

7.根据权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R^5是R^x,R^x是直链或支链C_1-C_6烷基。

8.根据权利要求7所述的化合物,其中R^x是直链或支链C_2-C_4烷基。

9.根据权利要求7所述的化合物,其中R^x是正丙基。

10.根据权利要求7所述的化合物,其中R^x是异丙基。

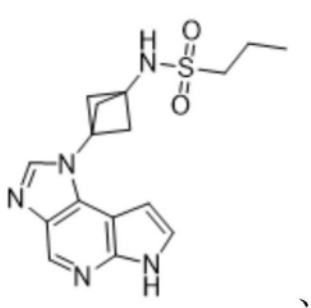
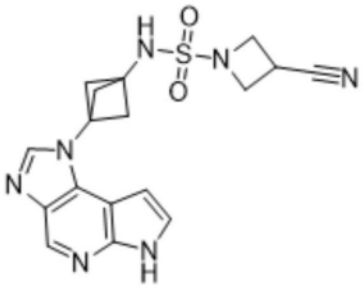
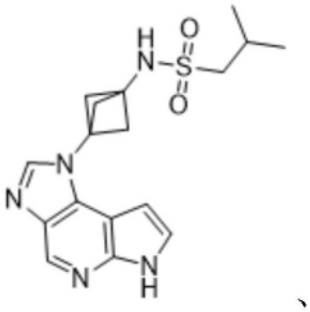
11.根据权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R^5是NR^xR^y。

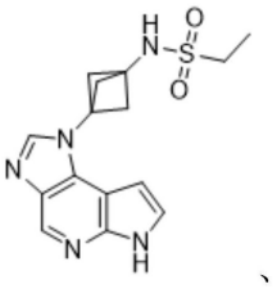
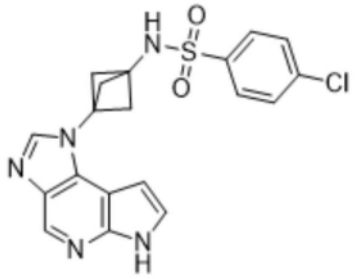
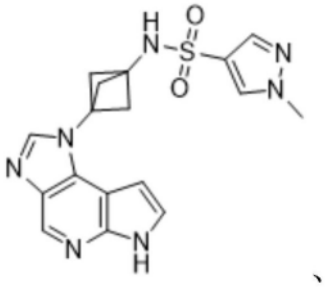
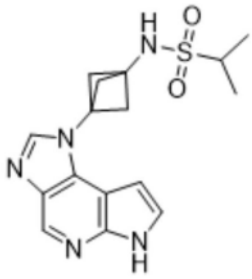
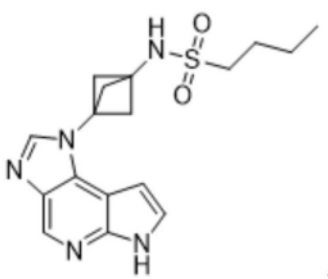
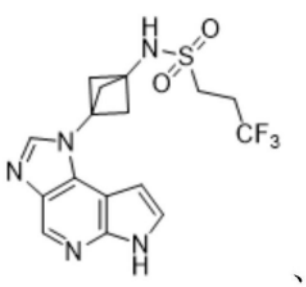
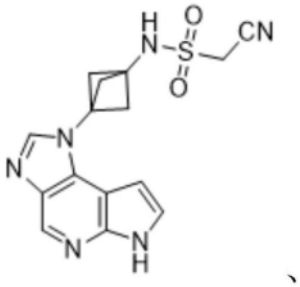
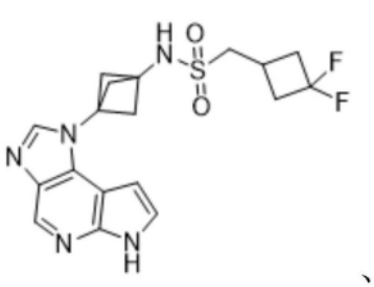
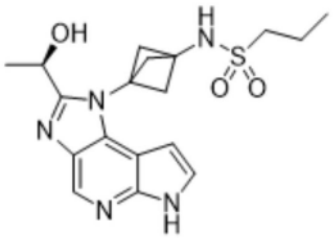
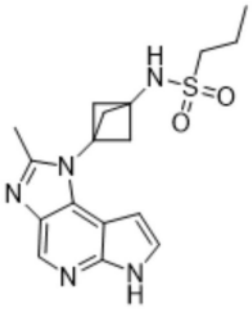
12.根据权利要求11所述的化合物,其中R^x和R^y之一是H。

13.根据权利要求11所述的化合物,其中所述R^x和R^y以及NR^xR^y中的N一起形成4至5元杂环基,其任选地被卤素、CN、O-甲基和C_1-C_6的烷基中的一者或多者取代。

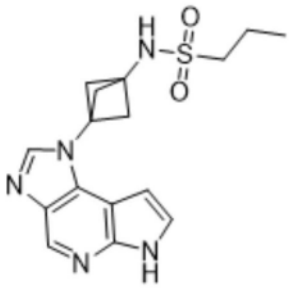
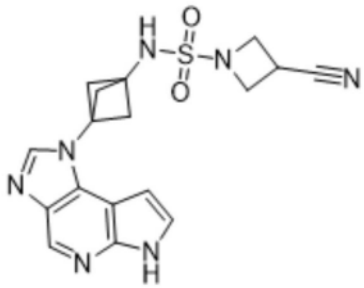
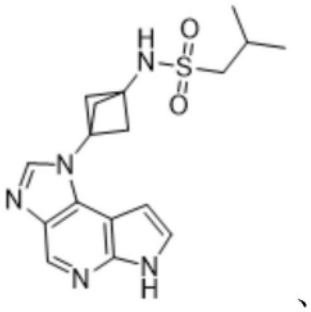
14.根据权利要求13所述的化合物,其中所述杂环基是4元杂环基。

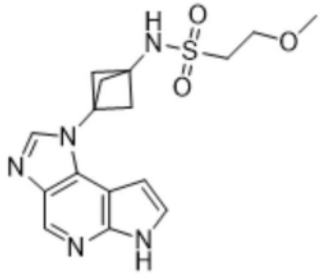
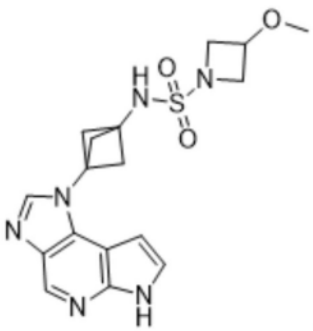
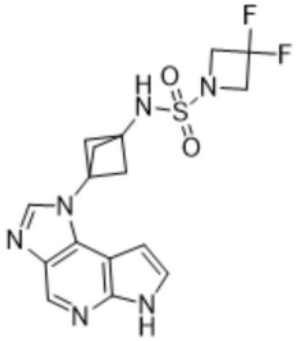
15.一种化合物,其选自:

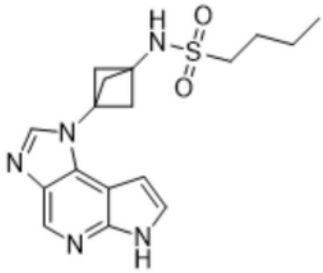
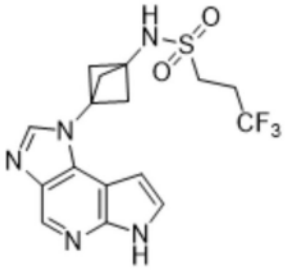
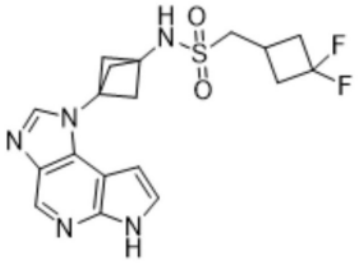
 、  、  、

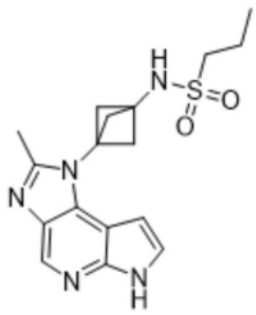
 、  、  、  、  、  、  、  、  、和  。

16.一种化合物,其选自:

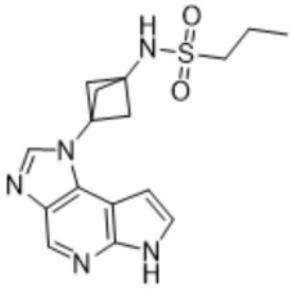
 、  、  、

 、  、  、

 、  、  、和

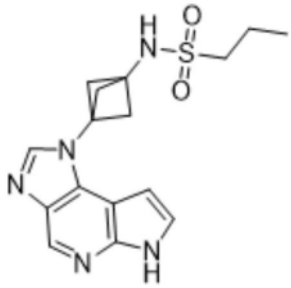
 。

17.根据权利要求16所述的化合物,所述化合物具有结构式:

 。

18.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-6和15-17中任一项所述的化合物和可药用赋形剂或载体。

19.根据权利要求18所述的药物组合物,其包含



和可药用赋形剂或载体。

20.根据权利要求18所述的药物组合物,其适合于口服施用。

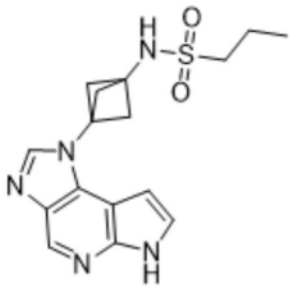
21.一种单位剂型,其包含根据权利要求18所述的药物组合物。

22.一种单位剂型,其包含根据权利要求19所述的药物组合物。

23.根据权利要求22所述的单位剂型,其是片剂或胶囊。

24.根据权利要求1-6和15-17中任一项所述的化合物和可药用赋形剂或载体在制备用于治疗与Janus激酶1(JAK1)有关的疾病或障碍的药物中的用途。

25.化合物和可药用赋形剂或载体在制备用于治疗与Janus激酶1(JAK1)有关的疾病或障碍的药物中的用途,所述化合物为



。

26.根据权利要求25所述的用途,其中所述疾病或障碍是一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症。

27.根据权利要求25所述的用途,其中所述疾病或障碍是自身免疫性疾病。

28.根据权利要求25所述的用途,其中所述疾病或障碍选自:哮喘,过敏症,关节炎,炎性肠病,内分泌病,神经退行性疾病,自闭症谱系障碍,抑郁症,阿兹海默氏病,格林-巴利综合征,强迫症,视神经炎,视网膜变性,干眼综合征DES,干燥综合征,肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS),帕金森氏病,亨廷顿氏舞蹈病,格林-巴利综合征,重症肌无力,慢性特发性脱髓鞘病(CID),血管疾病,皮肤疾病,桥本氏甲状腺炎,恶性贫血,库欣氏症,阿狄森氏病,慢性活动性肝炎,多囊卵巢综合征(PCOS),乳糜泻,移植排斥,或其相关疾病或障碍。

29.根据权利要求25所述的用途,其中所述疾病或障碍是类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、特应性皮炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、DES、白癜风、斑秃和全秃中的一者或多者。

30.根据权利要求25所述的用途,其中所述药物被口服施用。

31.根据权利要求25所述的用途,其中所述药物被局部施用。

三环JANUS激酶1抑制剂及其组合物和方法

[0001] 优先权要求和相关专利申请

[0002] 本申请要求2018年11月1日提交的美国临时申请系列号62/754,029的优先权利益,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明总的来说涉及用于治疗性用途的新的化合物和方法。更具体来说,本发明涉及一类新的治疗剂,它们是Janus激酶1的安全有效的抑制剂。本发明还涉及这些化合物的药物组合物和它们的制备方法以及在各种不同疾病和障碍(例如炎性疾病、免疫介导性疾病或癌症)的治疗中的用途。

背景技术

[0004] Janus激酶(JAK)是一类细胞内非受体型酪氨酸激酶,其通过Janus激酶-转录信号转导激活物(JAK-STAT)通路转导细胞因子介导的信号。在人类中,在JAK酶家族中存在4个成员,即JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。该家族由两个相邻的激酶结构域JH1和JH2的存在来定义,其中JH1执行参与通路激活的磷酸化,而JH2调控JH1的功能(Thomas等,2015 British Journal of Cancer 113,365-371)。

[0005] 这些细胞质酪氨酸激酶与膜细胞因子受体例如共同γ-链受体和糖蛋白130(gp130)跨膜蛋白结合。(Murray等,2007Immunol.178(5):2623-2629)。大约40种细胞因子受体通过这四种JAK与它们的7种下游底物即STAT家族成员的组合发出信号。(Ghoreschi等,2009 Immunol Rev.228(1):273-287)。

[0006] 所述JAK-STAT信号通路通过细胞外部的化学信号与细胞核的通讯,通过转录引起基因的激活,在许多基础生物学过程例如凋亡和炎症中发挥重要作用。功能失调的JAK-STAT通路可能引起大量疾病,例如癌症和影响免疫系统的疾病。

[0007] JAK1和JAK3是共同γ-链细胞因子受体复合物的组分,并且任一者的阻断都抑制由炎性细胞因子白介素(IL)-2、4、7、9、15和21引起的信号传导。(Ghoreschi等,2009Immunol Rev.228(1):273-287)。相比之下,其他病理学相关的细胞因子例如IL-6则唯一地依赖于JAK1(Guschin等,EMBO J.14(7):1421-1429,1995),并且在类风湿性关节炎中的临床效能已通过用IL-6受体中和抗体托珠单抗(tocilizumab)阻断IL-6得以证实。(Maini等,2006Arthritis Rheum.54(9):28 17-2829)。

[0008] 以前的研究显示,JAK1为免疫系统的发育、功能和体内平衡所需,并且JAK1缺乏是围产期致死的。(Schindler等,2007J.Biol Chem.282(28):20059-20063)。JAK2缺乏在小鼠中也是致死的,其中JAK2胚胎在受孕后第12至13天之间由于红细胞生成的不足而死亡。(Neubauer等,1998Cell 93(3):397-409)。JAK3缺乏已在人类中描述,并在生命的最初几个月中表现为严重的综合免疫缺陷,具有例如生长迟缓、严重和反复感染、鹅口疮和腹泻等症状。JAK3缺乏的婴儿缺少循环T细胞和NK细胞并具有异常的B细胞功能。此外,TYK2缺乏已在人类中描述,表现为抗微生物应答受损、血清IgE升高和特应性皮炎(Minegishi等,

2006Immunity 25(5):745-755)。

[0009] 在类风湿性关节炎和其他自身免疫性障碍的治疗中,抗细胞因子疗法已变成标准。多个临床试验证实了在类风湿性关节炎、银屑病性关节炎和溃疡性结肠炎中统计显著的效能。(Kremer等,2009Arthritis Rheum.60(7):1895-1905;Riese等,2010Best Pract.Res.Clin.Rheumatol.24(4):5 13-526;Fleischmann等,巴瑞克替尼(baricitinib)在患有类风湿性关节炎的老年患者中的安全性和效能(Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis),RMD Open 2017;3:e000546)。

[0010] 尽管存在多种多样的治疗选项,但许多患有自身免疫性疾病的患者未能经历疾病活动的实质性降低。尽管研究显示JAK阻断可以有效地管控疾病并实现缓解,但第一代JAK抑制剂(例如托法替尼(tofacitinib)和巴瑞克替尼(baricitinib))未能充分发挥其潜力,至少部分是由于它们的耐受性和安全性问题限制了剂量。(Fleischmann等,Curr.Opin.Rheumatol.24:335-341,2012;Riese等,BestPract.Res.Clin.Rheumatol.24:513-526,2010)。即使这两种化合物与其他激酶家族相比对JAK的选择性更高,但这些抑制剂对于JAK家族内的激酶来说可能不具有最佳选择性。这些效应可能是由于分别通过JAK2和JAK3的EPO和IL-15信号传导的抑制而引起的。(Jost等,2013Annu.Rev.Immunol.31:163-194;Kennedy等,2000J.Exp.Med.191:771-780;Richmond等,2005Trends Cell Biol.15:146-155)。通过JAK1激酶活性的抑制调节免疫活性,可以证明在各种不同免疫障碍的治疗中是有用的,同时避免了JAK2依赖性红细胞生成素(EPO)和血小板生成素(TPO)信号传导。(Murray2007J.Immunol.178,2623-2629;Kisseleva等,2002Gene,285,1-24;O'Shea等,2002Cell 109,S121-S131;Neubauer等,1998Cell 93(3),397-409;Parganas等,1998Cell 93(3),385-95)。

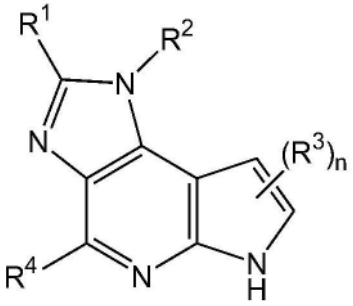
[0011] 因此,尽管当前存在用于与JAK1相关的炎性疾病、免疫介导性疾病或癌症和其他疾病的治疗选项,但对于与现有治疗剂相比具有改进的效力和选择性且副作用更少的新的JAK1抑制剂,仍存在着迫切的尚未满足的需求。

发明内容

[0012] 本发明提供了一系列新的口服和/或局部可利用的选择性且强效的JAK1抑制剂,它们与目前可获得的治疗剂相比具有改进的安全性和/或效能。本发明还提供了这些化合物的药物组合物及其制备方法和治疗性用途。

[0013] 一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(I)的化合物:

[0014]



(I)

[0015] 其中

[0016] R^1选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0017] R^2选自被NR'C(=O)R^x、NR'C(=O)OR^x、NR'C(=O)N$R^x R^y$、C(=O)N$R^x R^y$、NR'SO_2R^x、NR'$SO_2NR^x R^y$、CR'R"SO_2R^x或CR'R"$SO_2NR^x R^y$取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基;

[0018] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0019] R^4是选自氢、卤素、CN、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

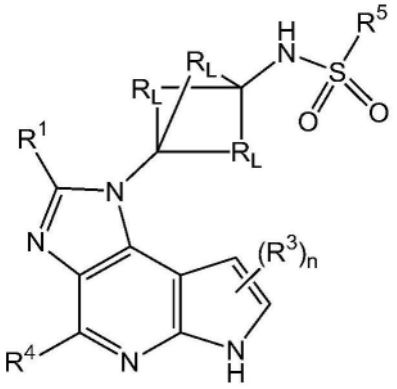
[0020] R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基(例如C_1-C_6烷基)、环烷基(例如C_3-C_{10}环烷基)、杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)、芳基(例如C_4-C_{10}芳基)、杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基),并且R^x和R^y可以一起形成3至7元(例如3或4元)环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代;

[0021] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元(例如3或4元)环;并且

[0022] n是1或2,

[0023] 或其可药用形式或同位素衍生物。

[0024] 另一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(VII)的化合物:

[0025] 

(VII)

[0026] 其中

[0027] R^1选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0028] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0029] R^4是选自氢(例如F、Cl)、卤素、CN、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

[0030] R^5是R^x或$NR^x R^y$,其中R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基(例如C_1-C_6烷基)、环烷基(例如C_3-C_{10}环烷基)、杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)、芳基(例如C_4-C_{10}芳基)、杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基),并且R^x和R^y可以一起形成3至7元(例如3或4元)环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者

取代;前提是当R^5是R^x时,R^x不是H(即R^5不是H);

[0031] 每个R_L独立地是$(CH_2)_m$,并且m独立地是0、1、2或3,其中当m是0时,相应的桥不存在;

[0032] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元(例如3或4元)环;并且

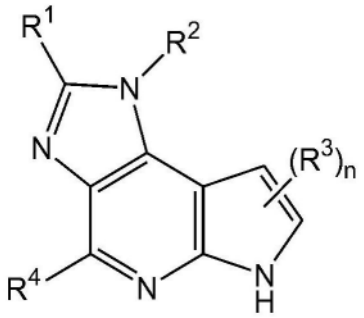
[0033] n是1或2,

[0034] 或其可药用形式或同位素衍生物。

[0035] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效地治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的根据本文公开的发明所述的化合物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0036] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含具有结构式(I)的化合物:

[0037]



(I)

[0038] 其中

[0039] R^1选自氢、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0040] R^2选自被NR'C(=O)R^x、NR'C(=O)OR^x、NR'C(=O)NR^xR^y、C(=O)NR^xR^y、NR'SO_2R^x、NR'$SO_2NR^xR^y$、CR'R"SO_2R^x或CR'R"$SO_2NR^xR^y$取代的C_3-C_{10}环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基;

[0041] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0042] R^4是选自氢、卤素、CN、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

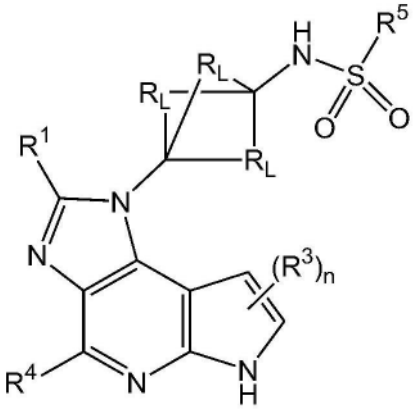
[0043] R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基,并且R^x和R^y可以一起形成3至7元环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素、CN、OR'、NR'R"、烷基、卤代烷基、氰基烷基、羟基烷基和烷氧基烷基中的一者或多者取代;

[0044] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元环;并且

[0045] n是1或2,

[0046] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0047] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含具有结构式(VII)的化合物:

[0048] 

(VII)

[0049] 其中

[0050] R^1选自氢、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0051] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'、COOR和CONR'R";

[0052] R^4是选自氢、卤素、CN、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

[0053] R^5是R^x或NR^xR^y,其中R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基,并且R^x和R^y可以一起形成3至7元环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素、CN、OR'、NR'R"、烷基、卤代烷基、氰基烷基、羟基烷基和烷氧基烷基中的一者或多者取代;前提是当R^5是R^x时,R^x不是H;

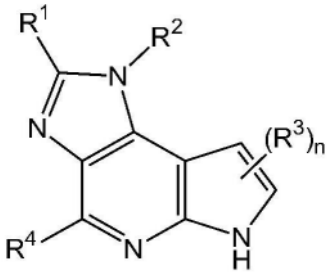
[0054] 每个R_L独立地是$(CH_2)_m$,并且m独立地是0、1、2或3,其中当m是0时,相应的桥不存在;

[0055] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元环;并且

[0056] n是1或2,

[0057] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0058] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的受试者施用一种药物组合物,所述药物组合物包含具有结构式(I)的化合物:

[0059] 

(I)

[0060] 其中

[0061] R^1选自氢、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0062] R^2选自被NR'C(=O)R^x、NR'C(=O)OR^x、NR'C(=O)NR^xR^y、C(=O)NR^xR^y、NR'SO_2R^x、NR'$SO_2NR^xR^y$、CR'R"SO_2R^x或CR'R"$SO_2NR^xR^y$取代的C_3-C_{10}环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基;

[0063] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0064] R^4是选自氢、卤素、CN、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

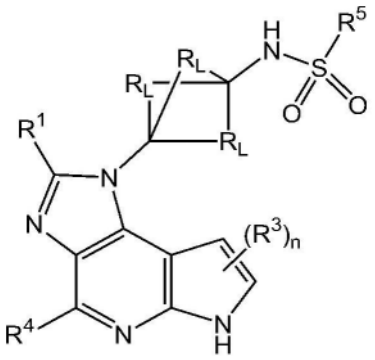
[0065] R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基,并且R^x和R^y可以一起形成3至7元环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素、CN、OR'、NR'R"、烷基、卤代烷基、氰基烷基、羟基烷基和烷氧基烷基中的一者或多者取代;

[0066] R'和R"中的每个独立地选自氢C_1-C_6未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元环;并且

[0067] n是1或2,

[0068] 或其可药用形式或同位素衍生物,其在哺乳动物包括人类中有效地治疗或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症,或相关疾病或障碍。

[0069] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的受试者施用一种药物组合物,所述药物组合物包含具有结构式(VII)的化合物:

[0070] 

(VII)

[0071] 其中

[0072] R^1选自氢、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0073] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0074] R^4是选自氢、卤素、CN、C_1-C_6未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

[0075] R^5是R^x或NR^xR^y,其中R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基,并且R^x和R^y可以一起形成3至7元环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素、CN、OR'、NR'R"、烷基、卤代烷基、氰基烷基、羟基烷基和烷氧基烷基中的一者或多者取代;前提是当R^5是R^x时,R^x不是H;

[0076] 每个R_L独立地是$(CH_2)_m$,并且m独立地是0、1、2或3,其中当m是0时,相应的桥不存在;

[0077] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元环;并且

[0078] n是1或2,

[0079] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂,其在哺乳动物包括人类中有效地治疗或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症,或相关疾病或障碍。

[0080] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的受试者施用包含本文中公开的化合物的药物组合物,其中所述疾病或障碍是

一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症,或相关疾病或障碍。

[0081] 另一方面,本发明总的来说涉及本文中公开的化合物和可药用赋形剂、载体或稀释剂的用途,其用于制备用来治疗疾病或障碍的药物。

[0082] 定义

[0083] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域中的普通技术人员通常理解的相同的含义。有机化学的一般原理以及特定的功能组成部分和反应性,描述在《有机化学》(Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:2006)中。

[0084] 本发明的某些化合物可以以特定的几何或立体异构体形式存在。本发明设想了落于本发明的范围之内的所有这些化合物,包括顺-和反-异构体、阻转异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其消旋混合物及其其他混合物。其他不对称碳原子可以存在于取代基例如烷基中。所有这些异构体及其混合物旨在被包括在本发明中。

[0085] 根据本发明,可以使用含有各种不同异构体比例中的任一者的异构体混合物。例如,在将仅仅两种异构体合并的情况下,本发明设想了含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0的异构体比例的混合物。本领域普通技术人员将会容易地认识到,对于更复杂的异构体混合物,可以设想类似的比例。

[0086] 如果例如需要本发明的化合物的特定对映异构体,它可以通过不对称合成或通过用手性辅助试剂衍生来制备,在后一种方法中将得到的非对映异构体混合物分离并切下辅助基团以提供纯的所需对映异构体。可选地,在所述分子含有碱性官能团例如氨基或酸性官能团例如羧基的情况下,用适合的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐,然后通过本领域中公知的分步结晶或层析方法拆分由此形成的非对映异构体,随后回收所述纯的对映异构体。

[0087] 本文中还设想了本发明的化合物的溶剂化物和同质异像体。本发明的化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0088] 特定官能团和化学术语的定义在下文中更详细描述。当列出值的范围时,它旨在涵盖所述范围之内的每个值和子范围。例如,“C_{1-6}烷基”旨在涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

[0089] 在取代基用它们的从左至右书写的常规化学式详细说明的情况下,它们同等也涵盖由从右至左书写所述结构而得到的化学上一致的取代基,例如-C(=O)-O-等同于-O-C(=O)-。

[0090] 本发明的化合物的结构受到本领域技术人员已知的化学键合原则的限制。因此,在基团可能被多种取代基中的一者或多者取代的情况下,这些取代被选择成遵守化学键合的原则,并给出并非固有地不稳定和/或本领域普通技术人员已知在环境条件(例如水性、中性和几种已知的生理条件)下可能不稳定的化合物。

[0091] 当在本文中使用时,术语“烷基”是指仅由碳和氢原子构成的直链或支链烃链基团,不具有不饱和性并且具有1至10个碳原子(例如C_{1-10}烷基)。每当在本文中出现时,数值范围例如“1至10”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至10个碳原子”意味着所述烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等直至并包括10个碳原子构成,尽管本定义也覆盖

其中未指定数值范围的术语“烷基”的情况。在某些实施方式中,“烷基”可以是C_{1-6}烷基。在某些实施方式中,烷基具有1至10、1至8、1至6或1至3个碳原子。代表性的饱和直链烷基包括但不限于-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和支链烷基包括但不限于-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基等。烷基通过单键附连到母体分子。除非在本说明书中另有陈述,否则烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯,氨基甲酸酯,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯,醚,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯,膦酸酯,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯,脲基,$-Si(R^a)_3$,$-OR^a$,$-SR^a$,$-OC(O)-R^a$,$-N(R^a)_2$,$-C(O)R_a$,$-C(O)OR^a$,$-OC(O)N(R^a)_2$,$-C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(O)OR^a$,$-N(R^a)C(O)R^a$,$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$,$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义被取代。在非限制性实施方式中,取代烷基可以选自氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、羟基甲基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、苯甲基和苯乙基。

[0092] 当在本文中使用时,术语“烷氧基”是指-O-烷基,包括通过氧附连到母体分子结构的1至10个碳原子(C_{1-10})的直链、支链、饱和环状构型及其组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、环丙氧基、环己氧基等。“短链烷氧基”是指含有1至6个碳的烷氧基。在某些实施方式中,C_{1-3}烷氧基是涵盖1至3个碳原子的直链和支链烷基两者的烷氧基。除非在本说明书中另有陈述,否则烷氧基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯,氨基甲酸酯,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯,醚,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯,膦酸酯,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯,脲基,$-Si(R^a)_3$,$-OR^a$,$-SR^a$,$-OC(O)-R^a$,$-N(R^a)_2$,$-C(O)R_a$,$-C(O)OR^a$,$-OC(O)N(R^a)_2$,$-C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(O)OR^a$,$-N(R^a)C(O)R^a$,$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$,$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义被取代。

[0093] 当在本文中使用时,术语“芳香族”或“芳基”是指具有6至14个环原子的基团(例如C_{6-14}芳香族化合物或C_{6-14}芳基),其具有至少一个作为碳环的具有共轭π电子系统的环(例如苯基、芴基和萘基)。在某些实施方式中,所述芳基是C_{6-10}芳基。例如,由取代的苯衍生物形成并在环原子处具有自由价的二价基团被命名为取代亚苯基基团。在其他实施方式中,通过从具有自由价的碳原子除去一个氢原子而从名称以“-基”结尾的单价多环烃类基团衍生的二价基团,通过向相应的单价基团的名称添加“亚”来命名,例如具有两个附连点的萘基被称为亚萘基。每当在本文中出现时,数值范围例如“6至14芳基”是指给定范围内的每个整数;例如,“6至14个环原子”意味着所述芳基可以由6个环原子、7个环原子等直至并包括14

个环原子构成。所述术语包括单环或稠合环多环(即共有相邻的成对环原子的环)基团。多环芳基包括二环、三环、四环等。在多环基团中,只需要有一个环是芳香族的,因此例如茚满基的基团被芳基的定义所涵盖。芳基的非限制性实例包括苯基、菲基、萘基、四氢萘基、菲基、蒽基、芴基、吲哚基、茚满基等。除非在本说明书中另有陈述,否则芳基组成部分可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯,氨基甲酸酯,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯,醚,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯,膦酸酯,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯,脲基,$-Si(R^a)_3$,$-OR^a$,$-SR^a$,$-OC(O)-R^a$,$-N(R^a)_2$,$-C(O)R_a$,$-C(O)OR^a$,$-OC(O)N(R^a)_2$,$-C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(O)OR^a$,$-N(R^a)C(O)R^a$,$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$,$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义被取代。

