



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101801971 A

(43) 申请公布日 2010.08.11

(21) 申请号 200680039592.1

代理人 李华英

(22) 申请日 2006.09.28

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

60/722,561 2005.09.30 US

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.04.24

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/037593 2006.09.28

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

W02007/041130 EN 2007.04.12

(71) 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 F·萨利特罗 L·法莫 王天生

王坚 R·柏特黑尔 M·范纳梅克

G·马蒂内兹-伯塔拉 J·杜菲

A·阿罗诺夫 D·劳弗 A·皮尔斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

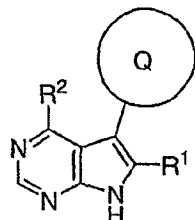
权利要求书 15 页 说明书 60 页 附图 7 页

(54) 发明名称

可用作 JANUS 激酶抑制剂的脱氮嘌呤

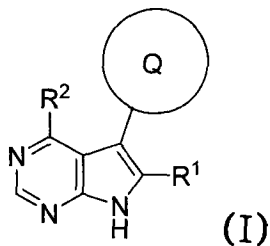
(57) 摘要

本发明涉及可用作蛋白激酶、特别是 JAK 家族激酶的抑制剂的式 (I) 化合物。本发明也提供包含所述化合物的药学上可接受的组合物和使用这些组合物治疗各种疾病、病症或疾患的方法。



(I)

1. 下式化合物：



或其药学上可接受的盐

其中

R^1 是 $-(C_{1-2} \text{脂族基})_p-R^4$, 其中 R^1 选择性地被 1-3 次出现的 J 取代；

R^2 是 $-(C_{1-2} \text{脂族基})_d-R^5$, 其中 R^2 选择性地被 1-3 次出现的 J 取代；

R^4 是 H、卤素、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-3} 脂族基、环丙基、 NCH_3 、 OCH_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 或 OH；

R^5 是 H、卤素、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-3} 脂族基、环丙基、 NCH_3 、 OCH_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 或 OH；

J 是卤素、 OCH_3 、OH、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、CN 或未取代的 C_{1-2} 脂族基, 或者两个 J 基团与它们所连接的碳一起构成环丙基环或 $C=O$ ；

p 和 d 各自独立地是 0 或 1；

Q 是具有 0-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5-8 元芳族单环或者具有 0-6 个选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元芳族二环；其中 Q 选择性地被 1-10 次出现的 J^Q 取代；

J^Q 是卤素、 OCF_3 、 $-(V_m)-R''$ 、 $-(V_m)-CN$ 、 $-(V_m)-NO_2$ 或 $-(V_m)-(C_{1-4} \text{卤代脂族基})$, 或者两个 J^Q 基团与它们所连接的原子一起构成 3-8 元饱和、部分饱和或不饱和的环, 具有 0-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子, 其中所述环选择性地被 0-4 次出现的 J^U 取代；

V 是 C_{1-10} 脂族基, 其中至多三个亚甲基单元被 G^V 代替, 其中 G^V 选自 $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NHS(O)_2NH-$ 、 $-NRS(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；其中 V 选择性地被 1-6 次出现的 J^V 取代；

R'' 是 H, 或者选择性地被取代的基团, 选自 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-10} 环脂族基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基；或者相同取代基或不同取代基上的两个 R'' 基团或一个 R'' 基团与一个 R 基团与它们所连接的原子一起构成选择性地被取代的 3-8 元杂环基；其中每个选择性地被取代的 R'' 基团独立地和选择性地被 1-6 次出现的 J^R 取代；

R 是选择性地被取代的基团, 选自 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-10} 环脂族基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基；或者相同取代基或不同取代基上的两个 R 基团与每个 R 基团所键合的原子一起构成选择性地被取代的 3-8 元杂环基；其中每个 R 基团独立地和选择性地被 1-4 次出现的 J^X 取代；

每个 J^V 、 J^U 、 J^X 和 J^R 各自独立地选自卤素、 L_n 、 $-(L_n)-R'$ 、 $-(L_n)-N(R')$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_{3-10} \text{环脂族基})$ 、 $-(L_n)-(C_{6-10} \text{芳基})$ 、 $-(L_n)-(5-10 \text{元杂芳基})$ 、 $-(L_n)-(5-10$

元杂环基)、氧代基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)H$ 、 $-OC(O)R'$ 或 $-NC(O)R'$;或者相同取代基或不同取代基上的任意两个 J^V 、 J^U 、 J^X 或 J^R 基团与每个 J^V 、 J^U 、 J^X 和 J^R 基团所键合的原子一起构成 5-7 元饱和、不饱和或部分饱和的环 ;

R' 是 H 或 C_{1-6} 脂族基 ;或者两个 R' 基团或一个 R' 基团与一个 R 基团与它们所连接的原子一起可选地构成 3-6 元环脂族基或杂环基,其中所述脂族基、环脂族基或杂环基选择性地被 R^* 、 $-OR^*$ 、 $-SR^*$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $OC(O)R^*$ 或 $NHC(O)R^*$ 取代,其中 R^* 是 H 或未取代的 C_{1-6} 脂族基 ;

L 是 C_{1-6} 脂族基,其中至多三个亚甲基单元被 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^6-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NR^6C(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^6C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2NR^6-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-NR^6S(O)_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^6C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(O)NR^6$ 、 $OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^6-$ 、 $-NHS(O)_2NH-$ 、 $-NR^6S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2NR^6-$ 、 $-NR^6S(O)_2NR^6-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 代替 ;

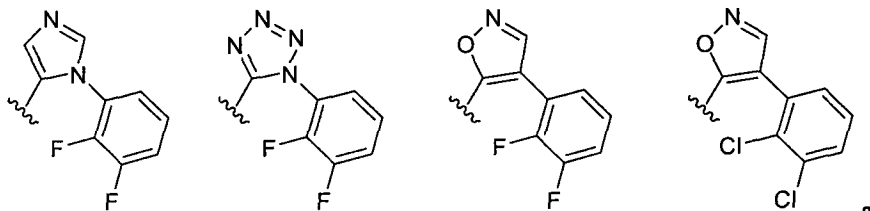
R^6 选自 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-10} 环脂族基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基 ;或者相同取代基或不同取代基上的两个 R^6 基团与每个 R^6 所键合的原子一起构成 3-8 元杂环基 ;

每个 m 和 n 独立地是 0 或 1 ;

其条件是

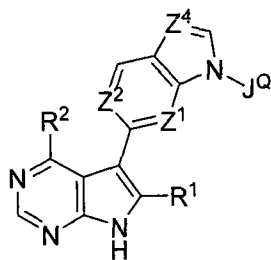
若 R^2 是 Cl、 NH_2 或 NCH_3 , 则 Q 不是选择性地被取代的苯基 ;而

若 R^1 和 R^2 是 H, 则 Q 不是



2. 根据权利要求 1 的化合物,其中 Q 是 5-10 元杂芳基环,选择性地被 1-5 个 J^Q 基团取代。

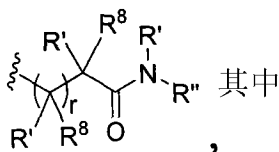
3. 根据权利要求 2 的化合物,具有下式 :



(II-b)

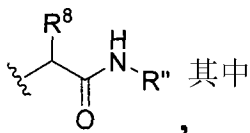
其中每个 Z^1 、 Z^2 和 Z^4 独立地是 CH 或 N,其中至少一个 Z^1 或 Z^2 是 N。

4. 根据权利要求 3 的化合物,其中 J^Q 是



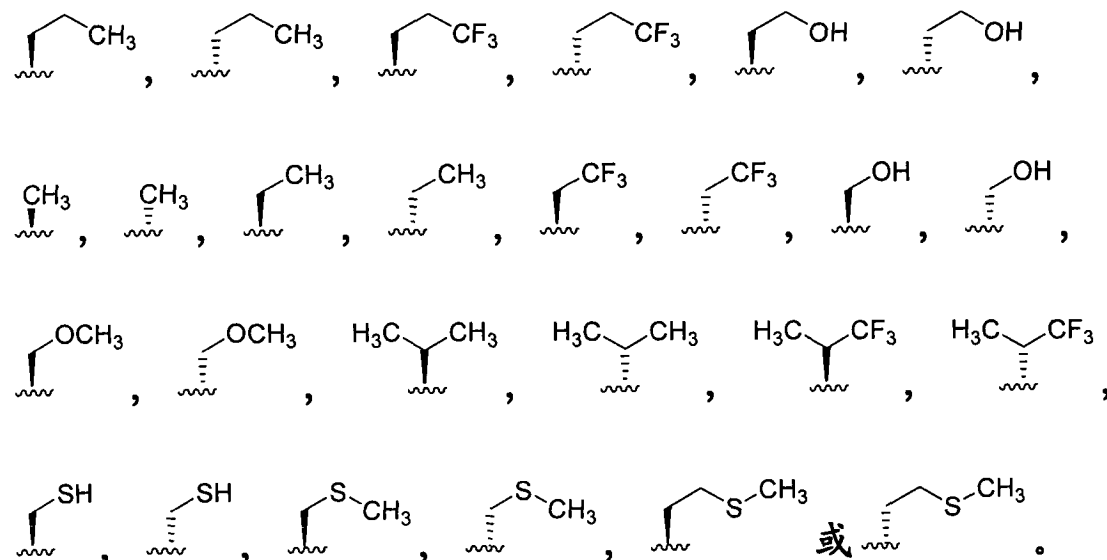
每个 R^8 独立地和选择性地被至多两次出现的 J^V 取代 ;r 是 0 或 1。

5. 根据权利要求 4 的化合物,其中 J^Q 是

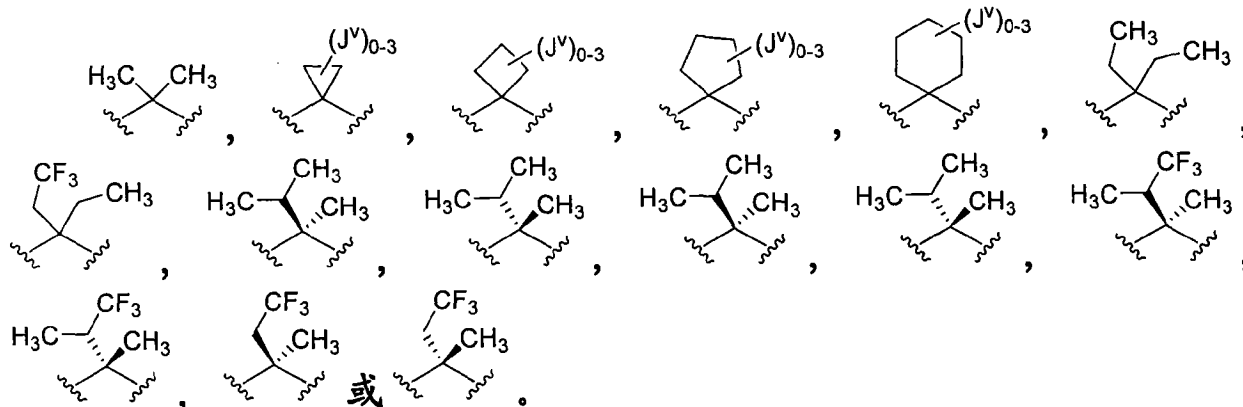


R^8 选择性地被至多两次出现的 J^V 取代。

6. 根据权利要求 5 的化合物,其中 R^8 选自



7. 根据权利要求 3 的化合物,其中 r 是 0, R' 、 R^8 和中间的碳一起是



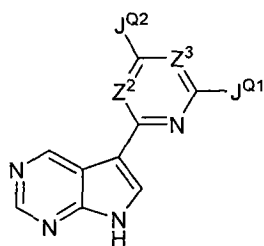
8. 根据权利要求 4 的化合物,其中每个 Z^1 和 Z^2 是 N。

9. 根据权利要求 4 的化合物,其中 R'' 是 CF_3 、 CH_2CF_3 或 $CH_2CH_2CF_3$ 。

10. 根据权利要求 2 的化合物,其中 Q 是 5-6 元杂芳基环,选择性地被 1-3 个 J^Q 基团取代。

11. 根据权利要求 10 的化合物,其中 Q 是 6 元杂芳基环,选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基或哒嗪基,选择性地被 1-3 个 J^Q 基团取代。

12. 根据权利要求 11 的化合物,具有下式:



(III),

其中

Z^2 是 CH 或 N；

Z^3 是 C- J^{Q3} 或 N；

J^{Q1} 是 $-N(R')$ 、 $-CH_2N(R')$ 、 $-NR' C(O)R''$ 、 $-NR' C(O)R^9R''$ 、 $-NR' C(O)OR''$ 、 $-NR' C(O)OR^9R''$ 、 $-NR' C(R')(R^8)R''$ 、 $-NR' C(R')(R^8)C(O)OR''$ 、 $-N(R')R^9R''$ 、 $-N(R')R^9N(R')R''$ 、 $-N(R')R^9OR''$ 、 $-NR' C(R')(R^8)R''$ 、 $-NR' CH_2C(O)N(R')R''$ 或 $-NR' CR'(R^8)C(O)N(R')R''$ ；

J^{Q2} 是氢、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)OR^9R''$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)R^9R''$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R)R''$ 、 $-C(O)NHR^9R''$ 、 $-C(O)N(R)R^9R''$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-CN$ 或 $-R''$ ；

其中

a) R^8 是 H、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CN 或 CH_2OR' ；或者 R^8 和 R' 与它们所连接的原子一起构成 3-8 元环，具有 0-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子，其中 R^8 或所述环选择性地被 0-4 次出现的 J^v 取代；和

b) R^9 是 C_{1-6} 脂族基；或者 R^9 和 R 或 R' 与它们所连接的原子一起构成 3-8 元环，具有 0-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子，其中 R^9 或所述环选择性地被 0-4 次出现的 J^v 取代；而

J^{Q3} 是氢、卤素或 NO_2 。

13. 根据权利要求 12 的化合物，其中 Z^2 是 CH。

14. 根据权利要求 12 的化合物，其中 Z^2 是 N。

15. 根据权利要求 12 的化合物，其中 Z^3 是 C- J^{Q3} 。

16. 根据权利要求 15 的化合物，其中 J^{Q3} 是 F。

17. 根据权利要求 15 的化合物，其中 J^{Q3} 是 H。

18. 根据权利要求 12 的化合物，其中 Z^3 是 N。

19. 根据权利要求 18 的化合物，其中 Z^2 是 N。

20. 根据权利要求 12 的化合物，其中 J^{Q2} 是氢。

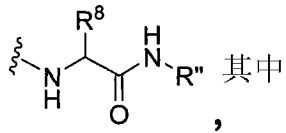
21. 根据权利要求 12 的化合物，其中 J^{Q2} 是 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R)R''$ 、 $-C(O)NHR^9R''$ 、 $-C(O)N(R)R^9R''$ ， $-CN$ 或 $-R''$ ，其中 J^{Q2} 选择性地被至多两次出现的 J^v 取代。

22. 根据权利要求 12 的化合物，其中 J^{Q1} 是



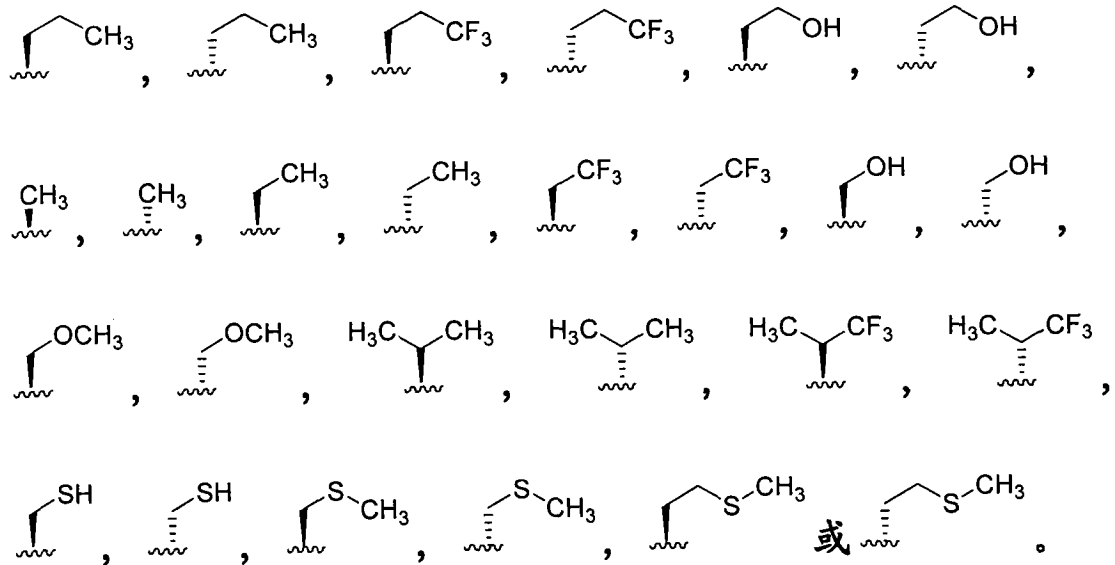
R^8 选择性地被至多两次出现的 J^v 取代。

23. 根据权利要求 22 的化合物，其中 J^{Q1} 是

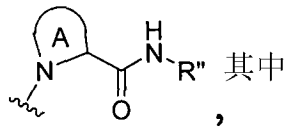


R^8 选择性地被至多两次出现的 J^v 取代。

24. 根据权利要求 23 的化合物, 其中 R^8 选自

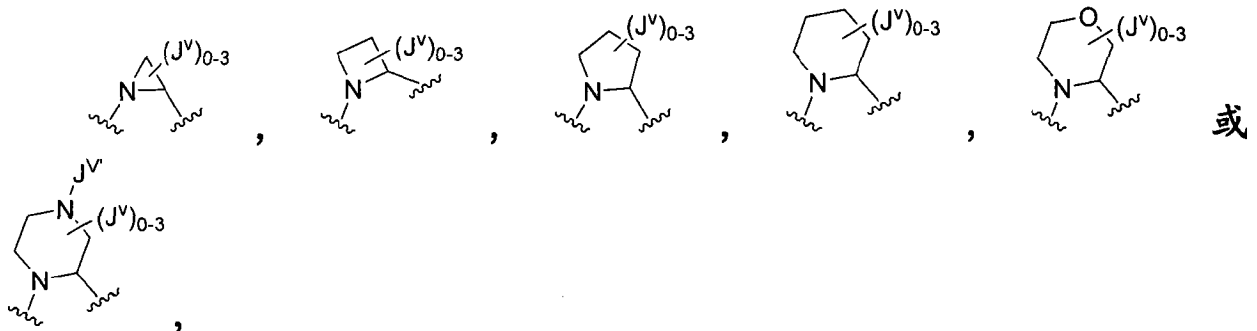


25. 根据权利要求 22 的化合物, 其中 J^{Q1} 是



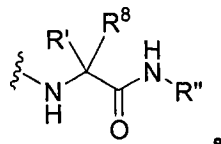
环 A 选择性地被至多四次出现的 J^v 取代。

26. 根据权利要求 25 的化合物, 其中环 A 选自

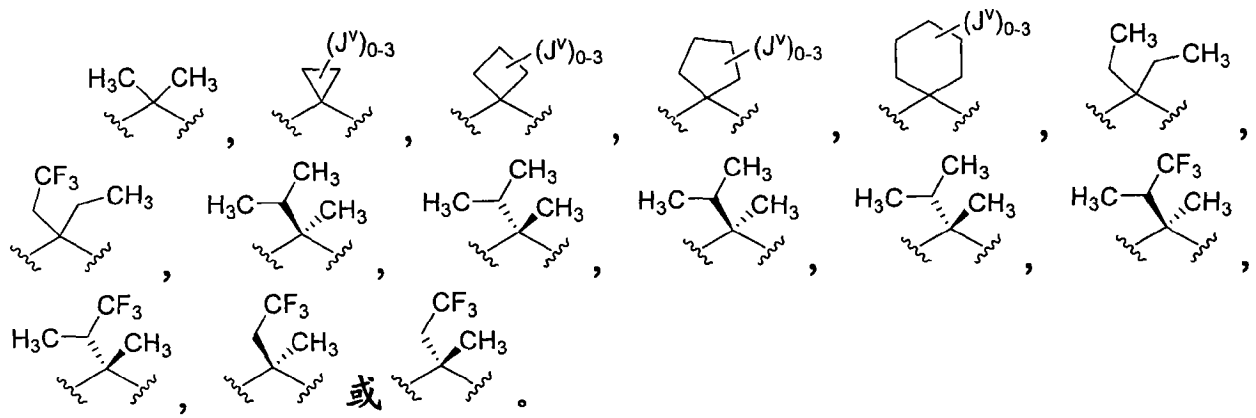


其中 J^v 是 H 或 J^v 。

27. 根据权利要求 22 的化合物, 其中 J^{Q1} 是

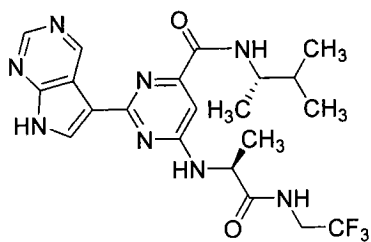


28. 根据权利要求 27 的化合物, 其中 R' 、 R^8 和中间的碳一起是

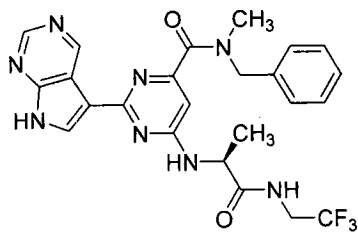


29. 根据权利要求 22 的化合物, 其中 R" 是 CF_3 、 CH_2CF_3 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

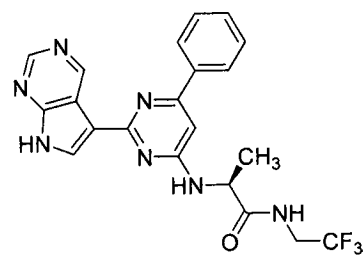
30. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自:



