



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104903301 B

(45)授权公告日 2017.08.29

(21)申请号 201380069688.2

(22)申请日 2013.11.07

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104903301 A

(43)申请公布日 2015.09.09

(30)优先权数据
61/723827 2012.11.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.07.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/068866 2013.11.07

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/074670 EN 2014.05.15

(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 J.B.桑特拉 R.M.莫斯林
D.S.魏因施泰因
S.T.弗罗布列夫斯基
J.S.托卡斯基

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 郭慧 李炳爰

(51)Int.Cl.

C07D 239/95(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 101027288 A,2007.08.29,第42页表1,
第24页第2段.

EP 1518855 A1,2005.03.30,第62页表20,
第16页0084段.

WO 2012145569 A1,2012.10.26,第258页表
格化合物206,第64页00177段.

CN 102421762 A,2012.04.18,全文.

WO 2011065800 A2,2011.06.03,第7页,第
21页化合物179,第24页化合物220和223. (续)

审查员 唐建刚

权利要求书2页 说明书37页

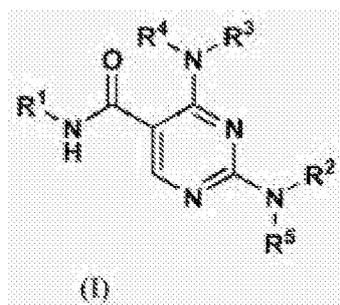
(54)发明名称

可用于调节IL-12、IL-23和/或IFN α 的烷基
酰胺取代的嘧啶化合物

可通过作用于Tyk-2以造成信号转导抑制来调节
IL-12、IL-23和/或IFN α 。

(57)摘要

具有下式(I)的化合物:



或其立体异构体或

可药用盐,其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如本文中定义,

CN 104903301 B

[接上页]

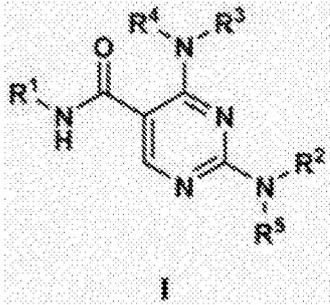
(56)对比文件

CN 101405283 A,2009.04.08,第33-37页表1化合物21和46.

Hiroyuki Hisamichi et al.Synthetic studies on novel Sykin hibitors. Part1:

Synthesis and structure-activity relationships of pyrimidine-5-carboxamide derivatives.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2005,第13卷(第16期),第4936-4951页,第4939页Scheme 3化合物14e,.

1. 具有下式 (I) 的化合物:



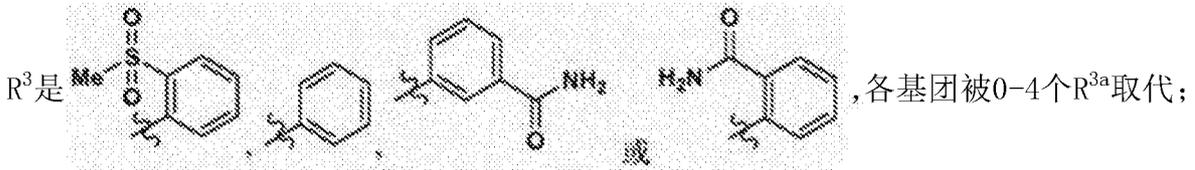
或其可药用盐, 其中:

R^1 是任选被 0-7 个 R^{1a} 取代的 C_{1-3} 烷基;

R^{1a} 在每一处独立地为氬、F、Cl、Br、 CF_3 或 CN;

R^2 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基, 各自被 0-4 个选自 R^{2a} 的基团取代;

R^{2a} 在每一处独立地为氢、卤素、CN、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、被 0-3 个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、被 0-1 个 R^a 取代的 $-(CH_2)_r-3-14$ 元碳环;



R^{3a} 在每一处独立地为氢、Ph、CN、 NH_2 、 OR^b 、卤素、 C_{3-7} 环烷基、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)R^b$ 、 C_{1-6} 卤代烷基;

R^4 和 R^5 独立地为氢、被 0-1 个 R^f 取代的 C_{1-4} 烷基;

R^{11} 在每一处独立地为氢、环丙基或被 0-1 个 R^f 取代的 C_{1-4} 烷基;

R^a 在每一处独立地为卤素或 OR^b ;

R^b 在每一处独立地为氢、或被 0-3 个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基;

R^d 在每一处独立地为卤素或 OH;

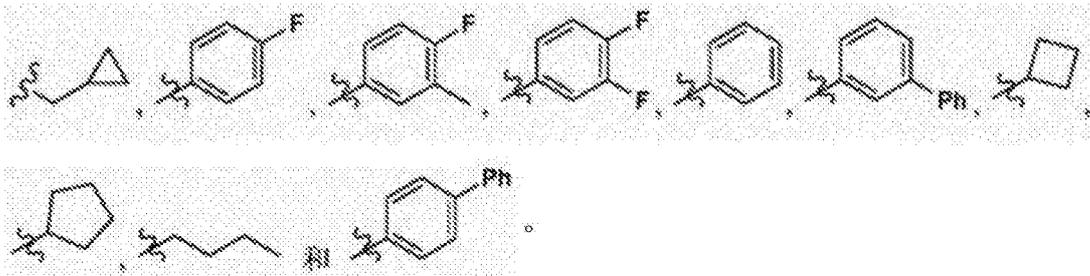
R^f 在每一处独立地为氢、卤素或 OH;

r 是 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R^4 和 R^5 都是氢。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其可药用盐, 其中 R^2 是甲基、丁基、环丁基、环戊基或苯基, 各基团被 0-3 个 R^{2a} 取代。

4. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其可药用盐, 其中 R^2 选自:



5. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 是 CH_3 、 C_2H_5 、 CD_3 或 CD_2CD_3 。

6. 药物组合物, 包含一种或多种根据权利要求 1-5 任一项的化合物或其可药用盐和可

药用载体或稀释剂。

7. 根据权利要求1-5任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗疾病的药物中的用途,其中所述疾病是炎性或自身免疫性疾病。

可用于调节IL-12、IL-23和/或IFN α 的烷基酰胺取代的嘧啶化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及可通过作用于Tyk-2以造成信号转导抑制来调节IL-12、IL-23和/或IFN α 的化合物。本文提供了烷基酰胺取代的嘧啶化合物、包含此类化合物的组合物和它们的使用方法。本发明还涉及可用于治疗哺乳动物中的与IL-12、IL-23和/或IFN α 的调节相关的病症的含有至少一种本发明的化合物的药物组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 分享共用p40亚基的异二聚体细胞因子白细胞介素(IL)-12和IL-23由活化的抗原呈递细胞生成并在Th1和Th17细胞(在自身免疫中起到关键作用的两种效应T细胞谱系)的分化和增殖中至关重要。IL-23由p40亚基以及独特的p19亚基构成。通过由IL-23R和IL-12R β 1构成的异二聚体受体发挥作用的IL-23对产生促炎细胞因子,如IL-17A、IL-17F、IL-6和TNF- α 的Th17细胞的存活和扩增是必不可少的(McGeachy, M.J.等人, "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007))。这些细胞因子在介导许多自身免疫病,包括类风湿性关节炎、多发性硬化症、炎性肠病和狼疮的病理学中至关重要。IL-12除了与IL-23共有的p40亚基外还含有p35亚基并通过由IL-12R β 1和IL-12R β 2构成的异二聚体受体发挥作用。IL-12对Th1细胞发育和IFN γ (通过刺激MHC表达、B细胞类别转换成IgG亚类和活化巨噬细胞而在免疫中起到关键作用的细胞因子)的分泌是必不可少的(Gracie, J.A.等人, "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996);Schroder, K.等人, "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", *J. Leukoc. Biol.*, 75(2):163-189 (2004))。

[0004] 通过多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病、狼疮和牛皮癣等模型中发现p40、p19或IL-23R缺失的小鼠免受疾病之害而证实含p40的细胞因子在自身免疫中的重要性(Kyttaris, V.C.等人, "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010);Hong, K.等人, "IL-12, independently of IFN- γ , plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999);Hue, S.等人, "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006);Cua, D.J.等人, "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003);Murphy, C.A.等人, "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003))。

[0005] 在人类疾病中,已经在银屑病皮损中测得p40和p19的高表达,并在来自MS患者的

脑活跃病灶中和在活动性克罗恩病患者的肠粘膜中识别出Th17细胞(Lee, E.等人, "Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris", *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S.等人, "Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis", *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008))。活动性SLE患者中p19、p40和p35的mRNA水平也被证明明显高于非活动性SLE患者中的水平(Huang, X.等人, "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)),且来自狼疮患者的T细胞具有主要Th1表型(Tucci, M.等人, "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008))。

[0006] 此外,全基因组关联研究已识别出许多与慢性炎症性疾病和自身免疫病有关系的基因座,它们编码在IL-23和IL-12通路中起作用的因子。这些基因包括IL23A、IL12A、IL12B、IL12RB1、IL12RB2、IL23R、JAK2、TYK2、STAT3和STAT4(Lees, C.W.等人, "New IBD genetics: common pathways with other diseases", *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H.等人, "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H.等人, "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011))。

[0007] 实际上,抑制IL-12和IL-23的抗-p40疗法以及IL-23特异性的抗-p19疗法已表明有效治疗包括牛皮癣、克罗恩病和银屑病关节炎在内的疾病中的自身免疫(Leonardi, C.L.等人, "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J.等人, "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A.等人, "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009))。因此,抑制IL-12和IL-23的作用的试剂预计在人类自身免疫病中具有治疗益处。

[0008] I型干扰素组(IFNs)——其包括IFN α 成员以及IFN β 、IFN ϵ 、IFN κ 和IFN ω ,通过异二聚体IFN α / β 受体(IFNAR)发挥作用。I型IFNs在先天和适应性免疫系统中具有多重作用,包括活化细胞和体液免疫应答以及增强自身抗原的表达和释放(Hall, J.C.等人, "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010))。

