(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104817561 B
(45)授权公告日 2017.06.13

(21)申请号 201510171918.7

(22)申请日 2010.04.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104817561 A

(43)申请公布日 2015.08.05

(30)优先权数据
61/170,858 2009.04.20 US
61/300,887 2010.02.03 US

(62)分案原申请数据
201080025178.1 2010.04.20

(73)专利权人 奥斯拜客斯制药有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 T·S·拉奥 C·张

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 杨昀

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)

(56)对比文件
WO 0142246 A2,2001.06.14,
CN 1596257 A,2005.03.16,
PRAKASH C.等.Metabolism, Pharmacokinetics and Excretion of a Janus Kinase-3 Inhibitor, Cp-690,550, in Healthy Male Volunteers.《AAPS JOURNAL》.2008,全文.
ALLAN B.FOSTER.Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implication for Drug Design.《ADVANCE IN DRUG RESEARCH》.1985,第14卷第1-40页.

审查员 杨森

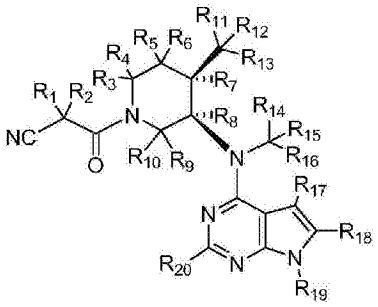
权利要求书2页 说明书75页

(54)发明名称

Janus激酶3的哌啶抑制剂

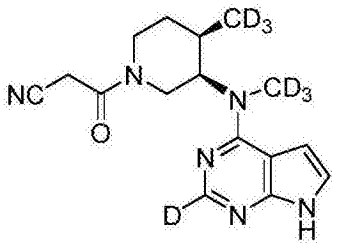
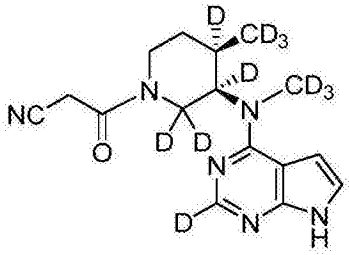
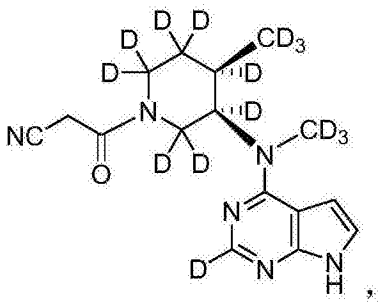
(57)摘要

本发明涉及新的Janus激酶3的哌啶抑制剂，其药物组合物及其应用。



CN 104817561 B

1.如下所示的化合物或其药学上可接受的盐：

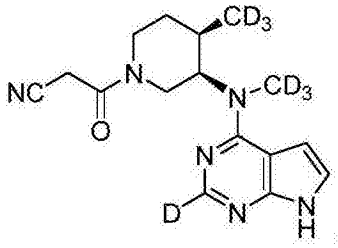

、

或

，

其中，由D表示的各个位置具有不小于1％的氘富集度。

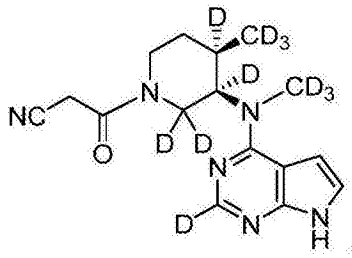
2.如权利要求1所述的化合物，其中，由D表示的各个位置具有不小于50％的氘富集度。

3.如权利要求1所述的化合物，其中，由D表示的各个位置具有不小于98％的氘富集度。

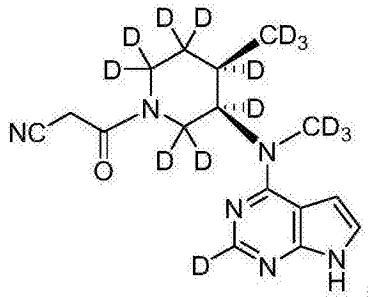
4.如权利要求1所述的化合物，其中，所述化合物为：


。

5.如权利要求1所述的化合物，其中，所述化合物为：


。

6.如权利要求1所述的化合物，其中，所述化合物为：


。

7.一种药物组合物，其包含如权利要求1所述的化合物以及药学上可接受的载体。

8.如权利要求7所述的药物组合物，其特征在于，其还包括其他治疗剂。

9.如权利要求8所述的药物组合物，其特征在于，所述其他治疗剂为：H+、K+ATP酶抑制剂、饮食活力调节剂、非甾体抗炎药、苯胺镇痛药、抗风湿剂、糖皮质激素类或免疫抑制剂。

10.如权利要求1所述的化合物在制备治疗通过抑制Janus激酶3活性得以改善的疾病的药物中的应用。

11.如权利要求10所述的应用，其特征在于，所述疾病为：类风湿性关节炎、牛皮癣、炎性肠病、干眼综合征、哮喘或移植排斥。

12.如权利要求10所述的应用，其特征在于，所述疾病为：肾移植排斥。

13.如权利要求10所述的应用，其特征在于，所述药物还产生至少一种如下效果：

a.与非同位素富集的化合物相比，所述化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异降低；

b.与非同位素富集的化合物相比，每剂量单位的所述化合物的平均血浆水平增加；

c.与非同位素富集的化合物相比，每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平降低；

d.与非同位素富集的化合物相比，每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平增加；或

e.与非同位素富集的化合物相比，每剂量单位的所述化合物在对象的治疗过程中的临床效果改善。

14.如权利要求10所述的应用，其特征在于，相比于相应的非同位素富集的化合物，每剂量单位的所述化合物在对象中的至少一种如下多态性表达细胞色素P_{450}同种型的代谢减少：CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19或CYP2D6。

15.如权利要求10所述的应用，其特征在于，相比于相应的非同位素富集的化合物，每剂量单位的所述化合物在对象中的至少一种如下细胞色素P_{450}或单胺氧化酶同种型的抑制减少：CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、CYP51、MAO_A或MAO_B。

16.如权利要求10所述的应用，其特征在于，与相应的非同位素富集的化合物相比，所述药物减少如下诊断性肝胆功能终点有害变化：丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清谷丙转氨酶(SGPT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST、SGOT)、ALT/AST比、血清醛缩酶、碱性磷酸酶(ALP)、氨水平、胆红素、γ-谷氨酰转肽酶(GGTP、γ-GTP、GGT)、亮氨酸氨肽酶(LAP)、肝活组织检查、肝超生波检查、肝核扫描、5'-核苷酸酶或血蛋白。

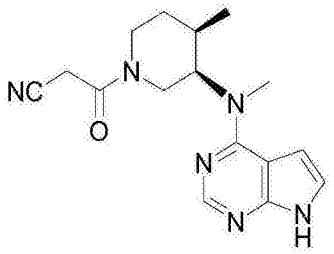
Janus激酶3的哌啶抑制剂

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为PCT/US2010/031773,国际申请日为2010年4月20日,进入中国国家阶段的申请号为"201080025178.1",发明名称为"Janus激酶3的哌啶抑制剂"的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2009年4月20日提交的美国临时申请第61/170,858号和2010年2月3日提交的第61/300,887号的优先权权益,其公开内容援引加入本文,如同将其完整写入本文。

[0003] 本发明公开了新的哌啶化合物、由其制备的药用组合物,还提供了抑制对象的Janus激酶3活性的方法,用于诸如以下疾病的治疗:肾移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病、炎性肠病、干眼综合征、哮喘、移植排斥、器官移植、异源性移植、狼疮、多发性硬化、I型糖尿病、糖尿病并发症、癌症、特应性皮炎、自身免疫甲状腺疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、阿尔茨海默病和白血球过多症。

[0004] CP-690550(CAS#477600-75-2,他索西替尼(Tasocitinib)),4-甲基-3-(甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-β-氧代-(3R,4R)-1-哌啶丙烷腈,是一种Janus激酶3抑制剂。正在研究CP-690550用于治疗肾移植排斥、类风湿性关节炎、牛皮癣、炎性肠病、干眼综合征、哮喘和移植排斥(Jiang等,J.Med.Chem.2008,51,8012-8018;US 6,627,754;和WO 2003/048162)。CP-690550还显示有希望用于治疗器官移植、异源性移植、狼疮、多发性硬化、I型糖尿病、糖尿病并发症、癌症、特应性皮炎、自身免疫甲状腺疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、阿耳茨海默病和白血病(US 6,627,754;和WO 2003/048162)。

[0005] 

CP-690550

[0006] 在6位男性志愿者中进行的^{14}C标记CP-690550的体外研究表明,人体快速摄取CP-690550,大约在口服给予后1小时达到总的放射性峰值(Prakash等,AAPS Journal 2008,10(S2))。未改变的CP-690550和总的放射性的平均终末半衰期大约均为3.2小时,超过65%总的循环放射性来自未改变的CP-690550(Prakash等,AAPS Journal 2008,10(S2))。血浆中剩余的放射性来自八种代谢物,分别占总的放射性不到5%(Prakash等,AAPS Journal 2008,10(S2))。主要的基础代谢途径包括:吡咯并嘧啶环的氧化,哌啶环的氧化和哌啶环侧链的氧化(Prakash等,AAPS Journal 2008,10(S2))。次要代谢途径是N-去甲基化和与葡糖醛酸偶联(Prakash等,AAPS Journal 2008,10(S2))。CP-690550的清除途径中大约70%非肾脏(通过CYP3A4/5和CYP2C19的肝代谢)和30%肾脏排泄未改变的药物(Krishnaswami等,AAPS Journal 2009,11(S2))。

[0007] 氘动力学同位素效应

[0008] 为了清除外源性物质如治疗剂,动物体表达各种酶,例如细胞色素P_{450}酶(CYP),酯

酶，蛋白酶，还原酶，脱氢酶和单胺氧化酶，与这些外源性物质反应并将它们转化为极性更高的中间体或代谢物用于肾脏排泄。这些代谢反应常常涉及碳-氢(C-H)键氧化形成碳-氧(C-O)键或碳-碳(C-C)π-键。所得代谢物在生理学条件下稳定或不稳定，相对于母体化合物，可具有显著不同的药代、药效、以及短期或长期毒性特征。对大多数药物而言，这种氧化通常快速且最终需要每天多次给药或高剂量给药。

[0009] 活化能与反应速率之间的关系可以通过阿仑尼乌斯方程$k=Ae^{-E_{活化}/RT}$定量。阿仑尼乌斯方程表明，给定温度下，化学反应的速率与活化能(E_{act})成指数关系。

[0010] 反应中的过渡态是反应过程中的短暂状态，期间原始的键伸展至其极限。根据定义，反应的活化能$E_{活化}$是达到该反应的过渡态所需的能量。一旦达到过渡态，分子恢复到原始反应物，或者形成新键得到反应产物。催化剂通过降低达到过渡态的活化能而促进反应过程。酶是生物催化剂的实例。

[0011] 碳-氢键强度与键的基态振动能的绝对值成正比。此振动能取决于形成键的原子的质量，随着形成键的原子中的一个或两个的质量的增加而增加。因为氘(D)具有两倍于氕(^1H)的质量，所以C-D键强于相应的C-^{1}H键。如果C-^{1}H键在化学反应的限速步骤(即具有最高过渡态能量的步骤)断裂，那么用氘替代氕将引起反应速率的下降。这一现象被称为氘动力学同位素效应(DKIE)。DKIE的幅度可表示为C-^{1}H键断裂的给定反应的速率与氘替代氕的相同反应的速率之间的比率。DKIE可以为约1(无同位素效应)到非常大的数字，例如50或更高。用氘代替氢得到比氘替代更强的键，产生数值更大的同位素效应。

[0012] 氘(^{2}H或D)是氢的稳定的和非放射性的同位素，其质量两倍于最常见的氢同位素氕。重水(D_2O或“重水”)的外观和味道和H_2O类似，但物理性质不同。

[0013] 当将纯D_2O给予啮齿动物时，其被容易地吸收。诱导毒性所需的氘的量非常高。当约0-15％的体内水分被D_2O替代时，动物健康，只是不能和对照(未处理)组同样快地增加体重。当约15-20％的体内水分被D_2O代替时，动物变得易激动。当约20-25％的体内水分已经被D_2O替代时，动物如此易激动以致当被刺激时它们变得频繁地痉挛。出现皮肤损伤、爪和鼻口部溃疡以及尾坏死。动物还变得非常有侵略性。当约30％的体内水分被D_2O替代时，动物拒绝进食并且变得昏迷。它们的体重急剧下降，并且它们的代谢速率降至远低于正常，且在D_2O替代达约30-35％时出现死亡。所述效应是可逆的，除非D_2O已导致失去超过百分之三十的之前体重。研究还表明使用D_2O可以延缓癌细胞的生长并且增强某些抗肿瘤剂的细胞毒性。

[0014] 氘化药品以改善药物代谢动力学(PK)、药效学(PD)和毒性特征之前已经在一些类别的药物中获得证实。例如，推测DKIE通过限制诸如三氟乙酰氯的活性物质的产生而被用于减少氟烷的肝毒性。然而，这一方法可能不适用于所有的药物类别。例如，氘掺入可导致代谢转换。当被I期酶掩蔽的异源物(xenogens)在化学反应(如氧化)之前以各种构象短暂结合和重新结合时发生代谢转换。许多I期酶中结合袋的尺寸较大和许多代谢反应的混杂性质使得发生代谢转换。代谢转换可导致不同比例的已知代谢物和全新的代谢物。这一新的代谢特征可以或多或少地产生毒性。对于任何药物类别，此类缺陷是非显而易见的，并且是不可预测的。

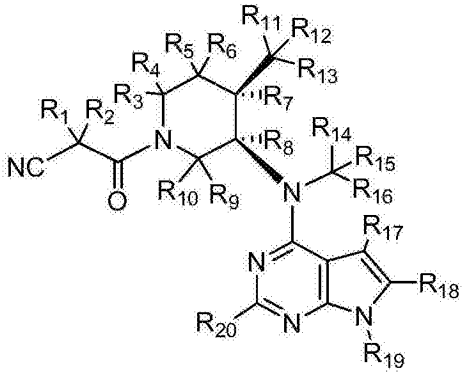
[0015] CP-690550是一种Janus激酶3抑制剂。CP-690550的碳氢键包含氢同位素的天然分布，即^{1}H或氕(约99.9844％)，^{2}H或氘(约0.0156％)和^{3}H或氚(在每10^{18}个氕原子中约0.5-67

个氚原子)。增加的氚掺入的水平可产生可检测的氚动力学同位素效应(DKIE),相对于具有天然存在水平的氚的CP-690550,其能够影响CP-690550的药物代谢动力学、药理学和/或毒理学特征。

[0016] 基于我们实验室作出的发现以及考虑文献,CP-690550在人体中在N-甲基、哌啶甲基、哌啶环和α-羰基甲基处代谢。目前的方法具有防止在这些位点发生代谢的潜力。分子上其它位点也可发生转化,产生具有未知药理学/毒性的代谢产物。限制这些代谢物的产生可能降低药物给药的危险性,甚至能增加剂量和/或增加效力。所有这些转化可通过多态表达的酶发生,加剧患者间变异性。而且,一些疾病最好24小时连续用药或者需要长时间用药。基于所有上述原因,具有较长半衰期的药物可产生更强的效力并且节约成本。可以使用多种氚化方式以a)减少或清除不想要的代谢物;b)增加母体药物的半衰期;c)减少达到预期作用所需的用药次数;d)减少达到预期作用所需的剂量;e)如果形成任何活性代谢物,增加活性代谢物的形成;f)减少在特定组织中有害代谢物的产生,和/或(g)生成用于复方用药的更有效的药物和/或更安全的药物,无论所述复方用药是否是有意的。氚化方法具有减缓CP-690550代谢和降低患者间变异性的巨大可能性。

[0017] 本发明发现新的化合物和药物组合物中的一些能够抑制Janus激酶3活性,并且揭示了合成和使用这些化合物的方法,以及通过给予本发明的化合物来治疗Janus激酶3介导的疾病的方法。

[0018] 在本发明的某些实施方式中,提供了结构式I的化合物:

[0019] 

(I)

[0020] 或其药学上可接受的盐;式中:

[0021] R_1-R_{20}独立地选自:氢和氚;

[0022] R_1-R_{20}中至少一个是氚。

[0023] 在其它实施方式中,R_1-R_2中至少一个是氚。

[0024] 在其它实施方式中,R_1-R_2是氚。

[0025] 在其它实施方式中,R_{11}-R_{13}中至少一个是氚。

[0026] 在其它实施方式中,R_{11}-R_{13}是氚。

[0027] 在其它实施方式中,R_{20}是氚。

[0028] 在其它实施方式中,R_3-R_{10}中至少六个是氚。

[0029] 在其它实施方式中,R_3-R_{10}中至少七个是氚。

[0030] 在其它实施方式中,R_3-R_{10}是氚。

[0031] 在其它实施方式中，R_1-R_2和R_{11}-R_{13}是氘。

[0032] 在其它实施方式中，R_1-R_2和R_{20}是氘。

[0033] 在其它实施方式中，R_1-R_2和R_3-R_{10}中至少六个是氘。

[0034] 在其它实施方式中，R_1-R_2和R_3-R_{10}是氘。

[0035] 在其它实施方式中，R_{11}-R_{13}和R_{20}是氘。

[0036] 在其它实施方式中，R_{11}-R_{13}和R_3-R_{10}中至少六个是氘。

[0037] 在其它实施方式中，R_{11}-R_{13}和R_3-R_{10}是氘。

[0038] 在其它实施方式中，R_{20}和R_3-R_{10}中至少六个是氘。

[0039] 在其它实施方式中，R_{20}和R_3-R_{10}是氘。

[0040] 在其它实施方式中，R_1-R_2，R_{20}和R_3-R_{10}中至少六个是氘。

[0041] 在其它实施方式中，R_1-R_2，R_{20}和R_3-R_{10}是氘。

[0042] 在其它实施方式中，R_1-R_2，R_{11}-R_{13}和R_3-R_{10}中至少六个是氘。

[0043] 在其它实施方式中，R_1-R_2，R_{11}-R_{13}和R_3-R_{10}是氘。

[0044] 在其它实施方式中，R_1-R_2，R_{11}-R_{13}和R_{20}是氘。

[0045] 在其它实施方式中，R_1-R_2，R_{11}-R_{13}，R_{20}和R_3-R_{10}中至少六个是氘。

[0046] 在其它实施方式中，R_1-R_2，R_{11}-R_{13}，R_{20}和R_3-R_{10}是氘。

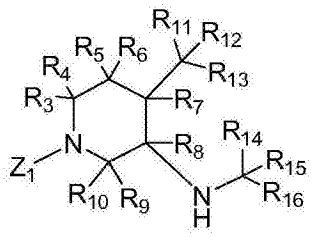
[0047] 本文所述的某些化合物具有有用的Janus激酶3抑制活性，可用于治疗或预防Janus激酶3起积极作用的疾病。因此，某些实施方式也提供了包含一种或多种本文所述化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物，以及制备和使用所述化合物和组合物的方法。某些实施方式提供了抑制Janus激酶3活性的方法。其它实施方式提供了在需要这种治疗的患者中治疗Janus激酶3介导的疾病的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的本发明化合物或组合物。也提供了本文所述的某些化合物在制备用于预防或治疗通过抑制Janus激酶3活性能够缓解的疾病的药物中的应用。

[0048] 本文所述化合物中也可包含其它元素的不太常见的同位素，包括但不限于：碳的^{13}C或^{14}C，硫的^{33}S、^{34}S或^{36}S，氮的^{15}N和氧的^{17}O或^{18}O。

[0049] 在某些实施方式中，假定本文所述化合物中的所有C-D键代谢并以D_2O或DHO释放，本文所述化合物可使患者接触最高约0.000005％D_2O或约0.00001％DHO。在某些实施方式中，所示D_2O导致动物毒性的水平远高于给予本文所述富含氘的化合物导致的最大接触极限。因此，在某些实施方式中，本文所述富含氘的化合物不应产生由于药物代谢后形成D_2O或DHO而导致的任何额外的毒性。

[0050] 在某些实施方式中，本文所述的氘化化合物保持相应非同位素富集分子的有益方面，同时实质性地增加最大耐受剂量、减少毒性、增加半衰期($T_{1/2}$)、降低最小有效剂量(MED)的最大血浆浓度($C_{最大}$)、降低有效剂量并且因此减少非机理相关的毒性和/或降低药物-药物相互作用的可能性。

[0051] 在某些实施方式中，化合物具有结构式II：

[0052] 

[0053] (II)

[0054] 或其盐，式中：

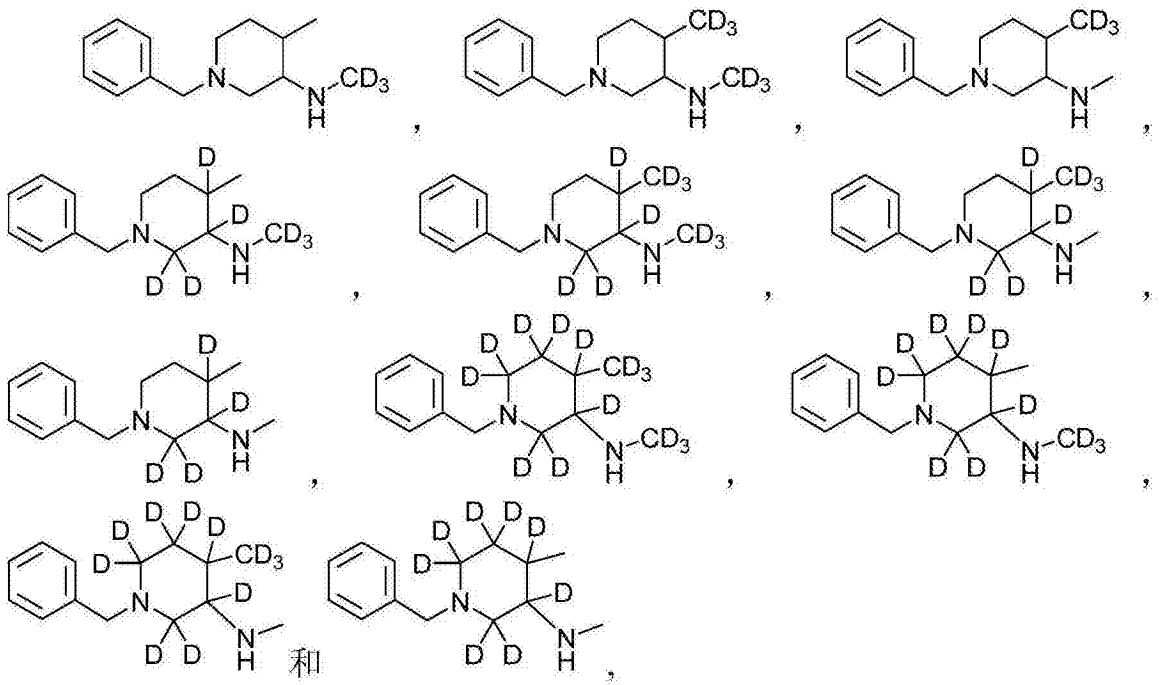
[0055] Z_1是氨基保护基团；

[0056] R_3-R_{16}独立地选自：氢和氘；

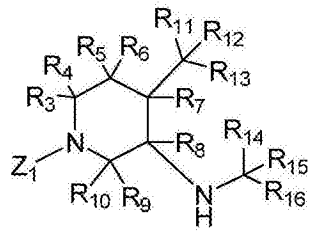
[0057] R_3-R_{16}中至少一个是氘。

[0058] 在其它实施方式中，Z_1是苄基。

[0059] 在其它实施方式中，结构式II的化合物具有选自以下的结构：

[0060] 

[0061] 在某些实施方式中，本文揭示了制备结构式II的化合物的方法：

[0062] 

(II)

[0063] 其中：

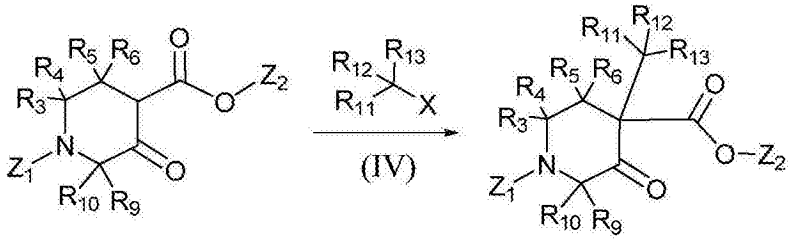
[0064] Z_1选自氢和氨基保护基团；

[0065] R_3-R_{16}独立地选自：氢和氘；

[0066] R_3-R_{16}中至少一个是氘；

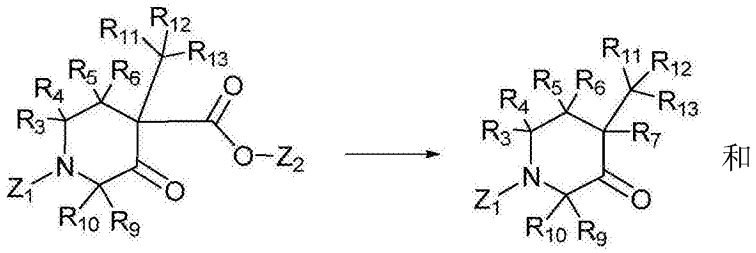
[0067] 所述方法包括：

[0068] 在合适的溶剂如四氢呋喃中，在合适的碱如氢化钠的存在下，使结构式III的化合物，其中Z_2是羧基保护基团，与结构式IV的化合物反应，得到结构式V的化合物

[0069] 

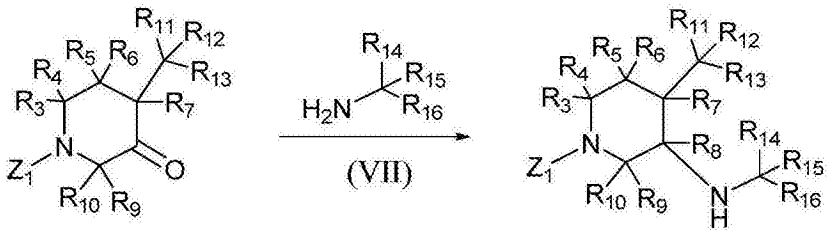
(III) (IV) (V) ；

[0070] 在合适的溶剂如水或重水中，使结构式V的化合物与合适的酸如盐酸或氘代盐酸反应，得到结构式VI的化合物

[0071] 

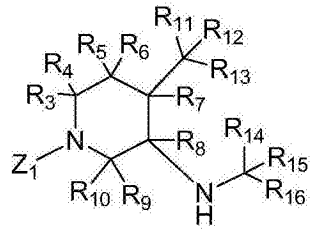
(V) (VI) ；和

[0072] 在合适的溶剂如四氢呋喃中，在合适的还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氘化钠的存在下，使结构式VI的化合物与结构式VII的化合物反应，得到结构式VII的化合物

[0073] 

(VI) (VII) (II) 。

[0074] 在某些实施方式中，本文揭示了制备结构式II的化合物的方法：

[0075] 

(II)

[0076] 其中：

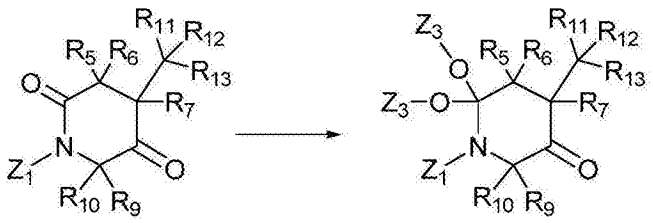
[0077] Z_1选自氢和氨基保护基团；

[0078] R_3-R_{16}独立地选自：氢和氘；

[0079] R_3-R_{16}中至少一个是氘；

[0080] 所述方法包括：

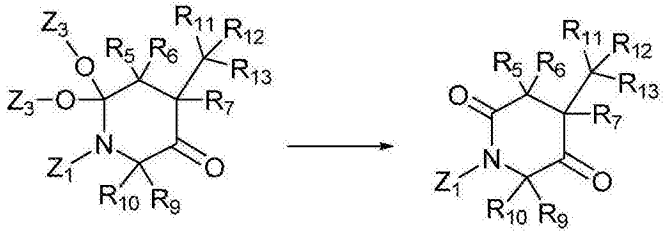
[0081] 在合适的溶剂如甲醇中，在任选的脱水剂如原甲酸三甲酯的存在下，在合适的酸如甲苯磺酸的存在下，使结构式VIII的化合物与结构式X的化合物反应，其中Z_3是C1-C2烷基，

[0082] 

(VIII) (IX) ；

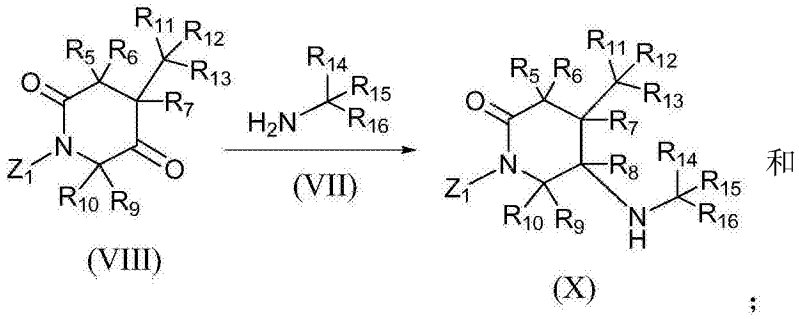
[0083] 在合适的溶剂如水或重水和甲醇或d_4-甲醇的组合中，使结构式IX的化合物与合适的碱如氢氧化钠或d_1-氢氧化钠或氘化盐酸反应，得到结构式IX的化合物；

[0084] 在合适的溶剂如水或重水中，使结构式IX的化合物与合适的酸如盐酸或氘化盐酸反应，得到结构式VIII的化合物

[0085] 

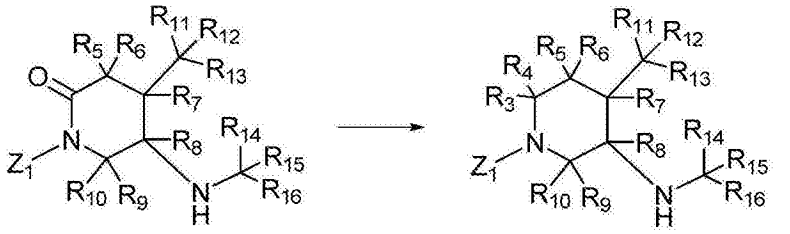
(IX) (VIII) ；

[0086] 在合适的溶剂如四氢呋喃中，在合适的还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氘化钠的存在下，使结构式VIII的化合物与结构式VII的化合物反应，得到结构式X的化合物

[0087] 

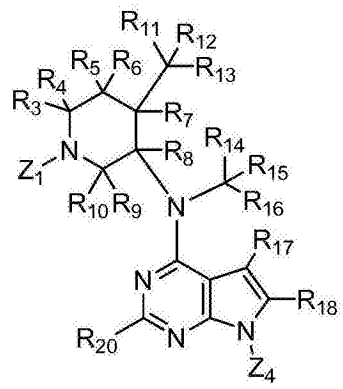
(VIII) (VII) (X) 和 ；

[0088] 在合适的溶剂如四氢呋喃中，使结构式X的化合物与合适的还原剂如氢化铝锂或氘化铝锂反应，得到结构式X的化合物

[0089] 

(X) (II)

[0090] 在某些实施方式中，本文揭示了制备结构式XIII的化合物的方法：

[0091] 

(XIII)

[0092] 其中：

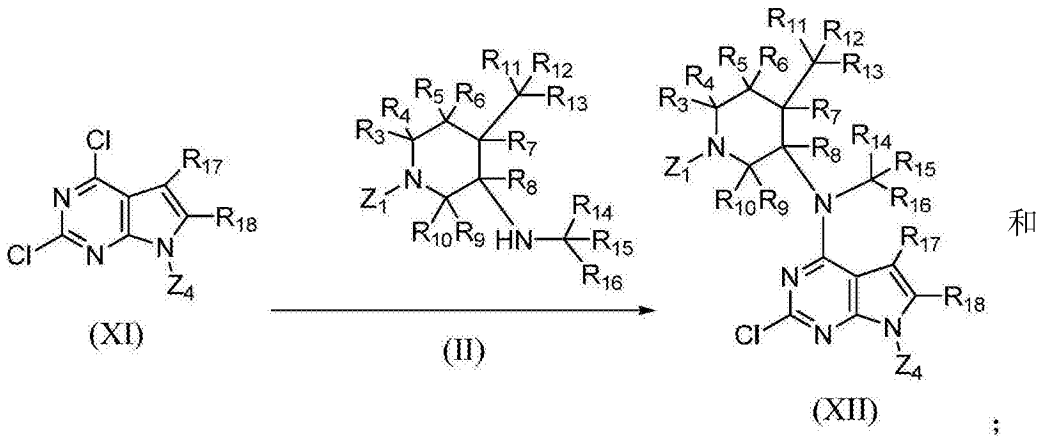
[0093] Z_1和Z_4独立地选自：氢和氨基保护基团；

[0094] R_3-R_{18}和R_{20}独立地选自：氢和氘；

[0095] R_3-R_{18}和R_{20}中至少一个是氘；

[0096] 所述方法包括：

[0097] 在合适的溶剂如水和四氢呋喃的组合中，在合适的碱如碳酸钾的存在下，使结构式XI的化合物与结构式II的化合物反应，得到结构式XII的化合物

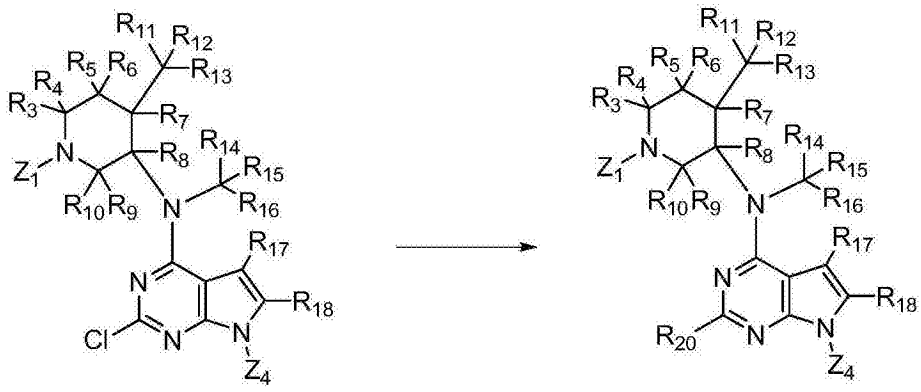
[0098] 

(XI) (II) (XII)

和

；

[0099] 在合适的溶剂如水或重水和甲醇或d_4-甲醇的组合中，使结构式XII的化合物与合适的还原剂如氢气或氘气和合适的催化剂如钯/碳或氢氧化钯/碳反应，得到结构式XIII的化合物

[0100] 

。

[0101] 本文引用的所有出版物和参考文献都通过引用以其整体明确并入本文。然而，对于在所并入的出版物或参考文献中和本文件中明确列出或定义的任何相似或相同的术语，在所有情况下都以本文件中明确提出的术语定义或含义为准。

[0102] 如本文中所用，以下术语具有以下含义。

[0103] 除非另有具体陈述，否则本文中使用的单数形式“一”、“一个”和“该”可以指复数个事物。

[0104] 本文中使用的术语“约”旨在定量其修饰的数值，指示该值是一定误差容限内的变量。如果数据图表中给定的均值没有引用具体的误差容限，例如标准差，术语“约”应理解为表示涵盖该引用的值以及考虑到有效数字通过对该数字舍入操作而包括的范围。

[0105] 如果揭示了数值范围并且使用标号“从n_1到n_2”或“n_1-n_2”，其中n_1和n_2是数字，除非另有说明，该标号旨在包括数值本身及其间的范围。该范围可以是端值之间的整数或连续值且包括端值。

[0106] 术语“氘富集度”指在分子中的给定位置上氘代替氢的掺入百分比。例如，在给定位置上1％的氘富集度指在给定样品中，1％的分子在所指的位置上含有氘。因为天然存在的氘分布为约0.0156％，所以使用非富集起始物质合成的化合物的任何位置的氘富集度为约0.0156％。可使用本领域技术人员已知的常规的分析方法诸如质谱分析法和核磁共振波谱法确定氘富集度。

[0107] 术语“是氘”在用于描述分子中的给定位置如R_1-R_{20}时或符号“D”在用于表示分子结构图中给定的位置时，指所指位置氘的富集度高于天然存在的氘分布。在一个实施方案中，在所指位置的氘富集度不低于约1％，在另一实施方案中不低于约5％，在另一实施方案中不低于约10％，在另一实施方案中不低于约20％，在另一实施方式中不低于约50％，在另一实施方式中不低于约70％，在另一实施方式中不低于约80％，在另一实施方式中不低于约90％，在另一实施方式中不低于约98％。