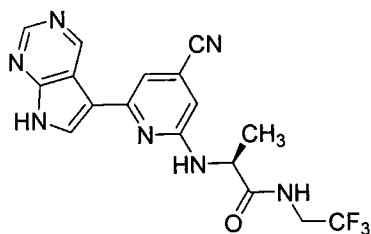
16



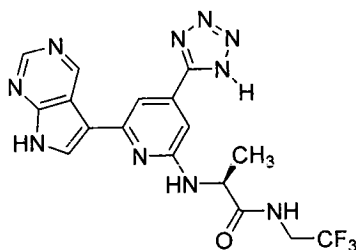
17



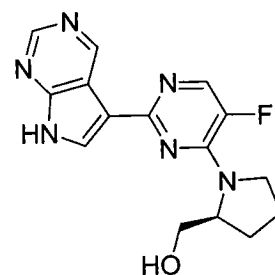
18



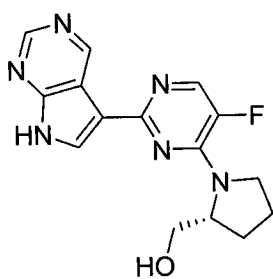
19



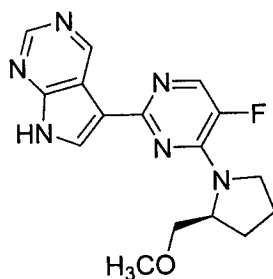
20



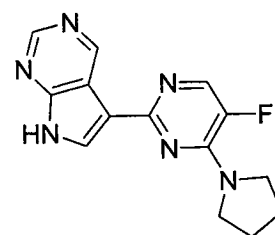
21



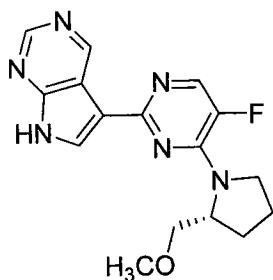
22



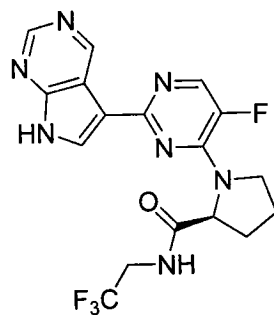
23



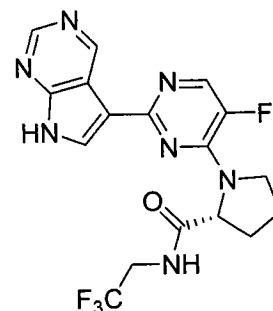
24



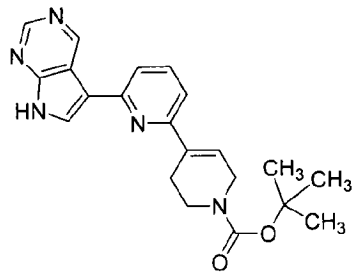
25



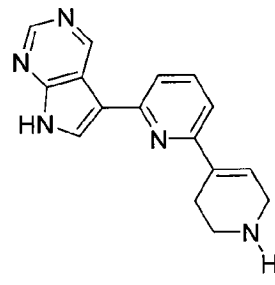
26



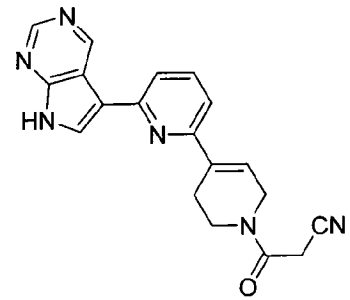
27



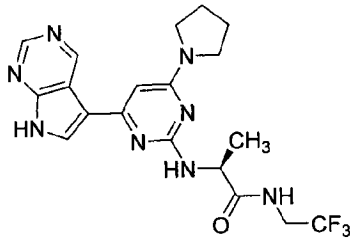
28



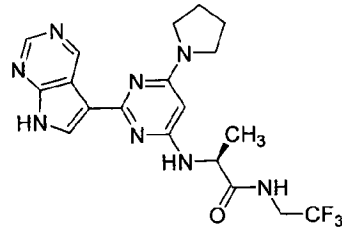
29



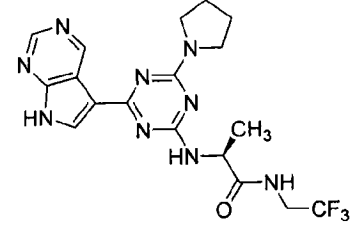
30



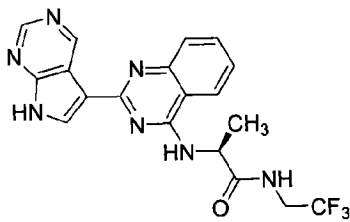
31



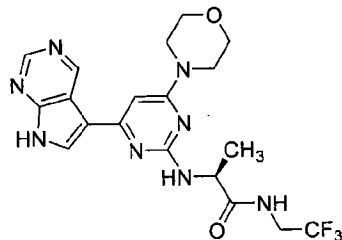
32



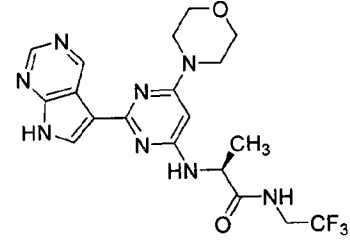
33



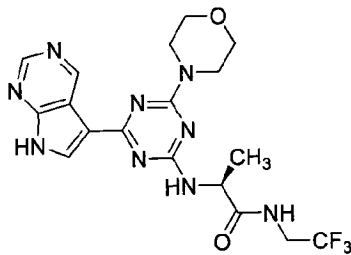
34



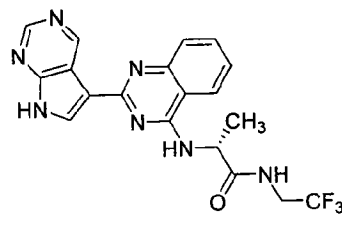
35



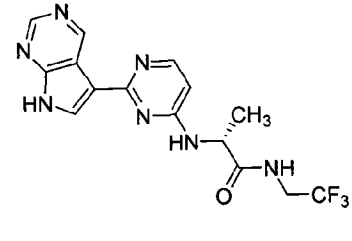
36



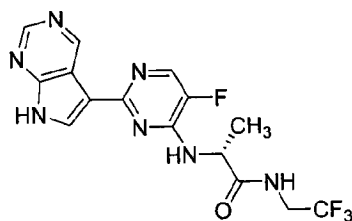
37



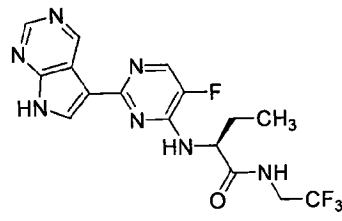
38



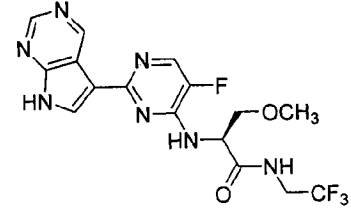
39



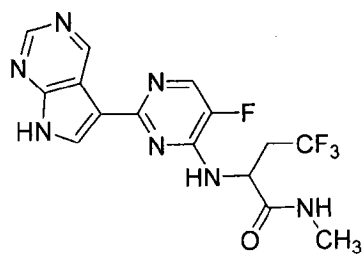
40



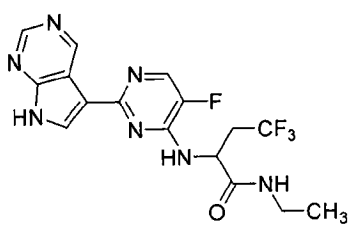
41



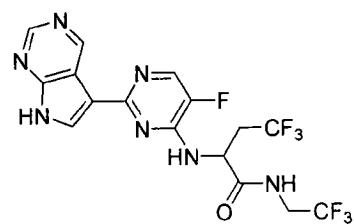
42



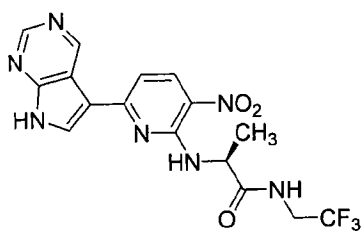
43



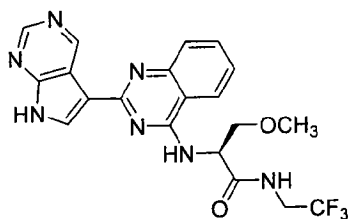
44



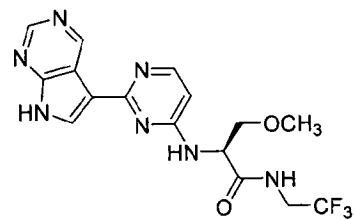
45



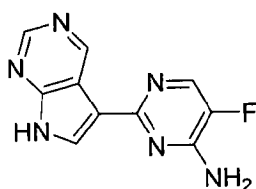
46



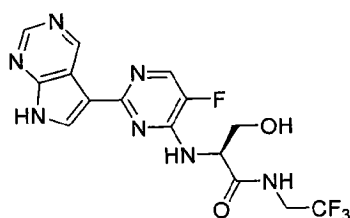
47



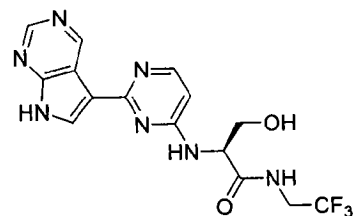
48



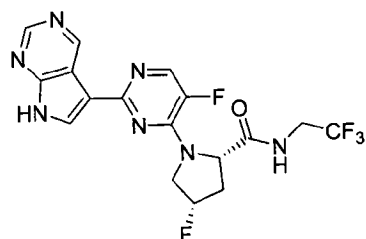
49



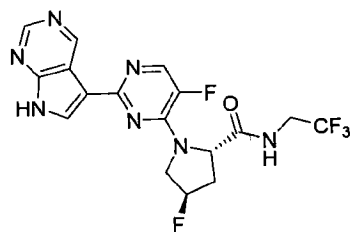
50



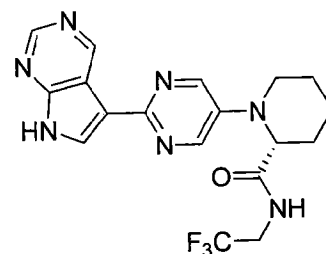
51



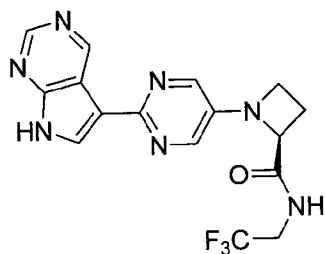
52



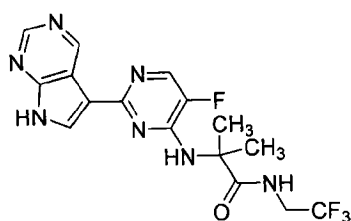
53



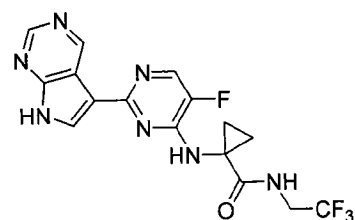
54



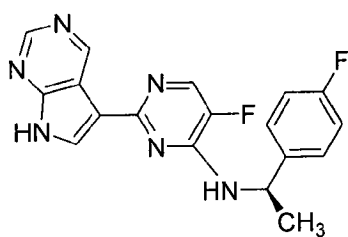
55



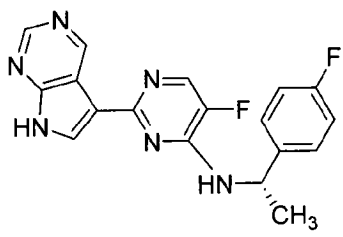
56



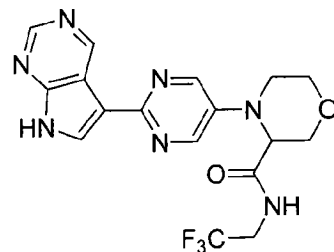
57



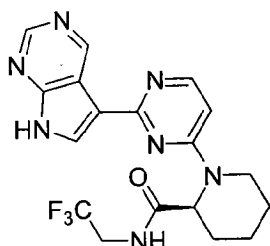
58



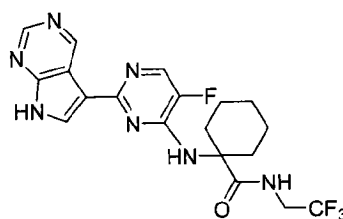
59



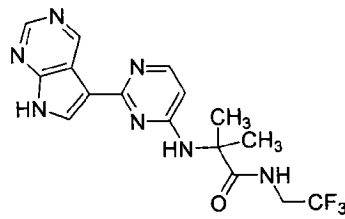
60



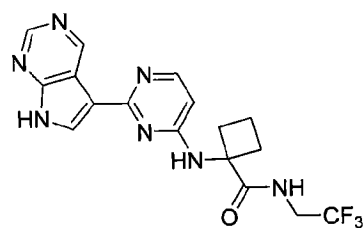
61



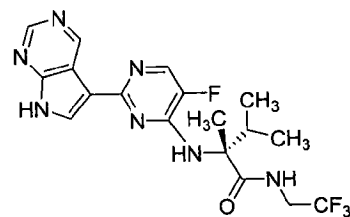
62



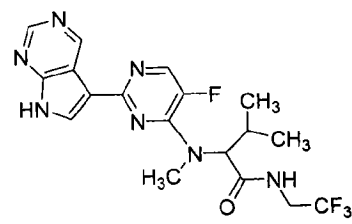
63



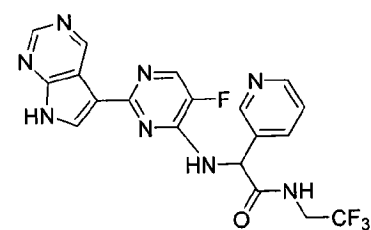
64



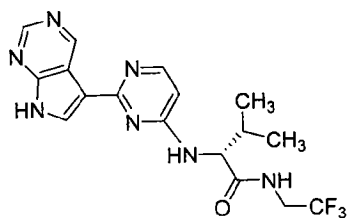
65



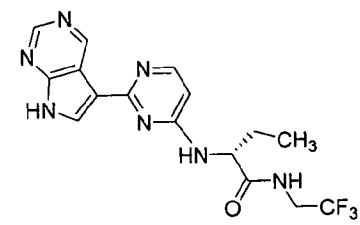
66



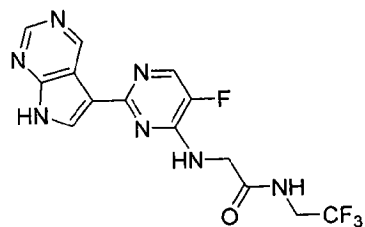
67



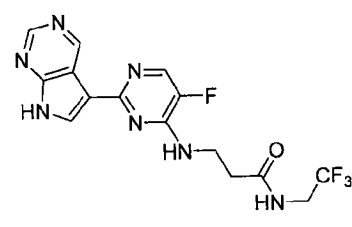
68



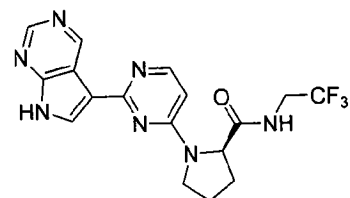
69



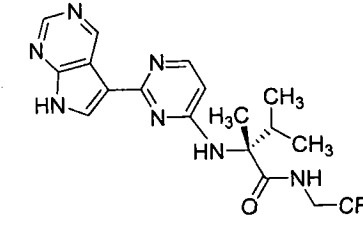
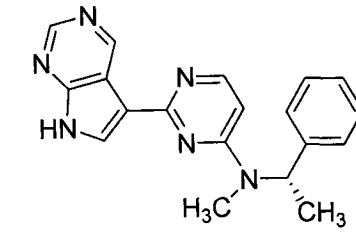
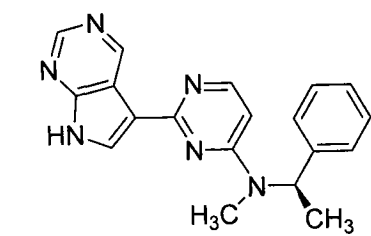
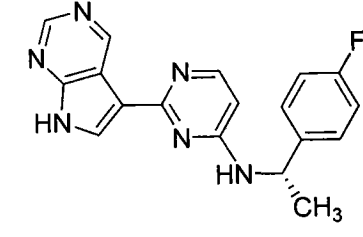
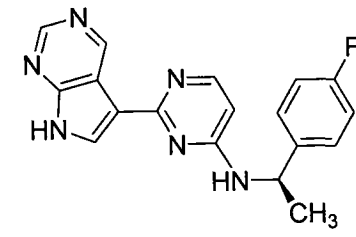
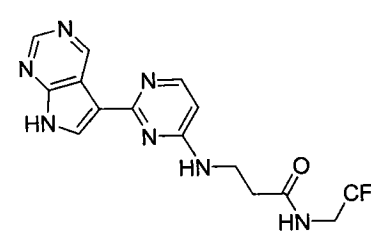
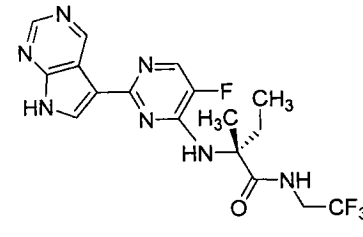
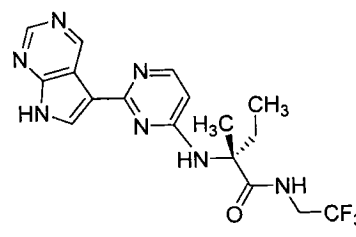
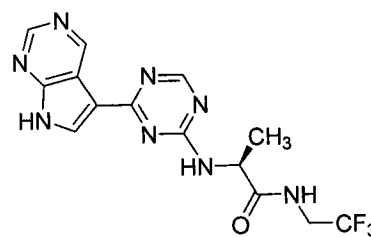
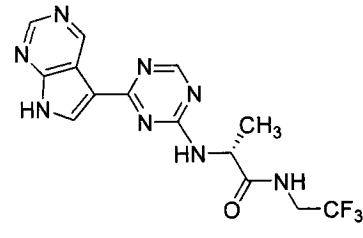
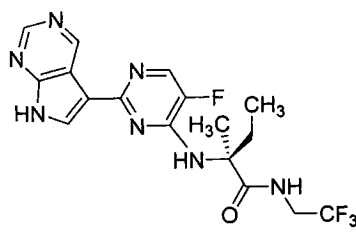
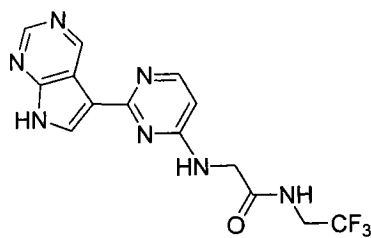
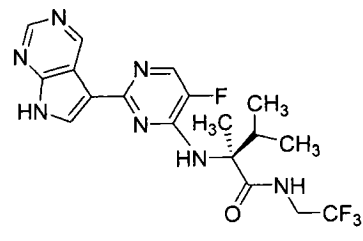
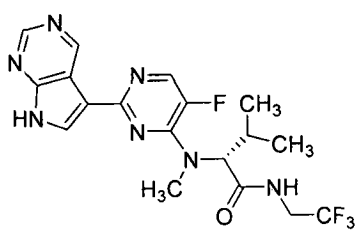
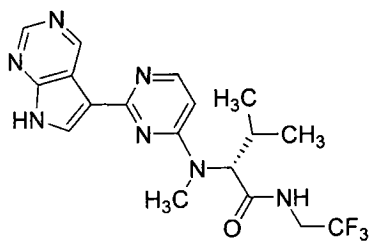
70

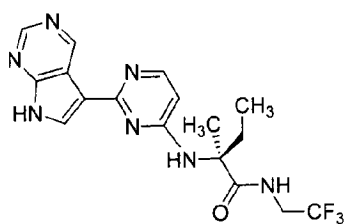


71

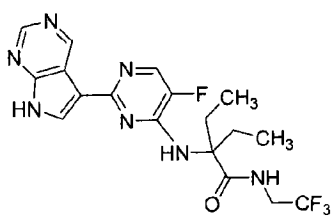


72

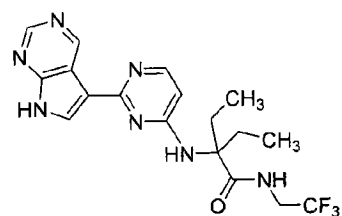




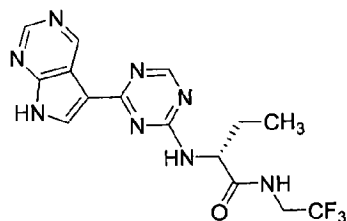
88



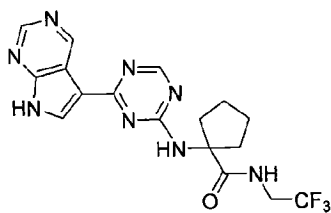
89



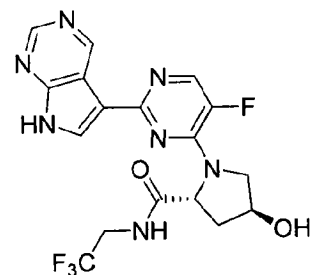
90



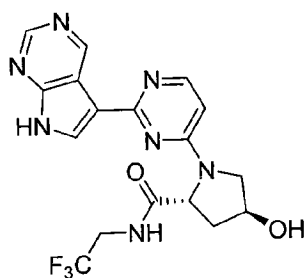
91



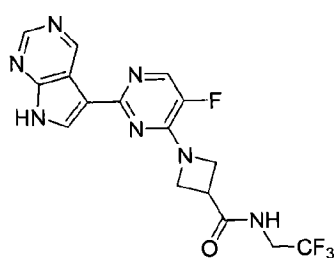
92



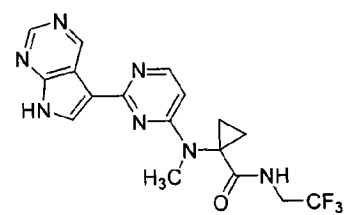
93



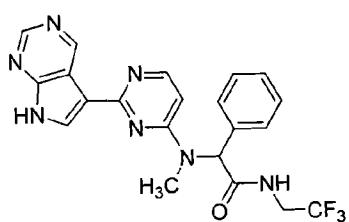
94



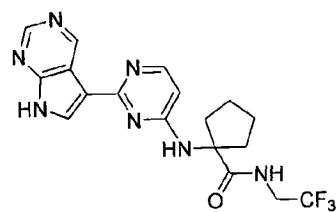
95



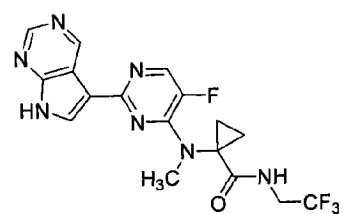
96



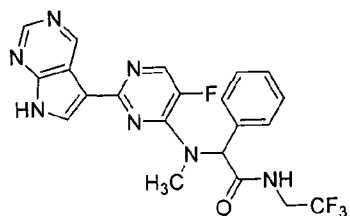
97



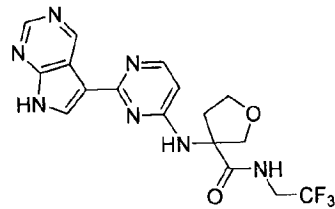
98



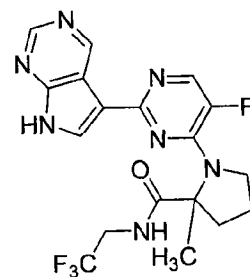
99



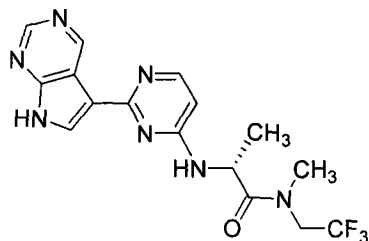
100



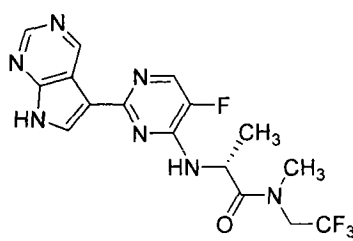
101



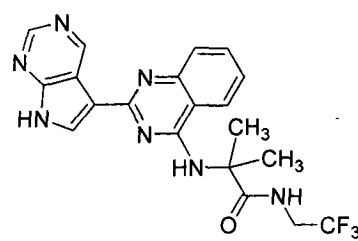
102



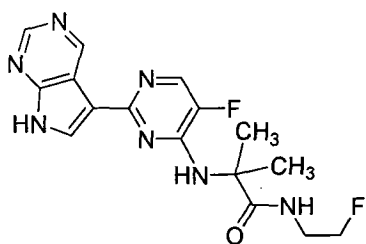
103



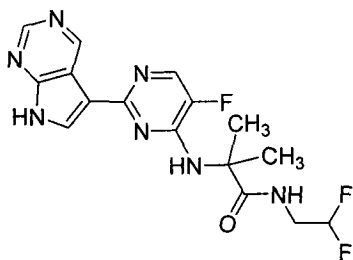
104



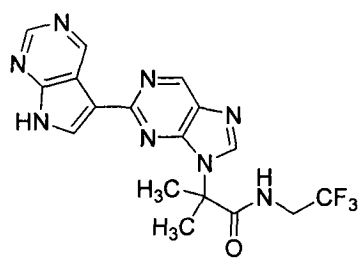
105



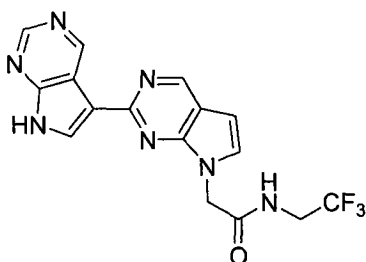
106



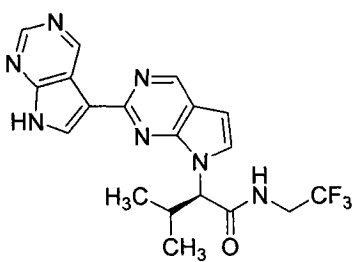
107



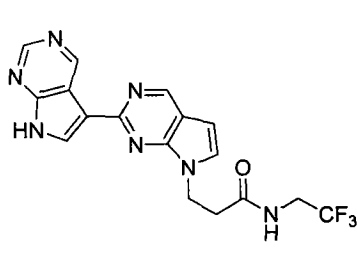
108



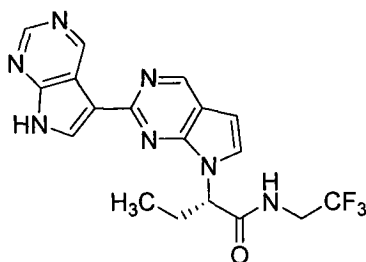
109



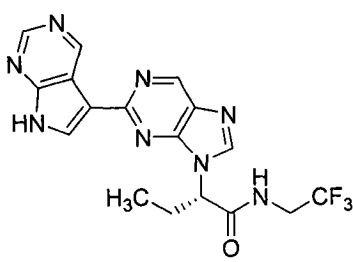
110



111



112



113

31. 药物组合物, 包含根据权利要求 1-30 任意一项的化合物和药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

32. 根据权利要求 31 的组合物, 所述组合物另外包含选自如下的

治疗剂: 化疗或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调控或免疫抑制剂、神经营养因子、治疗心血管疾病的药物、治疗破坏性骨疾患的药物、治疗肝疾病的药物、抗病毒剂、治疗血液疾患的药物、治疗糖尿病的药物或治疗免疫缺陷疾患的药物。

33. 抑制生物样品中 JAK 激酶活性的方法, 包括使所述生物样品与根据权利要求 1-30 任意一项的化合物或根据权利要求 31 的组合物接触。

34. 治疗选自如下的疾病或者减轻其严重性的方法：变应性或 I 型过敏反应、哮喘、糖尿病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、AIDS- 有关的痴呆、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、精神分裂症、心肌细胞肥大、再灌注 / 局部缺血、中风、斑秃、移植排斥、移植物抗宿主疾病、类风湿性关节炎、实体恶性肿瘤、血液恶性肿瘤、白血病、淋巴瘤和骨髓增殖疾患，所述方法包括对所述患者给予根据权利要求 1-30 任意一项的化合物或根据权利要求 31 的组合物的步骤。

35. 根据权利要求 34 的方法，其中所述疾病或疾患是哮喘。

36. 根据权利要求 34 的方法，其中所述疾病或疾患是移植排斥。

37. 根据权利要求 34 的方法，其中所述疾病是骨髓增殖疾患，选自真性红细胞增多、原发性血小板增多、慢性自发性骨髓纤维化、伴有骨髓纤维化的骨髓性组织变形、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓单核细胞性白细胞、慢性嗜酸细胞性白血病、嗜酸细胞过多综合征或系统性肥大细胞病。

可用作 JANUS 激酶抑制剂的脱氮嘌呤

技术领域

[0001] 本发明涉及可用作 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂的化合物。本发明也提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物和使用这些组合物治疗各种疾患的方法。

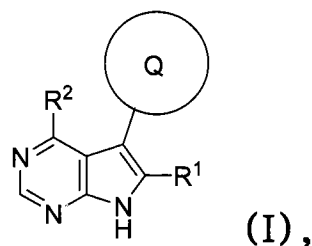
背景技术

[0002] Janus 激酶 (JAK) 是一族酪氨酸激酶, 由 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 组成。JAK 在细胞因子信号发送中发挥决定性作用。JAK 家族激酶的下游底物包括转录信号传感与活化 (STAT) 蛋白。JAK/STAT 信号发送已经在很多异常免疫应答的介导中有牵连, 例如变态反应、哮喘、自身免疫疾病, 例如移植排斥、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化, 以及实体与血液恶性肿瘤, 例如白血病和淋巴瘤。JAK2 也已经在骨髓增殖疾患中有牵连, 这包括真性红细胞增多、特发性血小板增多、慢性自发性骨髓纤维化、伴有骨髓纤维化的骨髓性组织变形、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓单核细胞性白细胞、慢性嗜酸细胞性白血病、嗜酸细胞过多综合征和系统性肥大细胞病。因此, 对于开发可用作 JAK 家族激酶抑制剂的化合物存在巨大需求。

发明内容

[0003] 现已发现, 本发明化合物及其药学上可接受的组合物作为蛋白激酶、特别是 JAK 家族激酶的抑制剂是有效的。这些化合物具有通式 I:

[0004]



[0005] 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹、R² 和 Q 是如下所定义的。

[0006] 这些化合物及其药学上可接受的组合物可用于在患者中治疗多种疾患或者减轻其严重性, 包括增殖疾患、心脏疾患、神经变性疾患、自体免疫疾患、与器官移植有关的病症、炎性疾患或免疫学介导的疾患。

[0007] 由本发明所提供的化合物和组合物也可用于生物学与病理学现象中的激酶研究; 由这类激酶介导的细胞内信号转导途径研究; 和新的激酶抑制剂的对比评价。

附图说明

[0008] 图 1 是从化合物 1001 合成化合物 1005 的流程。

[0009] 图 2 是从式 IV 化合物合成式 VIII 化合物的流程。

[0010] 图 3 是从化合物 1011 合成化合物 18 的流程。

[0011] 图 4 是从化合物 1015 合成化合物 10 和化合物 IX 与 X 的流程。

[0012] 图 5 是分别从氰尿酸氯和 4- 氰基 -2,6- 二氯吡啶合成化合物 33 和 20 的流程。

[0013] 图 6 是从化合物 1025 合成式 XI 化合物的流程。

[0014] 图 7 是从 2,6- 二溴吡啶合成化合物 29 和 30 的流程。

[0015] 图 8 是从 5- 硝基 -2,4- 二氯嘧啶合成化合物 108 的流程。

[0016] 图 9 是从 5- 溴 -2,4- 二氯嘧啶合成化合物 110 的流程。

[0017] 发明详细内容

[0018] 定义和通用术语

[0019] 如这里所使用的,除非另有说明,将适用以下定义。出于本发明的目的,化学元素将根据元素周期表 CAS 版 Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994 进行识别。另外,有机化学的一般原理描述在 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito :1999 和 "March' s Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M. B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York :2001 中,其完整内容引用在此作为参考。

[0020] 正如本文所述,本发明化合物可以选择性地被一个或多个取代基取代,例如上面概述所阐述的,或者如本发明的特定大类、小类和品种所例证的。将被领会到,措辞“选择性地被取代的”与措辞“取代或未取代的”是可互换使用的。一般而言,术语“取代”无论前面有无术语“选择性”,都表示给定结构中的氢原子团被指定取代基的原子团所代替。除非另有说明,选择性地被取代的基团可以在该基团每个可取代的位置上具有取代基,若任意给定结构中一个以上位置可以被一个以上选自指定组的取代基所取代,则取代基可以在每个位置上是相同或不同的。

[0021] 正如本文所述,当术语“选择性地被取代”后续一个列表时,所述术语表示该列表中所有随后可取代的基团。如果取代基团或结构没有被确定或定义为“选择性地被取代”,那么该取代基团或结构是未取代的。例如,如果 X 是卤素、选择性地被取代的 C₁₋₃ 烷基或苯基,那么 X 可以是选择性地被取代的烷基或选择性地被取代的苯基。同样,如果术语“选择性地被取代”前接一个列表,那么所述术语也表示在先列表中所有可取代的基团,另有说明除外。例如,如果 X 是卤素、C₁₋₃ 烷基或苯基,其中 X 选择性地被 J^X 取代,那么 C₁₋₃ 烷基和苯基都可以选择性地被 J^X 取代。正如本领域技术人员所显而易见的,诸如 H、卤素、NO₂、CN、NH₂、OH 或 OCF₃ 等基团将不被包括在内,因为它们不是可取代的基团。

[0022] 本发明所关注的取代基组合优选地是能形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。本文所用的术语“稳定的”表示在受到用于它们制备、检测、优选回收、纯化的条件和用于一种或多种本文所公开的目的时基本上不变的化合物。在有些实施方式中,稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其他化学反应性条件的存在下、在 40°C 或以下的温度下保持至少一周而基本上不发生变化的化合物。

[0023] 本文所用的术语“脂族”或“脂族基团”表示直链(即未分支)或支链的取代或未取代的烃链,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元。除非另有说明,脂族基团含有 1-20 个脂族碳原子。在有些实施方式中,脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方式中,脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方式中,脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子,在其他实施方式中,脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。适合的脂族基团包括但不限于直链或支链的饱和或不饱和的烷基、烯基或炔基。脂族基团的进一步实例包括甲基、乙基、

丙基、丁基、异丙基、异丁基、乙烯基和仲丁基。

[0024] 术语“环脂族”(或“碳环”)表示单环 C_3-C_8 烃或二环 C_8-C_{12} 烃,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,但不是芳族的,它具有单一的与分子其余部分连接的点,其中所述二环环系中任意单一的环具有 3-7 个成员。适合的环脂族基团包括但不限于环烷基、环烯基和环炔基。环脂族基团的进一步实例包括环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环庚烯基。

[0025] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”表示非芳族的、单环、二环或三环环系,其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,但不是芳族的,并且具有单一的与分子其余部分连接的点。在有些实施方式中,“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团具有三至十四个环成员,其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子,该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。

[0026] 杂环的实例包括但不限于下列单环:2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吗啉代基、3-吗啉代基、4-吗啉代基、2-硫吗啉代基、3-硫吗啉代基、4-硫吗啉代基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-四氢哌嗪基、2-四氢哌嗪基、3-四氢哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、5-咪唑烷基;和下列二环:3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫杂环戊烷(benzodithiane)、苯并二噻烷(benzodithiane)和 1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0027] 术语“杂原子”表示一个或多个氧、硫、氮、磷或硅,包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式、任意碱性氮或杂环可取代氮的季铵化形式,例如 N(如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在 N-取代的吡咯烷基中)。

[0028] 本文所用的术语“不饱和的”意味着该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0029] 本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”表示如前文所定义的烷基通过氧(“烷氧基”)或硫(“硫代烷基”)原子与主体碳链连接。

[0030] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤原子取代的烷基、烯基或烷氧基,视情况而定。术语“卤素”表示 F、Cl、Br 或 I。

[0031] 单独或者作为更大部分“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”表示具有总计六至十四个环成员的单环、二环和三环环系,其中该系统中至少一个环是芳族的,并且其中该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。芳基环的实例将包括苯基、萘基和蒽。

[0032] 单独或者作为更大部分“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系,其中该系统中至少一个环是芳族的,该系统中至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族”互换使用。

[0033] 杂芳基环的实例包括但不限于下列单环:2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、

4- 嘧啶基、5- 嘧啶基、哒嗪基（例如 3- 哒嗪基）、2- 噁唑基、4- 噁唑基、5- 噁唑基、四唑基（例如 5- 四唑基）、三唑基（例如 2- 三唑基和 5- 三唑基）、2- 噁吩基、3- 噁吩基、吡唑基（例如 2- 吡唑基）、异噁唑基、1, 2, 3- 噁二唑基、1, 2, 5- 噁二唑基、1, 2, 4- 噁二唑基、1, 2, 3- 三唑基、1, 2, 3- 噁二唑基、1, 3, 4- 噁二唑基、1, 2, 5- 噁二唑基、吡嗪基、1, 3, 5- 三嗪基；和下列二环：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁吩基、吡啶基（例如 2- 吡啶基）、嘌呤基（例如 2- 嘌呤基、3- 嘌呤基、4- 嘌呤基）和异嘌呤基（例如 1- 异嘌呤基、3- 异嘌呤基或 4- 异嘌呤基）。