[0009] 在系统性红斑狼疮(SLE)(一种可能致命的自身免疫病)患者中,在大部分患者中

已证实干扰素 (IFN) α (一种 I 型干扰素) 的提高了的血清水平或 I 型 IFN 调节基因 (所谓的 IFN α 信号 (signature)) 在外周血单核细胞和患病器官中的提高的表达 (Bennett, L. 等人, "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. 等人, "Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004)), 且若干研究已显示, 血清 IFN α 水平与疾病活动性和严重度都有关系 (Bengtsson, A.A. 等人, "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). 通过给予恶性病或病毒病患者 IFN α 可诱发狼疮样综合征的观察证实 IFN α 在狼疮病理学中的直接作用。此外, 狼疮性小鼠中的 IFNAR 缺失提供对自身免疫病、疾病严重度和死亡的高度防护 (Santiago-Raber, M.L. 等人, "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003)), 且全基因组关联研究已识别出与狼疮有关系的基因座, 它们编码在 I 型干扰素通路中起作用的因子, 包括 IRF5、IKBKE、TYK2 和 STAT4 (Deng, Y. 等人, "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. 等人, "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011)). 除狼疮外, 有证据表明 I 型干扰素介导的通路的异常活化在其它自身免疫病, 如 Sjögren's 综合征和硬皮病的病理学中是重要的 (Båve, U. 等人, "Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. 等人, "Induction of interferon- α by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon- α activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)). 因此, 抑制 I 型干扰素应答作用的试剂预计在人类自身免疫病中具有治疗益处。

[0010] 酪氨酸激酶 2 (Tyk2) 是非受体酪氨酸激酶的 Janus 激酶 (JAK) 家族的成员并已表明在小鼠 (Ishizaki, M. 等人, "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes *In vivo*", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Prchal-Murphy, M. 等人, "TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses *in vivo*", *PLoS One*, 7:e39141 (2012)) 和人类 (Minegishi, Y. 等人, "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", *Immunity*, 25:745-755 (2006)) 中都对调节 IL-12、IL-23 和 I 型干扰素的受体下游的信号转导级联至关重要。Tyk2 介导 STAT 家族的转录因子的成员的受体诱发磷酸化, 这是造成 STAT 蛋白质的二聚和 STAT 依赖性促炎基因的转录的基本信号。Tyk2 缺失小鼠耐受结肠炎、牛皮癣和多发性硬化症的实验模型, 表明 Tyk2 介导的信号传导在自身免疫和相关障碍中的重要性 (Ishizaki, M. 等人, "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/

Th1 and IL-23/Th17 Axes *In vivo*", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Oyamada, A. 等人, "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J. Immunol.*, 183:7539-7546 (2009))。

[0011] 在人类中,表达Tyk2的无活性变体的个体免受多发性硬化症和可能其它自身免疫病之害(Couturier, N.等人, "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011))。全基因组关联研究已显示与自身免疫病,如克罗恩病、牛皮癣、系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎有关系的其它Tyk2变体,进一步表明Tyk2在自身免疫中的重要性(Ellinghaus, D.等人, "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", *Am. J. Hum. Genet.*, 90:636-647 (2012); Graham, D.等人, "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", *Rheumatology (Oxford)*, 46:927-930 (2007); Eyre, S.等人, "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", *Nat. Genet.*, 44:1336-1340 (2012))。

[0012] 考虑到可获益于涉及调节细胞因子和/或干扰素的治疗的病症,能够调节细胞因子和/或干扰素,如IL-12、IL-23和/或IFN α 的新型化合物和使用这些化合物的方法可以为各种各样需要其的患者提供显著治疗益处。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明涉及下式I的化合物,其可通过抑制Tyk2介导的信号转导而用作IL-12、IL-23和/或IFN α 的调节剂。

[0015] 本发明还提供用于制备本发明的化合物的方法和中间体。

[0016] 本发明还提供包含可药用载体和至少一种本发明的化合物的药物组合物。

[0017] 本发明还提供通过抑制Tyk-2介导的信号转导来调节IL-12、IL-23和/或IFN α 的方法,所述方法包括给予需要这种治疗的宿主治疗有效量的至少一种本发明的化合物。

[0018] 本发明还提供治疗增殖性、代谢性、过敏性、自身免疫性和炎性疾病的方法,所述方法包括给予需要这种治疗的宿主治疗有效量的至少一种本发明的化合物。

[0019] 一个优选实施方案是治疗炎性和自身免疫性疾病的方法。对本发明目的而言,炎性和自身免疫性疾病或障碍包括具有炎性或自身免疫成分的任何疾病。

[0020] 另一优选实施方案是治疗代谢疾病,包括2型糖尿病和动脉粥样硬化的方法。

[0021] 本发明还提供本发明的化合物用于制备用于治疗癌症的药物的用途。

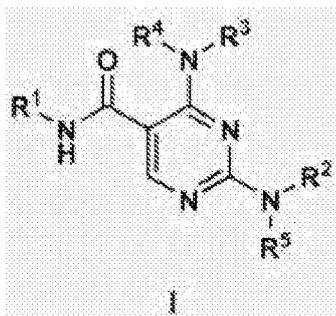
[0022] 本发明还提供用在疗法中的本发明的化合物。

[0023] 在本公开下文中以扩展形式阐述本发明的这些和其它特征。

[0024] 本发明的实施方案的详述

[0025] 本文提供了选自式(I)的化合物的至少一种化学实体:

[0026]



[0027] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中:

[0028] R^1 是任选被0-7个 R^{1a} 取代的 C_{1-3} 烷基;

[0029] R^{1a} 在每一处独立地为氢、氘、F、Cl、Br、 CF_3 或CN;

[0030] R^2 是 C_{1-6} 烷基或 $-(CH_2)_r-3-14$ 元碳环,各基团被0-4个 R^{2a} 取代;

[0031] R^{2a} 在每一处独立地为氢、=O、卤素、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、被0-3个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、被0-3个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-3个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、被0-1个 R^a 取代的 $-(CH_2)_r-3-14$ 元碳环或被0-2个 R^a 取代的包含碳原子或1-4个选自N、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_r-5-7$ 元杂环;

[0032] R^3 是 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基或含有1-4个选自N、O和S的杂原子的5-10元杂环,各基团被0-4个 R^{3a} 取代;

[0033] R^{3a} 在每一处独立地为氢、=O、卤素、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、被0-3个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-3个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-3个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、被0-3个 R^a 取代的 $-(CH_2)_r-3-14$ 元碳环或被0-3个 R^a 取代的包含碳原子和1-4个选自N、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_r-5-10$ 元杂环;

[0034] 或两个 R^{3a} ,与它们所连接的原子一起,结合形成稠环,其中所述环选自苯基和包含碳原子和1-4个选自N、S或O的杂原子的5-7元杂环,所述稠环进一步被 R^{a1} 取代;

[0035] R^4 和 R^5 独立地为氢、被0-1个 R^f 取代的 C_{1-4} 烷基、被0-3个 R^d 取代的 $(CH_2)_r$ -苯基或包含碳原子和1-4个选自N、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_r-5-7$ 元杂环;

[0036] R^{11} 在每一处独立地为氢、被0-3个 R^f 取代的 C_{1-4} 烷基、 CF_3 、被0-1个 R^f 取代的 C_{3-10} 环烷基、被0-3个 R^d 取代的 $(CH)_r$ -苯基或被0-3个 R^d 取代的包含碳原子和1-4个选自N、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_r-5-7$ 元杂环;

[0037] R^a 和 R^{a1} 在每一处独立地为氢、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、被0-3个 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、被0-3个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-3个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_r-3-14$ 元碳环或被0-3个 R^f 取代的包含碳原子和1-4个选自N、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_r-5-7$ 元杂环;

[0038] R^b 在每一处独立地为氢、被0-3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、被0-2个 R^d 取代

的C₃₋₆环烷基或被0-3个R^f取代的包含碳原子和1-4个选自N、O和S(O)_p的杂原子的-(CH₂)_r-5-7元杂环或被0-3个R^d取代的(CH₂)_r-苯基;

[0039] R^c是被0-3个R^f取代的C₁₋₆烷基、被0-3个R^f取代的(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基、被0-3个R^f取代的(CH₂)_r-苯基;或

[0040] R^d在每一处独立地为氢、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、-OR^e、-(CH₂)_rC(O)R^c、-NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^c、C₁₋₆烷基或被0-3个R^f取代的(CH₂)_r-苯基;

[0041] R^e在每一处独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和被0-3个R^f取代的(CH₂)_r-苯基;

[0042] R^f在每一处独立地为氢、卤素、CN、NH₂、OH、C₃₋₆环烷基、CF₃、O(C₁₋₆烷基)或包含碳原子和1-4个选自N、O和S(O)_p的杂原子的-(CH₂)_r-5-7元杂芳基;

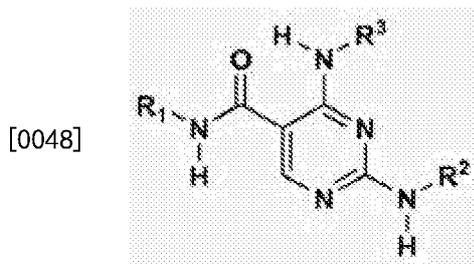
[0043] p是0、1或2;且

[0044] r是0、1、2、3或4。

[0045] 在另一实施方案中提供式I的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中R²是C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或苯基,各自被0-4个选自R^{2a}的基团取代。

[0046] 在另一实施方案中,提供式I的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中R⁴和R⁵都是氢。

[0047] 在另一实施方案中,提供式I的化合物,其中



[0049] 或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中:

[0050] R¹是被0-7个R^{1a}取代的C₁₋₃烷基;

[0051] R^{1a}在每一处独立地为氢或氘;

[0052] R²是C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或苯基,各基团被0-4个选自R^{2a}的基团取代;

[0053] R^{2a}在每一处独立地为氢、卤素、CN、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、被0-3个R^a取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、被0-1个R^a取代的-(CH₂)_r-3-14元碳环或被0-2个R^a取代的包含碳原子和1-4个选自N、O和S(O)_p的杂原子的-(CH₂)_r-5-7元杂环;