[0108] 术语“同位素富集度”指在分子中的给定的位置上元素的较稀有同位素代替所述元素的较常见同位素的掺入百分比。

[0109] 术语“非同位素富集的”指其中各种同位素的百分比与天然存在的百分比基本相同的分子。

[0110] 本文所述化合物中存在不对称中心。这些中心用符号“R”或“S”表示，取决于手性碳原子周围取代基的构型。应理解，本发明涵盖了所有立体化学异构形式，包括非对映异

构、对映异构和差向异构形式，以及D-异构体和L-异构体，和它们的混合物。化合物的各种立体异构体可以由包含手性中心的市售原料制备或者制备对映异构体产品的混合物然后进行分离，例如转化为非对映异构体的混合物然后分离或重结晶，色谱技术，在手性色谱柱上直接分离对映异构体，或者本领域技术人员已知的任何其它合适的方法。特定立体化学的原料化合物市售可得或者可以通过本领域已知的技术制备和拆分。此外，本文所述化合物可以几何异构体形式存在。本发明包括所有顺式，反式，顺，反，异侧(E)和同侧(Z)异构体以及它们合适的混合物。此外，化合物可以互变异构体的形式存在；所有互变异构体由本发明提供。此外，本文所述化合物可以非溶剂化形式以及用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等溶剂化的形式存在。通常认为溶剂化形式相当于非溶剂化形式。

[0111] “羧基保护基团”的定义包括但不限于：2-N-(吗啉代)乙基、胆碱，甲基、甲氧基乙基、9-芴基甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、四氢吡喃基，四氢呋喃基，甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、苄氧基甲基、特戊酰氧基甲基、苯基乙酰氧基甲基、三异丙基甲硅烷基甲基、氰基甲基、丙酮醇、p-溴苯甲酰甲基、α-甲基苯甲酰甲基、p-甲氧基苯甲酰甲基、二苯乙酮基(desyl)、羧酰胺基甲基、p-偶氮苯羧酰胺基-甲基、N-邻苯二甲酰亚氨基甲基、(甲氧基乙氧基)乙基、2,2,2-三氯乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、4-氯丁基、5-氯戊基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-甲硫基乙基、1,3-二噻烷基-2-甲基、2-(p-硝基苯基次磺酰基)乙基、2-(p-甲苯磺酰基)乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(p-甲氧基苯基)乙基、2-(二基膦基团)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、2-(4-乙酰基-2-硝基苯基)乙基、2-氰基乙基、庚基、叔丁基、3-甲基-3-戊基、di环丙基甲基、2,4-二甲基-3-戊基、环戊基、环己基、烯丙基、甲代烯丙基、2-甲基丁-3-烯-2-基、3-甲基丁-2-(异戊二烯基)、3-丁烯-1-基、4-(三甲基甲硅烷基)-2-丁烯-1-基、肉桂酰基、α-甲基肉桂酰基、炔丙基、苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二异丙基苯基、2,6-二-叔丁基-4-甲基苯基、2,6-二-叔丁基-4-甲氧基苯基、p-(甲硫基)苯基、五氟苯基、苄基、三苯基甲基、二苯基甲基、双(o-硝基苯基)甲基、9-蒽基甲基、2-(9,10-二氧代)蒽基甲基、5-二苯并环庚基(suberyl)、1-茋基甲基、2-(三氟甲基)-6-色原酮基甲基、2,4,6-三甲基苄基、p-溴苄基、o-硝基苄基、p-硝基苄基、p-甲氧基苄基、2.6-二甲氧基苄基、4-(甲基亚磺酰)苄基、4-磺基苄基、4-叠氮基甲氧基苄基、4-{N-[1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环亚己基)-3-甲基丁基]氨基}苄基、胡椒基、4-吡啶甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基、二-叔丁基甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基等。

[0112] “氨基保护基团”的定义包括但不限于：

[0113] 2-甲硫基乙基、2-甲基磺酰基乙基、2-(p-甲苯磺酰基)乙基、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基、4-甲基苯硫基、2,4-二甲基苯硫基、2-膦基乙基、1-甲基-1-(三苯基膦基)乙基、1,1-二甲基-2-氰基乙基、2-丹酰乙基、2-(4-硝基苯基)乙基、4-苯基乙酰氧基苄基、4-叠氮基苄基、4-叠氮基甲氧基苄基、m-氯-p-酰氧基苄基、p-(二羟基硼烷基)苄基、5-苯并异噁唑基甲基、2-(三氟甲基)-6-色原酮基甲基、m-硝基苯基、3.5-二甲氧基苄基、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基、o-硝基苄基、α-甲基硝基胡椒基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基、N-苯异磺胺甲基嘧啶基(sulfenyl)、N-o-硝基苯异磺胺甲基嘧啶基、N-2,4-二硝基苯异磺胺甲基嘧啶基、N-五氯苯异磺胺甲基嘧啶基、N-2-硝基-4-甲氧基苯异磺胺甲基嘧啶基、N-三苯基甲基异磺胺甲基嘧啶基、N-1-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基)乙基异磺胺甲基嘧啶基、N-3-硝基-2-

吡啶异磺胺甲基嘧啶基、N-p-甲苯磺酰基、N-苯磺酰基、N-2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰基、N-2,4,6-三甲氧基苯-磺酰基、N-2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰基、N-五甲基苯磺酰基、N-2,3,5.6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰基等；

[0114] -C(O)OR80，其中R80选自烷基、取代烷基、芳基，更优选R80＝甲基、乙基、9-芴基甲基、9-(2-磺基)芴基甲基、9-(2,7-二溴)芴基甲基、17-四苯并[a,c,g,i]芴基甲基、2-氯-3-茚基甲基、苯并[f|茚-3-基甲基、2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基、1,1-二氧代苯并[b]噻吩-2-基甲基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-苯基乙基、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基、2-氯乙基、1.1-二甲基-2-卤代乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、1-甲基-1-(4-联苯基yl)乙基、1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(4'-吡啶基)乙基、2,2-双(4'-硝基苯基)乙基、N-(2-特戊酰基氨基)-1,1-二甲基乙基、2-[(2-硝基苯基)二硫代]-1-苯基乙基、叔丁基、1-金刚烷基、2-金刚烷基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基烯丙基、肉桂酰基、4-硝基肉桂酰基、3-(3-吡啶基)丙-2-烯基、8-喹啉基、N-羟基哌啶基、二硫烷基、苄基、p-甲氧基苄基、p-硝基苄基、p-溴苄基.p-氯苄基、2,4-二氯苄基、4-甲基亚磺酰苄基、9-蒽基甲基、二苯基甲基、叔-戊基、S-硫苄基氨基甲酸酯、丁炔基、p-氰基苄基、环丁基、环已基、环戊基、环丙基甲基、p-癸氧基苄基、二异丙基甲基、2,2-二甲氧基羰基乙烯基、o-(N,N'-二甲基羧酰胺基)苄基、1,1-二甲基-3-(N,N'-二甲基羧酰胺基)丙基、1,1-二甲基丙炔基、二(2-吡啶基)甲基、2-呋喃基甲基、2-碘乙基、异冰片基、异丁基、异烟肼基、p-(p'-甲氧基苯基偶氮)苄基、1-甲基环丁基、1-甲基环已基、1-甲基-1-环丙基甲基、1-甲基-1-(p-苯基偶氮苯基)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、1-甲基-1-4'-吡啶基乙基、苯基、p-(苯基偶氮)苄基、2,4,6-三甲基苯基、4-(三甲基铵)苄基、2,4,6-三甲基苄基等。

[0115] 术语“键”表示两个原子之间的共价连接键，如果将键连接的原子视作较大的子结构的一部分，则表示两个部分之间的共价连接键。除非另有说明，键可以是单键、双键或三键。在分子图中两个原子间的虚线表示在该位置可以存在或不存在额外的键。

[0116] 本文所用术语“病症”与术语“疾病”、“综合征”和“状态”(处于医疗状态中)大致同义并且可互换使用，因为它们均反映损害正常功能、一般通过明显的体征和症状显现的人或动物体或其部分之一的异常状态。

[0117] 术语“治疗”意在包括改善或消除病症；或改善或消除与所述病症相关的一种或多种症状；或改善或根除病症自身的起因。如本文所用，“治疗”疾病旨在包括预防。术语“预防”指延迟或阻止病症的发作；和/或延迟或阻止其伴随的症状；防止对象获得病症或降低对象获得病症的风险的方法。

[0118] 术语“治疗有效量”指当给药时，足以防止所治疗的病症的一种或多种症状的发展或在一定程度上改善所治疗的病症的一种或多种症状的化合物用量。术语“治疗有效量”还指研究者、兽医、医生或临床医生寻求的足以引起细胞、组织、系统、动物或人的生物学或医学响应的化合物用量。

[0119] 术语“对象”指动物，包括但不限于：灵长类(如，人、猴、黑猩猩、大猩猩等)，啮齿类(如，大鼠、小鼠、沙鼠、仓鼠、白鼬等)，兔形目动物、猪科动物(如，猪、小型猪)、马科动物、犬科动物、猫科动物等。术语“对象”和“患者”本文可互换指代例如哺乳动物对象，如人类患者。

[0120] 术语“组合疗法”表示给予两种或更多种治疗剂以治疗本发明所述的疾病。这种给药方式包括这些治疗剂基本上同时，例如在具有固定比率的活性成分的单一胶囊中，或者在每种活性成分的多个单独的胶囊中共同给予。此外，这种给药方式也包括以顺序方式使用各种类型的治疗剂。无论哪种情况，治疗方案在治疗本文所述疾病中将提供药物组合的有益效果。

[0121] 术语“Janus激酶3”指蛋白质激酶Janus家族的成员。虽然该家族的其它成员基本上所有组织均表达，但Janus激酶3表达限于造血细胞。这与其在通过IL-2，IL-4，IL-7，IL-9和IL-15的受体的信号转导中的基本作用相一致，Janus激酶3与这些多链受体共有的γ链非共价结合。已鉴定XSCID患者群Janus激酶3蛋白水平急剧下降，或者共有的γ链存在基因缺陷，提示免疫抑制应来自Janus激酶3途径信号转导的阻塞。动物研究提示，Janus激酶3不仅在B和T淋巴细胞成熟中起关键作用，而且结构上需要Janus激酶3以维持T细胞功能。通过该新机制调节免疫活性在T细胞增殖性疾病如移植排斥和自身免疫病的治疗中被证明是有用的。

[0122] 术语“Janus激酶3介导的疾病”表示特征是Janus激酶3活性异常、或Janus激酶3活性正常，但在调节时能缓解其它异常生物化学过程的疾病。Janus激酶3介导的疾病完全或部分地通过调节Janus激酶3活性介导。具体说，Janus激酶3介导的疾病是抑制Janus激酶3活性能够对潜在的疾病产生某种效果的疾病，例如给予Janus激酶3抑制剂能够在一定程度上改善至少一些接受治疗的患者。

[0123] 术语“Janus激酶3抑制剂”表示本文所述的化合物能够改变Janus激酶3的功能。抑制剂可通过在抑制剂和Janus激酶3之间形成可逆或不可逆共价键或者通过形成非共价结合的复合物而阻断或降低Janus激酶3的活性。这种抑制可以仅仅在特定细胞类型中表现出来或者可以在特定生物事件中偶然发生。术语“Janus激酶3抑制剂”也表示通过降低Janus激酶3与天然物质之间形成复合物的概率而改变Janus激酶3的功能。在一些实施方式中，可采用Jiang等，J.Med.Chem.2008，51，8012-8018；US 6，627，754；和WO 2003/048162描述的方法来评价抑制Janus激酶3活性。

[0124] 术语“抑制Janus激酶3活性”或“Janus激酶3活性的抑制”表示通过给予Janus激酶3抑制剂来改变Janus激酶3的功能。

[0125] 术语“治疗上可接受的”表示化合物(或盐、前药、互变异构体、两性离子形式等)适用于与患者组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应、免疫原性的与合理的效益/风险比相应，并且对于其指定的用途是有效的。

[0126] 术语“药学可接受的载体”、“药学可接受的赋形剂”、“生理学可接受的载体”或“生理学可接受的赋形剂”指药学可接受的物质、组合物或运载体(vehicle)，如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封物质。每个组分必须在与药物制剂的其他成分相容的意义上是“药学可接受的”。其还必须适合用于与人和动物的组织或器官接触而没有过度的毒性、刺激、变态反应、免疫原性或其他问题或并发症，与合理的效益/风险比相称。参见《雷明顿：药剂科学和实践》(Remington：The Science and Practice of Pharmacy)，第21版；Lippincott Williams&Wilkins：费城，宾夕法尼亚州，2005；《药物赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients)，第5版，Rowe等人编，药学出版社和美国药学会(The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association)：2005；以及

《药物添加剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Additives),第3版,Ash和Ash编,高尔出版公司(Gower Publishing Company):2007;《药物预制剂和制剂》(Pharmaceutical Preformulation and Formulation),Gibson编,CRC出版公司(CRC Press LLC):伯克莱屯,佛罗里达州,2004)。

[0127] 术语"活性成分"、"活性化合物"和"活性物质"指单独给药或与一种或多种药学可接受的赋形剂或载体组合给予对象以治疗、预防或改善病症的一种或多种症状的化合物。

[0128] 术语"药物"、"治疗剂"和"化疗剂"指给予对象以治疗、预防或改善病症的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0129] 术语"控制释放的赋形剂"指与常规速释剂型相比,主要功能是改变活性物质从剂型中释放的持续时间或位置的赋形剂。

[0130] 术语"非控制释放的赋形剂"指与常规速释剂型相比,主要功能不包括改变活性物质从剂型中释放的持续时间或位置的赋形剂。

[0131] 术语"前药"表示本文所述化合物的功能衍生物并且在体内容易地转化成母体化合物。经常使用前药,因为在某些情况下,它们比母体化合物更容易给药。例如,口服给药时它们可能被生物机体所利用,而母体化合物不能。与母体化合物相比,前药也可能在药物组合物中的溶解度较高。前药可以通过多种机理(包括酶促过程和代谢水解)转化成母体药物。参见Harper,Progress in Drug Research 1962,4,221-294;Morozowich等人,刊于《通过前药和类似物设计生物药物特性》(Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs),Roche编,APHA Acad.Pharm.Sci.1977;《药物设计中药物的生物可逆载体:理论与应用》(Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application),Roche编,APHA Acad.Pharm.Sci.1987;《前药设计》(Design of Prodrugs),Bundgaard,Elsevier,1985;Wang等人,Curr.Pharm.Design1999,5,265-287;Pauletti等人,Adv.Drug.Delivery Rev.1997,27,235-256;Mizen等人,Pharm.Biotech.1998,11,345-365;Gaignault等人,Pract.Med.Chem.1996,671-696;Asghamejad,刊于《药物体系的运输过程》(Transport Processes in Pharmaceutical Systems),Amidon等人编,Marcell Dekker,185-218,2000;Balant等人,Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet.1990,15,143-53;Balimane和Sinko,Adv.Drug Delivery Rev.1999,39,183-209;Browne,Clin.Neuropharmacol.1997,20,1-12;Bundgaard,Arch.Pharm.Chem.1979,86,1-39;Bundgaard,Controlled Drug Delivery1987,17,179-96;Bundgaard,Adv.Drug Delivery Rev.1992,8,1-38;Fleisher等人,Adv.Drug Delivery Rev.1996,19,115-130;Fleisher等人,Methods Enzymol.1985,112,360-381;Farquhar等人,J.Pharm.Sci.1983,72,324-325;Freeman等人,J Chem.Soc.Chem.Commun.1991,875-877;Friis和Bundgaard,Eur.J.Pharm.Sci.1996,4,49-59;Gangwar等人,Des.Biopharm.Prop.Prodrugs Analogs,1977,409-421;Nathwani和Wood,Drugs 1993,45,866-94;Sinhababu和Thakker,Adv.DrugDelivery Rev.1996,19,241-273;Stella等人,Drugs 1985,29,455-73;Tan等人,Adv.Drug Delivery Rev.1999,39,117-151;Taylor,Adv.DrugDelivery Rev.1996,19,131-148;Valentino和Borchardt,Drug DiscoveryToday 1997,2,148-155;Wiebe和Knaus,Adv.Drug Delivery Rev.1999,39,63-80;Waller等人,Br.J.Clin.Pharmac.1989,28,497-507。

[0132] 本文所述的化合物可以是治疗上可接受的盐的形式。本文所用术语“药学上可接受的盐”表示如本文限定的治疗上可接受的本文所述化合物的盐或两性离子形式。盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中制备或者通过使合适的化合物与合适的酸或碱反应单独制备。治疗上可接受的盐包括酸和碱加成盐。盐的制备和选择的更完整的论述参见《药用盐、性质和使用的手册》(Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,and Use),Stah和Wermuth编,(Wiley-VCH和VHCA,苏黎世,2002)和Berge等,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0133] 用于制备药学可接受的盐的合适的酸包括但不限于:乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、硼酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡糖酸、D-葡糖醛酸、L-谷氨酸、α-氧代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、高氯酸、磷酸、L-焦谷氨酸、葡糖二酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一烯酸和戊酸。

[0134] 用于制备药学可接受的盐的合适的碱包括但不限于无机碱,例如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠;和有机碱,例如伯胺、仲胺、叔胺和季胺、脂族胺和芳族胺,包括L-精氨酸、苯乙苄胺、苄星、胆碱、丹醇(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基葡糖胺、哈胺、1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啉、4-(2-羟乙基)-吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和氨丁三醇。

[0135] 虽然本发明的化合物可以原始化合物的形式给予,它们也可以是药物组合物的形式。因此,本发明提供了药物组合物,其包含一种或多种本文所述的化合物、或其一种或多种药学上可接受的盐、前药或溶剂合物,以及一种或多种药学上可接受的载体和任选的一种或多种其它治疗成分。适当的配方依赖于所选的给药途径。可使用合适的和本领域理解的任何公知的技术、载体和赋形剂,例如《雷明登药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)。本发明的药物组合物可以本领域所知方式制造,如,通过常规的混合、溶解、造粒、制造糖衣剂、水飞、乳化、包胶、包封或压制的方法。该药物组合物还可被配制成调释剂型,包括延缓释放、延长释放、拖延释放、持续释放、脉冲式释放、控制释放、加速释放和快速释放、靶向释放、程序释放和胃滞留剂型。这些剂型可按照已知的方法和技术制备(参见《雷明顿药剂科学和实践》(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),同上;《调释药物递送技术》(Modified-Release Drug Deliver Technology),Rathbone等编,《药物和制药科学》(Drugs and the Pharmaceutical Science),MD公司(Marcel Dekker,Inc.):纽约州的纽约,2002;第126卷)。

[0136] 组合物包括适用于口服、胃肠外(包括皮下,皮内,肌肉内,静脉内,关节内和髓内),腹膜内,经粘膜,透皮,直肠和局部(包括皮肤、含服、舌下和眼内)给药的组合物,虽然

最合适的途径可能取决于接受者的状态和疾病。组合物可以是方便的单位剂型，可通过药学领域熟知的任何方法制造。通常，这些方法包括以下步骤：使本发明的化合物或其药用盐、前药或溶剂合物（“活性成分”）与构成一种或多种辅助成分的载体结合。通常，使活性成分与液体载体或细粉固体载体或二者均一且密切地结合以制备药物组合物，然后，如果需要，将该产物成型，得到所需制剂。

[0137] 本文所述适用于口服给药的化合物的制剂可以是各种含有预定量的活性成分的离散单位的形式，例如胶囊、扁胶囊或片剂；粉末或颗粒；在水性液体或非水性液体中形成的溶液或悬液；或水包油乳液剂或油包水乳液剂。该活性成分也可制成大丸剂、药糖剂或贴剂。

[0138] 可口服使用的其它药物制剂包括片剂、明胶制成的压接(push-fit)胶囊，以及明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。片剂可以通过与任选的一种或多种辅助成份压制或模塑来制作。压缩片剂的制作方法可以是在合适的机器中将任选与粘结剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的诸如粉末或颗粒等自由流动形式的活性物质进行压缩。模塑片剂的制作方法可以是在合适的机器中将用惰性液态稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物进行模塑。片剂可任选地包衣或刻痕，并可配制成能够缓释或控释其中活性成分的形式。所有的口服制剂的剂量应该适合该给药方式。推入配合胶囊可含有活性成分，该活性成分可与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉、和/或润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合。在软胶囊中，活性化合物可溶解或悬浮于合适液体，如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外，可加入稳定剂。糖衣剂芯体具有合适包衣。出于这种目的，可使用浓缩糖溶液，其中可任选地含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加入片剂或糖衣剂包衣中，用于标示或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0139] 可以配制通过注射，如推注或连续输注进行胃肠外给药的化合物。用于注射的制剂可以是单位剂型，例如装在安瓿或多剂量容器中，添加有防腐剂。该组合物可以是诸如油性或水性载体中的悬浮剂、溶液剂或乳剂的形式，可含有配方试剂，如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。可以用单位剂量或多剂量容器，例如密封的安瓿和药瓶提供该组合物，也可以粉末形式或者以冻干条件保存该组合物，临用前只需要加入无菌液体载体如盐水或无菌无热原的水即可使用。临用的注射溶液和混悬液可以由前文描述的无菌粉末、颗粒和片剂进行制备。

[0140] 用于胃肠外给药的制剂包括活性化合物的水性和非水(油性)无菌注射溶液，其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂以及使得制剂与指定接受者的血液等渗的溶质；水性和非水无菌混悬液，其可包含助悬剂和增稠剂。合适的亲脂性溶剂或运载体包括脂肪油如芝麻油，或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯，或脂质体。水性注射悬液可包含增加悬液粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖苷。悬液可任选包含合适的稳定剂或增加化合物溶解度以制备高浓缩溶液的试剂。

[0141] 除前述制剂外，化合物也可配制成长效制剂。这种长效制剂可通过植入(例如皮下或肌肉内植入)或肌肉内注射给药。因此，例如，化合物也可与合适的聚合材料或疏水材料(例如，用可接受的油配制成乳剂)或离子交换树脂配制在一起，或者配制成微溶性衍生物，例如，微溶性盐。

[0142] 对于含服或舌下给药而言，组合物可采用常规方式配制的片剂、锭剂、软锭剂或凝胶的形式。该组合物可包含在调味基质如蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶中的活性成分。

[0143] 化合物也可配制成直肠组合物，例如栓剂或滞留灌肠剂，例如含有常规栓剂基料，如可可油、聚乙二醇或其他甘油酯。

[0144] 本文所述的某些化合物可以局部给药，即非系统性给药。这包括将本发明的化合物外用于表皮或口颊以及将该化合物滴注到耳内、眼内或鼻内，但化合物不会显著进入血流。相反，全身给药是指口服、静脉内、腹膜内和肌内给药。

[0145] 适用于局部给药的制剂包括适用于透过皮肤或炎症部位的液体或半液体制剂，例如凝胶、搽剂，洗剂，乳膏，软膏或糊剂，以及适用于眼、耳或鼻给药的滴剂。

[0146] 吸入给药时，化合物可由吹药器、喷雾器加压罐或其它方便的递送气溶胶喷雾的方式递送。加压罐可包含合适的推进剂，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适气体。在加压气溶胶的情况下，可通过阀门递送计量用量，以确定剂量单位。或者，吸入或吹入给药时，本发明化合物可以是干燥粉末组合物的形式，例如该化合物与合适的粉末基料如乳糖或淀粉的粉末混合物。可将粉末组合物制成单位剂型，装在(例如)胶囊或药筒中，或者(如)明胶或泡罩包装中，可通过吸入器或吹药器的辅助来给予该粉末。

[0147] 优选的单位剂量制剂是包含有效剂量，如下文所述，或者其合适部分的活性成分的制剂。

[0148] 化合物可以0.1-500毫克/千克/天的剂量口服或者注射给药。成人的剂量范围通常为5毫克至2克/天。片剂或其它以离散单位形式提供的制剂可以方便地包含一定量的一种或多种化合物，该剂量或多个剂量有效，例如包含5-500毫克，通常约10-200毫克的单位。

[0149] 可与载体材料组合后得到单一剂量形式的活性成分量可以根据治疗的宿主以及具体的给药模式而变化。

[0150] 化合物可以以各种模式给予，例如口服、外用或通过注射。给予患者的化合物的准确量是主治医师的责任。针对任何特定患者的具体剂量水平取决于各种因素，包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康情况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速度、药物组合、治疗的准确疾病、以及治疗的疾病的严重性。并且，给药途径可根据疾病及其严重性而变化。

[0151] 在患者的疾患没有改善的情况下，根据医生的判断，所述化合物的给药可以是长期地给药，即给药延长的时期，包括患者生命的整个持续时间，以改善或控制或限制患者疾病或疾患的症状。

[0152] 在患者状态确实改善的情况下，根据医生谨慎的判断，所述化合物的给药可以连续地提供或暂时中止一定时间(即“药物假日”)。

[0153] 出现患者疾患的改善后，在必要时给予维持剂量。随后，根据症状降低给药的剂量或频率或两者至保持改善的疾病、病症或疾患的水平。然而任何症状复发时，患者可能需要长期的间歇治疗。

[0154] 本文所述是治疗Janus激酶3介导的疾病的方法，该方法包括给予患有或者疑似患有这种疾病的对象治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0155] Janus激酶3-介导的疾病包括但不限于:肾移植排斥、类风湿性关节炎,牛皮癣,炎性肠病,干眼综合征、哮喘,移植排斥、器官移植,异源性移植,狼疮,多发性硬化,I型糖尿病,糖尿病并发症,癌症,特应性皮炎,自身免疫甲状腺疾病,溃疡性结肠炎,克罗恩氏病,阿耳茨海默病,白血病,和/或给予Janus激酶3抑制剂能够减轻、缓解或防止的任何疾病。

[0156] 在某些实施方式中,治疗Janus激酶3介导的疾病的方法包括给予对象治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,从而实现以下效果:与相应的非同位素富集的化合物相比,(1)降低化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异;(2)增加每剂量单位的化合物的平均血浆水平或降低每剂量单位的化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平;(3)降低对象至少一种细胞色素P_{450}或单胺氧化酶同种型的抑制和/或代谢;(4)降低对象经至少一种多态表达的细胞色素P_{450}同种型的代谢;(5)至少一种统计学显著性改善疾病控制和/或疾病根除终点;(6)改善疾病治疗期间的临床效果,(7)阻止异常饮食或肝参数的重现或延迟其衰退或出现作为主要的临床益处,或(8)减轻或消除任何诊断性肝胆功能终点的有害变化的同时实现疾病的治疗。

[0157] 在某些实施方式中,本文所述化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异降低;本文所述化合物的平均血浆水平升高;本文所述化合物的代谢物的平均血浆水平降低;降低本文所述化合物对细胞色素P_{450}或单胺氧化酶同种型的抑制;或降低本文所述化合物经至少一种多态表达的细胞色素P_{450}同种型的代谢;与相应的非同位素富集的化合物相比,以上降低或升高是大于约5%,大于约10%,大于约20%,大于约30%,大于约40%或大于约50%。

[0158] 本文所述化合物或其代谢物的血浆水平可以采用Li等,Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005,19,1943-1950;Paniagua等,Therapeutic Drug Monitoring 2005,27(5),608-616;Lawendy等,J Clin Pharmacol 2009,49,423-429所述的方法;以及任何参照这些方法或者对其进行任何改良得到的方法测量。

[0159] 哺乳动物对象中细胞色素P_{450}同种型的例子包括但不限于:CYP1A1,CYP1A2,CYP1B1,CYP2A6,CYP2A13,CYP2B6,CYP2C8,CYP2C9,CYP2C18,CYP2C19,CYP2D6,CYP2E1,CYP2G1,CYP2J2,CYP2R1,CYP2S1,CYP3A4,CYP3A5,CYP3A5P1,CYP3A5P2,CYP3A7,CYP4A11,CYP4B1,CYP4F2,CYP4F3,CYP4F8,CYP4F11,CYP4F12,CYP4X1,CYP4Z1,CYP5A1,CYP7A1,CYP7B1,CYP8A1,CYP8B1,CYP11A1,CYP11B1,CYP11B2,CYP17,CYP19,CYP21,CYP24,CYP26A1,CYP26B1,CYP27A1,CYP27B1,CYP39,CYP46和CYP51。

[0160] 哺乳动物对象中单胺氧化酶同种型的实例包括但不限于:MAO_A和MAO_B.

[0161] 细胞色素P_{450}同种型的抑制通过Ko等,British Journal of Clinical Pharmacology,2000,49,343-351的方法测量。MAO_A同种型的抑制通过Weyler等,J.Biol Chem.1985,260,13199-13207的方法测量。MAO_B同种型的抑制通过Uebelhack等,Pharmacopsychiatry,1998,31,187-192的方法测量。

[0162] 在哺乳动物对象中,多态表达的细胞色素P_{450}同种型的实例包括但不限于:CYP2C8,CYP2C9,CYP2C19和CYP2D6。

[0163] 肝微体、细胞色素P_{450}同种型和单胺氧化酶异构体的代谢活性可通过本文所述的方法测量。

[0164] 诊断性肝胆管功能终点的实例包括但不限于丙氨酸氨基转移酶(“ALT”)、血清谷

丙转氨酶(“SGPT”)、天冬氨酸氨基转移酶(“AST”或“SGOT”)、ALT/AST比值、血清醛缩酶、碱性磷酸酶(“ALP”)、氨水平、胆红素、γ-谷氨酰转肽酶(“GGTP”、“γ-GTP”或“GGT”)、亮氨酸氨肽酶(“LAP”)、肝活检、肝超声波扫描术、肝核扫描、5’-核苷酸酶和血液蛋白质。将肝胆管终点与《诊断和实验室经验参考》(Diagnostic and Laboratory Test Reference),第4版,Mosby,1999中提供的指定标准水平比较。这些测定由合格的实验室根据标准方案进行。

[0165] 除了用于人体治疗,本文所述的某些化合物和制剂也可用于陪伴动物、外来动物和农场动物,包括哺乳动物、啮齿动物等的兽医治疗。较优选的动物包括马、狗和猫。

[0166] 联合治疗

[0167] 本文所述化合物还可以与用于治疗Janus激酶3介导的疾病的其他药剂组合或联用。或者,仅作为实例,本文描述的化合物之一的治疗效力可以通过给予佐剂来增强(即佐剂自身可能仅具有极小的治疗效益,但是与另一治疗剂联用时,对患者的总体治疗益处增强)。

[0168] 此类其他药剂、佐剂或药物可以通过其通常使用的途径和通常使用的量与本文公开的化合物同时或顺序给药。当本文公开的化合物和一种或多种其他药物同时使用时,可以使用除了本文公开的化合物以外还含有此类其他药物的药物组合物,但不是必须的。

[0169] 在某些实施方式中,本文所述化合物可以与一种或多种H+、K+ATP酶抑制剂、饮食活力调节剂、非甾体抗炎药、苯胺镇痛药、抗风湿剂、糖皮质激素类和免疫抑制剂联用。

[0170] 在某些实施方式中,本文所述化合物可以与一种或多种H+,K+ATP酶抑制剂联用,包括但不限于:艾美拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和替那拉唑。

[0171] 在某些实施方式中,本文所述化合物可以与一种或多种饮食活力调节剂联用,包括但不限于:索拉勃隆,替加色罗,阿洛司琼,西兰司琼,多潘立酮,甲氧氯普胺,伊托必利,西沙必利,伦扎必利,扎考必利,奥曲肽,纳洛酮,红霉素和贝胆碱(bethanechol)。

[0172] 在某些实施方式中,本文所述化合物可以与一种或多种非甾体抗炎药联用,包括但不限于:醋氯芬酸、阿西美辛、阿莫比林(amoxiprin)、阿司匹林、阿扎丙宗、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、塞来考昔、胆碱水杨酸镁、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、艾托考昔、法西阿明(faislamine)、芬布芬(fenbuten)、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、氯美昔布、美洛昔康、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、水杨酸甲酯、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟布宗、帕瑞考昔、苯基保泰松、吡罗昔康、双水杨酯、舒林酸、磺吡酮、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸和托美丁。

[0173] 在某些实施方式中,本文所述化合物可以与一种或多种苯胺镇痛药联用,包括但不限于:对乙酰氨基酚和非那西丁。

[0174] 在某些实施方式中,本文所述化合物可以与一种或多种调节疾病的抗风湿剂联用,包括但不限于:硫唑嘌呤、环孢霉素A、D-青霉胺、金盐、羟基氯喹、来氟米特、甲氨蝶呤、米诺环素、柳氮磺吡啶、环磷酰胺、依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、阿那白滞素、利妥昔单抗和阿巴西普。

[0175] 在某些实施方式中,本文所述化合物可以与一种或多种糖皮质激素类联用,包括但不限于:倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、倍他米松、氟替卡松、曲安西龙、莫米松、环索奈德、氢化可的松、醋酸可的松、氯泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙和地塞米松。

[0176] 在某些实施方式中,本文所述化合物可以与一种或多种免疫抑制剂联用,包括但

不限于:芬戈莫德、环孢霉素A、硫唑嘌呤、地塞米松、他克莫司、西罗莫司、吡美莫司、麦考酚酯盐、依维莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、抗-胸腺细胞球蛋白、抗淋巴细胞球蛋白和CTLA4IgG。

[0177] 本文所述化合物也可以与其它类型的化合物联用,包括但不限于:去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI),诸如阿托西汀;多巴胺重摄取抑制剂(DARI),诸如哌甲酯;5-羟色胺-去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI),诸如米那普仑;镇静剂,诸如地西泮;去甲肾上腺素-多巴胺重摄取抑制剂(NDRI)、诸如安非他酮(bupropion);5-羟色胺-去甲肾上腺素-多巴胺重摄取抑制剂(SNDRI),诸如文拉法辛;单胺氧化酶抑制剂,诸如司来吉兰;下丘脑磷脂;内皮缩血管肽转化酶(ECE)抑制剂,诸如磷酰二肽;阿片样物质,诸如曲蚂多;血栓烷受体拮抗剂,诸如伊非曲班;钾通道开放剂;凝血酶抑制剂,诸如水蛭素;下丘脑磷脂;生长因子抑制剂,诸如PDGF活性调节剂;血小板活化因子(PAF)拮抗剂;抗血小板剂,诸如GPIIb/IIIa阻断剂(如,阿昔单抗(abdximab)、依替巴肽和替罗非班)、P2Y(AC)拮抗剂(如,氯吡格雷、噻氯匹定和CS-747)和阿司匹林;抗凝血剂,诸如华法林;低分子量肝素,诸如依诺肝素;因子VIIa抑制剂和因子Xa抑制剂;肾素抑制剂;中性内肽酶(NEP)抑制剂;血管肽酶抑制剂(双重NEP-ACE抑制剂),诸如奥马曲拉和格莫曲拉;HMG CoA还原酶抑制剂,诸如普伐他汀、洛伐他汀、阿伐他汀、辛伐他汀、NK-104(又称伊伐他汀、尼伐他汀或匹伐他汀)和ZD-4522(又称罗苏伐他汀或阿伐他汀(atavastatin)或维斯他汀(visastatin));鲨烯合成酶抑制剂;贝特类;胆酸螯合剂,诸如消胆胺;烟酸;抗动脉粥样硬化剂,诸如ACAT抑制剂;MTP抑制剂;钙通道阻断剂,诸如苯磺酸氨氯地平;钾通道活化剂;α-肾上腺素能剂;β-毒蕈碱试剂,诸如卡维地洛和美托洛尔;抗心律不齐药;利尿剂,诸如氯噻嗪、双氢氯噻嗪(hydrochiorothiazide)、氟甲噻嗪、氢氟甲噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯甲噻嗪、聚噻嗪、苯并噻嗪(benzothlazide)、利尿酸、氯噻苯氧酸、氯噻酮、呋喃奈德(furosenilde)、莫唑胺(musolimine)、布美他尼、氨苯蝶啶、阿米洛利和螺内酯;血栓溶解剂,诸如组织血浆酶原活化剂(tPA)、重组tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和甲氧苯酰化血浆酶原链激酶活化剂复合物(APSAC);抗糖尿病剂,诸如双胍类(如二甲双胍)、葡糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖)、胰岛素、美格列奈类(例如瑞格列奈)、磺脲类(如,格列美脲、格列本脲和格列吡嗪)、噻唑烷二酮类(例如曲格列酮、罗格列酮和匹格列酮)和PPAR-γ激动剂;盐皮质激素受体拮抗剂,诸如螺内酯和依普利酮;生长激素促分泌素;aP2抑制剂;磷酸二酯酶抑制剂,诸如PDE III抑制剂(如,西洛他唑)和PDE V抑制剂(如,西地那非、他达拉非、伐地那非);蛋白质酪氨酸激酶抑制剂;抗炎剂;抗增殖剂,诸如氨甲蝶呤、FK506(他克莫司,普乐可复)、麦考酚酸吗乙酯(mycophenolate mofetil);化疗剂;免疫抑制剂;抗癌剂和细胞毒性剂(如,烷化剂,诸如氮芥、烷基磺酸酯、亚硝基脲、乙撑亚胺和三氮烯);抗代谢物,诸如叶酸酯拮抗剂、嘌呤类似物和吡啶类似物;抗生素,诸如蒽环类抗生素、博来霉素、丝裂霉素、放线菌素和光辉霉素;酶,诸如L-天冬酰胺酶;法尼基蛋白转移酶抑制剂;激素剂,诸如雌激素/抗雌激素、雄性激素/抗雄性激素、孕激素和促黄体生成激素-释放激素拮抗剂和醋酸奥曲肽;微管破裂剂,诸如海鞘素;微管稳定剂,诸如紫杉醇、多西他赛和大环内酯A-F;植物来源的产物,例如长春花生物碱、表鬼臼毒素和紫杉烷;和拓扑异构酶抑制剂;异戊二烯基-蛋白质转移酶抑制剂;环孢菌素;甾体,诸如强的松和地塞米松;细胞毒性药物,例如硫唑嘌呤和环磷酰胺;TNF-α抑制剂,诸如替尼达普;抗TNF抗体或可溶TNF受体,诸如依那西普、雷伯霉素和来氟米特