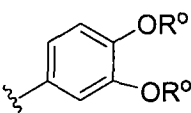
[0034] 在有些实施方式中，芳基（包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等）或杂芳基（包括杂芳烷基和杂芳烷氧基等）可以含有一个或多个取代基。芳基或杂芳基的不饱和碳原子上适合的取代基选自在如下 J^Q 、 J^R 、 J^V 、 J^U 和 J^X 的定义中所列举的那些。其他适合的取代基包括：卤素、 $-R^Q$ 、 $-OR^Q$ 、 $-SR^Q$ 、1, 2- 亚甲二氧基、1, 2- 亚乙二氧基、选择性地被 R^Q 取代的苯基 (Ph)、选择性地被 R^Q 取代的 $-O(Ph)$ 、选择性地被 R^Q 取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、选择性地被 R^Q 取代的 $-CH=CH(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^Q)_2$ 、 $-NR^Q C(O)R^Q$ 、 $-NR^Q C(S)R^Q$ 、 $-NR^Q C(O)N(R^Q)_2$ 、 $-NR^Q C(S)N(R^Q)_2$ 、 $-NR^Q C(O)OR^Q$ 、 $-NR^Q NR^Q C(O)R^Q$ 、 $-NR^Q NR^Q C(O)N(R^Q)_2$ 、 $-NR^Q NR^Q C(O)OR^Q$ 、 $-C(O)C(O)R^Q$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^Q$ 、 $-C(O)OR^Q$ 、 $-C(O)R^Q$ 、 $-C(S)R^Q$ 、 $-C(O)N(R^Q)_2$ 、 $-C(S)N(R^Q)_2$ 、 $-OC(O)N(R^Q)_2$ 、 $-OC(O)R^Q$ 、 $-C(O)N(OR^Q)R^Q$ 、 $-C(=NOR^Q)R^Q$ 、 $-S(O)_2R^Q$ 、 $-S(O)_3R^Q$ 、 $-S(O)_2N(R^Q)_2$ 、 $-S(O)_2R^Q$ 、 $-NR^Q S(O)N(R^Q)_2$ 、 $-NR^Q S(O)_2R^Q$ 、 $-N(OR^Q)R^Q$ 、 $-C(=NH)-N(R^Q)_2$ 或 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^Q$ ，其中每次独立出现的 R^Q 选自氢、选择性地被取代的 C_1-C_6 脂族基、未取代的 5-6 元杂芳基或杂环、苯基、 $-O(Ph)$ 或 $-CH_2(Ph)$ ，或者在相同取代基或不同取代基上两次独立出现的 R^Q 与每个 R^Q 基团所键合的原子一起构成 5-8 元杂环基、芳基或杂芳基环或者 3-8 元环烷基环，其中所述杂芳基或杂环基环具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。 R^Q 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族基)、 $N(C_{1-4}$ 脂族基) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族基)、 NO_2 、 CN 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$ 脂族基)、 $O($ 卤代 C_{1-4} 脂族基) 或卤代 C_{1-4} 脂族基，其中 R^Q 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

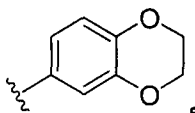
[0035] 在有些实施方式中，脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环可以含有一个或多个取代基。脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环的饱和碳原子上适合的取代基选自上面关于芳基或杂芳基不饱和碳所列举的那些，并且另外包括下列基团： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)O($ 烷基))、 $=NNHS(O)_2($ 烷基)) 或 $=NR^*$ ，其中每个 R^* 独立地选自氢或选择性地被取代的 C_{1-6} 脂族基团。 R^* 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族基)、 $N(C_{1-4}$ 脂族基) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族基)、 NO_2 、 CN 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$ 脂族基)、 $O($ 卤代 C_{1-4} 脂族基) 或卤代 C_{1-4} 脂族基团，其中 R^* 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0036] 在有些实施方式中，非芳族杂环氮上可选的取代基选自 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-NR^+S(O)_2R^+$ ；其中 R^+ 是氢、选择性地被取代的 C_{1-6} 脂族基团、选择性地被取代的苯基、选择性地被取代的 $-O(Ph)$ 、选择性地被取代的 $-CH_2(Ph)$ 、选择性地被取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、选择性地被取代的 $-CH=CH(Ph)$ 或者未取代的 5-6 元杂芳基或杂环，具有一至四个独立选自氧、氮或硫的杂原子，或者尽管有如上定义，在相同取代基或不同取代基上两次独立出现的 R^+ 与每个 R^+ 基团所键合的原子一起构成 5-8 元杂环基、芳基或杂芳基

环,或者 3-8 元环烷基环,具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。 R^+ 的脂族基团或苯基环上可选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂族基})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $O(\text{ 卤代 } C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 或卤代 C_{1-4} 脂族基团,其中 R^+ 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0037] 如上所述,在有些实施方式中,两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 或任何其他在本文中有类似定义的变量) 与每个变量所键合的原子一起构成 5-8- 元杂环基、芳基或杂芳基环或者 3-8- 元环烷基环。两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 或任何其他在本文中有类似定义的变量) 与每个变量所键合的原子一起所构成的示范性环包括但不限于下列:a) 两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 或任何其他在本文中有类似定义的变量) 键合于同一原子,并且与该原子一起构成一个环,例如 $N(R^0)_2$,其中出现的两个 R^0 与氮原子一起构成哌啶 -1- 基、哌嗪 -1- 基或吗啉 -4- 基;和 b) 两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 或任何其他在本文中有类似定义的变量)

键合于不同原子,并且与这些原子一起构成一个环,例如 , 其中苯基被两次出现的 OR^0 取代,这两次出现的 R^0 与它们所键合的氧原子一起构成稠合的 6- 元含氧环:

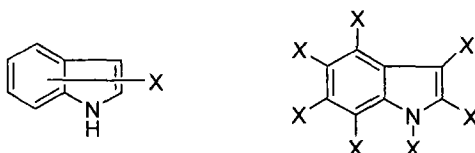


将被领会到,两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 或任何其他在本文中有类似定义的变量) 与每个变量所键合的原子一起可以构成多种其他环,并且上述详细实例不打算限制性的。

[0038] 在有些实施方式中,烷基或脂族链可以选择性地被另一原子或基团中断。这意味着烷基或脂族链的亚甲基单元选择性地被所述其他原子或基团代替。这类原子或基团的实例将包括但不限于 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$, 其中 R 是如本文定义的。除非另有指定,可选的代替生成化学上稳定的化合物。可选的中断可以发生在链内,也可以发生在链的末端;也就是在连接点和 / 或也在末端。两个可选的代替也可以在链内彼此相邻,只要导致化学上稳定的化合物。除非另有指定,如果代替或中断发生在末端,代替原子键合于末端上的 H。例如,如果 $-CH_2CH_2CH_3$ 选择性地被 $-O-$ 中断,所得化合物可能是 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OH$ 。

[0039] 正如本文所述,从取代基画到多环系统内一个环中心的键(如下所示)代表该取代基取代在该多环系统内任意环中任意可取代的位置。例如,图 a 代表在图 b 所示任意位置中的可能取代。

[0040]

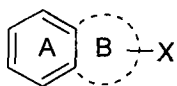


[0041] 图 a

图 b

[0042] 这也适用于与可选的环系(将以虚线代表)稠合的多环系统。例如,在图 c 中, X 是环 A 和环 B 的可选取代基。

[0043]

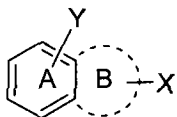


[0044]

图 c

[0045] 不过,如果多环系统中两个环各自具有从每个环中心画出的不同取代基,那么除非另有指定,每个取代基仅代表它所连接的环上的取代。例如,在图 d 中, Y 仅是环 A 的可选取代基, X 仅是环 B 的可选取代基。

[0046]



[0047] 图 d

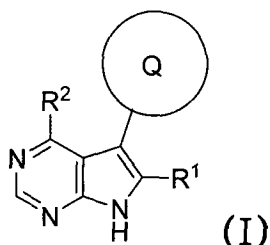
[0048] 除非另有规定,本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构(例如对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构))形式;例如每个不对称中心的 R 与 S 构型, (Z) 与 (E) 双键异构体,和 (Z) 与 (E) 构象异构体。因此,这些化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构)混合物都属于本发明的范围。

[0049] 除非另有规定,本发明化合物的所有互变异构形式都属于本发明的范围。另外,除非另有规定,本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有所不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都属于本发明的范围。这类化合物例如可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

[0050] 本发明化合物的说明

[0051] 本发明涉及式 I 化合物:

[0052]



[0053] 或其药学上可接受的盐

[0054] 其中

[0055] R^1 是 $-(\text{C}_{1-2} \text{脂族基})_p-R^4$, 其中 R^1 选择性地被 1-3 次出现的 J 取代;[0056] R^2 是 $-(\text{C}_{1-2} \text{脂族基})_d-R^5$, 其中 R^2 选择性地被 1-3 次出现的 J 取代;[0057] R^4 是 H、卤素、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-3} 脂族基、环丙基、 NCH_3 、 OCH_3 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 或 OH ;[0058] R^5 是 H、卤素、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-3} 脂族基、环丙基、 NCH_3 、 OCH_3 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 或 OH ;[0059] J 是卤素、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、CN 或未取代的 C_{1-2} 脂族基,或者两个 J 基团与它们所连接的碳一起构成环丙基环或 $\text{C}=\text{O}$;

[0060] p 和 d 各自独立地是 0 或 1;

[0061] Q 是具有 0-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5-8 元芳族单环或者具有 0-6 个选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元芳族二环；其中 Q 选择性地被 1-10 次出现的 J^Q 取代；

[0062] J^Q 是卤素、 OCF_3 、 $-(V_m)-R''$ 、 $-(V_m)-CN$ 、 $-(V_m)-NO_2$ 或 $-(V_m)-(C_{1-4}$ 卤代脂族基)，或者两个 J^Q 基团与它们所连接的原子一起构成 3-8 元饱和、部分饱和或不饱和的环，具有 0-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子，其中所述环选择性地被 0-4 次出现的 J^U 取代；

[0063] V 是 C_{1-10} 脂族基，其中至多三个亚甲基单元被 G^V 代替，其中 G^V 选自 $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR-$ 、 $-NRC(O)NR$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NHS(O)_2NH-$ 、 $-NRS(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；其中 V 选择性地被 1-6 次出现的 J^V 取代；

[0064] R'' 是 H，或者选择性地被取代的基团，选自 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-10} 环脂族基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基；或者相同取代基或不同取代基上的两个 R'' 基团或一个 R'' 基团与一个 R 基团与它们所连接的原子一起构成选择性地被取代的 3-8 元杂环基；其中每个选择性地被取代的 R'' 基团独立地和选择性地被 1-6 次出现的 J^R 取代；

[0065] R 是选择性地被取代的基团，选自 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-10} 环脂族基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基；或者相同取代基或不同取代基上的两个 R 基团与每个 R 基团所键合的原子一起构成选择性地被取代的 3-8 元杂环基；其中每个 R 基团独立地和选择性地被 1-4 次出现的 J^X 取代；

[0066] 每个 J^V 、 J^U 、 J^X 和 J^R 各自独立地选自卤素、L、 $-(L_n)-R'$ 、 $-(L_n)-N(R')$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_{3-10}$ 环脂族基)、 $-(L_n)-(C_{6-10}$ 芳基)、 $-(L_n)-(5-10$ 元杂芳基)、 $-(L_n)-(5-10$ 元杂环基)、氧代基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)H$ 、 $-OC(O)R'$ 或 $-NC(O)R'$ ；或者相同取代基或不同取代基上的任意两个 J^V 、 J^U 、 J^X 或 J^R 基团与每个 J^V 、 J^U 、 J^X 和 J^R 基团所键合的原子一起构成 5-7 元饱和、不饱和或部分饱和的环；

[0067] R' 是 H 或 C_{1-6} 脂族基；或者两个 R' 基团或一个 R' 基团与一个 R 基团与它们所连接的原子一起可选地构成 3-6 元环脂族基或杂环基，其中所述脂族基、环脂族基或杂环基选择性地被 R^* 、 $-OR^*$ 、 $-SR^*$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $OC(O)R^*$ 或 $NHC(O)R^*$ 取代，其中 R^* 是 H 或未取代的 C_{1-6} 脂族基；

[0068] L 是 C_{1-6} 脂族基，其中至多三个亚甲基单元被 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^6-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NR^6C(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^6C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2NR^6-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-NR^6S(O)_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^6C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(O)NR^6$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^6-$ 、 $-NHS(O)_2NH-$ 、 $-NR^6S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2NR^6-$ 、 $-NR^6S(O)_2NR^6-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 代替；

[0069] R^6 选自 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-10} 环脂族基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基；或者相同取代基或不同取代基上的两个 R^6 基团与每个 R^6 所键合的原子一起构成 3-8 元杂环基；

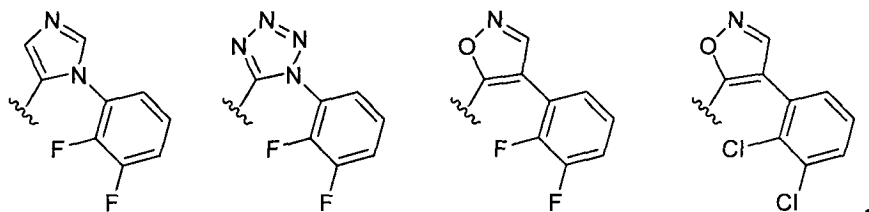
[0070] 每个 m 和 n 独立地是 0 或 1；

[0071] 其条件是

[0072] 若 R^2 是 Cl、 NH_2 或 NCH_3 , 则 Q 不是选择性地被取代的苯基;

[0073] 若 R^1 和 R^2 是 H, 则 Q 不是

[0074]

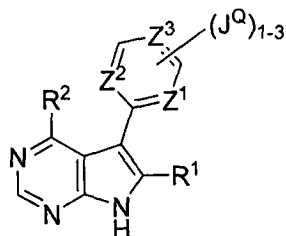


[0075] 在一种实施方式中, 若 R^1 是 $C(=O)Et$, 则 Q 不是 4-OMe 苯基。

[0076] 在另一种实施方式中, Q 是 5-10 元杂芳基环, 选择性地被 1-5 个 J^Q 基团取代。在进一步的实施方式中, Q 是 5-6 元杂芳基环, 选择性地被 1-3 个 J^Q 基团取代。在更进一步的实施方式中, Q 是 6 元杂芳基环, 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基或哒嗪基, 选择性地被 1-3 个 J^Q 基团取代。

[0077] 在另一种实施方式中, 本发明涉及式 II-a 化合物:

[0078]



(II-a)

[0079] 其中每个 R^1 、 R^2 和 J^Q 是如式 I 所定义的; 每个 Z^1 和 Z^2 独立地是 CH 或 N, 其中至少一个 Z^1 或 Z^2 是 N; Z^3 是 $C-J^Q$ 或 N。在一种实施方式中, 每个 Z^1 和 Z^2 是 N。在进一步的实施方式中, 每个 Z^1 和 Z^2 是 N, Z^3 是 $C-J^Q$ 。在另一种实施方式中, 每个 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 是 N。在另一种实施方式中, Z^1 是 N, 每个 Z^2 和 Z^3 是 CH。在另外一种实施方式中, 每个 Z^1 和 Z^3 是 N, Z^2 是 CH。

[0080] 本发明也提供式 I 或式 II-a 化合物, 其中 J^Q 是卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R''$ 、 $-V-R''$ 、 $-V-CN$ 或 $-V-NO_2$ 。在另一种实施方式中, 至少一个 J^Q 是 $-V-R''$ 。在进一步的实施方式中, V 是 C_{1-6} 烷基, 其中两个亚甲基单元被 G^V 代替, 每个 G^V 独自地选自 $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-NRC(O)-$ 。在进一步的实施方式中, 一个 G^V 直接键合于 R'' 。在另外一种实施方式中, 一个 G^V 直接键合于 Q。

[0081] 在本发明的另一种实施方式中, V 被至多两个 J^V 基团取代, 其中每个 J^V 独自地是 C_{1-3} 烷基, 或者两个 J^V 基团与它们所连接的碳一起构成 3-6 元环烷基环。在进一步的实施方式中, J^V 选自卤素、 NH_2 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-(C_{1-3}$ 烷基)- $O-(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(C_{1-6}$ 烷基)- OH 、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)O(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(=O)H$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NC(=O)(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基-CN 或氧代基。在更进一步的实施方式中, J^V 选自 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 $-(C_{1-3}$ 烷基) CF_3 、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CH_2O-(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(=O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)O(C_{1-6}$ 烷基)。

[0082] 本发明也提供式 I 或式 II-a 化合物, 其中每次出现的 J^Q 独立地选自 R'' 、 $-CH_2R''$ 、

卤素、CN、NO₂、-C(O)R⁷、-C(O)R⁹R⁷、-N(R⁷)R⁷、-CH₂N(R⁷)R⁷、-OR⁷、-CH₂OR⁷、-SR⁷、-CH₂SR⁷、-C(O)OR⁷、-NR⁷C(O)R⁷、-NR⁷C(O)R⁹R⁷、-NR⁷C(O)OR⁷、-NR⁷C(O)OR⁹R⁷、-C(O)N(R⁷)R⁷、-C(O)N(R⁷)R⁹R⁷、-C(O)NHR⁹OR⁷、-C(O)N(R⁷)R⁹OR⁷、-S(O)₂N(R⁷)R⁷、-S(O)₂N(R⁷)R⁹R⁷、-C(O)N(R⁷)R⁹N(R⁷)R⁷、-OR⁹OR⁷、-OR⁹N(R⁷)R⁷、-NR⁷C(R⁷)(R⁸)R⁷、-NR⁷C(R⁷)(R⁸)C(O)OR⁷、-N(R⁷)R⁹R⁷、-N(R⁷)R⁹R⁷、-N(R⁷)R⁹N(R⁷)R⁷、-N(R⁷)R⁹OR⁷、-NR⁷C(R⁷)(R⁸)R⁷、-NR⁷CH₂C(O)N(R⁷)R⁷或-NR⁷C(R⁷)(R⁸)C(O)N(R⁷)R⁷，其中

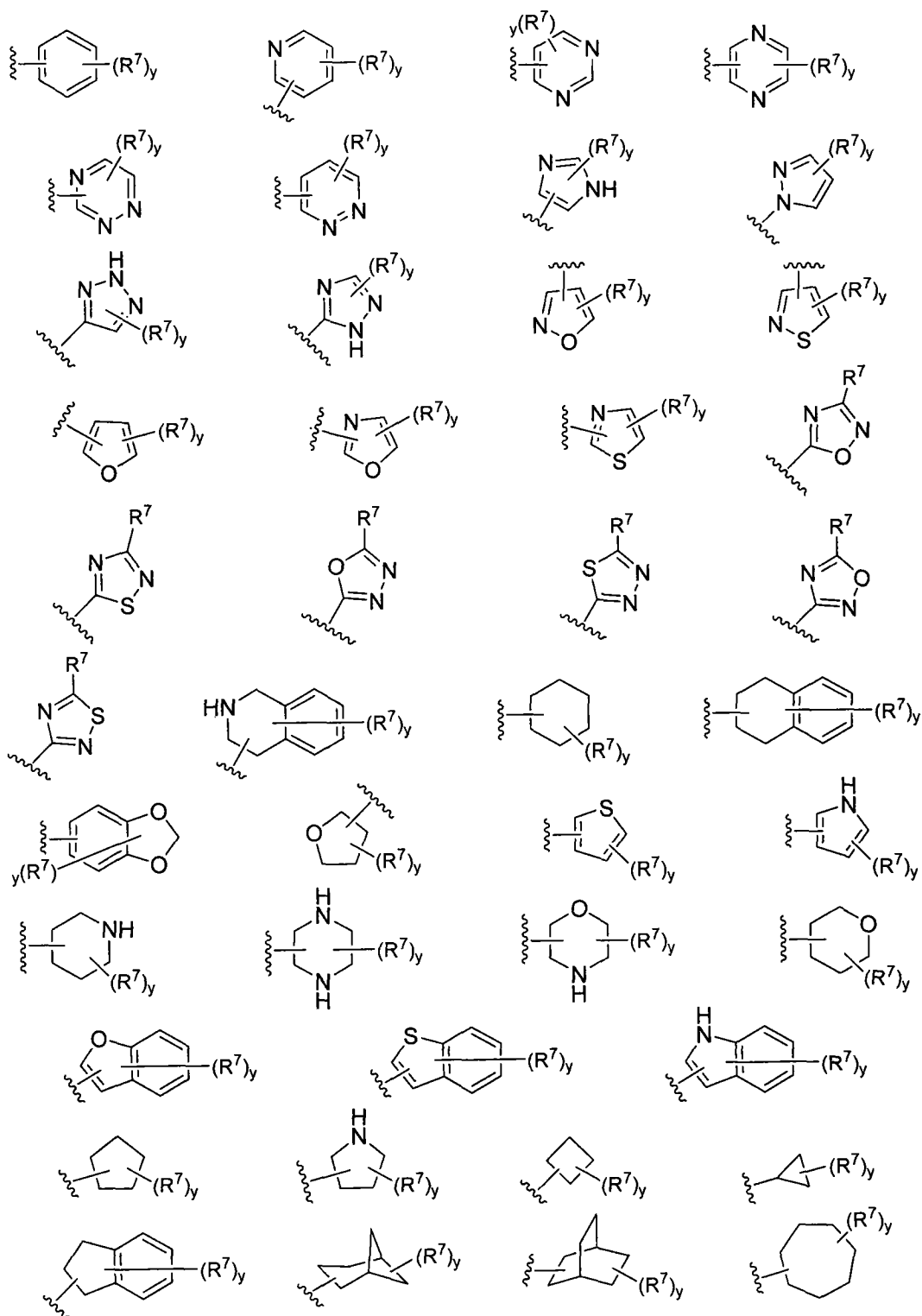
[0083] a) R⁸ 是 H、C₁₋₆ 烷基、CF₃、CH₂CF₃、CH₂CN 或 CH₂OR⁷；或者 R⁸ 和 R⁷ 与它们所连接的原子一起构成 3-8 元环，具有 0-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子，选择性地被 0-4 次出现的 J^v 取代，或者

[0084] b) R⁹ 是 C₁₋₆ 脂族基；其中每个 R⁸ 和 R⁹ 独立地和选择性地被 1-4 次出现的 J^v 取代；或者

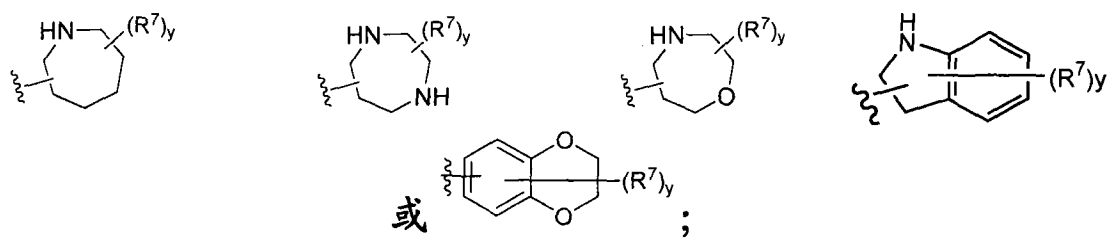
[0085] 两个 J^q 基团与它们所连接的原子一起构成 3-8 元饱和、部分饱和或不饱和的环，具有 0-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子，选择性地被 0-4 次出现的 J^v 取代。

[0086] 在 J^q 的进一步实施方式中，R⁷ 选自氢、C₁₋₆ 脂族基团，选择性地被至多 6 次出现的 R⁷ 取代，或者 R⁷ 是选自如下的环：

[0087]



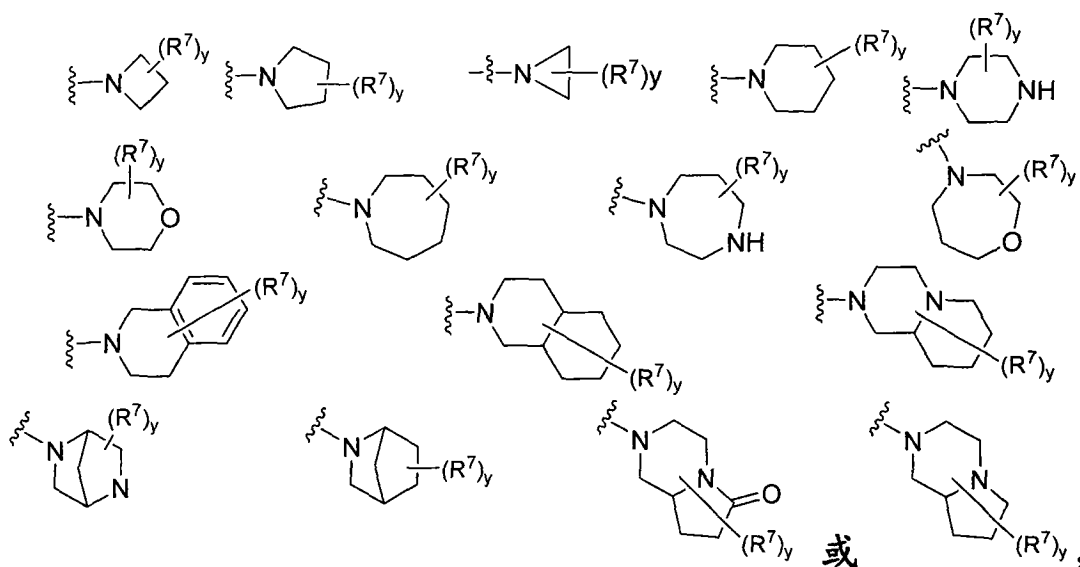
[0088]



[0089] 或者两次出现的 R' 或 R' 和 R'' 与它们所键合的氮原子一起构成选择性地被取代

的 3-10 元单环或二环杂环,选自:

[0090]

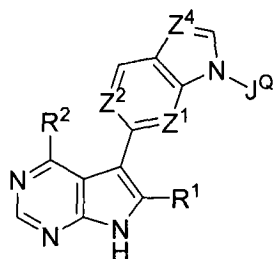


[0091] 其中 y 是 0、1、2 或 3, 每次出现的 R^7 独立地是 R' 、 $-CH_2R'$ 、卤素、 $-CH_2CH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-NR^9C(O)R'$ 、 $-NR^9C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-NR^9S(O)_2R'$ 、 $-C(O)NR^9(CH_2)_2N(R^9)R'$ 、 $-C(O)NR^9(CH_2)_3N(R^9)R'$ 、 $-C(O)NR^9(CH_2)_4N(R^9)R'$ 、 $-O(CH_2)_2OR'$ 、 $-O(CH_2)_3OR'$ 、 $-O(CH_2)_4OR'$ 、 $-O(CH_2)_2N(R^9)R'$ 、 $-O(CH_2)_3N(R^9)R'$ 、 $-O(CH_2)_4N(R^9)R'$ 、 $-NR^9CH(CH_2OH)R'$ 、 $-NR^9CH(CH_2CH_2OH)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_2R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_3R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_4R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_2N(R^9)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_3N(R^9)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)_4N(R^9)R'$ 、 $-NR^9(CH_2)OR'$ 、 $-NR^9(CH_2)_2OR'$ 、 $-NR^9(CH_2)_3OR'$ 或 $-NR^9(CH_2)_4OR'$; 其中 R^9 是 H 或 R^6 。

[0092] 在本发明的另一种实施方式中, J^q 选自 $-N(R')R''$ 、 $-NR' C(O)R''$ 、 $-NR' C(O)R^9R''$ 、 $-NR' C(O)OR''$ 、 $-NR' C(O)OR^9R''$ 、 $-NR' CH(R^8)R''$ 、 $-NR' CH(R^8)C(O)OR''$ 、 $-N(R')R^9R''$ 、 $-N(R')R^9N(R')R''$ 、 $-N(R')R^9OR''$ 、 $-NR' CH(R^8)R''$ 、 $-NR' CH_2C(O)N(R')R''$ 或 $-NR' CH(R^8)C(O)N(R')R''$ 。

[0093] 本发明也涉及式 II-b 化合物:

[0094]

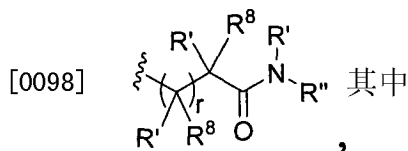


(II-b)

[0095] 其中每个 Z^1 、 Z^2 和 Z^4 独立地是 CH 或 N, 其中至少一个 Z^1 或 Z^2 是 N。

[0096] 在一种实施方式中, 每个 Z^1 和 Z^2 是 N。

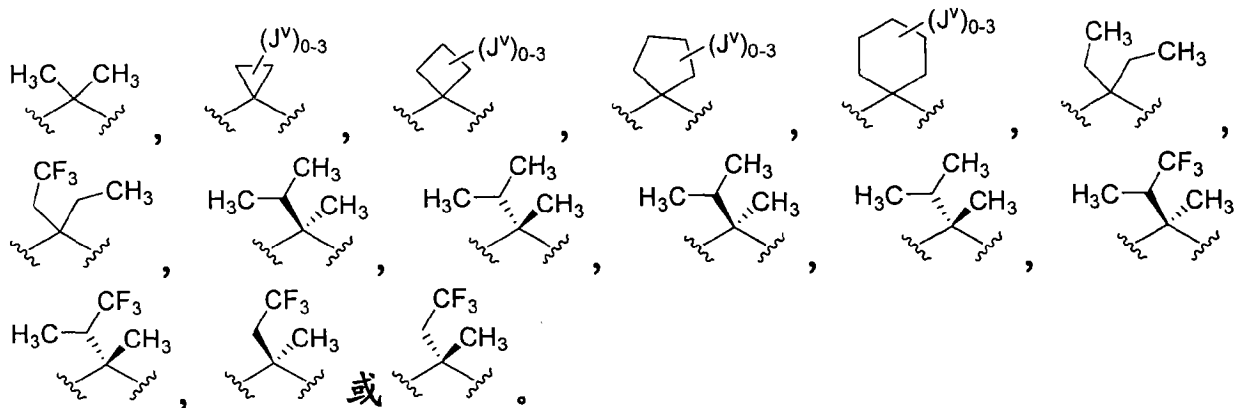
[0097] 在一种实施方式中, J^q 是



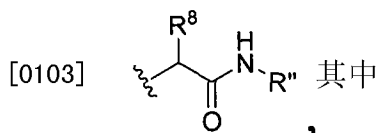
[0099] R⁸ 选择性地被至多两次出现的 J^v 取代。

[0100] 在一种实施方式中, r 是 0, R'、R⁸ 和中间的碳一起是:

[0101]