[0054] R³是C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基或含有1-4个选自N、O和S的杂原子的5-10元杂环,各基团被0-4个R^{3a}取代;

[0055] R^{3a}在每一处独立地为氢、卤素、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)_pR^c、被0-3个R^a取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、被0-3个R^a取代的-(CH₂)_r-3-14元碳环或被0-3个R^a取代的包含碳原子和1-4个选自N、O和S(O)_p的杂原子的-(CH₂)_r-5-10元杂环;

[0056] 或两个R^{3a},与它们所连接的原子一起,结合形成稠环,其中所述环选自苯基、或被0-3个R^{a1}取代的包含碳原子和1-4个选自N、S或O的杂原子的5-7元杂环;

[0057] R¹¹在每一处独立地为氢、被0-3个R^f取代的C₁₋₄烷基或被0-1个R^f取代的C₃₋₁₀环烷

基;

[0058] R^a 和 R^{a1} 在每一处独立地为氢、=O、F、 $-(CH_2)_rOR^b$ 或被0-3个 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0059] R^b 在每一处独立地为氢、被0-3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、被0-2个 R^d 取代的 C_{3-6} 环烷基或被0-3个 R^f 取代的包含碳原子和1-4个选自N、O和S(O)_p的杂原子的 $-(CH_2)_r-$ 5-7元杂环或被0-3个 R^d 取代的 $(CH_2)_r-$ 苯基;

[0060] R^c 是被0-3个 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0061] R^d 在每一处独立地为氢、卤素(F)或-OH;

[0062] R^f 在每一处独立地为氢、卤素、CN、OH或O(C_{1-6} 烷基);

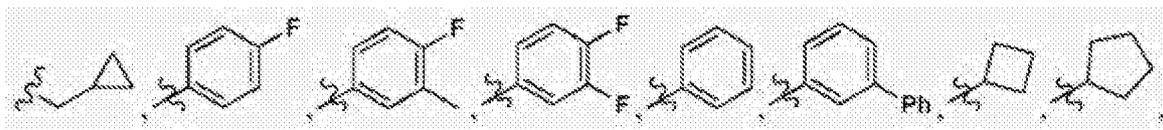
[0063] p是0、1或2;且

[0064] r是0、1或2。

[0065] 在另一优选实施方案中,提供式I的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中 R^2 是甲基、丁基、环丁基、环戊基或苯基,各基团被0-3个 R^{2a} (尤其其中 R^{2a} 是氢、卤素或苯基)取代。

[0066] 在一个更优选的实施方案中,提供式(I)的化合物或其立体异构体或可药用盐,其中 R^2 选自:

[0067]



[0068]



[0069] 在另一优选实施方案中,提供式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中 R^3 是苯基、环戊基、环己基、呋喃基或吡喃基,各自被0-4个 R^{3a} 取代(优选地, R^3 是被0-3个 R^{3a} 取代的苯基)。

[0070] 在另一个更优选的实施方案中,提供式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中:

[0071] R^{3a} 在每一处独立地为氢、Ph、CN、 NH_2 、 OCF_3 、 OR^b 、卤素、环烷基、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)R^b$ 、 SO_pR^c 、 $NR^bSO_pR^c$ 、 $NR^bC(O)R^c$ 、卤代烷基(CF_3)、CN、被0-3个 R^a 取代的包含碳原子和1-4个选自N、S或O的杂原子的5-7元杂环和被0-3个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基;或

[0072] 一个 R^{3a} 和第二个 R^{3a} ,与它们所连接的原子一起,结合形成包含碳原子和1-4个选自N、S或O的杂原子的稠合5-7元杂环或苯基;

[0073] R^{11} 在每一处独立地为氢、环丙基或被0-1个 R^f 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0074] R^a 在每一处独立地为卤素(F)或 OR^b ;

[0075] R^b 在每一处独立地为氢、被0-3个 R^f 取代的包含碳原子和1-4个选自N、S或O的杂原子的5-7元杂环或被0-3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0076] R^d 在每一处独立地为卤素(F)或OH;

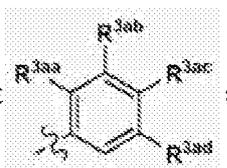
[0077] R^c 是被0-3个 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0078] R^f 在每一处独立地为氢、卤素(F)或OH;且

[0079] p是2。

[0080] 在另一个更优选的实施方案中,提供式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构

体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中R³是



[0081] R^{3aa}是S(O)_pR^c、OR^b、氯、F、CN、NH₂、C(O)NR¹¹R¹¹、NR^bSO_pR^c、NR^bC(O)R^c、被0-3个R^a取代的C₁₋₆烷基或被0-3个R^a取代的含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-至6-元杂芳基;

[0082] R^{3ab}、R^{3ac}或R^{3ad}独立地为氢、Cl、F、Br、CN、OR^b、被0-3个R^a取代的C₁₋₆烷基;C(O)NR¹¹R¹¹、C(O)R^b、S(O)_pR^c或被0-3个R^a取代的含有1-3个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环;

[0083] R^a是OR^b或卤素;

[0084] R^b是氢、被0-2个R^d取代的C₁₋₆烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-至7-元杂环;

[0085] R¹¹在每一处独立地为氢、被0-3个R^f取代的环丙基或被0-3个R^f取代的C₁₋₄烷基;

[0086] R^b是氢或被0-2个R^d取代的C₁₋₆烷基;

[0087] R^c是被0-3个R^f取代的C₁₋₆烷基;

[0088] R^d在每一处独立地为F或OH;

[0089] R^f是卤素(优选F);且

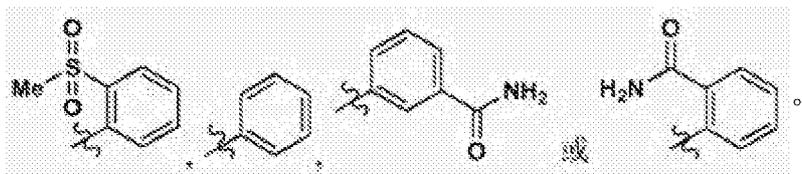
[0090] p是0-2。

[0091] 在另一替代实施方案中,提供式I的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中R^{3aa}是OR^b(R^{3aa}更优选是OH、OMe、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F或OEt)。

[0092] 在另一实施方案中,提供式I的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中R^{3aa}是S(O)_pR^c或C(O)NR¹¹R¹¹(R^{3aa}更优选是SO₂CH₃或C(O)NH₂)。

[0093] 在一个更优选的实施方案中,提供式I的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中R³选自:

[0094]



[0095] 在一个更优选的实施方案中,提供式I的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药,其中R¹是CH₃、C₂H₅、CD₃或CD₂CD₃(优选CH₃或CD₃)。

[0096] 在另一实施方案中,提供包含一种或多种式(I)的化合物和可药用载体或稀释剂的药物组合物。

[0097] 本发明还涉及通过作用于Tyk-2以造成信号转导抑制而可用于治疗与IL-12、IL-23和/或IFN α 的调节相关的疾病的药物组合物,所述药物组合物包含式I的化合物或其可药用盐和可药用载体或稀释剂。

[0098] 本发明还涉及治疗与IL-12、IL-23和/或IFN α 的调节相关的疾病的方法,所述方法包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的根据式I的化合物。

[0099] 本发明还提供用于制备本发明的化合物的方法和中间体。

[0100] 本发明还提供治疗增殖性、代谢性、过敏性、自身免疫性和炎性疾病的方法(或本发明的化合物用于制备用于治疗这些疾病的药物的用途),其包括给予需要这种治疗的宿主治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、可药用盐、溶剂合物或前药。

[0101] 本发明还提供治疗炎性或自身免疫性疾病的方法(或本发明的化合物用于制备用于治疗这些疾病的药物的用途),其包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的式I的化合物。

[0102] 本发明还提供治疗疾病的方法(或本发明的化合物用于制备用于治疗这些疾病的药物的用途),其包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的式I的化合物,其中所述疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、炎性肠病、牛皮癣、克罗恩病、银屑病关节炎、Sjögren's综合征、系统性硬皮病、溃疡性结肠炎、格雷夫斯病、盘状红斑狼疮、成人斯蒂尔病(adult onset Stills)、全身型幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎、1型糖尿病、胰岛素依赖型糖尿病、脓毒病、脓毒性休克、志贺氏菌病、胰腺炎(急性或慢性)、肾小球肾炎、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少症、血小板减少症、异位性皮炎、重症肌无力、胰腺炎(急性或慢性)、强直性脊柱炎、寻常天疱疮、古德帕斯彻病(Goodpasture's disease)、抗磷脂综合征、特发性血小板减少症、ANCA相关的血管炎、天疱疮、川崎病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、皮肌炎、多肌炎、葡萄膜炎、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、自身免疫性肺部炎症、自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性炎性眼病和慢性脱髓鞘性多发性神经病。

[0103] 本发明还提供治疗炎性或自身免疫性疾病的方法(或本发明的化合物用于制备用于治疗这些疾病的药物的用途),其包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的式I的化合物,其中所述疾病选自系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、克罗恩病、溃疡性结肠炎、1型糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、强直性脊柱炎和多发性硬化症。

[0104] 本发明还提供治疗类风湿性关节炎的方法(或本发明的化合物用于制备用于治疗类风湿性关节炎的药物的用途),其包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的式I的化合物。

[0105] 此外,本发明还提供治疗病症的方法(或本发明的化合物用于制备用于治疗这些病症的药物的用途),其包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的式I的化合物,其中所述病症选自急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、转移性黑素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、实体瘤、眼部新血管形成和婴儿血管瘤、B细胞淋巴瘤、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、多发性血管炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、重症肌无力、过敏性鼻炎、多发性硬化症(MS)、移植排斥、I型糖尿病、膜性肾炎、炎性肠病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎、冷和温(warm)凝集素病、伊文氏综合征、溶血性尿毒综合征/血栓性血小板减少性紫癜(HUS/TTP)、结节病、Sjögren's综合征、周围神经病、寻常天疱疮和哮喘。