(leflunimide)；和环氧合酶-2(COX-2)抑制剂，诸如塞来考昔和罗非考昔；和其他试剂，诸如羟基脲、甲基苄肼、米托坦、六甲密胺、金化合物、铂配位络合物，例如顺铂、沙铂和碳铂。

[0178] 因此，在另一方面，某些实施方式提供了在需要这种治疗的人或动物对象中治疗Janus激酶3介导的疾病的方法，该方法给予所述对象一定量能有效降低或防止对象的所述疾病的本文所述的化合物以及至少一种本领域已知的用于治疗该疾病的其它试剂。在相关方面，某些实施方式提供了治疗组合物，其包含至少一种本文所述的化合物以及一种或多种用于治疗Janus激酶3介导的疾病的其它试剂。

[0179] 制备化合物的一般合成方法

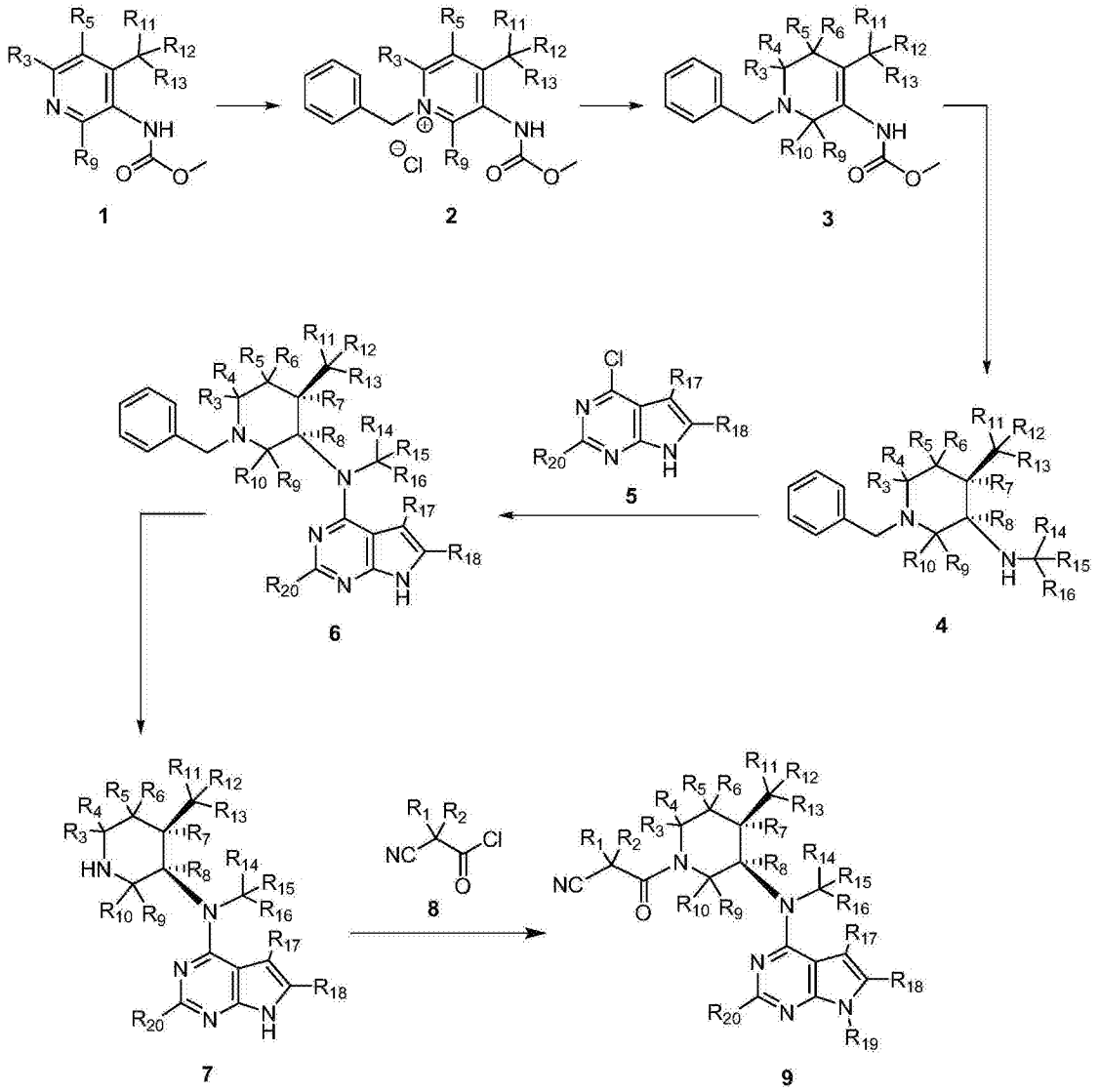
[0180] 将同位素氢引入本文所述的化合物可采用氚化试剂的合成技术，其中掺入率是预定；和/或通过交换技术，其中掺入率由平衡条件决定，并且根据反应条件高度可变。通过已知同位素含量的氚化或氚化试剂直接且特异性插入氚或氘的合成技术可产生高的氚或氘丰度，但可能受限于所需的化学方法。另一方面，交换技术可以产生较低的氚或氘掺入并且所述同位素通常分布在分子的许多位点上。

[0181] 本文所公开的化合物可以通过本领域技术人员已知的方法和其常规修改、和/或按照与本文实施例章节中描述的那些过程相似的过程和其常规修改、和/或见于以下的过程和其常规修改来制备：Jiang等，J.Med.Chem.2008,51,8012-8018；US 6,627,754；WO 2003/048162；WO 2007/012953(它们的内容被纳入本文作为参考；以及其中引用的参考文献和常规修改。本文所公开的化合物还可如以下所示的任何一种方案和其常规修改来制备。

[0182] 可采用以下方案来实践本发明。所示任何位置上的氢可以任选地被氚代替。

[0183] 方案I

[0184]



[0185] 在合适的溶剂如甲苯中，使化合物1与苄基氯反应，得到化合物2。在合适的溶剂如乙醇中，使化合物2与合适的还原剂如硼氢化钠反应，得到化合物3。在合适的溶剂如乙醇中，在合适的手性铑催化剂如双(1,5-环辛二烯)铑(I)三氟甲烷磺酸盐和(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基-二-叔丁基膦的组合的存在下，使化合物3与合适的还原剂如氢气反应，得到化合物4。任选地用合适的手性酸如L-二-p-甲苯酰酒石酸结晶化合物4，提高对映异构体纯度。在合适的溶剂如水中，在合适的碱如碳酸钾的存在下，使化合物4与化合物5反应，得到化合物6。在合适的溶剂如水中，在合适的催化剂如氢氧化钯/碳的存在下，使化合物6与还原剂如氢气反应，得到化合物7。在合适的溶剂如二氯甲烷中，在合适的碱如三乙胺的存在下，使化合物7与化合物8反应，得到式I的化合物9。

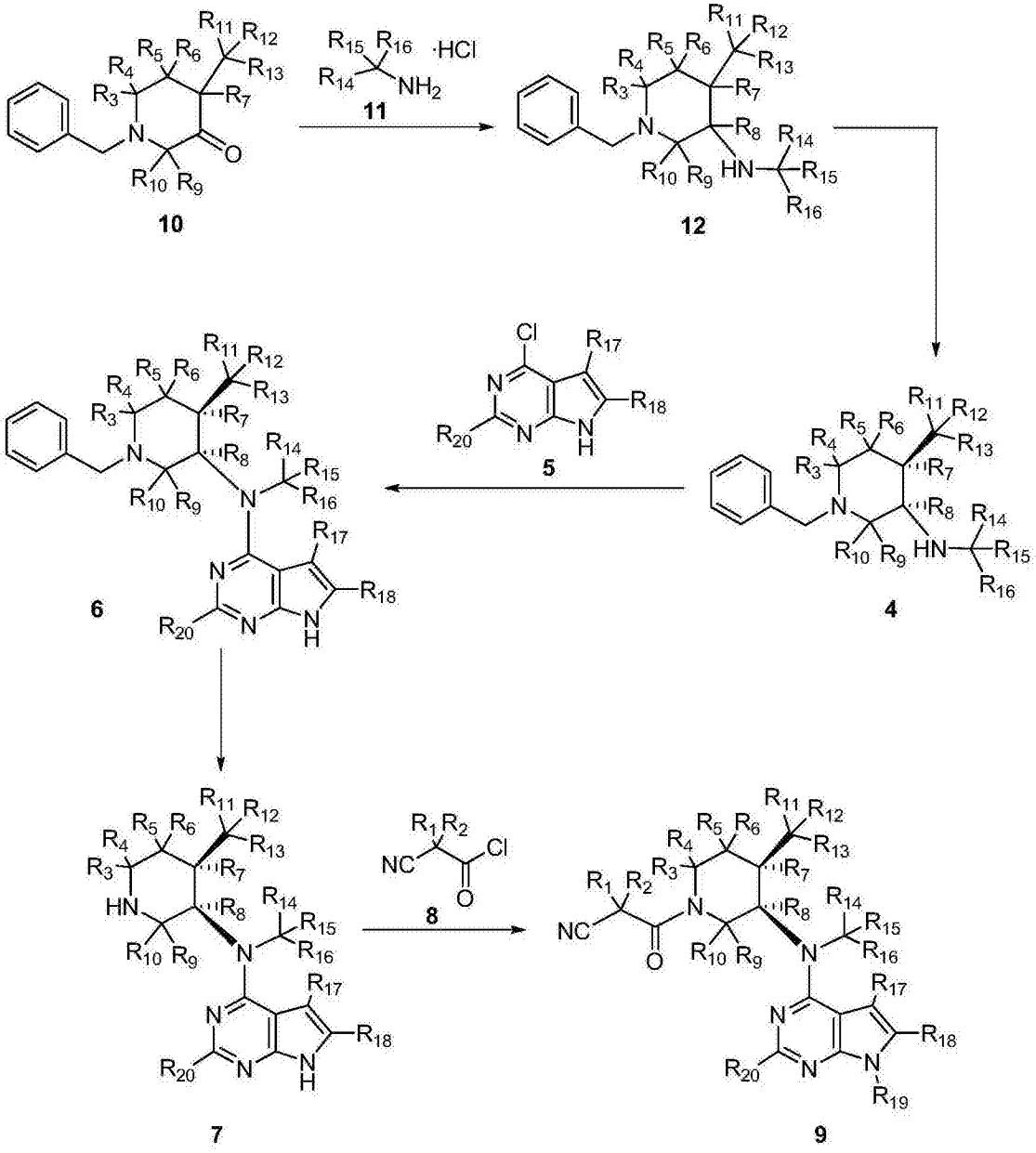
[0186] 采用合适的氘化中间体，根据方案I所示的合成过程，通过合成将氘引入不同的位置。例如，为了在R_3，R_5，R_9和R_{11}-R_{13}中的一个或多个位置引入氘，可采用具有相应的氘取代的化合物1。为了在R_4，R_6和R_{10}引入氘，可使用硼氘化钠和d_5-乙醇。为了在R_7-R_8和R_{14}-R_{16}中的一个或多个位置引入氘，可使用氘气。为了在R_{17}-R_{18}和R_{20}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物5。为了在R_1-R_2中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应

的氘取代的化合物8。

[0187] 可通过质子-氘平衡交换将氘掺入具有可交换的质子的各个位置，例如杂环N-H。例如，为了在R_{19}引入氘，可通过本领域已知的质子-氘交换方法选择性或非选择性地用氘代替该质子。

[0188] 方案II

[0189]



[0190] 在合适的溶剂如四氢呋喃中，在合适的还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠的存在下，使化合物10与化合物11反应，得到化合物12。用合适的手性酸如L-二-p-甲苯酰酒石酸结晶化合物12，得到化合物4。在合适的溶剂如水中，在合适的碱如碳酸钾的存在下，使化合物4与化合物5反应，得到化合物6。在合适的溶剂如水中，在合适的催化剂如氢氧化钯/碳的存在下，使化合物6与合适的还原剂如氢气反应，得到化合物7。在合适的溶剂如二氯甲烷中，在合适的碱如三乙胺的存在下，使化合物7与化合物8反应，得到式I的化合物9。

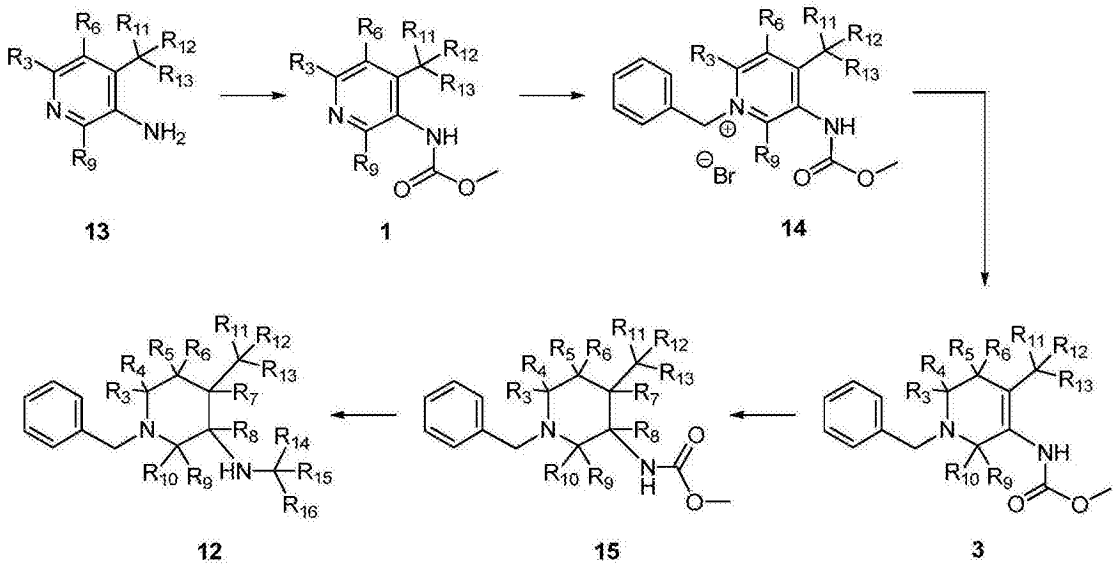
[0191] 采用合适的氘化中间体，根据方案II所示的合成过程，通过合成将氘引入不同位

置。例如，为了在R_3-R_7和R_9-R_{13}中的一个或多个位置引入氘，可采用具有相应的氘取代的化合物10。为了在R_8引入氘，可使用三乙酰氧基硼氘化钠。为了在R_{17}-R_{18}和R_{20}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物5。为了在R_1-R_2中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物8。

[0192] 可通过质子-氘平衡交换将氘掺入具有可交换的质子的各个位置，例如杂环N-H。例如，为了在R_{19}引入氘，可通过本领域已知的质子-氘交换方法选择性或非选择性地用氘代替该质子。

[0193] 方案III

[0194]

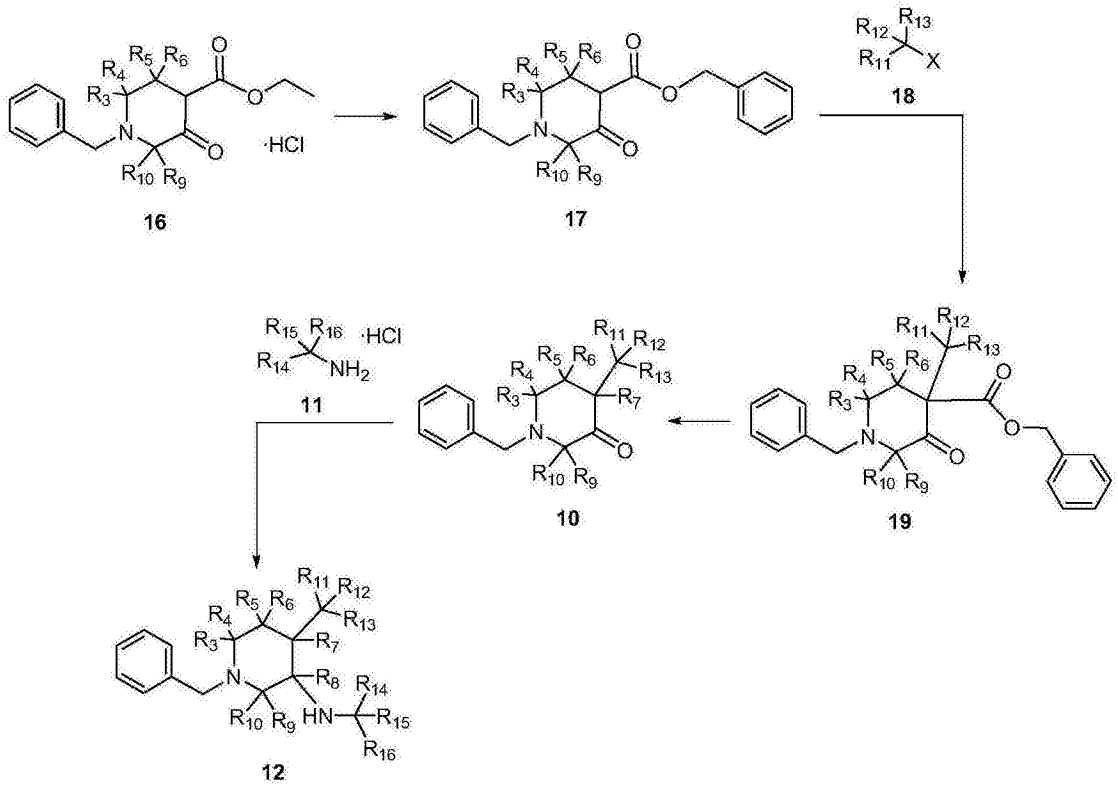


[0195] 在合适的溶剂如四氢呋喃中，在合适的碱如六甲基二硅化钠的存在下，使化合物13与合适的胺保护试剂如碳酸二甲酯反应，得到化合物1。在升高的温度下，在合适的溶剂如甲苯中，使化合物1与苄基溴反应，得到化合物14。在合适的溶剂如乙醇中，使化合物14与合适的还原剂如硼氢化钠反应，得到化合物化合物3。在合适的溶剂如甲醇中，在合适的催化剂如氧化铂的存在下，使化合物3与合适的还原剂如氢气反应，得到化合物15。在合适的溶剂如四氢呋喃中，使化合物15与合适的还原剂如氢化铝锂反应，得到化合物12。

[0196] 采用合适的氘化中间体，根据方案III所示的合成过程，通过合成将氘引入不同位置。例如，为了在R_3，R_6，R_9和R_{11}-R_{13}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物13。为了在R_4-R_5和R_{10}引入氘，可使用硼氘化钠。为了在R_7-R_8中的一个或多个位置引入氘，可使用氘气和/或d_4-甲醇。

[0197] 方案IV

[0198]

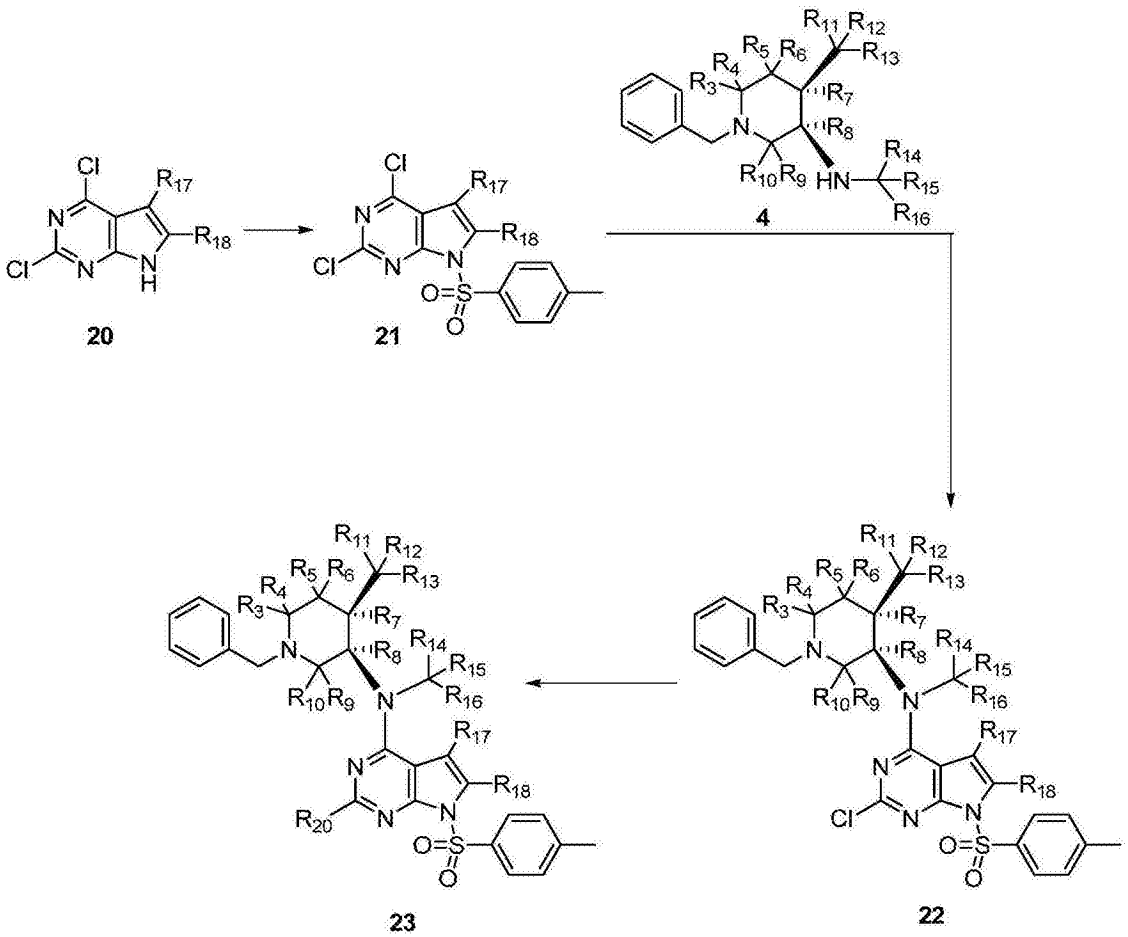


[0199] 在升高的温度下，在合适的溶剂如甲苯中，在合适的酸如甲苯磺酸的存在下，使化合物16与苯甲醇反应，得到化合物17。在升高的温度下，在合适的溶剂如甲苯中，在合适的碱如叔丁醇钾的存在下，使化合物17与化合物18(其中，X是合适的离去基团如碘)反应，得到化合物19。在合适的溶剂如甲醇中，在合适的催化剂如钯/碳的存在下，使化合物19与合适的还原剂如氢气反应，得到化合物10。在合适的碱如甲醇钠的存在下，使化合物10与化合物11反应，得到亚胺中间体，然后在合适的溶剂如四氢呋喃中，在合适的酸如乙酸的存在下，该亚胺中间体与合适的还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠反应，得到化合物12。

[0200] 采用合适的氘化中间体，根据方案IV所示的合成过程，通过合成将氘引入不同位置。例如，为了在R_3-R_6和R_9-R_{10}中的一个或多个位置引入氘，可采用具有相应的氘取代的化合物16。为了在R_{11}-R_{13}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物18。为了在R_7引入氘，可使用氘气和/或d_4-甲醇。为了在R_{14}-R_{16}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物11。为了在R_8引入氘，可使用三乙酰氧基硼氘化钠。

[0201] 方案V

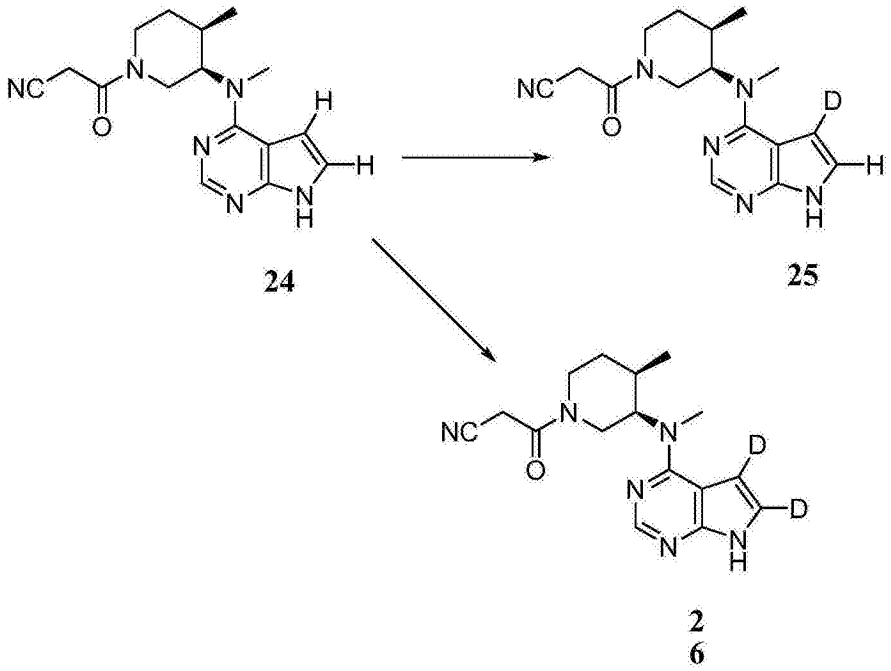
[0202]



[0203] 在合适的溶剂如合适的丙酮和水的混合物中，在合适的碱如氢氧化钠的存在下，使化合物20与甲苯磺酰氯反应，得到化合物21。在合适的溶剂如合适的四氢呋喃和水的混合物中，在合适的碱如碳酸钾的存在下，使化合物21与化合物4反应，到化合物22。在合适的溶剂如水中，在合适的碱如氧化镁的存在下，在合适的催化剂如钯/碳的存在下，使化合物22与合适的还原剂如氢气反应，得到化合物23。

[0204] 采用合适的氘化中间体，根据方案V所示的合成过程，通过合成将氘引入不同位置。例如，为了在R_{17}-R_{18}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物20。为了在R_3-R_{16}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物4。为了在R_{20}引入氘，可使用氘气和/或氧化氘。

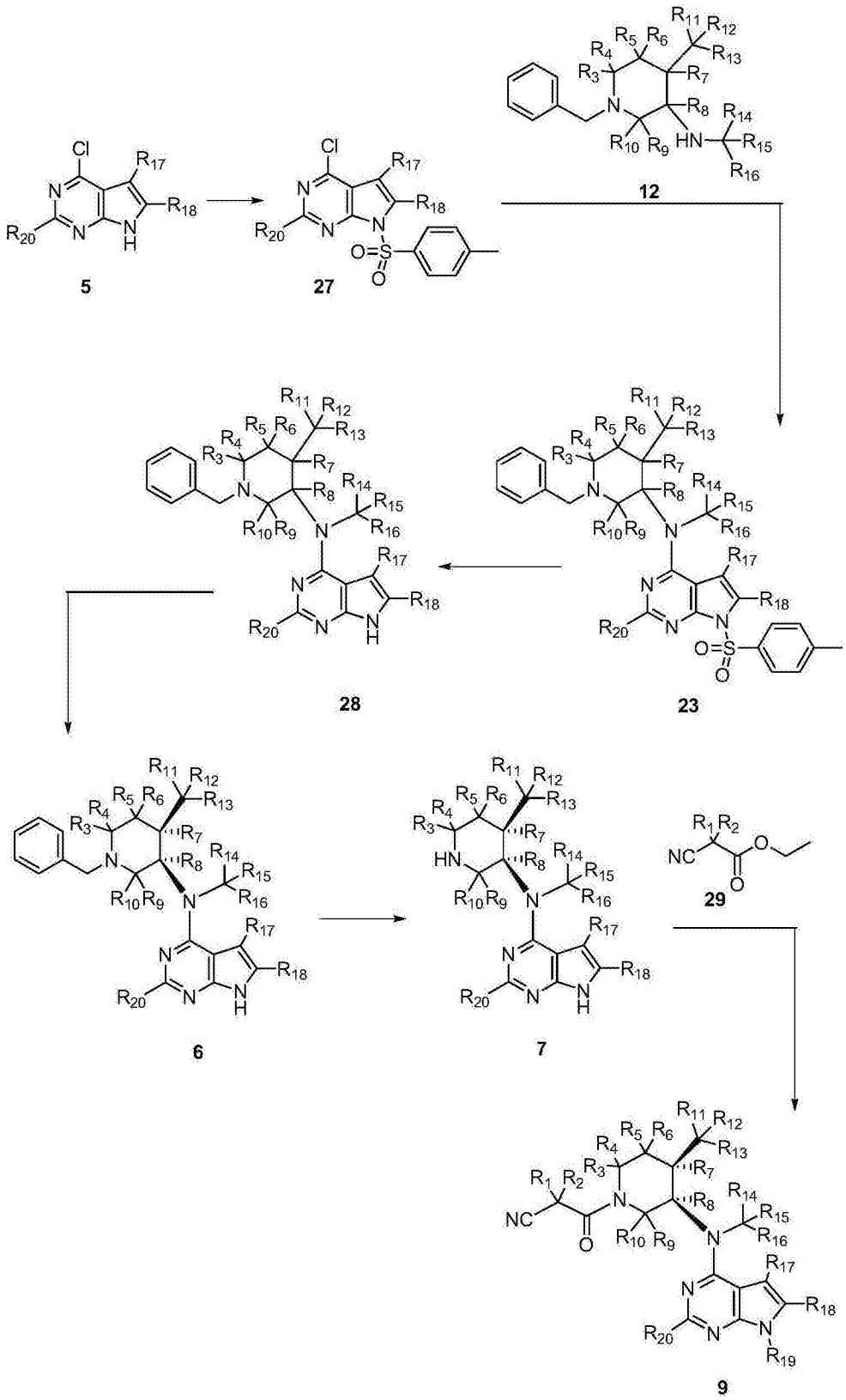
[0205] 方案VI

[0206] 

[0207] 使化合物24与d_4-甲醇和d_3-甲醇钠在约120℃反应约16小时，得到合物25。使化合物24与d_4-甲醇和d_3-甲醇钠在约160℃反应约16小时，得到合物26。

[0208] 方案VII

[0209]



[0210] 在合适的溶剂如合适的丙酮和水的混合物中，在合适的碱如氢氧化钠的存在下，使化合物5与甲苯磺酰氯反应，得到化合物27。在合适的溶剂如合适的四氢呋喃和水的混合物中，在合适的碱如碳酸钾的存在下，使化合物27与化合物12反应，到化合物23。在合适的溶剂如水中，使化合物23与合适的碱如氢氧化钠反应，得到化合物28。采用合适的洗脱剂如

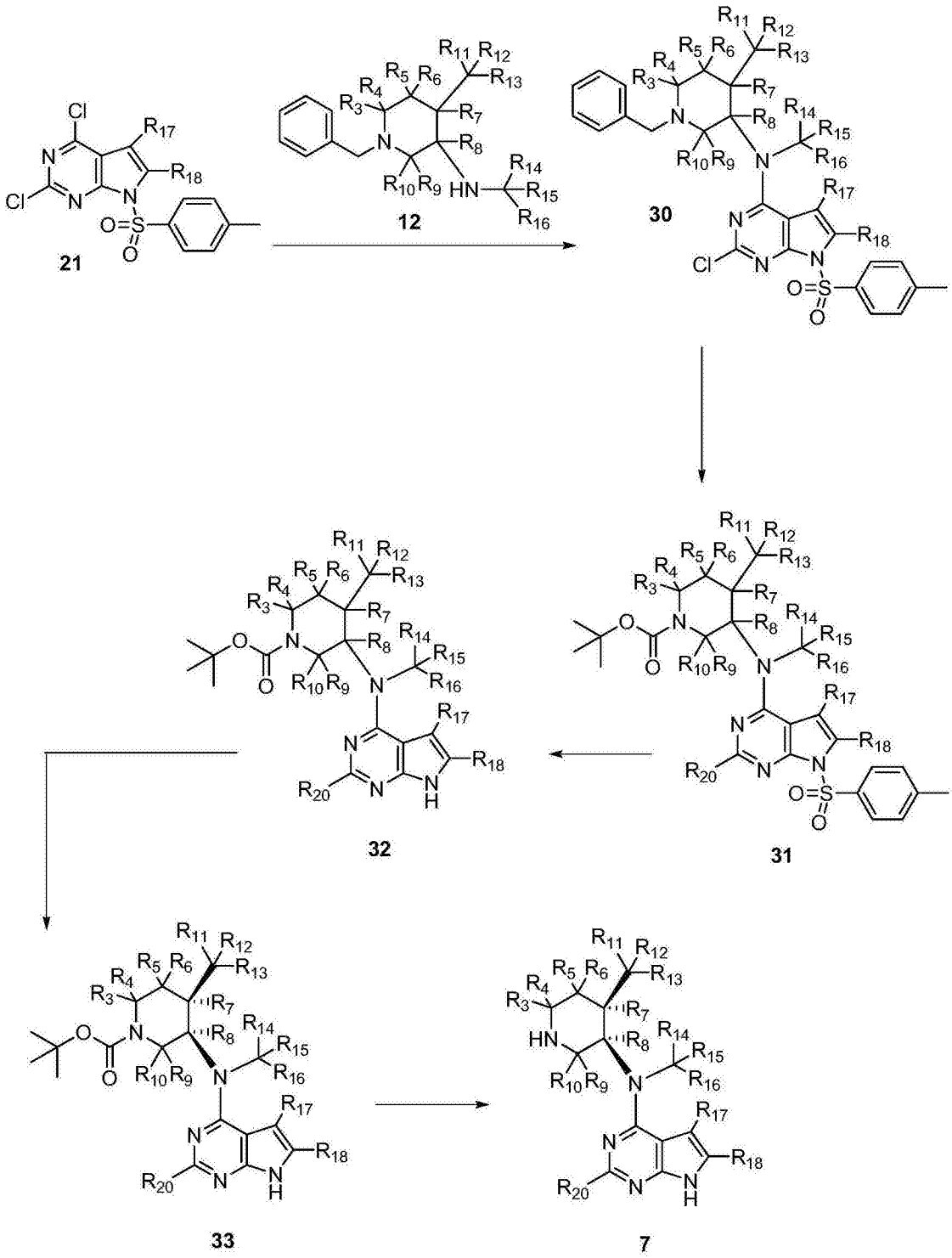
己烷(包含0.1％三乙胺)/异丙醇，用合适的柱如Chiralpak IA，通过手性色谱拆分化合物28，得到化合物6。在合适的溶剂如异丙醇和水的组合中，在合适的酸如乙酸的存在下，在合适的催化剂如钯/碳的存在下，使化合物6与合适的还原剂如氢气反应，得到化合物7。在合适的溶剂如甲苯中，在合适的碱如三乙胺的存在下，使化合物7与化合物29反应，得到化合物9。

[0211] 采用合适的氘化中间体，根据方案VII所示的合成过程，通过合成将氘引入不同位置。例如，为了在R_{17}-R_{18}和R_{20}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物5。为了在R_3-R_{16}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物12。为了在R_1-R_2引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物29。

[0212] 可通过质子-氘平衡交换将氘掺入具有可交换的质子的各个位置，例如杂环N-H。例如，为了在R_{19}引入氘，可通过本领域已知的质子-氘交换方法选择性或非选择性地用氘代替该质子。

[0213] 方案VIII

[0214]