[0102] 在另外一种实施方式中, J^q 是



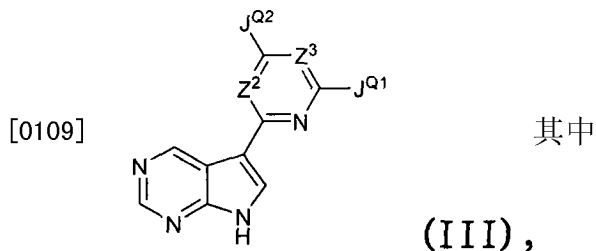
[0104] R⁸ 选择性地被至多两次出现的 J^v 取代。

[0105] 本发明也提供式 I、式 II-a 或式 II-b 化合物, 其中 p 是 0。在一种实施方式中, R¹ 是 H、卤素、CN、NO₂、CF₃、CH₃、OCH₃ 或 OH。在另一种实施方式中, R¹ 是 H、卤素或 CF₃。在另外一种实施方式中, R¹ 是 H。

[0106] 本发明也提供式 I、式 II-a 或式 II-b 化合物, 其中 d 是 0。在一种实施方式中, R² 是 H、卤素、CN、NO₂、CF₃、CH₃、OCH₃ 或 OH。在另一种实施方式中, R² 是 H、卤素或 CF₃。在另外一种实施方式中, R² 是 H。

[0107] 本发明也提供式 I、式 II-a 或式 II-b 化合物, 其中 R¹ 和 R² 是 H。

[0108] 本发明也涉及式 III 化合物:



[0110] Z² 是 CH 或 N;

[0111] Z³ 是 C-J^{Q3} 或 N;

[0112] J^{Q1} 是 -N(R')R'', -CH₂N(R')R'', -NR' C(O)R'', -NR' C(O)R⁹R'', -NR' C(O)OR'', -NR' C(O)OR⁹R'', -NR' C(R') (R⁸)R'', -NR' C(R') (R⁸)C(O)OR'', -N(R')R⁹R'', -N(R')R⁹N(R')R'', -N(R')R⁹OR'', -NR' C(R') (R⁸)R'', -NR' CH₂C(O)N(R')R'' 或 -NR' CR' (R⁸)C(O)N(R')R'';

[0113] J^{Q2} 是氢、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)OR^9R''$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)R^9R''$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R)R''$ 、 $-C(O)NHR^9R''$ 、 $-C(O)NHR^9R''$ 、 $-C(O)N(R)R^9R''$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-CN$ 或 $-R''$ ；

[0114] 其中

[0115] a) R^8 是 H 、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CN 或 CH_2OR' ；或者 R^8 和 R' 与它们所连接的原子一起构成 3-8 元环，具有 0-3 个选自 O 、 N 或 S 的杂原子，其中 R^8 或所述环选择性地被 0-4 次出现的 J^V 取代；

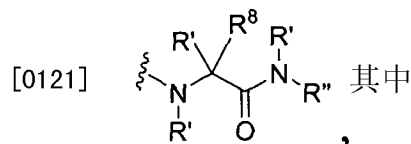
[0116] b) R^9 是 C_{1-6} 脂族基；或者 R^9 和 R 或 R' 与它们所连接的原子一起构成 3-8 元环，具有 0-3 个选自 O 、 N 或 S 的杂原子，其中 R^9 或所述环选择性地被 0-4 次出现的 J^V 取代；

[0117] J^{Q3} 是氢、卤素或 NO_2 。

[0118] 在式 III 化合物的一种实施方式中， Z^2 是 CH 。在另一种实施方式中， Z^2 是 N 。在进一步的实施方式中， Z^3 是 $C-J^{Q3}$ ， J^{Q3} 是氢。在更进一步的实施方式中， Z^3 是 $C-J^{Q3}$ ， J^{Q3} 是 F 。在另一种实施方式中， Z^3 是 N 。在另外一种实施方式中，两个 Z^2 和 Z^3 都是 N 。

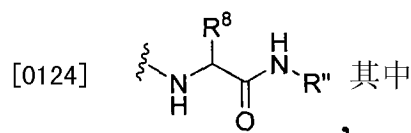
[0119] 在另一种实施方式中， J^{Q2} 是氢。在另一种实施方式中， J^{Q2} 是 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)N(R)R''$ 、 $-C(O)N(R)R^9R''$ 、 $-CN$ 或 $-R''$ ，其中 J^{Q2} 选择性地被至多两次出现的 J^V 取代。

[0120] 在另一种实施方式中， J^{Q1} 是：



[0122] R^8 选择性地被至多两次出现的 J^V 取代。

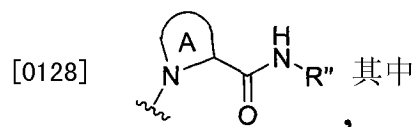
[0123] 在进一步的实施方式中， J^{Q1} 是：



[0125] R^8 选择性地被至多两次出现的 J^V 取代。

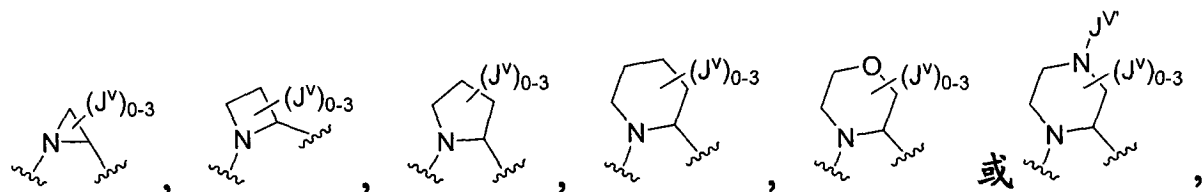
[0126] 在式 III 化合物的进一步实施方式中， J^{Q1} 是如刚才所定义的， J^{Q2} 是氢。

[0127] 在式 III 化合物的另一种实施方式中， J^{Q1} 是



[0129] 环 A 选择性地被至多两次出现的 J^V 取代。在进一步的实施方式中，环 A 选自：

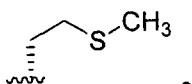
[0130]



[0131] 其中 J^V 是 H 或 J^V 。在式 III 化合物的更进一步实施方式中， J^{Q1} 是如刚才所定义的， J^{Q2} 是氢。

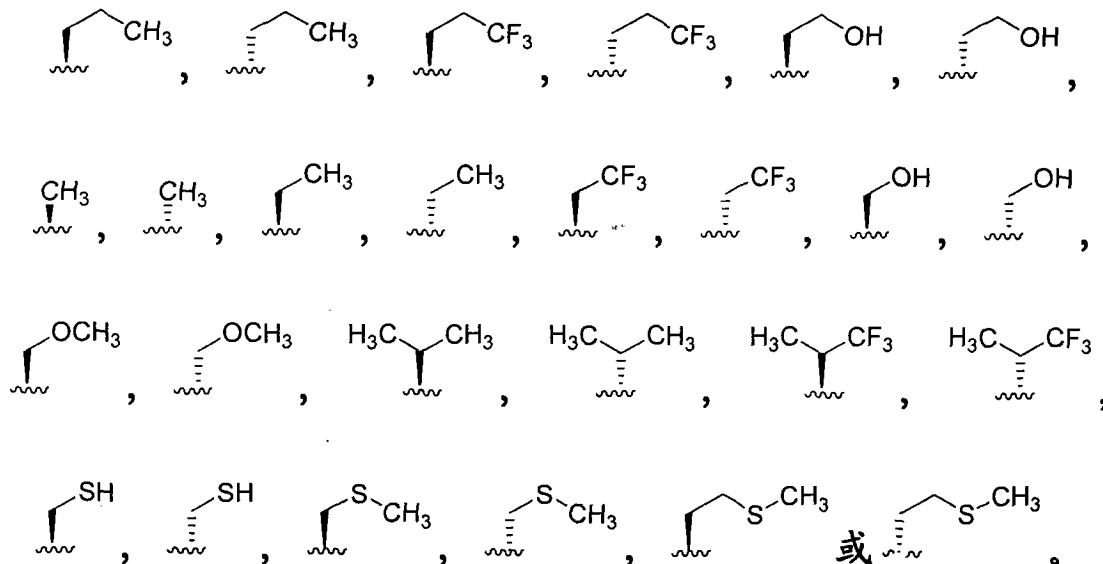
[0132] 在式 III 化合物的另一种实施方式中， J^{Q1} 是

[0133]



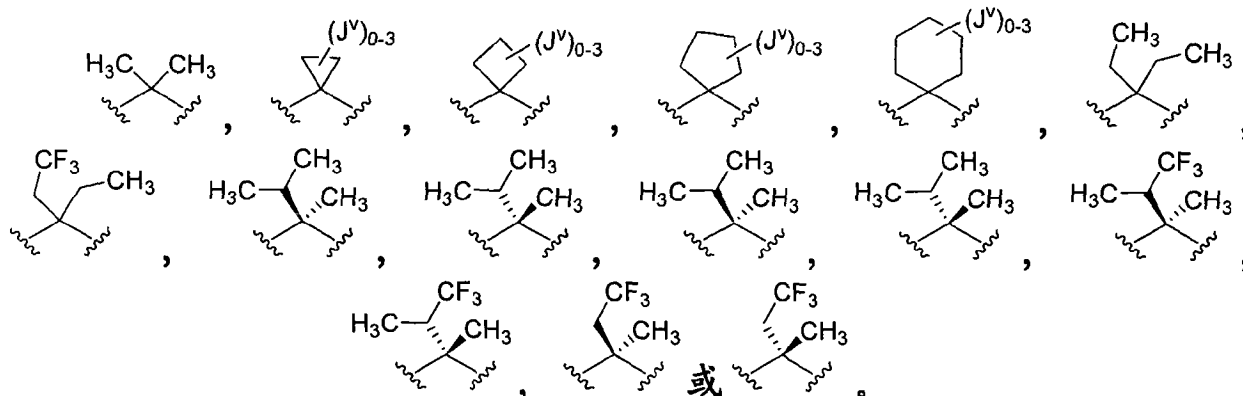
[0134] 在式 II-a、II-b 或 III 化合物的进一步实施方式中, R⁸ 选自:

[0135]



[0136] 在式 II-a、II-b 或 III 化合物的进一步实施方式中, R'、R⁸ 和中间的碳是:

[0137]

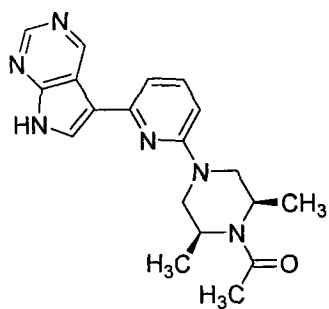


[0138] 在式 II-a、II-b 或 III 化合物的另一种实施方式中, R"是 CH₃、CH₂CH₃ 或 CH₂CH₂CH₃、CF₃、CH₂CF₃ 或 CH₂CH₂CF₃。

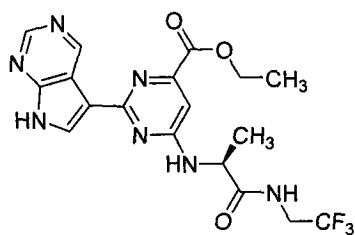
[0139] 另一方面, 本发明涉及在表 1 中列举的化合物。

[0140] 表 1

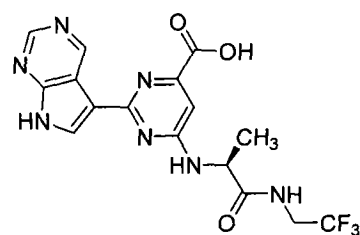
[0141]



1

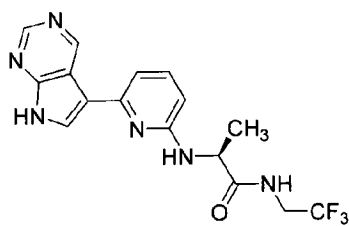


2

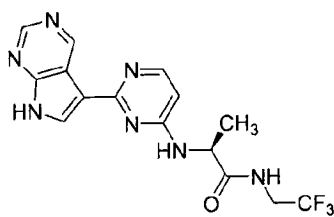


3

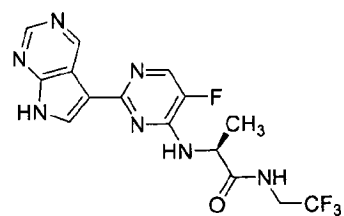
[0142]



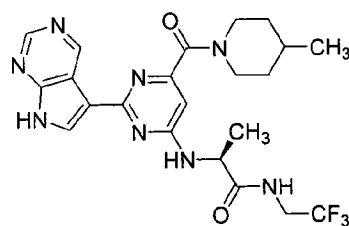
4



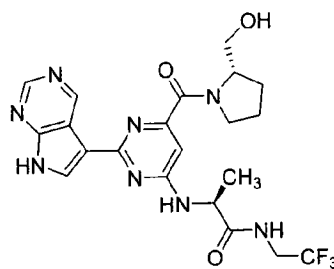
5



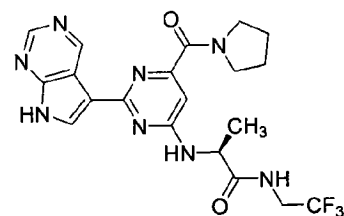
6



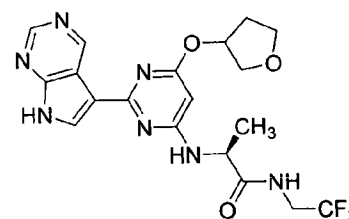
7



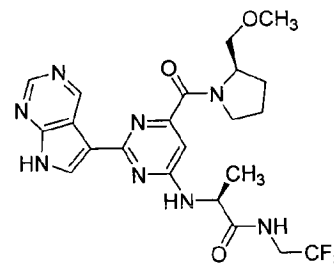
8



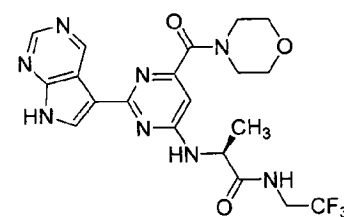
9



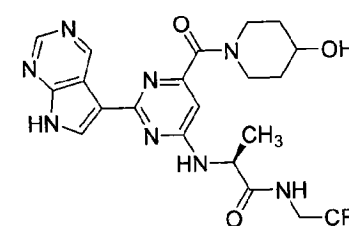
10



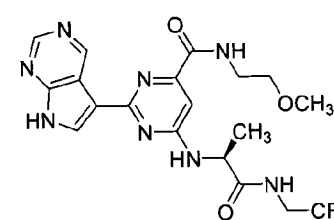
11



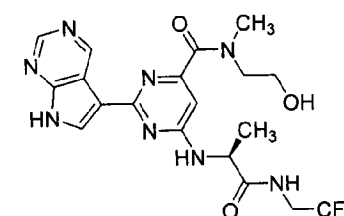
12



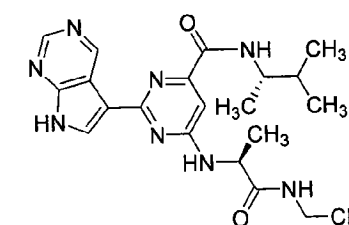
13



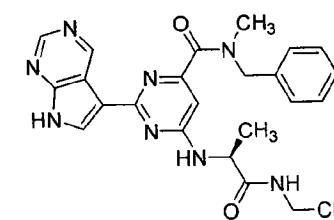
14



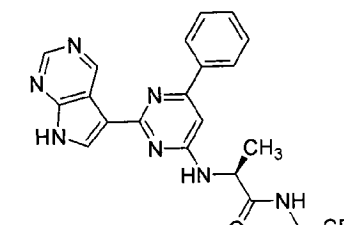
15



16

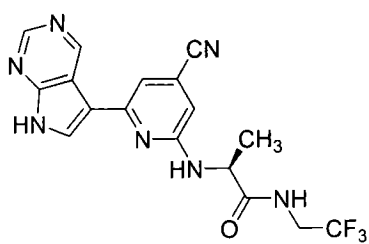


17

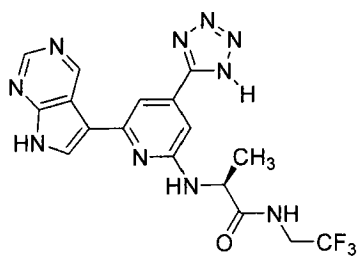


18

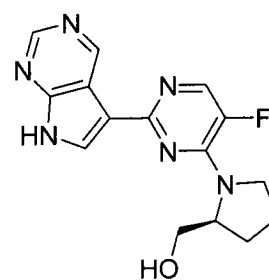
[0143]



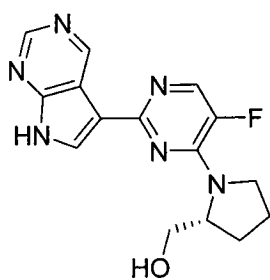
19



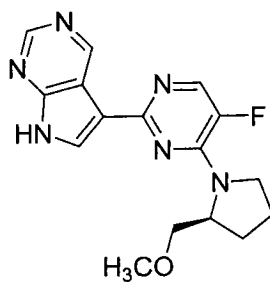
20



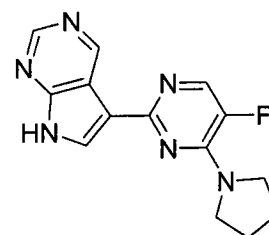
21



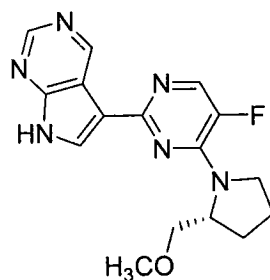
22



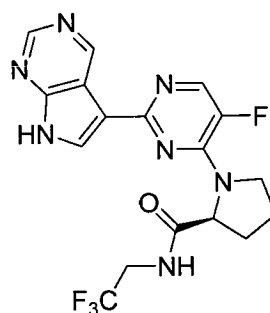
23



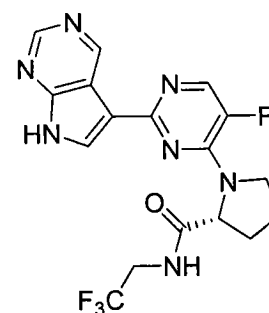
24



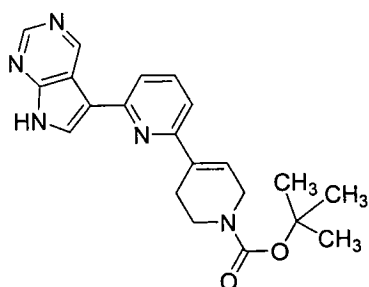
25



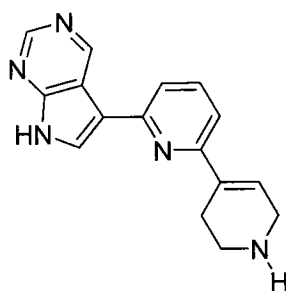
26



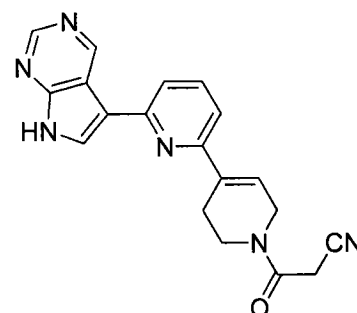
27



28

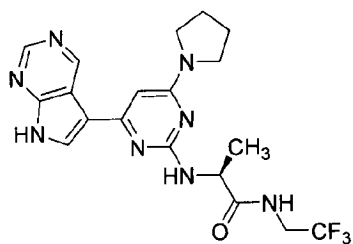


29

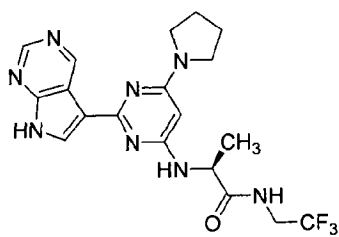


30

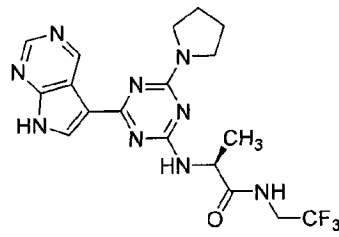
[0144]



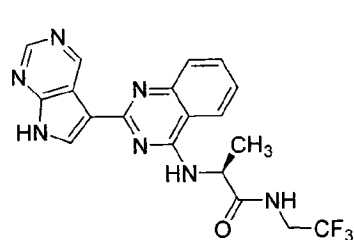
31



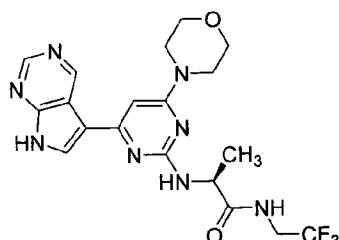
32



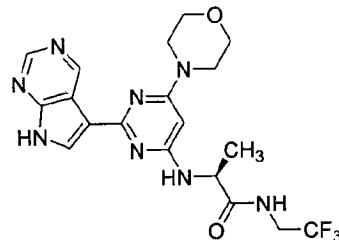
33



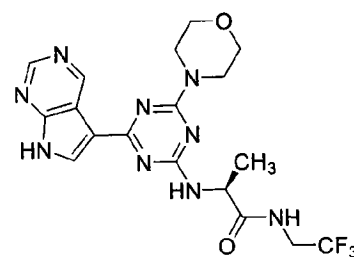
34



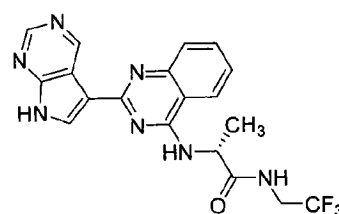
35



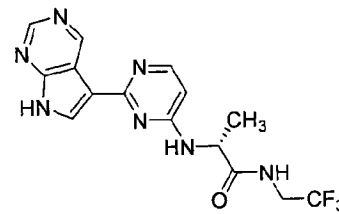
36



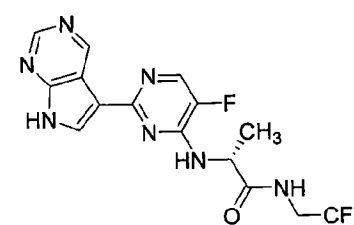
37



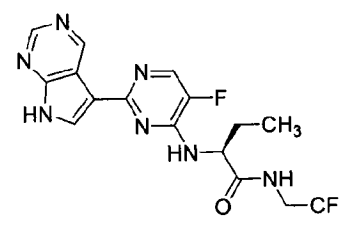
38



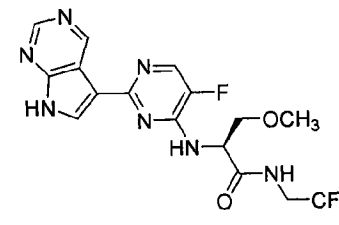
39



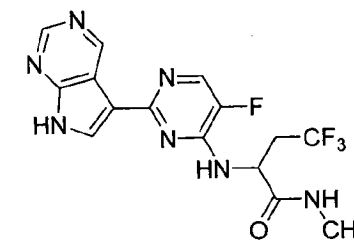
40



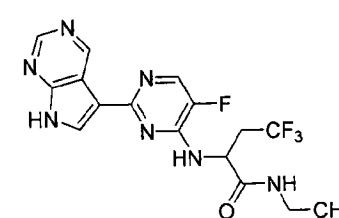
41



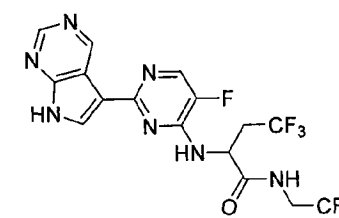
42



43

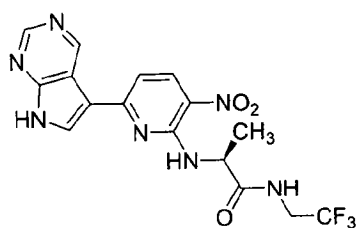


44

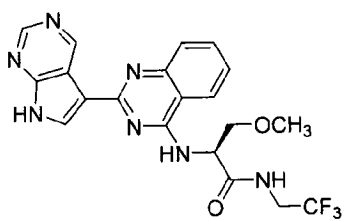


45

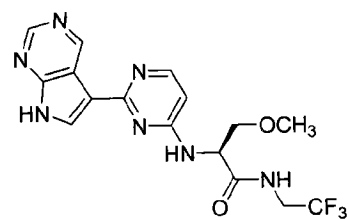
[0145]



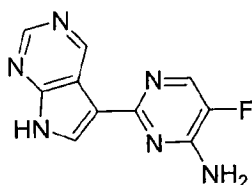
46



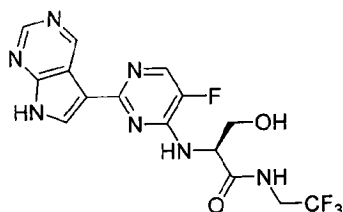
47



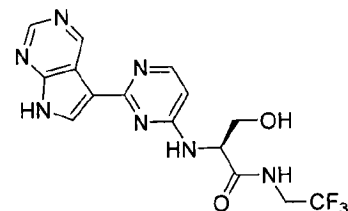
48



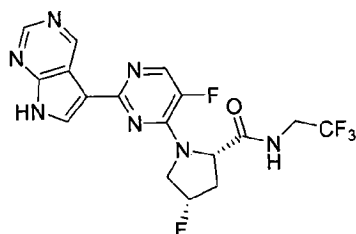
49



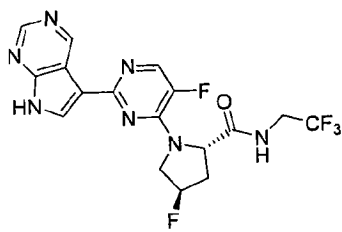
50



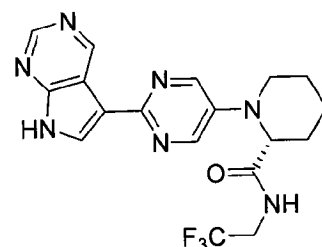
51



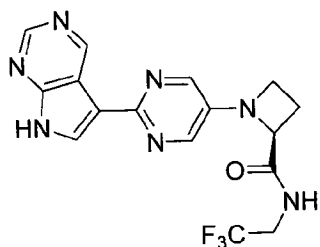
52



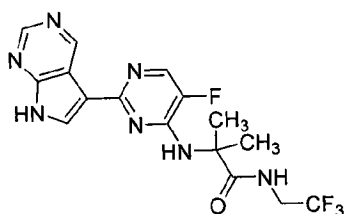
53



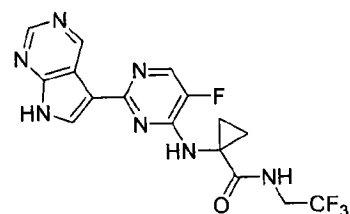
54



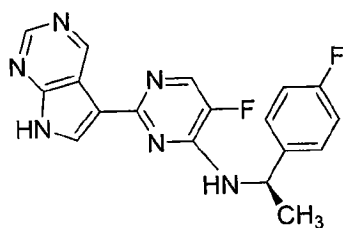
55



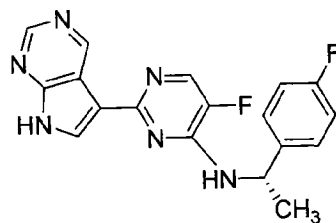
56



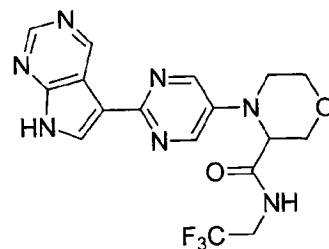
57



58

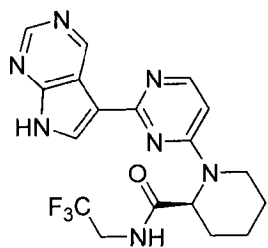


59

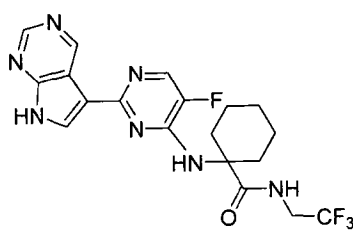


60

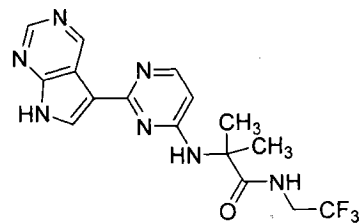
[0146]