[0106] 本发明还提供治疗IL-12、IL-23和/或IFN α 介导的疾病的方法(或本发明的化合物用于制备用于治疗所述疾病的药物的用途),其包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量

的式I的化合物。

[0107] 本发明还提供治疗IL-12、IL-23和/或IFN α 介导的疾病的方法(或本发明的化合物用于制备用于治疗这些疾病的药物的用途),其包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的式I的化合物,其中所述IL-12、IL-23和/或IFN α 介导的疾病是通过IL-12、IL-23和/或IFN α 调节的疾病。

[0108] 本发明还提供治疗疾病的方法,其包括与其它治疗剂联合给予需要这种治疗的患者治疗有效量的式I的化合物。

[0109] 本发明还提供用在疗法中的本发明的化合物。

[0110] 在另一实施方案中,式I的化合物选自本文中所列举的化合物或所列举的化合物的组合或其它实施方案。

[0111] 在另一实施方案中的是在至少一种下述检测法中具有IC₅₀ < 1000 nM的化合物。

[0112] 本发明可以体现为其它具体形式而不背离其精神或基本属性。本发明包括本文中注明的本发明的优选方面和/或实施方案的所有组合。要理解的是,本发明的任何和所有实施方案可以与任何其它一种或多种实施方案结合以描述另一些更优选的实施方案。还要理解的是,优选实施方案的各独立要素是其自己的独立优选实施方案。此外,一实施方案的任何要素意在与来自任何实施方案的任何和所有其它要素组合以描述另一实施方案。

[0113] 发明详述

[0114] 下面是本说明书和所附权利要求书中所用的术语的定义。除非另行指明,为本文中的基团或术语提供的最初定义在说明书和权利要求书通篇都适用于独立地或作为另一基团的一部分的该基团或术语。

[0115] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心。除非另行指明,本发明的化合物的所有手性(对映体和非对映体)和外消旋形式包括在本发明中。在该化合物中还可存在烯烃、C=N双键等的许多几何异构体,所有这样的稳定异构体都被视为在本发明中。描述了本发明的化合物的顺式-和反式-几何异构体并可以作为异构体的混合物或作为单独的异构形式分离。本发明化合物可以以旋光或外消旋形式分离。如何制备旋光形式是本领域中公知的,例如通过外消旋形式的拆分或通过由旋光起始物质合成。预计包括一结构的所有手性、(对映体和非对映体)和外消旋形式和所有几何异构体形式,除非明确指出具体的立体化学或异构体形式。

[0116] 当任何变量(例如R³)在化合物的任何成分或式中出现一次以上时,其在每一处的定义独立于其在其它每一处的定义。因此,例如,如果一基团被显示为被0-2个R³取代,则所述基团可任选被最多2个R³基团取代,且R³在每一处独立地选自R³的定义。取代基和/或变量的组合也只有在这样的组合产生稳定化合物时才是允许的。

[0117] 当与取代基的键被显示为横穿连接环中的两个原子的键时,则该取代基可键合到该环上的任何原子上。当罗列取代基而没有指示该取代基经哪个原子键合到所给式的化合物的其余部分上时,则该取代基可经由该取代基中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合只有在这样的组合产生稳定化合物时才是允许的。

[0118] 如果在本发明的化合物上存在氮原子(例如胺),这些可通过用氧化剂(例如MCPBA和/或过氧化氢)处理转化成N-氧化物以提供本发明的其它化合物。因此,所有展示和要求保护的氮原子被认为包括所示的氮及其N-氧化物(N \rightarrow O)衍生物。

[0119] 根据本领域中使用的惯例， 在本文中的结构式中用于描绘作为该部分或取代基与核心或骨架结构的连接点的键。

[0120] 不在两个字母或符号之间的短划线“-”用于指示取代基的连接点。例如，-CONH₂经该碳原子连接。

[0121] 关于式I的化合物的特定部分的术语“任选取代的”（例如任选取代的杂芳基）是指具有0、1、2或更多个取代基的部分。例如“任选取代的烷基”包括如下定义的“烷基”和“取代烷基”。本领域技术人员会理解，关于含有一个或多个取代基的任何基团，此类基团无意引入在空间上不切实际、合成上不可行和/或固有不稳定的任何取代或取代模式。

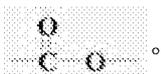
[0122] 本文所用的术语“至少一种化学实体”与术语“化合物”可互换。

[0123] 本文所用的术语“烷基”或“亚烷基”意在包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基。例如，“C₁₋₁₀烷基”（或亚烷基）意在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉和C₁₀烷基。另外，例如，“C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的烷基。烷基可以是未取代或取代的，以使其一个或多个氢被另一化学基团替代。示例性烷基包括，但不限于，甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（例如正丙基和异丙基）、丁基（例如正丁基、异丁基、叔丁基）、戊基（例如正戊基、异戊基、新戊基）等。

[0124] “烯基”或“亚烯基”意在包括具有直链或支链结构并具有可存在于沿链的任何稳定点的一个或多个碳-碳双键的烃链。例如，“C₂₋₆烯基”（或亚烯基）意在包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烯基。烯基的实例包括，但不限于，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基等。

[0125] “炔基”或“亚炔基”意在包括具有直链或支链结构并具有可存在于沿链的任何稳定点的一个或多个碳-碳三键的烃链。例如，“C₂₋₆炔基”（或亚炔基）意在包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆炔基；如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0126] 本领域技术人员会理解，当在本文中使用名称“CO₂”时，这意在表示基团



[0127] 当术语“烷基”与另一基团一起使用时，如在“芳基烷基”中，这种连接更具体地规定该取代烷基所含的至少一个取代基。例如，“芳基烷基”是指其中至少一个取代基是芳基，如苄基的如上定义的取代烷基。因此，术语芳基（C₀₋₄）烷基包括具有至少一个芳基取代基的取代低级烷基，也包括直接键合到另一基团上的芳基，即芳基（C₀）烷基。术语“杂芳基烷基”是指其中至少一个取代基是杂芳基的如上定义的取代烷基。

[0128] 当提到取代烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基时，这些基团被1至3个如上文对取代烷基规定的取代基取代。

[0129] 术语“烷氧基”是指被如上定义的烷基或取代烷基取代的氧原子。例如，术语“烷氧基”包括基团-O-C₁₋₆烷基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。“低级烷氧基”是指具有1至4个碳的烷氧基。

[0130] 应该理解的是，本领域技术人员可以对所有基团，包括例如烷氧基、硫烷基和氨基

烷基作出选择以提供稳定化合物。

[0131] 本文所用的术语“取代”是指指定原子或基团上的任何一个或多个氢被选自指定组的基团替代,只要不超过指定原子的正常价。当取代基是氧代或酮基(即=O)时,则替代该原子上的2个氢。酮基取代基不存在于芳族部分上。除非另有规定,取代基命名到核心结构中。例如,要理解的是,当列举(环烷基)烷基作为可能的取代基时,这种取代基与核心结构的连接点在烷基部分中。如本文所用的环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。

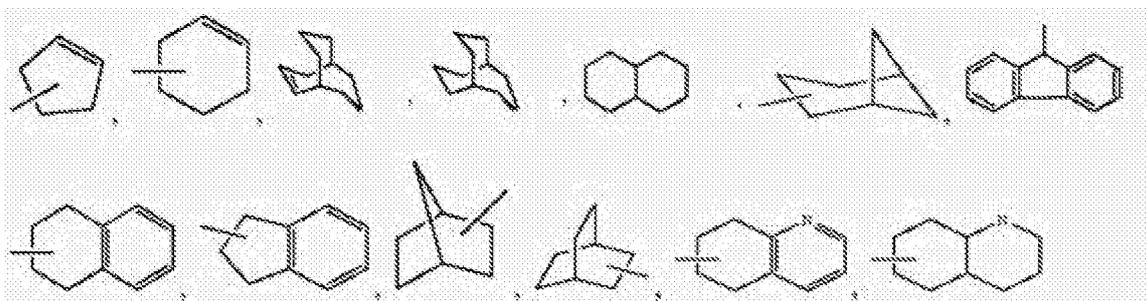
[0132] 取代基和/或变量的组合只有在这样的组合产生稳定化合物或有用的合成中间体时才是允许的。稳定化合物或稳定结构意在暗示足够稳健以耐受从反应混合物中分离至有用的纯度和随后配制成有效治疗剂的化合物。本文列举的化合物优选不含N-卤素、S(O)₂H或S(O)H基团。

[0133] 术语“环烷基”是指环化烷基,包括单环、双环或多环的环系。C₃₋₇环烷基意在包括C₃、C₄、C₅、C₆和C₇环烷基。示例性环烷基包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等。本文所用的“碳环”或“碳环残基”意在表示任何稳定的3-、4-、5-、6-或7-元单环或双环或7-、8-、9-、10-、11-、12-或13-元双环或三环,其中任一种可以是饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。此类碳环的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷、[2.2.2]双环辛烷、苈基、苯基、萘基、二氢化茛基、金刚烷基、蒎基和四氢萘基(萘满)。如上所示,在碳环的定义中也包括桥环(例如[2.2.2]双环辛烷)。除非另有规定,优选的碳环是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和苯基。当使用术语“碳环”时,其意在包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个不相邻碳原子时,出现桥环。优选的桥是一个或两个碳原子。要指出,桥始终将单环转化成双环。当桥连一个环时,对该环列举的取代基也可存在于该桥上。

[0134] 术语“芳基”是指在环部分中具有6至12个碳原子的单环或双环芳烃基,如苯基和萘基,它们各自可以被取代。

[0135] 相应地,在式(I)的化合物中,术语“环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环辛基等,以及下列环系:

[0136]