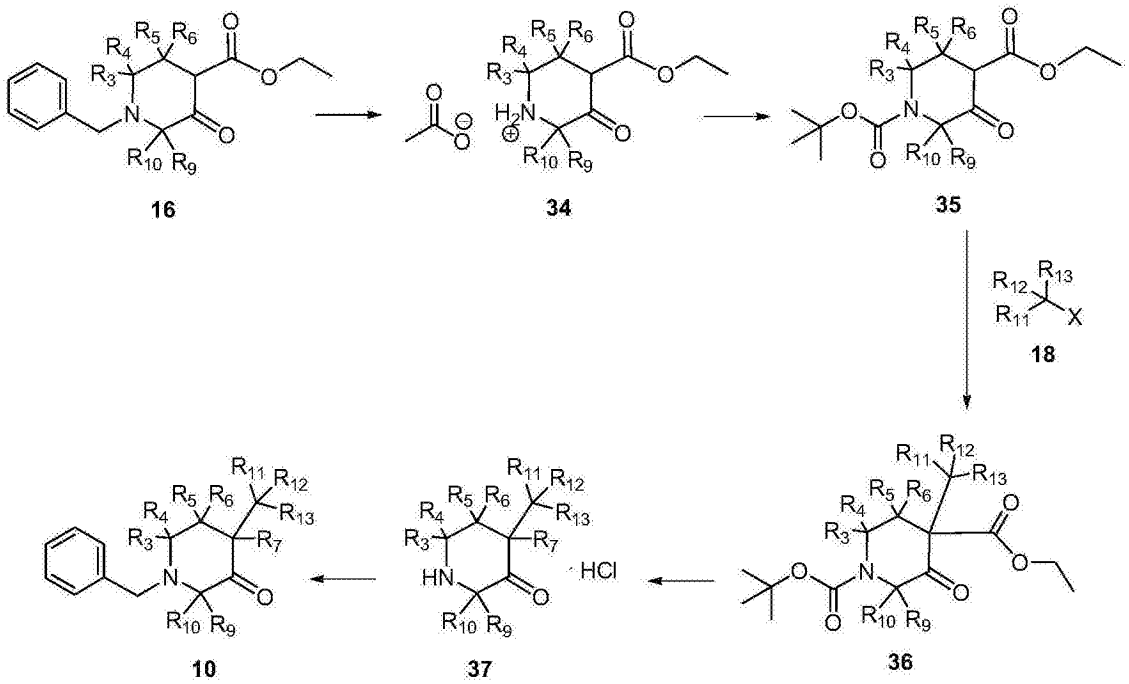


[0215] 在合适的溶剂如合适的四氢呋喃和水的混合物中，在合适的碱如碳酸钾的存在下，使化合物21与化合物12反应，到化合物30。在合适的溶剂如甲醇和水的组合中，在合适的保护试剂如二碳酸二叔丁酯的存在下，在合适的催化剂如氢氧化钯/碳的存在下，使化合物30与合适的还原剂如氢气反应，得到化合物31。在合适的溶剂如水中，使化合物31与合适的碱如氢氧化钠反应，得到化合物32。采用合适的洗脱剂如己烷(包含0.1％三乙胺)/异丙醇，用合适的柱如Chiralpak IA，通过手性色谱拆分化合物32，得到化合物33。在合适的溶剂如1,4-二噁烷中，使化合物33与合适的酸如盐酸反应，得到化合物7。

[0216] 采用合适的氘化中间体，根据方案VIII所示的合成过程，通过合成将氘引入不同位置。例如，为了在R_{17}-R_{18}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物21。为了在R_3-R_{16}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物12。为了在R_{20}引入氘，可使用氘气和/或d_4-甲醇。

[0217] 方案IX

[0218]

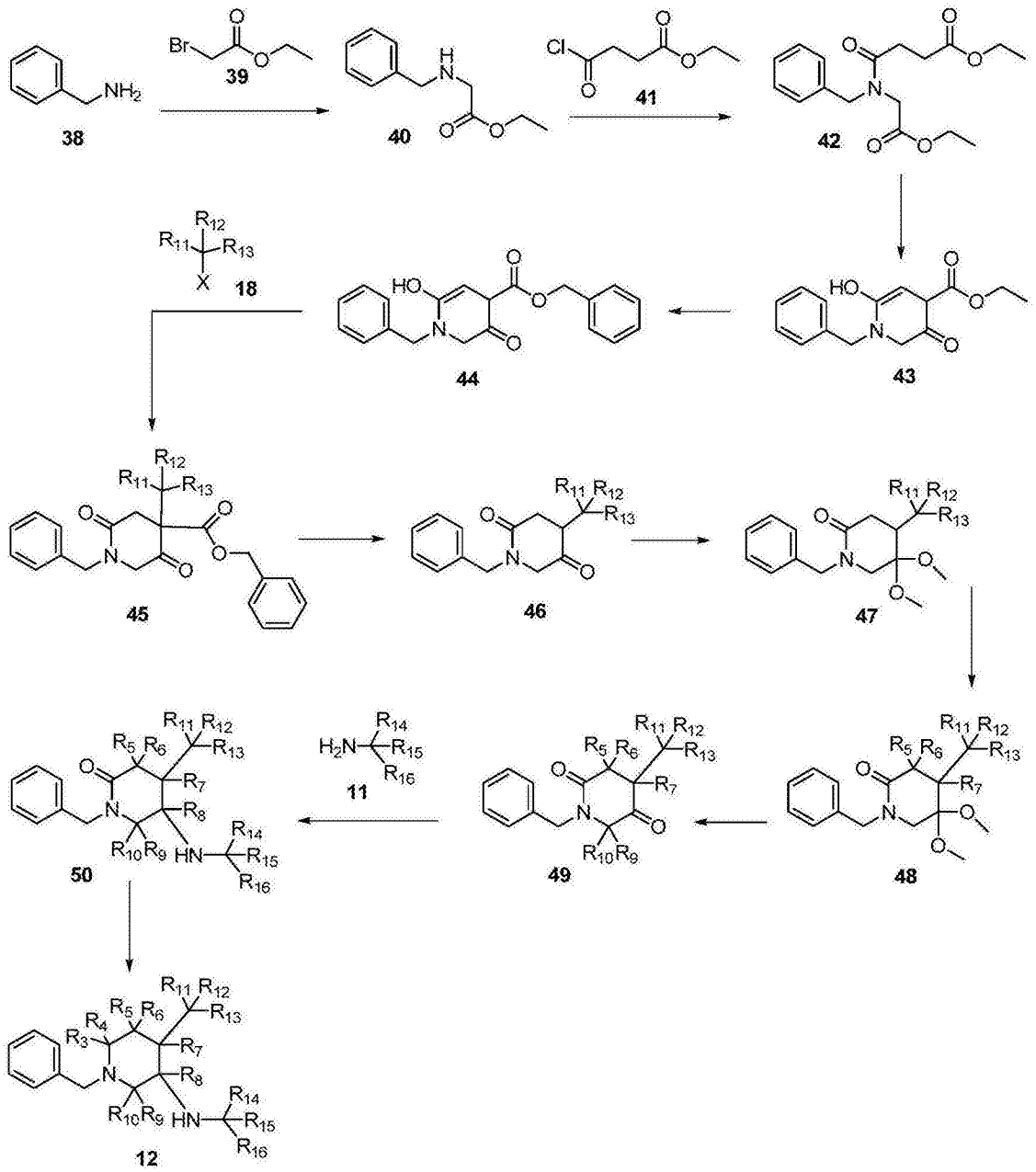


[0219] 在合适的溶剂如甲醇中，在合适的酸如乙酸的存在下，在合适的催化剂如钯/碳的存在下，使化合物16与合适的还原剂如氢气反应，得到化合物34。在合适的溶剂如四氢呋喃中，在合适的碱如碳酸钾的存在下，使化合物34与合适的保护试剂如二碳酸二叔丁酯反应，得到化合物35。在升高的温度下，在合适的溶剂如四氢呋喃中，在合适的碱如氢化钠的存在下，使化合物35与化合物18(其中，X是合适的离去基团如碘)反应，得到化合物36。在合适的溶剂如水中，使化合物36与合适的酸如盐酸反应，得到化合物37。在合适的碱如三乙胺的存在下，使化合物37与合适的保护试剂如苄基溴反应，得到化合物10。

[0220] 采用合适的氘化中间体，根据方案IX所示的合成过程，通过合成将氘引入不同位置。例如，为了在R_3-R_6和R_9-R_{10}中的一个或多个位置引入氘，可采用具有相应的氘取代的化合物16。为了在R_{11}-R_{13}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物18。为了在R_7引入氘，可使用氘化盐酸和/或重水。

[0221] 方案X

[0222]



[0223] 在合适的碱如二异丙基乙基胺的存在下，使化合物38与化合物39反应，得到化合物40。在合适的溶剂如水和四氢呋喃的组合中，在合适的碱如碳酸钾的存在下，使化合物40与化合物41反应，到化合物42。在合适的溶剂如乙醇和1,4-二噁烷的组合中，使化合物42与合适的碱如乙醇钠反应，得到化合物43。在升高的温度下使化合物43与苯甲醇反应，得到化合物44。在升高的温度下，在合适的溶剂如丙酮中，在合适的碱如碳酸钾的存在下，使化合物44与化合物18(其中，X是合适的离去基团如碘)反应，得到化合物45。在合适的溶剂如乙酸乙酯中，在合适的催化剂如钯/碳的存在下，使化合物45与合适的还原剂如氢气反应，得到化合物46。在合适的溶剂如甲醇中，在合适的酸如甲苯磺酸的存在下，使化合物46与合适的脱水剂如原甲酸三甲酯反应，得到化合物47。在合适的溶剂如水和甲醇的组合中，使化合物47与合适的碱如氢氧化钠反应，得到化合物48。在合适的溶剂如水中，使化合物48与合适的酸如盐酸反应，得到化合物49。在合适的溶剂如四氢呋喃中，在合适的还原剂如三乙酰氧

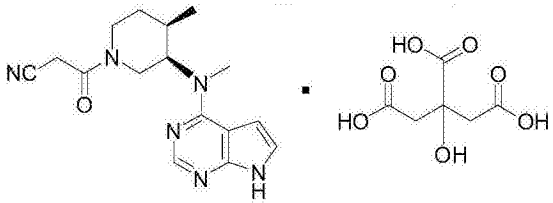
基硼氢化钠的存在下，在合适的酸如乙酸的存在下，使化合物49与化合物11反应，到化合物50。在合适的溶剂如四氢呋喃中，使化合物50与合适的还原剂如氢化铝锂反应，得到化合物12。

[0224] 采用合适的氘化中间体，根据方案X所示的合成过程，通过合成将氘引入不同位置。例如，为了在R_{11}-R_{13}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物18。为了在R_5-R_7引入氘，可使用d_1-氢氧化钠、重水和/或d_4-甲醇。为了在R_9-R_{10}引入氘，可使用氘化盐酸和/或重水。为了在R_8引入氘，可使用三乙酰氧基硼氘化钠。为了在R_3-R_4引入氘，可使用氘化铝锂。为了在R_{14}-R_{16}中的一个或多个位置引入氘，可使用具有相应的氘取代的化合物18。

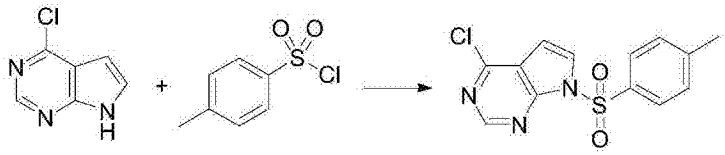
[0225] 下面的实施例进一步说明了本发明。所有IUPAC名称通常采用CambridgeSoft的ChemDraw 10.0产生。

[0226] 实施例1

[0227] 3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈单柠檬酸盐(CP-690550柠檬酸盐)

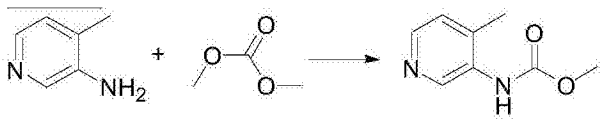
[0228] 

[0229] 步骤1

[0230] 

[0231] 4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶：在约0℃，将氢氧化钠(2摩尔/升，水中，8毫升，1.20当量)加入4-甲基苯-1-磺酰氯(2.7g，13.9毫摩尔，1.10当量)和4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2克，12.8毫摩尔，1.00当量)的丙酮(20毫升)溶液中。所得溶液在约20℃搅拌约6小时。过滤收集固体，用丙酮/水洗涤，得到白色固体的标题产物(4.0克；产率＝97％)。^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ：8.78(s，1H)，8.11(d，J＝8.4Hz，2H)，7.80(d，J＝4.2Hz，1H)，7.34(d，J＝8.4Hz，2H)，7.73(d，J＝4.2Hz，1H)，2.42(s，3H)。LC-MS：m/z＝308/310(M+H)$^+$。

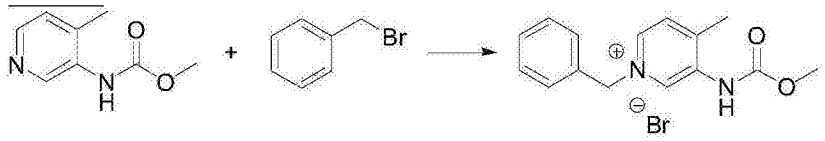
[0232] 步骤2

[0233] 

[0234] 4-甲基吡啶-3-基氨基甲酸甲酯：在约0℃，将叔丁醇钾(47克，420毫摩尔，3.00当量)分几批加入4-甲基吡啶-3-胺(15克，139毫摩尔，1.00当量)的四氢呋喃(400毫升)溶液中。搅拌该溶液30分钟后，加入碳酸二甲酯(18.8克，209毫摩尔，1.50当量)。将溶液在环境温度下搅拌约16小时，然后加水(100毫升)。用乙酸乙酯(3x 200毫升)进行标准萃取后处理之后，粗产物用乙酸乙酯/石油醚(1:1)重结晶，得到淡黄色固体的标题产物(17克；产率＝

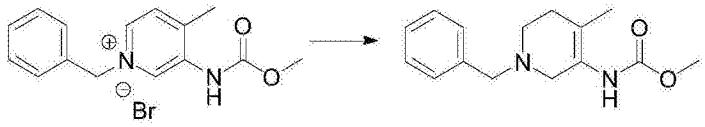
74%)。LC-MS:m/z=167(M+H)$^+$。

[0235] 步骤3

[0236] 

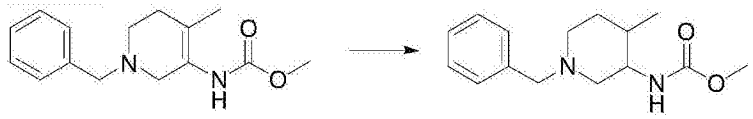
[0237] 溴化1-苄基-3-甲氧基羰基氨基-4-甲基-吡啶鎓:将1-(溴甲基)苯(19克,111毫摩尔,1.10当量)加入4-甲基吡啶-3-基氨基甲酸甲酯(17克,102毫摩尔,1.00当量)的甲苯(500毫升)溶液中。该溶液在约110℃搅拌约16小时。冷却至环境温度后,过滤收集固体,用甲苯洗涤,得到浅褐色固体的标题产物(35克;产率=97%)。

[0238] 步骤4

[0239] 

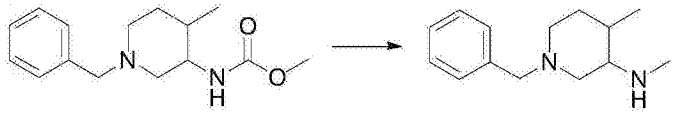
[0240] 1-苄基-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基氨基甲酸甲酯:将硼氢化钠(4.4克,116毫摩尔,1.20当量)分几批加入溴化1-苄基-3-甲氧基羰基氨基-4-甲基-吡啶鎓(35克,104毫摩尔,1.00当量)的甲醇(300毫升)溶液中。所得溶液在环境温度下搅拌约16小时,然后加水(200毫升)。混合物在真空下浓缩,用醚(3x200毫升)进行标准萃取后处理,得到粗品残留物,然后该粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇(20:1)),得到黄色固体的标题产物(18克;产率=66%)。LC-MS:m/z=261(M+H)$^+$。

[0241] 步骤5

[0242] 

[0243] 1-苄基-4-甲基哌啶-3-基-氨基甲酸甲酯:将氧化铂(1.0克,4.41毫摩尔,0.11当量)加入1-苄基-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基氨基甲酸甲酯(10克,38.46毫摩尔,1.00当量)的甲醇(200毫升)溶液中。引入氢气之后,混合物在约60℃搅拌16小时,然后过滤。所得滤液浓缩后得到粗品残留物,然后粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油(1:2)),得到黄色固体的标题产物(7克;产率=66%)。LC-MS:m/z=263(M+H)$^+$。

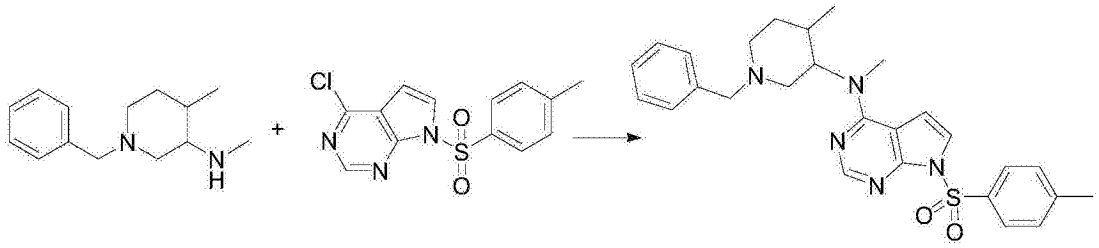
[0244] 步骤6

[0245] 

[0246] (1-苄基-4-甲基-哌啶-3-基)-甲基-胺:在约0℃,将氢化铝锂(3.6克,92.8毫摩尔,5.00当量)分几批加入1-苄基-4-甲基哌啶-3-基-氨基甲酸甲酯(5.0克,18.1毫摩尔,1.00当量)的四氢呋喃(100毫升)溶液中。所得溶液加热回流约16小时,然后加水(10毫升)。混合物过滤,所得滤液真空浓缩得到粗品残留物,然后粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇(20:1)),得到黄色油的标题产物(3.0克;产率=72%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:7.20-7.38(m,5H),3.58(d,J=13.2Hz,1H),3.48(d,J=13.2Hz,1H),2.60-2.82(m,2H),2.46(br s,1H),2.34(s,3H),2.02-2.22(m,2H),2.64-2.84(m,2H),1.45-1.58(m,2H),0.97

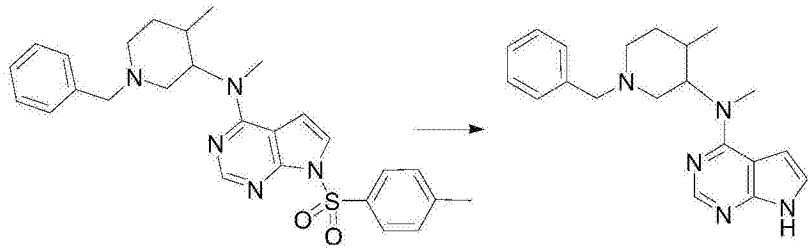
(d,J=6.9Hz,3H)。LC-MS:m/z=219(M+H)$^+$。

[0247] 步骤7

[0248] 

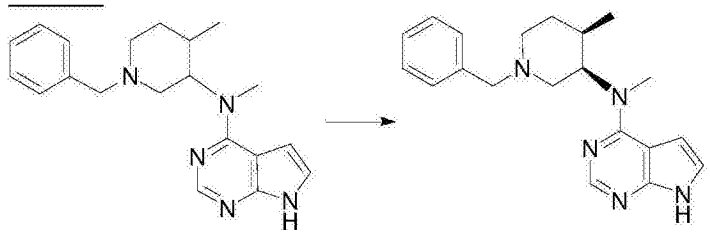
[0249] N-(1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-N-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺:将4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2克,6.37毫摩尔,2.00当量)和碳酸钾(2.7克,19.4毫摩尔,6.00当量)加入(1-苄基-4-甲基-哌啶-3-基)-甲基-胺(700毫克,2.89毫摩尔,1.00当量)的水(30毫升)溶液中。将溶液在约100℃搅拌约16小时,然后冷却至环境温度。用乙酸乙酯(3x 100毫升)进行标准萃取后处理之后,粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油(1:1)),得到淡黄色固体的标题产物(1.5克;产率=96%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:8.36(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.45(d,J=4.2Hz,1H),7.20-7.42(m,7H),6.75(d,J=4.2Hz,1H),5.05-5.20(m,1H),3.40-3.65(m,5H),2.70-2.92(m,2H),2.50-2.70(m,1H),2.42(s,3H),2.23-2.42(m,1H),2.10-2.23(m,1H),1.55-1.75(m,2H),0.92(d,J=6.9Hz,3H)。LC-MS:m/z=490(M+H)$^+$。

[0250] 步骤8

[0251] 

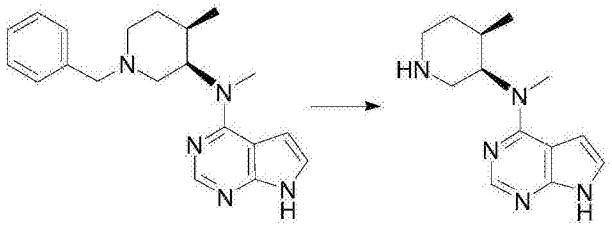
[0252] N-(1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺:将50%氢氧化钠(10毫升)和N-(1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-N-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(400毫克,0.80毫摩尔,1.00当量)的混合物在约60C搅拌16小时,然后冷却至环境温度。用乙酸乙酯(4x 10毫升)进行标准萃取后处理之后,粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇(10:1)),得到黄色固体的标题产物(0.25克;产率=88%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ:11.35(br s,1H),8.30(s,1H),7.20-7.40(m,5H),7.06(d,J=3.6Hz,1H),6.60(d,J=3.6Hz,1H),5.20-5.30(m,1H),3.66(s,3H),3.48-3.65(m,2H),2.85-2.98(m,1H),2.60-2.85(m,2H),2.30-2.45(m,1H),2.12-2.30(m,1H),1.60-1.92(m,2H),0.98(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS:m/z=336(M+H)$^+$。

[0253] 步骤9

[0254] 

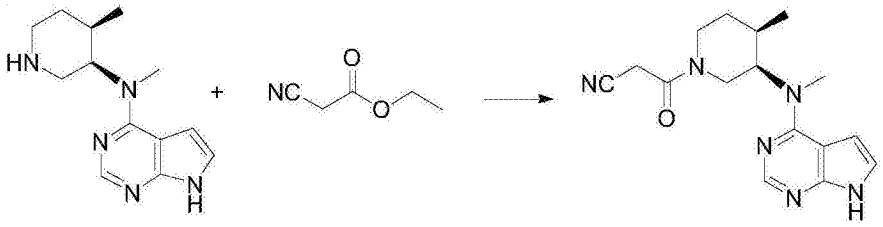
[0255] N-((3R,4R)-1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺：采用以下条件的手性制备型HPLC，通过手性拆分分离对映异构体N-((3R,4R)-1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(4.5克)：柱：Chiralpak IA，0.46x 25cm；流动相：己烷(在0.1％三乙胺中)：异丙醇(90:10)；检测器：UV 254nm。所需对映异构体的保留时间：11.72分钟，不需要的对映异构体的保留时间：7.88分钟。ee％>99.8％。分离黄色固体的标题产物(1.8克；产率＝40％)。^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ：11.35(br s，1H)，8.30(s，1H)，7.20-7.40(m，5H)，7.06(d，J＝3.6Hz，1H)，6.60(d，J＝3.6Hz，1H)，5.20-5.30(m，1H)，3.66(s，3H)，3.48-3.65(m，2H)，2.85-2.98(m，1H)，2.60-2.85(m，2H)，2.30-2.45(m，1H)，2.12-2.30(m，1H)，1.60-1.92(m，2H)，0.98(d，J＝6.0Hz，3H)。LC-MS：m/z＝336(M+H)$^+$。

[0256] 步骤10

[0257] 

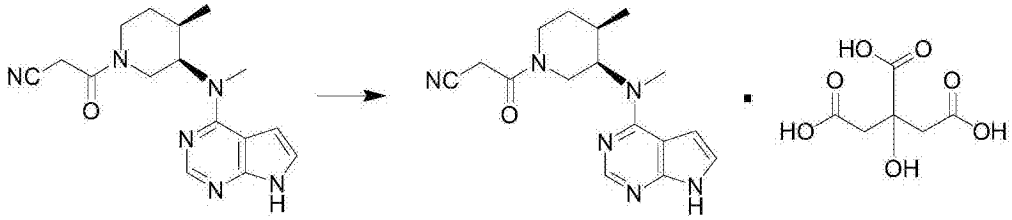
[0258] N-甲基-N-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺：将氢氧化钯/碳(50毫克)和乙酸(44毫克，0.72毫摩尔，1.00当量)加入N-((3R,4R)-1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(250毫克，0.67毫摩尔，1.00当量)的异丙醇/水(10毫升/2毫升)溶液中。引入氢气之后，所得混合物在约50℃搅拌约16小时。过滤混合物之后，加入氢氧化钠将滤液的pH调节至8。用二氯甲烷(3x 20毫升)进行标准萃取后处理，得到灰白色固体的标题产物(140毫克；产率＝81％)。^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ：10.60(br s，1H)，8.35(s，1H)，7.07(d，J＝3.6Hz，1H)，6.60(d，J＝3.6Hz，1H)，4.88-4.98(m，1H)，3.45(s，3H)，3.25-3.37(m，1H)，2.80-3.10(m，3H)，2.45-2.58(m，1H)，1.82-2.00(m，1H)，1.60-1.80(m，2H)，1.11(d，J＝7.2Hz，3H)。LC-MS：m/z＝246(M+H)$^+$。

[0259] 步骤11

[0260] 

[0261] 3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈(CP-690550)：将2-氰基乙酸乙酯(140毫克，1.23毫摩尔，6.00当量)和三乙胺(40毫克，0.39毫摩尔，2.00当量)加入N-甲基-N-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺12(50毫克，0.19毫摩尔，1.00当量)的甲苯(10毫升)溶液中。所得溶液在约110℃搅拌约16小时，然后真空浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/甲醇(50:1))，得到淡黄色固体的标题产物(33毫克；产率＝52％)。^{1}H NMR(300MHz，CD_3OD)δ：8.10(s，1H)，7.10(d，J＝4.0Hz，1H)，6.65(d，J＝4.0Hz，1H)，5.00-5.10(m，1H)，3.80-4.00(m，2H)，3.55-3.75(m，1H)，3.40-3.55(m，1H)，3.30-3.40(m，5H)，2.40-2.55(m，1H)，1.82-2.00(m，1H)，1.60-1.80(m，1H)，1.05-1.20(m，3H)。LC-MS：m/z＝313(M+H)$^+$。

[0262] 步骤12

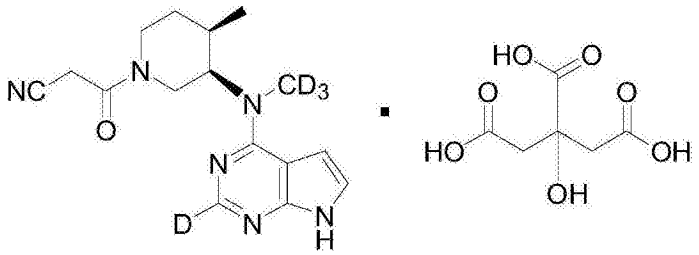
[0263] 

[0264] 3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈单柠檬酸盐(CP-690550柠檬酸盐):将柠檬酸(20毫克,0.10毫摩尔,1.00当量)加入3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈(33毫克,0.10毫摩尔,1.00当量)的水/甲醇(5/0.5毫升)溶液中。所得溶液在约40℃搅拌约10分钟,然后冷却至环境温度。采用冷冻干燥机除去溶剂,产生灰白色固体的标题化合物(40毫克;产率=76%)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ:8.15(s,1H),7.15(d,J=3.6Hz,1H),6.70(d,J=3.6Hz,1H),4.95-5.15(m,1H),3.85-4.08(m,4H),3.58-3.80(m,1H),3.40-3.60(m,4H),2.92(Ab_q,J=15.6Hz,2H),2.80(Ab_q,J=15.6Hz,2H),2.40-2.60(m,1H),1.85-2.05(m,1H),1.68-1.85(m,1H),1.05-1.20(m,3H)。LC-MS:m/z=313$(MH-C_6H_8O_7)^+$。

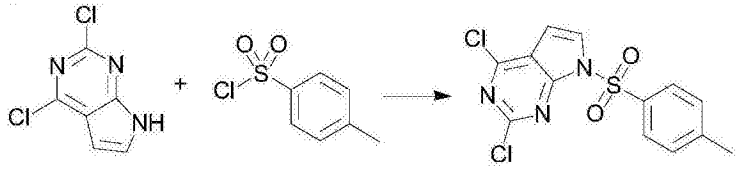
[0265] 实施例2

[0266] 3-((3R,4R)-4-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈单柠檬酸盐

[0267] (CP-690550-d_4柠檬酸盐)

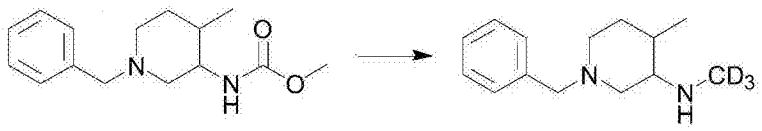
[0268] 

[0269] 步骤1

[0270] 

[0271] 4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶:将4-甲基苯-1-磺酰氯(3.7克,19.32毫摩尔,1.20当量)加入2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶1(3g,16.1毫摩尔,1.00当量)的丙酮(20毫升)溶液中。约0℃,将氢氧化钠水溶液(2摩尔/升,12毫升)逐滴加入该溶液中。溶液在环境温度下搅拌约3小时。过滤收集固体,用丙酮/水洗涤,得到白色固体的标题产物(5.2克;产率=95%)。LC-MS:m/z=342$(M+H)^+$。

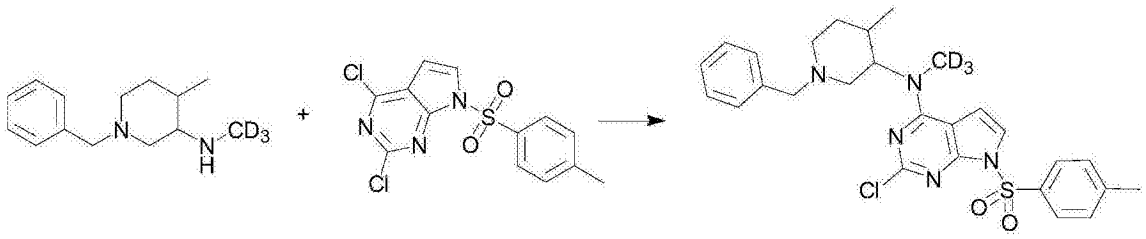
[0272] 步骤2

[0273] 

[0274] (1-苄基-4-甲基-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺:根据实施例1步骤6的过程,只是用氘化铝锂代替氢化铝锂。分离得到黄色油的标题产物(3.0克;产率=72%)。LC-MS:m/z=222 $(M+H)^+$。

[0275] 步骤3

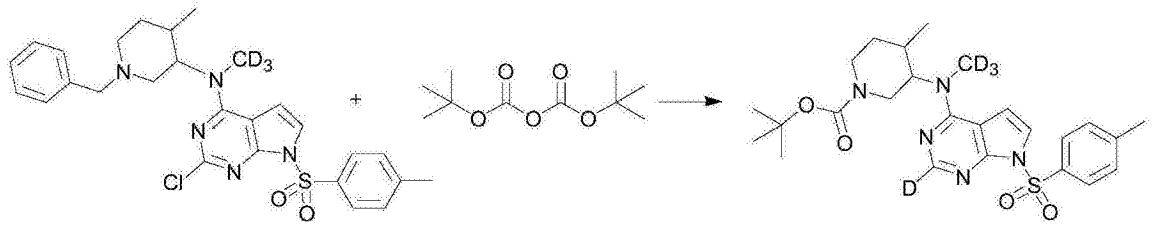
[0276]



[0277] N-(1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺:将(1-苄基-4-甲基-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺(700毫克,2.89毫摩尔,1.00当量),2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶(2克,5.78毫摩尔,2.00当量)和碳酸钾(2.7克,19.4毫摩尔,6.00当量)在四氢呋喃/水(1:1)(60毫升)中的混合物在约60℃加热约16小时,真空除去溶剂。用乙酸乙酯(3x 200毫升)进行标准萃取后处理之后,粗品残留物通过柱色谱纯化,得到淡黄色固体的标题产物(1.5克;产率=96%)。LC-MS:m/z=527 $(M+H)^+$。

[0278] 步骤4

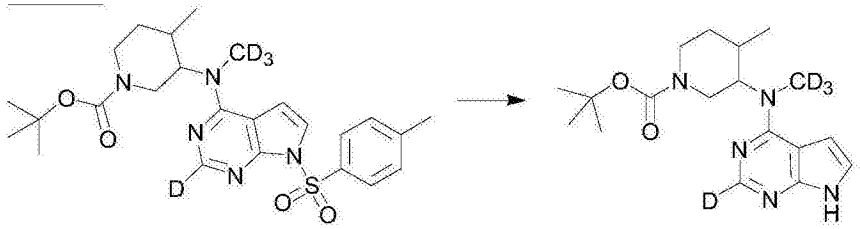
[0279]



[0280] 4-甲基-3-((d_3-甲基(2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯:在氩气气氛下,将N-(1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(400毫克,0.80毫摩尔,1.00当量),二碳酸二叔丁酯(348毫克,1.6毫摩尔)和氢氧化钯/碳(1.00当量;用重水预处理三个循环)的d4-甲醇/重水(1:3)(30毫升)溶液在约70℃加热约16小时。用乙酸乙酯进行标准萃取后处理之后,粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化,得到固体的标题产物(300毫克;产率=78.5%)。LC-MS:m/z=504 $(M+H)^+$。

[0281] 步骤5

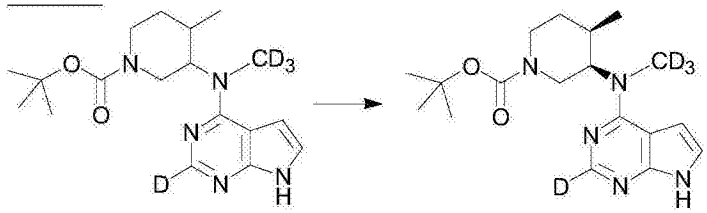
[0282]



[0283] 4-甲基-3-[d_3-甲基-(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯:4-甲基-3-((d_3-甲基(2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(300毫克)的30%d_1-氢氧化钠(60毫升)溶液在约100℃加热约2小时。用乙酸

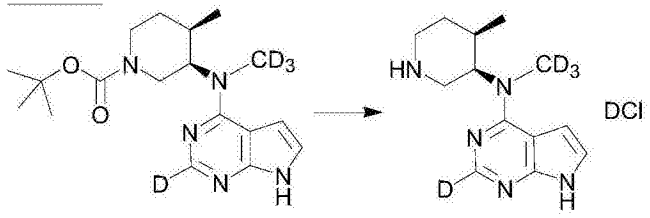
乙酯(3x 200毫升)进行标准萃取后处理之后,粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化,得到泡沫状固体的标题产物(190毫克;产率=90%)。LC-MS:m/z=350 $(M+H)^+$。

[0284] 步骤6

[0285] 

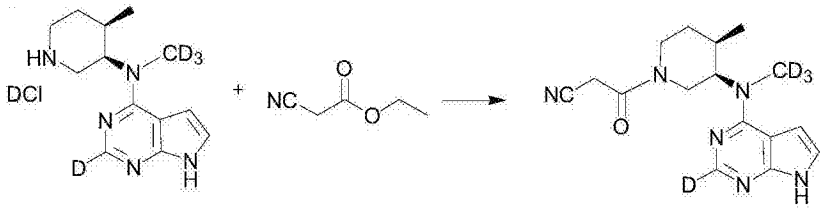
[0286] 3-((3R,4R)-4-甲基-3-[d_3-甲基-(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶)-1-羧酸叔丁酯:采用以下条件的手性制备型HPLC,通过手性拆分从4-甲基-3-[d_3-甲基-(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.5克)分离对映异构体3-((3R,4R)-4-甲基-3-[d_3-甲基-(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶)-1-羧酸叔丁酯:柱:Chiralpak IA,0.46x 15cm;流动相:(己烷:异丙醇(90:10));检测器:UV 254nm。所需对映异构体的保留时间:7.19分钟,不需要的对映异构体的保留时间:9.11分钟。ee%>99.8%。分离得到黄色固体的标题产物(1.5克;产率=35%)。LC-MS:m/z=527 $(M+H)^+$。

[0287] 步骤7

[0288] 