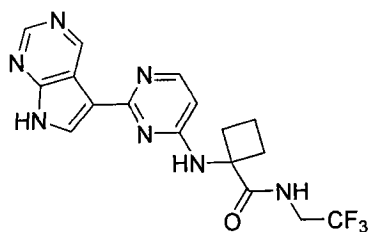
61



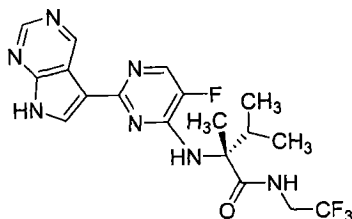
62



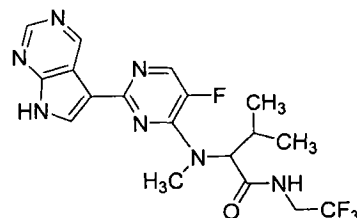
63



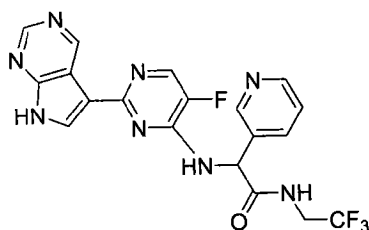
64



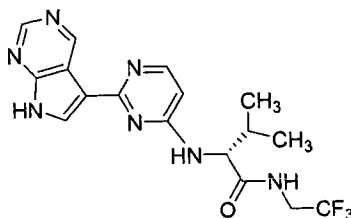
65



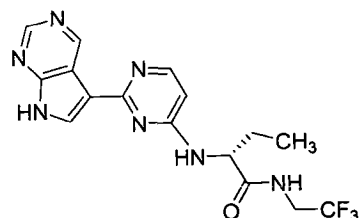
66



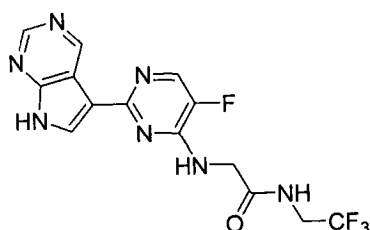
67



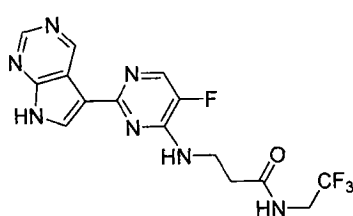
68



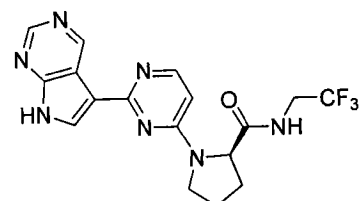
69



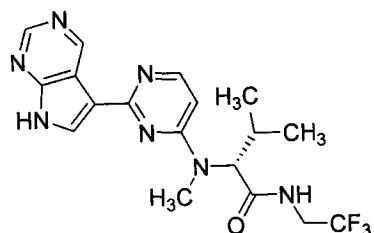
70



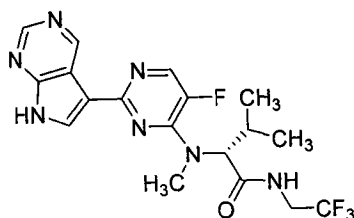
71



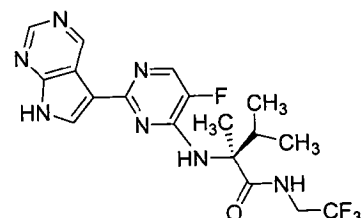
72



73

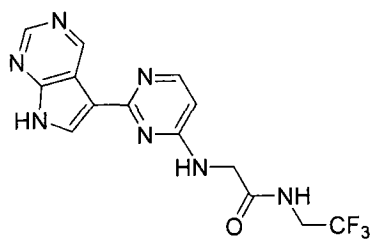


74

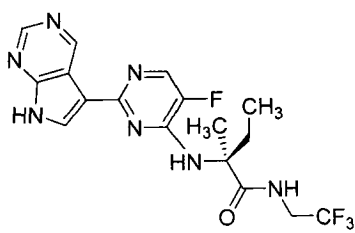


75

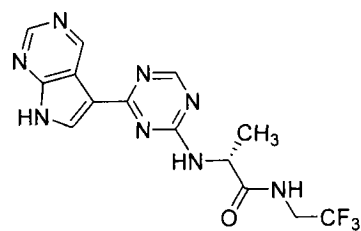
[0147]



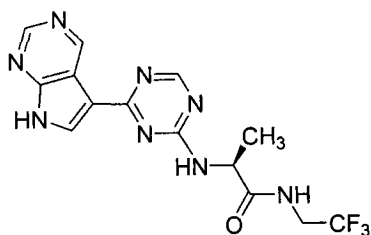
76



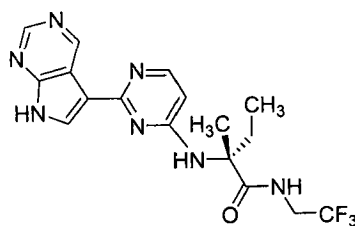
77



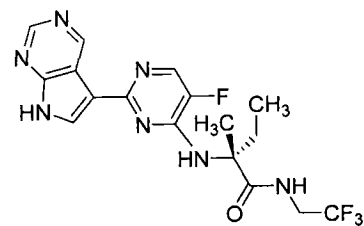
78



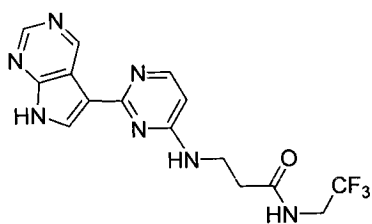
79



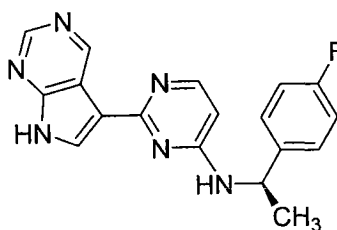
80



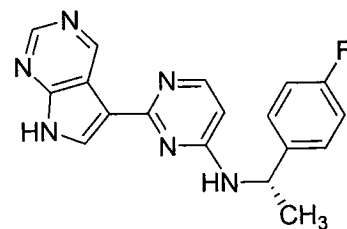
81



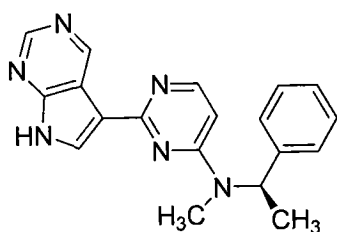
82



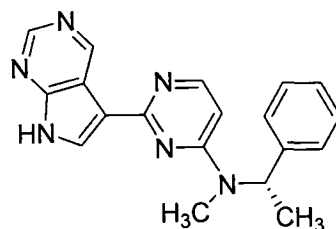
83



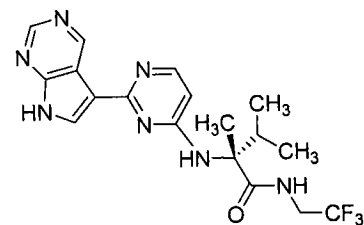
84



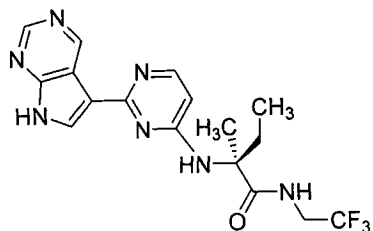
85



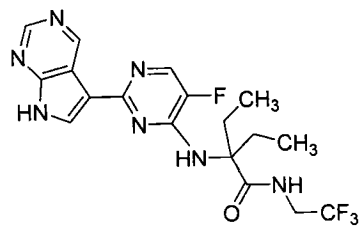
86



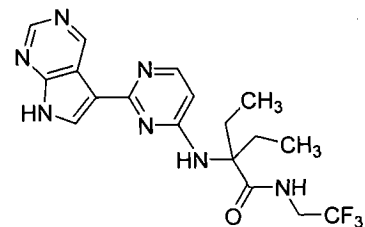
87



88

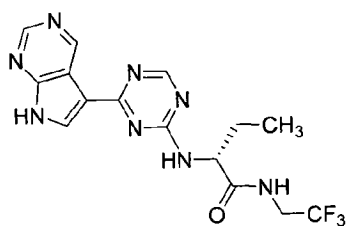


89

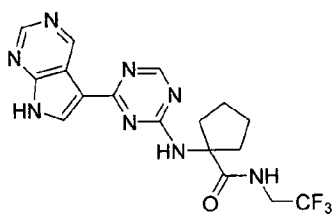


90

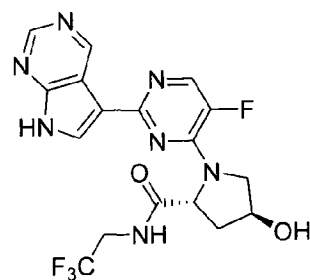
[0148]



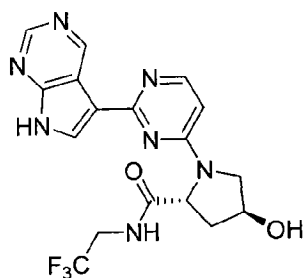
91



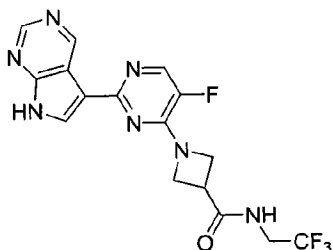
92



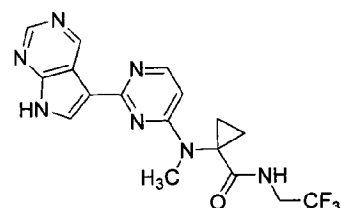
93



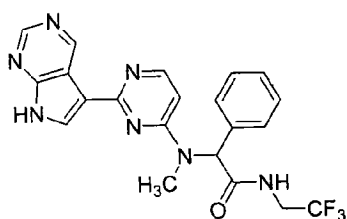
94



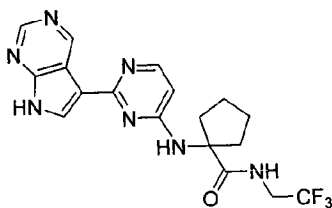
95



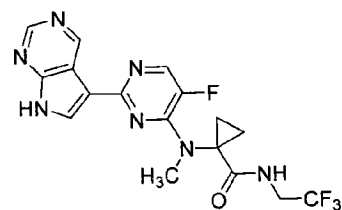
96



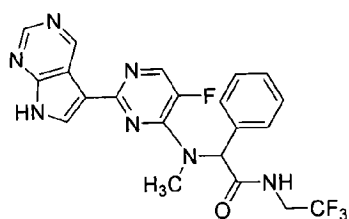
97



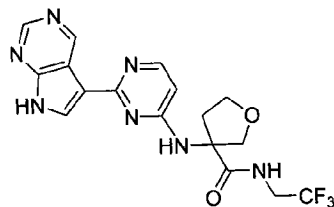
98



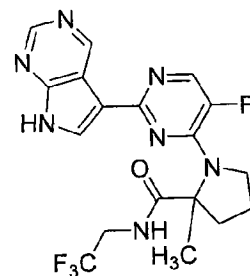
99



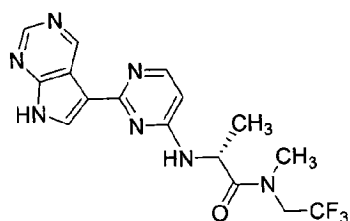
100



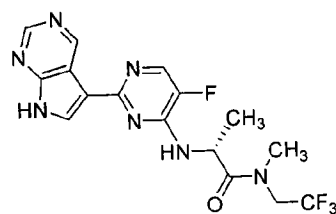
101



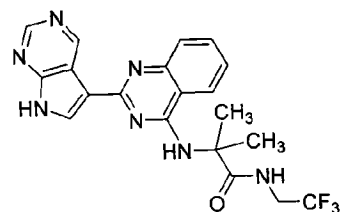
102



103

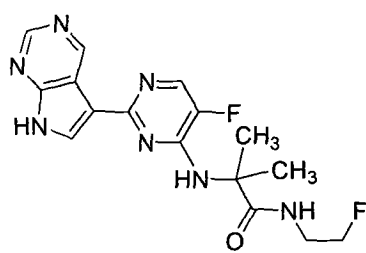


104

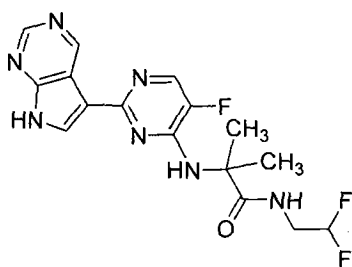


105

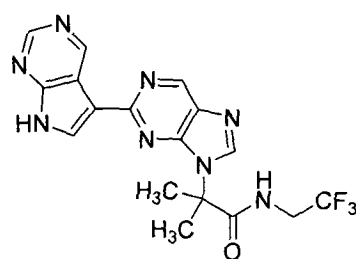
[0149]



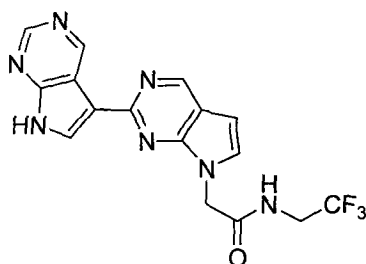
106



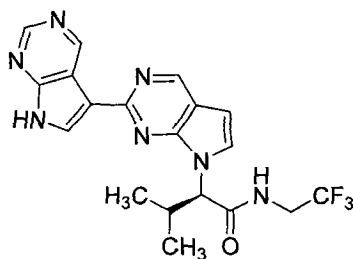
107



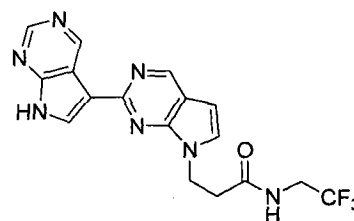
108



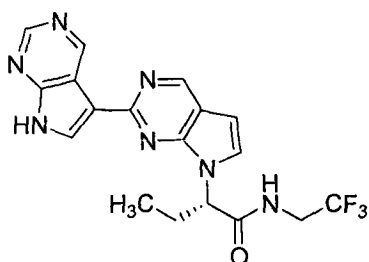
109



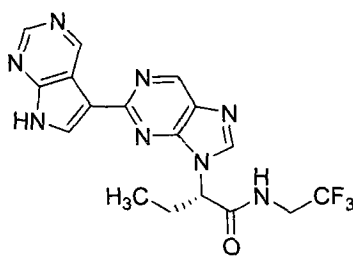
110



111



112



113

[0150] 本发明化合物的制剂和给药

[0151] 在另一种实施方式中,本发明提供包含式 I、II-a、II-b 或 III 化合物的药物组合物。

[0152] 在进一步的实施方式中,该组合物另外包含选自如下的治疗剂:化疗或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调控或免疫抑制剂、神经营养因子、治疗心血管疾病的药物、治疗破坏性骨疾患的药物、治疗肝疾病的药物、抗病毒剂、治疗血液疾患的药物、治疗糖尿病的药物或治疗免疫缺陷疾患的药物。

[0153] 按照另一种实施方式,本发明提供组合物,包含本发明化合物或其药学上可接受的衍生物和药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。化合物在本发明组合物中的量是这样的,就可测量地抑制生物样品或患者中的蛋白激酶、特别是 JAK 家族激酶而言是有效的。优选地,本发明组合物被配制成为对需要这类组合物的患者给药。最优选地,本发明组合物被配制成为对患者口服给药。

[0154] 本文所用的术语“患者”表示动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0155] 因此,在本发明的另一方面,提供药学上可接受的组合物,其中这些组合物包含任意如本文所述的化合物,还可选地包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。在某些实施方式中,这些组合物可选地进一步包含一种或多种附加治疗剂。

[0156] 也将被领会到,某些本发明化合物能够以游离形式存在供治疗,或者当适当时为其药学上可接受的衍生物。按照本发明,药学上可接受的衍生物包括但不限于药学上可接受的盐、酯、这类酯的盐、或者任意其他加合物或衍生物,一旦对需要的患者给药即能够直接或间接提供如本文所述的化合物或者其代谢产物或残余物。

[0157] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐,在合理的医学判断范围内,它们适合用于与人体和低等动物组织接触,没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等,与合理的利益/风险比相称。“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的任意无毒性盐或酯盐,一旦对接受者给药,即能够直接或间接提供本发明化合物或者其抑制活性代谢产物或残余物。本文所用的术语“其抑制活性代谢产物或残余物”意味着其代谢产物或残余物也是 JAK 家族激酶的抑制剂。

[0158] 药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, S. M. Berge 等在 *J. Pharmaceutical Sciences*, 66, 1-19, 1977, 中详细描述了药学上可接受的盐,引用在此作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的那些。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸生成的氨基盐,无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或者利用本领域所用的其他方法,例如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、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、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。借助这类季铵化作用可以得到可溶于水或油或可分散在水或油中的产物。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。当适当的时候,其他药学上可接受的盐包括无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐,所述胺阳离子利用抗衡离子生成,例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[0159] 如上所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂,正如本发明中所述,它们包括适合于所需的特定剂型的任意和所有溶剂、稀释剂或其他液体赋形剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术,上述文献的内容结合于此作为参考。除了任何常规载体介质与本发明化合物不相容以外,例如产生任何不可取的生物学效应或者以有害方式相互作用于药学上可接受的组合物的任何其他组分,它的使用涵盖在本发明的范围内。

[0160] 能够充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂；氧化铝；硬脂酸铝；卵磷脂；血清蛋白质，例如人血清白蛋白；缓冲物质，例如磷酸盐；甘氨酸；山梨酸或山梨酸钾；饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物；水；盐或电解质，例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐；胶体二氧化硅；三硅酸镁；聚乙烯吡咯烷酮；聚丙烯酸酯；蜡类；聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物；羊毛脂；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、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉碎的黄耆胶；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，例如丙二醇或聚乙二醇；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；藻酸；无热原的水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇；磷酸盐缓冲溶液；以及其他无毒的可相容的润滑剂，例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁；根据制剂人员的判断，在组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂。

[0161] 本文所用的术语“可测量地抑制”表示在包含所述组合物和 JAK 家族激酶的样品与包含 JAK 家族激酶而没有所述组合物存在的等同样品之间 JAK 家族激酶活性有可测量的改变。

[0162] 本发明组合物的给药可以是口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经由植入药库。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损伤部位内和颅内注射或输注技术。优选地，组合物是口服、腹膜内或静脉内给药的。本发明组合物的无菌可注射剂型可以是水性或油性悬液。这些悬液可以按照本领域已知的技术使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂加以配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，常规采用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。

[0163] 为此，可以采用任意品牌的不挥发性油，包括合成的单-或二-甘油酯。脂肪酸、例如油酸及其甘油酯衍生物，可用于制备注射剂，因为它们是天然的药学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，尤其是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂，例如羧甲基纤维素或相似的分散剂，它们常用于配制药学上可接受的剂型，包括乳剂和悬液。出于配制的目的，也可以使用其他常用的表面活性剂，例如吐温类、司盘类和其他乳化剂或生物利用度增强剂，它们常用于制备药学上可接受的固体、液体或其他剂型。

[0164] 药学上可接受的本发明组合物可以以任意口服可接受的剂型口服给药，所述剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、水悬液或溶液。在口服片剂的情况下，常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常也加入润滑剂，例如硬脂酸镁。就胶囊剂型口服给药而言，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服需要水悬液时，将活性成分与乳化及悬浮剂混合。如果需要的话，也可以加入某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

[0165] 或者，药学上可接受的本发明组合物可以以供直肠给药的栓剂形式给药。它们可以这样制备，将药物与适合的无刺激性赋形剂混合，后者在室温下是固体，但是在直肠温度下是液体，因此将在直肠内熔化，释放药物。这类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0166] 药学上可接受的本发明组合物也可以局部给药，尤其当治疗目标包括局部用药容

易达到的部位或器官时,包括眼、皮肤或下肠道的疾病。适合的局部制剂容易根据每个这些部位或器官加以制备。

[0167] 下肠道局部用药可以利用直肠栓剂(见上)或适合的灌肠剂进行。也可以使用局部透皮贴剂。

[0168] 就局部用药而言,药学上可接受的组合物可以配制在适合的软膏中,其中含有悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性组分。本发明化合物的局部给药载体包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,药物组合物可以配制成适合的洗剂或霜剂,其中含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。适合的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯醇和水。

[0169] 就眼用而言,药学上可接受的组合物可以配制成在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的微粒化悬液或者优选地在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的溶液,其中含有或没有防腐剂,例如苯扎氯铵。或者,就眼用而言,药学上可接受的组合物可以配制在软膏中,例如矿脂。药学上可接受的本发明组合物也可以通过鼻气雾剂或吸入法给药。这类组合物是按照药物制剂领域熟知的技术制备的,可以制成盐水溶液,采用苯醇或其他适合的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和 / 或其他常规的增溶剂或分散剂。

[0170] 最优选地,药学上可接受的本发明组合物被配制成口服给药。

[0171] 口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物以外,液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、麦胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,和它们的混合物。除了惰性稀释剂以外,口服组合物还可以包括助剂,例如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0172] 使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂,可以按照已知技术配制可注射制剂,例如无菌可注射的水性或油性悬液。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬液或乳液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液、U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。另外,常规上采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的单-或二-甘油酯。另外,在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸,例如油酸。

[0173] 可注射制剂可以这样进行灭菌,例如通过细菌截留性过滤器过滤,或者掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,可以在使用前将其溶解或分散在无菌的水或其他无菌可注射介质中。

[0174] 为了延长本发明化合物的作用,经常需要延缓化合物在皮下或肌肉注射后的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体悬液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率,后者反过来又可能取决于晶体大小和晶型。作为替代选择,将化合物溶解或悬浮在油类载体中,实现肠胃外给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式是这样制备的,在生物可降解的聚合物中,例如聚丙交酯-聚乙交酯,生成化合物的微囊包封基质。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性,可以控制化合物的释放速率。

其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射制剂也可以将化合物包含在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0175] 直肠或阴道给药组合物优选地是栓剂,它们可以这样制备,将本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体混合,例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡,它们在环境温度下是固体,但是在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化,释放出活性化合物。

[0176] 口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或 a) 填充剂或增容剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸, b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 润湿剂,例如甘油, d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶解延迟剂,例如石蜡, f) 吸收促进剂,例如季铵化合物, g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯, h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土,和 i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,该剂型还可以包含缓冲剂。

[0177] 也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳,例如肠溶衣和药物配制领域熟知的其他包衣。它们可以可选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物,可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软与硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。

[0178] 活性化合物也可以是微囊包封的形式,其中含有一种或多种上述赋形剂。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳,例如肠溶衣、释放控制性包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。在这类固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合,例如蔗糖、乳糖或淀粉。在正常情况下,这类剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。它们可以可选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物,可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0179] 本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或缓冲剂混合,根据需要而定。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。另外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,它们具有控制化合物向机体递送的附加优点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。还可以使用吸收增强剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0180] 本发明化合物优选地被配制成药量单元形式,有易于给药和剂量的一致性。本文所用的表达方式“剂量单元形式”表示物理上离散的药物单元,对所治疗的患者而言是适当的。不过将被理解的是,本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学

判断范围内决定。任意特定患者或生物体的具体有效剂量水平将依赖于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药的时间、给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物;和医药领域熟知的其他因素。

[0181] 可以与载体材料混合制备单一剂型的组合物的本发明化合物的量将因所治疗的患者和特定的给药方式而异。优选地,组合物应当是这样配制的,以便可以对接受这些组合物的患者给以剂量在 0.01-100mg/kg 体重 / 天的抑制剂。

[0182] 根据所要治疗或预防的特定病症或疾病,在本发明组合物中还可以存在在正常情况下为治疗或预防该病症而给药的附加治疗剂。本文所用的在正常情况下为治疗或预防特定疾病或病症而给药的附加治疗剂被认为“适合于所治疗的疾病或病症”。

[0183] 例如,可以将化学治疗剂或其他抗增殖剂与本发明化合物联合治疗增殖性疾病和癌症。已知化学治疗剂的实例包括但不限于 Gleevec™、阿霉素、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、托泊替康、紫杉醇、干扰素和铂衍生物。

[0184] 其他可以与本发明抑制剂联合的药物的实例非限制性地包括:治疗阿尔茨海默氏病的,例如 Aricept® 和 Exelon®;治疗帕金森氏病的,例如 L-多巴 / 卡比多巴、恩他卡朋、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、培高利特、苯海索和金刚烷胺;治疗多发性硬化 (MS) 的药物,例如 β -干扰素 (例如 Avonex® 和 Rebif®)、Copaxone® 和米托蒽醌;治疗气喘的,例如沙丁胺醇和 Singulair®;治疗精神分裂症的药物,例如 zyprexa、risperdal、seroquel 和氟哌啶醇;抗炎剂,例如皮质类固醇、TNF 阻滞剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶;免疫调制与免疫抑制剂,例如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、mycophenolate mofetil、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶;神经营养因子,例如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO 抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻滞剂、利鲁唑和治帕金森氏病药;治疗心血管疾病的药物,例如 β -阻滞剂、ACE 抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙通道阻滞剂和他汀类;治疗肝疾病的药物,例如皮质类固醇、考来烯胺、干扰素和抗病毒剂;治疗血液障碍的药物,例如皮质类固醇、治白血病药和生长因子;和治疗免疫缺陷障碍的药物,例如 γ -球蛋白。

[0185] 附加治疗剂在本发明组合物中的含量将不多于通常在包含该治疗剂作为唯一活性成分的组合物中给药的量。优选地,附加治疗剂在本文所公开的组合物中的量将是通常在包含该治疗剂作为唯一治疗活性成分的组合物中的含量的约 50% 至 100%。

[0186] 本发明化合物和组合物的用途

[0187] 在另一种实施方式中,本发明提供抑制生物样品中 JAK 激酶活性的方法,包括使所述生物样品与本发明化合物或组合物接触。

[0188] 在另一种实施方式中,本发明提供抑制患者中 JAK 激酶活性的方法,包括对所述患者给予本发明化合物或组合物。

[0189] 在另一种实施方式中,本发明包括治疗患者 JAK- 介导病症或疾病或者减轻其严重性的方法。本文所用的术语“JAK- 介导的疾病”表示已知 JAK 家族激酶、特别是 JAK2 或 JAK3 在其中发挥作用的任意疾病或其他有害病症。这类病症非限制性地包括免疫应答,例

如变应性或 I 型过敏反应、哮喘,自体免疫疾病,例如移植排斥、移植物抗宿主疾病、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化,神经变性疾病,例如家族性肌萎缩性侧索硬化 (FALS),以及实体和血液恶性肿瘤,例如白血病和淋巴瘤。

[0190] 在另一种实施方式中,本发明提供治疗选自增殖疾患、心脏疾患、神经变性疾患、自体免疫疾患、与器官移植有关的病症、炎性疾患、免疫疾患或免疫学介导疾患的病症或者减轻其严重性的方法,包括对所述患者给予本发明化合物或组合物。

[0191] 在进一步的实施方式中,该方法包括对所述患者给予选自如下的附加治疗剂的附加步骤:化疗或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调控或免疫抑制剂、神经营养因子、治疗心血管疾病的药物、治疗破坏性骨疾患的药物、治疗肝疾病的药物、抗病毒剂、治疗血液疾患的药物、治疗糖尿病的药物或治疗免疫缺陷疾患的药物,其中所述附加治疗剂就所治疗的疾病而言是适当的,并且所述附加治疗剂是与所述组合物一起作为单一剂型或者与所述组合物分开作为多重剂型的一部分而给药的。

[0192] 在一种实施方式中,该疾病或疾患是变应性或 I 型过敏反应、哮喘、糖尿病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、AIDS- 有关的痴呆、肌萎缩性侧索硬化 (ALS, Lou Gehrig 氏病)、多发性硬化 (MS)、精神分裂症、心肌细胞肥大、再灌注 / 局部缺血、中风、斑秃、移植排斥、移植物抗宿主疾病、类风湿性关节炎、实体与血液恶性肿瘤 (例如白血病和淋巴瘤)。在进一步的实施方式中,所述疾病或疾患是哮喘。在另一种实施方式中,所述疾病或疾患是移植排斥。

[0193] 在另一种实施方式中,本发明化合物或组合物可以用于治疗骨髓增殖疾患。在一种实施方式中,该骨髓增殖疾患是真性红细胞增多、特发性血小板增多或慢性自发性骨髓纤维化。在另一种实施方式中,该骨髓增殖疾患是伴有骨髓纤维化的骨髓性组织变形、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性骨髓单核细胞性白细胞、慢性嗜酸细胞性白血病、嗜酸细胞过多综合征、系统性肥大细胞病、非典型性 CML 或青少年骨髓单核细胞性白细胞。

[0194] 本文所用的术语“生物样品”表示活体以外的样品,非限制性地包括细胞培养物及其提取物;从哺乳动物或其提取物获得的活组织检查材料;和血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或者其提取物。

[0195] 抑制生物样品中的激酶活性、特别是 JAK 激酶活性可用于本领域技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括但不限于输血、器官移植、生物样本贮存和生物学测定。

[0196] 在本发明的某些实施方式中,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是就治疗一种或多种上述疾患或者减轻其严重性而言有效的量。根据本发明方法的化合物和组合物可以利用就治疗该疾患或疾病或者减轻其严重性而言有效的任意量和任意给药途径加以给药。所需确切的量将因受治疗者而异,取决于受治疗者的种类、年龄与一般状态、感染的严重性、特定药物、其给药的方式等。

[0197] 在替代的实施方式中,采用不含有另外的治疗剂的组合物的本发明方法包含单独对所述患者给予另外的治疗剂的附加步骤。当这些另外的治疗剂被单独给药时,它们可以在本发明组合物的给药之前、同时或之后对患者给药。

[0198] 本发明化合物或其药物组合物也可以用于涂覆可植入的医药装置,例如假体、人工瓣膜、血管移植物、脉管斯坦特氏印模和导管。脉管斯坦特氏印模 (支架) 例如已经用于克服再狭窄 (损伤后血管壁的再狭窄)。不过,使用斯坦特氏印模或其他可植入装置的患者

面临凝块生成或血小板活化的危险。通过将该装置预先涂覆包含激酶抑制剂的药学上可接受的组合物,可以防止或减轻这些所不希望的效果。

[0199] 适合的涂料和涂覆可植入装置的一般制备方法描述在美国专利 6,099,562、5,886,026 和 5,304,121 中。涂料通常是生物可相容的聚合材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和它们的混合物。涂料可以可选地进一步被适合的氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的表层所覆盖,以赋予组合物的控释特征。涂有本发明化合物的可植入装置是本发明的另一种实施方式。这些化合物也可以被涂覆在可植入的医药装置上,例如珠粒,或者与聚合物或其他分子共同配制,得到“药物储库”,从而允许药物经过比药物水溶液给药更长的时间被释放。

[0200] 本发明化合物的制备

[0201] 本发明化合物一般可以借助本领域技术人员已知用于类似化合物的方法或者如下实施例所描绘的那些方法加以制备。

[0202] 下列定义描述本文所用的术语和缩写:

[0203] Ac 乙酰基

[0204] atm 大气压

[0205] ATP 腺苷三磷酸

[0206] Boc 叔丁氧羰基

[0207] BSA 牛血清白蛋白

[0208] Bu 丁基

[0209] DCM 二氯甲烷

[0210] DIEA 二异丙基乙基胺(也称 DIPEA)