[0137] 等,其可任选在该环的任何可用的原子处被取代。优选的环烷基包括环丙基、环戊

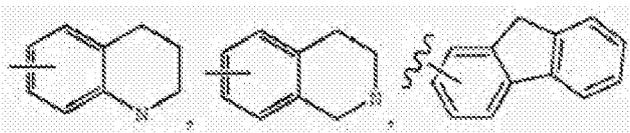
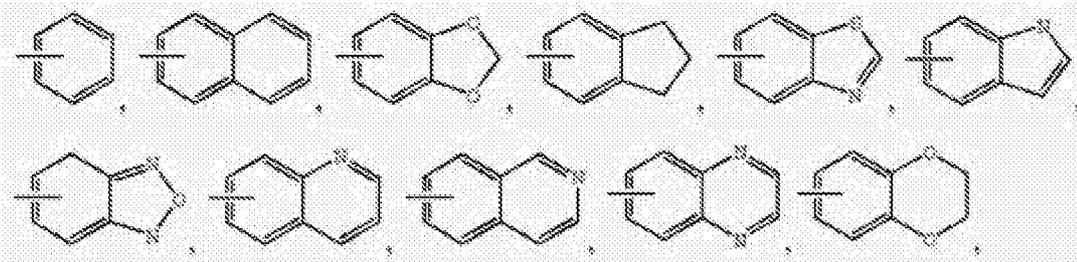
基、环己基和 。

[0138] 术语“卤素(halo)”或“卤素(halogen)”是指氯、溴、氟和碘。

[0139] 术语“卤代烷基”是指具有一个或多个卤素取代基的取代烷基。例如，“卤代烷基”包括单、二和三氟甲基。

[0140] 术语“卤代烷氧基”是指具有一个或多个卤素取代基的烷氧基。例如，“卤代烷氧基”包括 OCF_3 。

[0141] 因此,芳基的实例包括:



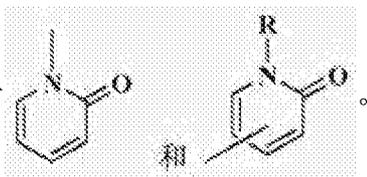
(苄基)等,它们可任选在任何可用

的碳或氮原子处被取代。优选的芳基是任选取代的苯基。

[0144] 术语“杂环(heterocycle)”、“杂环烷基”、“杂环(heterocyclo)”、“杂环的”或“杂环基”可互换使用并且是指取代和未取代的3-至7-元单环基团、7-至11-元双环基团和10-至15-元三环基团,其中至少一个环具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含杂原子的环优选具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子。此类含杂原子的基团的各环可含有1个或2个氧或硫原子和/或1至4个氮原子,条件是各环中的杂原子总数为4个或更少,并且另外条件是该环含有至少一个碳原子。氮和硫原子可任选被氧化且氮原子可任选被季铵化。完成该双环和三环基团的稠环可以仅含碳原子并可以是饱和的、部分饱和的或完全不饱和的。该杂环基团可连接在任何可用的氮或碳原子处。本文所用的术语“杂环(heterocycle)”、“杂环烷基”、“杂环(heterocyclo)”、“杂环的”和“杂环基”包括如下定义的“杂芳基”。

[0145] 除下述杂芳基外,示例性的单环杂环基包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂环庚三烯基、氮杂环庚三烯基、1-吡啶酮基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、氧化硫代吗啉基(thiamorpholinyl sulfoxide)、二氧化硫代吗啉基(thiamorpholinyl sulfone)、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。示例性的双环杂环基团包括奎宁环基。另外的单环杂

环基包括



[0146] 术语“杂芳基”是指在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N)的取代和未取代的芳族5-或6-元单环基团、9-或10-元双环基团和11-至14-元三环基团,所述含杂原子的环优选具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子。含杂原子的杂芳基的各环可含有1个或2个氧或硫原子和/或1至4个氮原子,条件是各环中的杂原子总数为4个或更少且各环具有至少一个碳原子。完成该双环和三环基团的稠环可以仅含碳原子并可以是饱和的、部分饱和的或不

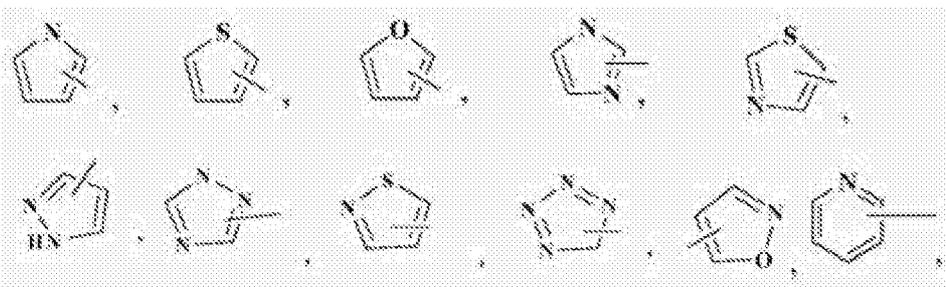
饱和的。氮和硫原子可任选被氧化且氮原子可任选被季铵化。双环或三环的杂芳基必须包括至少一个完全芳族的环，而另一或其它稠环可以是芳族或非芳族的。该杂芳基可连接在任何环的任何可用的氮或碳原子处。如化合价允许，如果所述附加环是环烷基或杂环，其另外任选被=O(氧代)取代。

[0147] 示例性的单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。

[0148] 示例性的双环杂芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢异吲哚基、四氢喹啉基等。

[0149] 示例性的三环杂芳基包括咔唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0150] 在式(I)的化合物中,优选的杂芳基包括:



[0152] 等,它们可任选在任何可用的碳或氮原子处被取代。

或氮原子处被取代。

[0153] 除非另行指明,当提到具体命名的芳基(例如苯基)、环烷基(例如环己基)、杂环基(例如吡咯烷基、哌啶基和吗啉基)或杂芳基(例如四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基和呋喃基)时,该提及意在包括酌情具有0至3,优选0至2个选自上文对芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基列举的那些的取代基的环。

[0154] 术语“碳环基”或“碳环”是指饱和或不饱和的单环或双环,其中所有环的所有原子是碳。因此,该术语包括环烷基和芳基环。单环碳环具有3至6个环原子,更通常5或6个环原子。双环碳环具有7至12个环原子,例如排列成双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统,或具有9或10个环原子,排列成双环[5,6]或[6,6]系统。单-和双环碳环的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、苯基和萘基。该碳环可以被取代,在这种情况下,取代基选自上文对环烷基和芳基列举的那些。

[0155] 术语“杂原子”应包括氧、硫和氮。

[0156] 当术语“不饱和的”在本文中用于表示环或基团时,该环或基团可以完全不饱和或部分不饱和。

[0157] 在本说明书通篇中,可以由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物和可用作可药用化合物的化合物和/或可用于制备可药用化合物的中间体化合物。

[0158] 式(I)的化合物可以以游离形式(无离子化)存在或可以形成盐,这也在本发明的范围内。除非另行指明,提到本发明的化合物被理解为包括提到游离形式及其盐。术语“盐”是指与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐。此外,术语“盐”可包括两性离子(内盐),例如当式(I)的化合物含有碱性部分(如胺或吡啶或咪唑环)和酸性部分(如羧酸)时。可药用(即无毒、生理可接受)的盐是优选的,例如可接受的金属和胺盐,其中该阳离子不会显著影响该盐的毒性或生物活性。但是,其它盐可能可用于例如制备过程中可能使用的分离或提纯步骤,因此被视为在本发明的范围内。可以例如通过在介质,如该盐在其中沉淀的介质或在水性介质中使式(I)的化合物与一定量的酸或碱(如当量)反应来形成式(I)的化合物的盐,接着冻干。

[0159] 示例性的酸加成盐包括乙酸盐(如用乙酸或三卤代乙酸,例如三氟乙酸形成的那些)、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(用盐酸形成)、氢溴酸盐(用氢溴酸形成)、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐(用马来酸形成)、甲磺酸盐(用甲磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酯酸盐(pectinates)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(如用硫酸形成的那些)、磺酸盐(如本文提到的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonates),如甲苯磺酸盐(tosylates),十一烷酸盐等。

[0160] 示例性的碱式盐包括铵盐、碱金属盐,如钠、锂和钾盐;碱土金属盐,如钙和镁盐;钡、锌和铝盐;与有机碱(例如有机胺),如三烷基胺如三乙胺、普鲁卡因、二苄基胺、N-苄基-β-苄乙胺、1-二苄羟甲胺(1-ephedrine)、N,N'-二苄基乙二胺、脱氢松香胺、N-乙基哌啶、苄基胺、二环己基胺或类似的可药用胺的盐,和与氨基酸,如精氨酸、赖氨酸等的盐。含碱性氮的基团可以用如低基烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基溴化物和苄乙基溴化物)等试剂季铵化。优选的盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

[0161] 术语“可药用”在本文中用于表示在合理医学判断内适合与人类和动物的组织接触使用而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0162] 本文所用的“可药用盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中通过制备其酸式或碱式盐来改变母体化合物。可药用盐的实例包括,但不限于,碱性基团如胺的无机或有机酸盐;和酸性基团如羧酸的碱盐或有机盐。可药用盐包括例如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的传统无毒盐或季铵盐。例如,这样的传统无毒盐包括衍生自无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸的那些;和由有机酸,如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、

苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸和羟基乙磺酸等制成的盐。

[0163] 本发明的可药用盐可以由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成。通常,可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备此类盐;通常,非水介质,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。合适的盐的列举可见于*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), 其公开内容并入本文作为参考。

[0164] 设想了本发明的化合物的所有立体异构体,为混合物形式或为纯净或基本纯净的形式。立体异构体可包括通过具有一个或多个手性原子而成为旋光异构体的化合物,以及由于围绕一个或多个键的有限旋转而成为旋光异构体的化合物(阻转异构体)。本发明的化合物的定义包括所有可能的立体异构体和它们的混合物。其非常特别包括外消旋形式和具有指定活性的分离的旋光异构体。外消旋形式可通过物理方法拆分,例如分级结晶、非对映体衍生物体的分离或结晶或通过手性柱色谱法分离。可以由外消旋物通过常规方法(例如与光学活性酸成盐、接着结晶)获得单个的旋光异构体。

[0165] 本发明意在包括本化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。作为一般实例而非限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文中描述的方法类似的方法,使用适当的同位素标记试剂代替原本使用的非标记试剂来制备同位素标记的本发明的化合物。