[0094] 当在本文中使用时,术语“环烷基”和“碳环基”各自是指只含有碳和氢,并且可以是饱和或部分不饱和的单环或多环基团。部分不饱和的环烷基,如果所述碳环含有至少一个双键,可以被称为“环烯基”,或者如果所述碳环含有至少一个叁键,可以被称为“环炔基”。环烷基包括具有3至13个环原子的基团(即C_{3-13}环烷基)。每当在本文中出现时,数值范围例如“3至10”是指给定范围内的每个整数;例如,“3至13个碳原子”意味着所述环烷基可以由3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子等直至并包括13个碳原子构成。术语“环烷基”还包括不含杂原子的桥接和螺接稠合的环状结构。所述术语还包括单环或稠合环多环(即共有相邻的成对环原子的环)基团。多环芳基包括二环、三环、四环等。在某些实施方式中,“环烷基”可以是C_{3-8}环烷基基团。在某些实施方式中,“环烷基”可以是C_{3-5}环烷基基团。环烷基的说明性实例包括但不限于下述组成部分:C_{3-6}碳环基,包括但不限于环丙基(C_3)、环丁基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。C_{3-7}碳环基的实例包括降冰片基(C_7)。C_{3-8}碳环基的实例包括上述C_{3-7}碳环基以及环庚基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基等。C_{3-13}碳环基的实例包括上述C_{3-8}碳环基以及八氢-1H茚基、十氢萘基、螺[4.5]癸烷基等。除非在本说明书中另有陈述,否则环烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯,氨基甲酸酯,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯,醚,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯,膦酸酯,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯,脲基,$-Si(R^a)_3$,$-OR^a$,$-SR^a$,$-OC(O)-R^a$,$-N(R^a)_2$,$-C(O)R_a$,$-C(O)OR^a$,$-OC(O)N(R^a)_2$,$-C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(O)OR^a$,$-N(R^a)C(O)R^a$,$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$,$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义被取代。术语“环烯基”和“环炔基”反映出上述“环烷基”的描述,其中前缀“烷”分别被“烯”或“炔”代替,并且母体“烯基”或“炔

基”术语如本文中所描述。例如,环烯基可以具有3至13个环原子,例如5至8个环原子。在某些实施方式中,环炔基可以具有5至13个环原子。

[0095] 当在本文中使用时,术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。当在本文中使用时,术语“卤化物”或“卤代”意味着氟、氯、溴或碘。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括被一个或多个卤素基团或被其组合取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。例如,术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括其中卤素是氟的卤代烷基和卤代烷氧基,例如但不限于三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。每个所述烷基、烯基、炔基和烷氧基如本文中所定义,并且可以任选地如本文中所定义被进一步取代。

[0096] 当在本文中使用时,术语“杂原子”是指氧(O)、氮(N)、硫(S)和磷(P)。

[0097] 当在本文中使用时,术语“杂烷基”是指具有选自碳之外的原子例如氧、氮、硫、磷或其组合的一个或多个骨架链原子的烷基基团。可以提供数值范围例如C_{1-4}杂烷基,其是指总体链长度,在这个实例中是4个原子长。例如,$-CH_2OCH_2CH_3$基团被称为“C_4”杂烷基,其在原子链长描述中包括所述杂原子中心。与母体分子结构的连接可以通过所述杂烷基链中的杂原子或碳。例如,含N杂烷基组成部分是指其中至少一个骨架原子是氮原子的基团。所述杂烷基基团中的一个或多个杂原子可以任选地被氧化。一个或多个氮原子,如果存在的话,也可以任选被季铵化。例如,杂烷基也包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的骨架链。示例性的杂烷基包括但不限于醚例如甲氧基乙烷基($-CH_2CH_2OCH_3$)、乙氧基甲烷基($-CH_2OCH_2CH_3$)、(甲氧基甲氧基)乙烷基($-CH_2CH_2OCH_2OCH_3$)、(甲氧基甲氧基)甲烷基($-CH_2OCH_2OCH_3$)和(甲氧基乙氧基)甲烷基($-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$)等,胺例如($-CH_2CH_2NHCH_3$、$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2NHCH_2CH_3$、$-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$)等。

[0098] 当在本文中使用时,术语“杂芳基”或可选地“杂芳族”是指5-18元单环或多环(例如二环、三环、四环等)芳环系统(例如具有在环状排列中共享的6、10或14个π电子)的基团,其具有提供在所述芳环系统中的环碳原子和1-6个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-18元杂芳基”)。杂芳基多环环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。每当在本文中出现时,数值范围例如“5至18”是指给定范围内的每个整数;例如,“5至18个环原子”意味着所述杂芳基可以由5个环原子、6个环原子等直至并包括18个环原子构成。在某些情况下,杂芳基可以具有5至14个环原子。在某些实施方式中,所述杂芳基具有例如通过从具有自由价的原子除去一个氢原子而从名称以“-基”结尾的单价杂芳基基团衍生的二价基团,其通过向相应的单价基团的名称添加“亚”来命名,例如具有两个附连点的吡啶基是亚吡啶基。

[0099] 例如,含N“杂芳族”或“杂芳基”组成部分是指其中环的至少一个骨架原子是氮原子的芳香族基团。所述杂芳基基团中的一个或多个杂原子可以任选地被氧化。一个或多个氮原子,如果存在的话,也可以任选地被季铵化。杂芳基也包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的环系统,例如吡啶基N-氧化物。杂芳基通过环的任何原子附连到母体分子结构。

[0100] “杂芳基”还包括其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中与母体分子结构的附连点在所述芳基或所述杂芳基环上,或其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统,其中与母体分子结构的附连点在所述杂芳基

环上。对于其中一个环不含杂原子的多环杂芳基(例如吲哚基、喹啉基、咔唑基等)来说,与母体分子结构的附连点可以在任一环上,即在带有杂原子的环(例如2-吲哚基)或不含杂原子的环(例如5-吲哚基)上。在某些实施方式中,杂芳基是具有环碳原子和提供在芳环系统中的1-4个环杂原子的5-10元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-10元杂芳基”)。在某些实施方式中,杂芳基是具有环碳原子和提供在芳环系统中的1-4个环杂原子的5-8元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-8元杂芳基”)。在某些实施方式中,杂芳基是具有环碳原子和提供在芳环系统中的1-4个环杂原子的5-6元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-6元杂芳基”)。在某些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在某些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在某些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。

[0101] 杂芳基的实例包括但不限于氮杂环庚三烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋呫基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(苯并硫苯基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、环戊并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并硫苯基、呋喃基、呋呫基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、中氮茚基、异噁唑基、5,8-桥亚甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧氮杂环庚三烯基、噁唑基、氧杂环丙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻喃基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和硫苯基(即噻吩基)。除非在本说明书中另有陈述,否则杂芳基组成部分可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯,氨基甲酸酯,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯,醚,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯,膦酸酯,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯,脲基,$-Si(R^a)_3$,$-OR^a$,$-SR^a$,$-OC(O)-R^a$,$-N(R^a)_2$,$-C(O)R_a$,$-C(O)OR^a$,$-OC(O)N(R^a)_2$,$-C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(O)OR^a$,$-N(R^a)C(O)R^a$,$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$,$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、

碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且每个这些组成部分可以任选地如上所定义被取代。

[0102] 当在本文中使用时，术语“施用”是指向受试者口服施用、作为栓剂施用、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌肉内、病灶内、鞘内、颅内、鼻内或皮下施用，或缓释装置例如微型蠕动泵的植入。对特定患者适合的施用途径取决于待治疗的疾病或病症的本质和严重性或所使用的疗法的本质和活性化合物的本质。

[0103] 施用可以通过任何适合的途径，包括肠胃外和透粘膜(例如颊、舌下、上颚、牙龈、鼻、阴道、直肠或透皮)。肠胃外施用包括例如静脉内、肌肉内、小动脉内、真皮内、皮下、腹膜内、脑室内和颅内。其他递送方式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴片等。

[0104] “共同施用”意味着本文描述的组合物在一种或多种另外的疗法施用的同时、即将开始之前或刚刚结束之后施用。

[0105] 本发明的化合物可以单独施用或者可以共同施用到患者。共同施用意味着包括所述化合物单个地或组合地(超过一种化合物或药剂)同时或顺序施用。因此，所述制剂在需要时也可以与其他活性物质合并(以例如减少代谢降解)。

[0106] 本发明的组合物可以透皮、通过局部途径、配制成敷药棒、溶液、悬液、乳液、凝胶、霜剂、软膏、糊剂、果冻、涂料、粉剂和气溶胶来递送。口服制剂包括适合于被患者摄入的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、含片、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、悬液等。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。液体形式的制剂包括溶液、悬液和乳液、凝胶，例如水或水/丙二醇溶液。

[0107] 本发明的组合物可以另外包括提供持续释放和/或舒适度的组分。这些组分包括高分子量阴离子型仿粘液聚合物、胶凝性多糖和细分药物载体物质。这些组分更详细讨论在美国专利号4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中。这些专利的全部内容为所有目的整体通过引用并入本文。本发明的组合物也可以作为微球递送，用于在体内缓慢释放。例如，微球可以通过在皮下缓慢释放的含药物微球的真皮内注射(参见Rao，1995J.Biomater Sci.Polym.Ed.7:623-645)、作为生物可降解和可注射的凝胶制剂(参见例如Gao 1995Pharm.Res.12:857-863)或作为用于口服施用的微球(参见例如Eyles 1997J.Pharm.Pharmacol.49:669-674)来施用。

[0108] 当在本文中使用时，术语“疾病”、“病症”和“障碍”在本文中可互换使用，并且是指患者或受试者的能够使用本文中提供的化合物、药物组合物或方法治疗的存在状态或健康状态。

[0109] 当在本文中使用时，术语活性药剂的“有效量”是指足以引发所需生物响应的量。正如本领域普通技术人员将会认识到的，本发明的化合物的有效量可以根据诸如所需生物学终点、所述化合物的药代动力学、待治疗的疾病、施用方式和患者等因素而变。

[0110] 当在本文中使用时，对于生物靶(例如JAK)抑制剂相互作用来说，术语“抑制”是指相对于在不存在所述抑制剂的情况下蛋白质的活性或功能来说负面影响(例如降低)所述蛋白质的活性或功能。在实施方式中，抑制意味着相对于在不存在所述抑制剂的情况下蛋白质的浓度或水平来说负面影响(例如降低)所述蛋白质的浓度或水平。在实施方式中，抑制是指疾病或疾病症状的减轻。在实施方式中，抑制是指特定蛋白质靶的活性的降低。抑制至少部分包括蛋白质的信号转导或酶活性或量的部分或完全的刺激阻断、减少、阻止或活

化的延迟或失活、脱敏或下调。在实施方式中,抑制是指由直接相互作用(例如抑制剂结合到靶蛋白)引起的靶蛋白的活性的降低。在实施方式中,抑制是指由间接相互作用(例如抑制剂结合到激活靶蛋白的蛋白质,从而阻止靶蛋白激活)引起的靶蛋白的活性的降低。

[0111] 当在本文中使用时,术语“分离的”或“纯化的”是指实质上或基本上不含在本源状态下通常与其相伴的组分的材料。纯度和均质性通常使用分析化学技术例如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱来确定。

[0112] 当在本文中使用时,所公开的化合物的“可药用形式”包括但不限于可药用的盐、酯、水合物、溶剂化物、异构体、前体药物及其同位素标记的衍生物。在一个实施方式中,“可药用形式”包括但不限于可药用的盐、酯、前体药物及其同位素标记的衍生物。在某些实施方式中,“可药用形式”包括但不限于可药用的异构体和立体异构体、前体药物及其同位素标记的衍生物。

[0113] 在某些实施方式中,所述可药用形式是可药用盐。当在本文中使用时,术语“可药用盐”是指那些在合理的医学判断的范围内适合与受试者的组织相接触使用而没有过多毒性、刺激性、过敏性应答等,并与合理的利益/风险比相称的盐类。可药用盐在本领域中是公知的。例如,Berge等在J.Pharmaceutical Sciences(1977)66:1-19中详细描述了可药用盐。本文中提供的化合物的可药用盐包括源自于适合的无机和有机酸和碱的盐。可药用的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸例如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过使用本领域中使用的其他方法例如离子交换而形成的氨基的盐。其他可药用盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。在某些实施方式中,可以从其衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、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、水杨酸等。

[0114] 所述盐可以在所公开的化合物的分离和纯化期间原位制备,或分开地例如通过将母体化合物的游离碱或游离酸分别与适合的碱或酸反应来制备。源自于适合的碱的可药用盐包括碱金属、碱土金属、铵和$N^+(C_{1-4}烷基)_4$盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。其他可药用盐在适当的时候包括使用平衡离子例如卤素离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、短链烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒性铵、季铵和胺阳离子。可以从其衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等,例如异丙胺、三甲胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在某些实施方式中,所述可药用碱加成盐可以选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0115] 在某些实施方式中,所述可药用形式是“溶剂化物”(例如水合物)。当在本文中使

用时,术语“溶剂化物”是指还包括通过非共价分子间力结合的化学计算量或非化学计算量的溶剂的化合物。所述溶剂化物可以是所公开的化合物或其可药用盐的溶剂化物。当溶剂是水时,所述溶剂化物是“水合物”。可药用的溶剂化物和水合物是络合物,其例如可以包括1至约100、或1至约10、或1至约2、约3或约4个溶剂或水分子。应该理解,当在本文中使用时,术语“化合物”涵盖所述化合物和所述化合物的溶剂化物及其混合物。

[0116] 在某些实施方式中,所述可药用形式是前体药物。当在本文中使用时,术语“前体药物”是指在体内转化以产生所公开的化合物或所述化合物的可药用形式的化合物。前体药物在施用到受试者时可以是无活性的,但在体内通过例如水解(例如在血液中水解)而转变成有活性的化合物。在某些情况下,前体药物与母体化合物相比具有改进的物理和/或递送性质。前体药物相对于母体化合物可以提高化合物在施用到受试者时的生物可利用性(例如通过允许在口服施用后增强地吸收到血液中),或增强向感兴趣的生物区室(例如脑或淋巴系统)的递送。示例性的前体药物包括相对于母体化合物来说具有增强的水溶性或通过肠道膜的主动运输的所公开的化合物的衍生物。

[0117] 所述前体药物化合物通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见例如Bundgard,H.,《前体药物设计》(Design of Prodrugs)(1985),第7-9,21-24页(Elsevier,Amsterdam))。前体药物的讨论提供在Higuchi,T.等,“作为新递送系统的前体药物”(Pro-drugs as Novel Delivery Systems),A.C.S.Symposium Series,Vol.14,和《药物设计中的生物可逆载体》(Bioreversible Carriers in Drug Design),Edward B.Roche主编,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中,两者整体通过引用并入本文。

[0118] 前体药物形式通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点。(参见Bundgard,《前体药物设计》(Design of Prodrugs),第7-9,21-24页,Elsevier,Amsterdam 1985和Silverman,《药物设计和药物作用的有机化学》(The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action),第352-401页,Academic Press,San Diego,Calif.,1992)。本领域中公知的前体药物包括熟知的酸衍生物,例如通过母体酸与适合的醇的反应制备的酯类,通过母体酸化合物与胺的反应制备的酰胺类,碱性基团反应以形成酰化的碱衍生物等。其他前体药物衍生物可以与本文中公开的其他特点合并以增强生物可利用性。因此,本领域技术人员将会认识到,某些目前公开的具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的化合物可以被转变成前体药物。前体药物包括具有共价键合到本文中公开的任何上述取代基的碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺或烷基酯组成部分的化合物。

[0119] 前体药物的示例性优点包括但不限于它的物理性质例如与母体化合物相比增强的水溶性,用于在生理pH下的肠胃外施用,或者它可以增强从消化道的吸收,或者它可以提高药物稳定性以用于长期储存。

[0120] 当在本文中使用时,术语“可药用”赋形剂、载体或稀释剂是指可药用材料、组合物或介质例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,其参与将主题药剂从一个器官或身体部分携带或运输到另一个器官或身体部分。每种载体在与所述制剂的其他成分相容并且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可以充当可药用载体的材料的一些实例包括:糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和纤维素乙酸酯;黄芪胶粉;麦芽;明胶;滑石;赋形

剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,例如丙二醇;多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及在药物制剂中使用的其他无毒性相容物质。润湿剂、乳化剂和润滑剂例如月桂基硫酸钠、硬脂酸镁和聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物,以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和增香剂、防腐剂和抗氧化剂,也可以存在于所述组合物中。

[0121] 当在本文中使用时,术语“受试者”是指作为特定治疗的接受者的任何动物(例如哺乳动物),包括但不限于人类、非人类灵长动物、啮齿动物等。设想了对其进行施用的受试者包括但不限于人类(例如任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如婴儿、儿童、青少年)和成年受试者(例如年轻成人、中年成人或老年成人))和/或其他非人类动物例如非人类哺乳动物(例如灵长动物(例如食蟹猴、恒河猴);商业上相关的哺乳动物例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗)、啮齿动物(例如大鼠和/或小鼠))等。在某些实施方式中,所述非人类动物是哺乳动物。所述非人类动物可以是处于任何发育阶段的雄性或雌性。非人类动物可以转基因动物。通常,术语“受试者”和“患者”在本文中可互换用于指称人类受试者。

[0122] 当在本文中使用时,术语“治疗”疾病或障碍是指在病症发生之前或之后减轻、延迟或改善这种病症的方法。治疗可以针对疾病的一种或多种效应或症状和/或基础病理。治疗可以是任何减轻,并且可以是但不限于所述疾病或疾病症状的完全消除。因此,治疗是指在损伤、疾病、病理或病症的疗法或改善中的任何成功迹象,包括任何客观或主观参数例如消除,缓解,症状的减弱或使所述损伤、病理或病症更加可以被患者耐受,恶化或衰退的速率减缓,使变性的终点造成的衰弱减少,改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数,例如身体检查、神经精神检查和/或精神评估的结果。当通过任何标准技术测量时,与等同的未治疗对照相比,这种减轻或改善的程度可以是至少5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%或100%。

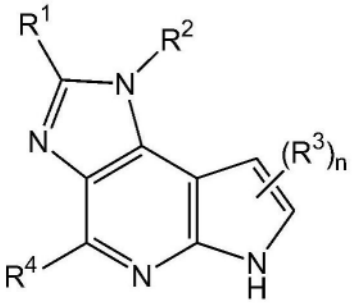
[0123] 治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本文描述的化合物。所述施用步骤可以是单次施用,或者可以包括一系列施用。治疗时间长度取决于各种不同因素,例如病症的严重性、患者的年龄、化合物的浓度、在治疗中使用的组合物的活性或其组合。还应该认识到,用于治疗的药剂的有效剂量在特定治疗方式的过程中可能提高或降低。剂量的变化可能起作用,并通过本领域中已知的标准诊断测定法变得显而易见。在某些情况下,可能需要长期施用。例如,所述组合物可以以足以治疗患者的量和持续时间施用到所述受试者。

[0124] 发明详述

[0125] 本发明是基于出人意料地发现了一类新的口服和/或局部可利用的选择性且强力的JAK1治疗剂。本发明还提供了这些化合物的药物组合物和制备方法及其用途。本文公开的JAK1抑制剂表现出超常的效能和选择性特征。

[0126] 更具体来说,本文公开的新的JAK1抑制剂具有正如通过对JAK1的优越的结合亲和性(例如约3-45nM的IC50)所证实的改进的效能,以及正如通过它们的出色特异性(例如JAK2 IC50>20x JAK1)所证实的降低造血副作用的潜力。

[0127] 一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(I)的化合物:

[0128] 

(I)

[0129] 其中

[0130] R^1选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0131] R^2选自被NR'C(=O)R^x、NR'C(=O)OR^x、NR'C(=O)NR^xR^y、C(=O)NR^xR^y、NR'SO_2R^x、NR'$SO_2NR^xR^y$、CR'R"SO_2R^x或CR'R"$SO_2NR^xR^y$取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基;

[0132] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0133] R^4是选自氢、卤素、CN、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

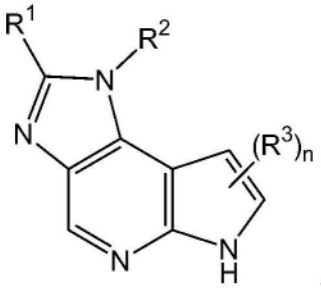
[0134] R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基(例如C_1-C_6烷基)、环烷基(例如C_3-C_{10}环烷基)、杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)、芳基(例如C_4-C_{10}芳基)、杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基),并且R^x和R^y可以一起形成3至7元(例如3或4元)环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代;

[0135] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元(例如3或4元)环;并且

[0136] n是1或2,

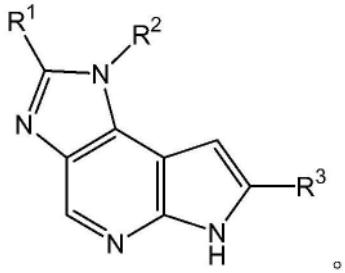
[0137] 或其可药用形式或同位素衍生物。

[0138] 在式(I)的某些实施方式中,R^4是H,并且所述化合物具有结构式(II):

[0139]  。

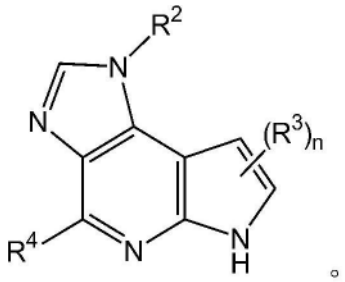
(II)

[0140] 在式(II)的某些实施方式中,n是1,并且所述化合物具有结构式(III):

[0141] 

[0142] (III)

[0143] 在式(I)的某些实施方式中,R^1是H,并且所述化合物具有结构式(IV):

[0144] 

(IV)

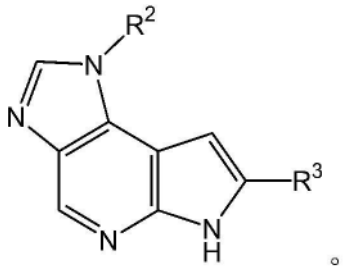
[0145] 在式(I)、(II)、(III)和(IV)的某些实施方式中,R^1和R^4两者都是H。

[0146] 在式(I)、(II)、(III)和(IV)的某些实施方式中,R^1是甲基,并且R^4是H。

[0147] 在式(I)、(II)、(III)和(IV)的某些实施方式中,n是1。

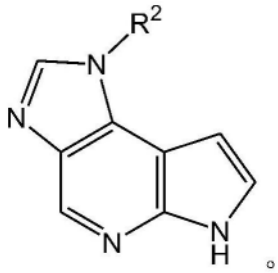
[0148] 在某些实施方式中,R^3是H。

[0149] 在其中R^1是H的示例性实施方式中,R^4是H,n是1,所述化合物具有结构式(V):

[0150] 

(V)

[0151] 在式(V)的另一个示例性实施方式中,R^3是H,并且所述化合物具有结构式(VI):

[0152] 

(VI)

[0153] R^2可以选自C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基,其被选自NR'C(=O)R^x、NR'C(=O)OR^x、NR'C(=O)NR^xR^y、C(=O)NR^xR^y、NR'SO_2R^x、NR'$SO_2NR^xR^y$、CR'R"SO_2R^x

或CR'R"$SO_2NR^xR^y$的基团取代,其中R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基(例如C_1-C_6烷基)、环烷基(例如C_3-C_{10}环烷基)、杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)、芳基(例如C_4-C_{10}芳基)、杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基),并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代,并且R^x和R^y可以一起形成3至7元(例如3或4元)环。R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代和取代的烷基。R'和R"可以一起形成3至7元环。

[0154] 应该指出,所述任选地由R'和R"一起或由R^x和R^y一起形成的3至7元(例如3或4元)环可以是3至7元(例如3或4元)杂环,其中0至3个碳原子被选自N、O、S和P的一个或多个杂原子代替。

[0155] 杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)和杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基)可以有1-4个碳原子被选自N、O、S和P的一种或多种杂原子代替。

[0156] 在某些实施方式中,R^2选自被NR'C(=O)R^x取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基。

[0157] 在某些实施方式中,R^2选自被NR'C(=O)OR^x取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基。

[0158] 在某些实施方式中,R^2选自被NR'C(=O)NR^xR^y取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基。

[0159] 在某些实施方式中,R^2选自被C(=O)NR^xR^y取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基。

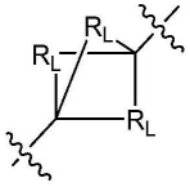
[0160] 在某些实施方式中,R^2选自被NR'SO_2R^x取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基。

[0161] 在某些实施方式中,R^2选自被NR'$SO_2NR^xR^y$取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基。

[0162] 在某些实施方式中,R^2选自被CR'R"SO_2R^x取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基。

[0163] 在某些实施方式中,R^2选自被CR'R"$SO_2NR^xR^y$取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基。

[0164] 在某些实施方式中,R_2包含下述组成部分:

[0165] 

[0166] 其中每个R_L独立地是$(CH_2)_m$,并且m独立地是0、1、2或3,其中当m是0时,相应的桥不存在;前提是至少一个m不是0。

[0167] 在某些实施方式中,所有m都不是0(即每个m独立地是1、2或3)。

[0168] 在某些实施方式中,不超过一个m是0(即不超过一个R_L不存在)。

[0169] 在某些实施方式中,每个m独立地是1、2或3。

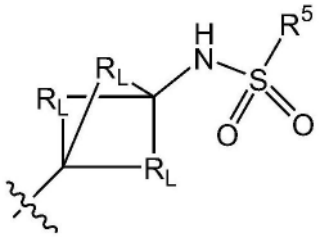
[0170] 在某些实施方式中,所有m都是选自1、2和3的相同整数。

[0171] 在某些实施方式中,所有m不都是选自1、2和3的相同整数。

[0172] 在某些实施方式中,每个m是1(即形成[1,1,1]-双环组成部分)。

[0173] 在某些实施方式中,每个m是2(即形成[2,2,2]-双环组成部分)。

[0174] 在某些实施方式中,R_2包含:

[0175] 

[0176] 其中R^5是R^x或NR^xR^y,其中R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基(例如C_1-C_6烷基)、环烷基(例如C_3-C_{10}环烷基)、杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)、芳基(例如C_4-C_{10}芳基)、杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基),并且R^x和R^y可以一起形成3至7元(例如3或4元)环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代;前提是当R^5是R^x时,R^x不是H(即R^5不是H)。R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元(例如3或4元)环。

[0177] 在某些实施方式中,R^5是R^x。

[0178] 在某些实施方式中,R^5是任选地被一个或多个卤素(例如F、Cl)、C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷氧基、CN或氨基取代的C_1-C_6烷基(例如C_1-C_3烷基)。

[0179] 在某些实施方式中,R^5是C_1-C_6烷基(例如C_1-C_3烷基)。

[0180] 在某些实施方式中,R^5是被卤素(例如F、Cl)、C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷氧基或CN取代的C_1-C_6烷基(例如C_1-C_3烷基)。

[0181] 在某些实施方式中,R^5是被CN取代的C_1-C_6烷基(例如C_1-C_3烷基)。

[0182] 在某些实施方式中,R^x是直链或支链C_1-C_6烷基。

[0183] 在某些实施方式中,R^x是直链或支链C_2-C_4烷基。

[0184] 在某些实施方式中,R^x是正丙基或异丙基。

[0185] 在某些实施方式中,R^5是NR^xR^y。

[0186] 在某些实施方式中,R^x和R^y之一是H。

[0187] 在某些实施方式中,R^5是NR^xR^y,其中R^x和R^y中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代和取代的烷基。

[0188] 在某些实施方式中,R^5是NR^xR^y,其中所述R^x和R^y与NR^xR^y中的N一起形成3至7元(例如3、4或5元)杂环基,其任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代。

[0189] 在某些实施方式中,所述杂环基是4元杂环基。

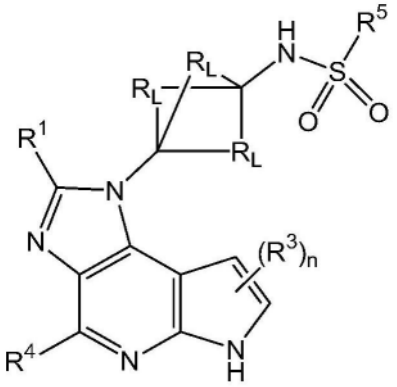
[0190] 在某些实施方式中,R^5是NR^xR^y,其中R^x和R^y中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代烷基。

[0191] 在某些实施方式中,R^5是NR^xR^y,其中R^x和R^y一起形成被CN取代的3或4元环烷基环。

[0192] 在某些实施方式中,每个R_L是CH_2。

[0193] 在某些实施方式中,每个R_L是$(CH_2)_2$。

[0194] 另一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(VII)的化合物:

[0195] 

(VII)

[0196] 其中

[0197] R^1选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0198] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0199] R^4是选自氢(例如F、Cl)、卤素、CN、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

[0200] R^5是R^x或NR^xR^y,其中R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基(例如C_1-C_6烷基)、环烷基(例如C_3-C_{10}环烷基)、杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)、芳基(例如C_4-C_{10}芳基)、杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基),并且R^x和R^y可以一起形成3至7元(例如3或4元)环,并且任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代;前提是当R^5是R^x时,R^x不是H(即R^5不是H);

[0201] 每个R_L独立地是$(CH_2)_m$,并且m独立地是0、1、2或3,其中当m是0时,相应的桥不存在;

[0202] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元(例如3或4元)环;并且

[0203] n是1或2,

[0204] 或其可药用形式或同位素衍生物。

[0205] 在(VII)的某些实施方式中,不超过一个m是0(即不超过一个R_L不存在)。

[0206] 在(VII)的某些实施方式中,所有m都不是0(即每个m独立地是1、2或3)。

[0207] 在(VII)的某些实施方式中,所有m都是选自1、2和3的相同整数。

[0208] 在(VII)的某些实施方式中,所有m不都是选自1、2和3的相同整数。

[0209] 在(VII)的某些实施方式中,每个m是1(即形成[1,1,1]-双环组成部分)。

[0210] 在(VII)的某些实施方式中,每个m是2(即形成[2,2,2]-双环组成部分)。

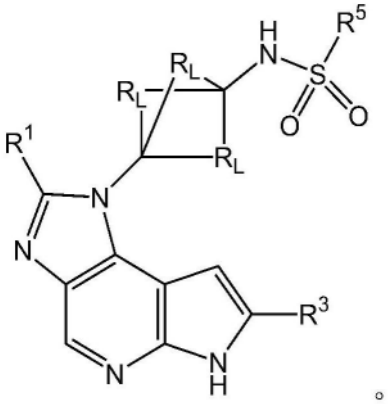
[0211] 在(VII)的某些实施方式中,R^4是H。

[0212] 在(VII)的某些实施方式中,R^1是H。

[0213] 在(VII)的某些实施方式中,R^1是甲基。

[0214] 在(VII)的某些实施方式中,n是1。

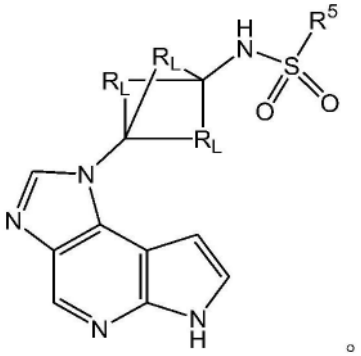
[0215] 在(VII)的某些实施方式中,R^4是H并且n是1,并且所述化合物具有结构式(VIII):