[0211] DME 1,2-二甲氧基乙烷

[0212] DMF 二甲基甲酰胺

[0213] DMSO 二甲基亚砷

[0214] dpf 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁

[0215] DTT 二硫苏糖醇

[0216] EDC 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0217] Et 乙基

[0218] EtOAc 乙酸乙酯

[0219] Glu 谷氨酸或谷氨酰基

[0220] HBTU 0-苯并三唑-1-基-N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐

[0221] HEPES 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸

[0222] HOBT 羟基苯并三唑

[0223] Me 甲基

[0224] MW 微波

[0225] NMP N-甲基吡咯烷酮

[0226] Ph 苯基

[0227] rt 室温

[0228] R. T. 保留时间

[0229] TFA 三氟乙酸

[0230] THF 四氢呋喃

[0231] Ts 甲苯磺酰基

[0232] Tyr 酪氨酸或酪氨酰基

[0233] 实施例

[0234] 实施例 1a :5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(dioxaborolan)-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1005)的制备

[0235] 如图 1-步骤 i 所示,将 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1001)(130mg, 0.847mmol)溶于 3mL 甲醇,在 1atm 氢下经过 Pd-C10% 氢化 16 小时。浓缩至干,得到 100mg(98%)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶[化合物 1002, $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 9.4(s, 1H); 9.1(s, 1H); 7.9(s, 1H); 7.1(s, 1H)]。

[0236] 如图 1-步骤 ii&iii 所示,将溴(134mg, 0.839mmol)的 DMF(2mL)溶液加入到化合物 1002(100mg, 0.839mmol)的 3mL DMF 溶液中,将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。然后将混合物倒入冰水中,用含水硫代硫酸钠和碳酸钾处理。水相用 EtOAc 萃取,用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,浓缩,得到 120mg 化合物 1003,为固体残余物,直接用于下一步。在 0°C 下,将氯化钠(32mg, 1.22mmol)加入到搅拌着的化合物 1003(120mg, 0.61mmol)的 3mL 无水 THF 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物加入甲苯磺酰氯(128mg, 0.67mmol),然后在室温下搅拌另外 1 小时。在真空中除去挥发物,残余物用冰水稀释,用饱和 NH_4Cl 水溶液中和,用 EtOAc 萃取(3x)。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),在真空中浓缩为固体,经过色谱纯化(硅胶,30% EtOAc/己烷),得到 143mg(67%收率;2步)5-溴-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶[化合物 1004, $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 9.1(d, 2H); 8.3(s, 1H); 8.0(d, 2H); 7.5(d, 2H); 2.4(s, 3H)]。

[0237] 如图 1-步骤 iv 所示,将化合物 1004(140mg, 0.40mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷二聚物(121mg, 0.477mmol)、 $\text{PdCl}_2\text{dppf}_2$ (16mg, 0.02mmol)与乙酸钾(117mg, 1.19mmol)在 2mL DME 中的混合物在 150°C 下微波处理 10 分钟。反应混合物通过短硅胶垫过滤,用 30% EtOAc-70% 己烷作为洗脱剂,浓缩至干后得到 158mg(98%)5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,化合物 1005:ESMS $M+1 = 317.07$ 。

[0238] 实施例 1b : (S)-2-(5-氟-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 6)的制备

[0239] 如图 2-步骤 i) 所示,向搅拌着的式 IV 化合物、其中 R 是具有 S-构型的甲基(Boc-L-丙氨酸,化合物 1006, 3.8g, 0.02mol)、EDC(4.63g, 0.024mol)、HOBT(4.0g, 0.026mol)、DIEA(10.5mL, 0.06mol)的 100mL DCM 溶液加入三氟乙基胺 HCl(2.92g, 0.022mol)。将反应混合物搅拌 16 小时。在真空中除去挥发物,将所得残余物溶于 EtOAc,连续用 0.5N HCl、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。有机层干燥(Na_2SO_4),在真空中浓缩,得到式 V 化合物,其中 R^1 是 CH_3 (叔丁基(S)-1-(2,2,2-三氟乙基氨基甲酰基)乙基氨基甲酸酯,化合物 1007),为白色固体(5.4g, 98%收率), $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.9(bs, 1H); 4.9(bs, 1H); 4.1(bs, 1H); 3.8(bs, 2H); 1.4(s, 9H); 1.3(d, 3H)。

[0240] 如图 2-步骤 ii 所示,在室温下将化合物 1007(5.32g, 0.0197mol)用 DCM/TFA 的

1 : 1 混合物处理 45min。浓缩至干,得到中间体胺 (S)-2-氨基 -N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺,为 TFA 盐,直接用于下一反应。相应地,将式 VI 化合物、其中 R 是氟 (5-氟 -2,4-二氯嘧啶,化合物 1008, 3.28g, 0.0197mol)、来自上面的粗胺 TFA 盐 (5.25g, 0.0197mol) 与 DIEA (10.27mL, 0.059mol) 在异丙醇中的混合物在室温下搅拌 16 小时。在真空中浓缩反应混合物,将残余物溶于 EtOAc,有机层连续用 0.5N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。有机层干燥 (Na₂SO₄),在真空中浓缩,得到粗的油,经过硅胶色谱纯化 (50% EtOAc/己烷),得到化合物 1009 (式 VII 化合物,其中 R 是氟, R¹ 是 CH₃, X 是 N (4.21g, 71% 收率), ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 9.7 (d, 1H) ; 8.7 (t, 1H) ; 4.4 (q, 1H) ; 4.0-3.8 (m, 2H) ; 1.3 (d, 3H)。

[0241] 如图 2-步骤 iii 所示,将化合物 1005 (30mg, 0.075mmol)、化合物 1009 (23mg, 0.075mmol)、Pd(Ph₃P)₄ (9mg, 0.0078mmol) 与碳酸钠 2M (115uL, 0.23mmol) 在 1mL DME 中的混合物在 150℃ 下用微波处理 10 分钟。通过短硅胶垫过滤反应混合物,使用 30% EtOAc-70% 己烷作为洗脱剂,浓缩至干后得到粗中间体甲苯磺酸酯,直接用于下一步。将粗中间体溶于 1mL 无水甲醇,加入 200uL 25% 甲醇钠的甲醇溶液。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 1 小时,用 6N HCl (154uL) 淬灭。在氮流下干燥反应混合物后,产物经过反相 HPLC 纯化 (梯度: 10-60% MeCN/水,含有 0.5% TFA),得到 19.6mg (68%) 化合物 6 (式 VIII 化合物,其中 R = F, R¹ = CH₃, 具有 S-构型, X = N)。

[0242] 实施例 2 : (S)-2-(2-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5-基) 嘧啶 -4-基氨基) -N-(2,2,2-三氟乙基) 丙酰胺 (化合物 5) 的制备

[0243] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物,工艺上的变化为用 2,4-二氯嘧啶代替 5-氟 -2,4-二氯嘧啶 (化合物 1008)。相应地分离到化合物 5 (式 VIII 化合物,其中 R = H, R¹ = Me, X = N) (10.8mg, 40% 收率)。

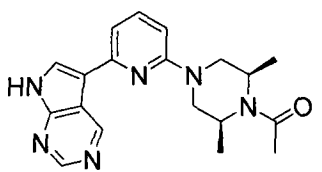
[0244] 实施例 3 : (S)-2-(6-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5-基) 吡啶 -2-基氨基) -N-(2,2,2-三氟乙基) 丙酰胺的制备 (化合物 4)

[0245] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物,工艺上的变化为用 1,6-二溴吡啶代替 5-氟 -2,4-二氯嘧啶 (化合物 1008)。相应地分离到化合物 4 (式 VIII 化合物,其中 R = H, R¹ = Me, X = CH) (12.4mg, 45% 收率)。

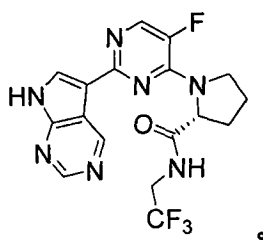
[0246] 实施例 4 : 1-((2S,6R)-4-(6-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5-基) 吡啶 -2-基)-2,6-二甲基哌嗪 -1-基) 乙酮的制备 (化合物 1)

[0247] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物,工艺上的变化为用 1-(2,6-二甲基哌嗪 -1-基) 乙酮代替 (S)-2-氨基 -N-(2,2,2-三氟乙基) 丙酰胺,用 1,6-二溴吡啶代替 5-氟 -2,4-二氯嘧啶 (化合物 1008)。相应地分离到化合物 1 (50mg, 75% 收率), 具有下列结构:

[0248]



[0249] 实施例 5 : ((S)-1-(5-氟 -2-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5-基) 嘧啶 -4-基) 吡咯烷 -2-基) 甲醇 (化合物 21) 的制备



[0265] 实施例 12 : (R)-2-(2-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5- 基) 嘧啶 -4- 基氨基) -N-(2, 2, 2- 三氟乙基) 丙酰胺 (化合物 39) 的制备

[0266] 利用实施例 2 的工艺制备标题化合物, 工艺上的变化为使用叔丁基 (R)-1-(2, 2, 2- 三氟乙基氨基甲酰基) 乙基氨基甲酸酯作为原料, 得到式 VIII 化合物, 其中 $R = H$, $R^1 = Me$, $X = N$ 。

[0267] 实施例 13 : (R)-2-(5- 氟 -2-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5- 基) 嘧啶 -4- 基氨基) -N-(2, 2, 2- 三氟乙基) 丙酰胺 (化合物 40) 的制备

[0268] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物, 工艺上的变化为使用叔丁基 (R)-1-(2, 2, 2- 三氟乙基氨基甲酰基) 乙基氨基甲酸酯作为原料, 得到式 VIII 化合物, 其中 $R = F$, $R^1 = Me$, $X = N$ 。

[0269] 实施例 14 : (S)-2-(5- 氟 -2-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5- 基) 嘧啶 -4- 基氨基) -N-(2, 2, 2- 三氟乙基) 丁酰胺 (化合物 41) 的制备

[0270] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物, 工艺上的变化为使用叔丁基 (S)-1-(2, 2, 2- 三氟乙基氨基甲酰基) 丙基氨基甲酸酯作为原料, 得到式 VIII 化合物, 其中 $R = F$, $R_1 = Et$, $X = N$ 。

[0271] 实施例 15 : (S)-2-(5- 氟 -2-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5- 基) 嘧啶 -4- 基氨基) -N-(2, 2, 2- 三氟乙基) -3- 甲氧基丙酰胺 (化合物 42) 的制备

[0272] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物, 工艺上的变化为使用叔丁基 (S)-1-(2, 2, 2- 三氟乙基氨基甲酰基) -2- 甲氧基乙基氨基甲酸酯作为原料, 得到式 VIII 化合物, 其中 $R = F$, $R_1 = CH_2OMe$, $X = N$ 。

[0273] 实施例 16 : (S)-2-(2-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5- 基) 嘧啶 -4- 基氨基) -N-(2, 2, 2- 三氟乙基) -3- 甲氧基丙酰胺 (化合物 48) 的制备

[0274] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物, 工艺上的变化为使用叔丁基 (S)-1-(2, 2, 2- 三氟乙基氨基甲酰基) -2- 甲氧基乙基氨基甲酸酯作为原料, 得到式 VIII 化合物, 其中 $R = H$, $R_1 = CH_2OMe$, $X = N$ 。

[0275] 实施例 17 : 2-(5- 氟 -2-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5- 基) 嘧啶 -4- 基氨基) -4, 4, 4- 三氟 -N- 甲基丁酰胺 (化合物 43) 的制备

[0276] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物, 工艺上的变化为使用叔丁基 1-(甲基氨基甲酰基) -3, 3, 3- 三氟丙基氨基甲酸酯作为原料, 得到式 VIII 化合物, 其中 $R = F$, $R_1 = CH_2CF_3$, $X = N$ 。

[0277] 实施例 18 : 2-(5- 氟 -2-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5- 基) 嘧啶 -4- 基氨基) -N- 乙基 -4, 4, 4- 三氟丁酰胺 (化合物 44) 的制备

[0278] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物, 工艺上的变化为使用叔丁基 1-(乙基氨基甲酰基) -3, 3, 3- 三氟丙基氨基甲酸酯作为原料, 得到式 VIII 化合物, 其中 $R = F$, $R_1 = CH_2CF_3$,

X = N。

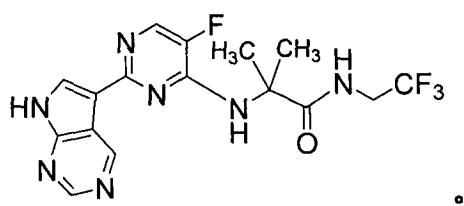
[0279] 实施例 19 :2-(5-氟-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)嘧啶-4-基氨基)-4,4,4-三氟-N-(2,2,2-三氟乙基)丁酰胺(化合物 45)的制备

[0280] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物,工艺上的变化为使用叔丁基 1-(2,2,2-三氟乙基氨基甲酰基)-3,3,3-三氟丙基氨基甲酸酯作为原料,得到式 VIII 化合物,其中 R = F, R₁ = CH₂CF₃, X = N。

[0281] 实施例 20 :2-(5-氟-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙酰胺(化合物 56)的制备

[0282] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物,工艺上的变化为用叔丁基 2-(2,2,2-三氟乙基氨基甲酰基)丙烷-2-基氨基甲酸酯代替叔丁基(S)-1-(2,2,2-三氟乙基氨基甲酰基)乙基氨基甲酸酯。相应地分离到下列化合物:

[0283]



[0284] 实施例 21 : (S)-2-(6-苯基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 18)的制备

[0285] 如图 3-步骤 i 所示,将苯基代硼酸(1.22g),2,4,6-三氯嘧啶(化合物 1011)、四(三苯膦)钯(0)与 2N 碳酸钠(15mL)在 DME(25mL)中的混合物在 80°C 下加热过夜。冷却至室温后,加入水(30mL),用二氯甲烷萃取(3×20mL),干燥,蒸发,经过柱色谱纯化(SiO₂, 10-20%乙酸乙酯的己烷溶液),得到所需产物 6-苯基-2,4-二氯嘧啶(化合物 1012)(0.544g)。如图 3-步骤 ii 所示,将化合物 1012(0.34g)与(S)-2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(0.3g)和二异丙基乙基胺(0.63mL)混合在异丙醇(5mL)中,将反应混合物在 80°C 下加热过夜。蒸发得到残余物,水处理和纯化(SiO₂, 20%乙酸乙酯/己烷)后,得到 2-(2-氯-6-苯基-嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 1013)(0.165g)。如图 3-步骤 iii 所示,将化合物 1013(29mg)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1005)、PdCl₂dppf₂(7mg)和磷酸钾(32mg)在 1,4-二噁烷(2mL)中 80°C 下加热过夜。向反应加入氢氧化锂水溶液(2mL)。在 60°C 下加热 1h 后,加入水(20mL)。用二氯甲烷萃取(3X),干燥,蒸发,纯化(SiO₂, 50-100%乙酸乙酯/己烷),得到 3.7mg 2-[6-苯基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-嘧啶-4-基氨基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-丙酰胺(化合物 18)。

[0286] 实施例 22 : (S)-2-(4,6-二氯嘧啶-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 1019)和(S)-2-(2,6-二氯嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 1020)的制备

[0287] 如图 4-步骤 i 所示,在室温下,向 3-羟基四氢呋喃(446mg, 5.00mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液加入氢化钠(60% w/w 矿物油, 144mg, 6.00mmol)。搅拌 1 小时后,将混合物冷却至 0°C,加入 2,4,6-三氯嘧啶(化合物 1015)(917mg, 5.00mmol)。使混合物升温至室

温,搅拌过夜。加入冷水,混合物用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸镁干燥,浓缩。残余物经过硅胶色谱纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液),得到异构体混合物,2,4-二氯-6-(四氢呋喃-3-基氧基)-嘧啶(化合物1016)和其区域异构体4,6-氯-2-(四氢呋喃-3-基氧基)-嘧啶(分别为62:28,根据¹H-NMR,1.17g,100%),为无色的油。

[0288] 如图4-步骤ii所示,按照实施例1b的工艺制备(S)-2-(2-氯-6-(四氢呋喃-3-基氧基)-嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物1017)。

[0289] 如图4-步骤iii所示,按照实施例1b的工艺制备(S)-2-(6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物10)。

[0290] 如图4-步骤iv所示,在室温下,向化合物1015(1.83g,10.0mmol)的乙醇(20mL)溶液加入2-氨基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺HCl盐(1.03g,5.00mmol)和二异丙基乙基胺(1.94g,2.61mL,15.0mmol)。将混合物搅拌过夜,用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,浓缩。残余物经过硅胶色谱纯化(25-35%乙酸乙酯的己烷溶液),得到2-(4,6-二氯-嘧啶-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺(化合物1019,670mg,42%收率)和2-(2,6-二氯-嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺(化合物1020,760mg,48%收率),均为白色固体。

[0291] 实施例23:(S)-2-(4-(吡咯烷-1-基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物31)的制备

[0292] 如图4-步骤v所示,向化合物1019(31.7mg,0.100mmol)的DME(0.50mL)溶液加入亲核性胺(吡咯烷,10 μ L,0.11mmol)和二异丙基乙基胺(25.8mg,34.8 μ L,0.200mmol)。将混合物在160 $^{\circ}$ C下用微波加热5min,继之以加入5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物1005,39.9mg,0.100mmol)和CsF(30mg,0.20mmol)的水(0.25mL)溶液。将混合物在160 $^{\circ}$ C下用微波加热5min。通过短硅胶垫过滤反应混合物,使用EtOAc/己烷作为洗脱剂,在真空中浓缩后,得到粗中间体甲苯磺酸酯。将这种中间体溶于1mL无水甲醇,加入200 μ L 25%甲醇钠的甲醇溶液。将反应混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌1小时,用三氟乙酸淬灭。经过反相HPLC纯化,得到35.0mg 2-[4-吡咯烷-1-基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺TFA盐(式IX化合物,其中R¹⁰是1-吡咯烷)。

[0293] 实施例24:(S)-2-(6-(吡咯烷-1-基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物32)的制备

[0294] 如图4-步骤vi所示,按照实施例23的工艺制备标题化合物,使用化合物1020作为原料,得到标题化合物(式X化合物,其中R¹⁰是1-吡咯烷)。

[0295] 实施例25:(S)-2-(4-(吡咯烷-1-基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物33)的制备

[0296] 如图5-步骤i所示,将2-氨基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺HCl盐(103mg,1.00mmol)、丙酮(1.0mL)与含水碳酸氢钠(1.0mL)的混合物冷却至0 $^{\circ}$ C,加入氰尿酸氯(化合物1015)(184mg,1.00mmol)。将混合物搅拌0.5小时,用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸镁干燥,浓缩。残余物经过硅胶色谱纯化(0-45%乙酸乙酯的己烷溶液),得到2-(4,6-二氯-[1,3,5]三嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-丙酰胺(化合物1024,154mg,97%

收率),为白色固体。

[0297] 利用实施例 23 的工艺,使化合物 1024 先后与吡咯烷和化合物 1005 反应,生成化合物 33。

[0298] 实施例 26:(S)-2-(6-吗啉代基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)嘧啶-4-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 36)的制备

[0299] 按照实施例 23 的工艺制备标题化合物,使化合物 1024 先后与吗啉和化合物 1005 反应。

[0300] 实施例 27:(S)-2-(4-吗啉代基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 37)的制备

[0301] 按照实施例 24 的工艺制备标题化合物,使化合物 1020 先后与吗啉和化合物 1005 反应。

[0302] 实施例 28:(S)-2-(4-氰基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)吡啶-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 19)的制备

[0303] 如图 5-步骤 iii 所示,将 4-氰基-2,6-二氯吡啶(化合物 1021)(346mg, 2.0mmol)、(S)-2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(761mg, 2.1mmol)、2mL DIEA 和 1mL NMP 置于密封的试管中。将反应混合物在 120°C 下搅拌 2 小时,浓缩至干。将残余物溶于 DCM,用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。有机层干燥(Na₂SO₄),在真空中浓缩,得到残余物,经过硅胶色谱纯化(50% EtOAc/50%己烷),得到 135mg 化合物 1022(60%收率)。如图 5-步骤 iv 所示,在微波照射下,将化合物 1022(31mg, 0.1mmol)、化合物 1005(52mg, 0.12mmol)、Pd(Ph₃P)₄(6.4mg) 和 Na₂CO₃ 2M(150uL) 在 DME 中、160°C 下加热 15 分钟。通过短硅胶垫过滤反应混合物,使用 EtOAc/己烷作为洗脱剂,在真空中浓缩后得到粗中间体甲苯磺酸酯。将这种中间体溶于 1mL 无水甲醇,加入 200uL 25% 甲醇钠的甲醇溶液。将反应混合物在 60°C 下搅拌 1 小时,用 6NHCl(154uL) 淬灭。在真空中除去挥发物,产物经过硅胶色谱纯化(20% EtOAc/己烷,100% EtOAc,和 5% MeOH/DCM),得到 9mg(19%收率)化合物 19。

[0304] 实施例 29:(S)-2-(6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-(1H-四唑-5-基)吡啶-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 20)的制备

[0305] 如图 5-步骤 v 所示,向 (S)-2-(4-氰基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)吡啶-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺(化合物 19, 4.5mg, 0.012mmol) 的 1mL 甲苯溶液加入叠氨基三甲基硅烷(150uL) 和二丁基氧化锡(10mg)。密封反应烧瓶,将反应混合物在 130°C 下加热 3.5 小时。在真空中浓缩混合物,继之以反相 HPLC 纯化(0-70% MeCN/水(0.1% TFA), 20 分钟梯度),得到化合物 20(2.8mg, 44%收率)。

[0306] 实施例 30:式 XI 化合物的制备

[0307] 如图 6-步骤 i 所示,利用实施例 28 的工艺制备化合物 1026,用乙基 2,6-二氯嘧啶-4-羧酸酯(化合物 1025)代替 4-氰基-2,6-二氯吡啶作为原料。如图 6 步骤 ii 所示,利用实施例 28 的工艺使化合物 1005 和化合物 1026 反应,继之以用甲醇性氢氧化钠皂化乙基酯,得到 6-((S)-1-(2,2,2-三氟乙基氨基甲酰基)乙基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)嘧啶-4-羧酸(化合物 1027)。式 XI 化合物的代表性制备实例如下。如图 6 步骤 iii 所示,向 6-((S)-1-(2,2,2-三氟乙基氨基甲酰基)乙基氨基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)嘧啶-4-羧酸(5mg) 的 1.0mL DMF 溶液加入 (S)-吡咯烷-2-基) 甲醇

(1.5mg)、1 滴 Et_3N 、4mg HBTU、4mg HOBT。将反应在室温下搅拌 2 小时。将反应用 2mL 乙酸乙酯稀释,用水洗涤 (2mL \times 3)。浓缩有机层,经制备型反相 HPLC 纯化,得到 3mg (60% 收率) 式 XI 化合物,其中 NR^1R^2 是 (S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基 (化合物 8)。

[0308] 实施例 31 :2-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基) 喹啉的制备

[0309] 利用实施例 1b 的工艺 (参见图 2) 可以制备诸如化合物 38 等化合物,以 2,4-二氯喹啉作为原料。

[0310] 实施例 32 :3-(4-(6-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基) 吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-3-氧代丙腈 (化合物 30) 的制备

[0311] 如图 7-步骤 i 所示,在 -65°C 下或者在 -65°C 以下,向 2,6-二溴吡啶 (4.738g) 的二氯甲烷 (80mL) 溶液滴加正丁基锂 (2.5N, 8.9mL),继之以在该温度下搅拌 20min。加入 4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (化合物 1030) (4.38g)。15min 后,升高温度至 -30°C ,加入饱和氯化铵水溶液 (100mL)。分离有机层和水层,水层用二氯甲烷萃取 (2 \times 80mL)。合并有机层,蒸发,得到残余物,用己烷研制,得到 6-溴-4'-羟基-3',4',5',6'-四氢-2'-H-[2,4'] 联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯 (化合物 1031),为白色固体 (7.05g)。

[0312] 如图 7-步骤 ii 所示,将化合物 1031 (2.0g) 与 TFA (25mL) 混合在密封的试管中,在 128°C 下加热 2 天。除去 TFA,得到残余物,将其溶于甲醇 (30mL),用三乙胺 (2mL) 和二碳酸二叔丁酯 (1.4mL) 处理。1 小时后,在真空中除去挥发物,加入水 (100mL)。用二氯甲烷萃取 (3x),浓缩,经过色谱纯化 (SiO_2 , 20% 乙酸乙酯/己烷),得到 6-溴-3',6'-二氢-2'-H-[2,4'] 联吡啶-1'-羧酸,叔丁基酯 (化合物 1032) (0.96g)。

[0313] 如图 7-步骤 iii 所示,将化合物 1032 (0.18g)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼杂环戊烷-2-基)-7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (化合物 1005, 0.20g)、四(三苯膦)钼 (50mg) 与 2N 碳酸钠 (0.8mL) 在 DME (5mL) 中的混合物在 90°C 下加热过夜。加入饱和氢氧化锂水溶液 (2mL),将反应在 60°C 下加热 1 小时。将反应混合物用 EtOAc 稀释,用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,浓缩,经过色谱纯化 (SiO_2 , 50% 乙酸乙酯/己烷),得到 6-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基)-3',6'-二氢-2'-H-[2,4'] 联吡啶-1'-羧酸叔丁基酯 (化合物 1033, 81.6mg)。

[0314] 如图 7-步骤 iv 所示,将 2N HCl-乙醚溶液 (3mL) 加入到化合物 1033 (78mg) 的甲醇 (5mL) 溶液中。将所得混合物在 50°C 下加热 40min。蒸发,用乙醚研制,得到 6-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基)-1',2',3',6'-四氢-[2,4'] 联吡啶盐酸盐 (化合物 29, 51mg)。

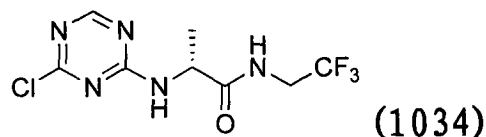
[0315] 如图 7-步骤 v 所示,将化合物 29 (30mg) 和 2-氰基乙酸吡咯烷-1-基酯 (47mg) 混合在乙醇 (2mL) 中,加入二异丙基乙基胺 (0.084mL)。在室温下搅拌 12 小时后,加入水 (30mL)。用二氯甲烷萃取 (3x),色谱纯化 (SiO_2 , 乙酸乙酯),得到 5.3mg 3-氧代-3-[6-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基)-3',6'-二氢-2'-H-[2,4'] 联吡啶-1'-基]-丙腈 (化合物 30)。

[0316] 实施例 33 : (R)-2-(4-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (化合物 78) 的制备

[0317] 在 -20°C 下,向 2,4-二氯-1,3,5-三嗪 (298mg, 2.0mmol) 的 4mL THF/异丙醇 (1 : 1 v : v) 溶液加入 (R)-2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (412mg, 2.0mmol, 1.0 当量),

继之以加入 N,N- 异丙基乙基胺 (516mg, 4.0mmol, 2.0 当量)。将反应在 -20°C 下搅拌 20 分钟, 然后升温至室温。30 分钟后, 将反应倒入乙酸乙酯中, 用水洗涤。浓缩有机层。油性残余物经过色谱纯化 (2 : 1 己烷 / 乙酸乙酯), 得到 186mg (R)-2-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (化合物 1034) (LC/MS :MS+1 = 284.1, MS-1 = 282.3, R.T. = 1.5min)。

[0318]

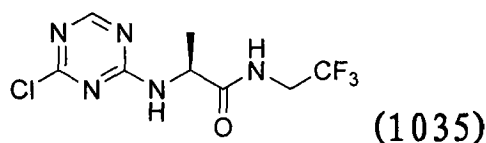


[0319] 利用实施例 1b 的工艺制备 (R)-2-(4-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺, 以化合物 1034 和 1005 作为原料。

[0320] 实施例 34 : (S)-2-(4-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (化合物 79) 的制备

[0321] 使用 (S)-2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺作为原料, 借助与化合物 1034 的制备所用相同的方法制备 (S)-2-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺 (化合物 1035) (MS+1 = 284.1, MS-1 = 282.3)。

[0322]



[0323] 利用实施例 1b 的工艺制备标题化合物, 以化合物 1035 和 1005 作为原料。

[0324] 实施例 35 : 2-(2-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基)-9H-嘌呤-9-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙酰胺 (化合物 108) 的制备

[0325] 如图 8-步骤 i 所示, 将 5-硝基-2,4-二氯嘧啶 (500mg, 2.58mmol)、2-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐 (568mg, 2.58mmol) 和二异丙基乙基胺 (1.3mL, 7.5mmol) 一起混合在异丙醇中。所致放热平息后, 浓缩混合物, 经过硅胶色谱纯化 (0-40% EtOAc/己烷), 得到 409mg 化合物 1036, 为橙色固体, ESMS(M+1) = 341.9。

[0326] 如图 8-步骤 ii 所示, 将化合物 1036 (409mg, 1.19mmol) 溶于约 10mL 甲醇, 加入氯化铵 (320mg, 6mmol), 继之以加入锌粉末 (777mg, 11.9mmol)。放热平息后, 通过 Celite™ 过滤反应混合物, 用甲醇洗涤。在真空中除去挥发物后, 回收化合物 1037, 为淡黄色固体, ESMS(M+1) = 311.9。

[0327] 如图 8-步骤 iii 所示, 将化合物 1037 (115mg, 0.49mmol) 溶于 3mL 原甲酸甲酯, 加入 1.5mL 4,4-二乙氧基丁烷-2-酮。将反应混合物在 160°C 下用微波处理 20 分钟, 继之以在真空中除去挥发物。所得粗产物 (化合物 1038) 直接用于下一反应。

[0328] 如图 8-步骤 iv&v 所示, 将化合物 1038 (48mg, 0.15mmol)、Pd(Ph₃P)₄ (17mg, 0.015mmol) 和 1mL 2M 乙酸钾 (aq) 在 2mL DME 中、 160°C 下用微波处理 10 分钟。将粗混合物用 EtOAc 稀释, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥。在真空中除去挥发物, 所得粗产物经过反相 HPLC 纯化 [CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) 梯度], 得到化合物 1039 (15mg, 0.026mmol)。随后在室温下将化合物 1039 用 0.32mL 1M 四丁基氟化铵 (0.032mmol) 在 1mL THF 中处理。1 小时后, 在真

空中除去挥发物,产物经过反相 HPLC 纯化 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA) 梯度),得到化合物 108。

[0329] 实施例 36:(R)-2-(2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-3-甲基丁酰胺(化合物 110)的制备