[0166] 还考虑本发明的化合物的前药和溶剂合物。术语“前药”是指在给药于对象后通过代谢或化学过程发生化学转化以产生式(I)的化合物和/或其盐和/或溶剂合物的化合物。体内转化以提供生物活性剂(即式(I)的化合物)的任何化合物是本发明的范围和精神内的前药。例如,含有羧基的化合物可形成可生理水解的酯,其通过在体内水解产生式(I)的化合物本身而充当前药。此类前药优选口服给药,因为水解在许多情况下主要在消化酶的影响下发生。如果该酯本身是活性的或在血液中发生水解的情况下,可以使用肠胃外给药。式(I)的化合物的可生理水解的酯的实例包括C₁₋₆烷基苄基,4-甲氧基苄基,二氢化茛基,邻苯二甲酰基,甲氧基甲基,C₁₋₆烷酰氧基-C₁₋₆烷基,例如乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基,C₁₋₆烷氧基羰氧基-C₁₋₆烷基,例如甲氧基羰氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基,甘氨酸酰氧基甲基,苄基甘氨酸酰氧基甲基,(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基和例如用于青霉素和头孢菌素领域的其它公知的可生理水解的酯。此类酯可通过本领域中已知的常规技术制备。

[0167] 前药的各种形式是本领域中公知的。关于此类前药衍生物的实例,参见:

[0168] a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) 和 Widder, K. 等人, eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0169] b) Bundgaard, H., 第5章, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. 等人, eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, 第113-191页, Harwood Academic Publishers (1991); 和

[0170] c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992),

[0171] 它们各自并入本文作为参考。

[0172] 式(I)的化合物及其盐可以以它们的互变异构形式存在,其中氢原子移位到该分子的其它部分上并因此重排该分子的原子之间的化学键。应该理解的是,所有互变异构形式都包括在本发明内,只要它们可存在。另外,本发明的化合物可具有反式-和顺式-异构体。

[0173] 还应理解的是,式(I)的化合物的溶剂合物(例如水合物)也在本发明的范围内。溶剂化方法是本领域中公知的。

[0174] 用途

[0175] 本发明的化合物调节IL-23-刺激的和IFN α -刺激的细胞功能,包括基因转录。可由本发明的化合物调节的其它类型的细胞功能包括,但不限于,IL-12-刺激的反应。

[0176] 因此,式I的化合物可通过作用于Tyk2以介导信号转导而用于治疗与IL-23或IFN α 功能的调节,特别是IL-23、IL-12和/或IFN α 功能的选择性抑制有关的病症。此类病症包括IL-23-、IL-12-或IFN α -相关疾病,其中通过这些细胞因子介导发病机理。

[0177] 本文所用的术语“治疗”包括哺乳动物,特别是人类中的疾病状态的治疗,并包括:(a) 预防或延迟在哺乳动物中发生疾病状态,特别是在此类哺乳动物易患该疾病状态但尚未被确诊具有该疾病状态时;(b) 抑制疾病状态,即阻止其发展;和/或(c) 实现症状或疾病状态的完全或部分减轻,和/或缓解、改善、减轻或治愈该疾病或障碍和/或其症状。

[0178] 考虑到它们作为IL-23-、IL-12和IFN α -刺激的细胞应答的调节剂的活性,式I的化合物可用于治疗IL-23-、IL-12-或IFN α -相关疾病,包括但不限于,炎症性疾病,如克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺疾病;自身免疫病,如格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮肤狼疮、狼疮性肾炎、盘状红斑狼疮、牛皮癣;自身炎症性疾病,包括CAPS、TRAPS、FMF、成人斯蒂尔病(adult onset Stills)、全身型幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎;代谢病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗死;破坏性骨病,如骨吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松、多发性骨髓瘤相关骨病;增殖性疾病,如急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病;血管生成障碍,如包括实体瘤、眼部新血管形成和婴儿血管瘤的血管生成障碍;传染病,如脓毒症、脓毒性休克和志贺氏菌病;神经退行性疾病,如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、脑缺血或由外伤造成的神经退行性疾病,肿瘤和病毒性疾病,分别如转移性黑素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤,和HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS。

[0179] 更特别地,可用本发明的化合物治疗的具体病症或疾病包括,但不限于,胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、过敏、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、肾小球肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮肤狼疮、狼疮性肾炎、盘状红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少症、血小板减少症、异位性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化症、炎症肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、牛皮癣、移植物抗宿主病、内毒素诱发的炎症反应、结核病、动脉粥样硬化、肌肉变性、恶病质、银屑病关节炎、莱特尔氏综合征、痛风、创伤性关节炎、风湿性关节炎、急性滑膜炎、胰腺 β -细胞病;以大量中性粒细胞浸润为特征的疾病;类风湿性脊柱炎、痛风性关节炎和其它关节炎病症、脑型疟、慢性肺部炎症性疾病、矽肺、肺结节病、骨吸收疾病、同种异体移植排斥、归因于感染的发热和肌痛、感染继发的恶病质、瘢痕疙瘩形成、癩

痕组织形成、溃疡性结肠炎、pyresis、流行性感、骨质疏松、骨关节炎、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、转移性黑素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、脓毒病、脓毒性休克和志贺氏菌病；阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、脑缺血或由外伤造成的神经退行性疾病；血管生成障碍，包括实体瘤、眼部新血管形成和婴儿血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染（包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎）、HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性肿瘤和疱疹；中风、心肌缺血、中风心脏病中的局部缺血、organ hypoxia [此处应为器官缺氧]、血管增生、心脏和肾再灌注损伤、血栓形成、心脏肥厚、凝血酶诱发的血小板聚集、内毒素血症和/或中毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化酶synthase-2有关的病症、和寻常天疱疮。优选治疗方法是其中该病症选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、同种异体移植排斥、类风湿性关节炎、牛皮癣、强直性脊柱炎、银屑病关节炎和寻常天疱疮的那些治疗方法。或者，优选治疗方法是其中该病症选自缺血再灌注损伤（包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗死引起的心脏缺血再灌注损伤）的那些治疗方法。另一优选的治疗方法是其中该病症为多发性骨髓瘤的治疗方法。

[0180] 当在本文中使用时术语“IL-23-、IL-12-和/或IFN α -相关病症”或“IL-23-、IL-12-和/或IFN α -相关疾病或障碍”时，各自意在像详尽重述一样包括上文确定的所有病症，以及受IL-23、IL-12和/或IFN α 影响的任何其它病症。

[0181] 本发明因此提供治疗此类病症的方法，其包括给予需要其的对象治疗有效量的至少一种式I的化合物或其盐。“治疗有效量”意在包括在独自或联合给药时有效抑制IL-23、IL-12和/或IFN α 功能和/或治疗疾病的本发明的化合物的量。

[0182] 治疗IL-23-、IL-12和/或IFN α -相关病症的方法可包括独自或互相联合和/或与可用于治疗此类病症的其它合适的治疗剂联合给予式I的化合物。相应地，“治疗有效量”也意在包括有效抑制IL-23、IL-12和/或IFN α 功能和/或治疗与IL-23、IL-12和/或IFN α 相关的疾病的所述化合物的组合的量。

[0183] 此类其它治疗剂的实例包括皮质类固醇、咯利普兰(rolipram)、calphostin、细胞因子抑制性抗炎药(CSAIDs)、白细胞介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮和其它免疫抑制剂；核转位抑制剂，如脱氧精肌菌素(DSG)；非甾体抗炎药(NSAIDs)，如布洛芬、塞来昔布和罗非昔布；类固醇，如强的松或地塞米松；抗病毒剂，如阿巴卡韦；抗增殖剂，如甲氨蝶呤、来氟米特、FK506(他克莫司, PROGRAF $\text{\textcircled{R}}$)；抗疟药，如羟基氯喹；细胞毒性药物，如硫唑嘌呤(azathioprine)和环磷酰胺；TNF- α 抑制剂，如替尼达普、抗-TNF抗体或可溶性TNF受体和雷帕霉素(西罗莫司或RAPAMUNE $\text{\textcircled{R}}$)或其衍生物。

[0184] 上述其它治疗剂，在与本发明的化合物联合使用时，可以例如以Physicians' Desk Reference (PDR) 中指示的那些量或如本领域普通技术人员以其它方式确定的那些量使用。在本发明的方法中，可以在给予本发明的化合物之前、同时或之后给予此类其它治疗剂。本发明还提供能通过抑制Tyk2介导的信号转导治疗IL-23-、IL-12-或IFN α -相关病症，包括如上所述的IL-23-、IL-12-和/或IFN α -介导的疾病的药物组合物。

[0185] 本发明的组合物可含有如上所述的其它治疗剂并可以例如通过根据如药物制剂领域中公知的技术使用常规固体或液体媒介物或稀释剂以及适合所需给药模式的类型的药物添加剂(例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、香料等)配制。

[0186] 相应地，本发明进一步包括包含一种或多种式I的化合物和可药用载体的组合物。

[0187] “可药用载体”是指本领域中普遍接受的用于向动物,特别是哺乳动物递送生物活性剂的介质。根据完全在本领域普通技术人员掌握范围内的许多因素配制可药用载体。这些包括但不限于,配制的活性剂的类型和性质;含药剂的组合物要给予的对象;该组合物的预期给药途径;和靶向的治疗适应症。可药用载体包括水性和非水液体介质,以及各种固体和半固体剂型。此类载体除活性剂外还可包括许多不同的成分和添加剂,这样的附加成分出于本领域普通技术人员公知的各种原因(例如活性剂的稳定化、粘合剂等)包括在该制剂中。合适的可药用载体和它们的选择中涉及的因素的描述可见于各种易得的资源,例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版(1985),其全文并入本文作为参考。