[0216] 

(VIII)

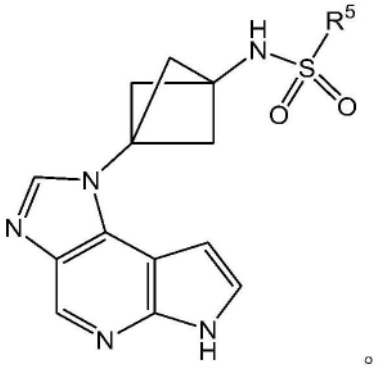
[0217] 在(VIII)的某些实施方式中,R^1是甲基,并且R^3是H。

[0218] 在(VIII)的某些实施方式中,R^1和R^3两者都是H,并具有结构式(IX):

[0219] 

(IX)

[0220] 在(VIII)的某些实施方式中,每个R_L是CH_2,并且所述化合物具有结构式(X):

[0221] 

(X)

[0222] 在(X)的某些实施方式中,R^5是R^x。

[0223] 在(X)的某些实施方式中,R^x是任选地被一个或多个卤素(例如F、Cl)、C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷氧基、CN或氨基取代的直链或支链C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基。

[0224] 在(X)的某些实施方式中,R^x是直链或支链C_2-C_4烷基。

[0225] 在(X)的某些实施方式中,R^x是正丙基或异丙基。

[0226] 在(X)的某些实施方式中,R^5是NR^xR^y。

[0227] 在(X)的某些实施方式中,R^x和R^y之一是H。

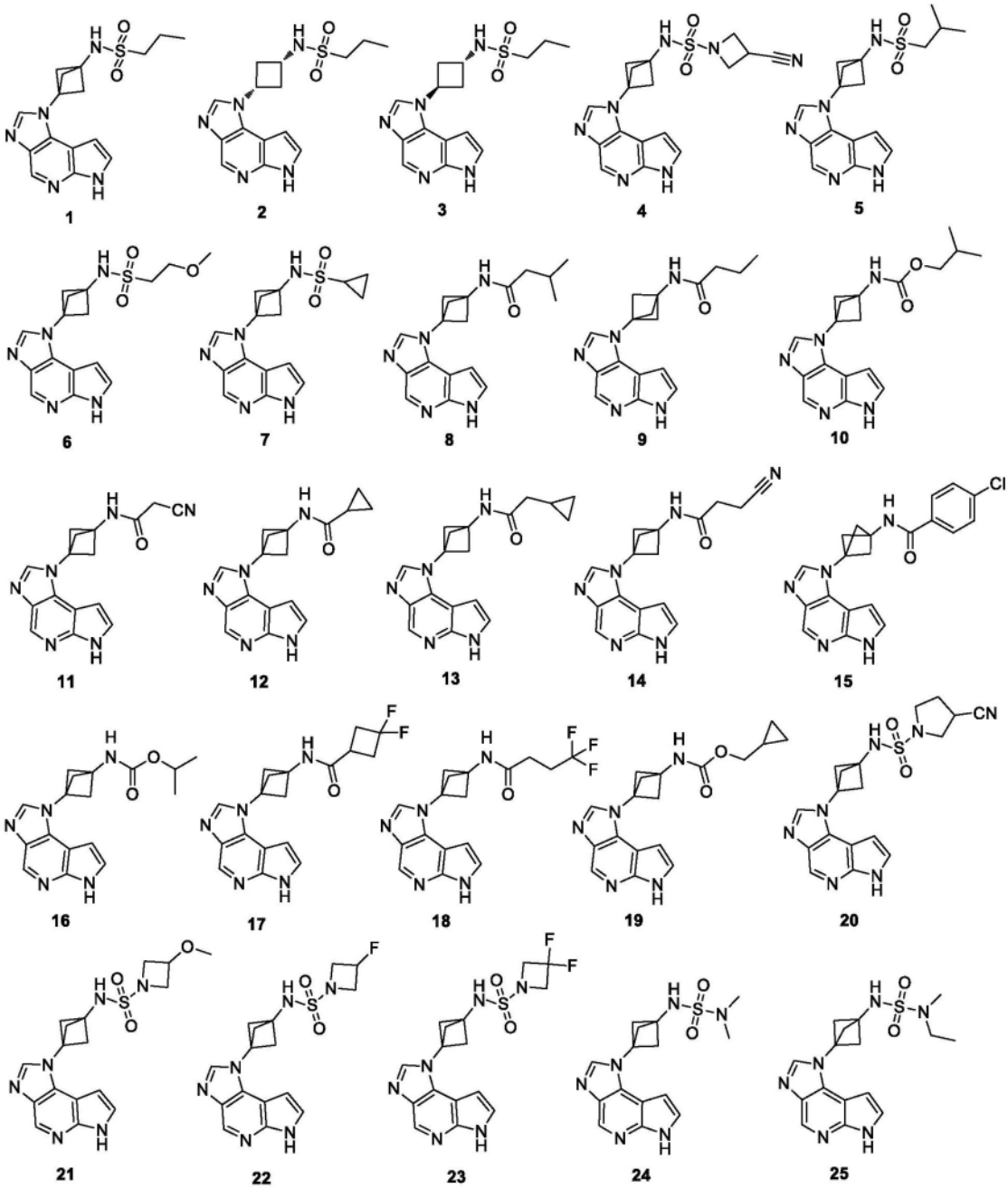
[0228] 在某些实施方式中,所述R^x和R^y与NR^xR^y中的N一起形成3至5元(例如3、4或5元)杂环基,其任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR’、NR’R”、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代。

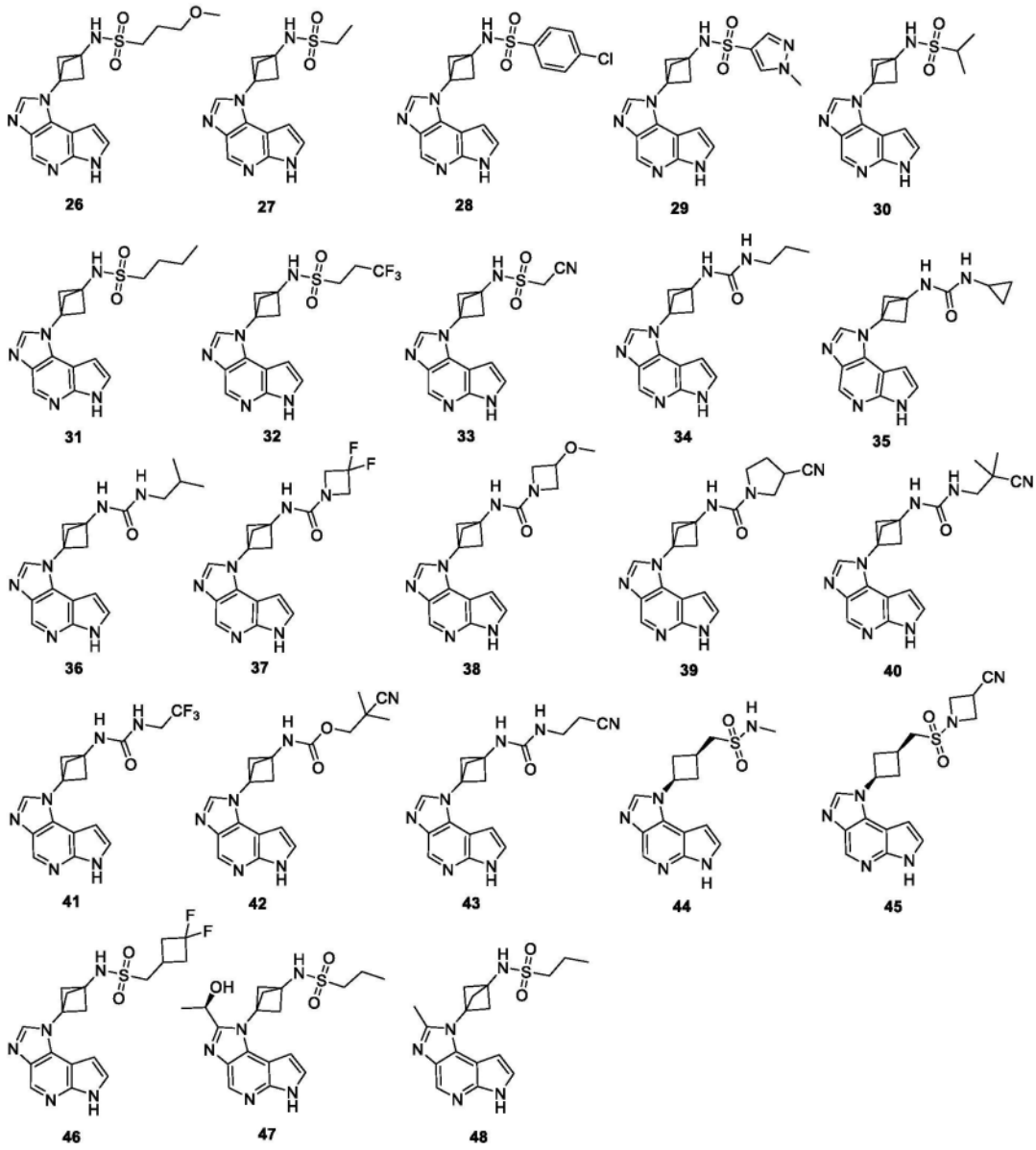
[0229] 在某些实施方式中,所述杂环基是4元杂环基。

[0230] 本发明的化合物的非限制性实例的名单提供在表1中。

[0231] 表1.示例性化合物

[0232]

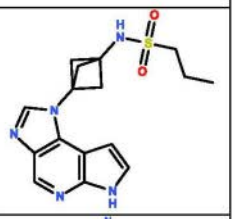
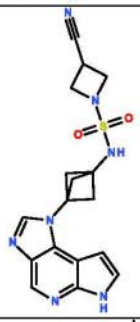
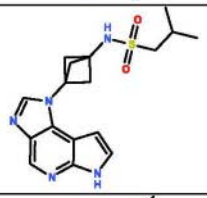
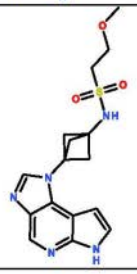
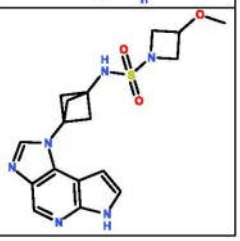


[0233] 

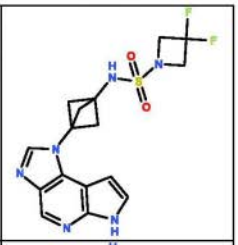
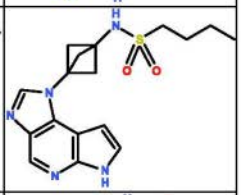
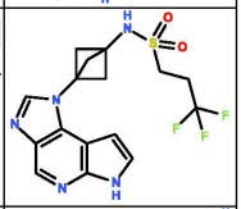
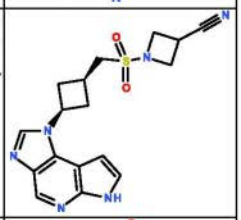
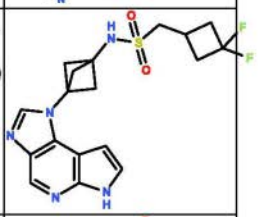
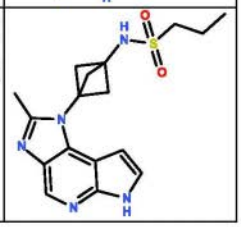
[0234] 在某些实施方式中,所述化合物具有化合物1的结构式。在某些实施方式中,所述化合物具有化合物4的结构式。在某些实施方式中,所述化合物具有化合物5的结构式。在某些实施方式中,所述化合物具有化合物6的结构式。在某些实施方式中,所述化合物具有化合物21的结构式。在某些实施方式中,所述化合物具有化合物23的结构式。在某些实施方式中,所述化合物具有化合物31的结构式。在某些实施方式中,所述化合物具有化合物32的结构式。在某些实施方式中,所述化合物具有化合物45的结构式。在某些实施方式中,所述化合物具有化合物46的结构式。在某些实施方式中,所述化合物具有化合物48的结构式。

[0235] 表1A.示例性化合物

[0236]

实施例/化合物号	化合物名称	化合物结构
1	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺	
4	3-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺	
5	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺	
6	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-甲氧基乙烷磺酰胺	
21	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-磺酰胺	

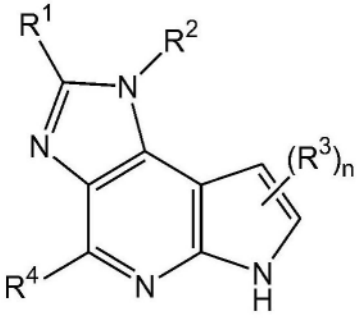
[0237]

23	3,3-二氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺	
31	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丁烷-1-磺酰胺	
32	3,3,3-三氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺	
45	1-(((顺-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)甲基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	
46	1-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲烷磺酰胺	
48	N-(3-(2-甲基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺	

[0238] 正如本文中讨论的,在本发明中设想了有一个或多个氢原子被氘原子代替的同位素衍生物化合物。在某些实施方式中,本发明的化合物有一个或多个氢原子被氘原子代替。在某些实施方式中,本发明的化合物有一个氢原子被氘原子代替。在某些实施方式中,本发明的化合物有超过一个氢原子被氘原子代替。

[0239] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的根据本文公开的发明的化合物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0240] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含具有结构式(I)的化合物:

[0241] 

(I)

[0242] 其中

[0243] R^1选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0244] R^2选自被NR'C(=O)R^x、NR'C(=O)OR^x、NR'C(=O)NR^xR^y、C(=O)NR^xR^y、NR'SO_2R^x、NR'$SO_2NR^xR^y$、CR'R"SO_2R^x或CR'R"$SO_2NR^xR^y$取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基;

[0245] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0246] R^4是选自氢、卤素、CN、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

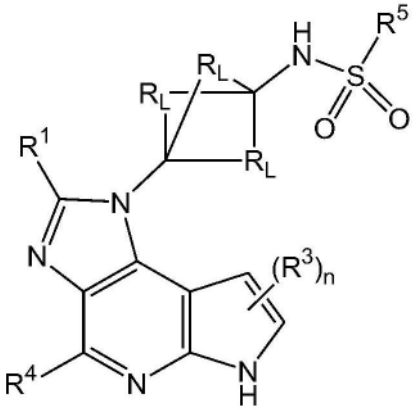
[0247] R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基(例如C_1-C_6烷基)、环烷基(例如C_3-C_{10}环烷基)、杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)、芳基(例如C_4-C_{10}芳基)、杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基),并且R^x和R^y可以一起形成3至7元(例如3或4元)环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代;

[0248] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元(例如3或4元)环;并且

[0249] n是1或2,

[0250] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0251] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含结构式(VII)的化合物:

[0252] 

(VII)

[0253] 其中

[0254] R^1选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0255] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0256] R^4是选自氢(例如F、Cl)、卤素、CN、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

[0257] R^5是R^x或NR^xR^y,其中R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基(例如C_1-C_6烷基)、环烷基(例如C_3-C_{10}环烷基)、杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)、芳基(例如C_4-C_{10}芳基)、杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基),并且R^x和R^y可以一起形成3至7元(例如3或4元)环,并且任选地被卤素(例如F、C)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代;前提是当R^5是R^x时,R^x不是H(即R^5不是H);

[0258] 每个R_L独立地是$(CH_2)_m$,并且m独立地是0、1、2或3,其中当m是0时,相应的桥不存在;

[0259] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元(例如3或4元)环;并且

[0260] n是1或2,

[0261] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0262] 在某些实施方式中,本文公开的药物组合物适合于口服施用。

[0263] 在某些实施方式中,本发明的药物组合物适合于局部施用。

[0264] 在某些实施方式中,本文公开的药物组合物可用于治疗或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症,或相关疾病或障碍。

[0265] 在某些实施方式中,本文公开的药物组合物可用于治疗或减轻一种或多种自身免疫性疾病,或相关疾病或障碍。

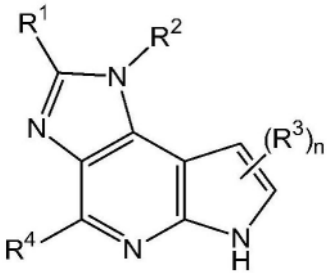
[0266] 在所述药物组合物的某些实施方式中,所述疾病或障碍选自:哮喘,过敏症,关节炎(例如类风湿性关节炎、银屑病性关节炎和强直性脊柱炎),幼年型关节炎,炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病),内分泌病(例如1型糖尿病和格雷夫斯(Graves)病),神经退行性疾病(例如多发性硬化症(MS)),自闭症谱系障碍,抑郁症,阿兹海默氏病,格林-巴利综合征,强迫症,视神经炎,视网膜变性,干眼综合征DES,干燥综合征,肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS),帕金森氏病,亨廷顿氏舞蹈病,格林-巴利综合征,重症肌无力,慢性特发性脱髓鞘病(CID),血管疾病(例如自身免疫性耳聋、系统性血管炎和动脉粥样硬化),皮肤疾病(例如寻常痤疮皮肌炎、天疱疮、系统性红斑狼疮(SLE)、盘状红斑狼疮、硬皮病、银屑病、斑块型银屑病、血管炎、白癜风和脱发症),桥本氏甲状腺炎,恶性贫血,库欣氏症,阿狄森氏病,慢性活动性肝炎,多囊卵巢综合征(PCOS),乳糜泻,天疱疮,移植排斥(同种异体移植物移植排斥),移植物抗宿主病(GVDH),或其相关疾病或障碍。

[0267] 另一方面,本发明总的来说涉及一种单位剂型,其包含本文中公开的药物组合物。

[0268] 在某些实施方式中,所述单位剂型是固体剂型,例如采取胶囊、片剂、丸剂、粉剂或颗粒剂的形式。在某些实施方式中,所述单位剂型是片剂。在某些实施方式中,所述单位剂型是胶囊。

[0269] 在某些实施方式中,所述单位剂型是液体剂型,例如采取乳液、溶液、悬液、糖浆或酏剂的形式。

[0270] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的受试者施用一种药物组合物,所述药物组合物包含具有结构式(I)的化合物;

[0271] 

(I)

[0272] 其中

[0273] R^1选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0274] R^2选自被NR'C(=O)R^x、NR'C(=O)OR^x、NR'C(=O)NR^xR^y、C(=O)NR^xR^y、NR'SO_2R^x、NR'$SO_2NR^xR^y$、CR'R"SO_2R^x或CR'R"$SO_2NR^xR^y$取代的C_3-C_{10}(例如C_3-C_6)环烷基、双环烷基、螺环或桥接环烷基;

[0275] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0276] R^4是选自氢、卤素、CN、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

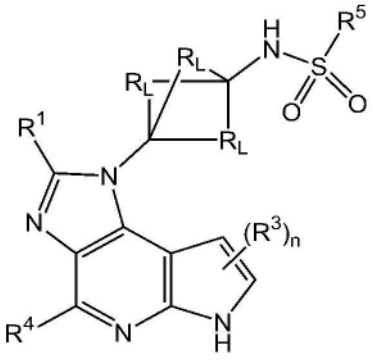
[0277] R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基(例如C_1-C_6烷基)、环烷基(例如C_3-C_{10}环烷基)、杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)、芳基(例如C_4-C_{10}芳基)、杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基),并且R^x和R^y可以一起形成3至7元(例如3或4元)环,并且R^x和R^y中的每个任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代;

[0278] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元(例如3或4元)环;并且

[0279] n是1或2,

[0280] 或其可药用形式或同位素衍生物,其在哺乳动物包括人类中有效地治疗或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症,或相关疾病或障碍。

[0281] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的受试者施用一种药物组合物,所述药物组合物包含具有结构式(VII)的化合物:

[0282] 

(VII)

[0283] 其中

[0284] R^1选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0285] 每个R^3独立地选自氢、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'、COOR'和CONR'R";

[0286] R^4是选自氢(例如F、Cl)、卤素、CN、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基、OR'和NHR'的基团;

[0287] R^5是R^x或NR^xR^y,其中R^x和R^y中的每个独立地选自H、烷基(例如C_1-C_6烷基)、环烷基(例如C_3-C_{10}环烷基)、杂环烷基(例如C_2-C_9杂环烷基)、芳基(例如C_4-C_{10}芳基)、杂芳基(例如C_3-C_9杂芳基),并且R^x和R^y可以一起形成3至7元(例如3或4元)环,并且任选地被卤素(例如F、Cl)、CN、OR'、NR'R"、烷基(例如C_1-C_6烷基)、卤代烷基(例如CHF_2、CF_3)、氰基烷基(例如CH_2CN)、羟基烷基(例如CH_2OH)和烷氧基烷基(例如CH_2O-烷基)中的一者或多者取代;前提是当R^5是R^x时,R^x不是H(即R^5不是H);

[0288] 每个R_L独立地是$(CH_2)_m$,并且m独立地是0、1、2或3,其中当m是0时,相应的桥不存在;

[0289] R'和R"中的每个独立地选自氢和C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代和取代的烷基,并且R'和R"可以一起形成3至7元(例如3或4元)环;并且

[0290] n是1或2,

[0291] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂,其在哺乳动物包括人类中有效地治疗或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症,或相关疾病或障碍。

[0292] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的受试者施用包含本文中公开的化合物的药物组合物,其中所述疾病或障碍是一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症,或相关疾病或障碍。

[0293] 在某些实施方式中,本发明的方法可用于治疗或减轻自身免疫性疾病。

[0294] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍选自:哮喘,过敏症,关节炎(例如类风湿性关节炎、银屑病性关节炎和强直性脊柱炎),幼年型关节炎,炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病),内分泌病(例如1型糖尿病和格雷夫斯(Graves)病),神经退行性疾病(例如多发性硬化症(MS)),自闭症谱系障碍,抑郁症,阿兹海默氏病,格林-巴利综合征,强迫症,视神经炎,视网膜变性,干眼综合征DES,干燥综合征,肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS),帕金森氏病,亨廷顿氏舞蹈病,格林-巴利综合征,重症肌无力,慢性特发性脱髓鞘病(CID),血管疾病(例如自身免疫性耳聋、系统性血管炎和动脉粥样硬化),皮肤疾病(例如寻常痤疮皮肌炎、天疱疮、系统性红斑狼疮(SLE)、盘状红斑狼疮、硬皮病、银屑病、斑块型银屑病、血管炎、白癜风和脱发症),桥本氏甲状腺炎,恶性贫血,库欣氏症,阿狄森氏病,慢性活动性肝炎,多囊卵巢综合征(PCOS),乳糜泻,天疱疮,移植排斥(同种异体移植物移植排斥),移植物抗宿主病(GVDH)或其相关疾病或障碍。

[0295] 在某些实施方式中,本发明的方法可用于治疗或减轻炎性疾病,或相关疾病或障碍。

[0296] 在某些实施方式中,本发明的方法可用于治疗或减轻自身免疫性疾病,或相关疾病或障碍。

[0297] 在某些实施方式中,本发明的方法可用于治疗或减轻免疫介导性疾病,或相关疾病或障碍。

[0298] 在某些实施方式中,本发明的方法可用于治疗或减轻癌症,或相关疾病或障碍。

[0299] 在某些实施方式中,本发明的方法可用于治疗或减轻类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、特应性皮炎、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、DES、白癜风、斑秃、全秃中的一者或多者。

[0300] 另一方面,本发明总的来说涉及本文公开的化合物和可药用赋形剂、载体或稀释剂的用途,其用于制备用来治疗疾病或障碍的药物。

[0301] 在这种用途的某些实施方式中,所述疾病或障碍是一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症。

[0302] 在这种用途的某些实施方式中,所述疾病或障碍是自身免疫性疾病。

[0303] 在这种用途的某些实施方式中,所述疾病或障碍选自:哮喘,过敏症,关节炎(例如类风湿性关节炎、银屑病性关节炎和强直性脊柱炎),幼年型关节炎,炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病),内分泌病(例如1型糖尿病和格雷夫斯病),神经退行性疾病(例如多发性硬化症(MS)),自闭症谱系障碍,抑郁症,阿兹海默氏病,格林-巴利综合征,强迫症,视神经炎,视网膜变性,干眼综合征DES,干燥综合征,肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS),帕金森氏病,亨廷顿氏舞蹈病,格林-巴利综合征,重症肌无力,慢性特发性脱髓鞘病(CID),血管疾病(例如自身免疫性耳聋、系统性血管炎和动脉粥样硬化),皮肤疾病(例如寻常痤疮皮肌炎、天疱疮、系统性红斑狼疮(SLE)、盘状红斑狼疮、硬皮病、银屑病、斑块型银屑病、血管炎、白癜风和脱发症),桥本氏甲状腺炎,恶性贫血,库欣氏症,阿狄森氏病,慢性活动性肝炎,多囊卵巢综合征(PCOS),乳糜泻,天疱疮,移植排斥(同种异体移植物移植排斥),移植物抗宿主病(GVDH)或其相关疾病或障碍。

[0304] 在这种用途的某些实施方式中,所述疾病或障碍是类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、特应性皮炎、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、DES、白癜风、斑秃、全秃中的一者或多者。

[0305] 在所述用途的某些实施方式中,所述药物用于口服施用。

[0306] 在所述用途的某些实施方式中,所述药物用于局部施用。

[0307] 术语“炎性疾病”是指以异常的炎性例如与对照例如未患疾病的健康人相比提高的炎性水平为特征的疾病或病症。可以使用本文中描述的化合物、药物组合物或方法治疗的炎性疾病的实例包括自身免疫性疾病、创伤性脑损伤、关节炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、幼年特发性关节炎、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、幼年起病型糖尿病、1型糖尿病、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、干燥综合征、血管炎、血管球性肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞氏病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎性肠病、阿狄森氏病、白癜风、哮喘、过敏性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、炎性肠病、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、缺血性再灌注损伤、中风、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化、硬皮病和特应性皮炎。这些病症常常与其他疾病、障碍和病症不可避免地交织在一起。可以例如由炎性细胞因子引起的炎性相关疾病、障碍和病症的非限制性名单包括关节炎、肾衰竭、狼疮、哮喘、银屑病、结肠炎、胰腺炎、过敏症、纤维化、手术并发症(例如炎性细胞因子阻止愈合的

情况)、贫血和纤维肌痛。可能与慢性炎症相关的其他疾病和障碍包括阿兹海默氏病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化症、骨质疏松症、帕金森氏病、感染、炎性肠病(IBD)、过敏性接触性皮炎和其他湿疹、系统性硬化症、移植和多发性硬化症。本公开的化合物可能对其特别有效(由于例如当前疗法的限制)的某些上述疾病、障碍和病症在下文中更详细描述。

[0308] 术语“自身免疫性疾病”是指其中受试者的免疫系统对在健康受试者中正常情况下不引发免疫应答的物质具有异常的免疫应答的疾病或病症。可以使用本文中描述的化合物、药物组合物或方法治疗的自身免疫性疾病的实例包括寻常痤疮、急性弥漫性脑脊髓炎、急性坏死性出血性白质脑炎、阿狄森氏病、γ-球蛋白血症、Aicardi-Goutières综合征(AGS)、斑秃、全秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗-GBM/抗-TBM肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性自主神经异常、自身免疫性肝炎、自身免疫性高脂血症、自身免疫性免疫缺陷、自身免疫性内耳疾病、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病、自身免疫性血小板减少性紫癜、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性荨麻疹、轴突或神经元神经病、巴娄病、白塞氏病、大疱性类天疱疮、心肌病、Castleman病、乳糜泻、查加斯病、伴有脂肪代谢障碍和体温升高的慢性非典型嗜中性皮炎(CANDLE)、慢性活动性肝炎、慢性疲劳综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、慢性复发性多灶性骨髓炎、Churg-Strauss综合征、瘢痕性类天疱疮/良性粘膜类天疱疮、克罗恩病、Cogans综合征、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇病毒性心肌炎、CREST病、库欣氏症、脱髓鞘神经病、抑郁症、疱疹样皮炎、皮肌炎、Devic’s病(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒综合征、干眼综合征DES(干燥性角膜结膜炎)、子宫内膜异位症、嗜酸细胞性食管炎、嗜酸细胞性筋膜炎、结节性红斑、原发性混合性冷球蛋白血症、实验性过敏性脑脊髓炎、伊文思综合征、纤维肌痛、纤维化肺泡炎、巨细胞性动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞性心肌炎、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、肉芽肿性多血管炎、移植物抗宿主病(GVDH)、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨-舍二氏紫癜、妊娠疱疹、化脓性汗腺炎、低丙球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜、IgA肾病、IgG4相关性硬化症、炎性肠病(IBD)、免疫调节性脂蛋白、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、幼年型糖尿病(1型糖尿病)、幼年型皮肌炎(JDM)、幼年型肌炎、川崎综合征、Lambert-Eaton综合征、白细胞碎裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔癣、木样结膜炎、线性IgA病、狼疮、慢性莱姆病、美尼尔氏病、显微镜下型多血管炎、混合性结缔组织病、蚕蚀性角膜溃疡、Mucha-Habermann病、多发性硬化症(MS)、重症肌无力、肌炎、嗜睡症、视神经脊髓炎、嗜中性粒细胞减少症、眼部疤痕性类天疱疮、视神经炎、回纹型风湿症、与链球菌相关的儿童自身免疫性神经精神疾病、副肿瘤性小脑变性、阵发性睡眠性血红蛋白尿症p、Parry Romberg综合征、Parsonnage-Turner综合征、睫状体扁平部炎(周边葡萄膜炎)、天疱疮、周围神经病、静脉周脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、多囊卵巢综合征(PCOS)、I、I和III型自身免疫性多腺体综合征、风湿性多肌痛、多肌炎、心肌梗死后综合征、心包切开术后综合征、孕酮性皮炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、银屑病、银屑病性关节炎、斑块型银屑病、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、纯红细胞再生障碍、雷诺现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、莱特尔氏综合征、复发性多软骨炎、不宁腿综合征、腹膜后纤维化、风湿病、类风湿性关节炎、结节病、施密特综合征、巩膜炎、硬皮病、干

燥综合征、精子和睾丸自身免疫、僵人综合征、婴儿期发作的干扰素基因刺激物(STING)相关的血管病变(SAVI)、亚急性细菌性心内膜炎、Susac's综合征、交感性眼炎、系统性红斑狼疮(SLE)、多发性大动脉炎、颞动脉炎/巨细胞性动脉炎、血小板减少性紫癜、Tolosa-Hunt综合征、移植排斥(同种异体移植物移植排斥)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、葡萄膜炎、血管炎、大小疱性皮肤病、白癜风或韦格纳氏肉芽肿病。