[0330] 如图 9-步骤 i 所示,将 5-溴-2,4-二氯嘧啶(化合物 1040,460mg,2.0mmol)在约 20mL 异丙醇中用 D-缬氨酸叔丁基酯盐酸盐(420mg,2.0mmol)和 DIEA(0.7mL,4mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时,在真空中浓缩,经过硅胶色谱纯化(10% EtOAc/己烷),得到 720mg 化合物 1041,以及 15% 区域异构性(R)-叔丁基 2-(5-溴-4-氯嘧啶-2-基氨基)-3-甲基丁酸酯,ESMS(M+H) = 365.5。

[0331] 如图 9-步骤 ii 所示,将化合物 1041(720mg,1.97mmol,为 85:15 区域异构性混合物)、三丁基((Z)-2-乙氧基乙烯基)锡烷(1.42g,3.9mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (225mg,0.195mmol)和 10mL 甲苯置于氮气氛下密封的试管中,在 125°C 下加热 20 小时。冷却反应混合物,在真空中除去挥发物。经过硅胶色谱纯化(10-15% EtOAc/己烷),得到 376mg 化合物 1042,为油,ESMS(M+H) = 357。

[0332] 如图 9-步骤 iii 所示,将化合物 1042(376mg,1.06mmol)溶于净的甲酸,在 65°C 下加热 1 小时。在真空中浓缩反应混合物,得到化合物 1043(267mg),为黄褐色粉末。

[0333] 如图 9-步骤 iv 所示,将化合物 1043(143mg,0.56mmol)、2,2,2-三氟乙基胺盐酸盐(83mg,0.62mmol)、HOBT(83mg,0.62mmol)、EDC(119mg,0.62mmol)和 DIEA(0.22mL,1.2mmol)溶于约 5mL DMF。在室温下搅拌 20 小时后,将反应混合物用 EtOAc(约 25mL)稀释,用水(3x)、0.5M HCl(aq)(1x)和盐水(1x)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,在真空中除去挥发物,得到粗产物,用乙醚/己烷(大约 1:1)处理,过滤,在真空中浓缩,得到化合物 1044(187mg),为粘性的油。

[0334] 如图 9-步骤 v 所示,将化合物 1044(45mg,0.13mmol)与 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物 1005,47mg,0.12mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25mg,0.02mmol)和 1mL 2M Na_2CO_3 合并于 2mL DME 中。将混合物在 150°C 微波照射下加热 10 分钟。此时,向反应混合物加入 1M 氢氧化锂水溶液(2mL),继续在 150°C 下微波照射 10min。冷却混合物,加入水(20mL)。经过反相 HPLC 纯化,得到 27mg 化合物 110,为黄色粉末。

[0335] 实施例 37:NMR 和质谱

[0336] 收集某些本发明化合物的分析数据,记录如下:使用 Bruker AMX500 仪器和适当的溶剂收集质子核磁共振(NMR)。液相色谱/质谱(LC/MS)方法采用 Hypersil BDS C18 5 微米 $2.1 \times 50\text{mm}$ 柱,流速为 1.0mL/min,使用适当的梯度。在 MicroMass ZQ or Quattro II 质谱计上分析质谱计样品,按单一 MS 模式操作,使用电子喷射电离。利用流式注射(FIA)或色谱向质谱计引入样品。质谱计分析的移动相由乙腈-水混合物组成,或者在有些情形中加入三氟乙酸(TFA)。下表 2 描绘某些本发明化合物的示范性质谱数据(ESMS)和 ^1H -NMR 数据(NMR),其中表 2 中的化合物编号对应于表 1 所描绘的化合物:

[0337] 表 2

[0338]

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
1	351.20	DMSO-d ₆ : 12.8 (bs, 1H) ; 9.7 (s, 1H) ; 9.0 (s, 1H) ; 8.4 (s, 1H) ; 7.7 (dd, 1H) ; 7.2 (d, 1H) ; 6.8 (d, 1H) ; 4.3 (bd, 4H) ; 3.1 (bd, 2H) ; 2.1 (s, 3h) ; 1.2 (bs, 6H)
2	438.00	DMSO-d ₆ : 9.72 (s, 1H) ; 8.90 (s, 1H) ; 8.80 (m, 1H) ; 8.32 (s, 1H) ; 8.05 (m, 1H) ; 7.10 (m, 1H) ; 4.68 (m, 1H) ; 4.35 (q, H) ; 3.90 (m, 2H) ; 1.42 (d, 3H) ; 1.40 (t, 3H)

[0339]

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
3	409.90	DMSO-d ₆ : 9.70 (s, 1H) ; 8.98 (s, 1H) ; 8.80 (m, 1H) ; 8.42 (s, 1H) ; 8.12 (m, 1H) ; 7.10 (m, 1H) ; 4.68 (m, 1H) ; 3.85 (m, 2H) ; 1.34 (d, 2H)
4	365.00	DMSO-d ₆ : 13.2 (br s, 1H) ; 9.7 (s, 1H) ; 9.0 (s, 1H) ; 8.5 (dd, 1H) ; 8.4 (s, 1H) ; 7.4 (dd, 1H) ; 7.15 (d, 1H) ; 6.45 (d, 1H) ; 4.4 (m, 1H) ; 3.8-3.7 (m, 2H) ; 1.35 (d, 3H)
5	366.00	DMSO-d ₆ : 13.2 (br s, 1H) ; 9.55 (s, 1H) ; 9.25 (br s, 1H) ; 9.05 (m, 1H) ; 8.9 (s, 1H) ; 8.6 (s, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 6.7 (d, 1H) ; 4.8 (m, 1H) ; 3.9 (m, 2H) ; 1.4 (d, 3H)
6	384.00	DMSO-d ₆ : 13.2 (br s, 1H) ; 9.6 (s, 1H) ; 9.0 (s, 1H) ; 8.7 (dd, 1H) ; 8.3 (s, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 7.9 (d, 1H) ; 4.6 (m, 1H) ; 3.9-3.7 (m, 2H) ; 1.4 (d, 3H)
7	491.00	DMSO-d ₆ : 9.60 (s, 1H) ; 9.00 (s, 1H) ; 8.82 (m, 1H) ; 8.35 (m, 1H) ; 8.00 (m, 1H) ; 6.50 (s, 1H) ; 4.66 (m, 1H) ; 4.50 (m, 1H) ; 3.90 (m, 2H) ; 3.75 (m, 1H) ; 3.05 (m, 1H) ; 2.85 (m, 1H) ; 1.78 (m, 3H) ; 1.46 (d, 3H) ; 1.12 (m, 2H) ; 0.90 (d, 3H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
8		DMSO-d ₆ : 9.60 (s, 1H) ; 9.00 (s, 1H) ; 8.82 (m, 1H) ; 8.45 (m, 1H) ; 8.00 (m, 1H) ; 6.66 (s, 1H) ; 4.60 (m, 1H) ; 4.45 (m, 1H) ; 4.10 (m, 1H) ; 3.90 (m, 2H) ; 3.70-3.20 (m, 4H) ; 1.80 (m, 4H) ; 1.40 (d, 3H)
9	462.90	
10	451.20	甲醇 -d ₄ : d 1.55 (d, 3H) , 2.08-2.39 (m, 2H) , 3.71-4.12 (m, 7H) , 4.41-4.50 (m, 1H) , 5.57-5.70 (m, 1H) , 6.66-6.73 (m, 1H) , 8.59 (s, 1H) , 9.11 (s, 1H) , 9.96 (s, br. , 1H)
11	507.00	
12	478.90	
13	492.90	DMSO-d ₆ : 9.60 (s, 1H) ; 8.96 (s, 1H) ; 8.80 (m, 1H) ; 8.40 (s, 1H) ; 8.00 (m, 1H) ; 6.50 (s, 1H) ; 4.70 (m, 1H) ; 4.10-3.60 (m, 5H) ; 3.25 (m, 2H) ; 1.80 (m, 2H) ; 1.38 (d, 3H)
14	466.90	DMSO-d ₆ : 9.70 (s, 1H) ; 8.92 (s, 1H) ; 8.75 9m, 2H) ; 8.60 (s, 1H) ; 8.02 (s, 1H) ; 7.02 (s, 1H) ; 4.70 (m, 1H) ; 4.00-3.60 (m, 10H) ; 1.42 9d, 3H)
15	466.90	DMSO-d ₆ : 9.58 (s, 1H) ; 8.98 (s, 1H) ; 8.80 (m, 1H) ; 8.35 (m, 1h) ; 8.00 (m, 1H) ; 6.55 (m, 1H) ; 4.70 (m, 1H) ; 3.90 (m, 3H) ; 3.60 (m, 5H) ; 3.00 (s, 3H) ; 1.41 (d, 3H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
16	479.00	DMSO-d ₆ : 9.70 (s, 1H); 8.92 (s, 1H); 8.75 (m, 2H); 8.32 (m, 1H); 8.03 (m, 1H); 7.05 (s, 1H); 4.70 (m, 1H); 4.00-3.70 (m, 4H); 1.85 (m, 1H); 1.38 (d, 3H); 1.20 (d, 3H); 0.88 (m, 6H)

[0340]

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
17	513.00	
18	442.10	甲醇-d ₄ : 9.86&8.65 (2s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 1.60 (d, 3H)
19	390.00	DMSO-d ₆ : 12.5 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.8-3.98 (m, 2H), 1.41 (d, 3H)
20	433.00	DMSO-d ₆ : 13.0 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)
21	315.20	DMSO-d ₆ : 13.05 (br s, 1H); 9.65 (s, 1H); 9.0 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.3 (d, 1H); 4.45 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 2.1-1.9 (m, 4H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
22	315.20	DMSO-d ₆ : 13.05 (br s, 1H) ; 9.65 (s, 1H) ; 9.0 (s, 1H) ; 8.4 (s, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 4.45 (m, 1H) ; 3.85 (m, 1H) ; 3.75 (m, 1H) ; 3.65 (m, 1H) ; 3.45 (m, 1H) ; 2.1-1.9 (m, 4H)
23	329.20	DMSO-d ₆ : 13.0 (br s, 1H) ; 9.6 (s, 1H) ; 9.0 (s, 1H) ; 8.3 (s, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 4.55 (m, 1H) ; 3.85 (m, 1H) ; 3.7 (m, 1H) ; 3.6 (m, 1H) ; 3.4 (m, 1H) ; 3.3 (s, 3H) ; 2.1-1.95 (m, 4H)
24	285.20	DMSO-d ₆ : 12.95 (br s, 1H) ; 9.65 (s, 1H) ; 9.0 (s, 1H) ; 8.4 (s, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 3.8 (m, 4H) ; 2.0 (m, 2H)
25	285.20	甲醇-d ₄ : 9.8 (s, 1H) ; 9.1 (s, 1H) ; 8.5 (s, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 4.7 (m, 1H) ; 4.0 (m, 1H) ; 3.75 (m, 1H) ; 3.7 (m, 1H) ; 3.5 (m, 1H) ; 3.4 (s, 3H) ; 2.25-2.05 (m, 4H)
26	409.90	DMSO-d ₆ : 13.05 (br s, 1H) ; 9.6 (s, 1H) ; 9.0 (s, 1H) ; 8.75 (m, 1H) ; 8.3 (m, 2H) ; 4.8 (d, 1H) ; 4.05-3.8 (m, 4H) ; 2.3 (m, 1) ; 2.05-1.9 (m, 3H)
27	410.00	DMSO-d ₆ : 13.05 (br s, 1H) ; 9.6 (s, 1H) ; 9.0 (s, 1H) ; 8.75 (m, 1H) ; 8.3 (m, 2H) ; 4.8 (d, 1H) ; 4.05-3.8 (m, 4H) ; 2.3 (m, 1) ; 2.05-1.9 (m, 3H)
28	378.10	CDCl ₃ : 11.42 (br s, 1H) , 9.89 (s, 1H) , 9.01 (s, 1H) , 7.93 (s, 1H) , 7.71-7.27 (m, 3H) , 6.75 (br s, 1H) , 4.20 (br s, 2H) , 3.77 (br s, 2H) , 2.78 (m, 2H) , 1.52 (s, 9H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
29	278.20	甲醇 -d ₄ : 9.95 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.83 (br s, 1H), 3.99 (br s, 2H), 3.58 (dd, 2H), 3.10 (m, 2H)

[0341]

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
30	345.20	甲醇 -d ₄ : 9.80, 9.76 (2s, 1H), 8.84, 8.80 (2s, 1H), 8.15, 8.14 (2s, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.44, 7.41 (2d, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.33, 4.27 (br s, 2H), 4.02, 3.95 (2s, 2H), 3.90, 3.76 (2dd, 2H), 2.94, 2.83 (2m, 2H)
31	435.10	甲醇 -d ₄ : 1.55 (d, 3H), 1.99-2.18 (m, 4H), 3.66-3.76 (m, 4H), 3.91-4.01 (m, 2H), 4.60 (q, 1H), 6.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)
32	435.10	甲醇 -d ₄ : 1.53 (d, 3H), 2.04-2.14 (m, 4H), 3.65-3.73 (m, 4H), 3.95 (q, 2H), 4.64 (q, 1H), 6.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)
33	436.10	甲醇 -d ₄ : 1.53 (d, 3H), 2.01-2.12 (m, 4H), 3.55-3.88 (m, 4H), 3.90-4.01 (m, 2H), 4.56-4.63 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)
34	416.00	DMSO-d ₆ : 9.75 (m, 1H); 9.00 (m, 2H); 8.65 (m, 2H); 7.95 (m, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 5.08 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 1.55 (d, 3H)
35	451.10	甲醇 -d ₄ : 1.34-1.39 (m, 4H), 1.65 (d, 3H), 3.64-4.01 (m, 6H), 4.57 (q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.10 (s, 2H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
36	451.10	主要互变体 (76%), 甲醇 -d ₄ : 1.52(d, 3H), 3.64-3.99(m, 10H), 4.56(q, 1H), 6.54(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.99(s, 1H), 9.42(s, 1H), 9.91(s, 1H)
37	452.10	主要互变体 (68%), 甲醇 -d ₄ : 1.50(d, 3H), 3.67-3.99(m, 10H), 4.44-4.57(m, 1H), 8.57(s, 1H), 9.02(s, 1H), 9.82(s, 1H)
38	416.00	DMSO-d ₆ : 9.70(s, 1H); 9.00(m, 2H); 8.78(m, 1H); 8.66(d, 1H); 8.03(m, 1H); 7.92(d, 1H); 7.76(m, 1H); 5.06(m, 1H); 3.95(m, 2H)
39	366.00	DMSO-d ₆ : 9.62(s, 1H); 9.30(bs, 1H); 9.05(bs, 1H); 9.00(s, 1H); 8.64(s, 1H); 8.22(d, 1H); 6.78(m, 1H); 4.92(m, 1H); 3.95(m, 2H); 1.42(d, 3H)
40	384.00	DMSO-d ₆ : 9.65(s, 1H); 8.96(s, 1H); 8.76(dd, 1H); 8.35(s, 1H); 8.30(d, 1H); 7.92(d, 1H); 4.63(m, 1H); 3.88m, 2H)
41	398.00	DMSO-d ₆ : 9.56(s, 1H); 9.00(s, 1H); 8.80(dd, 1H); 8.38(s, 1H); 8.28(d, 1H); 7.80(m, 1H); 4.52(m, 1H); 3.90(m, 2H); 1.90(q, 2H); 1.00(t, 3H)
42	414.10	甲醇 -d ₄ : 3.43(s, 3H), 3.77-4.01(m, 4H), 4.83(t, 1H), 8.25(d, 1H), 8.49(s, 1H), 9.11(d, 1H), 9.79(d, 1H)
43	384.10	DMSO-d ₆ : 13.0(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.3(s, 1H), 8.2(q, 1H), 8.1(d, 1H), 5.05(t, 1H), 2.9(m, 2H), 2.6(s, 3H)

[0342]

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
44	398.10	DMSO-d ₆ : 13.0 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.3 (s, 2H), 8.05 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 2.85-3.2 (m, 4H), 1.0 (t, 3H)
45	452.10	DMSO-d ₆ : 13.0 (s, 1H), 9.6 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 5.1 (q, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.0 (m, 2H)
46	410.00	DMSO-d ₆ : 9.70 (s, 1H); 9.10 (m, 1H); 8.88 (m, 2H); 8.66 (m, 1H); 8.40 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 5.00 (m, 1H); 3.90 (m, 2H); 1.50 (d, 3H)
47	446.20	甲醇 -d ₄ : 3.48 (s, 3H), 3.83-4.08 (m, 4H), 5.37 (t, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)
48	396.10	甲醇 -d ₄ : 3.42 (s, 3H), 3.75-4.00 (m, 4H), 4.98 (s, br., 1H), 7.30 (s, br., 1H), 8.38 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.52 (d, 1H)
49	230.90	甲醇 -d ₄ : 10.07 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (d, 1H)
50	399.90	甲醇 -d ₄ : 9.86 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 5.03 (dd, 1H), 4.11 (ddd, 2H), 3.99-3.82 (m, 2H)
51	382.10	甲醇 -d ₄ : 8.82 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.67 (dd, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.93-3.82 (m, 2H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
52	428.40	DMSO-d ₆ : 13.5 (br s, 1H); 9.6 (s, 1H); 9.0 (s, 1H); 8.65 (dd, 1H); 8.35 (m, 2H); 5.45 (d, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.35-4.05 (m, 2H); 3.9 (m, 2H); 2.4 (m, 1H); 2.05 (s, 1H)
53	428.40	DMSO-d ₆ : 12.8 (br s, 1H); 9.6 (s, 1H); 8.9 (m, 2H); 8.35 (m, 1H); 8.2 (m, 1H); 5.5 (d, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.4-3.8 (m, 4H); 2.2-2.0 (m, 2H)
54	406.20	甲醇-d ₄ : 1.51-2.09 (m, 6H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.86-4.06 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)
55	378.20	甲醇-d ₄ : 2.46-2.54 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 1H), 3.85-4.37 (m, 4H), 5.05-5.11 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)
56	398.10	DMSO-d ₆ : 13.09 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.46 (t, J = 6.2Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 1.58 (s, 6H)

[0343]

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
57	396.10	DMSO-d ₆ : 13.04 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.3Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 1.55 (t, 1.55Hz, 2H), 1.17 (t, 1.17Hz, 2H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
58	353.00	DMSO-d ₆ : 13.1 (br m, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.15 (t, 2H), 5.5 (setp, 1H), 1.57 (d, 6H)
59	353.00	DMSO-d ₆ : 13.1 (br m, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.15 (t, 2H), 5.5 (setp, 1H), 1.57 (d, 6H)
60	408.10	甲醇-d ₄ : 3.61-3.77 (m, 3H), 3.86-4.03 (m, 4H), 4.17-4.22 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)
61	406.20	甲醇-d ₄ : 1.55-2.09 (m, 5H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.86-4.06 (m, 2H), 7.06 (s, br. , 1H), 8.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)
62	438.10	DMSO-d ₆ : 13.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.36 (t, J = 6.3Hz, 1H), 8.31 (d, J = 3.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 2.50 (qn, J = 1.8Hz, DMSO-d ₆), 2.2 (d, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.59 (d, J = 4.3Hz, 2H), 1.54 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 9.4Hz, 1H), 1.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H)
63	380.10	甲醇-d ₄ : 9.78 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.9Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.3Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 1.72 (s, 6H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
64	392.10	甲醇 -d ₄ : 9.76 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2Hz, 1H, Ar-p-TsOH), 7.22 (d, J = 7.9Hz, 1H, Ar-p-TsOH), 6.75 (d, J = 6.7Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.37 (m 和 s, 4.5H, CH ₃ -TsOH 和 CH ₂ 环丁基), 2.15-2.12 (m, 2H)
65	426.50	CD ₃ CN: 11.58 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.2-4.6 (s, 16H), 3.91 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.08 (dd, 6H)
66	426.50	CD ₃ CN: 11.54 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.81 (d, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.4-3.7 (s, 18), 3.25 (d, 3H), 2.49 (m, 1H), 1.00 (dd, 6H)

[0344]

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
67	447.40	CD ₃ CN: 11.4 (s, 1H), 9.67 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.13 (m, 1H) 5.25 (d, 2H), 4.17 (m, 2H)
68	394.20	甲醇 -d ₄ : 9.69 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.9Hz, 6H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
69	380.20	甲醇-d ₄ : 9.66 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.9Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.05 -4.00 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.4Hz, 3H)
70	370.10	DMSO-d ₆ : 9.58 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.5Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9Hz, 1H), 4.37 (s, H), 4.17 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H)
71	384.10	DMSO-d ₆ : 9.70 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 6.8, 12.7Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.9Hz, 2H)
72	392.10	DMSO-d ₆ : 13.19 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0Hz, 2H), 0.5TsOH), 7.11 (d, J = 8.0Hz, 2H), 0.5 TsOH), 6.81 (d, J = 6.6Hz, 1H), 4.98 (d, J = 7.5Hz, 1H), 3.99-3.67 (3xm, 5H), 2.35 (bm, 1H), 2.29 (s, 3H, 0.5 TsOH), 2.09-2.03 (bm, 3H)
73	408.20	DMSO-d ₆ : 13.24 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.83 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.8 (t, 1H), 5.35 (bs, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.15 (bs, 3H), 2.44 (m, 1H), 1.03 (bs, 3H), 0.85 (d, J = 6.7Hz, 3H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
74	426.20	DMSO-d ₆ : 13.26 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.81 (t, J = 6.3Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4.79 (d, J = 10.1Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.24 (d, J = 4.7Hz, 3H), 2.44-2.40 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7Hz, 3H)
75	426.50	CD ₃ CN: 11.6 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.6-4.9 (s, 8H), 3.89 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.08 (dd, 6H)

[0345]

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
76	352.09	DMSO-d ₆ : 13.20 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.32 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.6Hz, 1H), 6.79 (d, J = 6.0Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.01-3.90 (m, 2H)
77	412.40	CD ₃ CN: 11.53 (s, 1H), 9.78 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.0-7.7 (m, 9H), 6.58 (s, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 0.92 (t, 3H)
78	367.10	DMSO-d ₆ : 12.8 (m, 1H); 9.85 (s, 0.5H); 9.62 (s, 0.5H); 8.95 (m, 1H); 8.80-8.60 (m, 1H); 8.55 (m, 1H); 8.42 (m, 1H); 8.25-8.15 (m, 1H); 4.54 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 1.32 (m, 3H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
79	367.10	DMSO-d ₆ : 12.8 (m, 1H) ; 9.85 (s, 0.5H) ; 9.62 (s, 0.5H) ; 8.95 (m, 1H) ; 8.80-8.60 (m, 1H) ; 8.55 (m, 1H) ; 8.42 (m, 1H) ; 8.25-8.15 (m, 1H) ; 4.54 (m, 1H) ; 3.80 (m, 2H) ; 1.32 (m, 3H)
80	394.20	DMSO-d ₆ : 13.2 (bs, 1H) , 9.57 (s, 1H) , 8.98 (bs, 2H) , 8.61 (bs, 2H) , 8.23 (d, J = 6.8Hz, 1H) , 6.76 (s, 1H) , 3.78 (bs, 2H) , 2.13-2.07 (m, 1H) , 1.97-1.93 (m, 1H) , 1.59 (s, 3H) , 0.88 (t, J = 7.5Hz, 3H)
81	412.20	DMSO-d ₆ : 13.35 (s, 1H) , 9.66 (s, 1H) , 9.10 (s, 1H) , 8.52 (t, J = 6.3Hz, 1H) , 8.32-8.31 (m, 2H) , 7.57 -7.55 (m, 1H) , 3.85-3.70 (m, 2H) , 2.20-2.16 (m, 1H) , 1.97-1.92 (m, 1H) , 1.56 (s, 3H) , 0.83 (t, J = 7.5Hz, 3H)
82	366.20	
83	335.30	DMSO-d ₆ : 9.39 (s, H) , 8.95 (s, H) , 8.60 (s, H) , 8.22 (s, H) , 7.70 (d, J = 8.2Hz, H) , 7.51 (d, J = 7.0Hz, 2H) , 7.24-7.20 (m, 2H) , 6.71 (s, H) , 5.58 (s, H) , 3.48 (q, H) , 1.60 (d, J = 6.9Hz, 3H)
84	335.30	DMSO-d ₆ : 9.39 (s, H) , 8.95 (s, H) , 8.60 (s, H) , 8.22 (s, H) , 7.70 (d, J = 8.2Hz, H) , 7.51 (d, J = 7.0Hz, 2H) , 7.24-7.20 (m, 2H) , 6.71 (s, H) , 5.58 (s, H) , 3.48 (q, H) , 1.60 (d, J = 6.9Hz, 3H)
85	331.30	
86	331.30	

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
87	408.40	CD ₃ CN : 10.11 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.05 (dd, 6H)

[0346]

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
88	394.40	CD ₃ CN : 10.11 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.91 (t, 3H)
89	426.25	甲醇 -d ₄ : 9.84 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (bt, 1H), 8.45 (d, J = 3.0Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.5Hz, 6H)
90	408.21	
91	381.20	DMSO-d ₆ : 13.1 (m, 1H) ; 9.90 (s, 0.5H) ; 9.60 (s, 0.5H) ; 8.95 (d, 1H) ; 8.80 (m, 0.5H) ; 8.68 (m, 0.5H) ; 8.55 (m, 1.5H) ; 8.45 (s, 0.5H) ; 8.25 (m, 0.5H) ; 8.20 (m, 0.5H) ; 4.50 (m, 1H) ; 3.90 (m, 2H) ; 1.80 (m, 2H) ; 0.95 (m, 3H)
92	407.20	
93	426.40	DMSO-d ₆ : 12.35 (br s, 1H) ; 9.65 (s, 1H) ; 9.1 (s, 1H) ; 8.85 (m, 1H) ; 8.35 (m, 2H) ; 4.85 (dd, 1H) ; 4.45 (m, 1H) ; 4.1-3.7 (m, 4H) ; 2.3 (m, 1H) ; 1.95 (m, 1H)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
94	408.40	DMSO-d ₆ : 13.2 (br s, 1H); 9.65 (m, 1H); 9.05 (m, 2H); 8.6 (m, 1H); 8.35 (d, 1H); 6.85 (m, 0.7H); 6.25 (m, 0.3H); 5.0 (m, 1H); 4.5 (m, 1H); 4.15-3.6 (m, 4H); 2.3 (m, 1H); 2.0 (m, 1H)
95	396.11	
96	392.40	CD ₃ CN: 10.22 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.17 (m, 1H)
97	442.40	
98	406.40	甲醇-d ₄ : 9.58 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.57 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.7Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.78 -3.75 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.74 (m, 4H),
99	410.30	CD ₃ CN: 10.20 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)
100	460.40	CD ₃ CN: 10.25 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.44 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.08 (m, 1H)

[0347]

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
101	408.14	甲醇 -d ₄ : 9.73 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.7Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.6Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H),
102	424.30	
103	380.20	DMSO-d ₆ : 13.15 (bs, 1H); 9.60 (m, 1H); 9.40 (bs, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.18 (m, 1H); 6.70 (m, 1H); 5.35 (m, 1H); 4.20 (m, 2H); 3.3 (s, 2.5H); 2.9 (s, 0.5H); 1.42 (m, 3H)
104	398.16	DMSO-d ₆ : 13.2 (m, 1H); 9.62 (m, 1H); 9.05 (s, 1H); 8.32 (m, 1H); 8.30 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.30 (s, 2.5H); 2.90 (s, 0.5H); 1.39 (m, 3H)
105	430.10	甲醇 -d ₄ : 9.87 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 1.86 (s, 6H).
106	362.10	DMSO-d ₆ : 12.49 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.9Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.97 (t, J = 5.7Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.08 (t, J = 5.1Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.4Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.4Hz, 1H), 3.29 (q, J = 5.5Hz, 1H), 3.24 (q, J = 5.5Hz, 1H), 1.56 (s, 6H)
107	380.10	DMSO-d ₆ : 12.46 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.9Hz, 1H), 8.17 (t, J = 5.9Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.07 (t, J = 5.1Hz, 0.4H), 5.84-5.60 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 0.00 (TMS)

化合物 No.	ESMS (M+H)	¹ H NMR NMR 峰, 以 δ 值给出
108	404.95	甲醇 -d ₄ : 9.9 (s, 1H), 9.15 (两个 s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (NH t, 1H), 7.7 (d, 2H, p- 甲苯磺酸, 33% 盐), 7.2 (d, 2H, p- 甲苯磺酸, 33% 盐), 3.85 (m, 2H), 2.35 (s, 3H, p- 甲苯磺酸, 33% 盐), 2 (s, 6H)
109	376.02	DMSO-d ₆ : 13.12 (br, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.10-9.04 (m, 3H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.5Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H)
110	418.30	甲醇 -d ₄ : 10.14 (d, J = 1.0Hz, 1H), 9.12 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.7Hz, 1H), 5.27 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.6Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.7Hz, 3H)
111	390.30	
112	404.30	
113	405.50	

[0348] 尽管上文描绘和描述了某些示范性的实施方式, 不过将被领会到, 使用由本领域普通技术人员一般可用的方法所制备的适当原料, 可以按照上文一般描述的方法制备本发明化合物。

[0349] 实施例 38 : JAK3 抑制作用测定法

[0350] 利用下示测定法针对其抑制 JAK3 的能力筛选化合物。反应是在激酶缓冲液中进行的, 其中含有 100mM HEPES (pH 7.4)、1mM DTT、10mM MgCl₂、25mM NaCl 和 0.01% BSA。测定中的底物浓度为 5 μ M ATP (200 μ Ci/ μ mol ATP) 和 1 μ M 聚 (Glu)₄Tyr。反应是在 25°C 和 1nM JAK3 下进行的。

[0351] 向 96 孔聚碳酸酯平板的每孔加入 1.5 μ l 候选 JAK3 抑制剂以及 50 μ l 激酶缓冲液, 其中含有 2 μ M 聚 (Glu)₄Tyr 和 10 μ M ATP。然后混合之, 加入含有 2nM JAK3 酶的 50 μ l 激酶缓冲液开始反应。在室温 (25°C) 下 20 分钟后, 用也含有 0.4mM ATP 的 50 μ l 20% 三氯乙酸 (TCA) 终止反应。然后利用 TomTek 细胞收获器将每孔全部内容物转移至 96 孔玻璃纤维过滤平板。洗涤后, 加入 60 μ l 闪烁流体, 在 Perkin Elmer TopCount 上检测 ³³P 的结合。