[0289] N-d_3-甲基-N-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺氘化盐酸盐:将3-((3R,4R)-4-甲基-3-[d_3-甲基-(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶)-1-羧酸叔丁酯(190毫克)的5N氘化盐酸/二噁烷(0.5毫升/3毫升)溶液在25℃搅拌约16小时。溶液真空浓缩,所得残留物无需进一步纯化即可用于下一步骤。LC-MS:m/z=250 $(M+H)^+$。

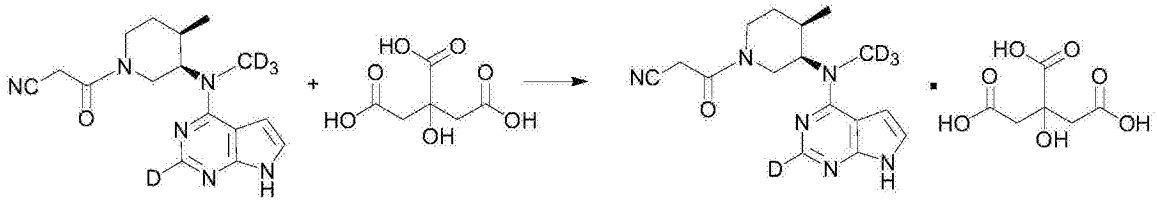
[0290] 步骤8

[0291] 

[0292] 3-((3R,4R)-4-甲基-3-((d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈(CP-690550):根据实施例1步骤11的过程,只是用N-d_3-甲基-N-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺氘化盐酸盐代替N-甲基-N-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。得到淡黄色固体的标题产物(33毫克;产率=52%)。LC-MS:m/z=317 $(M+H)^+$。

[0293] 步骤9

[0294]



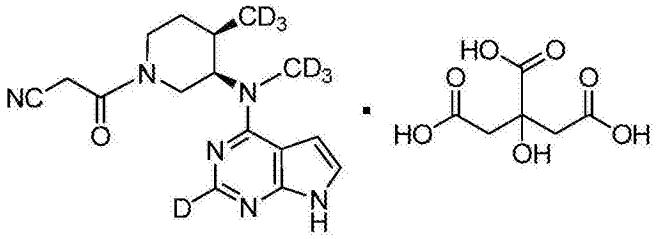
[0295] 3-((3R,4R)-4-甲基-3-(d3-甲基(2-d1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈单柠檬酸盐(CP-690550-d4柠檬酸盐):根据实施例1步骤12的过程,只是用3-((3R,4R)-4-甲基-3-(d3-甲基(2-d1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈代替3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈。分离得到白色固体的标题产物(40毫克;产率=76%)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ:7.36(s,1H),6.89(s,1H),4.95-5.15(m,1H),3.85-4.08(m,4H),3.48-3.75(m,2H),2.94(Ab_q,J=15.9Hz,2H),2.81(Ab_q,J=15.6Hz,2H),2.48-2.61(m,1H),1.89-2.05(m,1H),1.69-1.88(m,1H),1.14(d,J=6.6Hz,3H)。LC-MS:m/z=317$(MH-C_6H_8O_7)^+$。

[0296] 实施例3

[0297] 3-((3R,4R)-4-d3-甲基-3-(d3-甲基(2-d1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈单柠檬酸盐

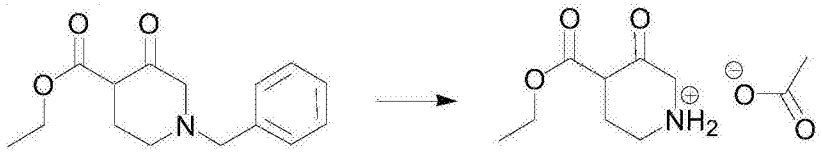
[0298] (CP-690550-d7柠檬酸盐)

[0299]



[0300] 步骤1

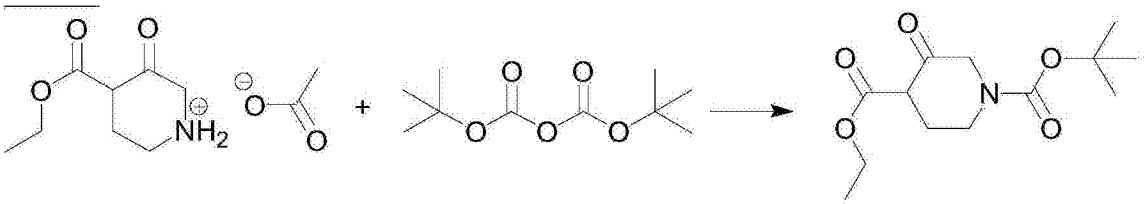
[0301]



[0302] 3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯乙酸盐:在氢气气氛下,将1-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯(20克,16.1毫摩尔,1.00当量),10%钯/碳,乙酸(10毫升)和甲醇(100毫升)的混合物在约50℃加热约4小时。混合物过滤,滤液蒸发后得到乙酸盐的标题产物(16克;产率=85%)。LC-MS:m/z=172$(M+H)^+$。

[0303] 步骤2

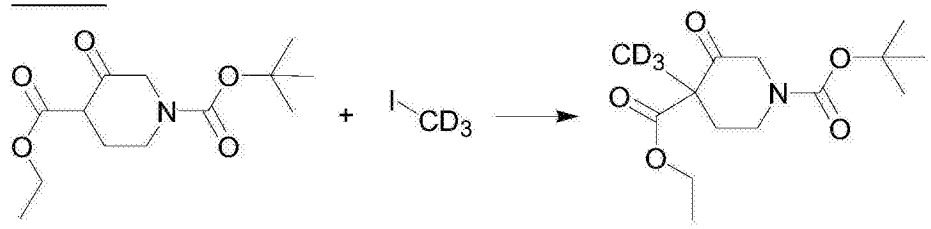
[0304]



[0305] 4-甲基吡啶-3-基氨基甲酸甲酯:将二碳酸二叔丁酯(5.66克,26毫摩尔),碳酸钾

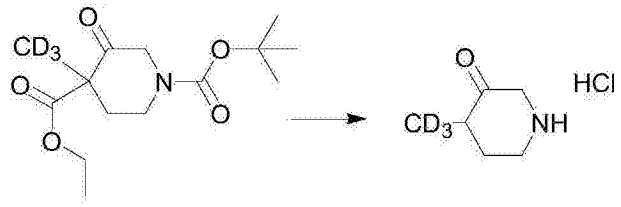
(12克,86.4毫摩尔)和水(100毫升)的溶液加入3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯乙酸盐(15克,21.6毫摩尔)的四氢呋喃(400毫升)溶液中。所得混合物在环境温度下搅拌约2小时。真空去除溶剂后,用乙酸乙酯(3x 200毫升)进行标准萃取后处理,得到灰白色固体的标题产物(14克;产率=80%)。LC-MS:m/z=172/272(M+H)$^+$。

[0306] 步骤3

[0307] 

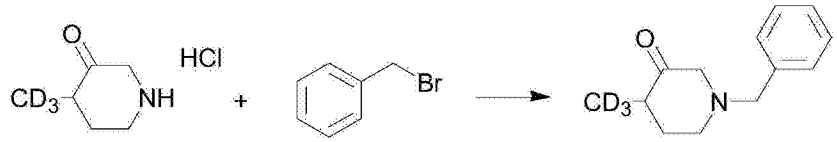
[0308] 1-叔丁基-4-乙基4-d_3-甲基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸酯:将70%氢化钠(3.54克,103毫摩尔)分几部分加入1-叔丁基4-乙基3-氧代哌啶-1,4-二羧酸酯(14克,51.6毫摩尔,1.00当量)的四氢呋喃(300毫升)溶液中。所得混合物在约50℃加热约2小时,然后冷却至环境温度。加入碘代甲烷(15克,103毫摩尔)之后,所得悬浮液在环境温度下搅拌约3小时,然后倒入冰中。用乙酸乙酯(3x 100毫升)进行标准萃取后处理得到粗品残留物,该粗品残留物通过柱色谱纯化,得到固体的标题产物(7.4克;产率=50%)。LC-MS:m/z=289(M+H)$^+$。

[0309] 步骤4

[0310] 

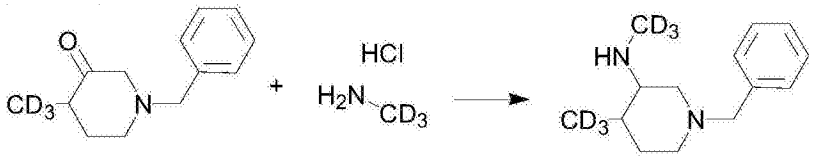
[0311] 4-d_3-甲基哌啶-3-酮盐酸盐:将37%盐酸(30毫升)加入1-叔丁基-4-乙基4-d_3-甲基-3-氧代哌啶-1,4-二羧酸酯(7克,25.6毫摩尔)中。所得混合物回流加热约3小时,然后真空下蒸发去除溶剂。所得残留物无需进一步纯化即可用于下一步骤。LC-MS:m/z=117/125(M+H)$^+$。

[0312] 步骤5

[0313] 

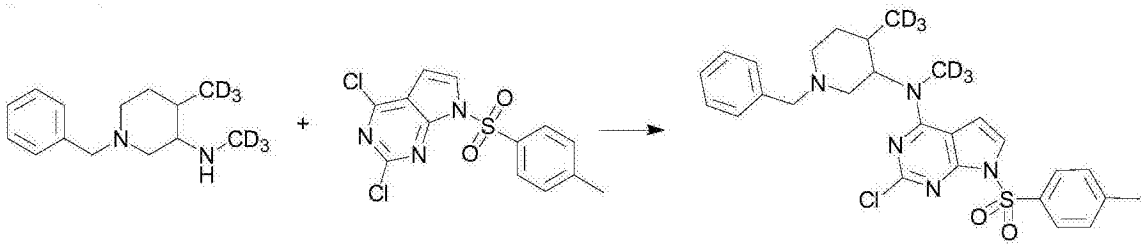
[0314] 1-苄基-4-d_3-甲基哌啶-3-酮:将(溴甲基)苯(2.23克,10.5毫摩尔)逐滴加入4-d_3-甲基哌啶-3-酮盐酸盐(1.2克,10.3毫摩尔,1.00当量)和三乙胺(2.1克,20.6毫摩尔)的四氢呋喃(30毫升)溶液中。所得混合物在环境温度下搅拌约16小时,然后在真空下蒸发溶剂。用乙酸乙酯进行标准萃取后处理之后,粗品残留物通过柱色谱纯化,得到固体的标题产物(1.7克;产率=80%)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ:7.21-7.39(m,5H),3.5(s,2H),3.23(d,J=13.8Hz,1H),2.94(d,J=9.6Hz,1H),2.79(d,J=13.8Hz,1H),2.45(t,J=11.4Hz,1H),2.29-2.39(m,1H),1.98-2.01(m,1H),1.59-1.71(m,341H)。LC-MS:m/z=207/225(M+H)$^+$。

[0315] 步骤6

[0316] 

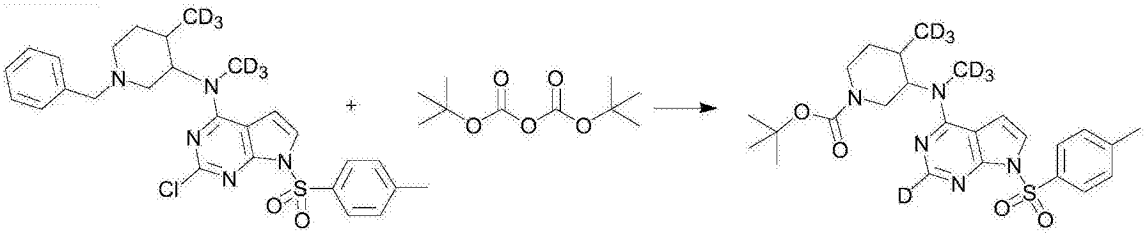
[0317] (1-苄基-4-d_3-甲基-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺:在约0℃,将甲醇钠(3.2克,38.2毫摩尔)加入d_3-甲基胺盐酸盐(1.4克,19.4毫摩尔)、1-苄基-4-d_3-甲基哌啶-3-酮(2克9.7毫摩尔)和四氢呋喃(60毫升)的悬浮液中。混合物在环境温度下搅拌约16小时,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(8.5克,40毫摩尔)。混合物在环境温度下搅拌约5小时,然后加入5%氢氧化钠(50毫升)。用乙酸乙酯进行标准萃取后处理之后,粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇),得到标题产物(2.2克;产率=50%)。LC-MS:m/z=225 $(M+H)^+$。

[0318] 步骤7

[0319] 

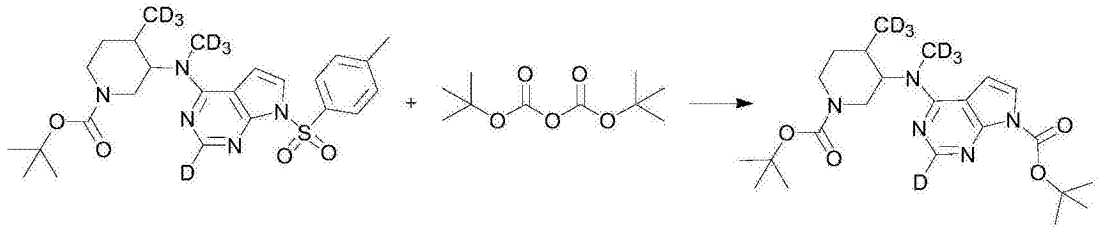
[0320] N-(1-苄基-4-d_3-甲基哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺:根据实施例2步骤3的过程,只是用(1-苄基-4-d_3-甲基-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺代替(1-苄基-4-甲基-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺。分离得到淡黄色固体的标题产物(1.4克;产率=90%)。LC-MS:m/z=530 $(M+H)^+$。

[0321] 步骤8

[0322] 

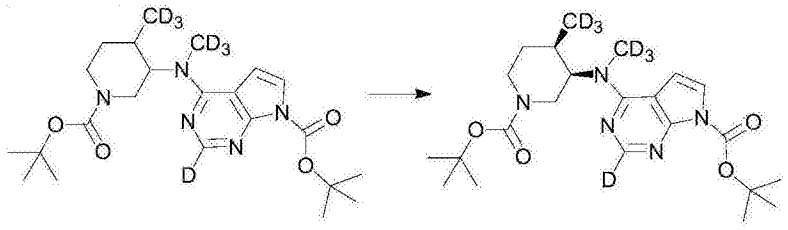
[0323] 4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯:根据实施例2步骤4的过程,只是用N-(1-苄基-4-d_3-甲基哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺代替N-(1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。分离得到固体的标题产物(270毫克,产率=70%)。LC-MS:m/z=507 $(M+H)^+$。

[0324] 步骤9

[0325] 

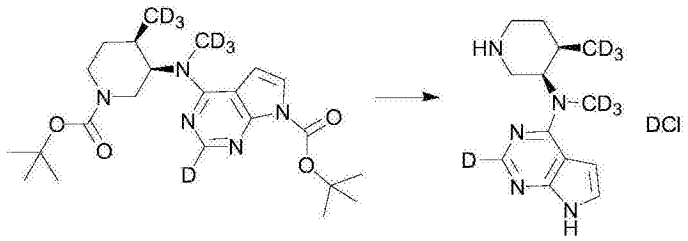
[0326] 4-((1-(叔丁氧基羰基)-4-d_3-甲基哌啶-3-基)-d_3-甲基)氨基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸叔丁酯:将4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(200毫克,0.4毫摩尔)和30%d_1-氢氧化钠(60毫升)的混合物在约100℃加热约16小时。混合物冷却至环境温度之后,加入二碳酸二叔丁酯(170毫克,0.8毫摩尔)和四氢呋喃(20毫升)。混合物在环境温度下搅拌约16小时,然后在真空下去除溶剂。用乙酸乙酯进行标准萃取后处理之后,所得粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油(1:5)),得到白色固体的标题产物。LC-MS:m/z=453 $(M+H)^+$。

[0327] 步骤10

[0328] 

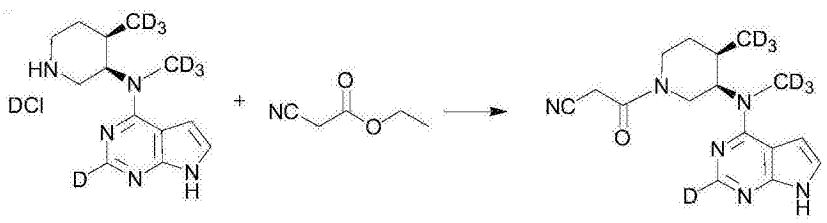
[0329] (3R,4R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)-4-d_3-甲基哌啶-3-基)(d_3-甲基)氨基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸叔丁酯:采用以下条件的手性制备型HPLC,通过手性拆分从4-((1-(叔丁氧基羰基)-4-d_3-甲基哌啶-3-基)(d_3-甲基)氨基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸叔丁酯(300毫克)分离对映异构体(3R,4R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)-4-d_3-甲基哌啶-3-基)(d_3-甲基)氨基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸叔丁酯:柱:Chiralpak IA(Waters 2767-1),0.46x 25cm;流动相:己烷:异丙醇(90:10);检测器:UV 254nm。所需对映异构体的保留时间:6.08分钟,不需要的对映异构体的保留时间:10.16分钟。ee%>99.8%。得到白色固体的标题产物(0.1克;产率=35%)。LC-MS:m/z=353 $(M+H)^+$。

[0330] 步骤11

[0331] 

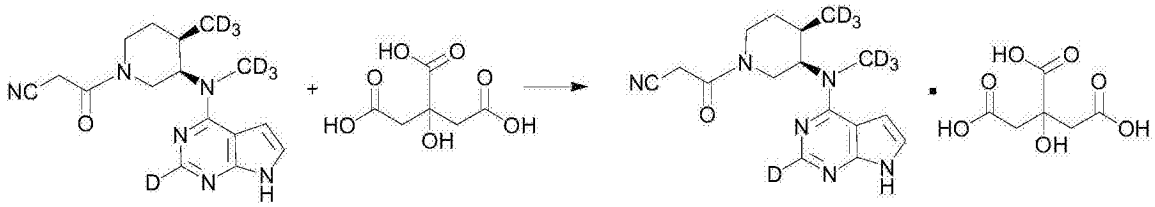
[0332] N-d_3-甲基-N-((3R,4R)-4-d_3-甲基哌啶-3-基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺氘化盐酸盐:根据实施例2步骤7的过程,只是用(3R,4R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)-4-d_3-甲基哌啶-3-基)(d_3-甲基)氨基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸叔丁酯代替3-((3R,4R)-4-甲基-3-[d_3-甲基-(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶)-1-羧酸叔丁酯。分离得到粗品残留物形式的标题产物,无需进一步纯化即可用于下一步骤。LC-MS:m/z=253 $(M+H)^+$。

[0333] 步骤12

[0334] 

[0335] 3-((3R,4R)-4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈(CP-690550-d_7):根据实施例1步骤11的过程,只是用N-d_3-甲基-N-((3R,4R)-4-d_3-甲基哌啶-3-基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺氘化盐酸盐代替N-甲基-N-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。分离得到淡黄色固体的标题产物(40毫克;产率=56%)。LC-MS:m/z=320 $(M+H)^+$。

[0336] 步骤13

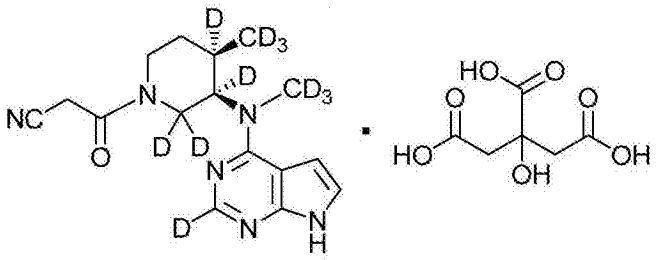
[0337] 

[0338] 3-((3R,4R)-4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈单柠檬酸盐(CP-690550-d_7柠檬酸盐):根据实施例1步骤12的过程,只是用3-((3R,4R)-4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈代替3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈。得到灰白色固体的标题产物(23毫克;产率=41%)。^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ:7.36(s,1H),6.89(s,1H),4.95-5.15(m,1H),3.85-4.08(m,4H),3.48-3.75(m,2H),2.94(Ab_q,J=15.6Hz,2H),2.81(Ab_q,J=15.9Hz,2H),2.48-2.61(m,1H),1.89-2.05(m,1H),1.69-1.88(m,1H)。LC-MS:m/z=320 $(MH-C_6H_8O_7)^+$。

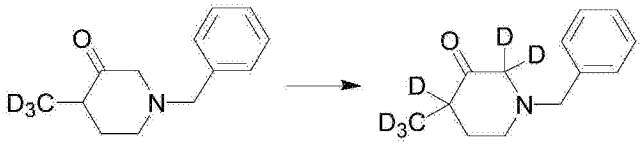
[0339] 实施例4

[0340] 3-((3R,4R)-4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4-d_4-哌啶-1-基)-3-氧代-丙烷腈单柠檬酸盐

[0341] (CP-690550-d_{11}柠檬酸盐)

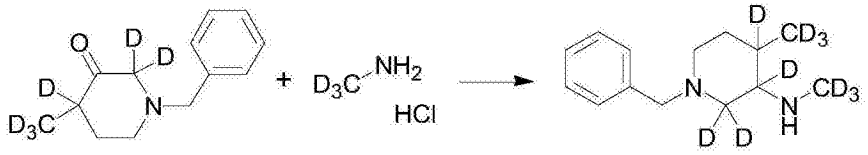
[0342] 

[0343] 步骤1

[0344] 

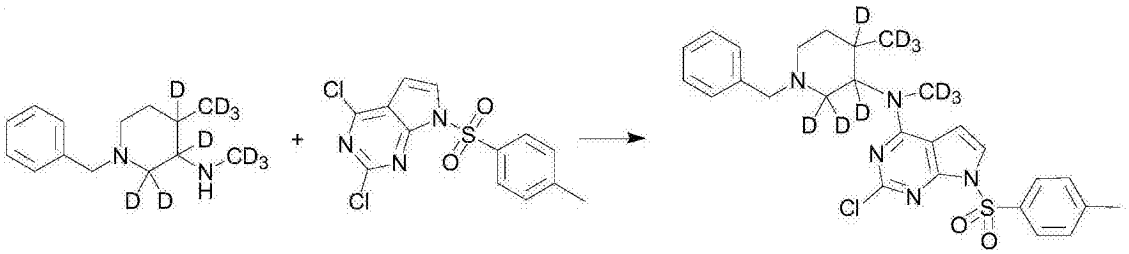
[0345] 1-苄基-4-d_3-甲基-(2,2',4-d_3)-哌啶-3-酮:将1-苄基-4-d_3-甲基哌啶-3-酮6(2.5克,12.1毫摩尔)在2N氘化盐酸的重水(60毫升)中的混合物在约80℃加热约16小时。混合物冷却至环境温度后,加入2N d_1-氢氧化钠的重水(80毫升)。用乙酸乙酯进行标准萃取后处理,得到粗品残留物,无需进一步纯化即可用于下一步骤。LC-MS:m/z=210/228 $(M+H)^+$。

[0346] 步骤2

[0347] 

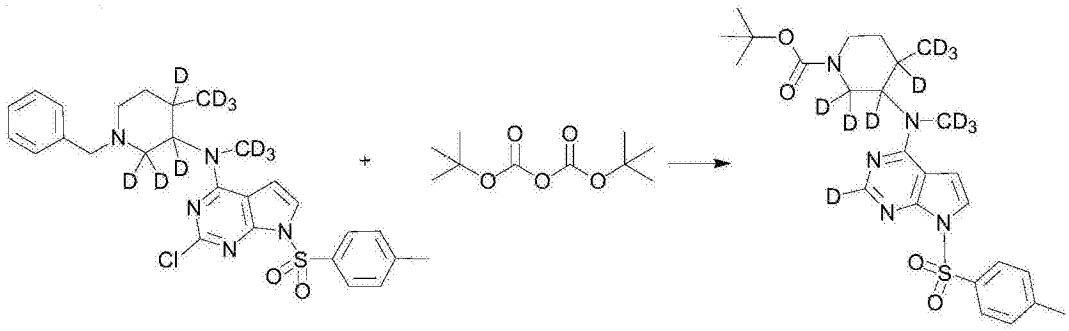
[0348] (1-苄基-4-d_3-甲基-2,2',3,4-d_4-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺:根据实施例3步骤6的过程,只是用1-苄基-4-d_3-甲基-(2,2',4-d_3)-哌啶-3-酮代替1-苄基-4-d_3-甲基-哌啶-3-酮。分离得到固体的标题产物(3.9克;产率=90%)。LC-MS:m/z=229 $(M+H)^+$。

[0349] 步骤3

[0350] 

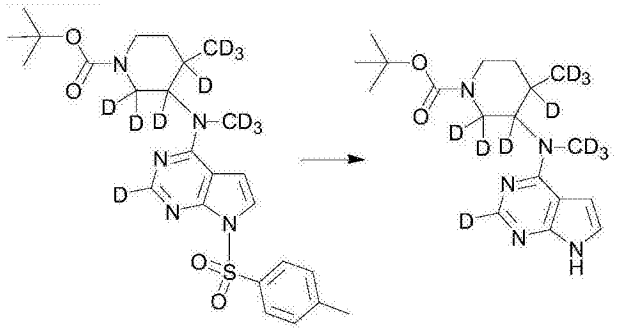
[0351] N-(1-苄基-4-d_3-甲基-2,2',3,4-d_4-哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺:根据实施例2步骤3的过程,只是用(1-苄基-4-d_3-甲基-2,2',3,4-d_4-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺代替(1-苄基-4-甲基-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺。分离得到淡黄色固体的标题产物(1.4克;产率=90%)。LC-MS:m/z=534 $(M+H)^+$。

[0352] 步骤4

[0353] 

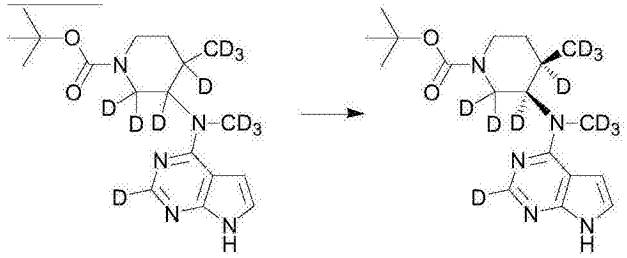
[0354] 4-d_3-甲基-3-((d_3-甲基(2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4-d_4-哌啶-1-羧酸叔丁酯:根据实施例2步骤4的过程,只是用N-(1-苄基-4-d_3-甲基-2,2',3,4-d_4-哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺代替N-(1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。分离得到固体的标题产物(270毫克;产率=70%)。LC-MS:m/z=411/511 $(M+H)^+$。

[0355] 步骤5

[0356] 

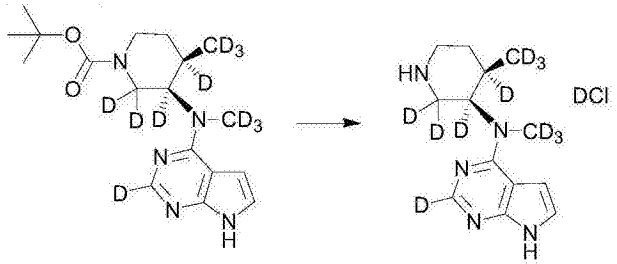
[0357] 4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4-d_4-哌啶-1-羧基-羧酸叔丁酯:根据实施例2步骤5的过程,只是用4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4-d_4-哌啶-1-羧酸叔丁酯代替4-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。分离得到泡沫状固体的标题产物(130毫克;产率=90%)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ:10.41-10.73(brs,1H),7.07(d,J=3.6Hz,1H),6.57(d,J=2.4Hz,1H),3.38-3.71(brs,2H),1.76-1.91(m,1H),1.58-1.65(m,1H),1.47(s,9H)。LC-MS:m/z=257/357(M+H)$^+$。

[0358] 步骤6

[0359] 

[0360] (3R,4R)-4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2,3,4-d_4-哌啶-1-羧酸叔丁酯:采用以下条件的手性制备型HPLC,通过手性拆分从4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4-d_4-哌啶-1-羧酸叔丁酯分离对映异构体(3R,4R)-4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2,3,4-d_4-哌啶-1-羧酸叔丁酯:柱:Chiralpak IC2x 25cm(Waters 2767-1),5um Chiral-P(IC)001IC00CJ-LD016;流动相:己烷:异丙醇(85:15);检测器:UV 254nm。所需对映异构体的保留时间:12.01分钟,不需要的对映异构体的保留时间:15.10分钟。ee%>99.8%。得到黄色固体的标题产物(0.1克;产率=35%)。LC-MS:m/z=490(M+H)$^+$。

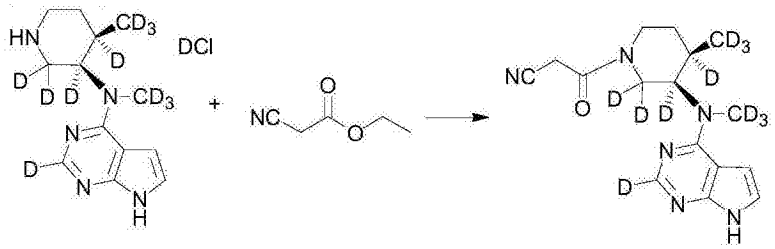
[0361] 步骤7

[0362] 

[0363] N-d_3-甲基-N-((3R,4R)-4-d_3-甲基-2,2',3,4-d_4-哌啶-3-基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺氘化盐酸盐:根据实施例2步骤7的过程,只是用(3R,4R)-4-d_3-甲基-3-

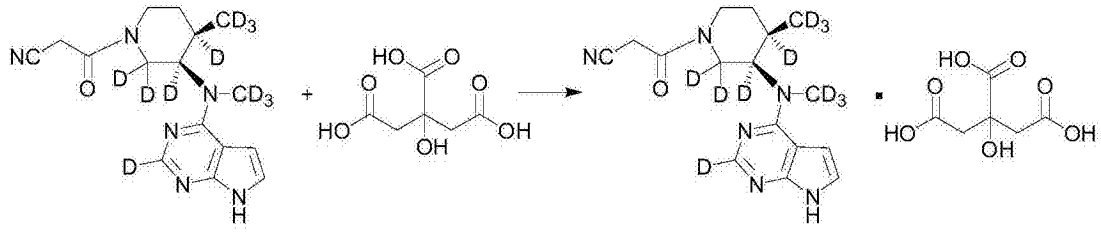
(d3-甲基(2-d1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2,3,4-d4-哌啶-1-羧酸叔丁酯代替3-((3R,4R)-4-甲基-3-[d3-甲基-(2-d1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶)-1-羧酸叔丁酯。分离得到标题产物,无需进一步纯化即可用于下一步骤。LC-MS:m/z=257(M+H)+。

[0364] 步骤8

[0365] 

[0366] 3-((3R,4R)-4-d3-甲基-3-(d3-甲基(2-d1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2,3,4-d4-哌啶-1-基)-3-氧代丙烷-腈(CP-690550-d11):根据实施例1步骤11的过程,只是用N-d3-甲基-N-((3R,4R)-4-d3-甲基-2,2',3,4-d4-哌啶-3-基)-2-d1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺氘化盐酸盐代替N-甲基-N-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。分离得到淡黄色固体的标题产物(50毫克;产率=63%)。LC-MS:m/z=324(M+H)+。

[0367] 步骤9

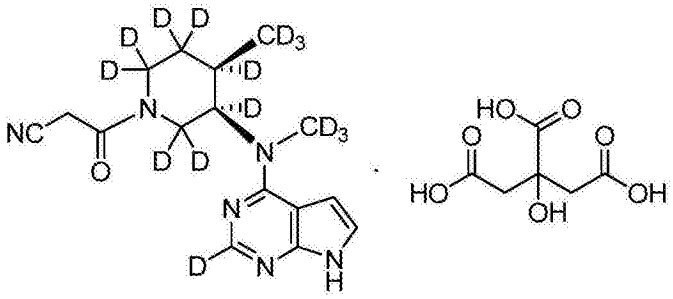
[0368] 

[0369] 3-((3R,4R)-4-d3-甲基-3-(d3-甲基(2-d1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基))-2,2,3,4-d4-哌啶-1-基)-3-氧代丙烷-腈单柠檬酸盐((CP-690550-d11柠檬酸盐):根据实施例1步骤12的过程,只是用3-((3R,4R)-4-d3-甲基-3-(d3-甲基(2-d1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2,3,4-d4-哌啶-1-基)-3-氧代丙烷-腈代替3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈。分离得到灰白色固体的标题产物(50毫克;产率=80%)。1H NMR(300MHz,CD3OD)δ:7.36(s,1H),6.89(s,1H),3.91-4.08(m,2H),3.48-3.75(m,2H),2.94(Abq,J=15.6Hz,2H),2.81(Abq,J=15.9Hz,2H),1.89-2.05(m,1H),1.69-1.88(m,1H)。LC-MS:m/z=324(MH-C6H8O7)+。

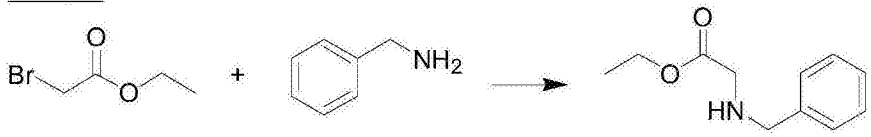
[0370] 实施例5

[0371] 3-((3R,4R)-4-d3-甲基-3-(d3-甲基(2-d1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4,5,5',6,6'-d8-哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈单柠檬酸盐

[0372] (CP-690550-d15柠檬酸盐)

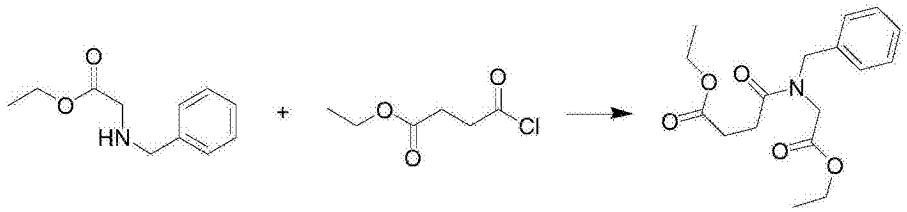
[0373] 

[0374] 步骤1

[0375] 

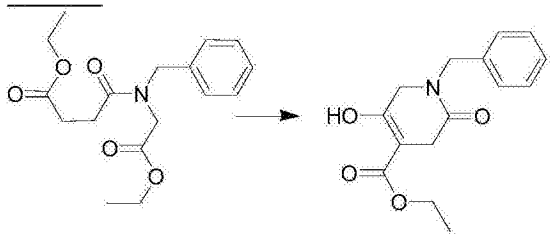
[0376] 2-(苄基氨基)乙酸乙酯:将二异丙基乙基胺(155克,1.2摩尔)和苄胺(96克,0.9摩尔)的溶液逐滴加入溴乙酸乙酯(100克,0.6摩尔)的二噁烷(1000毫升)溶液中。所得悬浮液在约90℃加热约5小时,然后冷却至环境温度。用乙酸乙酯进行标准萃取后处理后得到黄色油的标题产物(90克;产率=80%)。LC-MS:m/z=194(M+H)$^+$。

[0377] 步骤2

[0378] 

[0379] 4-(苄基(2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基)-4-氧代丁酸乙酯:将碳酸钾(110.4克,0.97摩尔)一次性加入2-(苄基氨基)乙酸乙酯(78克,0.4摩尔)的四氢呋喃(500毫升)和水(200毫升)的溶液中。然后在1小时的时间内将4-氯-4-氧代丁酸乙酯(72.7克,0.485摩尔)的无水四氢呋喃(200毫升)溶液逐滴加入混合物中。混合物过滤,滤液用乙酸乙酯洗涤。蒸发去除溶剂之后,用乙酸乙酯(100毫升)进行标准萃取后处理,得到黄色油的标题产物(110克;产率=80%)。LC-MS:m/z=322(M+H)$^+$。

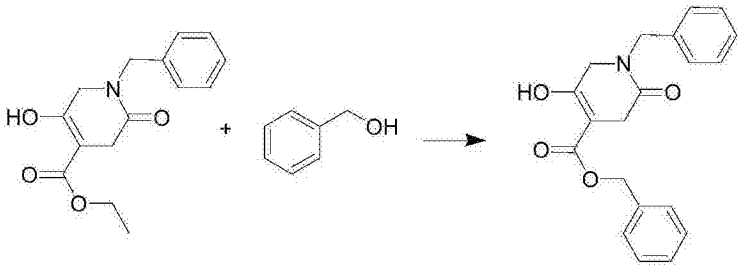
[0380] 步骤3

[0381] 