[0309] 术语"免疫介导性疾病"是指由于抗体和细胞免疫而长存的慢性炎性疾病。免疫介导性疾病包括例如但不限于哮喘、过敏症、关节炎(例如类风湿性关节炎、银屑病性关节炎和强直性脊柱炎)、幼年型关节炎、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病)、内分泌病(例如1型糖尿病和格雷夫斯病)、神经退行性疾病(例如多发性硬化症(MS))、自闭症谱系障碍、抑郁症、阿兹海默氏病、格林-巴利综合征、强迫症、视神经炎、视网膜变性、干眼综合征DES、干燥综合征、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、格林-巴利综合征、重症肌无力、慢性特发性脱髓鞘病(CID)、血管疾病(例如自身免疫性耳聋、系统性血管炎和动脉粥样硬化)、皮肤疾病(例如寻常痤疮皮肌炎、天疱疮、系统性红斑狼疮(SLE)、盘状红斑狼疮、硬皮病、银屑病、斑块型银屑病、血管炎、白癜风和脱发症)、桥本氏甲状腺炎、恶性贫血、库欣氏症、阿狄森氏病、慢性活动性肝炎、多囊卵巢综合征(PCOS)、乳糜泻、天疱疮、移植排斥(同种异体移植物移植排斥)、移植物抗宿主病(GVDH)。

[0310] 当在本文中使用时,术语"癌症"是指在哺乳动物例如人类中存在的所有类型的癌症、赘生物或恶性肿瘤,包括血液癌症白血病和淋巴瘤、T-ALL、实体肿瘤例如上皮癌和肉瘤。示例性癌症包括血癌、脑癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、宫颈癌、胃癌、卵巢癌、肺癌和头部的癌症。示例性癌症包括甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、成髓细胞瘤、结肠直肠癌、胰腺癌。其他实例包括骨髓增生性肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤黑素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食管癌、头颈鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌瘤、膀胱癌、癌变前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、成神经细胞瘤、食管癌、生殖泌尿道癌症、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺的肿瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样上皮癌、黑素瘤、结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌或前列腺癌。

[0311] 同位素标记的化合物也在本公开的范围之内。当在本文中使用时,"同位素标记的化合物"或"同位素衍生物"是指各自如本文中所描述的本公开的化合物,包括其药用盐和前体药物,其中一个或多个原子被原子量或质量数不同于在自然界中通常存在的原子量或质量数的原子代替。可以并入到本公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。

[0312] 通过对本公开的化合物进行同位素标记,所述化合物可用于药物和/或物质的组织分布测定法。氚化(^{3}H)和碳-14(^{14}C)标记的化合物是特别优选的,因为它们易于制备和检测。此外,用较重的同位素例如氘(^{2}H)替换可以得到由更高的代谢稳定性例如体内半衰期的提高或剂量要求的降低所造成某些治疗优势,并因此在某些情况下可能是优选的。本公开的同位素标记的化合物,包括其药用盐、酯和前体药物,可以通过本领域中已知的任何手

段来制备。

[0313] 此外,将通常丰富的氢(^{1}H)用更重的同位素例如氘替换,可以得到由改进的吸收、分布、代谢和/或排泄(ADME)性质造成的某些治疗优势,产生具有改进的效能、安全性和/或耐受性的药物。从通常丰富的^{12}C被^{13}C的代替,也可获得益处。(参见WO 2007/005643、WO 2007/005644、WO 2007/016361和WO 2007/016431)。

[0314] 本公开的化合物的立体异构体(例如顺式和反式异构体)和所有光学异构体(例如R和S对映异构体)以及这些异构体的消旋体、非对映异构体和其他混合物,在本公开的范围之内。

[0315] 本发明的化合物在它们制备之后优选被分离并纯化,以获得以重量计含有等于或大于95%的量("基本上纯的")的组合物,其然后如本文中所述使用或配制。在某些实施方式中,本发明的化合物超过99%纯。

[0316] 本文中也设想了本发明的化合物的溶剂化物和同质异像体。本发明的化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0317] 药物组合物和药剂的配制和/或制造中的一般性考虑因素可以在例如《Remington制药学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)第16版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980)和《Remington制药科学与实践》(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)中找到。

[0318] 本文中描述的药物组合物可以通过制药学领域中已知的任何方法来制备。一般来说,这些制备方法包括使本文中描述的化合物("活性成分")与载体和/或一种或多种其他辅助成分发生缔合,然后如有必要和/或需要,将所述产物塑形和/或包装在所需单剂或多剂单元中的步骤。

[0319] 药物组合物可以散装、作为单一单元药剂和/或作为多个单一单元药剂来制备、包装和/或销售。当在本文中使用时,"单元药剂"是包含预定量的活性成分的不连续量的药物组合物。所述活性成分的量通常等于所述活性药剂将被施用到受试者的剂量和/或这种剂量的方便的分数,例如这种剂量的一半或三分之一。

[0320] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,将本文描述的化合物或其衍生物与至少一种惰性惯用赋形剂(或载体)混合,所述赋形剂(或载体)例如柠檬酸钠或磷酸二钙,或(i)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,(ii)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,(iii)保湿剂,例如甘油,(iv)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠,(v)溶液缓凝剂,例如石蜡,(vi)吸收加速剂,例如季铵化合物,(vii)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(viii)吸附剂,例如高岭土和膨润土,以及(ix)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型也可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可作为填充剂用于软质和硬质填充明胶胶囊中,使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。固体剂型例如片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂可以用包衣和壳例如肠溶包衣和本领域中已知的其他包衣来制备。

[0321] 用于口服施用的液体剂型包括可药用乳液、溶液、悬液、糖浆和酏剂。除了活性化合物之外,所述液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂例如水或其他溶剂、增溶剂

和乳化剂,例如乙醇、迎春、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇的脂肪酸酯,或这些物质的混合物等。除了这些惰性稀释剂之外,所述组合物也可以包括其他试剂例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂或增香剂。

[0322] 本公开的药物组合物中所述活性成分、可药用赋形剂和/或任何另外的成分的相对量将随着被治疗受试者的身份、大小和/或状况而变,并且还取决于所述组合物将被施用的途径。例如,所述组合物可以包含0.1%至100%(w/w)之间的活性成分。

[0323] 获得有效量所需的化合物的准确量将随着受试者而变,取决于例如受试者的物种、年龄和总体状况、副作用或障碍的严重性、特别化合物的身份、施用方式等。所述所需剂量可以每天三次、每天两次、每天一次、每两天、每三天、每周、每两周、每三周或每四周递送。在某些实施方式中,所述所需剂量可以使用多次施用(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14次或更多次施用)来递送。

[0324] 在某些实施方式中,用于每天一次或多次施用到70Kg的成年人类的化合物的有效量,可以每个单位剂型包含约0.001mg至约3,000mg(例如约0.001mg至约2,000mg、约0.001mg至约1,000mg、约0.001mg至约500mg、约0.001mg至约100mg、约0.001mg至约50mg、约0.001mg至约10mg、约0.01mg至约1,000mg、约0.1mg至约1,000mg、约1mg至约1,000mg、约10mg至约1,000mg、约100mg至约1,000mg、约1mg至约500mg、约5mg至约250mg)的化合物。

[0325] 在某些实施方式中,本文中描述的化合物可以以足以每天递送约0.001mg/Kg至约1,000mg/Kg(例如约0.01mg/Kg至约1,000mg/Kg、约0.1mg/Kg至约1,000mg/Kg、约1mg/Kg至约1,000mg/Kg、约0.001mg/Kg至约100mg/Kg、约0.001mg/Kg至约10mg/Kg、约0.001mg/Kg至约1mg/Kg、约0.1mg/Kg至约40mg/Kg、约0.5mg/Kg至约30mg/Kg、约0.01mg/Kg至约10mg/Kg、约0.1mg/Kg至约10mg/Kg或约1mg/Kg至约25mg/Kg)受试者体重的剂量水平,每天一次或多次施用,以获得所需治疗效果。

[0326] 在某些实施方式中,所述施用方案持续数天、数周、数月或数年。

[0327] 应该认识到,本文所述的剂量范围为所提供的药物组合物向成年人的施用提供了指导。将要施用到例如儿童或青少年的量可以由医学从业人员或本领域技术人员决定,并且可以低于或等于施用到成年人的量。

[0328] 还应该认识到,本文所描述的化合物或药物组合物可以与一种或多种另外的治疗活性药剂相组合施用。在某些实施方式中,本文中提供的化合物或药物组合物与在体内改善它的生物可利用性、减少和/或修改它的代谢、抑制它的排泄和/或修改它的分布的一种或多种另外的治疗活性药剂相组合施用。还应该认识到,所使用的疗法可能对相同障碍实现所需效果,和/或它可能实现不同效果。

[0329] 所述化合物或药物组合物可以在一种或多种另外的治疗活性药剂的同时、之前或之后施用。通常,每种药剂以为该药剂所确定的剂量和/或时间表施用。还应该认识到,在这种组合中利用的所述另外的治疗活性药剂可以在单一组合物中一起施用,或在不同组合物中分开施用。在方案中使用的特定组合将考虑所提供的化合物与所述其他治疗活性药剂的相容性和/或待实现的所需治疗效果。通常,预期在组合中使用的另外的治疗活性药剂以不超过它们被单个使用时的水平的水平使用。在某些实施方式中,所述在组合中使用的水平

将低于单个使用的水平。

[0330] 示例性的另外的治疗活性药剂包括但不限于小有机分子例如药物化合物例如在美国联邦法规(Code of Federal Regulations)(CFR)中所提供的被美国食品和药品监督管理局(U.S.Food and Drug Administration)(FDA)批准的化合物、肽、蛋白质、糖类、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成的多肽或蛋白质、连接到蛋白质的小分子、糖蛋白、甾类、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂类、激素、维生素和细胞。

[0331] 本文中公开的材料、组合物和组分可用于所公开的方法和组合物,可以与它们联合使用,可用于它们的制备,或者是它们的产物。应该理解,当这些材料的组合、子集、相互作用、组等被公开时,尽管这些化合物的每个各种不同的单个和集合组合和排列的具体指称可能未被明确公开,但每一者都在本文中被具体设想并描述了。例如,如果对一种方法进行了公开和讨论,并且讨论了可以对包括在所述方法中的大量分子做出的大量修改,则所述方法的每一种组合和排列以及可能的修改都被具体地设想,除非具体指明与此相反。同样地,它们的任何子集或组合也被具体设想并公开。这个概念适用于本公开的左右方面,包括但不限于使用本公开的化合物或组合物的方法中的步骤。因此,如果存在各种不同的可以执行的另外步骤,则应该理解每个这些另外步骤可以与本公开的方法的任何特定方法步骤或发步骤的组合一起执行,并且每个这些组合或组合的子集都被具体设想,并且应该被当作已被公开。

[0332] 本发明的某些化合物可以以特定几何或立体异构形式存在。本发明设想了落于本发明的范围之内的所有这些化合物,包括其顺式和反式异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、消旋混合物及其其他混合物。另外的不对称碳原子可能存在于取代基例如烷基中。所有这些异构体及其混合物都旨在被包括在本发明中。

[0333] 根据本发明,可以利用含有各种不同异构体比例中的任一者的异构体混合物。例如,当将仅仅两种异构体合并时,本发明设想了含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0的异构体比例的混合物。本领域普通技术人员将会容易地认识到,为更复杂的异构体混合物设想了类似的比例。

[0334] 如果例如需要本发明的化合物的特定对映异构体,它可以通过不对称合成或通过用手性辅助试剂衍生来制备,在后一者情况下将得到的非对映异构体混合物分离并将所述辅助基团切掉,以提供纯的所需对映异构体。或者,在所述分子含有碱性官能团例如氨基或酸性官能团例如羧基的情况下,与适合的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐,然后通过本领域中公知的分步结晶或层析方法将由此形成的非对映异构体拆分,然后回收所述纯的对映异构体。

[0335] 下面的实施例意在说明本发明的实践,并且不以任何方式进行限制。

实施例

[0336] 缩略语

[0337] 下面列出了某些缩略语:

[0338] 甲醇:MeOH

[0339] 二氯甲烷:DCM

[0340] 石油醚:PE

[0341] 乙酸乙酯:EtOAc

[0342] 三乙胺:TEA

[0343] 氢氧化钠:NaOH

[0344] 氮:N_2

[0345] 二苯基磷酰基叠氮化物:DPPA

[0346] 薄层层析:TLC

[0347] 高效液相色谱:HPLC

[0348] N,N-二异丙基乙基胺:DIPEA

[0349] N,N-二甲基甲酰胺:DMF

[0350] 4-甲基苯-1-磺酰氯:TsCl

[0351] 室温:RT

[0352] 小时:hrs

[0353] 制备HPLC的代表性方法:(流速和梯度可以改变)

[0354] 下文提供了用于制备HPLC的示例性方法。

[0355] 方法A:NH_4HCO_3:

[0356] (柱:XBrige Prep C18 5μm OBD 19*150mm,PN 186002979;流动相:CH_3CN水溶液(0.1%NH_4HCO_3)从20%至60%,流速:15mL/min)。

[0357] 方法B:

[0358] (柱:XBridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm,PN 186002979;流动相:CH_3CN水溶液(0.1%甲酸)从15%至40%,流速:15mL/min)。

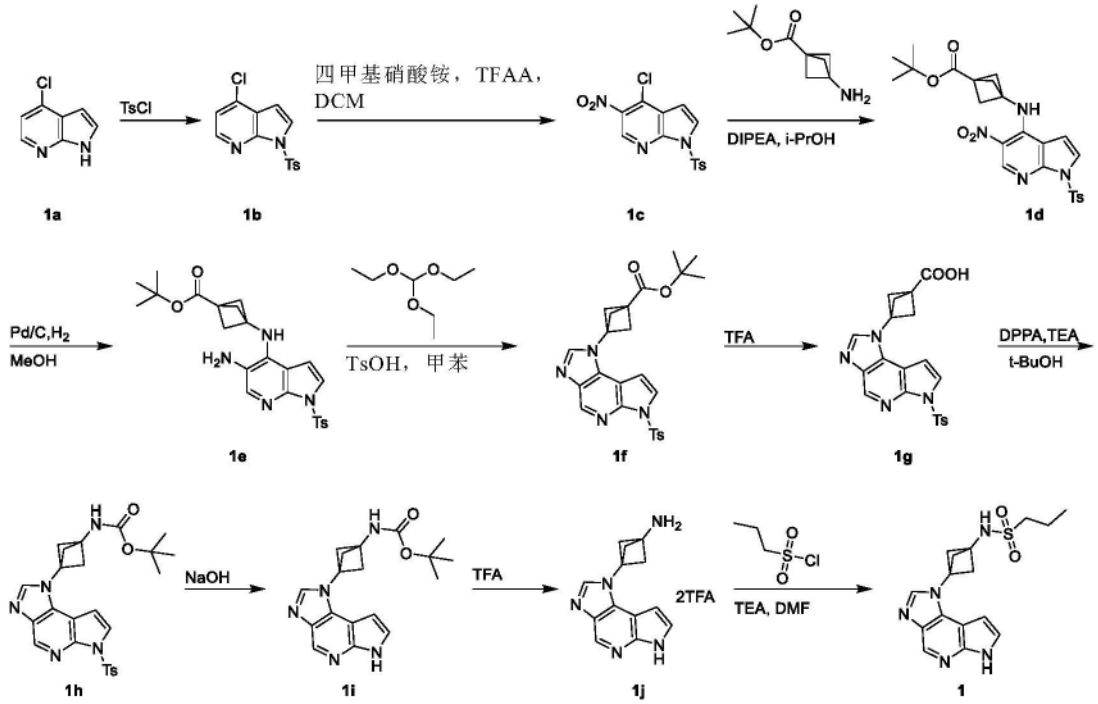
[0359] 分析HPLC的代表性方法

[0360] 方法1:分析在Agilent 1260系列HPLC-6120MS上进行。UHPLC长梯度等同于5%至95%乙腈水溶液(含有0.02%NH4OAc),运行时间为6.5分钟,流速为1.5mL/min。在40℃的温度下使用XBridge C18柱(5μm,4.6*50mm;PN 186003113)。

[0361] 方法2:分析在Agilent 1200系列HPLC-6120MS上进行。UHPLC长梯度等同于5%至95%乙腈水溶液(含有0.1%三氟乙酸),运行时间为6.5分钟,流速为1.5mL/min。在40℃的温度下使用XBridge C18柱(5μm,4.6*50mm;PN 186003113)。

[0362] 方法3:分析在Agilent 1260系列HPLC-6120MS上进行。UHPLC长梯度等同于5%至95%乙腈水溶液(含有0.02%NH4OAc),运行时间为6.5分钟,流速为2mL/min。在40℃的温度下使用Diamonsil Plus C18柱(5μm,4.6*30mm Cat#99436)。

[0363] 实施例1

[0364] 

[0365] 步骤1. 4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1b)

[0366] 将化合物1a(30g,0.2mol)和TsCl(45g,0.24mol)溶解在丙酮和水的混合物中(600mL,V:V＝5:1),然后在0℃下添加NaOH(11.8g,0.29mmol)。在RT搅拌1h后,将所述混合物浓缩至100mL溶剂,并用冰水冷却。将形成的固体过滤并干燥,得到作为白色固体的标题产物(52g,86％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(d,J＝5.6Hz,1H),8.05(d,J＝8.4Hz,2H),7.76(d,J＝4.0Hz,1H),7.27(d,J＝8.4Hz,2H),7.18(d,J＝5.2Hz,1H),6.69(d,J＝4.0Hz,1H),2.37(s,3H)。

[0367] 步骤2. 4-氯-5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1c)

[0368] 在0℃下向化合物1b(5.0g,16.3mmol)和75mL DCM的混合物分批添加四丁基硝酸铵(2.9g,21.3mmol),然后缓慢添加三氟乙酸酐(3.14mL,22.2mmol)。在RT搅拌16hrs后,在0℃下添加另一部分四丁基硝酸铵(0.58g,4.23mmol)和三氟乙酸酐(0.8mL,5.7mmol)。在升温至室温后,将所述反应混合物在RT搅拌4hrs。将反应混合物用DCM(150mL)稀释,用水洗涤(30mL X 2),然后浓缩至干。将残留物在MeOH中研磨,得到作为白色固体的标题产物(3.15g,55％产率)。LC-MS(方法2):t_R＝1.76min,m/z(M+H)$^+$＝351.8。

[0369] 步骤3. 3-((5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(1d)

[0370] 将化合物1c(500mg,1.42mmol)、3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(313mg,1.71mmol)和DIPEA(276mg,2.13mmol)溶解在异丙醇(5mL)中。将上述溶液在120℃搅拌2hrs。在冷却后,通过过滤收集所述形成的固体并干燥,得到作为棕色固体的标题产物(612mg,86％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.28(s,1H),9.11(s,1H),8.07(d,J＝8.0Hz,2H),7.64(d,J＝5.6Hz,1H),7.30(d,J＝8.0Hz,2H),6.96(d,J＝5.6Hz,1H),2.48(s,6H),2.40(s,3H),1.47(s,9H)。

[0371] 步骤4. 3-((5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(1e)

[0372] 将化合物1d(600mg,1.22mmol)溶解在MeOH(6mL)中,然后一次性添加Pd/C(48mg,10%wt)。将所述混合物在RT下加氢(1atm)16hrs。将所述混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物通过制备TLC进行纯化(PE:EtOAc=1:1),得到作为白色固体的标题产物(258mg,46%产率)。LC-MS(方法2):t_R=1.64min,m/z(M+H)$^+$=469.0。

[0373] 步骤5. 3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(1f)

[0374] 将化合物1e(258mg,0.55mmol)、原甲酸三乙酯(204mg,1.37mmol)和对甲苯磺酸(10mg,0.05mmol)溶解在甲苯(6mL)中。将所述混合物在120℃搅拌16hrs。在冷却后,将所述混合物浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=1:1),得到作为棕色固体的标题产物(191mg,73%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.91(s,1H),8.10(d,J=8.0Hz,2H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.27-7.25(m,2H),6.83(d,J=4.4Hz,1H),2.71(s,6H),2.35(s,3H),1.51(s,9H)。

[0375] 步骤6. 3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(1g)

[0376] 向化合物1f(191mg,0.40mmol)在DCM(2mL)中的溶液添加TFA(1mL)。在RT下搅拌16hrs后,将所述混合物浓缩至干,得到作为棕色固体的粗品标题产物(170mg,100%产率)。LC-MS(方法2):t_R=1.47min,m/z(M+H)$^+$=423.0。

[0377] 步骤7.(3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1h)

[0378] 在N_2下向化合物1g(153mg,0.36mmol)在叔丁醇(7.2mL)中的混合物添加DPPA(130mg,0.47mmol)和TEA(73mg,0.72mmol)。将所述混合物在RT下搅拌30分钟,然后升温至90℃并继续搅拌16hrs。在冷却后,将所述混合物浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=50:1),得到作为棕色固体的标题产物(160mg,89%产率)。LC-MS(方法2):t_R=1.71min,m/z(M+H)$^+$=494.0。

[0379] 步骤8.(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1i)

[0380] 向化合物1h(160mg,0.32mmol)在MeOH(3mL)和水(3mL)中的溶液添加NaOH(300mg,7.5mmol)。在RT下搅拌4hrs后,将所述混合物浓缩。将残留物用水(20mL)稀释并用EtOAc萃取(30mL*2)。将合并的有机层浓缩至干,并将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=20:1),得到作为白色固体的标题产物(60mg,55%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.99(s,1H),9.81(s,1H),7.80(s,1H),7.39(d,J=4.4Hz,1H),6.36(d,J=4.4Hz,1H),5.30(br s,1H),2.80(s,6H),1.50(s,9H)。

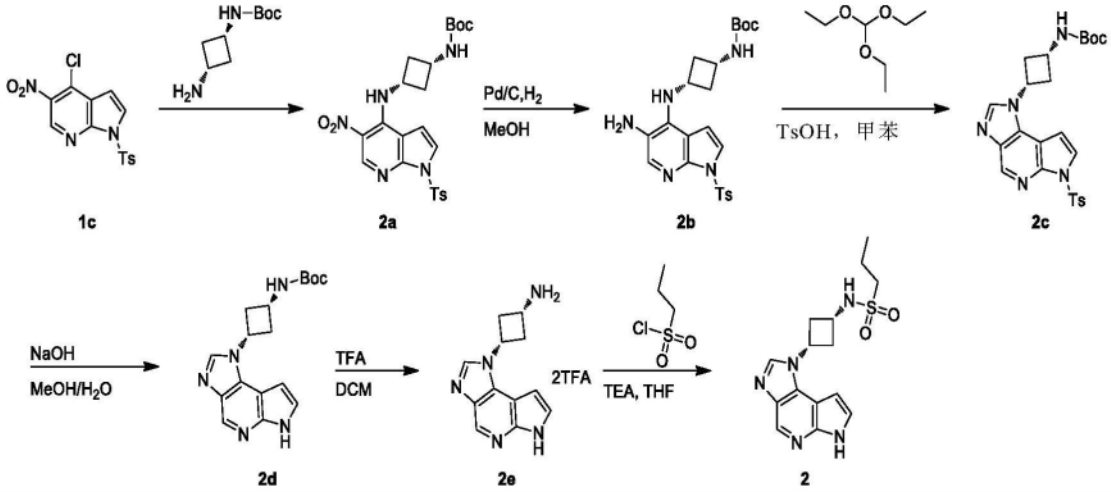
[0381] 步骤9. 3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺2,2,2-三氟乙酸盐(1j)

[0382] 向化合物1i(60mg,0.18mmol)在DCM(2mL)中的溶液添加TFA(0.5mL)。在RT下搅拌1小时后,将所述混合物浓缩至干,得到作为棕色固体的粗品标题产物(100mg,100%产率)。LC-MS(方法2):t_R=0.309min,m/z(M+H)$^+$=240.0。

[0383] 步骤10.N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺(1)

[0384] 在0℃下向化合物1j(40mg,0.16mmol)和TEA(51mg,50mmol)在DMF(1mL)中的溶液添加丙烷-1-磺酰氯(28mg,0.5mmol)。在RT下搅拌3hrs后,将所述混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc萃取(20mL*3)。将合并的有机层浓缩至干。将残留物通过制备HPLC(方法A)进行纯化,得到作为白色固体的标题产物(10mg,18%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.71min,m/z(M+H)$^+$=346.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.94(s,1H),8.59(d,J=1.6Hz,1H),8.40(s,1H),8.13(s,1H),7.51(s,1H),6.70(d,J=1.6Hz,1H),3.08(d,J=8.8Hz,2H),2.70(s,6H),1.74-1.72(m,2H),1.73(d,J=6.0Hz,3H)。

[0385] 实施例2

[0386] 

[0387] 步骤1.(顺-3-((5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(2a)

[0388] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用化合物1c(300mg,0.85mmol)和(顺-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(191mg,1.02mmol)作为起始材料,以89%的产率合成了化合物2a(380mg)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.09(s,1H),9.04(d,J=6.8Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,2H),7.60(d,J=4.4Hz,1H),7.30(d,J=8.4Hz,2H),6.75(d,J=4.4Hz,1H),4.73(br s,1H),4.07(br s,1H),3.04-2.92(m,2H),2.41(s,3H),2.03-1.94(m,2H),1.40(s,9H)。

[0389] 步骤2.(顺-3-((5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(2b)

[0390] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2a(380mg,0.76mmol)作为起始材料,以84%的产率合成了化合物2b(300mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.63min,m/z(M+H)$^+$=472.2

[0391] 步骤3.(顺-3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(2c)

[0392] 利用与实施例1的第五步相似的制备程序,使用化合物2b(300mg,0.64mmol)和三乙氧基甲烷(236mg,1.59mmol)作为起始材料,以85%的产率合成了化合物2c(260mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.90(s,1H),8.10(d,J=8.4Hz,2H),8.05(s,1H),7.80(d,J=4.0Hz,1H),7.25(d,J=8.4Hz,2H),6.77(d,J=4.0Hz,1H),4.73(br s,1H),4.73-4.69(m,1H),4.16-4.14(m,1H),3.18-3.12(m,2H),2.47-2.44(m,2H),2.34(s,3H),1.45(s,9H)。

[0393] 步骤4.(顺-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(2d)

[0394] 利用与实施例1的第八步相似的制备程序,使用化合物2c(260mg,0.54mmol)作为起始材料,以93%的产率合成了化合物2d(165mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.47min,m/z(M+H)$^+$=328.1。

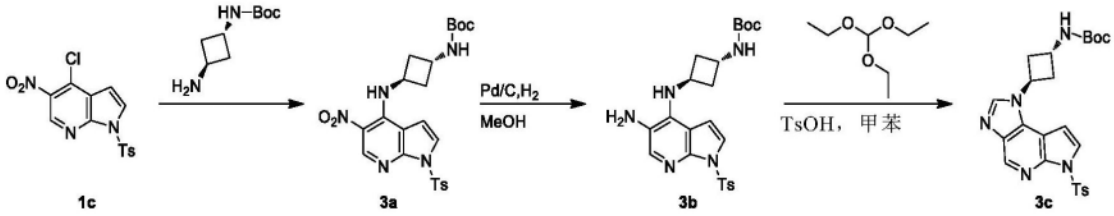
[0395] 步骤5.顺-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁胺2,2,2-三氟乙酸盐(2e)

[0396] 利用与实施例1的第九步相似的制备程序,使用化合物2d(165mg,0.50mmol)作为起始材料,以87%的产率合成了化合物2e(199mg粗品)。LC-MS(方法1):t_R=0.22min,m/z(M+H)$^+$=228.0。

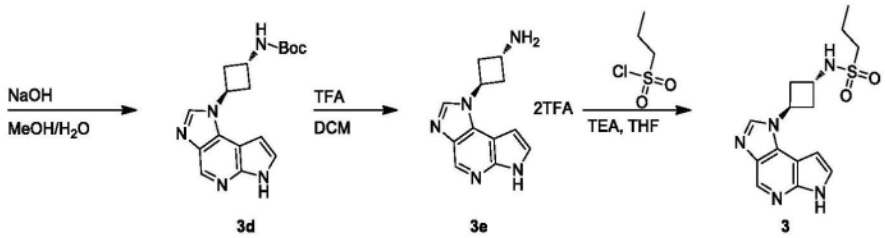
[0397] 步骤6.N-(顺-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)丙烷-1-磺酰胺2

[0398] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物2e(160mg粗品,0.35mmol)和丙烷-1-磺酰氯(60mg,0.42mmol)作为起始材料,以25%的产率合成了实施例2(28.8mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.84min,m/z(M+H)$^+$=334.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.85(s,1H),8.57(s,1H),8.35(s,1H),7.58(d,J=8.8Hz,1H),7.46(t,J=2.8Hz,1H),7.58(dd,J=3.6,2.0Hz,1H),4.95-4.90(m,1H),3.86-3.80(m,1H),3.10-3.24(m,2H),3.00-2.96(m,2H),2.54-2.47(m,2H),1.73-1.67(m,2H),0.99(t,J=7.2Hz,3H)。

[0399] 实施例3



[0400]



[0401] 步骤1.(反-3-((5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(3a)

[0402] 利用与实施例2的第一步相似的制备程序,使用化合物1c(500mg,1.42mmol)和(反-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(318mg,1.71mmol)作为起始材料,以89%的产率合成了化合物3a(0.64g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.16(d,J=5.2Hz,1H),9.11(s,1H),8.06(d,J=8.4Hz,2H),7.57(d,J=4.0Hz,1H),7.31(d,J=8.4Hz,2H),6.61(d,J=4.0Hz,1H),4.81(br s,1H),4.50(br s,1H),4.33(br s,1H),2.57-2.46(m,4H),2.40(s,3H),1.45(s,9H)。

[0403] 步骤2.(反-3-((5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(3b)

[0404] 利用与实施例2的第二步相似的制备程序,使用化合物3a(0.64g,1.28mmol)作为起始材料,以75%的产率合成了化合物3b(0.45g)。LC-MS(方法1):t_R=1.61min,m/z(M+H)$^+$=472.2。

[0405] 步骤3.(反-3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(3c)

[0406] 利用与实施例2的第三步相似的制备程序,使用化合物3b(0.45g,0.95mmol)和三乙氧基甲烷(432mg,2.91mmol)作为起始材料,以35%的产率合成了化合物3c(160mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.91(s,1H),8.11-8.07(m,3H),7.79(d,J=4.0Hz,1H),7.26-7.22(m,2H),6.70(d,J=4.0Hz,1H),5.21-5.14(m,1H),4.90(br s,1H),4.37(br s,1H),2.93-2.86(m,2H),2.79-2.73(m,2H),2.35(s,3H),1.46(s,9H)。

[0407] 步骤4.(反-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(3d)

[0408] 利用与实施例2的第四步相似的制备程序,使用化合物3c(160mg,0.33mmol)作为起始材料,以92%的产率合成了化合物3d(100mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.32min,m/z(M+H)$^+$=328.2。

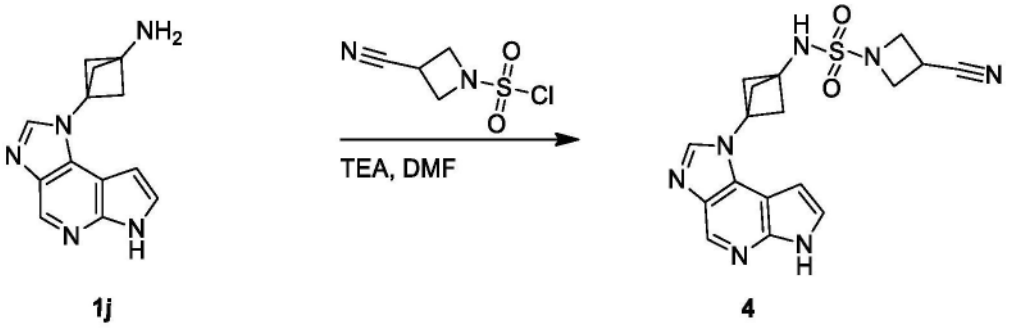
[0409] 步骤5.反-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁胺2,2,2-三氟乙酸盐3e