[0352] 实施例 39 : JAK2 抑制作用测定法

[0353] 测定法如上实施例 36 所述,除了使用 JAK-2 酶,最终聚 (Glu)₄Tyr 浓度为 15 μ M,最终 ATP 浓度为 12 μ M。

[0354] 表 3 描绘某些示范性化合物的酶抑制数据 (K_i)。表 3 中的化合物编号对应于表 1 所描绘的那些化合物。表 3 中,“A”代表 K_i 小于 0.5 μ M,“B”代表 K_i 在 0.5 与 5.0 μ M 之间,“C”代表 K_i 大于 5.0 μ M,就所示酶而言。

[0355] 表 3

[0356]

化合物 No.	JAK2	JAK3
1	A	A
2	C	B
3	C	A
4	A	A
5	A	A
6	A	A
7	B	A
8	B	A
9	B	A
10	C	B
11	C	B
12	B	A
13	B	B
14	B	A
15	B	B
16	B	B
17	B	B
18	B	A
19	B	A
20	B	A
21	B	B
22	B	B
23	B	B
24	B	B
25	B	B
26	C	B

化合物 No.	JAK2	JAK3
39	A	A
40	A	A
41	B	A
42	B	A
43	B	B
44	B	B
45	A	A
46	B	A
47	C	B
48	C	B
49	C	B
50	B	A
51	C	C
52	B	B
53	C	B
54	A	A
55	B	B
56	A	A
57	A	A
58	A	A
59	A	A
60	B	A
61	B	A
62	A	A
63	A	A
64	A	A

化合物 No.	JAK2	JAK3
77	B	A
78	B	A
79	B	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	A
85	A	A
86	B	A
87	A	A
88	A	A
89	A	A
90	A	A
91	A	A
92	A	A
93	B	A
94	A	A
95	C	C
96	A	A
97	B	A
98	A	A
99	B	A
100	B	A
101	A	A
102	A	A

[0357]

化合物 No.	JAK2	JAK3
27	A	A
28	B	B
29	B	B
30	A	A
31	C	B
32	C	C
33	C	C
34	B	A
35	C	B
36	C	C
37	C	C
38	A	A

化合物 No.	JAK2	JAK3
65	A	A
66	A	A
67	B	B
68	A	A
69	A	A
70	B	A
71	A	A
72	A	A
73	A	A
74	A	A
75	B	A
76	A	A

化合物 No.	JAK2	JAK3
103	B	A
104	B	A
105	A	A
106	A	A
107	A	A
108	A	A
109	A	A
110	A	A
111	A	A
112	A	A
113	A	A

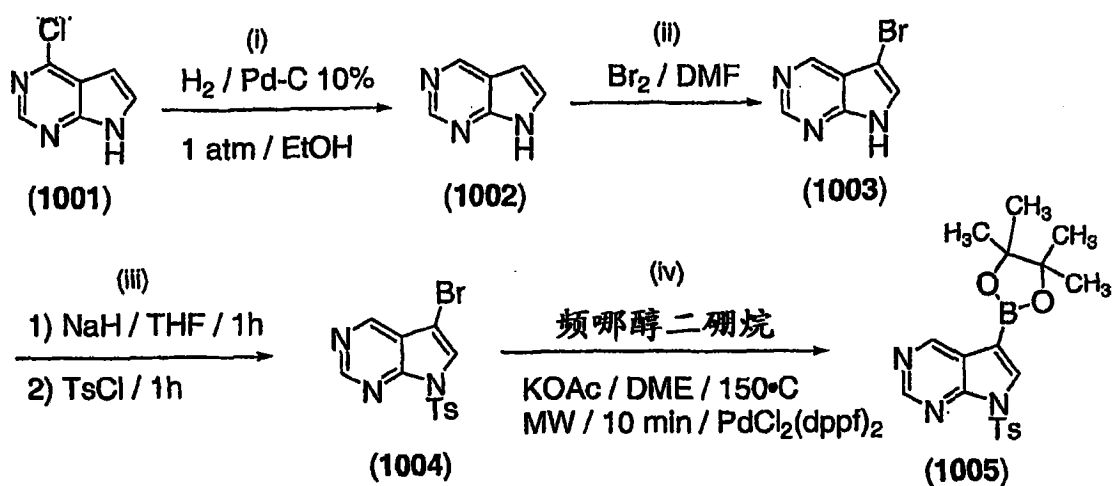


图 1

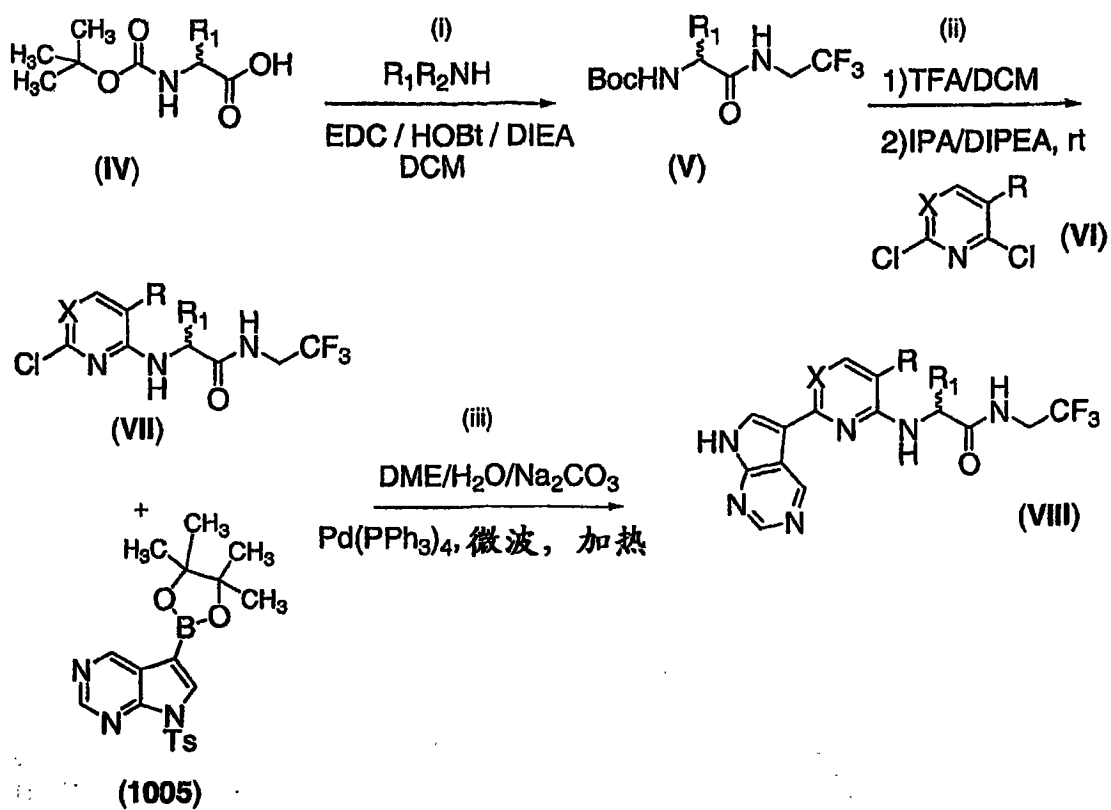


图 2

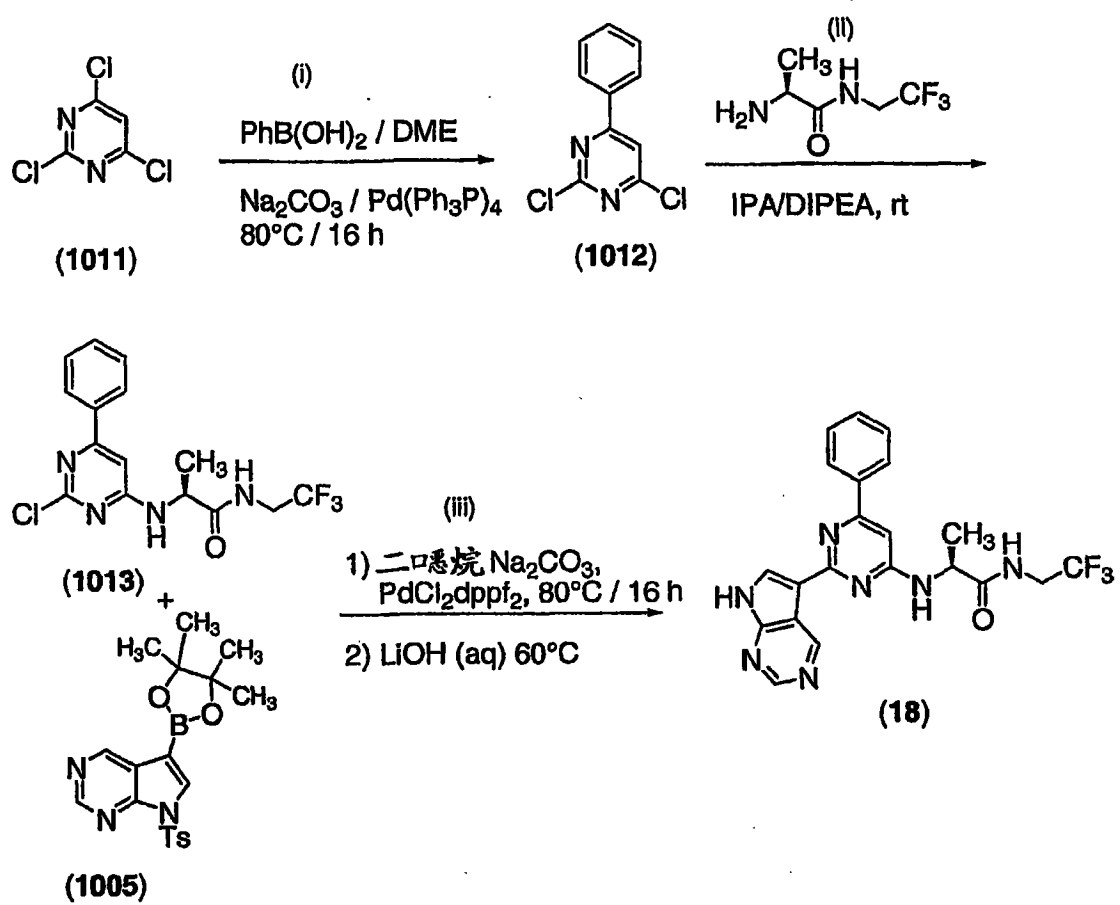


图 3

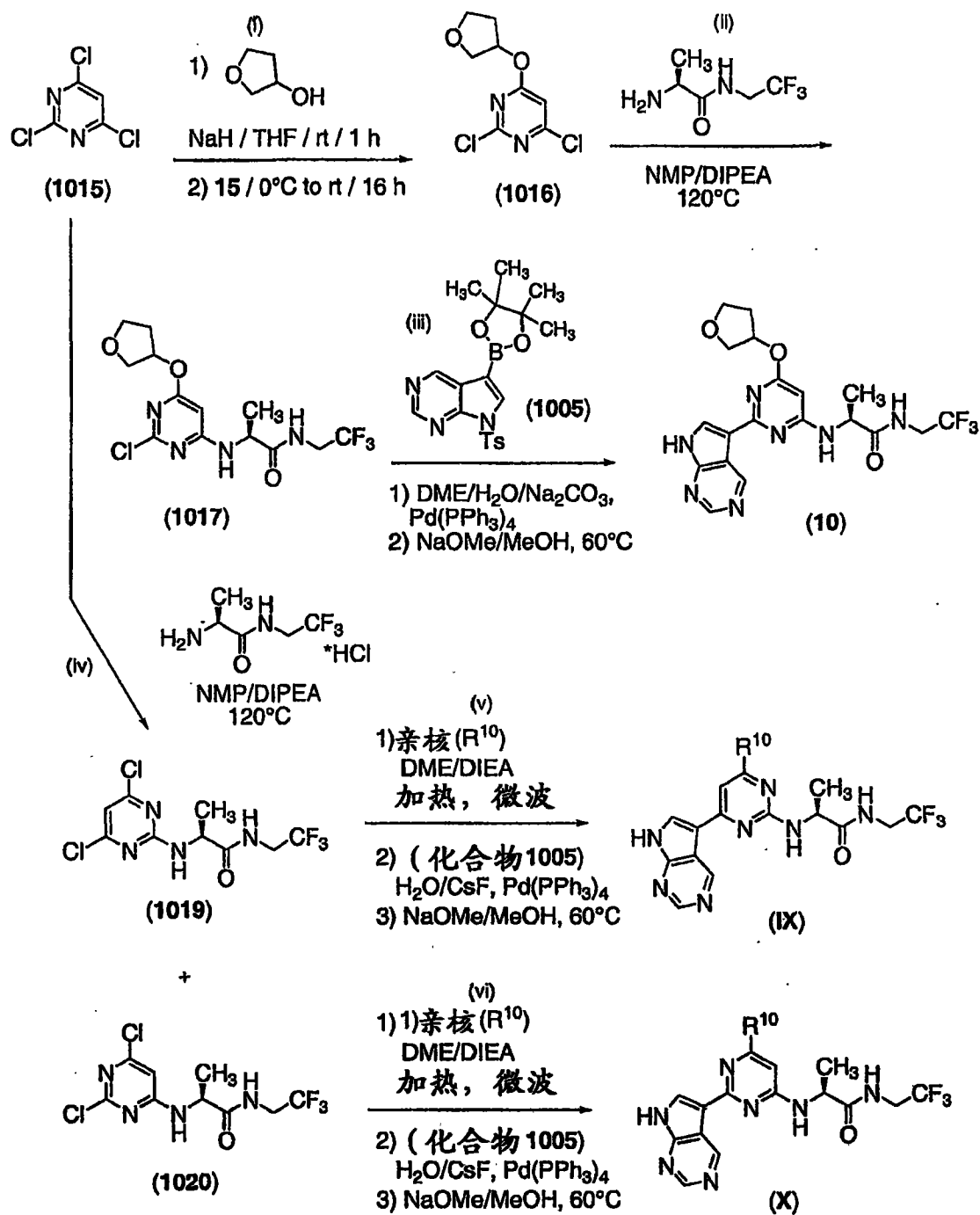


图 4

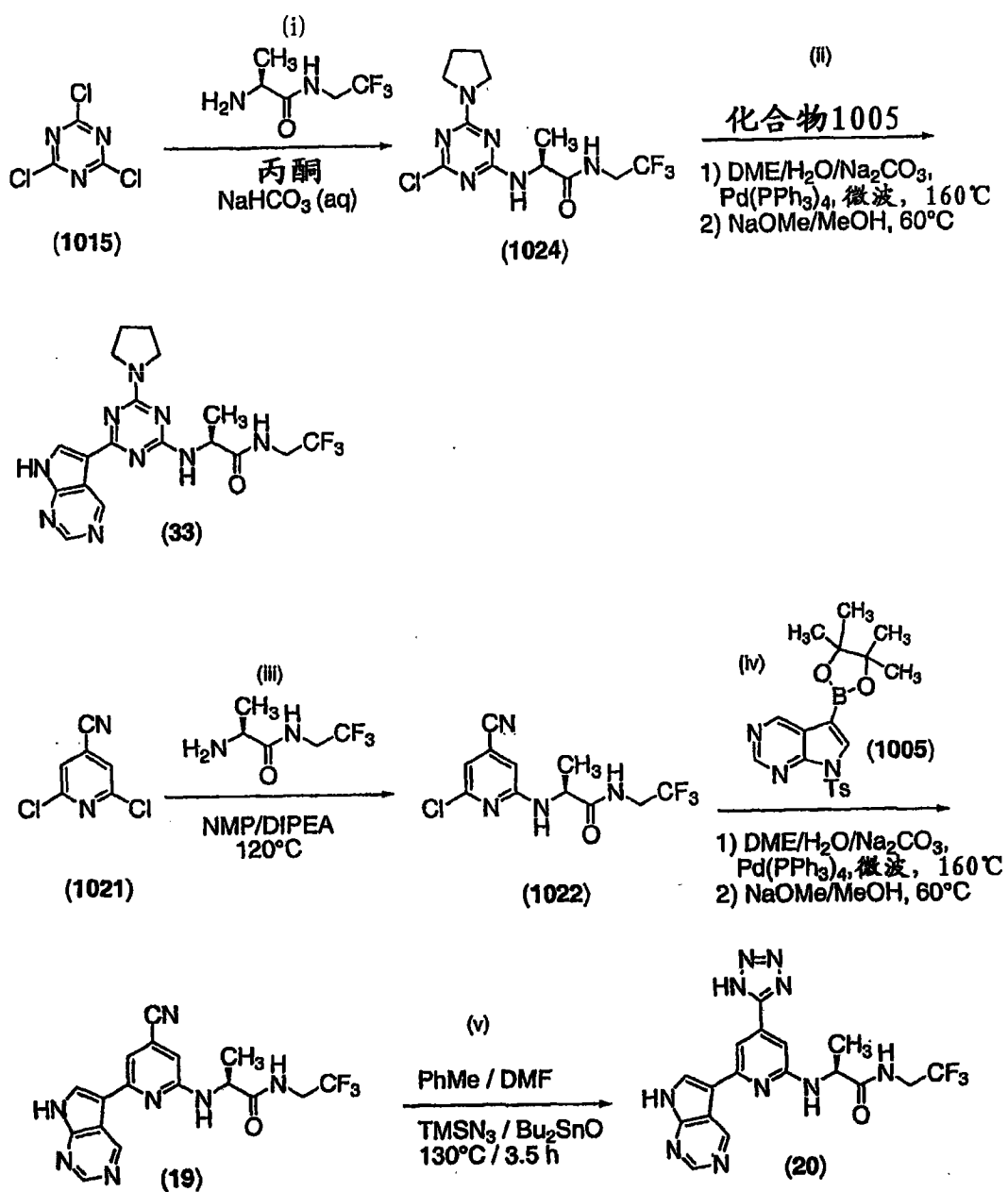


图 5

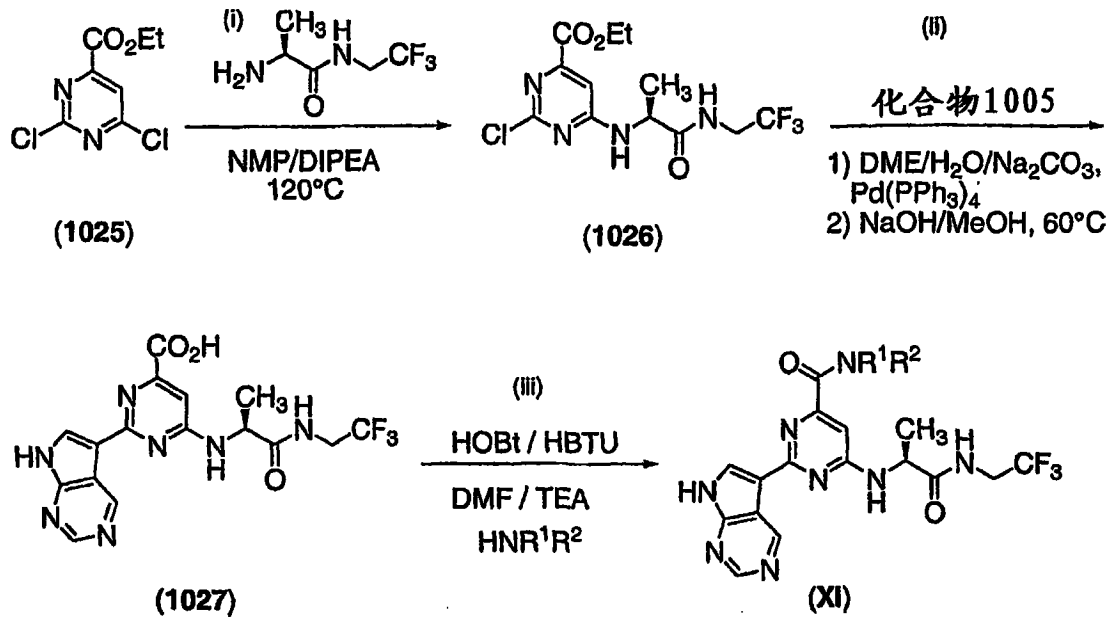


图 6

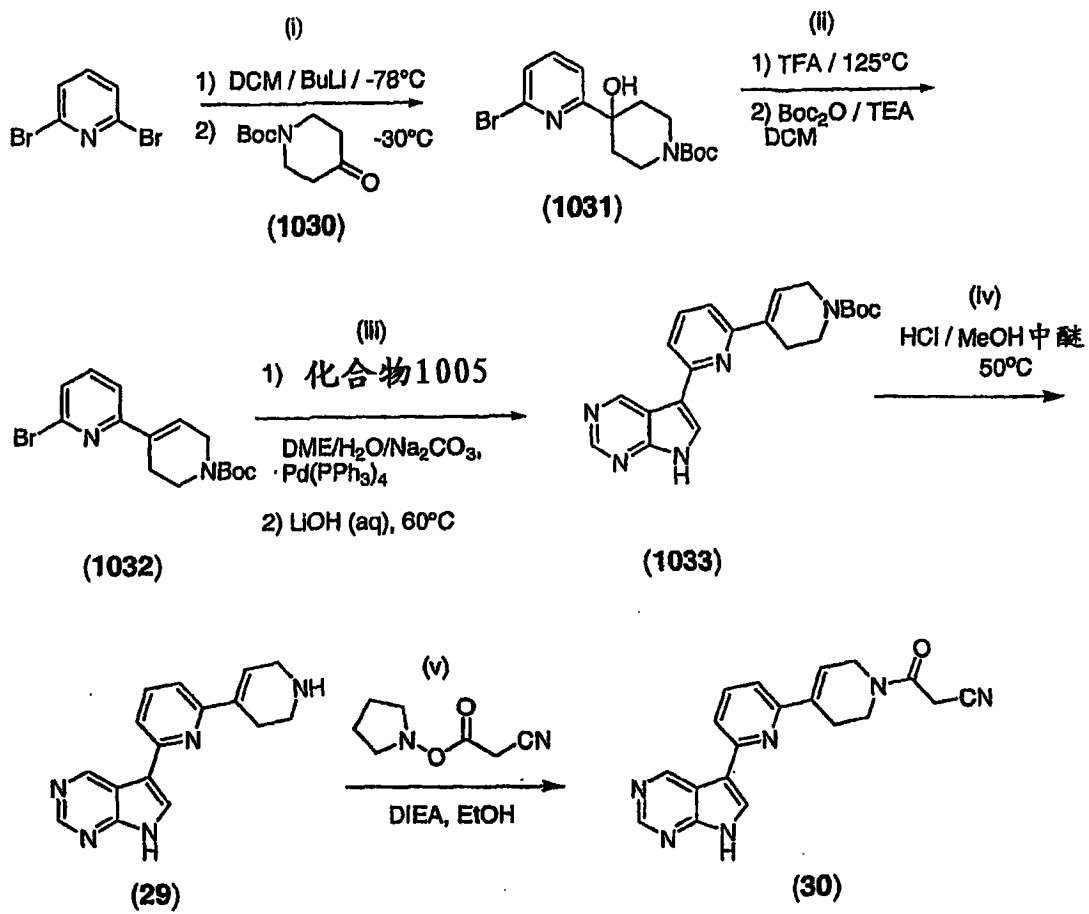


图 7

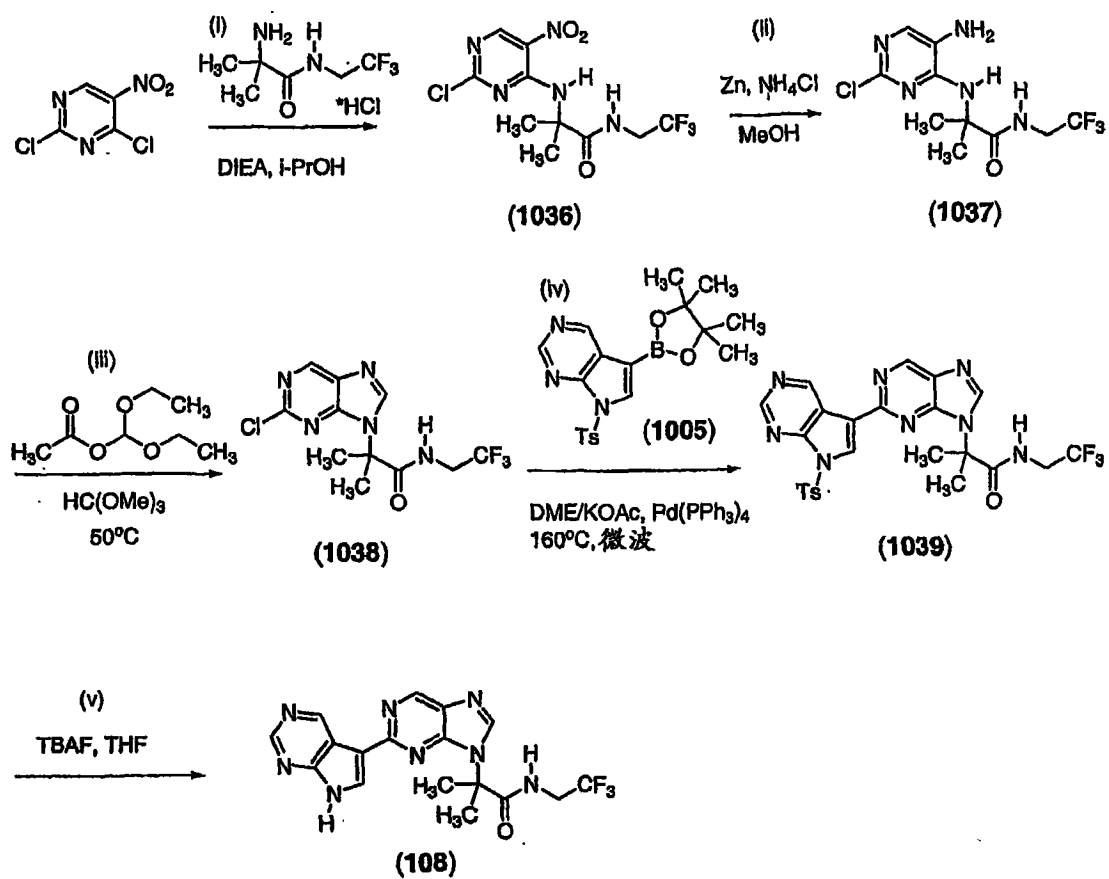


图 8

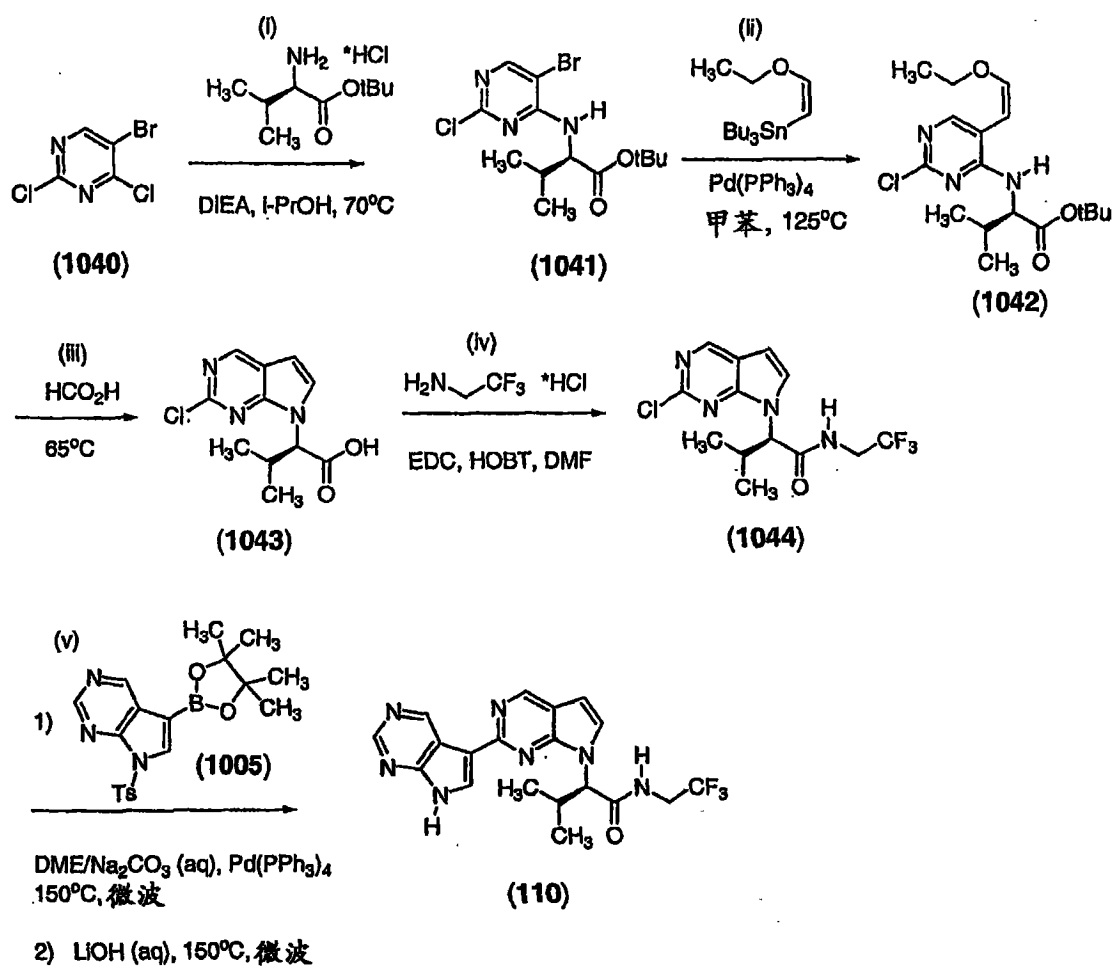


图 9