[0382] 1-苄基-5-羟基-2-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-羧酸乙酯:4-(苄基(2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基)-4-氧代丁酸乙酯(123.2克,0.4摩尔)在乙醇(37克,0.8摩尔)和二噁烷(200毫升)中的制剂逐滴加入钠(18.4克,0.8摩尔)的二噁烷(500毫升)悬浮液中。所得混合物回流加热直至钠金属不可见。混合物冷却至环境温度后,加入乙酸(48克,0.8摩尔)。用乙酸乙酯进行标准萃取后处理得到粗产物,粗产物用醚/丙酮重结晶得到黄色固体的标题产物(40克;产率=40%)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ:11.81(s,1H),7.19-7.41(m,5H),4.65(s,

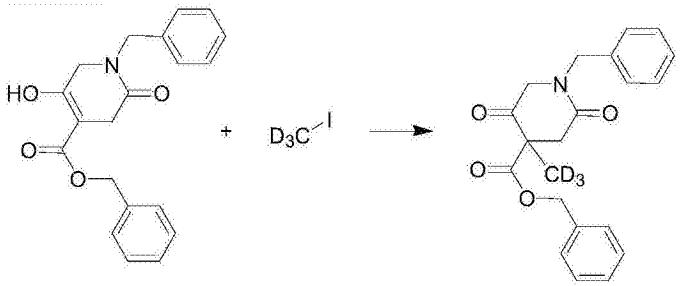
2H),4.25(q,J=7.2Hz,2H),3.91(t,J=3Hz,2H),3.27(t,J=3Hz,2H),1.32(t,J=7.2Hz,3H)。LC-MS:m/z=276(M+H)$^+$。

[0383] 步骤4

[0384] 

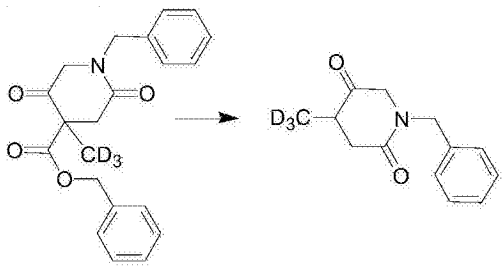
[0385] 1-苄基-5-羟基-2-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-羧酸苄基酯:将1-苄基-5-羟基-2-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-羧酸酯4(14克,50.9毫摩尔)的苯甲醇(27.5克,255毫摩尔)溶液在约170℃加热约16小时。真空下去除溶剂,所得残留物用醚重结晶,得到黄色固体的标题产物(14克;产率=85%)。LC-MS:m/z=338(M+H)$^+$。

[0386] 步骤5

[0387] 

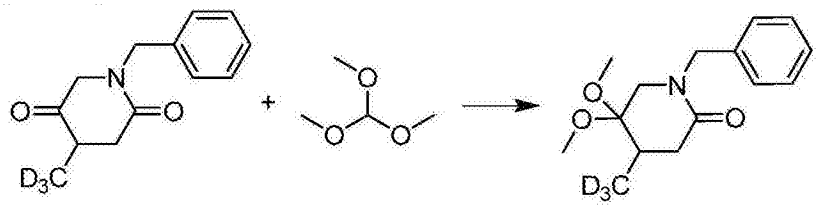
[0388] 1-苄基-4-三氘化甲基-2,5-二氧代哌啶-4-羧酸酯:将1-苄基-5-羟基-2-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-羧酸苄基酯5(13.5克,40毫摩尔),d_3-碘代甲烷(8.7克,60毫摩尔),碳酸钾(16.6克,120毫摩尔)和丙酮(60毫升)回流加热约3小时。混合物过滤,所得滤液在真空下浓缩。用乙酸乙酯进行标准萃取后处理得到粗品残留物,该粗品残留物用醚/丙酮重结晶后得到淡黄色固体的标题产物(11.3克;产率=80%)。LC-MS:m/z=355(M+H)$^+$。

[0389] 步骤6

[0390] 

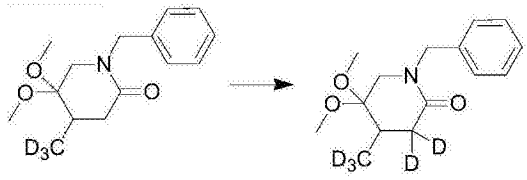
[0391] 1-苄基-4-d_3-甲基哌啶-2,5-二酮:将氢气引入1-苄基-4-d_3-甲基-2,5-二氧代哌啶-4-羧酸酯(12.5克,35.3毫摩尔),10%钯/碳(2克)和乙酸乙酯(100毫升)的悬浮液中。混合物在约50℃加热约16小时。混合物过滤硅藻土垫,滤液用乙酸乙酯洗涤。滤液回流加热约3小时,然后在真空下蒸发去除溶剂。所得残留物通过硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯),得到标题产物(7克;产率=90%)。LC-MS:m/z=221(M+H)$^+$。

[0392] 步骤7

[0393] 

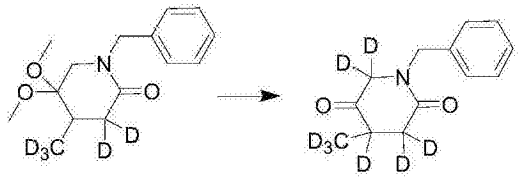
[0394] 1-苄基-5,5-二甲氧基-4-d_3-甲基哌啶-2-酮:将原甲酸甲酯(10毫升)和4-甲基苯磺酸(0.5克)的甲醇(20毫升)溶液逐滴加入1-苄基-4-三氘甲基哌啶-2,5-二酮(7克,31.8毫摩尔)的甲醇(50毫升)溶液中。所得混合物回流加热约16小时,然后冷却至环境温度。加入三乙胺(2毫升)之后,用乙酸乙酯进行标准萃取后处理,得到粗品残留物,该粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化,得到黄色油的标题产物(7.8克;产率=90%)。LC-MS:m/z=267 $(M+H)^+$。

[0395] 步骤8

[0396] 

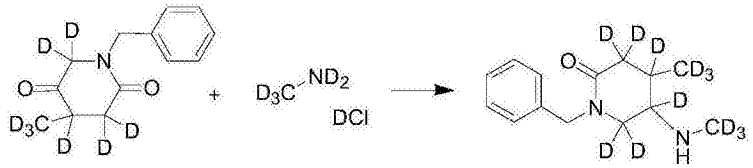
[0397] 1-苄基-5,5-二甲氧基-4-d_3-甲基-3,3-d_2-哌啶-2-酮:将1-苄基-5,5-二甲氧基-4-d_3-甲基哌啶-2-酮(4克,15毫摩尔),d_4-甲醇(10毫升)和30%d_1-氢氧化钠(50毫升)的混合物在约50℃加热直到经LC-MS测定反应完全。使该混合物冷却至环境温度后加入重水(25毫升)。用乙酸乙酯进行标准萃取后处理,得到黄色油的标题产物(3.3克;产率=80%)。LC-MS:m/z=269 $(M+H)^+$。

[0398] 步骤9

[0399] 

[0400] 1-苄基-4-d_3-甲基-3,3',4,6,6',-d_5-哌啶-2,5-二酮:将1-苄基-5,5-二甲氧基-4-d_3-甲基-3,3-d_2-哌啶-2-酮(8克,29.8毫摩尔)的1N氘化盐酸(在重水中)(200毫升)混合液在约80℃加热约16小时。使该混合物冷却至环境温度,然后加入2N d_1-氢氧化钠(在重水中)(110毫升)。混合物用乙酸乙酯萃取,干燥,真空蒸发。所得残留物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题产物(4.7克;产率=60%)。LC-MS:m/z=226/244 $(M+H)^+$。

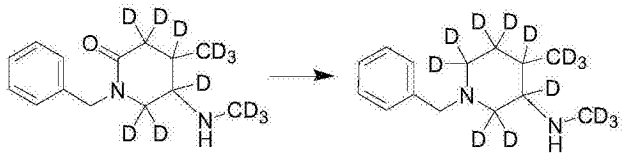
[0401] 步骤10

[0402] 

[0403] 1-苄基-4-d_3-甲基-5-(d_3-甲基氨基)-3,3',4,5,6,6'-d_6-哌啶-2-酮:在约0℃,将d_3-甲醇钠(0.9克,16毫摩尔)加入d_5-甲基胺氘化盐酸(1.2克,16毫摩尔)的四氢呋喃(10毫升)悬浮液中。30分钟后,用注射器将d_4-乙酸(1.1克,16毫摩尔)注入混合物中。所得混合物

在环境温度下搅拌约30分钟。用氮气代替气氛之后，逐滴加入1-苄基-4-d_3-甲基-3,3',4,6,6',-d_5-哌啶-2,5-二酮(3克，13.3毫摩尔)的四氢呋喃(20毫升)溶液。混合物搅拌约16小时后加入三乙酰氧基硼氘化钠(7.4克，32毫摩尔)。混合物在环境温度下搅拌约5小时，然后加入5%d_1-氢氧化钠(50毫升)。用乙酸乙酯进行标准萃取后处理之后，粗品残留物通过硅胶柱色谱纯化，得到标题产物(1.2克；产率＝37%)。LC-MS:m/z＝245$(M+H)^+$。

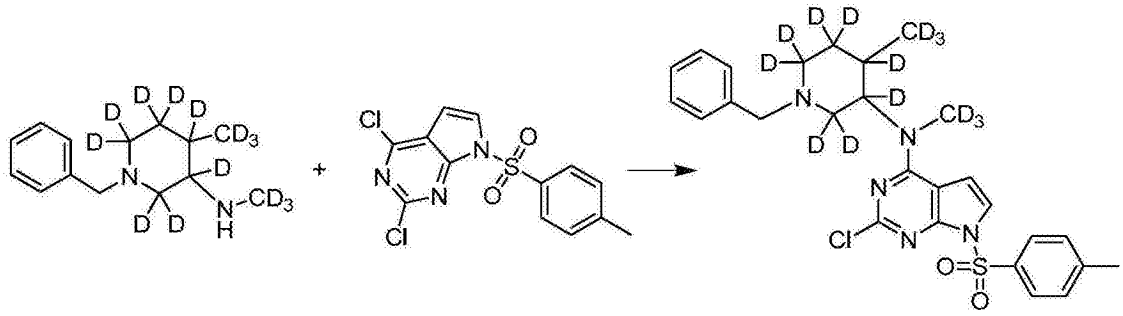
[0404] 步骤11

[0405] 

[0406] (1-苄基-4-d_3-甲基-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺:

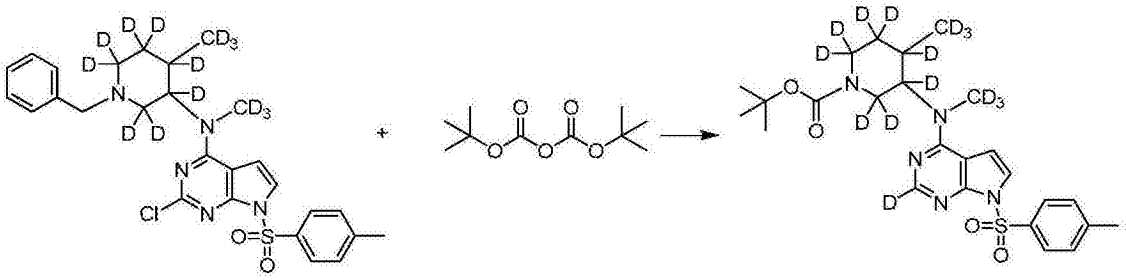
[0407] 将1-苄基-4-d_3-甲基-5-(d_3-甲基氨基)-3,3',4,5,6,6'-d_6-哌啶-2-酮(1.0克，4.1毫摩尔)的四氢呋喃(5毫升)逐滴加入氘化铝锂(860毫克，20.5毫摩尔)的四氢呋喃(20毫升)悬浮液中。混合物在环境温度下搅拌约1小时。混合物冷却至约-10℃之后，将混合物倒入含冰的10%氢氧化钠(5毫升)中。过滤后，真空下浓缩滤出液，用乙酸乙酯萃取。将有机相合并，用盐水洗涤，干燥，真空蒸发，得到黄色固体的标题产物(1.0克；产率＝85%)。LC-MS:m/z＝233$(M+H)^+$。

[0408] 步骤12

[0409] 

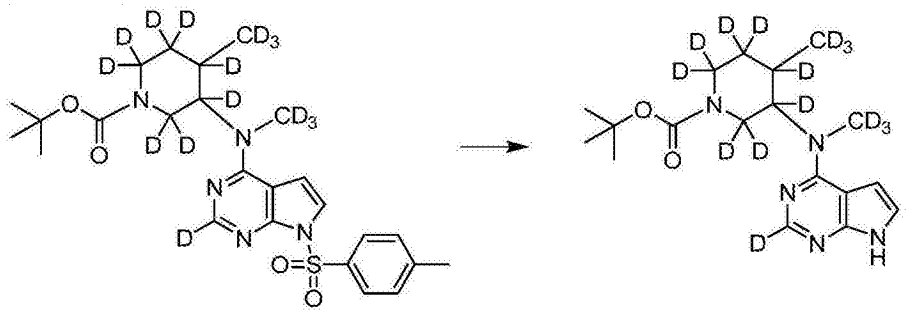
[0410] N-(1-苄基-4-d_3-甲基-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺:根据实施例2步骤3的过程，只是用(1-苄基-4-d_3-甲基-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺代替(1-苄基-4-甲基-哌啶-3-基)-d_3-甲基-胺。分离得到淡黄色固体的标题产物(1.4克，产率＝90%)。LC-MS:m/z＝538$(M+H)^+$。

[0411] 步骤13

[0412] 

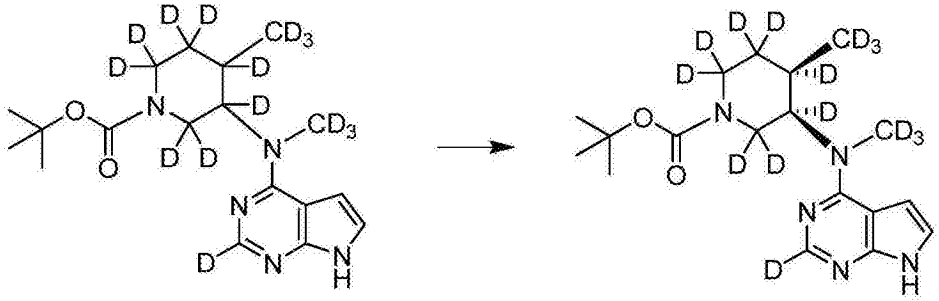
[0413] 3-((2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(d_3-甲基)氨基)-4-d_3-甲基-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-1-羧酸叔丁酯:根据实施例2步骤4的过程,只是用N-(1-苄基-4-d_3-甲基-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺代替N-(1-苄基-4-甲基哌啶-3-基)-2-氯-N-d_3-甲基-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。分离得到固体的标题产物。LC-MS:m/z=515 $(M+H)^+$。

[0414] 步骤14

[0415] 

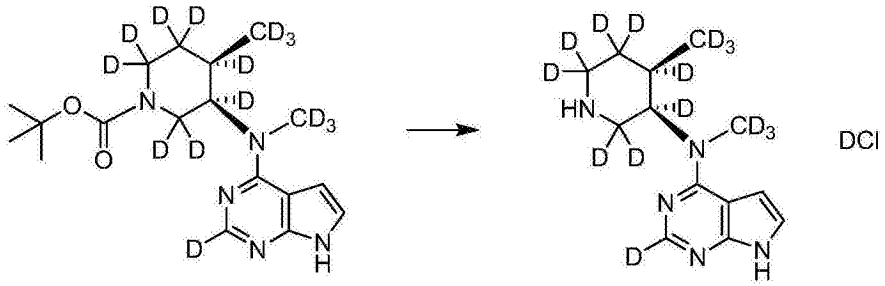
[0416] 4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-1-羧酸叔丁酯:根据实施例2步骤5的过程,只是用3-((2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(d_3-甲基)氨基)-4-d_3-甲基-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-1-羧酸叔丁酯代替4-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。分离得到泡沫状固体的标题产物(130毫克;产率=90%)。LC-MS:m/z=361 $(M+H)^+$。

[0417] 步骤15

[0418] 

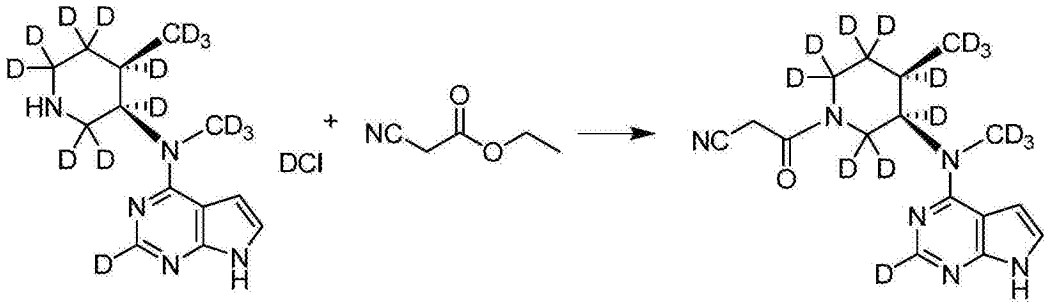
[0419] (3R,4R)-3-((2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(d_3-甲基)氨基)-4-d_3-甲基-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-1-羧酸叔丁酯:采用以下条件的手性制备型HPLC,通过手性拆分从4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-1-羧酸叔丁酯分离对映异构体:柱:Chiralpak IC2x 25cm (Waters 2767-1),5um Chiral-P(IC)001IC00CJ-LD016;流动相:己烷:异丙醇(85:15);检测器:UV 254nm。所需对映异构体的保留时间:12.13分钟,不需要的对映异构体的保留时间:15.15分钟。ee%>99.8%。分离得到黄色固体的标题产物(0.1克;产率=35%)。LC-MS:m/z=361 $(M+H)^+$。

[0420] 步骤16

[0421] 

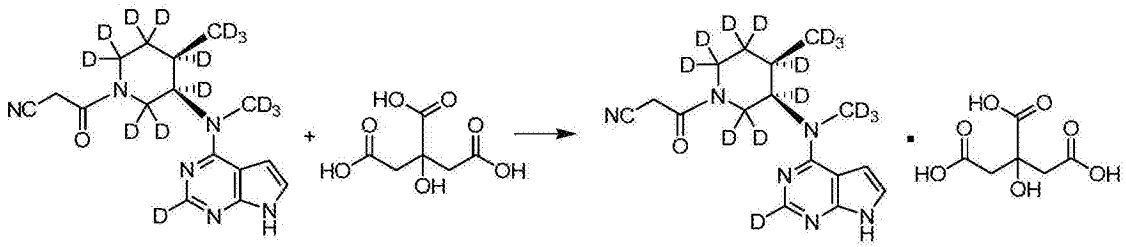
[0422] N-d_3-甲基-N-((3R,4R)-4-d_3-甲基2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-3-基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺氘化盐酸盐:根据实施例2步骤7的过程,只是用(3R,4R)-3-((2-d_1-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)(d_3-甲基)氨基)-4-d_3-甲基-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-1-羧酸叔丁酯代替3-((3R,4R)-4-甲基-3-[d_3-甲基-(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶)-1-羧酸叔丁酯。分离得到粗品残留物的标题产物,无需进一步纯化即可用于下一步骤。LC-MS:m/z=261 $(M+H)^+$。

[0423] 步骤17

[0424] 

[0425] 3-((3R,4R)-4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈(CP-690550-d_{15}):根据实施例1步骤11的过程,只是用N-d_3-甲基-N-((3R,4R)-4-d_3-甲基-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-3-基)-2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺氘化盐酸盐代替N-甲基-N-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。分离得到淡黄色固体的标题产物(50毫克;产率=63%)。LC-MS:m/z=328 $(M+H)^+$。

[0426] 步骤18

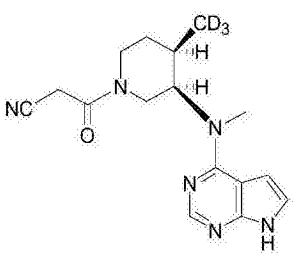
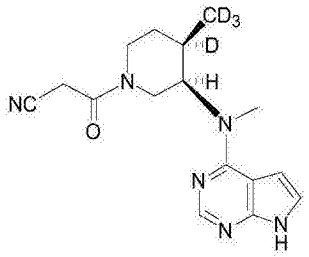
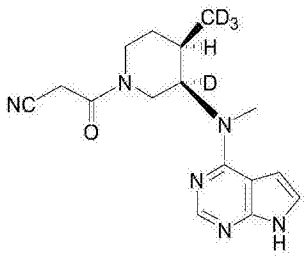
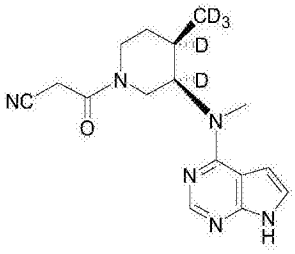
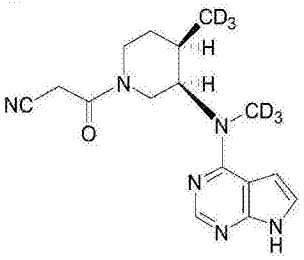
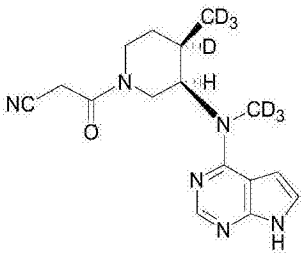
[0427] 

[0428] 3-((3R,4R)-4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈单柠檬酸盐(CP-690550-d_{15}柠檬酸盐):根据实施例1步骤12的过程,只是用3-((3R,4R)-4-d_3-甲基-3-(d_3-甲基(2-d_1-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2,2',3,4,5,5',6,6'-d_8-哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈代替3-((3R,4R)-4-甲基-3-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷

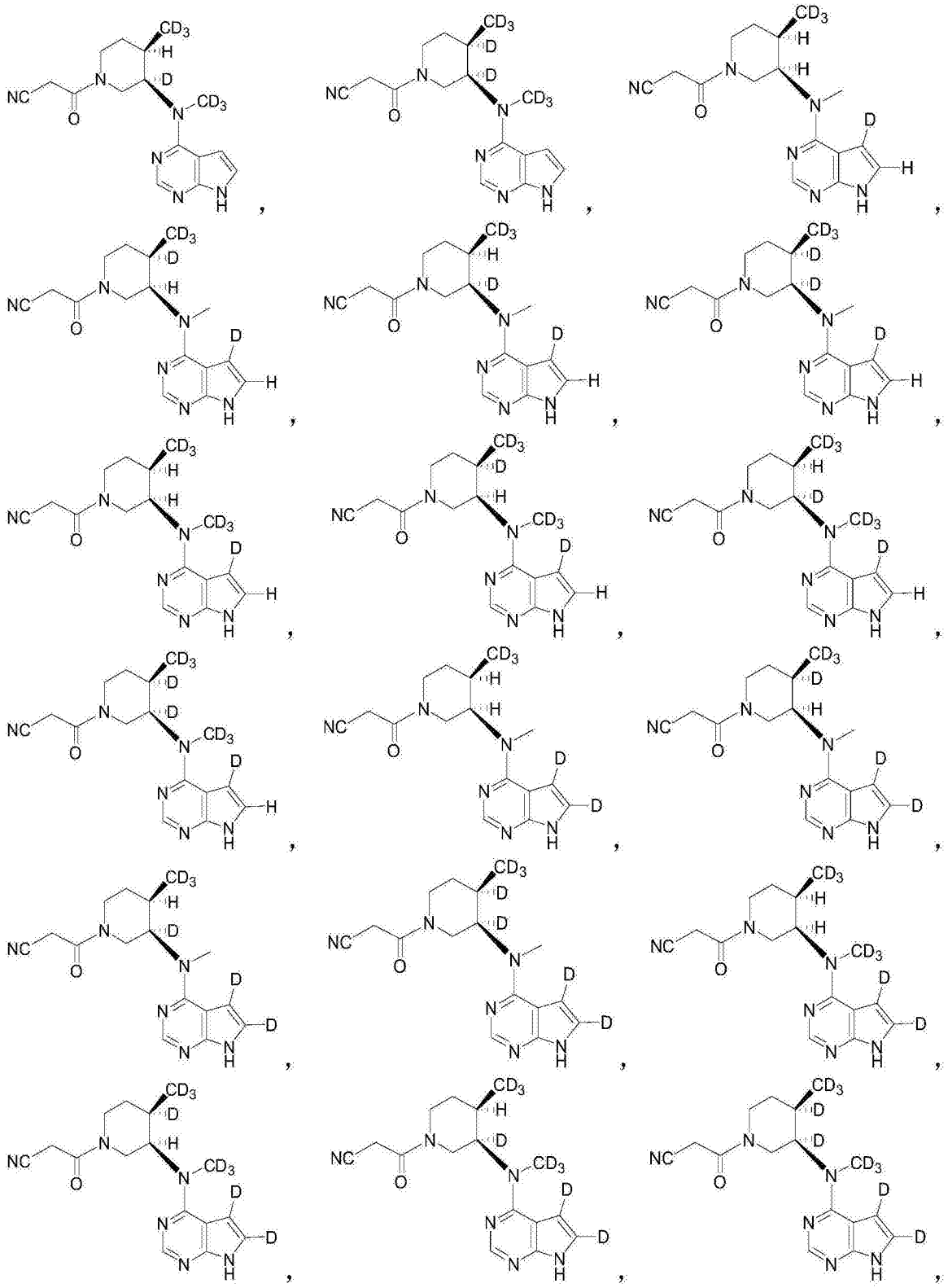
腈。分离得到白色固体的标题产物(54毫克;产率=90%)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ:7.35(s,1H),6.89(d,J=2.7Hz,1H),3.91-4.08(m,2H),2.94(Ab_q,J=15.6Hz,2H),2.81(Ab_q,J=15.9Hz,2H)。LC-MS:m/z=328$(MH-C_6H_8O_7)^+$。

[0429] 一般地采用上述方法制备下面的化合物。预计这些化合物将具有类似于上述实施例所述化合物的活性。

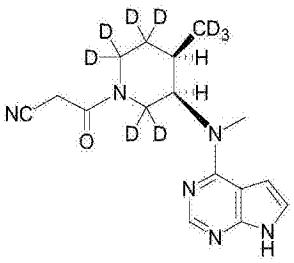
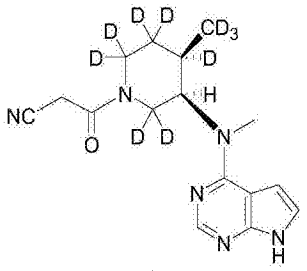
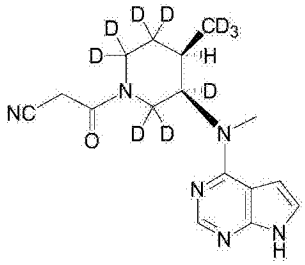
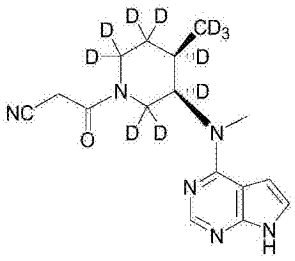
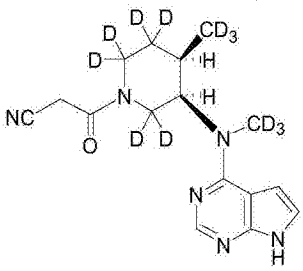
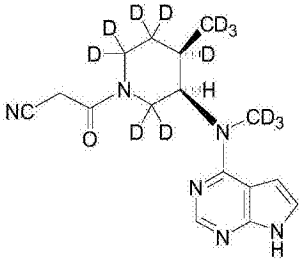
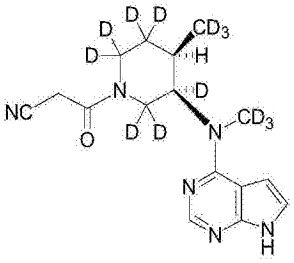
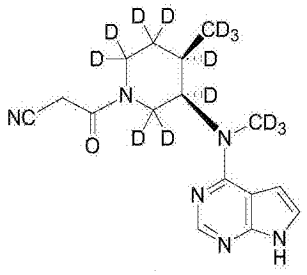
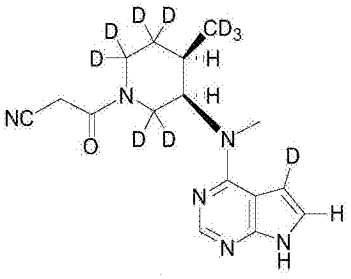
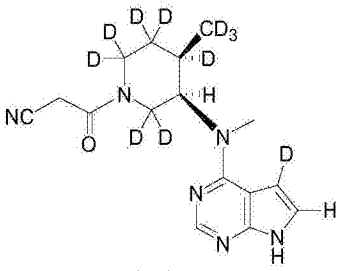
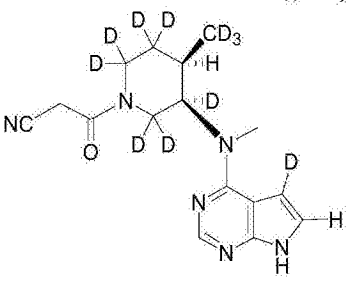
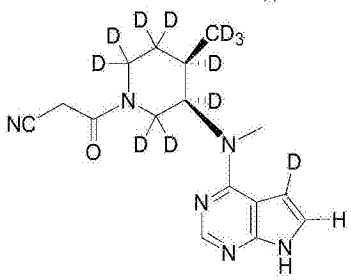
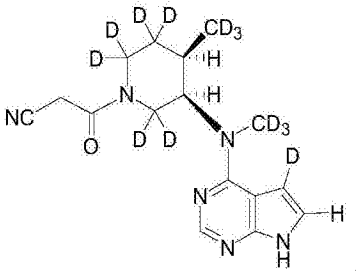
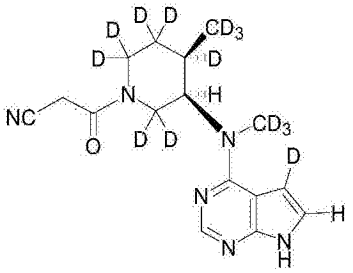
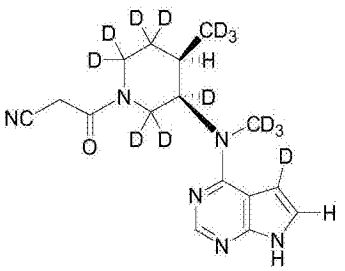
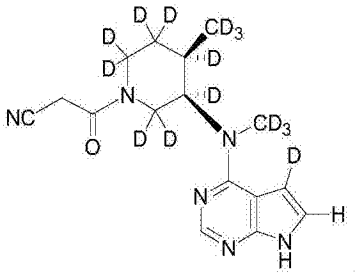
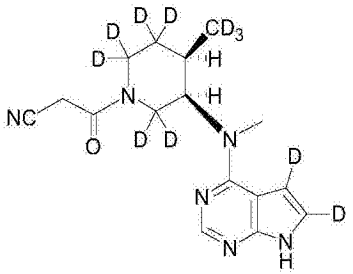
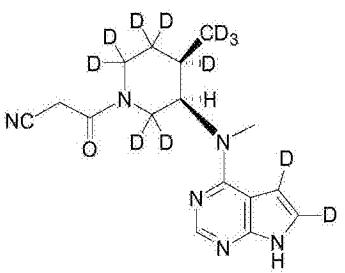
[0430]

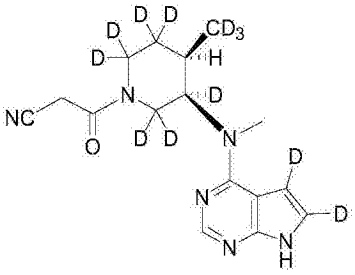
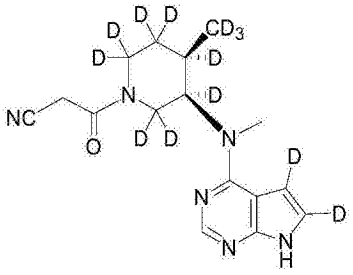
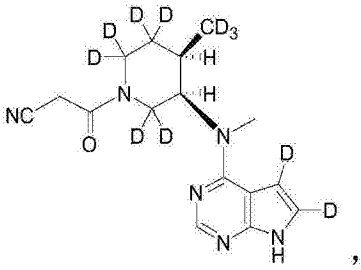
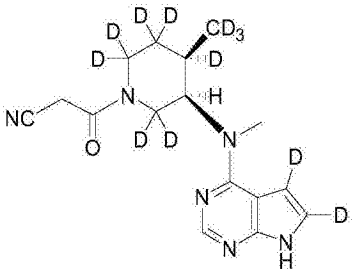
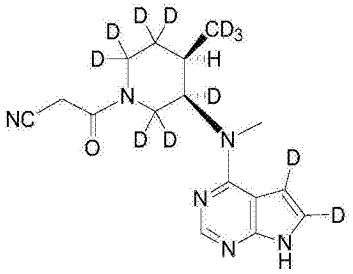
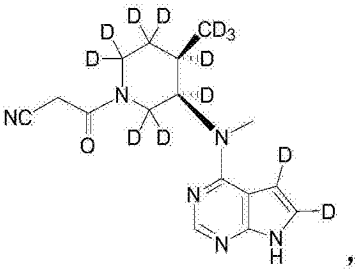
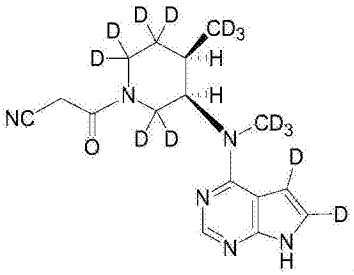
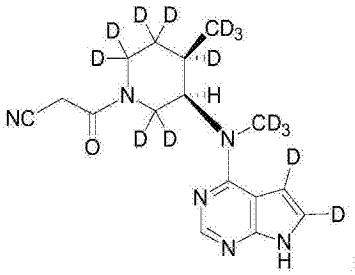
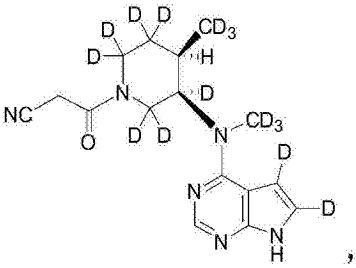
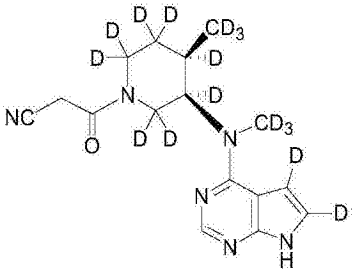
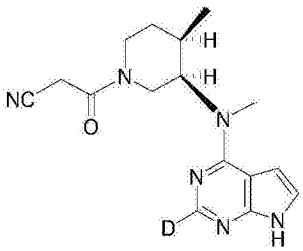
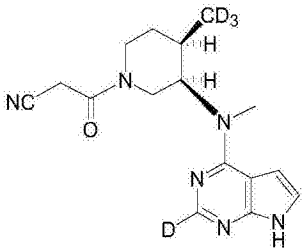
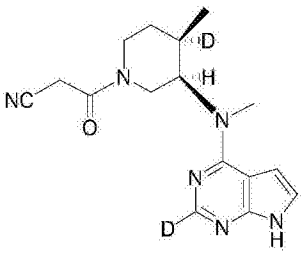
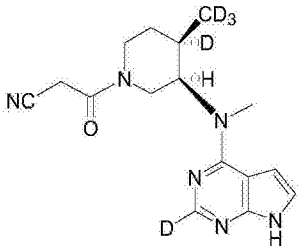
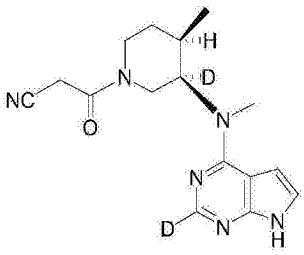
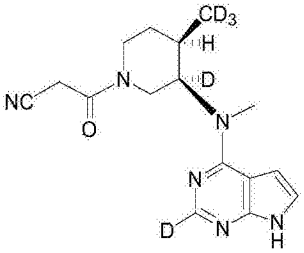
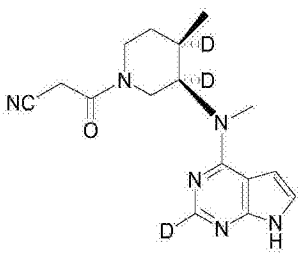
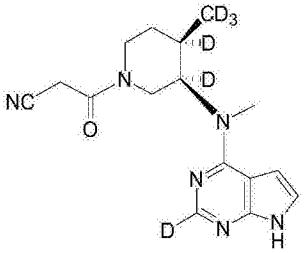
[0431]