[0410] 利用与实施例2的第五步相似的制备程序,使用化合物3d(100mg,0.31mmol)作为起始材料,以43%的产率合成了化合物3e(60mg粗品)。所述粗品产物不需进一步纯化直接用于下一步骤。

[0411] 步骤6.N-(反-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)丙烷-1-磺酰胺(3)

[0412] 利用与实施例2的最后一步相似的制备程序,使用化合物3e(60mg,0.26mmol)和丙烷-1-磺酰氯(45mg,0.31mmol)作为起始材料,以34%的产率合成了实施例3(29.6mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.68min,m/z(M+H)$^+$=334.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),8.58(s,1H),8.51(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.46(t,J=2.8Hz,1H),6.72(dd,J=3.2,2.0Hz,1H),5.34-5.27(m,1H),4.10-4.05(m,1H),3.02-2.90(m,4H),2.73-2.66(m,2H),1.73-1.64(m,2H),0.98(t,J=7.2Hz,3H)。

[0413] 实施例4

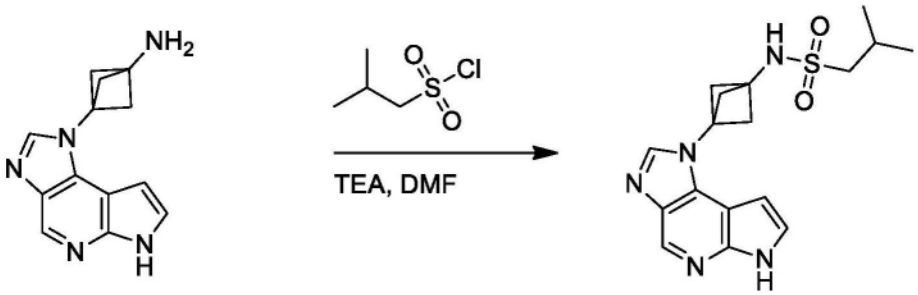
[0414] 

[0415] 3-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(4)

[0416] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和3-

氰基氮杂环丁烷-1-磺酰氯(45mg,0.25mmol)作为起始材料,以28%的产率合成了实施例4(22.6mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.01min,m/z(M+H)$^+$=384.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.92(s,1H),8.75(s,1H),8.59(s,1H),8.12(s,1H),7.50(t,J=2.8Hz,1H),6.68(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),4.07(t,J=8.4Hz,2H),3.94(t,J=6.0Hz,2H),3.81-3.77(m,1H),2.70(s,6H)。

[0417] 实施例5

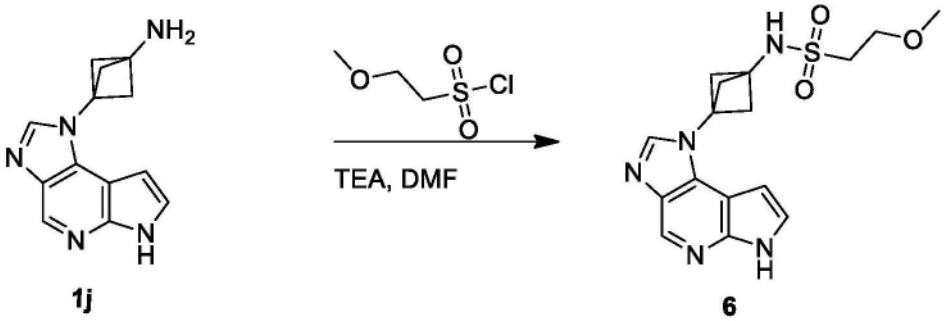
[0418] 

1j 5

[0419] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺(5)

[0420] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(43mg,0.18mmol)和2-甲基丙烷-1-磺酰氯(34mg,0.22mmol)作为起始材料,以11%的产率合成了实施例5(6.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.10min,m/z(M+H)$^+$=360.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.97(s,1H),8.62(s,1H),8.44(s,1H),8.16(s,1H),7.54(t,J=3.6Hz,1H),6.72(d,J=1.6Hz,1H),3.04(d,J=8.4Hz,2H),2.73(s,6H),2.22-2.13(m,1H),1.10(d,J=8.8Hz,6H)。

[0421] 实施例6

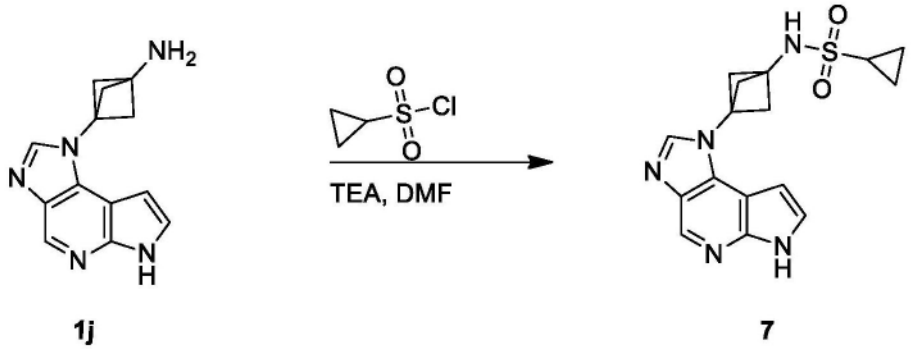
[0422] 

1j 6

[0423] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-甲氧基乙烷磺酰胺(6)

[0424] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(45mg,0.19mmol)和2-甲氧基乙烷磺酰氯(36mg,0.23mmol)作为起始材料,以31%的产率合成了实施例6(21.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.48min,m/z(M+H)$^+$=362.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),8.59(s,1H),8.42(s,1H),8.11(s,1H),7.50(t,J=2.8Hz,1H),6.69(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),3.72(t,J=6.4Hz,2H),3.38(t,J=6.4Hz,2H),3.37(s,3H),2.70(s,6H)。

[0425] 实施例7

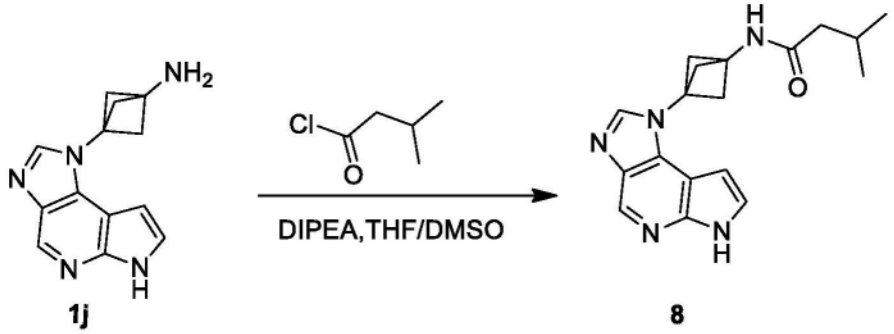
[0426] 

1j 7

[0427] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环丙烷磺酰胺(7)

[0428] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(43mg,0.18mmol)和环丙烷磺酰氯(30mg,0.21mmol)作为起始材料,以25%的产率合成了实施例7(15.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.02min,m/z(M+H)$^+$=344.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.92(s,1H),8.59(s,1H),8.38(s,1H),8.12(s,1H),7.50(t,J=2.8Hz,1H),6.69(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),2.71(s,6H),2.69-2.67(m,1H),1.05-1.00(m,4H)。

[0429] 实施例8

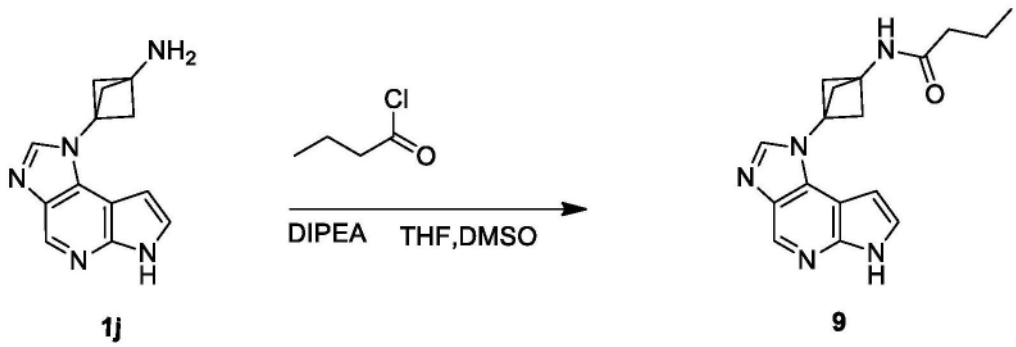
[0430] 

1j 8

[0431] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-甲基丁酰胺(8)

[0432] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和3-甲基丁酰氯(38mg,0.31mmol)作为起始材料,以26%的产率合成了实施例8(17.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.43min,m/z(M+H)$^+$=324.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),8.65(s,1H),8.59(s,1H),8.11(s,1H),7.49(t,J=3.2Hz,1H),6.69(dd,J=2.0,3.6Hz,1H),2.72(s,6H),2.00-1.99(m,3H),0.90(d,J=6.4Hz,6H)。

[0433] 实施例9

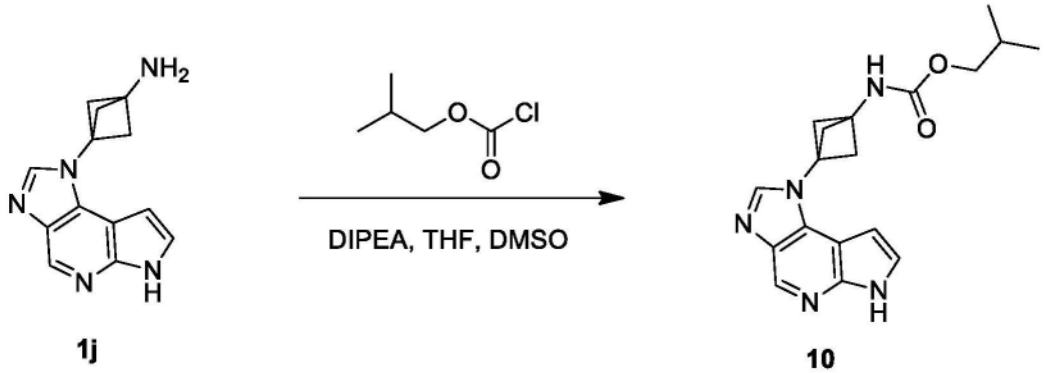
[0434] 

1j 9

[0435] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丁酰胺(9)

[0436] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和丁酰氯(53mg,0.32mmol)作为起始材料,以14%的产率合成了实施例9(12.4mg)。最终的化合物通过制备HPLC进行纯化(方法B)。LC-MS(方法1):t_R=3.06min,m/z(M+H)$^+$=310.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.28(s,1H),8.77(s,1H),8.69(s,1H),8.51(s,1H),7.63(s,1H),6.82(s,1H),2.75(s,6H),2.09(t,J=7.6Hz,2H),1.58-1.49(m,2H),0.87(t,J=7.2Hz,3H)。

[0437] 实施例10

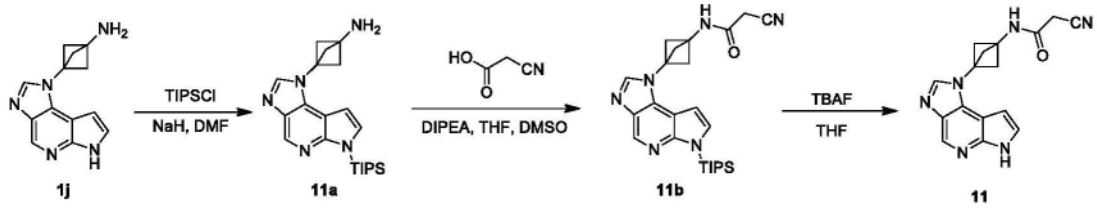
[0438] 

1j 10

[0439] (3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸异丁酯(10)

[0440] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和氯甲酸异丁酯(31mg,0.230mmol)作为起始材料,以3%的产率合成了实施例10(2.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.38min,m/z(M+H)$^+$=340.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.49(s,1H),8.03(s,1H),7.38(d,J=3.6Hz,1H),6.76(s,1H),3.77(s,2H),2.72(s,6H),1.91-1.78(m,1H),0.88(d,J=5.2Hz,6H)。

[0441] 实施例11

[0442] 

[0443] 步骤1. 3-(6-(三异丙基甲硅烷基)咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺(11a)

[0444] 在0℃下向化合物1j(200mg,0.84mmol)在DMF(2mL)中的溶液添加NaH(100mg,2.56mmol,60%,在矿物油中)。将所述混合物在0℃搅拌1h。在0℃下向所述反应混合物添加TIPSCl(240mg,1.28mmol)。在搅拌4hrs后,将所述混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(50mL)萃取。将分离的有机层浓缩,并将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为无色油状物的标题产物(150mg,45%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.94min,m/z(M+H)$^+$=396.2。

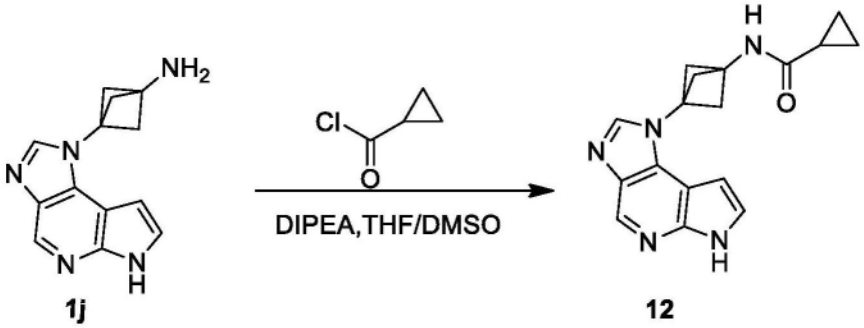
[0445] 步骤2. 2-氰基-N-(3-(6-(三异丙基甲硅烷基)咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(11b)

[0446] 在RT下向化合物11a(150mg,0.39mmol)、2-氰基乙酸(65mg,0.76mmol)在DMF(2mL)中的溶液添加HATU(433mg,1.14mmol)和DIPEA(147mg,1.14mmol)。将所述混合物在RT搅拌2h。将所述混合物浓缩,并将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为白色固体的标题化合物(150mg,83%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.87min,m/z(M+H)$^+$=463.2。

[0447] 步骤3. 2-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(11)

[0448] 在RT下向化合物11b(150mg,0.32mmol)在THF(4mL)中的溶液添加TBAF(0.49mL,0.49mmol)。将所述混合物在RT搅拌1h。将所述混合物浓缩,并将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为白色固体的标题产物(33mg,34%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.89min,m/z(M+H)$^+$=307.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),9.18(s,1H),8.59(s,1H),8.12(s,1H),7.50(t,J=2.8Hz,1H),6.69(dd,J=2.0,3.6Hz,1H),3.70(s,2H),2.75(s,6H)。

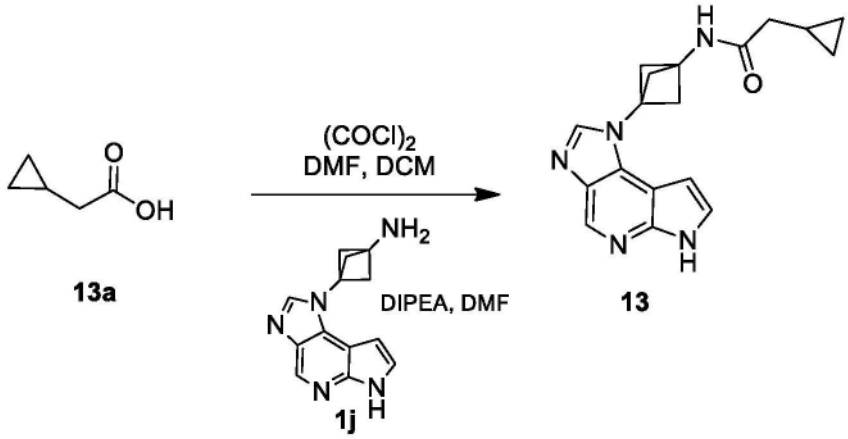
[0449] 实施例12

[0450] 

[0451] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环丙烷甲酰胺(12)

[0452] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和环丙烷羰基氯化物(33mg,0.31mmol)作为起始材料,以9%的产率合成了实施例12(6mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.23min,m/z(M+H)$^+$=308.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),8.97(s,1H),8.59(s,1H),8.12(s,1H),7.49(t,J=3.2Hz,1H),6.70(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),2.73(s,6H),1.58-1.54(m,1H),0.74-0.69(m,4H)。

[0453] 实施例13

[0454] 

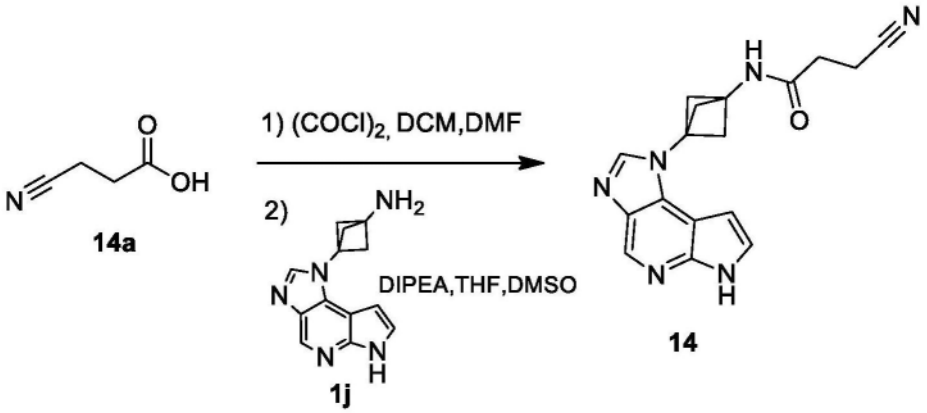
[0455] 2-环丙基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊

烷-1-基)乙酰胺(13)

[0456] 在0℃下向2-环丙基乙酸(200mg,2.0mmol)在DCM(2mL)中的溶液逐滴添加DMF(1滴)和草酰氯(508mg,4.0mmol)。将所述混合物在RT搅拌1h。将所述混合物在真空中浓缩,给出作为白色固体的2-环丙基乙酰氯(236mg,粗品)。

[0457] 在0℃下向化合物1j(50mg,0.21mmol)和DIPEA(270mg,2.1mmol)在DMF(1mL)中的溶液添加2-环丙基乙酰氯(37.2mg,0.315mmol)。将所述混合物在RT搅拌3hrs。将所述混合物通过制备HPLC进行纯化(方法B),给出作为白色固体的标题化合物(30mg,44%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.96min,m/z(M+H)$^+$=322.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.23(s,1H),8.74(s,1H),8.63(s,1H),8.45(s,1H),7.61(t,J=2.8Hz,1H),6.81(s,1H),2.76(s,6H),2.03(d,J=7.2Hz,2H),1.01-0.95(m,1H),0.48-0.44(m,2H),0.13(dd,J_1=5.2Hz,J_2=10.0Hz,2H)。

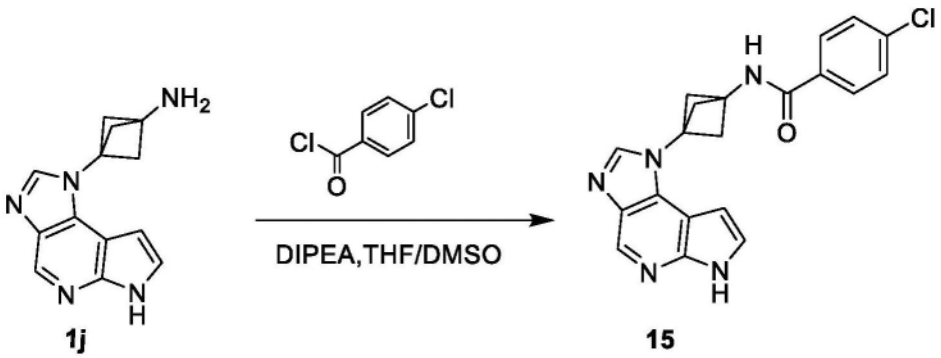
[0458] 实施例14

[0459] 

[0460] 3-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙酰胺(14)

[0461] 利用与实施例13相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和3-氰基丙酸(69mg,0.69mmol)作为起始材料,以13%的产率合成了实施例14(8.8mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.84min,m/z(M+H)$^+$=321.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.92(s,1H),8.93(s,1H),8.59(s,1H),8.13(s,1H),7.50(t,J=2.4Hz,1H),6.70(d,J=1.6Hz,1H),2.74(s,6H),2.66(t,J=7.2Hz,2H),2.44-2.39(m,2H)。

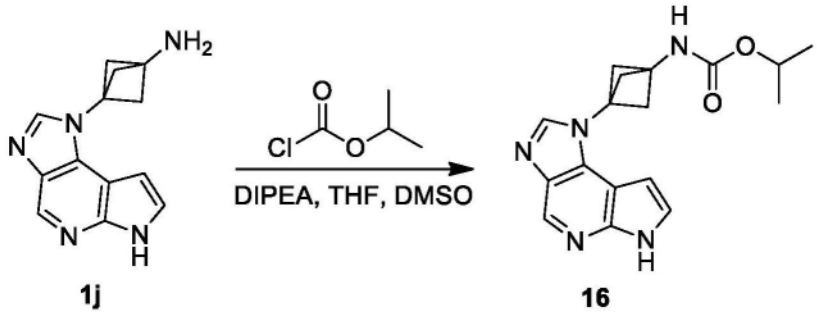
[0462] 实施例15

[0463] 

[0464] 4-氯-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺(15)

[0465] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和4-氯苯甲酰氯(54mg,0.31mmol)作为起始材料,以19%的产率合成了实施例15(15mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.48min,m/z(M+H)$^+$=378.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.92(s,1H),9.41(s,1H),8.60(s,1H),8.17(s,1H),7.93(d,J=8.4Hz,2H),7.58(d,J=8.4Hz,2H),7.51(t,J=3.2Hz,1H),6.73(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),2.84(s,6H)。

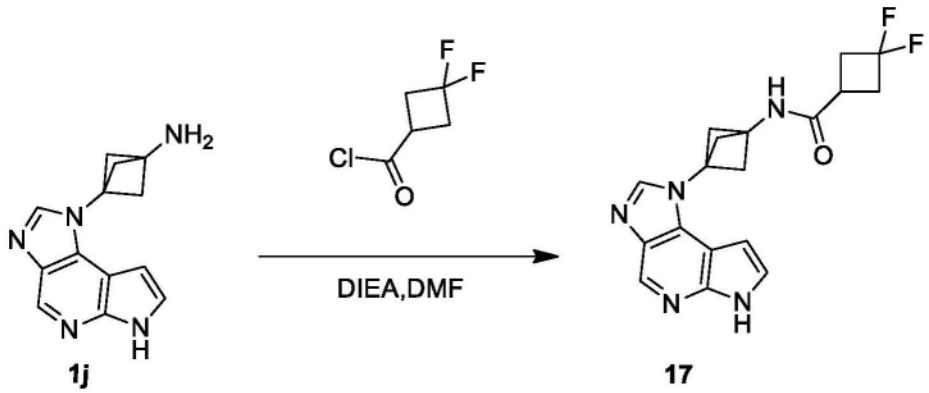
[0466] 实施例16

[0467] 

[0468] (3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸异丙酯(16)

[0469] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(55mg,0.23mmol)和氯甲酸异丙酯(0.23mL,1mol/L,0.23mmol)作为起始材料,以21%的产率合成了实施例16(15.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.79min,m/z(M+H)$^+$=326.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),8.58(s,1H),8.11(s,1H),8.07(br s,1H),7.49(t,J=3.2Hz,1H),6.68(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),4.83-4.77(m,1H),2.67(s,6H),1.21(d,J=5.6Hz,6H)。

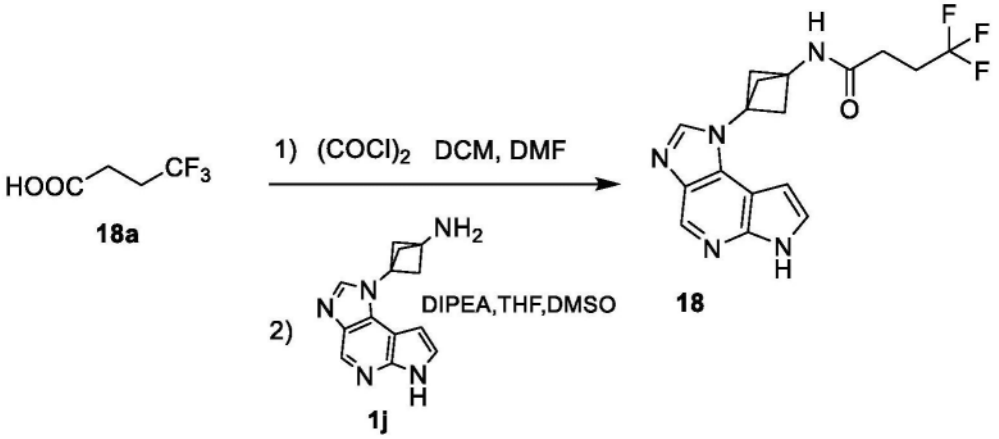
[0470] 实施例17

[0471] 

[0472] 3,3-二氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环丁烷甲酰胺(17)

[0473] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和3,3-二氟环丁烷羰基氯化物(49mg,0.32mmol)作为起始材料,以4%的产率合成了实施例17(3.7mg)。所述标题化合物通过制备HPLC进行纯化(方法B)。LC-MS(方法1):t_R=3.11min,m/z(M+H)$^+$=358.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),8.95(s,1H),8.59(s,1H),8.12(s,1H),7.49(t,J=2.8Hz,1H),6.70(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),2.89-2.87(m,1H),2.76-2.68(m,10H)。

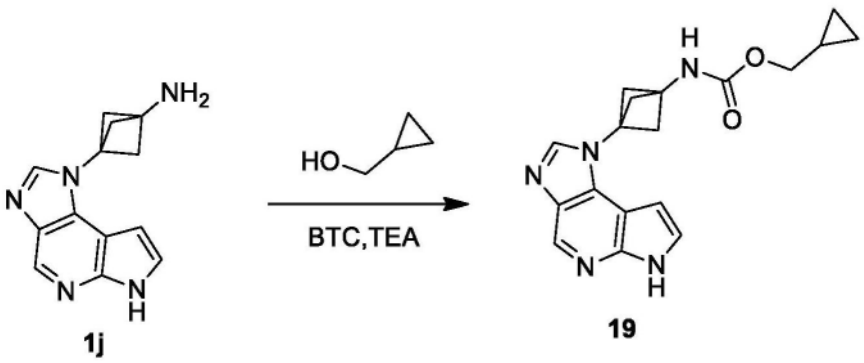
[0474] 实施例18

[0475] 

[0476] 4,4,4-三氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丁酰胺(18)

[0477] 利用与实施例13相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和4,4,4-三氟丁酸(60mg,0.42mmol)作为起始材料,以39%的产率合成了实施例18(29.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.82min,m/z(M+H)$^+$=364.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),8.91(s,1H),8.59(s,1H),8.12(s,1H),7.49(t,J=2.8Hz,1H),6.69(dd,J=2.0Hz,3.6Hz,1H),2.73(s,6H),2.57-2.52(m,2H),2.42-2.39(m,2H)。

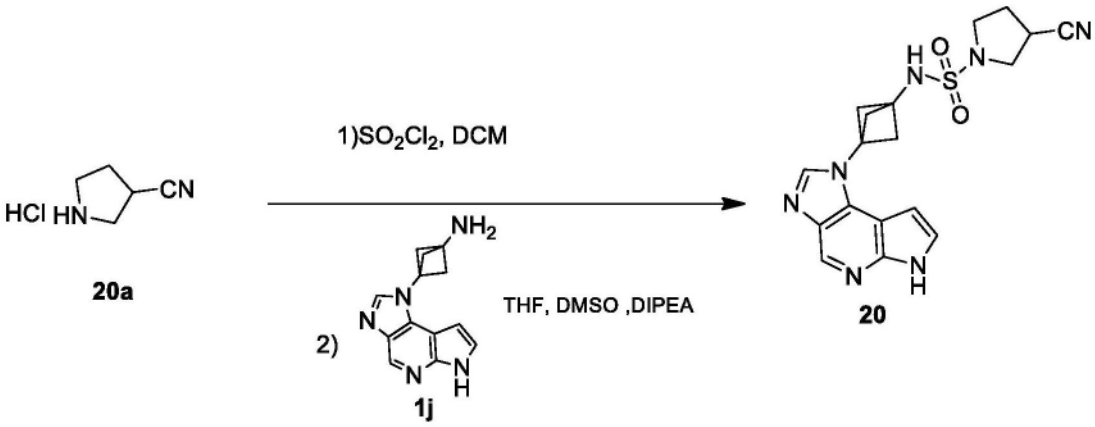
[0478] 实施例19

[0479] 

[0480] (3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸环丙基甲基酯(19)

[0481] 将环丙基甲醇(30mg,0.42mmol)和TEA(63mg,0.63mmol)溶解在THF(1mL)中。将得到的溶液冷却至-30℃,然后在相同温度下逐滴添加碳酸二(三氯甲基)酯(124mg,0.42mmol)在THF(1mL)中的溶液。将所述反应升温至RT并搅拌30mins。然后向上述反应混合物添加化合物1j(50mg,0.21mmol)和TEA(63mg,0.63mmol)在THF/DMSO(1mL/0.5mL)中的溶液。在RT下搅拌1h后,将所述混合物用DCM(10mL)稀释并用盐水(5mL)洗涤。将有机层分离并浓缩以给出残留物,将其通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为白色固体的标题产物(2.4mg,3%产率)。LC-MS(方法1):t_R=8.49min,m/z(M+H)$^+$=338.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.58(s,1H),8.12(s,1H),7.47(d,J=3.6Hz,1H),6.86(d,J=3.2Hz,1H),3.92(s,2H),2.81(s,6H),1.17-1.15(m,1H),0.59-0.57(m,2H),0.32-0.30(m,2H)。