[0188] 式I的化合物可通过适合要治疗的病症的任何手段给药,这可能取决于对定点治疗的需求或要递送的药物量。皮肤相关的疾病通常优选局部给药,癌性或癌前病症优选全身治疗,尽管也考虑了其它给药模式。例如,该化合物可以例如以片剂、胶囊、颗粒剂、粉剂或液体制剂(包括糖浆)的形式口服给药;例如以溶液剂、混悬剂、凝胶剂或软膏剂的形式局部给药;舌下给药;口腔给药;肠胃外给药,如通过皮下、静脉、肌肉内或胸骨内注射或输注技术(例如作为无菌可注射水性或非水溶液剂或混悬剂);经鼻给药,如通过吸入喷雾剂;例如以霜剂或软膏剂的形式局部给药;例如以栓剂的形式直肠给药;或脂质体给药。可以给予含有无毒可药用媒介物或稀释剂的单位剂型。该化合物可以以适合速释或缓释的形式给药。可以用合适的药物组合物或特别在缓释的情况下,用装置,如皮下植入物或渗透泵实现速释或缓释。

[0189] 示例性的局部给药组合物包括局部载体,如PLASTIBASE®(用聚乙烯胶凝的矿物油)。

[0190] 示例性的口服给药组合物包括混悬剂,其可含有例如用于赋形的微晶纤维素、作为悬浮剂的藻酸或藻酸钠、作为增粘剂的甲基纤维素和甜味剂或调味剂,如本领域中已知的那些;和速释片剂,其可含有例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其它赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,如本领域中已知的那些。本发明的化合物也可以通过舌下和/或口腔给药法经口给药,例如使用模制、压缩或冻干片剂。示例性的组合物可包括速溶稀释剂,如甘露糖醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精。在此类制剂中还可包括高分子量赋形剂,如纤维素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG);有助于粘膜粘附的赋形剂,如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)和/或马来酸酐共聚物(例如GANTREZ®);和控制释放的试剂,如聚丙烯酸共聚物(例如CARBOPOL 934®)。为了易于制造和使用,也可以添加润滑剂、助流剂、香料、着色剂和稳定剂。

[0191] 用于鼻气雾剂或吸入给药的示例性组合物包括溶液剂,其可含有例如苯醇或其它合适的防腐剂、用于增强吸收和/或生物利用度的吸收促进剂和/或其它增溶或分散剂,如本领域中已知的那些。

[0192] 示例性的肠胃外给药组合物包括可注射溶液剂或混悬剂,其可含有例如合适的无毒、肠胃外可用稀释剂或溶剂,如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液或其它合适的分散或润湿和悬浮剂,包括合成单-或二甘油酯和脂肪酸,包括油酸。

[0193] 示例性的直肠给药组合物包括栓剂,其可含有例如合适的无刺激赋形剂,如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇,它们在常温下为固体但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[0194] 本领域普通技术人员可以确定本发明的化合物的治疗有效量,并包括每天大约0.05至1000 mg/kg;1-1000 mg/kg;1-50 mg/kg;5-250 mg/kg;250-1000 mg/kg体重的活性化合物的用于哺乳动物的示例性剂量,这可以在单剂中或以独立的分剂量的形式给药,如每天1至4次。要理解的是,用于任何特定对象的具体剂量水平和给药频率可变并取决于各种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、该对象的物种、年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、给药模式和时间、排泄率、药物组合、和特定病症的严重程度。优选的治疗对象包括动物,最优选哺乳动物物种,如人类,和家畜,如狗、猫、马等。因此,当在本文中使用时,术语“患者”意在包括受IL-23、IL-12和/或IFN α -介导的功能的调节影响的所有对象,最优选哺乳动物物种。

[0195] 生物测定

[0196] 探针置换测定

[0197] 如下进行探针置换测定:在385孔板中,受试化合物与2.5 nM的与人Tyk2的氨基酸575-869(序列显示在下文中)对应的重组表达的His-标记蛋白、40 nM (R)-N-(1-(3-(8-甲基-5-(甲基氨基)-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-([³H]甲基磺酰基)苯甲酰胺(制备描述在下文中)和80 μ g/mL铜His-Tag闪烁亲近测定珠(Perkin Elmer, Catalog #RPNQ0095)一起在含有100 μ g/mL牛血清白蛋白和5% DMSO的50 mM HEPES, pH 7.5中在室温下孵育30分钟。然后通过闪烁计数量化结合到Tyk2上的放射性标记探针(制备描述在下文中)的量,并通过与无抑制剂(0%抑制)或无Tyk2(100%抑制)的孔比较计算由受试化合物造成的抑制。IC₅₀值被定义为50%抑制放射性标记探针结合所需的受试化合物的浓度。

[0198] 重组His-标记Tyk2(575-869)的蛋白质序列:

```

MGSSHHHHHHH SSGETVRFQG HMNLSQLSFH RVDQKEITQL SHLGQGTRTN
VYEGRLRVEG SGDPEEGKMDDEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSHHIDIA
LAFYETASLM SQVSHTHLAF VHGVCVRGPE NIMVTEYVEHGPLDVWLRRR
RGHVPMAWKM VVAQQLASAL SYLENKNLVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS。
PFIKLSDPGVGLGALSREER VERIPWLAPE CLPGGANSLS TAMDKWGFQA
TLLEICFDGE APLOSRSPSE KEHFYQRQHRLEPEPSCPQLA TLTSQCLTYE
PTQRPSFRTI LRDLTRL

```

[0199] 如下所述进行放射性标记探针(R)-N-(1-(3-(8-甲基-5-(甲基氨基)-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-([³H]甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备。

[0200] 将2-([³H]甲基磺酰基)苯甲酸:2-巯基苯甲酸(2.3毫克,0.015毫摩尔)和碳酸铯(2毫克,0.006毫摩尔)添加到5毫升圆底烧瓶中。将该烧瓶连接到带端口(ported)的玻璃真空管线上并在磁搅拌下引入无水DMF(0.5毫升)。将1安瓿的氙化碘甲烷(200 mCi, Perkin-Elmer lot 3643419)添加到反应烧瓶中并在室温下保持搅拌3小时。带有辐射检测的进程内HPLC分析通过与可靠标样相比较,表明80%转化成所需产物。不经提纯,使粗产物在室温下在搅拌下与预溶解在CH₂Cl₂(1毫升)中的mCPBA(10毫克,0.058毫摩尔)反应。将该反应搅拌7小时并加入另外的mCPBA(10毫克,0.058毫摩尔)。将该反应搅拌大约24小时且HPLC分析表明35-40%转化成所需磺酸酯产物。粗产物通过半制备HPLC(Luna 5 μ m C18 (10x250 cm)

提纯;A: MeOH/H₂O=15/85 (0.1% TFA);B: MeOH;270nm;0-8min 0% B 1ml/min;8-10min 0% B 1-3ml/min;10-55min 0% B 3ml/min;55-65min 0-10% B 3ml/min;65-75min 10-50% B 3ml/min;75-80min 50-100% B 3ml/min)以产生81 mCi (40%放射化学收率)的2-([³H] 甲基磺酰基) 苯甲酸产物——通过其与可靠标样共洗脱的HPLC识别。通过HPLC测得放射化学纯度为99%(Luna 5 μ C18 (4.6x150 cm);A: H₂O (0.1% TFA);B: MeOH;1.2ml/min;270nm;0-10min 20% B;10-15min 20-100% B;15-25min 100% B)。将该产物溶解在无水乙腈中以提供5.8 mCi/mL的最终溶液活性。

[0202] (R)-N-(1-(3-(8-甲基-5-(甲基氨基)-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-([³H] 甲基磺酰基) 苯甲酰胺:将2-([³H] 甲基磺酰基) 苯甲酸(23.2 mCi)在乙腈中的溶液添加到5毫升圆底烧瓶中,然后将其连接到真空管线上并小心地蒸发至干。将(R)-2-(3-(1-氨基乙基)苯基)-N,8-二甲基-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-胺(如WO 2004/106293和Dyckman等人, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 383-386 (2011)中所述制备)(1.1毫克,0.0033毫摩尔)和溶解在无水DMF(1.5毫升)中的PyBOP(2毫克,0.0053毫摩尔)添加到该烧瓶中,接着添加N,N-二异丙基乙胺(0.010毫升)。所得清澈溶液在室温下搅拌18小时。HPLC分析(Luna 5 μ C18 (4.6x150 cm);A: H₂O (0.1% TFA);B: MeOH;1.2ml/min;335nm;0-20min 50% B;20-25min 50-100% B;25-30min 100% B)通过与非放射性标记的(R)-N-(1-(3-(8-甲基-5-(甲基氨基)-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺样品的保留时间比较表明大约20%转化成所需产物。粗制反应混合物通过半制备HPLC(Luna 5 μ C18 (10x250 cm)提纯;A: MeOH/H₂O=50/50 (0.1% TFA);B: MeOH;335nm;0-40min 0% B 3ml/min;40-45min 0-100% B 3ml/min)。二次进行提纯程序以产生总共1.7 mCi (7%放射化学收率)99.9%放射化学纯度的所需产物。利用该氟化产物的质谱分析(m/z M+H 527.33)建立在80.6 Ci/mmol下的比放射性。

[0203] Kit225 T细胞测定

[0204] 将具有稳定整合的STAT依赖性荧光素酶报告子的Kit225 T细胞接种在含有10%热灭活FBS(Gibco)和100 U/mL PenStrep(Gibco)的RPMI(Gibco)中。这些细胞然后用20 ng/mL人重组IL-23或200 U/mL人重组IFN α (PBL InterferonSource)刺激5-6小时。使用STEADY-GLO[®] 荧光素酶检测系统(Promega)根据制造商的指示测量荧光素酶表达。通过与无抑制剂的对照孔(作为0%抑制)和无刺激的对照孔(作为100%抑制)比较计算抑制数据。生成剂量响应曲线以测定如通过非线性回归分析推导出的抑制50%的细胞响应所需的浓度(IC₅₀)。

[0205] 测定数据

[0206]