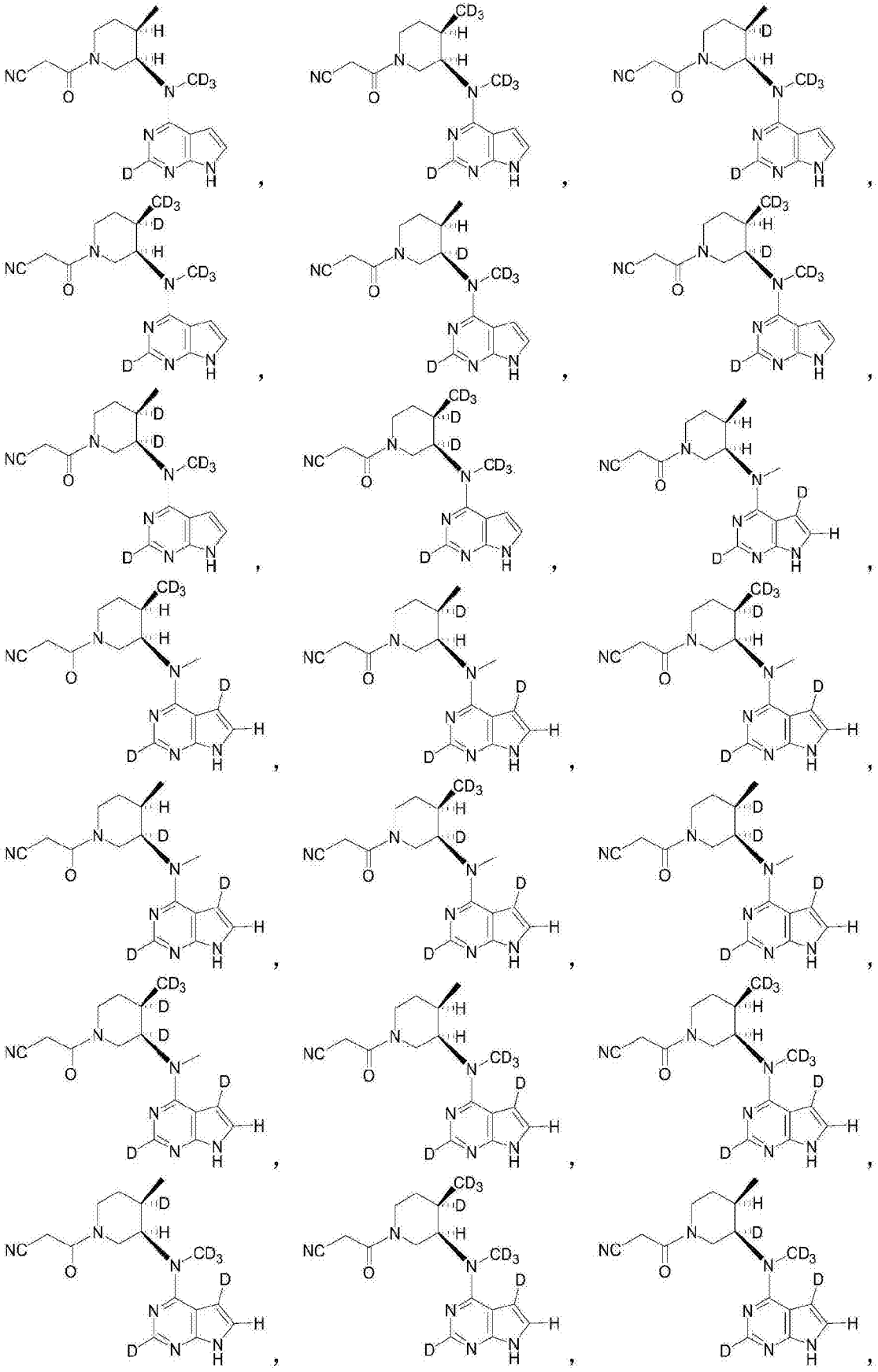
[0432]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

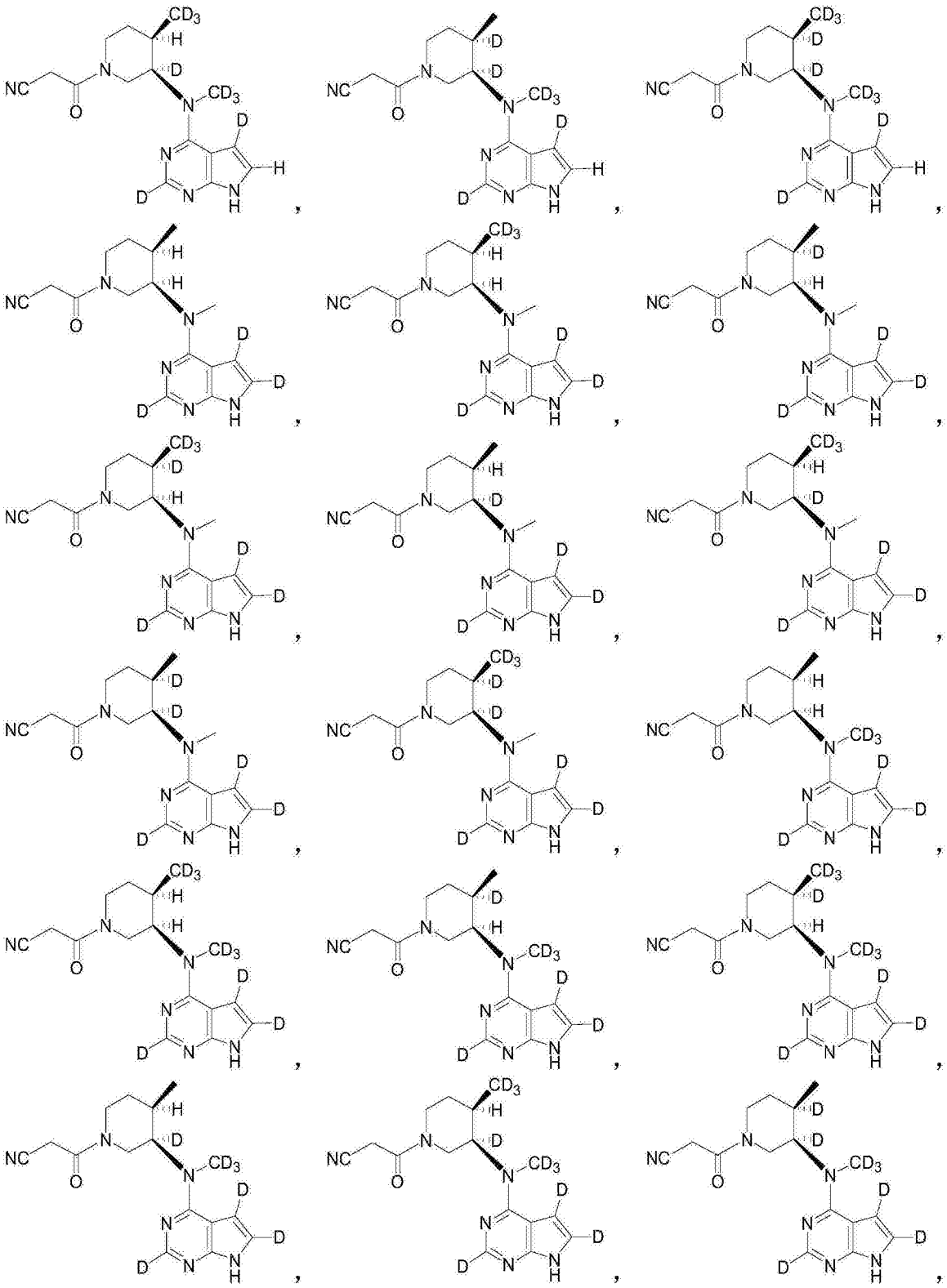
[0433]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

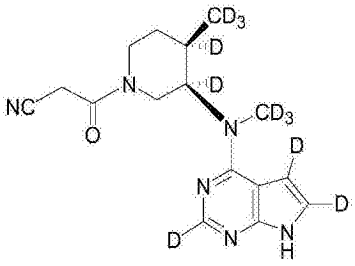
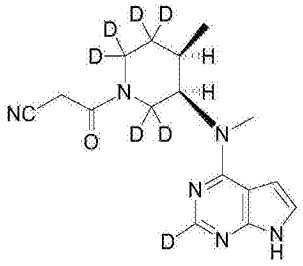
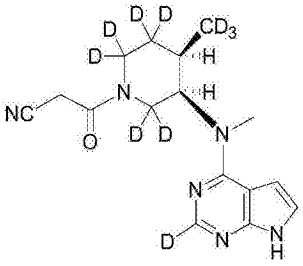
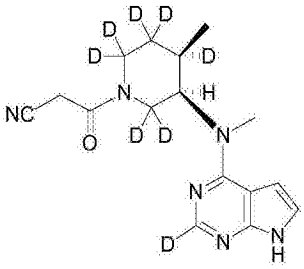
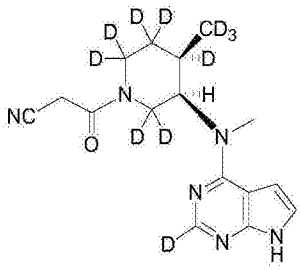
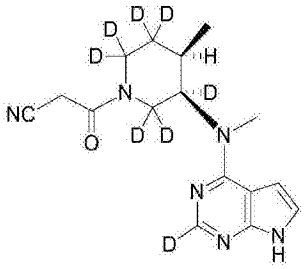
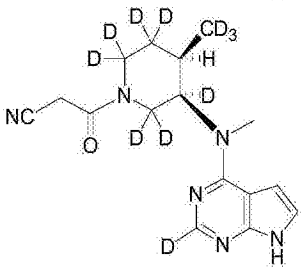
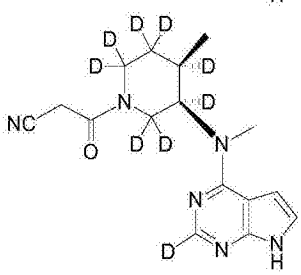
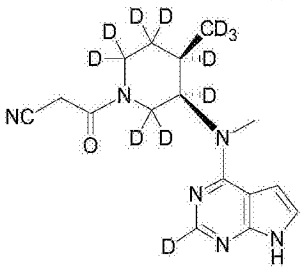
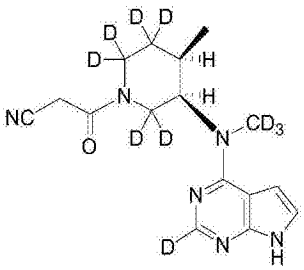
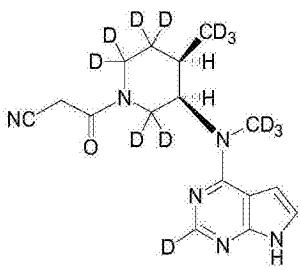
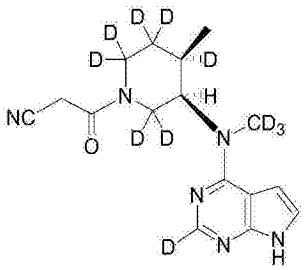
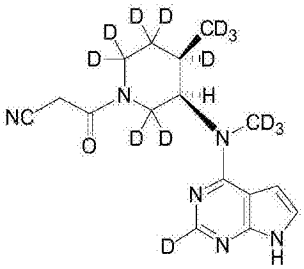
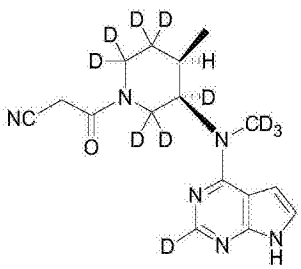
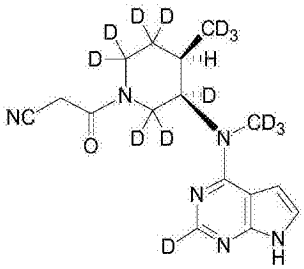
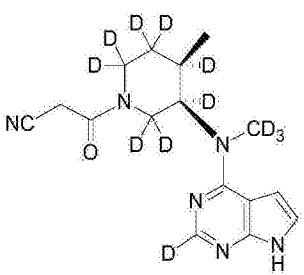
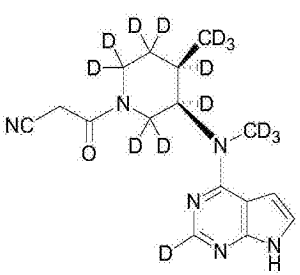
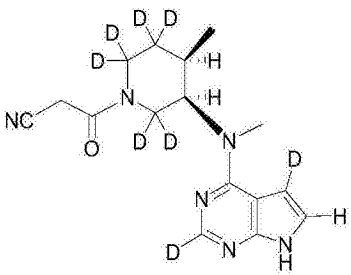
[0434]



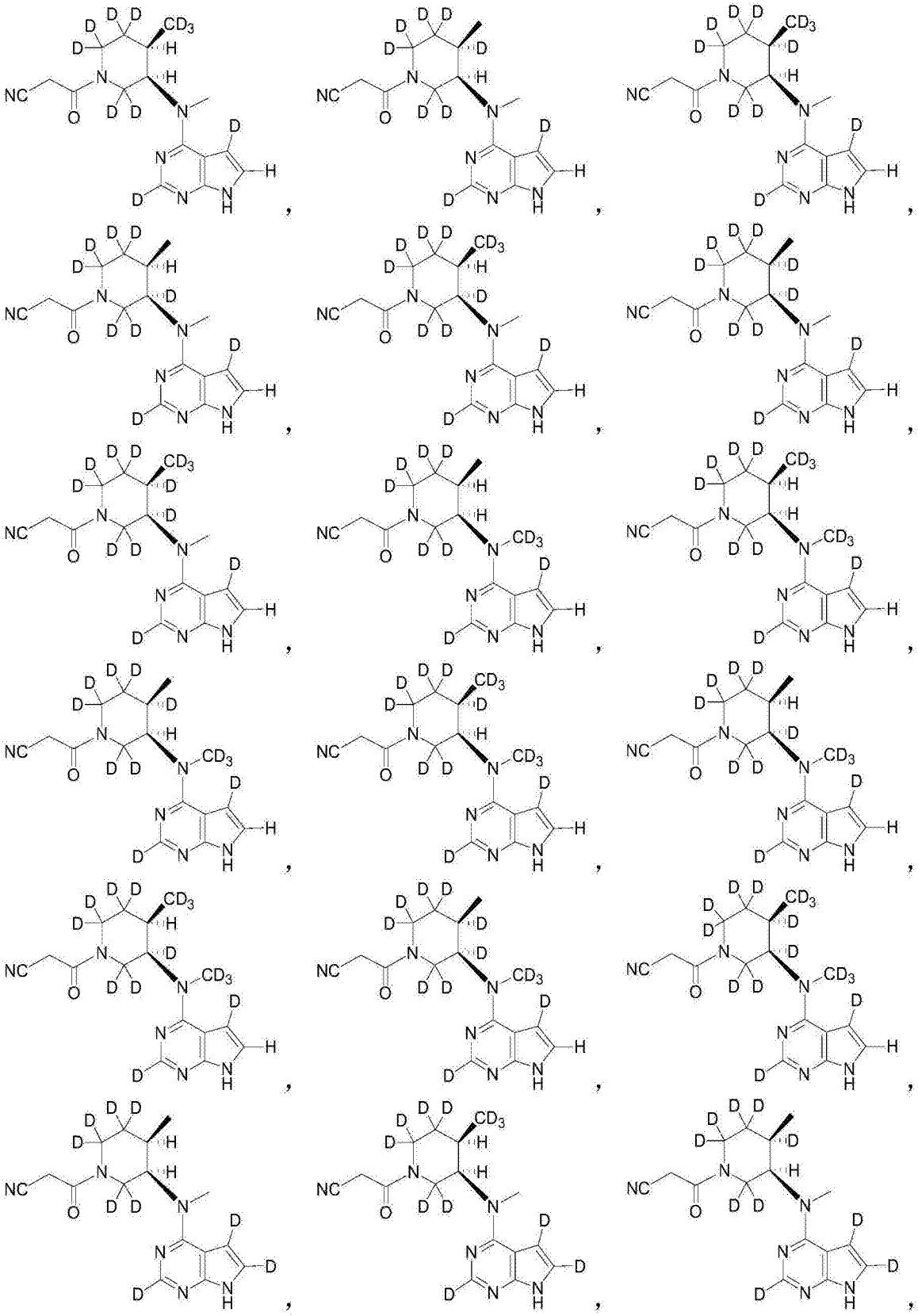
[0435]



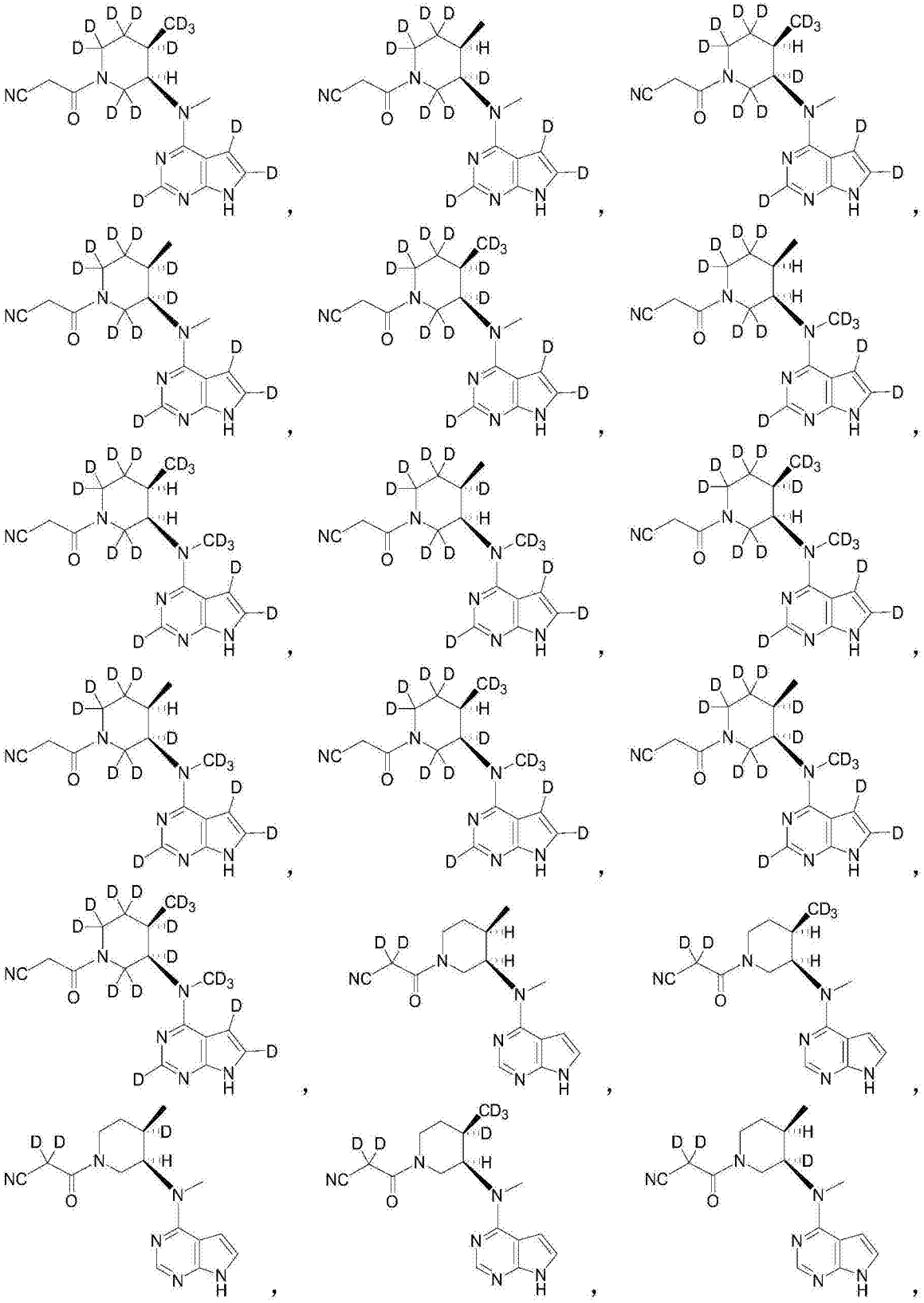
[0436]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

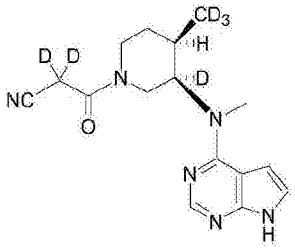
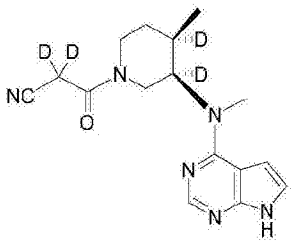
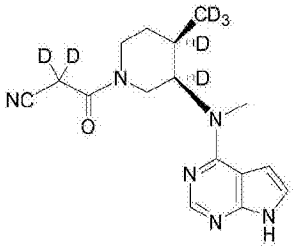
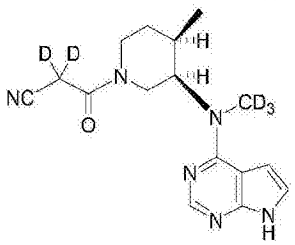
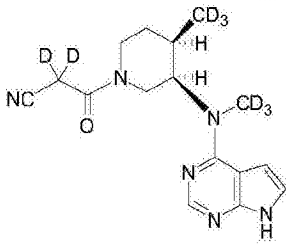
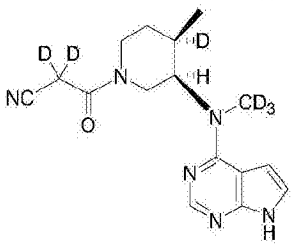
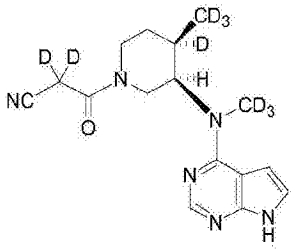
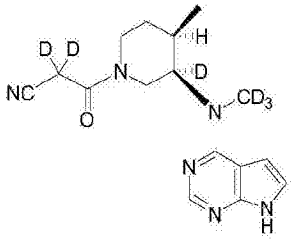
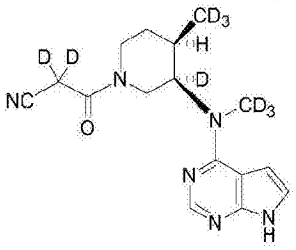
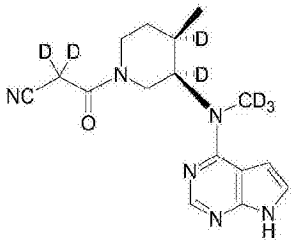
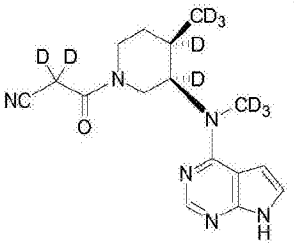
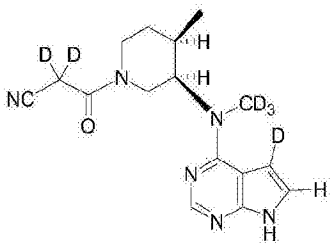
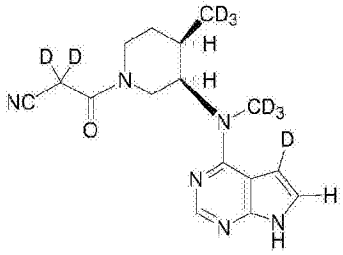
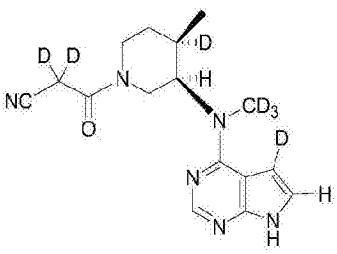
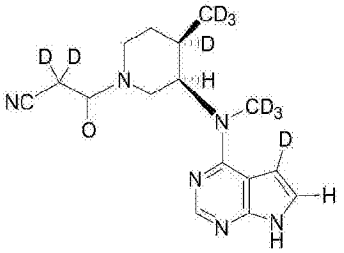
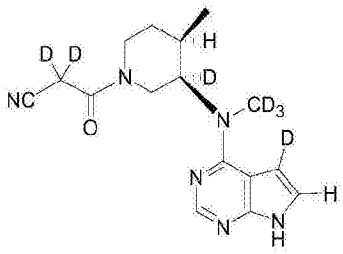
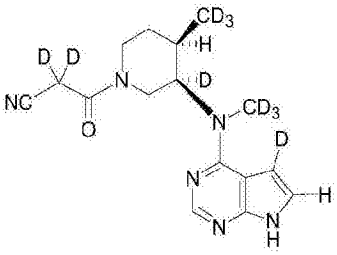
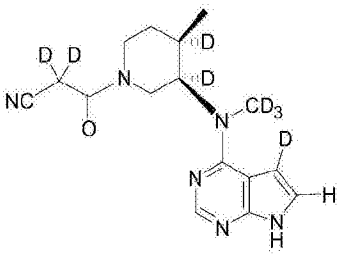
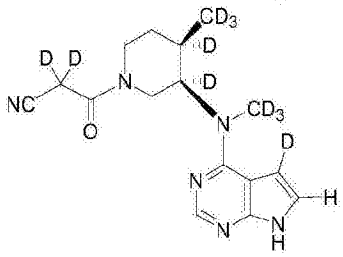
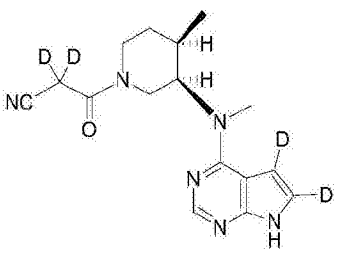
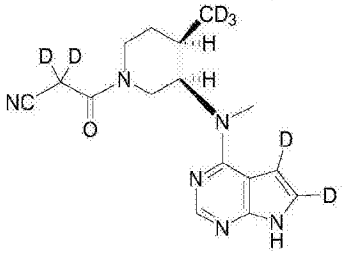
[0437]



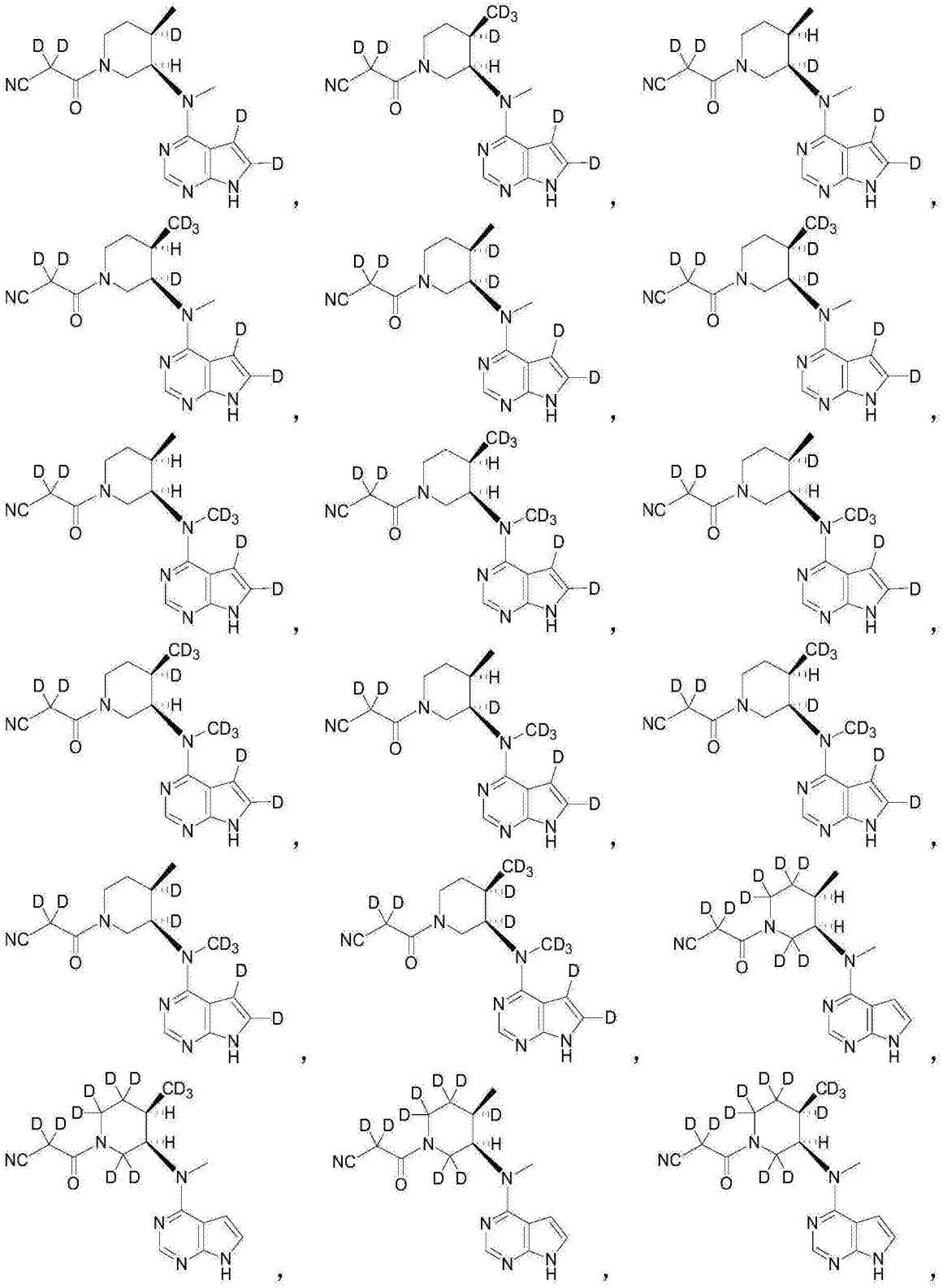
[0438]



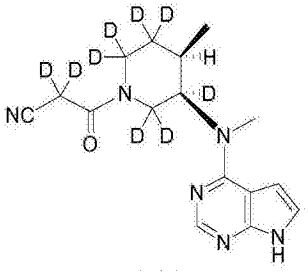
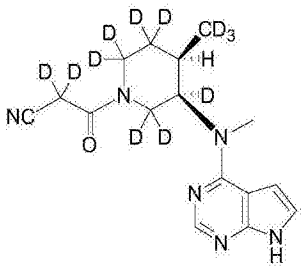
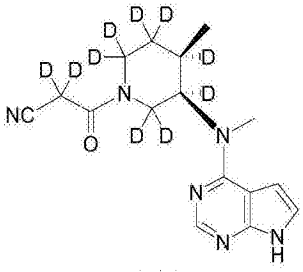
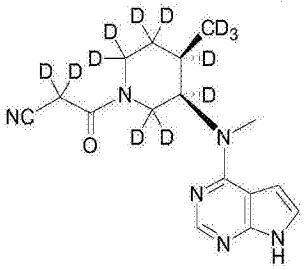
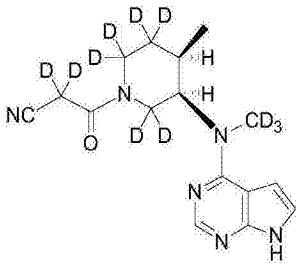
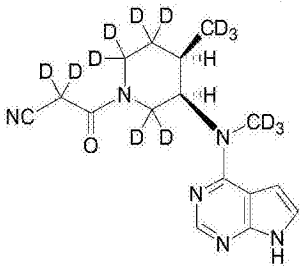
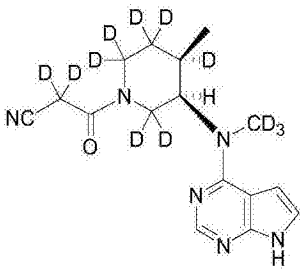
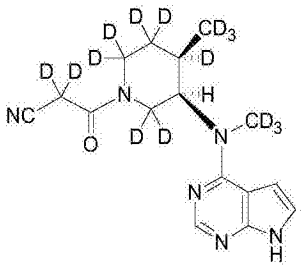
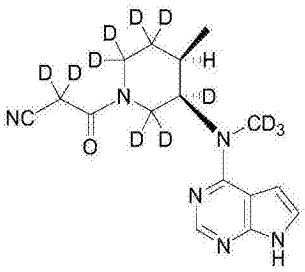
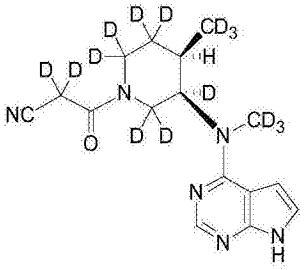
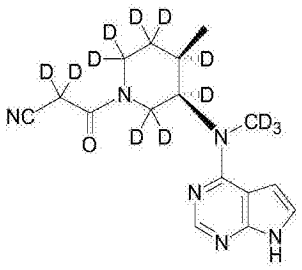
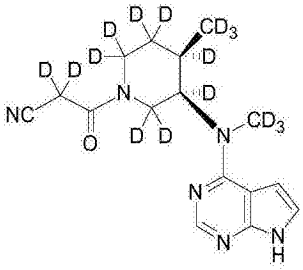
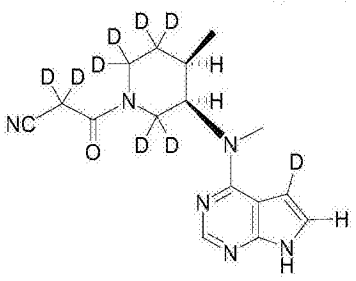
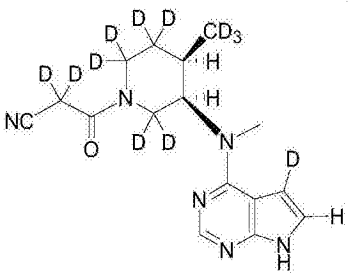
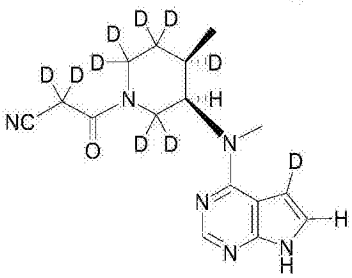
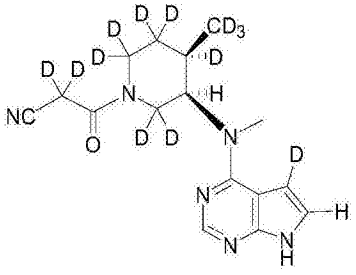
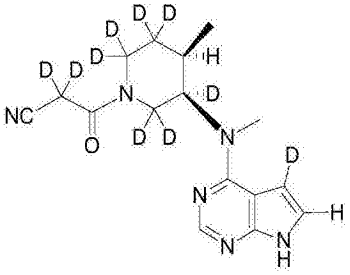
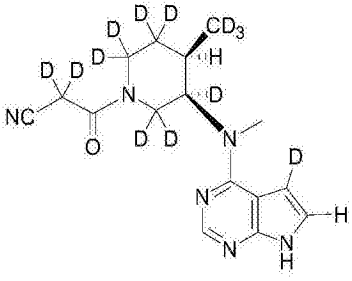
[0439]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