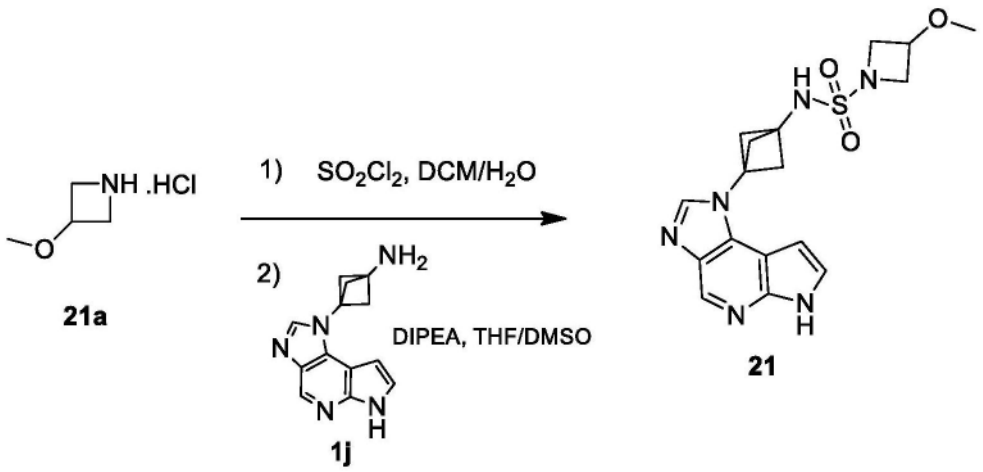
[0482] 实施例20

[0483] 

[0484] 3-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺(20)

[0485] 将化合物20a(100mg,0.76mmol)和TEA(267mg,2.64mmol)溶解在DCM(2mL)中,然后在-78℃下逐滴添加SO_2Cl_2(122mg,0.91mmol)在6.0mL DCM中的溶液。将所述混合物在-78℃搅拌30mins并升温至RT。向上述溶液添加HCl水溶液(1N,10mL)和盐水(10mL)。将分离的有机层在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干,得到棕色油状物。然后将它溶解在DCM(0.5mL)中。在RT下将得到的溶液添加到化合物1j(80mg,0.335mmol)和DIPEA(130mg,1.005mmol)在THF(2mL)和DMSO(0.4mL)中的混合物。将所述反应在室温搅拌18hrs。将所述混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc萃取(30mL*3)。将合并的有机层在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干以给出残留物,将其通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为黄色固体的标题产物(12mg,9%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.96min,m/z(M+H)$^+$=398.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.94(s,1H),8.63(s,1H),8.59(s,1H),8.12(s,1H),7.51-7.49(m,1H),6.68-6.67(m,1H),3.52-3.49(m,2H),3.44-3.41(m,1H),3.29-3.27(m,2H),2.71-2.68(m,6H),2.34-2.29(m,1H),2.22-2.16(m,1H)。

[0486] 实施例21

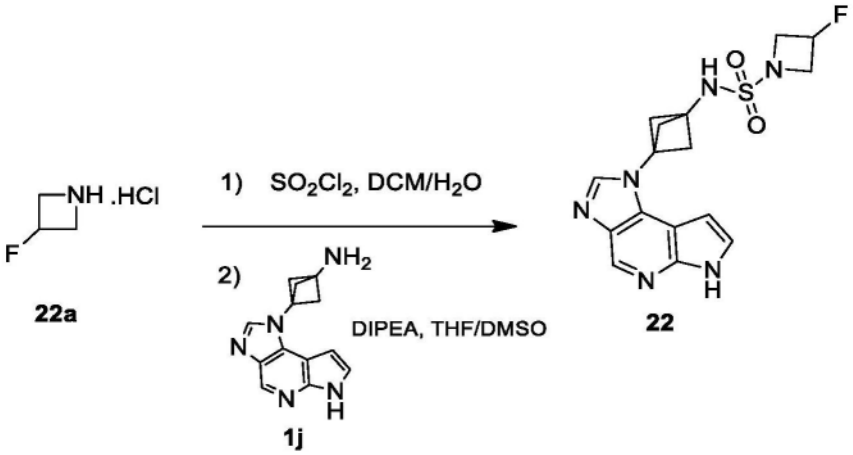
[0487] 

[0488] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-磺酰胺(21)

[0489] 利用与实施例20相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和化合物21a(150mg,1.21mmol)作为起始材料,以16%的产率合成了实施例21(13mg)。LC-MS(方法1):t_R

=2.87min,m/z(M+H)$^+$=389.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),8.60(s,1H),8.52(s,1H),8.13(s,1H),7.51(s,1H),6.67(s,1H),4.18(s,1H),3.95(d,J=6.4Hz,2H),3.66-2.65(m,2H),3.23(s,3H),2.69(s,6H)。

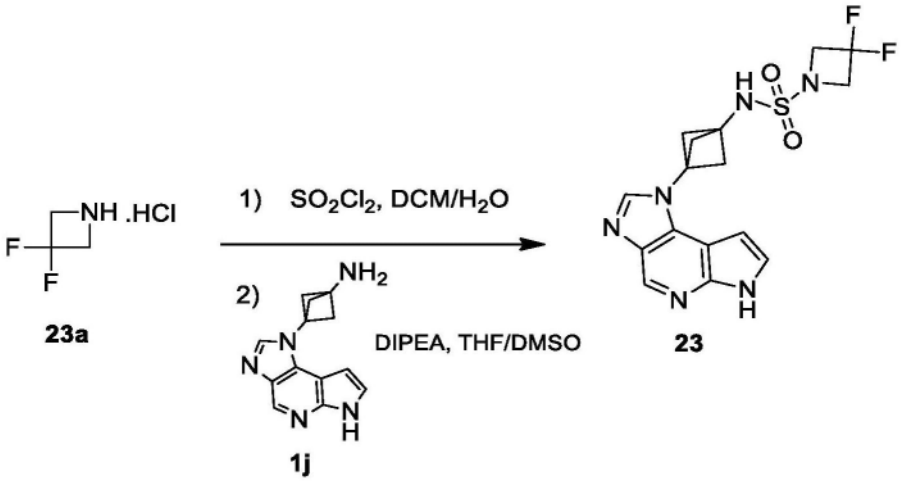
[0490] 实施例22

[0491] 

[0492] 3-氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(22)

[0493] 利用与实施例20相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和化合物22a(200mg,1.79mmol)作为起始材料,以16%的产率合成了实施例22(13mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.88min,m/z(M+H)$^+$=377.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.94(s,1H),8.69(s,1H),8.59(s,1H),8.13(s,1H),7.51(t,J=3.2Hz,1H),6.67(d,J=0.8Hz,1H),5.47-5.44(m,0.5H),5.32-5.30(m,0.5H),4.15-4.06(m,2H),3.93-3.84(m,2H),2.69(s,6H)。

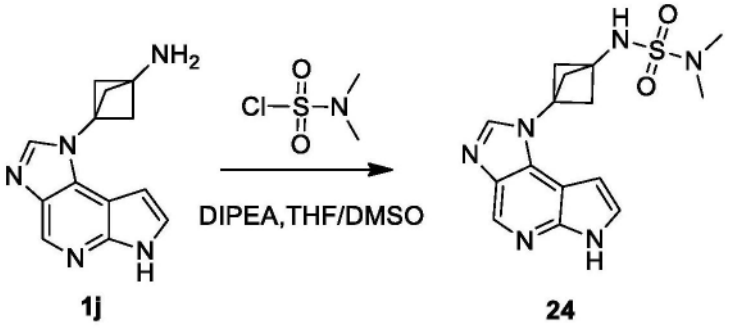
[0494] 实施例23

[0495] 

[0496] 3,3-二氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(23)

[0497] 利用与实施例20相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和化合物23a(200mg,1.54mmol)作为起始材料,以10%的产率合成了实施例23(8.0mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.15min,m/z(M+H)$^+$=395.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),8.93(s,1H),8.60(s,1H),8.13(s,1H),7.51(t,J=2.8Hz,1H),6.67(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),4.29(t,J=12.8Hz,4H),2.68(s,6H)。

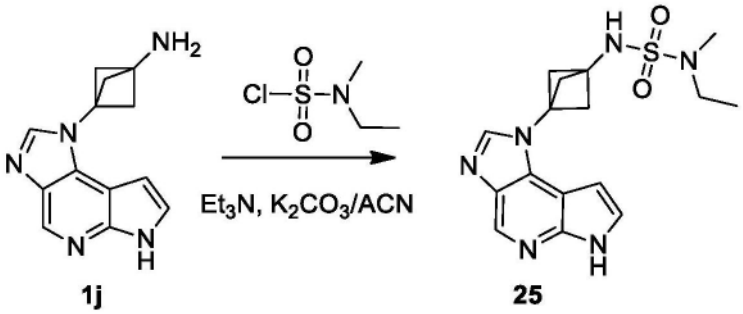
[0498] 实施例24

[0499] 

[0500] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-N'-二甲基-1-磺酰胺(24)

[0501] 在0℃下向化合物1j(60mg,0.25mmol)和DIPEA(130mg,1.00mmol)在THF(1.5mL)和DMSO(0.5mL)中的溶液逐滴添加二甲基氨基磺酰氯(36mg,0.25mmol)在0.5mL THF中的溶液。将所述混合物在25℃搅拌14hrs。将所述混合物用H_2O(15mL)稀释并用DCM萃取(20mL*2)。将合并的有机层浓缩,并将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为白色固体的标题产物(15mg,17%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.59min,m/z(M+H)$^+$=347.1。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.48(s,1H),8.02(s,1H),7.38(d,J=3.6Hz,1H),6.71(d,J=3.2Hz,1H),2.73(s,6H),2.68(s,6H)。

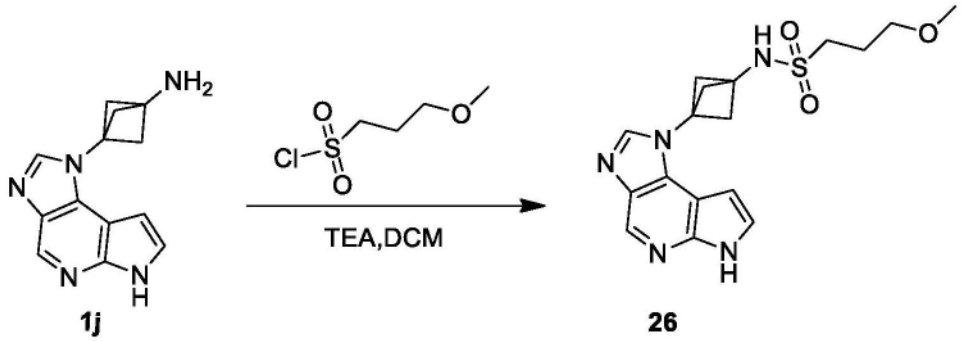
[0502] 实施例25

[0503] 

[0504] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-N'-甲基-N'-乙基-1-磺酰胺(25)

[0505] 在0℃下向由化合物1j(70mg,0.29mmol)、Et_3N(148mg,1.46mmol)、K_2CO_3(404mg,2.93mmol)和ACN(3mL)构成的混合物逐滴添加乙基(甲基)氨基磺酰氯(46.0mg,0.29mmol)在0.5mL ACN中的溶液。将所述混合物在30℃搅拌14hrs。将所述混合物用H_2O(20mL)稀释并用DCM萃取(40mL*2)。将合并的有机层浓缩至干,并将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为白色固体的标题产物(8.0mg,9%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.96min,m/z(M+H)$^+$=361.1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.48(s,1H),8.02(s,1H),7.38(d,J=3.6Hz,1H),6.71(d,J=3.6Hz,1H),3.17(q,J=7.2Hz,2H),2.75(s,3H),2.68(s,6H),1.14(t,J=7.2Hz,3H)。

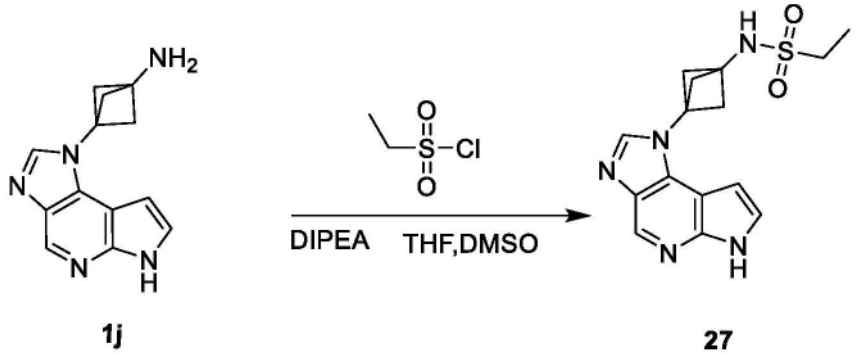
[0506] 实施例26

[0507] 

[0508] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-磺酰胺(26)

[0509] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(80mg,0.33mmol)和3-甲氧基丙烷-1-磺酰氯(58mg,0.33mmol)作为起始材料,以12%的产率合成了实施例26(15mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.11min,m/z(M+H)$^+$=376.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.92(s,1H),8.59(s,1H),8.11(s,1H),7.50(s,1H),6.69(s,1H),3.45(s,4H),3.09(s,3H),2.68(s,6H),1.93(s,2H)。

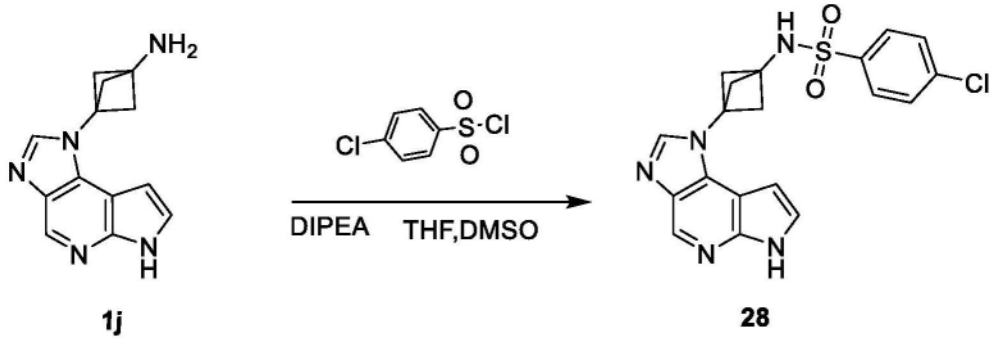
[0510] 实施例27

[0511] 

[0512] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙烷磺酰胺(27)

[0513] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和乙烷磺酰氯(35mg,0.27mmol)作为起始材料,以16%的产率合成了实施例27(11mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.36min,m/z(M+H)$^+$=332.1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.87(s,1H),8.68(s,1H),7.73(d,J=3.6Hz,1H),7.10(d,J=3.6Hz,1H),3.16(q,J=7.2Hz,2H),2.90(s,6H),1.41(t,J=7.2Hz,3H)。

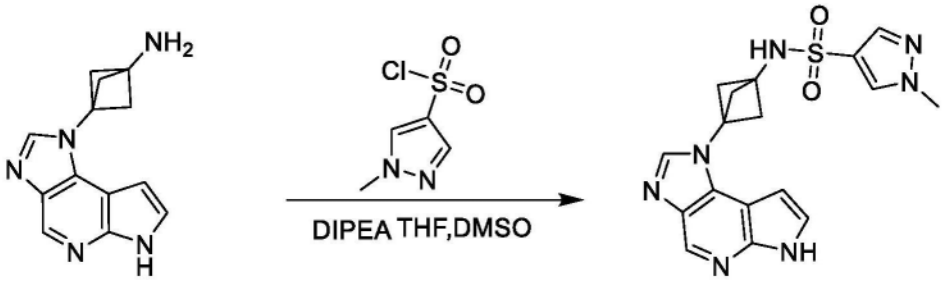
[0514] 实施例28

[0515] 

[0516] 4-氯-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯磺酰胺(28)

[0517] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和4-氯苯-1-磺酰氯(58mg,0.27mmol)作为起始材料,以14%的产率合成了实施例28(12.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.94min,m/z(M+H)$^+$=414.0。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(s,1H),7.94(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.36(d,J=3.6Hz,1H),6.57(d,J=3.6Hz,1H),2.52(s,6H)。

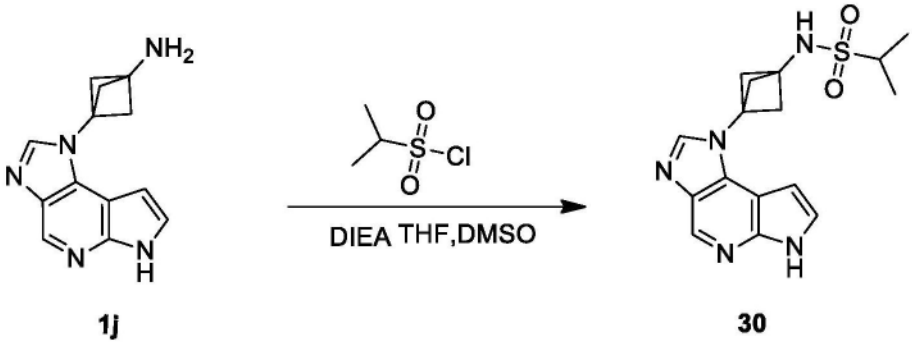
[0518] 实施例29

[0519] 

[0520] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺(29)

[0521] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯(49mg,0.27mmol)作为起始材料,以7%的产率合成了实施例29(5.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.41min,m/z(M+H)$^+$=384.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),8.72(s,1H),8.57(s,1H),8.34(s,1H),8.07(s,1H),7.81(s,1H),7.49(t,J=3.2Hz,1H),6.59-6.58(m,1H),3.91(s,3H),2.56(s,6H)。

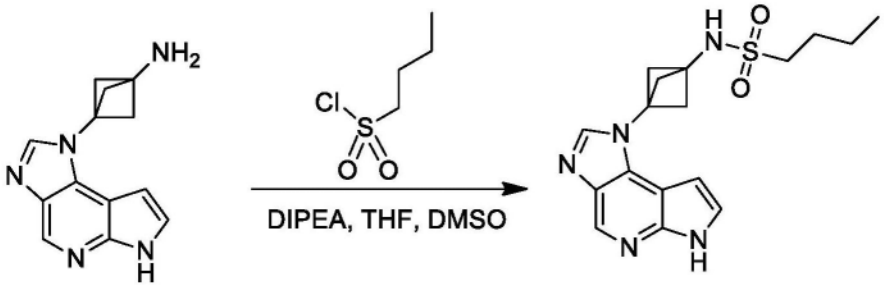
[0522] 实施例30

[0523] 

[0524] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-2-磺酰胺(30)

[0525] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和丙烷-2-磺酰氯(39mg,0.27mmol)作为起始材料,以5%的产率合成了实施例30(3.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.50min,m/z(M+H)$^+$=346.1。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.96(s,1H),8.62(s,1H),8.37(s,1H),8.14(s,1H),7.53(t,J=2.7Hz,1H),6.72(d,J=1.2Hz,1H),3.30-3.21(m,1H),2.72(s,6H),1.32(d,J=6.9Hz,6H)。

[0526] 实施例31

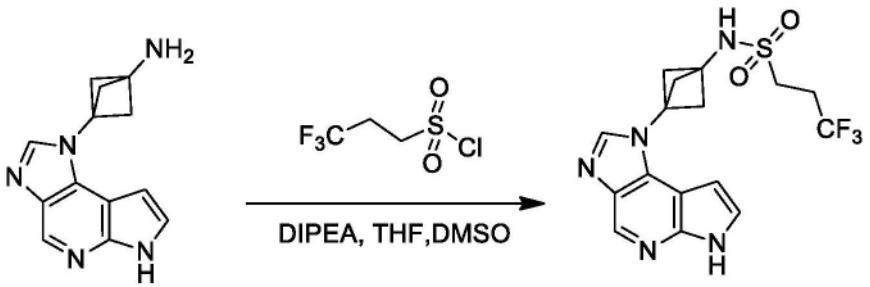
[0527] 

1j 31

[0528] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丁烷-1-磺酰胺(31)

[0529] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和丁烷-1-磺酰氯(66mg,0.42mmol)作为起始材料,以13%的产率合成了实施例31(10mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.13min,m/z(M+H)$^+$=360.1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.60(s,1H),8.15(s,1H),7.50(d,J=3.6Hz,1H),6.85(d,J=3.2Hz,1H),3.18-3.14(m,2H),2.84(s,6H),1.86-1.80(m,2H),1.58-1.52(m,2H),1.02(t,J=7.2Hz,3H)。

[0530] 实施例32

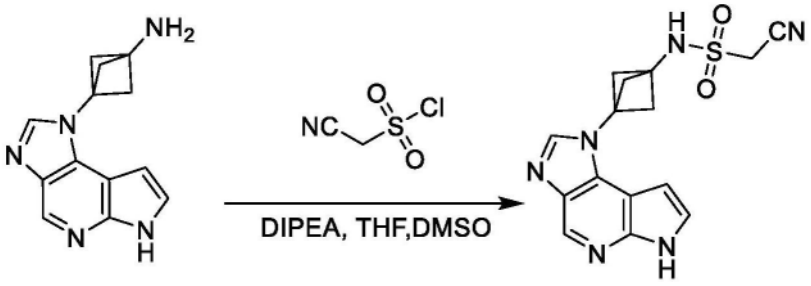
[0531] 

1j 32

[0532] 3,3,3-三氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺(32)

[0533] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯(62mg,0.32mmol)作为起始材料,以6%的产率合成了实施例32(4.7mg)。将所述最终化合物通过制备HPLC进行纯化(方法B),得到标题化合物。LC-MS(方法1):t_R=3.17min,m/z(M+H)$^+$=400.1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.67(s,1H),8.41(s,1H),7.55(d,J=3.6Hz,1H),6.92(d,J=3.6Hz,1H),3.31-3.27(m,2H),2.79(s,6H),2.67-2.61(m,2H).^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-67.55。

[0534] 实施例33

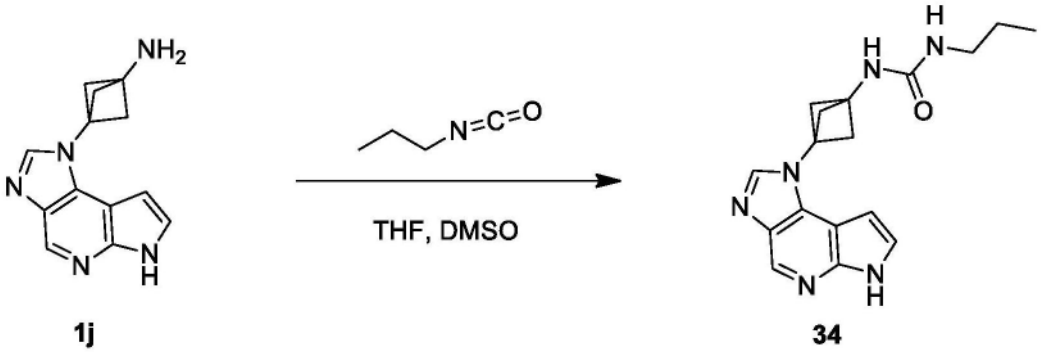
[0535] 

1j 33

[0536] 1-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲烷磺酰胺(33)

[0537] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和氰基甲烷磺酰氯(45mg,0.32mmol)作为起始材料,以6%的产率合成了实施例33(4.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.32min,m/z(M+H)$^+$=343.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.94(s,1H),8.59(s,1H),8.12(s,1H),7.50(t,J=2.8Hz,1H),6.75-6.74(m,1H),4.87(s,2H),2.75(s,6H)。

[0538] 实施例34

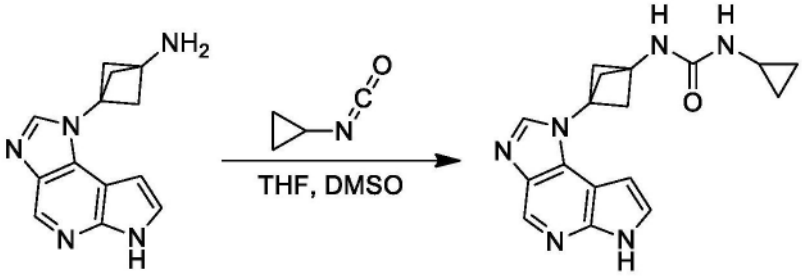
[0539] 

1j 34

[0540] 1-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-丙基脲(34)

[0541] 向由化合物1j(50mg,0.21mmol)、THF(0.6mL)和DMSO(0.2mL)构成的充分搅拌的溶液添加1-异氰酸基丙烷(36mg,0.42mmol)。将所述混合物在30℃搅拌3hrs。将所述混合物浓缩至干以给出残留物,将其通过制备HPLC进行纯化(方法A),给出作为浅黄色固体发热标题产物(27.3mg,40%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.80min,m/z(M+H)$^+$=325.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),8.58(s,1H),8.10(s,1H),7.48(t,J=2.8Hz,1H),6.75-6.70(m,2H),5.91(t,J=5.6Hz,1H),2.99-2.94(m,2H),2.66(s,6H),1.42-1.37(m,2H),0.85(t,J=7.2Hz,3H)。

[0542] 实施例35

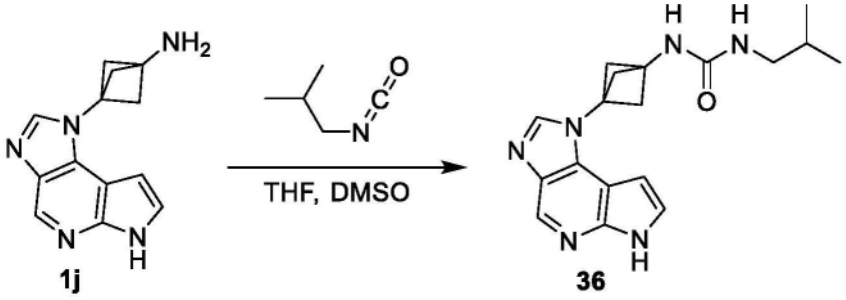
[0543] 

1j 35

[0544] 1-环丙基-3-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)脲(35)

[0545] 利用与实施例34相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和异氰酸基环丙烷(35mg,0.42mmol)作为起始材料,以44%的产率合成了实施例35(29.6mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.83min,m/z(M+H)$^+$=323.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),8.58(s,1H),8.10(s,1H),7.49(t,J=3.2Hz,1H),6.77(s,1H),6.71(dd,J=2.0Hz,3.6Hz,1H),6.21(d,J=2.4Hz,1H),2.67(s,6H),2.45-2.41(m,1H),0.60-0.56(m,2H),0.38-0.34(m,2H)。

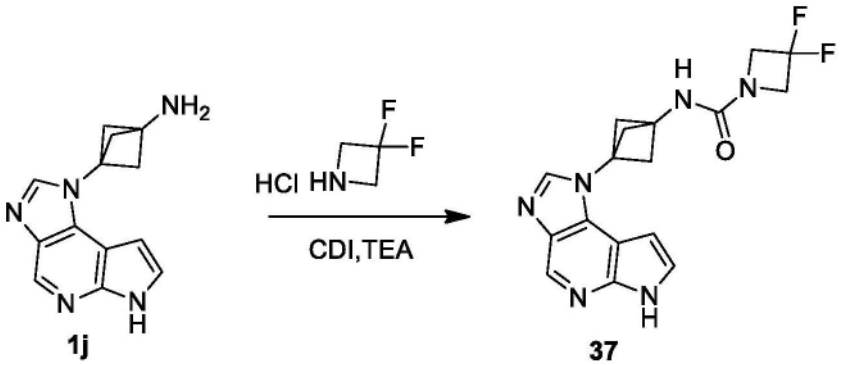
[0546] 实施例36

[0547] 

[0548] 1-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-异丁基脲(36)

[0549] 利用与实施例34相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和1-异氰酸基-2-甲基丙烷(41mg,0.42mmol)作为起始材料,以25%的产率合成了实施例36(17.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.23min,m/z(M+H)$^+$=339.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),8.58(s,1H),8.10(s,1H),7.48(t,J=3.2Hz,1H),6.73(s,1H),6.72(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),5.95(t,J=5.6Hz,1H),2.84(t,J=6.4Hz,2H),2.66(s,6H),1.67-1.61(m,1H),0.84(d,J=6.8Hz,6H)。

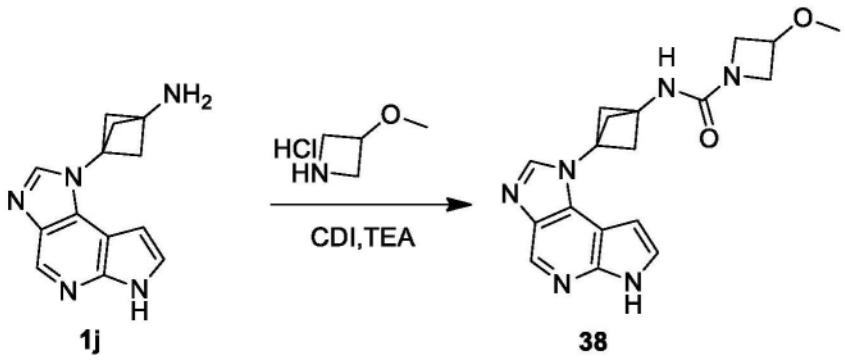
[0550] 实施例37

[0551] 

[0552] 3,3-二氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺(37)

[0553] 向由化合物1j(50mg,0.21mmol)、TEA(74mg,0.73mmol)、DCM(1.0mL)和DMSO(0.5mL)构成的充分搅拌的溶液一次性添加CDI(68mg,0.42mmol)。将所述混合物在RT搅拌2hrs。将得到的反应溶液添加到3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(95mg,0.73mmol)和TEA(84mg,0.84mmol)在DCM(1mL)中的溶液。将所述混合物在RT搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为白色固体的标题产物(11.1mg,15%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.79min,m/z(M+H)$^+$=359.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),8.59(s,1H),8.12(s,1H),7.75(s,1H),7.49(s,1H),6.67(s,1H),4.25(t,J=12.8Hz,4H),2.69(s,6H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-99.31。

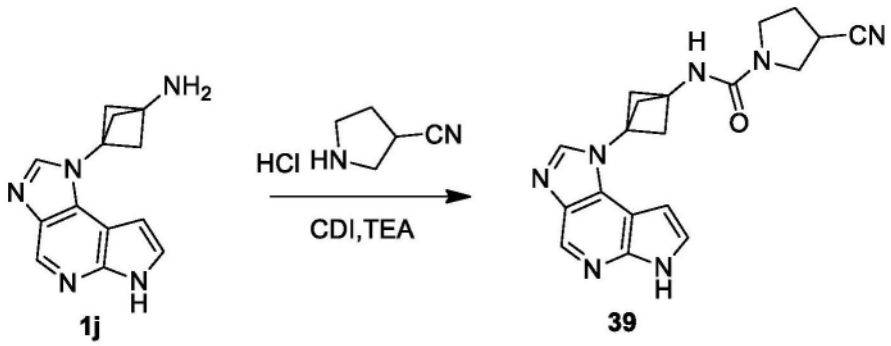
[0554] 实施例38

[0555] 

[0556] N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酰胺(38)

[0557] 利用与实施例37相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(90mg,0.73mmol)作为起始材料,以36%的产率合成了实施例38(26.6mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.77min,m/z(M+H)$^+$=353.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),8.58(s,1H),8.11(s,1H),7.49(s,1H),7.31(s,1H),6.67(d,J=2.0Hz,1H),4.14(br s,1H),4.01-3.98(m,2H),3.65-3.61(m,2H),3.20(s,3H),2.66(s,6H)。

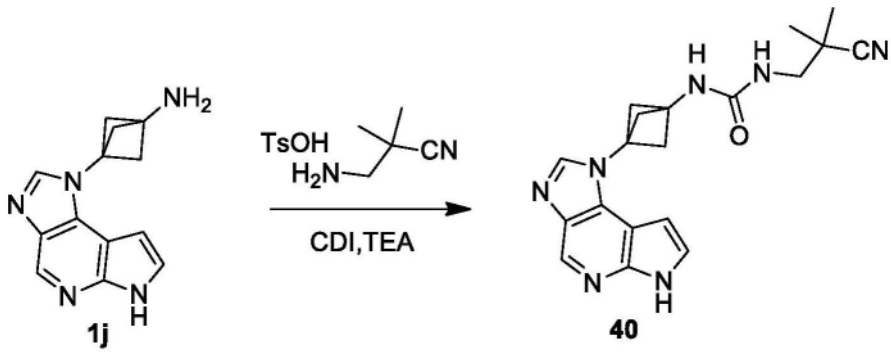
[0558] 实施例39

[0559] 

[0560] 3-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺(39)

[0561] 利用与实施例37相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和吡咯烷-3-甲腈盐酸盐(97mg,0.73mmol)作为起始材料,以16%的产率合成了实施例39(12mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.82min,m/z(M+H)$^+$=362.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),8.58(s,1H),8.12(s,1H),7.49(t,J=3.2Hz,1H),7.25(s,1H),6.68(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),3.60-3.56(m,1H),3.49-3.34(m,4H),2.69(s,6H),2.27-2.22(m,1H),2.16-2.11(m,1H)。

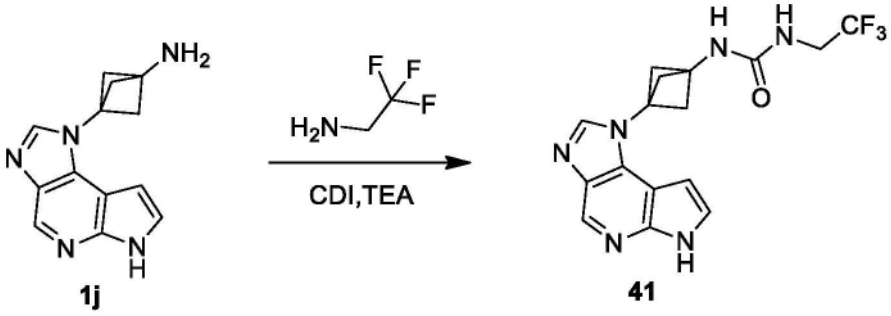
[0562] 实施例40

[0563] 

[0564] 1-(2-氰基-2-甲基丙基)-3-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)脲(40)

[0565] 利用与实施例37相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙腈4-甲基苯磺酸盐(198mg,0.73mmol)作为起始材料,以28%的产率合成了实施例40(21.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.26min,m/z(M+H)$^+$=364.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),8.58(s,1H),8.11(s,1H),7.49(s,1H),6.96(s,1H),6.72(s,1H),6.38-6.35(m,1H),3.22(d,J=6.4Hz,2H),2.68(s,6H),1.26(s,6H)。

[0566] 实施例41

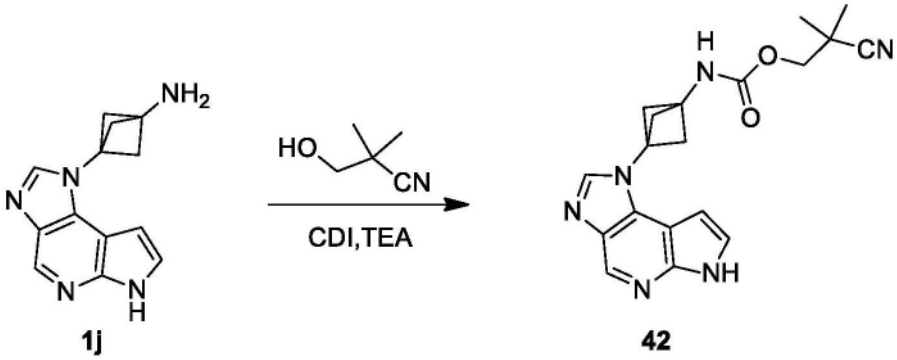
[0567] 

1j 41

[0568] 1-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲(41)

[0569] 利用与实施例37相似的制备程序,使用化合物1j(60mg,0.25mmol)和2,2,2-三氟乙胺(87mg,0.88mmol)作为起始材料,以21%的产率合成了实施例41(19.6mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.09min,m/z(M+H)$^+$=365.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),8.58(s,1H),8.10(s,1H),7.49(t,J=2.8Hz,1H),7.17(s,1H),6.71(dd,J=1.6,3.2Hz,1H),6.58(t,J=6.4Hz,1H),3.88-3.79(m,2H),2.68(t,J=8.0Hz,6H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-71.54。

[0570] 实施例42

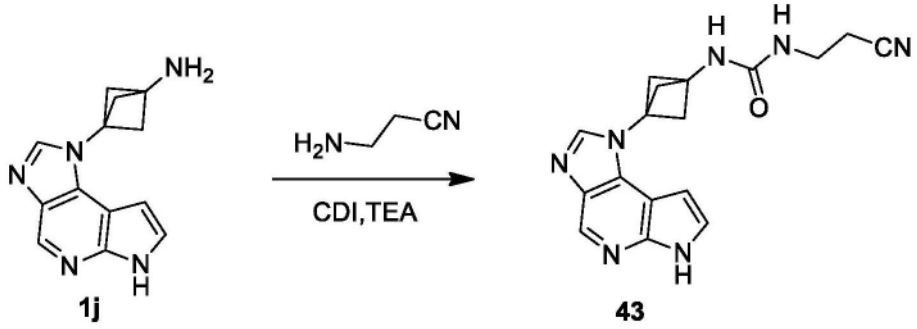
[0571] 

1j 42

[0572] 2-氰基-2-甲基丙基(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸酯(42)

[0573] 利用与实施例19相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和3-羟基-2,2-二甲基丙腈(50mg,0.73mmol)作为起始材料,以3%的产率合成了实施例42(2.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.23min,m/z(M+H)$^+$=365.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),8.59(s,1H),8.47(s,1H),8.12(s,1H),7.49(s,1H),6.69(s,1H),4.04(s,2H),2.71(s,6H),1.35(s,6H)。

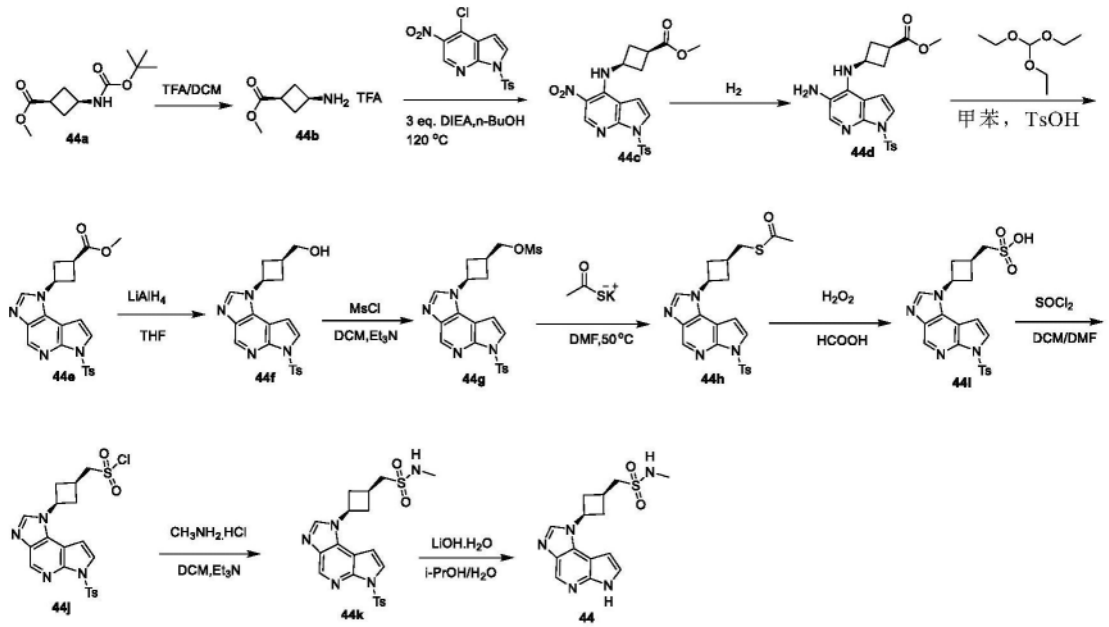
[0574] 实施例43

[0575] 

[0576] 1-(2-氰基乙基)-3-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)脲(43)

[0577] 利用与实施例37相似的制备程序,使用化合物1j(50mg,0.21mmol)和3-氨基丙腈(51mg,0.73mmol)作为起始材料,以18%的产率合成了实施例43(12.8mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.60min,m/z(M+H)$^+$=336.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.60(s,1H),8.13(s,1H),7.49(d,J=3.6Hz,1H),6.91(d,J=3.6Hz,1H),3.43(t,J=6.4Hz,2H),2.84(s,6H),2.68(t,J=6.8Hz,2H)。

[0578] 实施例44

[0579] 

[0580] 步骤1.顺-3-氨基环丁烷-1-甲酸甲酯TFA(44b)

[0581] 在0℃下向化合物44a(500mg,2.18mmol)在5mL DCM中的溶液添加TFA(2.5mL)。将所述溶液在0℃至5℃搅拌1.5hrs。将溶液浓缩,得到作为无色油状物的标题产物(530mg,100%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(br s,2H),3.62-3.59(m,4H),3.02-2.93(m,1H),2.46-2.39(m,2H),2.29-2.21(m,2H)。

[0582] 步骤2.顺-3-((5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁烷甲酸甲酯(44c)

[0583] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用4-氯-5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(765mg,2.18mmol)和化合物44b(530mg,2.18mmol)作为起始材料,以78%的产率合成了化合物44c(760mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90-8.87(m,2H),8.00

(d,J＝8.4Hz,2H),7.79(d,J＝4.4Hz,1H),7.44(d,J＝8.4Hz,2H),7.13(d,J＝4.0Hz,1H),4.59-4.53(m,1H),3.61(s,3H),3.04-2.97(m,1H),2.75-2.68(m,2H),2.36(s,3H),2.33-2.26(m,2H)。

[0584] 步骤3.顺-3-((5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)环丁烷甲酸甲酯(44d)

[0585] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物44c(750mg,1.69mmol)作为起始材料,以92％的产率合成了化合物44d(640mg)。LC-MS(方法3):t_R＝1.55min,m/z(M+H)$^+$＝415.1。

[0586] 步骤4.顺-3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁烷甲酸甲酯(44e)

[0587] 利用与实施例1的第五步相似的制备程序,使用合物44d(640mg,1.54mmol)和三乙氧基甲烷(571mg,3.86mmol)作为起始材料,以84％的产率合成了化合物44e(550mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),8.58(s,1H),8.01(d,J＝8.4Hz,2H),7.97(d,J＝4.4Hz,1H),7.40(d,J＝8.0Hz,2H),7.29(d,J＝3.6Hz,1H),5.22-5.17(m,1H),3.34(s,3H),3.19-3.12(m,1H),2.89-2.82(m,2H),2.74-2.66(m,2H),2.32(m,3H)。

[0588] 步骤5.(顺-3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)甲醇(44f)

[0589] 在0℃下向化合物44e(550mg,1.30mmol)在5mL无水THF中的溶液添加$LiAlH_4$(73.9mg,1.94mmol)。将所述混合物在RT搅拌1.5hrs。在冷却至0℃后,将所述反应混合物用0.1mL水、0.2mL 10％NaOH水溶液淬灭,然后添加0.3mL水。在所述混合物在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩,得到作为白色固体的粗品标题产物(450mg,88％产率)。LC-MS(方法3):t_R＝1.43min,m/z(M+H)$^+$＝397.1。

[0590] 步骤6.甲磺酸(顺-3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)甲基酯(44g)

[0591] 将化合物44f(450mg,1.13mmol)和Et_3N(344mg,3.40mmol)溶解在DCM(15mL)中,然后在0℃下添加MsCl(196mg,1.70mmol)。在RT下搅拌1小时后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(150mL)萃取。将有机层分离,用盐水(40mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干,得到作为黄色固体的粗品标题化合物(539mg,100％产率)。LC-MS(方法3):t_R＝1.35min,m/z(M+H)$^+$＝475.1。

[0592] 步骤7.硫代乙酸S-((顺-3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)甲基)酯(44h)

[0593] 将化合物44g(535mg,1.13mmol)和硫代乙酸钾(386mg,3.38mmol)在DMF(16mL)中混合,然后在50℃加热5hrs。将所述反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(150mL)萃取。将分离的有机层浓缩。将残留物通过反相层析进行纯化(ACN在水中,从5-95％),得到作为黄色固体的粗品标题化合物(338mg,66％产率)。LC-MS(方法3):t_R＝1.53min,m/z(M+H)$^+$＝455.1。

[0594] 步骤8.(顺-3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)甲磺酸(44i)

[0595] 向化合物44h(330mg,0.73mmol)在甲酸(4mL)中的搅拌的悬液逐滴添加过氧化氢

水溶液(0.55mL,30%)。将所述反应混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物浓缩,得到作为白色固体的标题化合物(334mg,100%产率)。LC-MS(方法3):t_R=0.81min,m/z(M+H)$^+$=461.1。

[0596] 步骤9.(顺-3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)甲磺酰氯(44j)

[0597] 向化合物44i(330mg,0.73mmol)在DCM(50mL)和DMF(1.0mL)中的混合物添加亚硫酰氯(930mg,7.82mmol)。然后将所述反应混合物在50℃加热3小时。将混合物浓缩,以提供作为黄色固体的标题化合物(334mg,100%)。将少量反应溶液与MeOH混合用于分析。LC-MS(方法3):t_R=1.60min,m/z(M+H)$^+$=475.1。

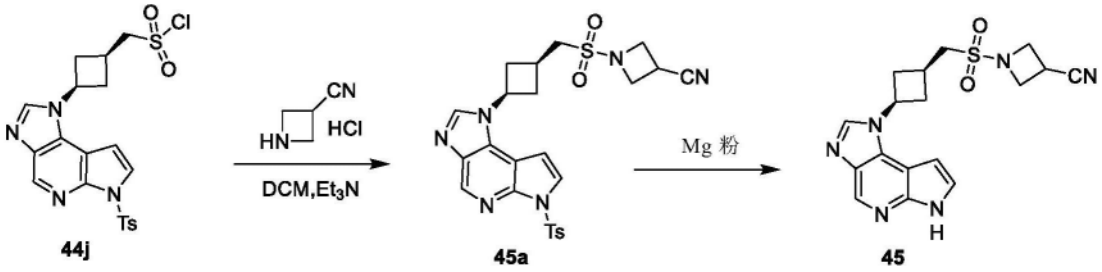
[0598] 步骤10.N-甲基-1-(顺-3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)甲磺酰胺(44k)

[0599] 在0℃下向由CH_3NH_2.HCl(34mg,0.50mmol)、TEA(127mg,1.25mmol)和DCM(2mL)构成的溶液添加化合物44j(200mg,0.42mmol)。将所述混合物在RT搅拌1.5hrs。将混合物用水(30mL)稀释并用DCM(40mL)萃取。将分离的有机层用水洗涤(30mL*2)并浓缩,得到作为白色固体的粗品标题产物(25mg,13%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.43min,m/z(M+H)$^+$=474.1。

[0600] 步骤11. 1-(顺-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)-N-甲基甲磺酰胺(44)

[0601] 将化合物44k(22mg,0.05mmol)和LiOH.H_2O(10mg,0.05mmol)溶解在i-PrOH和H_2O的混合物(2.5mL,V:V=4:1)中。将上述溶液在60℃搅拌24hrs。将所述反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(20mL)萃取。将分离的有机层浓缩并将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为白色固体的标题化合物(3.7mg,25%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.37min,m/z(M+H)$^+$=320.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.42(s,1H),7.46(d,J=3.6Hz,1H),6.88(d,J=3.6Hz,1H),5.26-4.86(m,1H),3.38-3.33(m,2H),3.09-3.02(m,2H),2.86-2.80(m,1H),2.76(s,3H),2.54-2.47(m,2H)。

[0602] 实施例45

[0603] 

[0604] 步骤1. 1-(((顺-3-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)甲基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(45a)

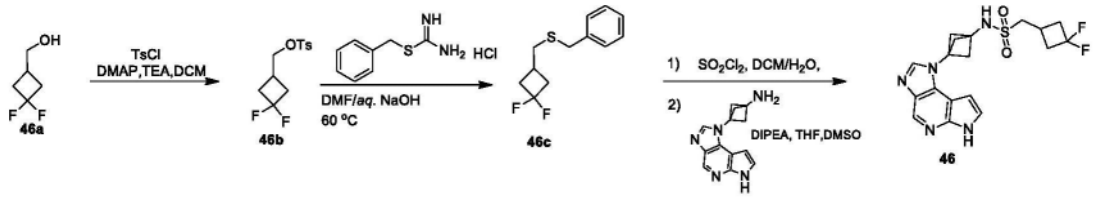
[0605] 利用与实施例44的第十步相似的制备程序,使用化合物44j(120mg,0.25mmol)和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐(32mg,0.26mmol)作为起始材料,以64%的产率合成了化合物45a(80mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.50min,m/z(M+H)$^+$=525.1。

[0606] 步骤2. 1-(((顺-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)甲基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(45)

[0607] 将化合物45a(40mg,0.08mmol)和Mg粉(73mg,3.05mmol)在MeOH(2mL)中的混合物

置于超声波水浴中1.5小时。将所述混合物过滤,并将滤液浓缩。将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为灰白色固体的标题产物(1.4mg,5%产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.04min,m/z(M+H)$^+$=371.1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.59(s,1H),8.42(s,1H),7.46(d,J=3.6Hz,1H),6.90(d,J=3.6Hz,1H),5.28-4.86(m,1H),4.29-4.24(m,2H),4.16-4.13(m,2H),3.75-3.69(m,1H),3.50-3.43(m,2H),3.07-3.01(m,2H),2.89-2.85(m,1H),2.56-2.48(m,2H)。

[0608] 实施例46

[0609] 

[0610] 步骤1. 4-甲基苯磺酸(3,3-二氟环丁基)甲基酯(46b)

[0611] 在0℃下向(3,3-二氟环丁基)甲醇(1g,8.19mmol)、DMAP(100mg,0.82mmol)和TEA(1.24g,12.29mmol)在DCM(10mL)中的混合物添加TsCl(889mg,9.83mmol),并允许升温至RT。在RT搅拌过夜后,将所述混合物用20mL DCM稀释,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,并在Na_2SO_4上干燥。将混合物过滤,并将滤液浓缩,得到作为黄色油状物的粗品标题化合物(1.89g粗品,79%产率)。

[0612] 步骤2.苯甲基((3,3-二氟环丁基)甲基)硫烷(46c)

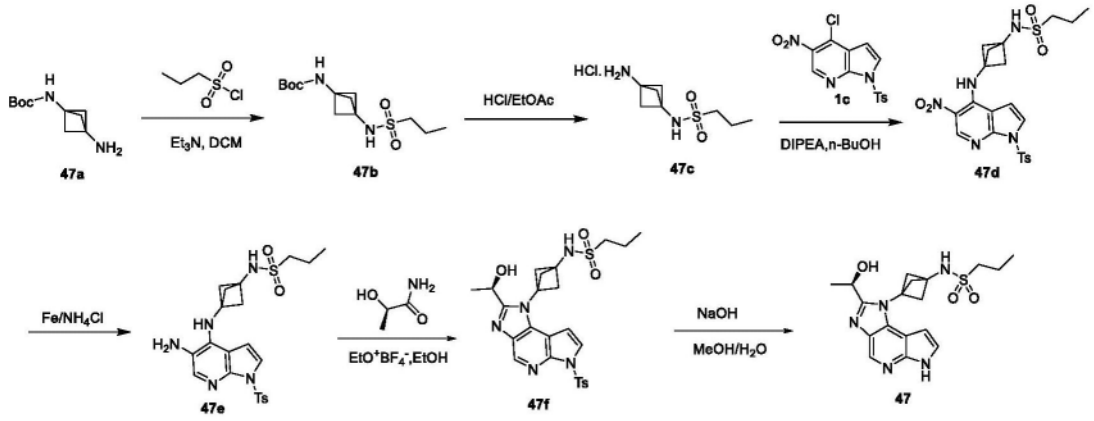
[0613] 向化合物46b(100mg,0.36mmol)和S-苯甲基异硫脲盐酸盐(88mg,0.43mmol)在DMF(0.5mL)中的混合物添加H_2O(0.5mL)中的NaOH(36mg,0.90mmol)。将混合物在60℃下搅拌过夜。将所述混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc萃取(30mL*3)。将合并的有机层在Na_2SO_4上干燥、过滤并浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(PE:EA=80:1),给出作为黄色油状物的粗品标题产物(82mg,99%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.28(m,5H),3.70(s,2H),2.71-2.60(m,2H),2.55(d,J=7.2Hz,2H),2.32-2.14(m,3H)。

[0614] 步骤3. 1-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲磺酰胺(46)

[0615] 在-5℃下向由化合物46c(82mg,0.36mmol)、DCM(1.5mL)和H_2O(0.4mL)构成的混合物添加SO_2Cl_2(418mg,3.09mmol)。将所述混合物在0℃搅拌30分钟。然后添加冰水(15mL),并将所述混合物用DCM萃取(20mL*2)。将合并的有机层在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩。将残留物溶解在THF(0.5mL)中,并在0℃下将所述溶液添加到1j(100mg,0.44mmol)和DIPEA(170mg,1.31mmol)在THF(1.5mL)和DMSO(1mL)中的混合物。将所述混合物在室温搅拌2小时。将混合物用H_2O(15mL)稀释,并用EtOAc萃取(20mL*2)。将合并的有机层浓缩。将残留物通过制备TLC(DCM:MeOH=25:1)和制备HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体的标题产物(14mg,8%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.98min,m/z(M+H)$^+$=408.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),8.60(s,1H),8.50(s,1H),8.12(s,1H),7.51(t,J=2.8Hz,1H),6.71(t,J=1.6Hz,1H),3.39-3.38(m,2H),2.82-2.75(m,2H),2.72(s,6H),2.62-2.53(m,3H)。

[0616] 实施例47

[0617]



[0618] 步骤1.(3-(丙基磺酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(47b)

[0619] 在0℃下向化合物47a(1.0g,5.04mmol)和Et_3N(1.5g,15.1mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液添加丙烷-1-磺酰氯(1.0g,7.56mmol)。在RT搅拌3hrs后,将所述混合物用水(100mL)稀释并用DCM萃取(100mL*2)。将合并的有机相用盐水洗涤(100mL*2),在Na_2SO_4上干燥并浓缩。将滤液浓缩,得到作为白色固体的标题化合物(1.45g,97%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.00(s,1H),7.55(s,1H),2.94-2.90(m,2H),2.05(s,6H),1.69-1.59(m,2H),1.37(s,9H)1.03-0.91(m,3H)。

[0620] 步骤2.N-(3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺(47c)

[0621] 在0℃下向化合物47b(1.45g,4.77mmol)在EtOAc(20mL)中的溶液添加EtOAc(2M,20mL)中的HCl(g)。将反应混合物在RT搅拌3小时。将所述混合物在真空中浓缩,给出作为白色固体的标题化合物(1.2g,粗品,产率~100%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.02(s,3H),8.25(s,1H),2.98-2.95(m,2H),2.13(s,6H),1.73-1.61(m,2H),1.03-0.96(m,3H)。

[0622] 步骤3.N-(3-((5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺(47d)

[0623] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用化合物47c(1.2g,4.99mmol)和化合物1c(1.6g,4.54mmol)作为起始材料,以100%的产率合成了化合物47d(2.4g)。LC-MS(方法3):t_R=1.68min,m/z(M+H)$^+$=520.1。

[0624] 步骤4.N-(3-((5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺(47e)

[0625] 在RT下向由47d(2.4g,4.62mmol)、NH_4Cl(1.2g,23.1mmole)、MeOH(900mL)和H_2O(300mL)构成的溶液添加Fe粉(905mg,16.2mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2hrs。在冷却至RT后,将混合物过滤,并将滤饼用MeOH(20mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩,得到作为棕色固体的标题化合物(2.2g,95.6%,粗品)。LC-MS(方法3):t_R=1.44min,m/z(M+H)$^+$=490.1。

[0626] 步骤5.(R)-N-(3-(2-(1-羟基乙基)-6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺(47f)

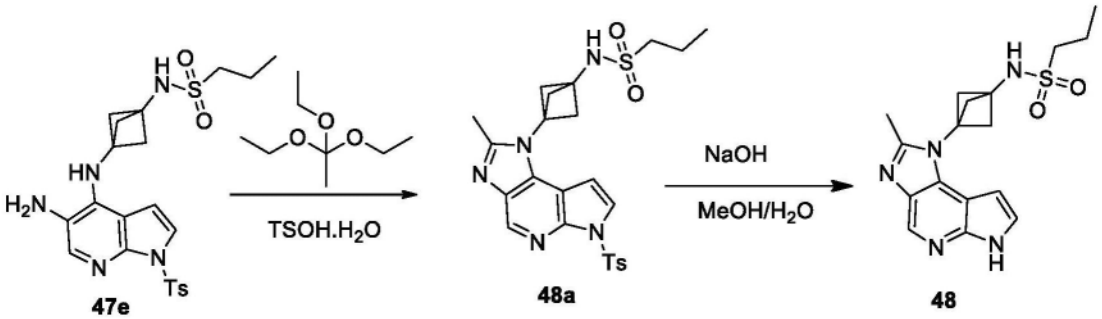
[0627] 将(R)-2-羟基丙酰胺(136mg,1.53mmol)和三乙基氧鎓四氟硼酸盐(291mg,1.53mmol)溶解在THF(5mL)中,并在N_2下将得到的混合物在RT搅拌30mins。然后向所述反应混合物添加EtOH(5mL)中的47e(150mg,0.31mmol)。将所述混合物在85℃搅拌2hrs。在冷却至RT后,将所述混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc萃取(100mL*2)。将合并的有机层浓缩,并将残留物通过制备TLC进行纯化(DCM:MeOH=10:1),得到作为棕色固体的所需化合物

(55mg,产率50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(s,1H),8.36(s,1H),8.00(s,1H),8.99(d,J=8.0Hz,2H),7.40(d,J=8.0Hz,2H),7.07(d,J=4.0Hz,1H),5.53(d,J=7.2Hz,1H),5.07-5.04(m,1H),3.09-3.05(m,2H),2.81(s,6H),2.32(s,3H),1.75-1.70(m,2H),1.61(d,J=6.0Hz,3H),1.02(t,J=7.2Hz,3H)。

[0628] 步骤6.(R)-N-(3-(2-(1-羟基乙基)咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺(47)

[0629] 向化合物47f(55mg,0.10mmol)在MeOH与H_2O的混合物(5.5mL,V:V=1:5)中的溶液一次性添加NaOH(12mg,0.30mmol)。在30℃下搅拌25小时后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM洗涤(20mL*2)。将分离的水性层浓缩至干,并将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为白色固体的标题化合物(10mg,16%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.98min,m/z(M+H)$^+$=390.2。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.58(s,1H),7.48(s,1H),6.88(s,1H),5.26(s,1H),3.13(s,2H),3.00(s,6H),1.89-1.88(m,2H),1.78(s,3H),1.12(s,3H)。

[0630] 实施例48

[0631] 

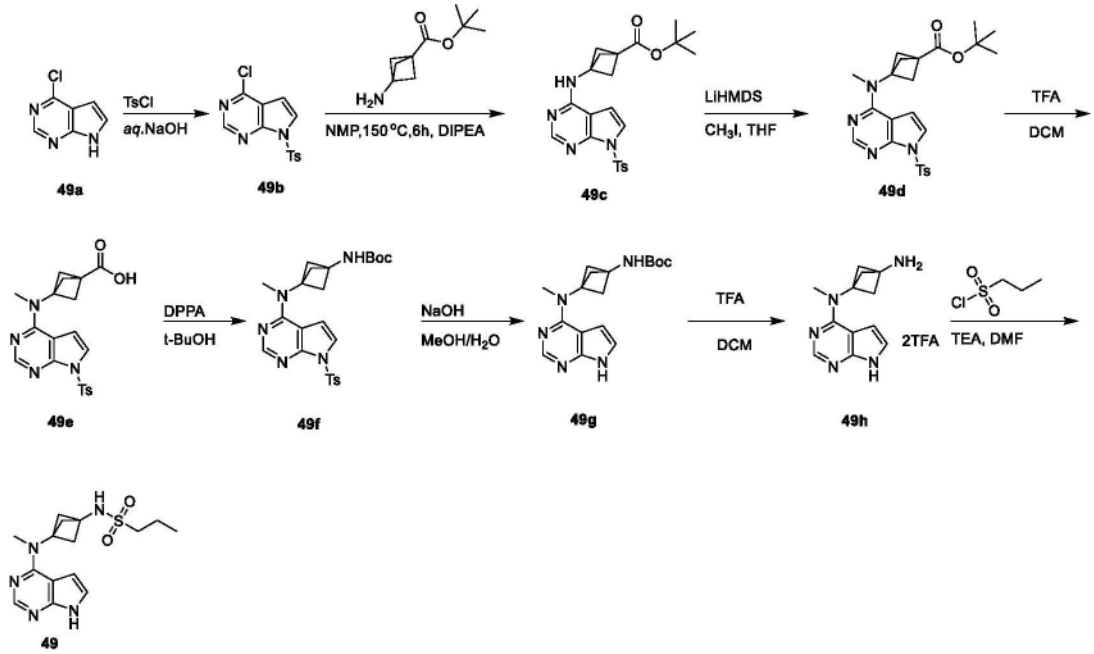
[0632] 步骤1.N-(3-(2-甲基-6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺(48a)

[0633] 利用与实施例1的第五步相似的制备程序,使用化合物47e(150mg,0.31mmol)和1,1,1三乙氧基乙烷(124mg,0.76mmol)作为起始材料,以57%的产率合成了化合物48a(89mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.52min,m/z(M+H)$^+$=514.1。

[0634] 步骤2.N-(3-(2-甲基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺(48)

[0635] 向化合物48a(85mg,0.17mmol)在MeOH和H_2O(3.3mL,V:V=1:10)中的溶液一次性添加NaOH(20mg,0.50mmol)。在30℃下搅拌20hrs后,将所述反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM洗涤(20mL*2)。将分离的水性层浓缩至干,并将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为白色固体的标题化合物(5mg,8%产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.22min,m/z(M+H)$^+$=360.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),7.37(d,J=3.6Hz,1H),6.73(d,J=3.2Hz,1H),3.05-3.01(m,2H),2.84(s,6H),2.62(s,3H),1.80-1.75(m,2H),1.01(t,J=7.6Hz,3H)。

[0636] 实施例49

[0637] 

[0638] 步骤1. 4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(49b)

[0639] 利用与化合物1的第一步相似的制备程序,使用49a(10g,65mmol)和TsCl(14.8g,78mmol)作为起始材料,以92%的产率合成了化合物49b(15g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.76(s,1H),8.09(d,J=8.4Hz,2H),7.77(d,J=4.0Hz,1H),7.32(d,J=8.4Hz,2H),6.70(d,J=4.0Hz,1H),2.40(s,3H)。