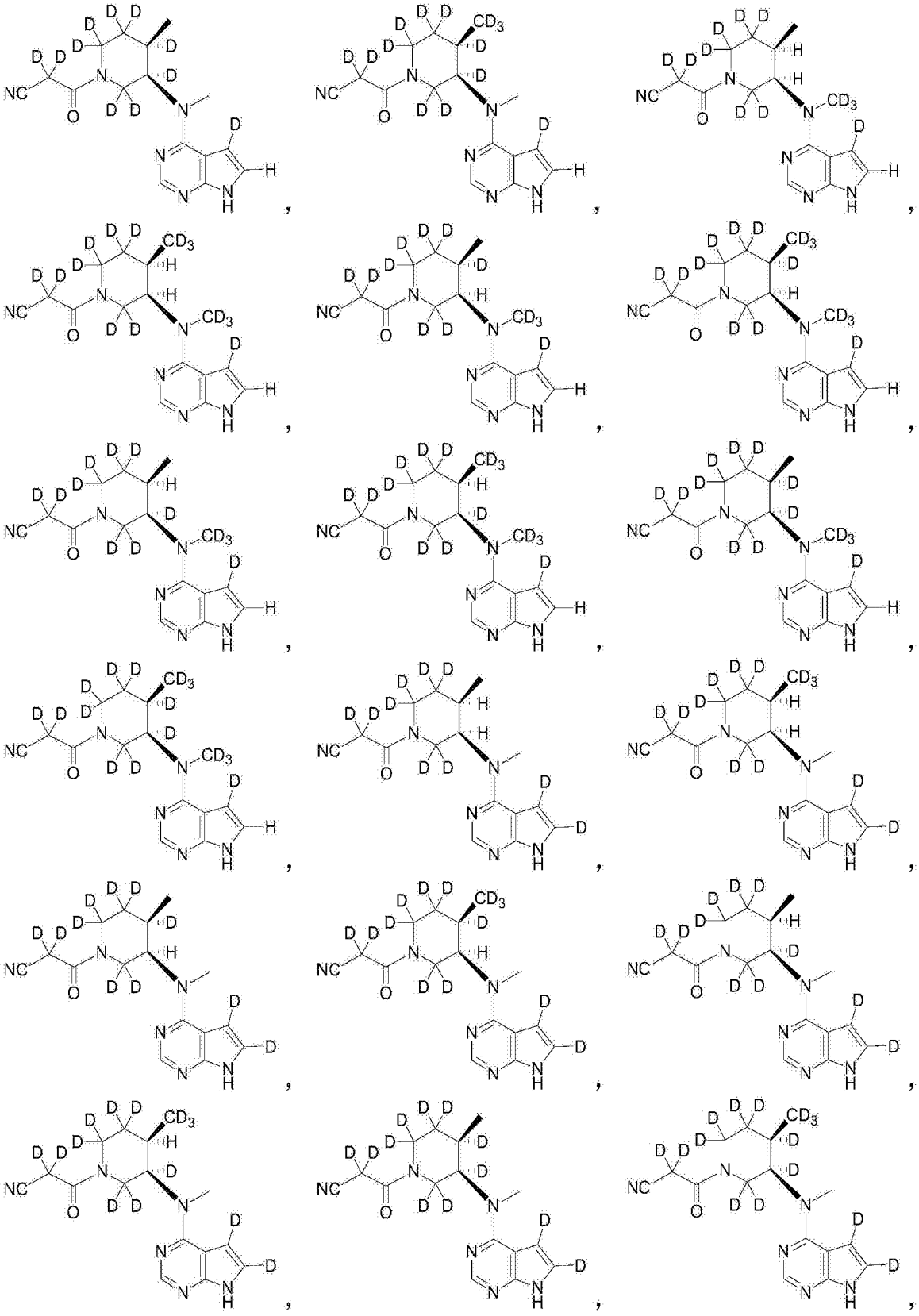
[0440]



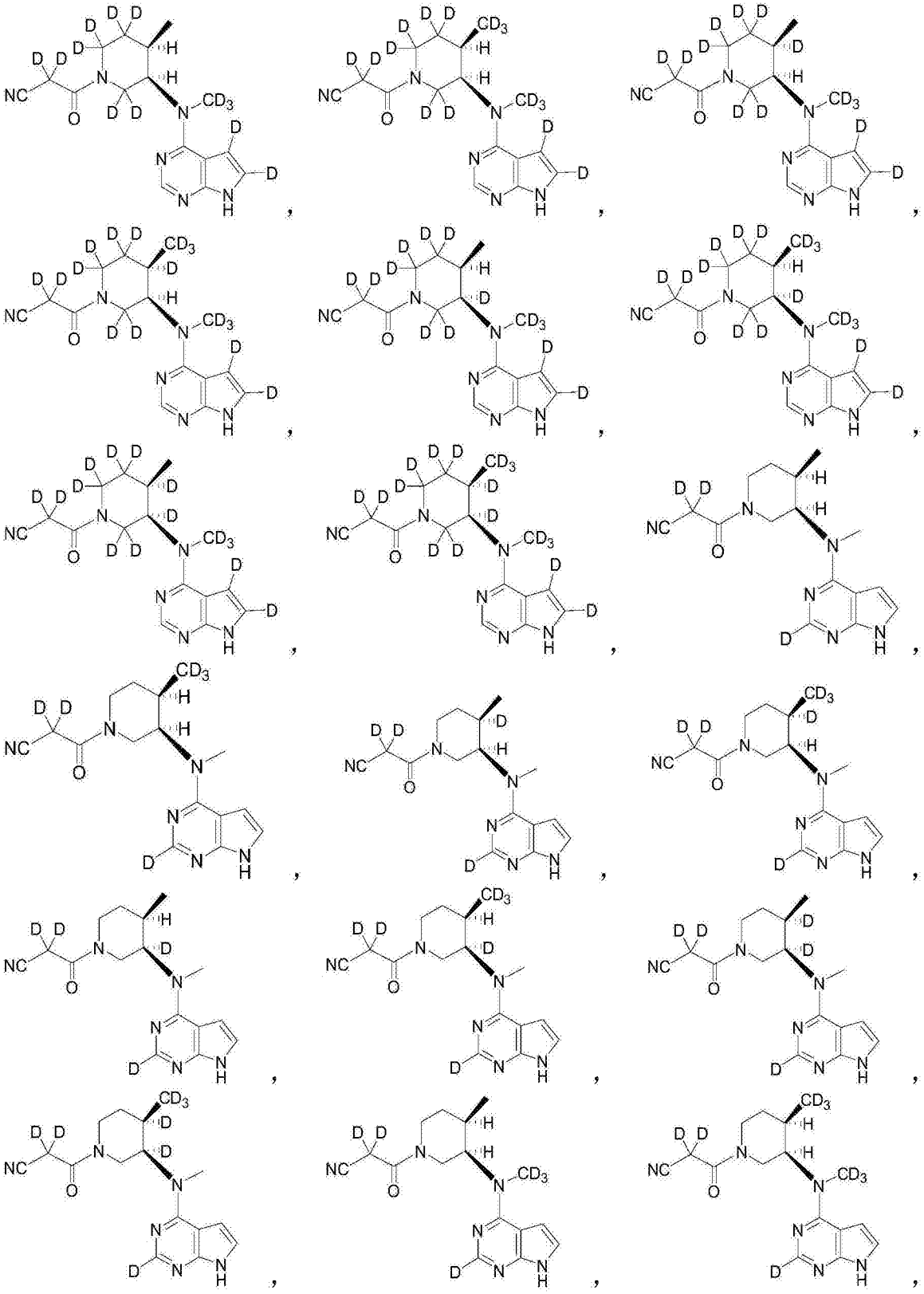
[0441]

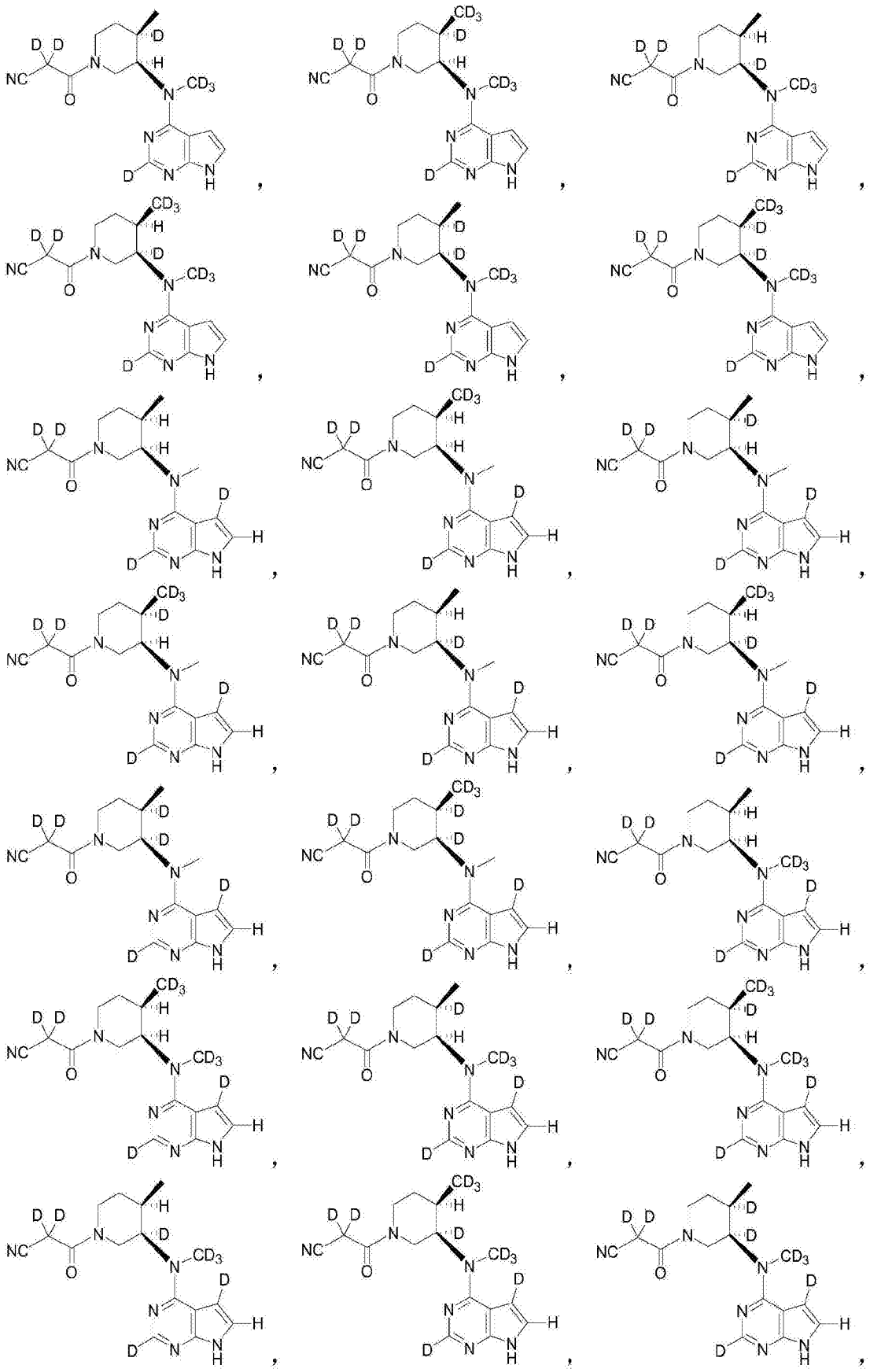

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0442]

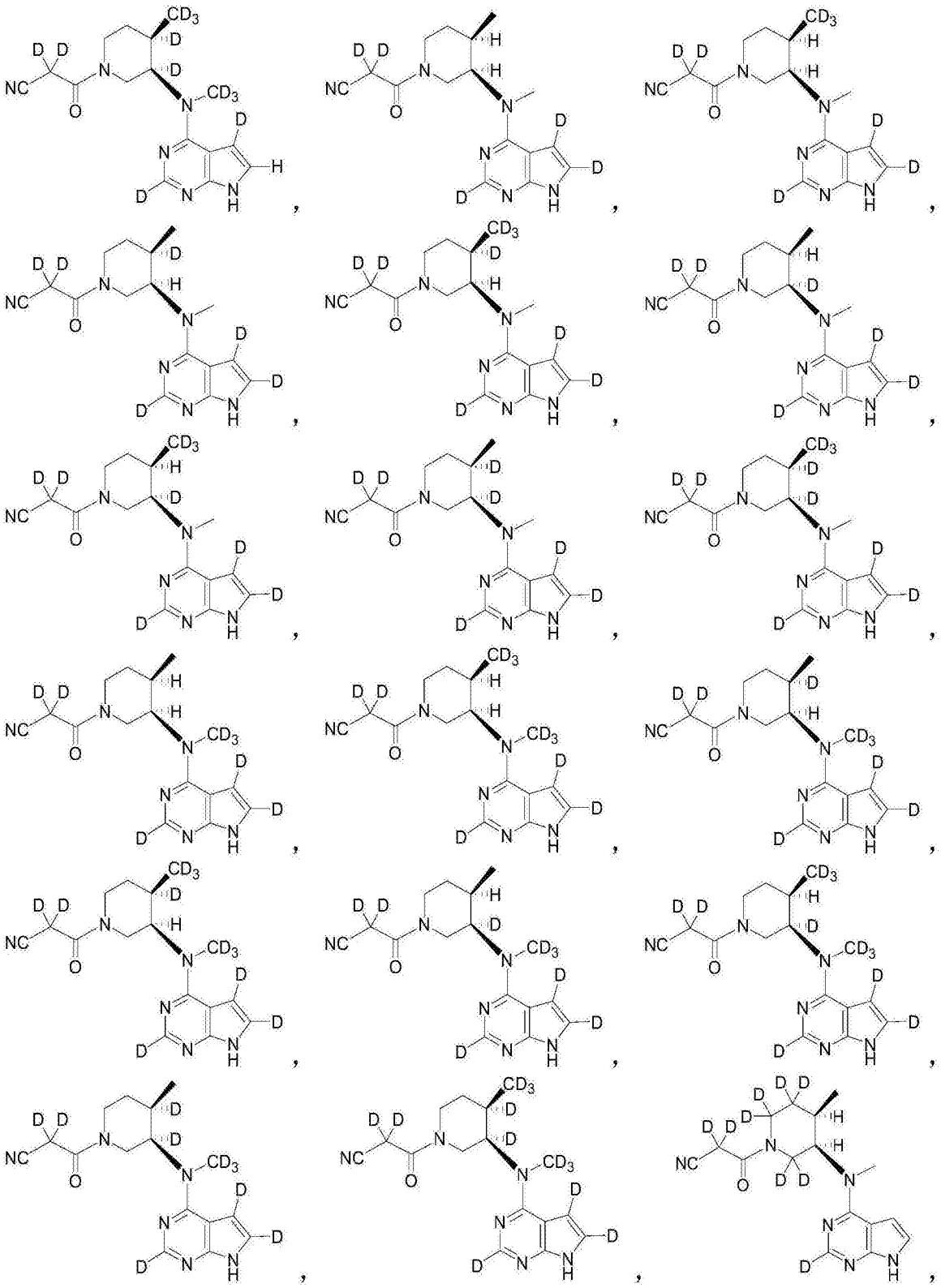


[0443]

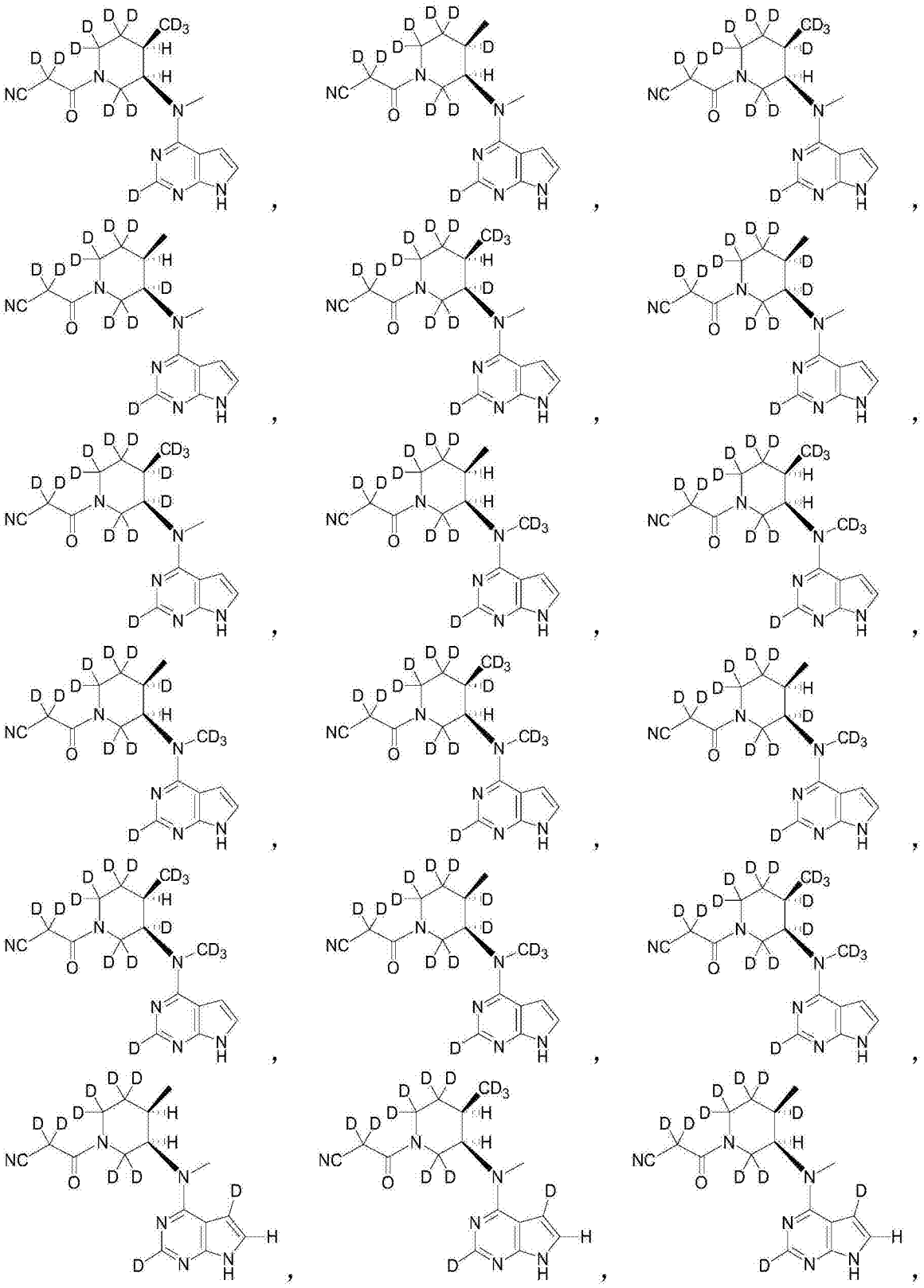


[0444] 

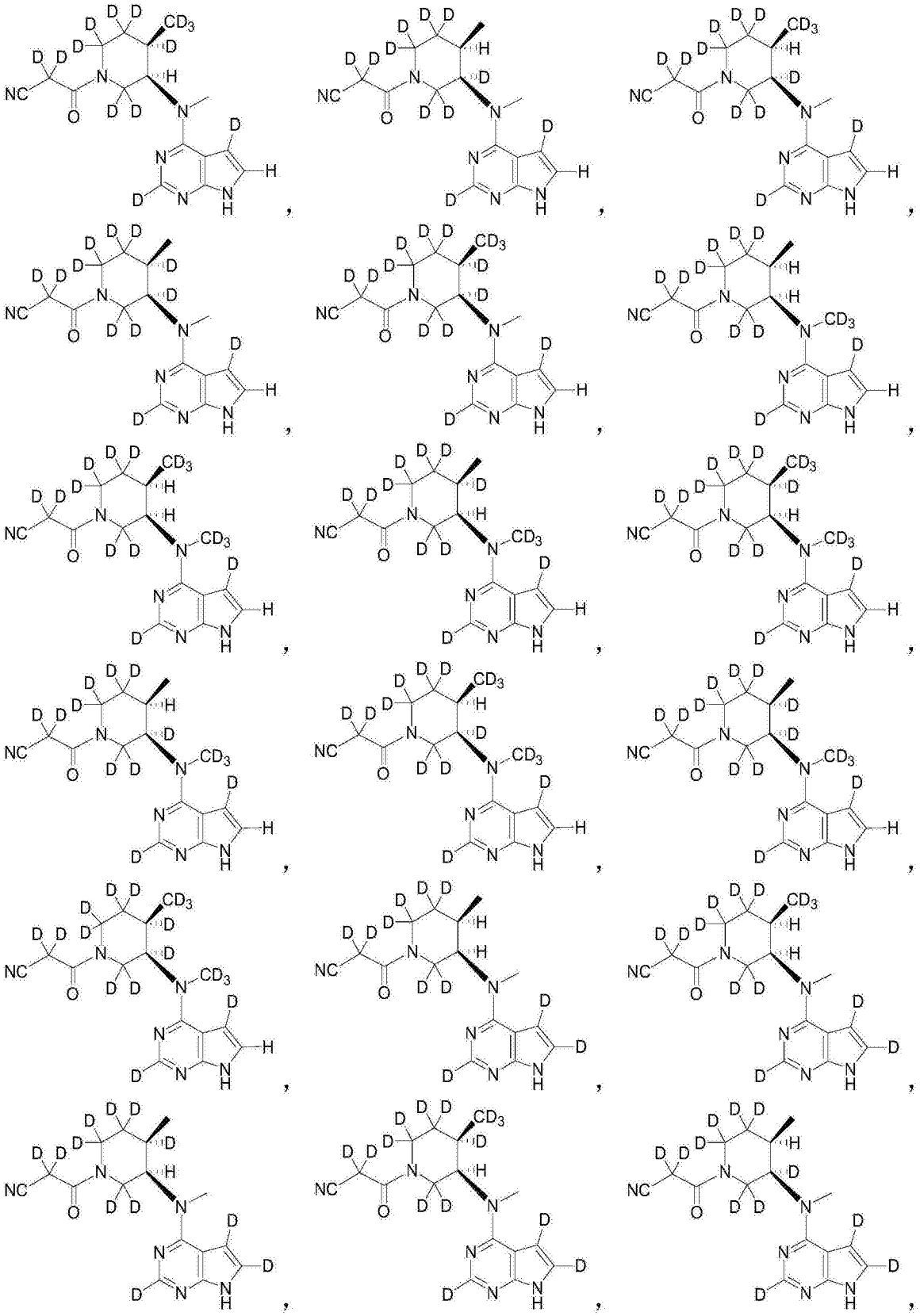
[0445]



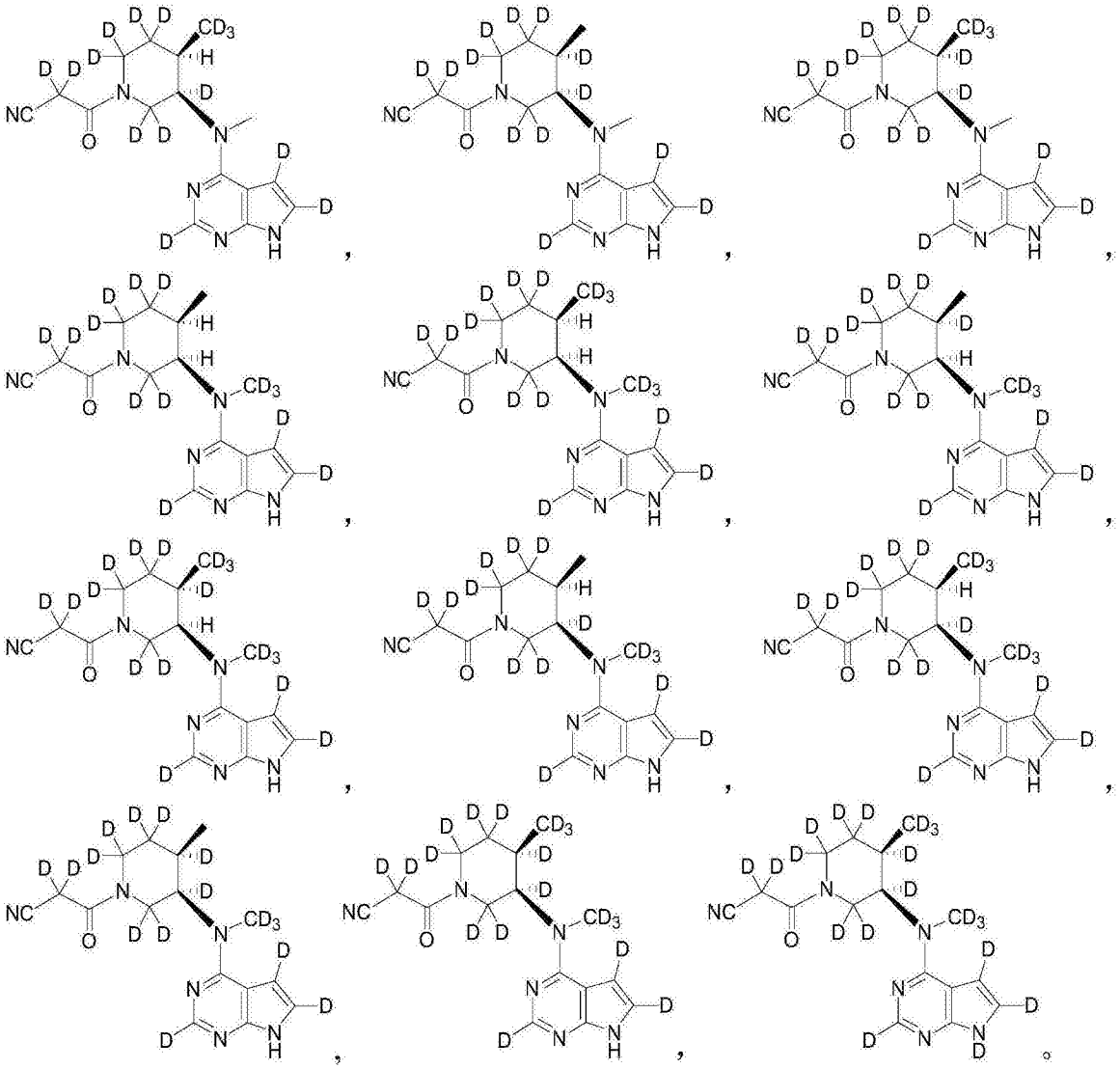
[0446]



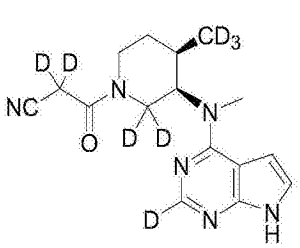
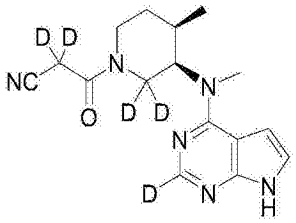
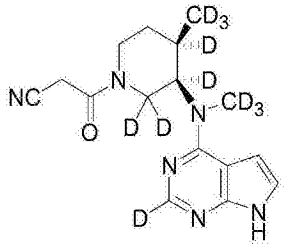
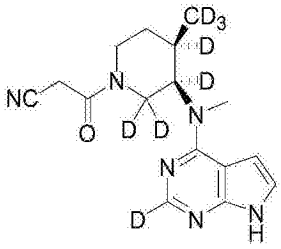
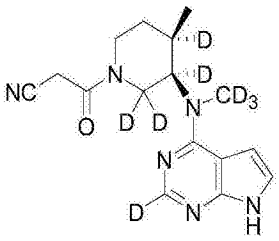
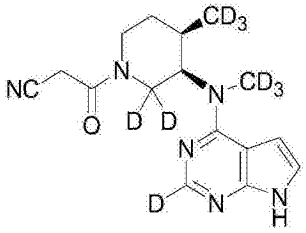
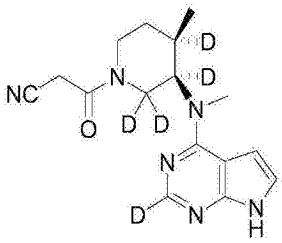
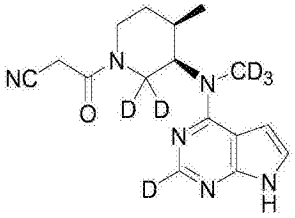
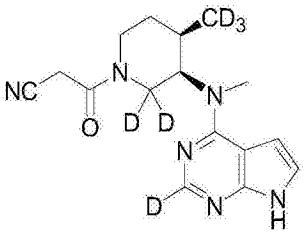
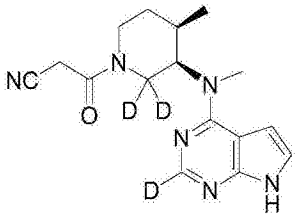
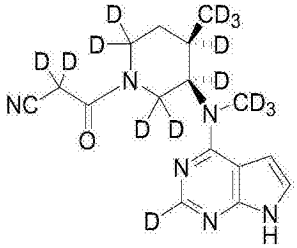
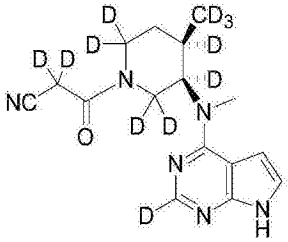
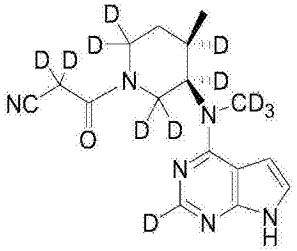
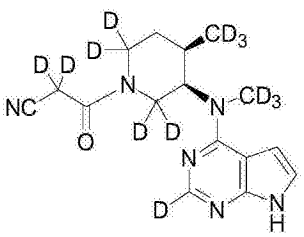
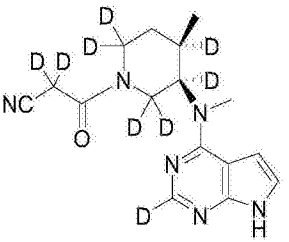
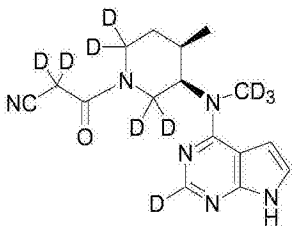
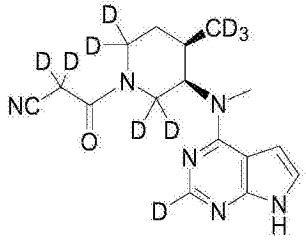
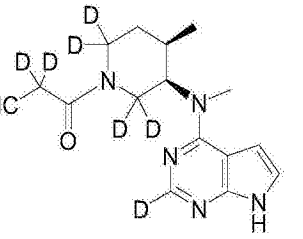
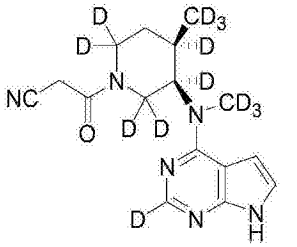
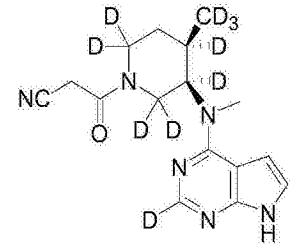
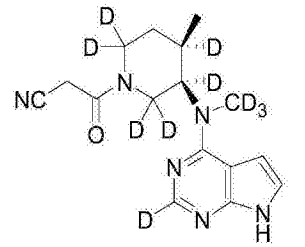
[0447]

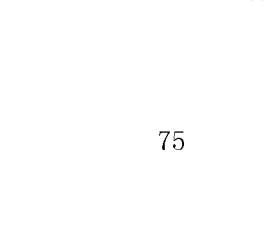


[0448]

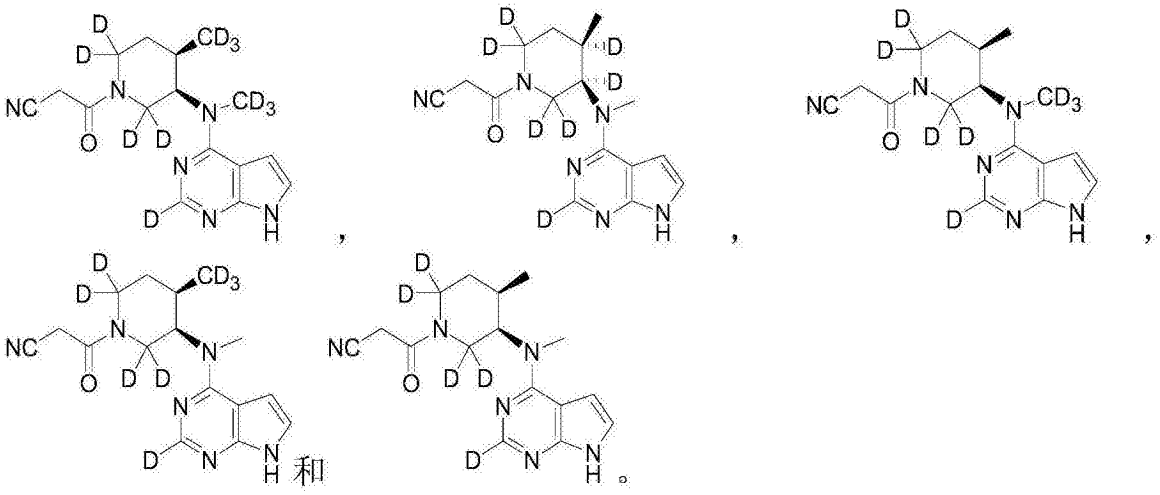


[0449]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0450] 

[0451] 采用以下试验表明与其非同位素富集的类似物相比，本文所述化合物代谢性质的改变。通过这些试验中的一个或多个可以表明，上述未制备和/或未测试的化合物具有改变的代谢性质。

[0452] 生物学活性试验

[0453] 体外人肝微粒体的稳定性(HLM)试验

[0454] 在2％碳酸氢钠中用4毫克/毫升肝微粒体蛋白质与NADPH-产生系统(8.8mM NADPH，102.4mM葡萄糖6-磷酸酯，24单位/毫升葡萄糖6-磷酸酯脱氢酶和13.2mM氯化镁)进行肝微粒体稳定性试验。在20％乙腈-水中制备测试化合物的溶液并加入试验混合物(最终试验浓度5毫克/毫升)，于37℃孵育。测试中乙腈的终浓度应<1％。在0，30，60，90和120分钟取等分试样(50μL)，用冰冷的乙腈(200μL)稀释以终止反应。样品在12，000RPM离心10分钟以沉淀蛋白质。上清液转移至微量离心管，储存用于测试化合物降解半衰期的LC/MS/MS分析。发现与非同位素富集的药物相比，该试验中进行测试的本文所述的某些同位素富集化合物降解半衰期延长。表1显示了HLM试验中实施例1-5(CP-690550和同位素富集的CP-690550类似物)的降解半衰期。

[0455] 体外HLM稳定性试验的结果

[0456]

	HLM 降解半衰期提高百分率			
	-50% - 0%	**0% - 50%**	**50% - 100%**	**>100 %**
实施例 1	+			
实施例 2			+	
实施例 3		+		
实施例 4		+		
实施例 5		+		

[0457] 表1

[0458] 采用人细胞色素P_{450}酶的体外代谢

[0459] 采用杆状病毒表达系统(加利福尼亚州圣何塞的BD生物科学公司(BD Biosciences,San Jose,CA)),由相应的人cDNA表达细胞色素P_{450}酶。包含0.8毫克/毫升蛋白质,1.3毫摩尔$NADP^+$,3.3毫摩尔葡萄糖-6-磷酸酯,0.4U/mL葡萄糖-6-磷酸酯脱氢酶,3.3毫摩尔氯化镁和0.2毫摩尔本文所述的化合物,相应的非同位素富集化合物或标准品或对照在100毫摩尔磷酸钾(pH 7.4)中的0.25毫升反应混合物于37℃孵育20分钟。孵育之后,通过加入合适的溶剂(如,乙腈,20%三氯乙酸,94%乙腈/6%冰醋酸,70%高氯酸,94%乙腈/6%冰醋酸)终止反应,离心(10,000克)3分钟。上清液通过HPLC/MS/MS分析。

[0460]

细胞色素P_{450}	标准品
CYP1A2	非那西丁
CYP2A6	香豆素
CYP2B6	[^{13}C]-(S)-美芬妥英
CYP2C8	紫杉醇
CYP2C9	双氯芬酸
CYP2C19	[^{13}C]-(S)-美芬妥英
CYP2D6	(+/-)-丁呋洛尔
CYP2E1	氯唑沙宗
CYP3A4	睾酮
CYP4A	[^{13}C]-月桂酸

[0461] 单胺氧化酶A抑制和氧化周转

[0462] 采用Weyler等,Journal of Biological Chemistry 1985,260,13199-13207所述的方法(其内容被纳入本文作为参考)进行该试验。通过监测犬尿胺氧化形成4-羟基喹啉的314nm处吸光度提高经分光光度法测量单胺氧化酶A活性。测量于30℃在总体积1毫升的包含0.2%Triton X-100(单胺氧化酶分析缓冲液),加1mM犬尿胺以及所需量的酶的50mM磷酸钠缓冲液(pH 7.2)中进行。

[0463] 单胺氧化酶B抑制和氧化周转

[0464] 根据Uebelhack,Pharmacopsychiatry 1998,31(5),187-192(其内容被纳入本文作为参考)所述进行该试验。

[0465] 通过LC-MS检测CP-690550及其代谢物

[0466] 根据Lawendy等,J Clin Pharmacol 2009,49,423-429(其内容被纳入本文作为参考)所述进行该试验。

[0467] 通过LC-MS定量全血中的CP-690550

[0468] 根据Paniagua等,Therapeutic Drug Monitoring 2005,27(5),608-616(其内容被纳入本文作为参考)所述进行该试验。

[0469] Janus激酶3酶试验

[0470] 根据US 6,627,754(其内容被纳入本文作为参考)所述进行该试验。

[0471] Janus激酶3酶试验

[0472] 根据WO 2003/048162(其内容被纳入本文作为参考)所述进行该试验。

[0473] 人IL-2依赖性T-细胞显著增殖的抑制

[0474] 根据WO 2003/048162(其内容被纳入本文作为参考)所述进行该试验。

[0475] 通过以上讨论和这些实施例,本领域技术人员可以确知本发明的主要特征,可以在不背离本发明精神和范围的情况下,对本发明进行各种改变和改良以使其适于各种应用和条件。