[0640] 步骤2. 3-((7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(49c)

[0641] 将化合物49b(294mg,0.95mmol)、3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(210mg,1.14mmol)和DIPEA(247mg,1.91mmol)溶解在NMP(1.5mL)中。将上述混合物在微波辐射下在160℃搅拌6hrs。在冷却后,将所述混合物用水(40mL)稀释并用EtOAc萃取(30mL X 2)。将合并的有机层浓缩至干,并将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=3:1),得到作为白色固体的标题产物(400mg,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(s,1H),8.04(d,J=8.4Hz,2H),7.46(d,J=4.0Hz,1H),7.27(d,J=8.4Hz,2H),6.36(d,J=4.0Hz,1H),5.34(s,1H),2.43(s,6H),2.37(s,3H),1.44(s,9H)。

[0642] 步骤3. 3-(甲基(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(49d)

[0643] 在-50℃下向49c(430mg,0.95mmol)在无水THF(6mL)中的溶液添加LiHMDS(2.8mL,2.8mmol,1M,在THF中)。在0℃搅拌30分钟后,向上述溶液添加CH_3I(268mg,1.89mmol)。将混合物在40℃搅拌1.5hrs。在冷却后,将所述反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(20mL)和水(20mL)淬灭。将混合物用EtOAc萃取(30mL X 2)。将合并的有机层浓缩至干,并将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=1:1),得到作为白色固体的标题产物(125mg,28%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,2H),7.45(d,J=4.0Hz,1H),7.27(d,J=8.4Hz,2H),6.63(d,J=4.0Hz,1H),3.25(s,3H),2.47.(s,6H),2.37(s,3H),1.46(s,9H)。

[0644] 步骤4. 3-(甲基(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环

[1.1.1]戊烷-1-甲酸(49e)

[0645] 利用与化合物1的第六步相似的制备程序,使用49d(175mg,0.37mmol)作为起始材料,以100%的产率合成了化合物49e(154mg)。LC-MS(方法2):t_R=1.62min,m/z(M+H)$^+$=412.9。

[0646] 步骤5.(3-(甲基(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(49f)

[0647] 利用与化合物1的第七步相似的制备程序,使用49e(154mg,0.37mmol)作为起始材料,以66%的产率合成了化合物49f(120mg)。LC-MS(方法2):t_R=1.85min,m/z(M+H)$^+$=484.2。

[0648] 步骤6.(3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(49g)

[0649] 利用与化合物1的第八步相似的制备程序,使用49f(120mg,0.25mmol)作为起始材料,以49%的产率合成了化合物49g(40mg)。LC-MS(方法2):t_R=1.50min,m/z(M+H)$^+$=330.2。

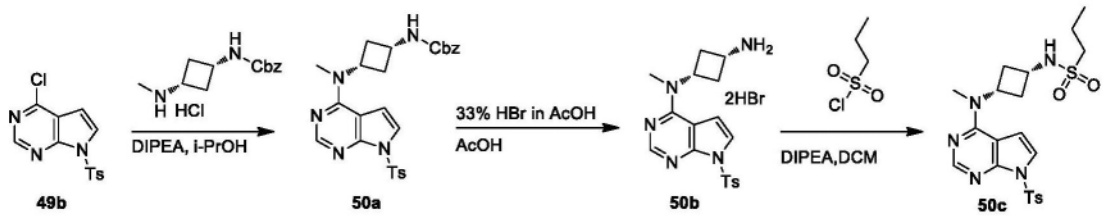
[0650] 步骤7.N^1-甲基-N^1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)双环[1.1.1]戊烷-1,3-二胺2,2,2-三氟乙酸盐(49h)

[0651] 利用与化合物1的第九步相似的制备程序,使用49g(40mg,0.12mmol)作为起始材料,以100%的产率合成了化合物49h(55mg粗品)。LC-MS(方法2):t_R=0.22min,m/z(M+H)$^+$=230.0。

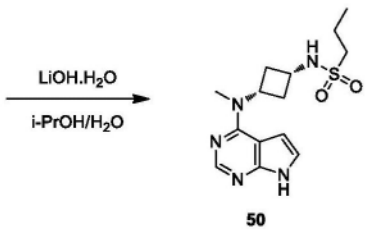
[0652] 步骤8.N-(3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺(49)

[0653] 利用与化合物1的最后一步相似的制备程序,使用49h(55mg粗品,0.12mmol)和丙烷-1-磺酰氯(21mg,0.15mmol)作为起始材料,以4%的产率合成了化合物49(1.8mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.72min,m/z(M+H)$^+$=336.1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.15(s,1H),7.07(d,J=3.6Hz,1H),6.62(d,J=3.6Hz,1H),3.40(s,3H),3.06-3.02(m,2H),2.53(s,6H),1.86-1.79(m,2H),1.09(t,J=7.6Hz,3H)。

[0654] 实施例50



[0655]



[0656] 步骤1.(顺-3-(甲基(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)

氨基甲酸苯甲基酯(50a)

[0657] 将49b(420mg,1.36mmol)、((顺)-3-(甲基氨基)环丁基)氨基甲酸苯甲基酯盐酸盐(350mg,1.50mmol)和DIPEA(614mg,4.76mmol)溶解在i-PrOH(7mL)中。将所述混合物在75℃搅拌7hrs。然后将所述混合物过滤。将滤饼用i-PrOH洗涤并干燥,得到作为白色固体的标题产物(580mg,88%产率)。LC-MS(方法2):t_R=1.79min,m/z(M+H)$^+$=506.2。

[0658] 步骤2.顺-N^1-甲基-N^1-(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)环丁烷-1,3-二胺氢溴酸盐(50b)

[0659] 将化合物50a(250mg,0.49mmol)溶解在HBr(7mL,33%,在CH_3COOH中)和CH_3COOH(2mL)中。将所述溶液在90℃搅拌0.5hr。将所述混合物浓缩至干,得到作为棕色固体的粗品标题产物(170mg粗品,65%产率)。LC-MS(方法2):t_R=1.34min,m/z(M+H)$^+$=372.1。步骤3.N-(顺-3-(甲基(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烷-1-磺酰胺(50c)

[0660] 在0℃下向50b(170mg粗品,0.46mmol)和DIPEA(614mg,4.76mmol)在DCM(8mL)中的混合物添加3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰氯(163mg,1.14mmol)。在RT下搅拌3hrs后,将所述混合物用水(70mL)稀释,并用DCM(50mL)萃取。将分离的有机层浓缩至干,得到作为棕色固体的粗品标题产物(218mg,100%产率)。LC-MS(方法2):t_R=1.58min,m/z(M+H)$^+$=478.1。

[0661] 步骤4.N-(顺-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烷-1-磺酰胺(50)

[0662] 将50c(215mg,0.45mmol)溶解在i-PrOH和H_2O(5.8mL,V:V=25:4)中,然后一次性添加$LiOH.H_2O$(95mg,2.25mmol)。将所述混合物在60℃下搅拌13hrs,用水(30mL)稀释,然后用EtOAc(50mL)萃取。将分离的有机层浓缩至干。将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为白色固体的标题产物(50.0mg,35%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.80min,m/z(M+H)$^+$=324.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.62(s,1H),8.10(s,1H),7.48(d,J=9.2Hz,1H),7.15-7.14(m,1H),6.63(d,J=1.2Hz,1H),4.92-4.88(m,1H),3.60-3.54(m,1H),3.25(s,3H),2.94(t,J=7.6Hz,2H),2.62-2.60(m,2H),2.26-2.19(m,2H),1.73-1.64(m,2H),0.98(t,J=7.6Hz,3H)。

[0663] 生物化学测定法

[0664] JAK通过微流体测定法,在反应缓冲液50mM HEPES,0.01%Brij35,10mM $MgCl_2$,2mM DTT中确定。FAM标记的肽底物的磷酸化在Caliper EZ Reader II(Perkin Elmer)上监测。用于每一批酶(Carna Biosciences)的测定法条件被优化,以获得肽底物的10%转化率。

[0665] 将测试化合物溶解在DMSO中至10mM的储用液浓度。将最高浓度为5μM的三倍连续稀释的化合物在环境温度下与JAK1、JAK2或TYK2预温浴10min。测定混合物的最终DMSO浓度为1%。在28℃下顺序添加FAM标记的肽底物(终浓度为3μM)和ATP(Km浓度或1mM),以起始激酶反应。所述反应通过添加50mM EDTA来终止。

[0666] 测试板中不含酶的孔被定义为100%抑制。并且不含化合物但含有等量DMSO的孔被定义为无抑制。抑制百分数通过下述公式来计算:抑制的%=(转化率$_{max}$-转化率$_{sample}$)/(转化率$_{max}$-转化率$_{min}$)*100转化率$_{max}$意味着在未添加化合物的阳性孔中的转化率

[0667] 转化率$_{min}$意味着在未添加酶的孔中的转化率

[0668] 转化率$_{sample}$意味着测试化合物的转化率

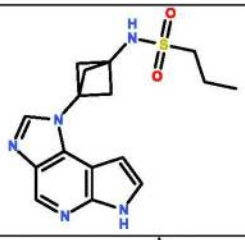
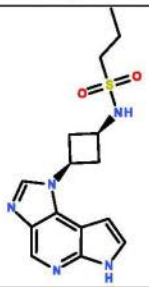
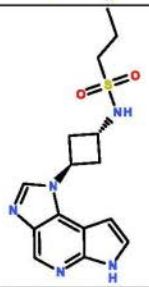
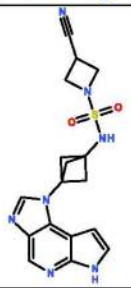
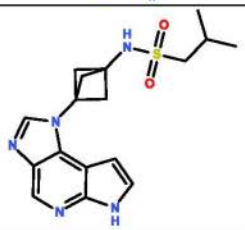
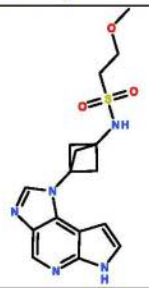
[0669] 通过GraphPad软件对剂量响应(抑制百分数)曲线进行作图并确定IC50值。测试化合物的IC50值列于表2中。

[0670] 表2

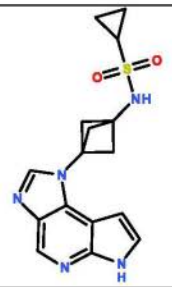
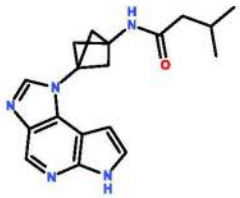
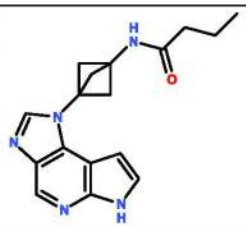
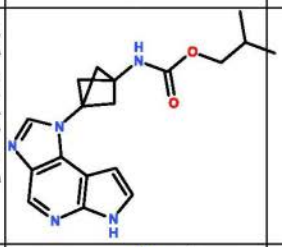
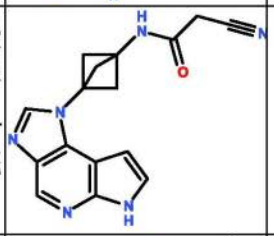
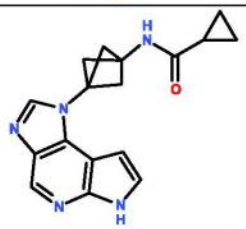
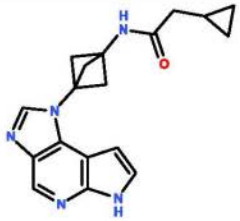
[0671]

实施例	名称	结构	JAK1 (5 nM)	JAK2 (0.25nM)	TYK2 (2.5 nM)

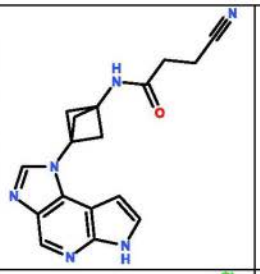
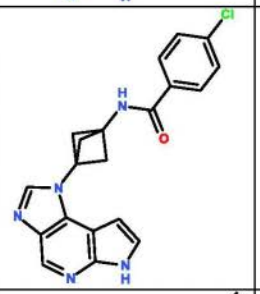
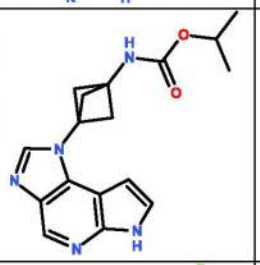
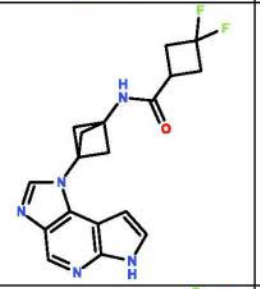
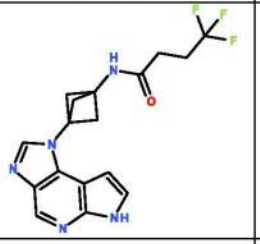
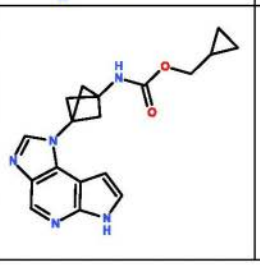
[0672]

			(1mM ATP)	(1mM ATP)	(1mM ATP)
1	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺		5.95	141.3	119.0
2	*N*-(*顺*-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)环丁基)丙烷-1-磺酰胺		69.22	1086.5	2849.0
3	*N*-(*反*-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6*H*)-基)环丁基)丙烷-1-磺酰胺		190.1	1538.0	3658.0
4	3-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺		3.20	83.2	111.0
5	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺		5.53	145.2	111.0
6	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-甲氧基乙烷-1-磺酰胺		24.4	597.1	1054.0

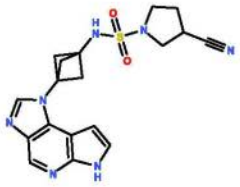
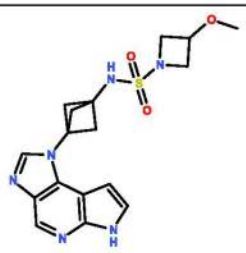
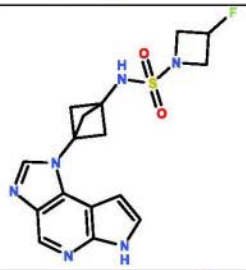
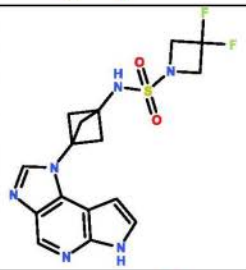
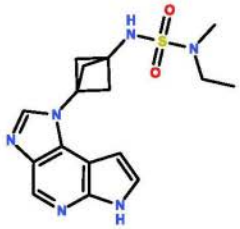
[0673]

7	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环丙烷磺酰胺		45.3	469.7	574.0
8	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-甲基丁酰胺		47.4	328.3	-
9	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丁酰胺		58.7	440.6	-
10	(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸异丁基酯		164.5	867.8	-
11	2-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺		11.7	165.7	-
12	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环丙烷甲酰胺		35.5	-	-
13	2-环丙基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺		14.8	121.9	400.5

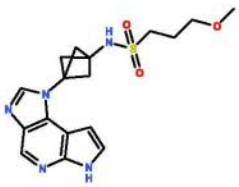
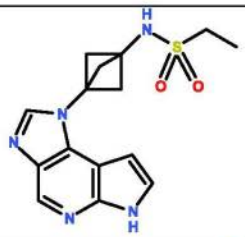
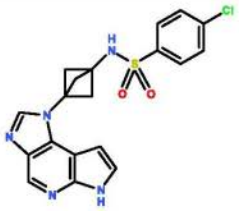
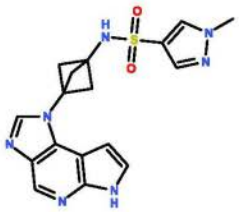
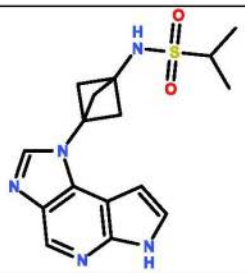
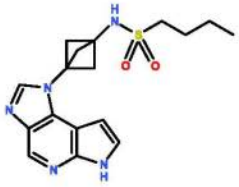
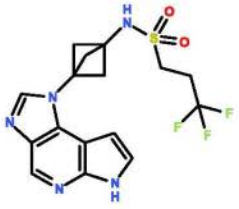
[0674]

14	3-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙酰胺		8.06	73.1	-
15	4-氯-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺		82.6	-	-
16	(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸异丙酯		64.0	-	-
17	3,3-二氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环丁烷-1-甲酰胺		8.4	89.5	-
18	4,4,4-三氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丁酰胺		18.7	167.2	-
19	(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸环丙基甲基酯		51.3	577.7	-

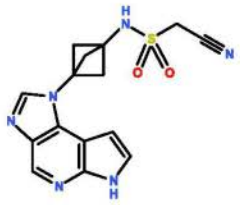
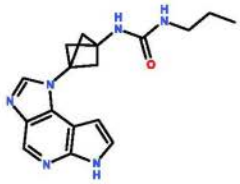
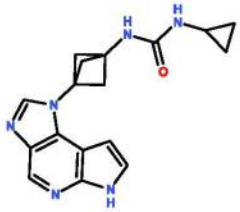
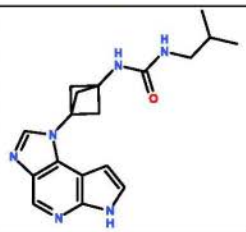
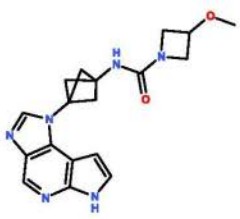
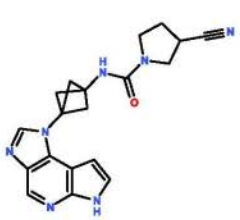
[0675]

20	3-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺		8.3	334.4	200.3
21	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-磺酰胺		14.2	326.0	-
22	3-氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺		6.1	45.5	28.4
23	3,3-二氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺		3.4	50.8	33.5
24	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-N'-二甲基-1-磺酰胺		23.0	-	-
25	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-N'-甲基-N'-乙基-1-磺酰胺		26.1	-	-

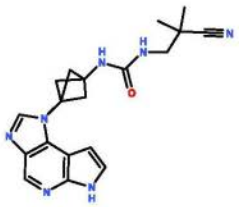
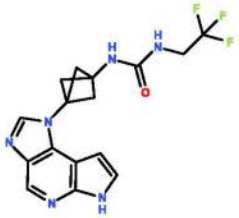
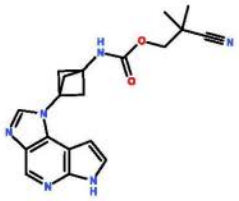
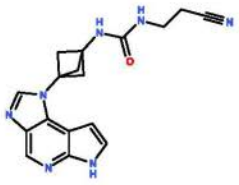
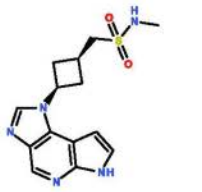
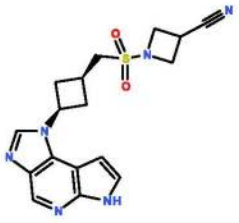
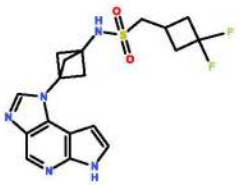
[0676]

26	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-甲氧基丙烷-1-磺酰胺		26.2	849.4	-
27	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙烷磺酰胺		20.2	291.3	-
28	4-氯-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯磺酰胺		6.7	258.8	412.8
29	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺		90.5	992.2	-
30	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-2-磺酰胺		25.5	226.0	-
31	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丁烷-1-磺酰胺		4.8	129.4	169.7
32	3,3,3-三氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺		6.7	155.0	151.3

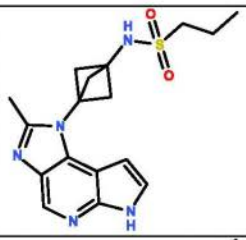
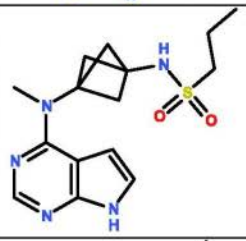
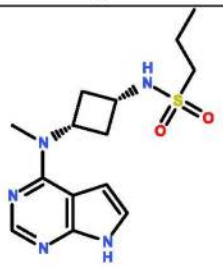
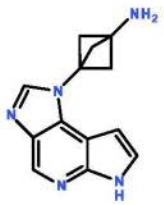
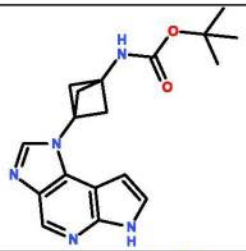
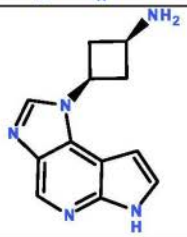
[0677]

33	1-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲磺酰胺		14.4	146.4	-
34	1-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-丙基脲		25.4	198.9	-
35	1-环丙基-3-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)脲		234.8	-	-
36	1-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-异丁基脲		49.5	-	-
37	3,3-二氟-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺		100.7	677.7	-
38	N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酰胺		388.8	3305.0	-
39	3-氰基-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺		68.7	525.8	-

[0678]

40	1-(2-氰基-2-甲基丙基)-3-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)脲		49.4	354.9	-
41	1-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲		8.5	94.6	-
42	2-氰基-2-甲基丙基(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸酯		141.7	964.6	-
43	1-(2-氰基乙基)-3-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)脲		15.6	223.3	-
44	1-((顺)-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)-N-甲基甲磺酰胺		159.2	604.5	-
45	1-((((顺)-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁基)甲基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈		15.7	170.0	-
46	1-(3,3-二氟环丁基)-N-(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲磺酰胺		2.2	78.3	108.0

[0679]

47	(R)-N-(3-(2-(1-羟基乙基)咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺		48.7	1108.0	-
48	N-(3-(2-甲基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺		13.0	244.1	-
49	N-(3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-1-磺酰胺		>5000	>5000	-
50	N-(顺-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烷-1-磺酰胺		44.1	708.9	1102.5
1j	3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-胺		277.9	-	-
1i	(3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯		43.0	472.0	2884.0
2e	(顺)-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环丁烷-1-胺		2570.0	>5000	-

[0680] 抗增殖测定法

[0681] 将与JAK激酶结构域融合的Tel蛋白的二聚化结构域永久性转导到BaF3细胞中,所述细胞的增殖在不存在IL-3诱导的情况下依赖于JAK活性。这些工程化的BaF3-Tel-JAK细

胞被用于监测细胞中化合物的JAK抑制活性。

[0682] BaF3-Tel-JAK细胞在含有10％胎牛血清的RPMI-1640(Corning)中培养。将细胞以2000个/孔的密度接种在白色平底96孔板中。使用只含有培养基的孔作为背景对照。培养24h后,将细胞用化合物处理。将测试化合物溶解在DMSO中至10mM的储用液浓度。将最高浓度为10μM的总共9个浓度的3倍连续稀释的化合物添加到每个孔中。最终DMSO浓度为0.2％。在化合物处理后,将细胞在37℃和5％CO_2下继续生长72h。使用Cell-Titer Glo萤光素酶试剂(Promega)通过细胞ATP测定来测量生存力。发光值通过多标记物读板器Envision(PerkinElmer)来记录。使用下述公式将值转变成抑制百分数。

[0683] 抑制的％＝(读数$_{max}$-读数$_{样品}$)/(读数$_{max}$-读数$_{min}$)*100

[0684] 不含化合物但含有等量DMSO的孔被定义为读数$_{max}$

[0685] 只含培养基和等量DMSO的孔被定义为读数$_{min}$

[0686] 通过GraphPad软件对剂量响应(抑制百分数)曲线进行作图并确定GI50值(引起50％生长抑制的浓度)。测试化合物的GI50示出在表3中。

[0687] 表3

[0688]

实施例	BaF3-TEL-JAK1 (nM)	BaF3-TEL-JAK2 (nM)	实施例	BaF3-TEL-JAK1 (nM)	BaF3-TEL-JAK2 (nM)
1	19.6	354	**22**	54.0	163.2
2	352	2300	**23**	41.6	148.4
3	1090	2536	**28**	51	285.6
5	10	380	**31**	27.8	198.2
13	50.1	107.5	**32**	33.6	121.7
17	48.2	86.7	**41**	99.6	999.6
18	120.3	291.1	**46**	14.2	132.7

[0689]

[0690] 人类肝微粒体稳定性研究:

[0691] 将可商购的人类肝微粒体(销售商:Corning)用于测试制品的I期稳定性研究。

[0692] 将微粒体与测试化合物或对照化合物在37℃下,在100mM磷酸钾缓冲液,pH 7.4,3.3mM $MgCl_2$中预温浴10min。所述反应通过在每个时间点向320μL每种温育混合物添加80μL NADPH再生体系来启动。最终温育条件由0.5mg/mL微粒体蛋白、1μM测试制品/阳性对照、1.3mM NADP、3.3mM葡萄糖-6-磷酸和0.6U/m葡萄糖-6-磷酸脱氢酶构成。0-分钟样品通过将80μL每种温育混合物的等分试样添加到400μL淬灭试剂以沉淀蛋白质来制备。然后添加20μL NADPH再生体系的等分试样。在10、30和90分钟时,通过添加含有充当内标的甲苯磺丁脲和丙醇的冷乙腈溶液,将反应终止。将在所有时间点获取的样品以4000×g离心15分钟。取80μL上清液在预先添加有160μL超纯水的96孔测定板中,然后通过LC/MS/MS(Shimadzu LC30AD&API4000/API5000)进行分析。

[0693] 样品中测试制品、对照化合物的浓度使用LC/MS/MS方法来确定。层析图的作图和

峰值积分通过Analyst(AB Sciex)来进行。

[0694] 在对照化合物的体外消除常数ke的确定中,将分析物/内标峰面积比率使用下述方程转变成剩余百分数(剩余的%):

[0695] $$剩余的\% = \frac{在每个时间点分析物与\ IS\ 的峰面积比}{在\ t=0\ 时分析物与\ IS\ 的峰面积比} \times 100\%$$

[0696] 微粒体的CLint使用下述公式来计算:CLint(mic)=0.693/T1/2/mg微粒体蛋白/mL。示例性结果概述在表4中。

[0697] 表4

[0698]

实施例	HLM T1/2 (min)	HLM Clint (uL/min/mg)	实施例	HLM T1/2 (min)	HLM Clint (uL/min/mg)
1	341.30	4.10	17	1339.12	1.04
4	655.42	2.11	22	1114.82	1.24
13	1377.09	1.01	32	509.78	2.72
14	1788.64	0.77	50	63.70	21.76

[0699]

[0700] 大鼠药代动力学研究:

[0701] 在禁食Sprague-Dawley大鼠中评估测试制品的药代动力学情况。通常,分别通过静脉内注射和经口管饲向大鼠施用1mg/kg和2mg/kg。在施用后,在每个时间点采集血样。对于IV注射组来说,时间点被设置在施用后5、15、30min,然后是1、2、4、8和24小时。对于经口管饲组来说,时间点被设置在15、30min,然后是1、2、4、8和24小时。血液被采集在含有K2EDTA作为抗凝剂的适当标记的管中。血浆在采血的1小时内通过在8000×g和4℃下离心6分钟来获得,然后储存在-20℃下,直至通过LC/MS/MS进行分析以备定量。

[0702] 使用WinNonlin程序确定PK参数值,包括但不必定限于最高血浆浓度(Cmax)、达到最高浓度的时间(Tmax)和从0至24小时血浆浓度随时间变化曲线下面积(AUC)(AUC0-24h)。示例性结果概述在表5中。

[0703] 表5

[0704]

施用途径	大鼠 *iv* @1mpk			
制剂	0.2mg/mL，在 5%DMSO+15% Solutol HS 15+80%盐水中			
实施例 1	AUC (h*ng/ml)	t1/2 (h)	Cl (mL/min/Kg)	Vd (L/Kg)
	458.10	0.46	36.20	1.42
施用途径	大鼠 *iv* @1mpk			
制剂	0.2 mg/mL，在 4%DMSO+15% Solutol HS 15+81%盐水中			
实施例 4	AUC (h*ng/ml)	t1/2 (h)	Cl (mL/min/Kg)	Vd (L/Kg)

[0705]

	401.70	0.26	41.90	0.93
施用途径	**大鼠 *po* @2mpk**			
制剂	0.2mg/mL，在 5%DMSO+15% Solutol HS 15+80%盐水中			
实施例 1	**Cmax(ng/mL)**	**t1/2 (h)**	**AUC (h*ng/ml)**	**F(%)**
	92.8	2.06	190.10	21.90%

[0706] 结论:实施例1和4在大鼠中具有良好的药代动力学情况。

[0707] 本申请人的公开在本文中参考附图描述在优选实施方式中,其中相同的数字代表相同或相似的元件。在整个本说明书中对“一个实施方式”、“实施方式”的指称或类似语言,意味着与所述实施方式相关联描述的特定特点、结构或特征被包括在本发明的至少一个实施方式中。因此,在整个本说明书中,短语“在一个实施方式中”、“在实施方式中”和类似语言的出现,可能但不必定都指称同一实施方式。

[0708] 本申请人的公开的所描述的特点、结构或特征可以以任何适合的方式组合在一个或多个实施方式中。在本文中,在描述中叙述了大量具体细节,以提供对本发明实施方式的充分理解。然而,相关领域的技术人员将会认识到,本申请人的组合物和/或方法可以在不具有一个或多个所述具体细节的情况下,或使用其他方法、组分、材料等来实践。在其他情况下,公知的结构、材料或操作未被详细示出或描述,以避免使本公开的方面模糊不清。

[0709] 在本说明书和随附的权利要求书中,没有具体数目的指称包括复数指称物,除非上下文明确规定不是如此。

[0710] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文中所描述的相似或等同的任何方法和材料也可用于本公开的实践或试验,但限制描述的是优选的方法和材料。本文中叙述的方法出了所公开的特定顺序之外,可以以逻辑上可行的任何顺序来进行。

[0711] 通过引用并入

[0712] 在本公开中对其他文件例如专利、专利申请、专利公布、杂志、书籍、论文、网页内容做出了参考和引用。所有这些文件在此为所有目的整体通过引用并入本文。被称为通过引用并入本文,但与本文中明确阐述的现有定义、陈述或其他公开材料有冲突的任何材料或其部分,仅以在该并入的材料与本公开的材料之间不产生冲突的程度上并入。在有冲突的情况下,所述冲突应该以有利于本公开作为优选公开的方式解决。

[0713] 等同性

[0714] 代表性实施例旨在帮助说明本发明,不打算并且它们也不应被解释为限制本发明的范围。事实上,对于本领域技术人员来说,除了本文中所示和描述的之外,本发明及其许多其他实施方式的各种不同的修改,从本文件的全部内容包括实施例和对本文中包括的科学和专利文献的引用,将变得显而易见。实施例含有重要的附加信息、示例和指导,它们可以在本发明的各种不同实施方式及其等同物中被改编以适应于本发明的实践。