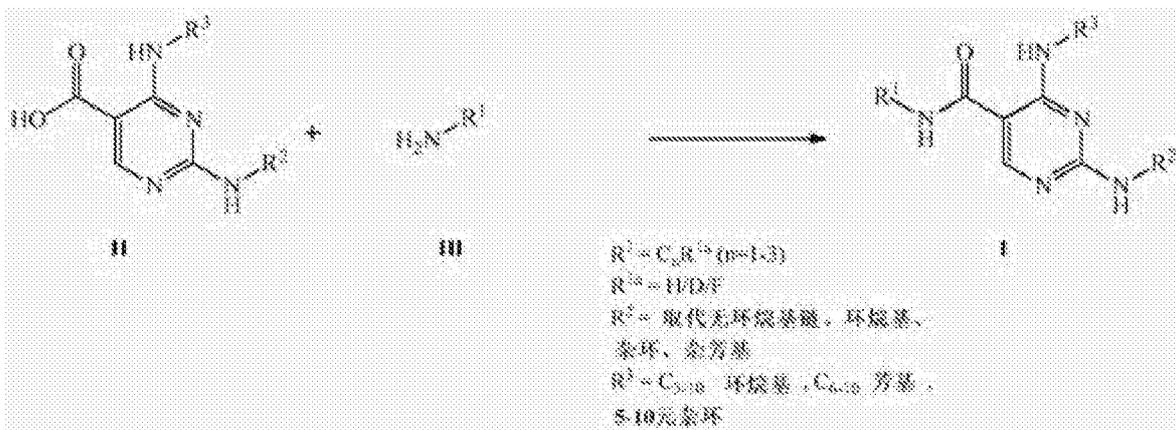
实施例 No.	探针置换数据 (EC ₅₀ , μM)	IL-23 Kit225 报告子, LE (IC ₅₀ , μM)	IFNα Kit225 报告子, LE (IC ₅₀ , μM)
1	0.32	3.40	1.60
2	0.06	2.65	2.79
3	0.84	3.51	12.50
4	0.53	8.51	9.52
5	0.05	4.66	3.02
6	1.35	3.54	12.50
7	0.11	9.68	12.50
8	0.12	8.28	12.50
9	0.09	9.18	12.50
10	0.07	1.32	1.45
11	0.07	0.06	0.59
12	0.03	0.20	0.16
13	0.02	0.20	0.31
14	8.47E-03	0.28	0.46

[0207] 制备方法

[0208] 本发明的化合物可以通过有机化学领域的技术人员可得许多方法合成。下面描述用于制备本发明的化合物的通用合成方案。这些方案是示例性的并且无意限制本领域技术人员可用于制备本文中公开的化合物的可能技术。制备本发明的化合物的不同方法是本领域技术人员显而易见的。另外,该合成中的各种步骤可以以不同的次序进行以产生所需化合物。在下文阐述的制备和实施例部分中给出通过通用方案中描述的方法制备的本发明的化合物的实施例。

[0209] 方案1. 羧酸II与胺III的偶联

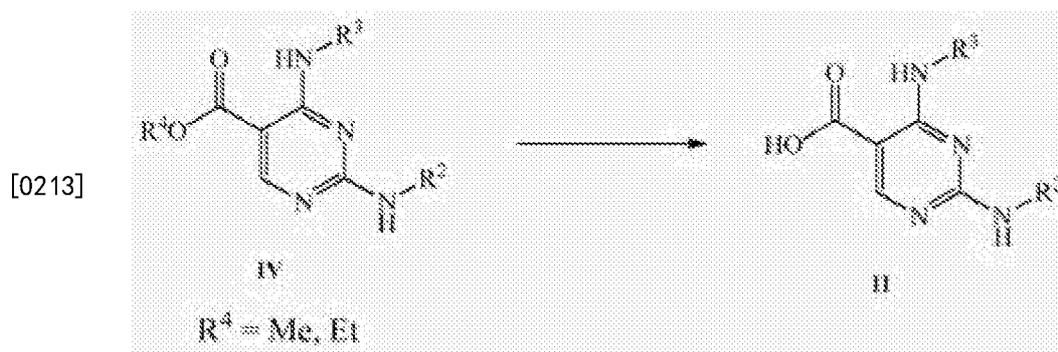
[0210]



[0211] 方案1例示由中间体羧酸(II)和胺(III)制备本发明的标题化合物(I)。这种偶联

可通过已知用于制备甲酰胺的许多方式实施。例如,可以通过在适当的极性非质子溶剂(N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、二氯甲烷等)中在碱(优选三乙胺、二异丙基乙胺等)存在下用活化试剂,如水溶性碳二亚胺(EDC)在N-羟基三唑(HOAt或HOBt等)和胺(III)存在下处理II来实现酸(II)与胺(III)的缩合。可以在碱存在下使用备选的组合试剂——组合活化试剂和羟基三唑,如六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓(HATU)或六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷(BOP)的试剂。羧酸II也可以通过用适当的氯化剂(亚硫酸氯、草酰氯等)处理转化成酰基氯。类似地,II可以在暴露在氟化剂(如氰尿酸氟(cyanuric fluoride))下时转化成酰基氟。酰基卤(酰基氯或酰基氟)与胺III的缩合(通常非质子溶剂中在碱,如吡啶或三乙胺存在下进行)随后可提供酰胺I。

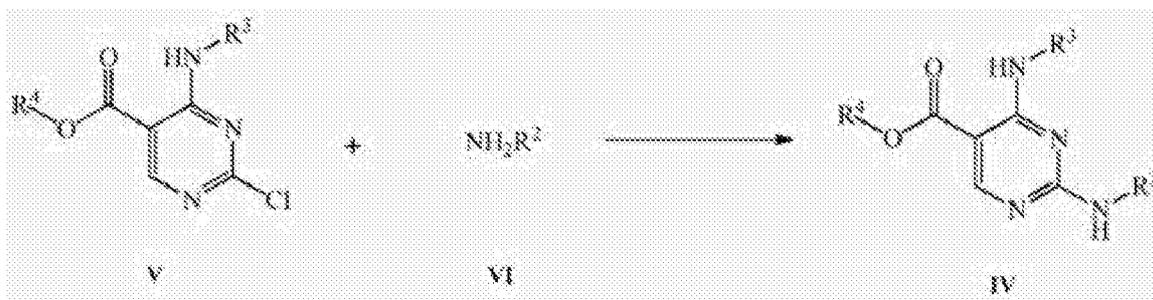
[0212] 方案2. 酯IV的皂化



[0214] 方案2例示通过酯IV的皂化制备酸II。可以在含有有机助溶剂,如甲醇和/或四氢呋喃的水性条件下使用氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾实现皂化。

[0215] 方案3. 卤代嘧啶V与胺VI的偶联

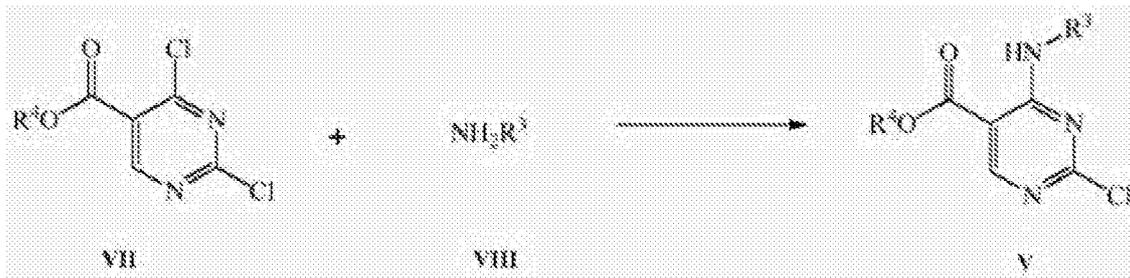
[0216]



[0217] 方案3例示用胺VI置换V的2-氯基以提供中间体IV。在极性溶剂(如乙腈或N-甲基-2-吡咯烷酮)中在升高的温度下使用弱碱(如三乙胺或二异丙基乙胺)是用于实现这种置换的一种方式。但是,在升高的温度下使用酸催化剂(如盐酸)也有效。也可以使用轻微过量的胺VI以避免需要单独的碱添加剂。

[0218] 方案4. 二氯化物VII与胺VIII的偶联

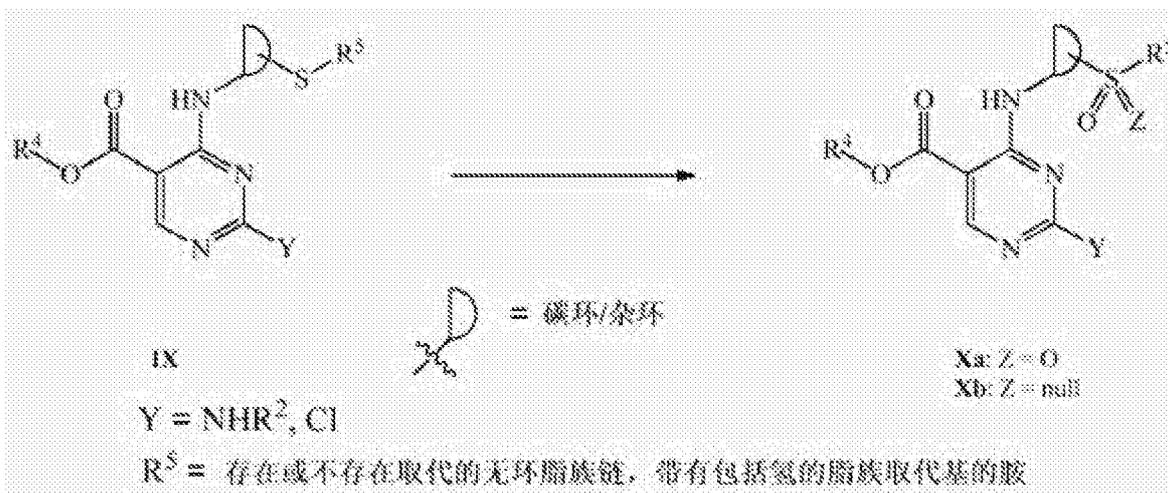
[0219]



[0220] 方案4例示由市售(或根据:Altmann, E.等人, *J. Med. Chem.*, 50:591-594 (2007)由异乳清酸在两个步骤中制成)酯VII制备中间体V。在温和加热下在极性非质子溶剂(如乙腈)中使用叔胺添加剂(如三乙胺或二异丙基乙胺)实现胺VIII的加成。反应进程的仔细监测避免了在C2氯化物处发生额外置换的问题。

[0221] 方案5. 侧面硫化物IX氧化成砷和亚砷

[0222]

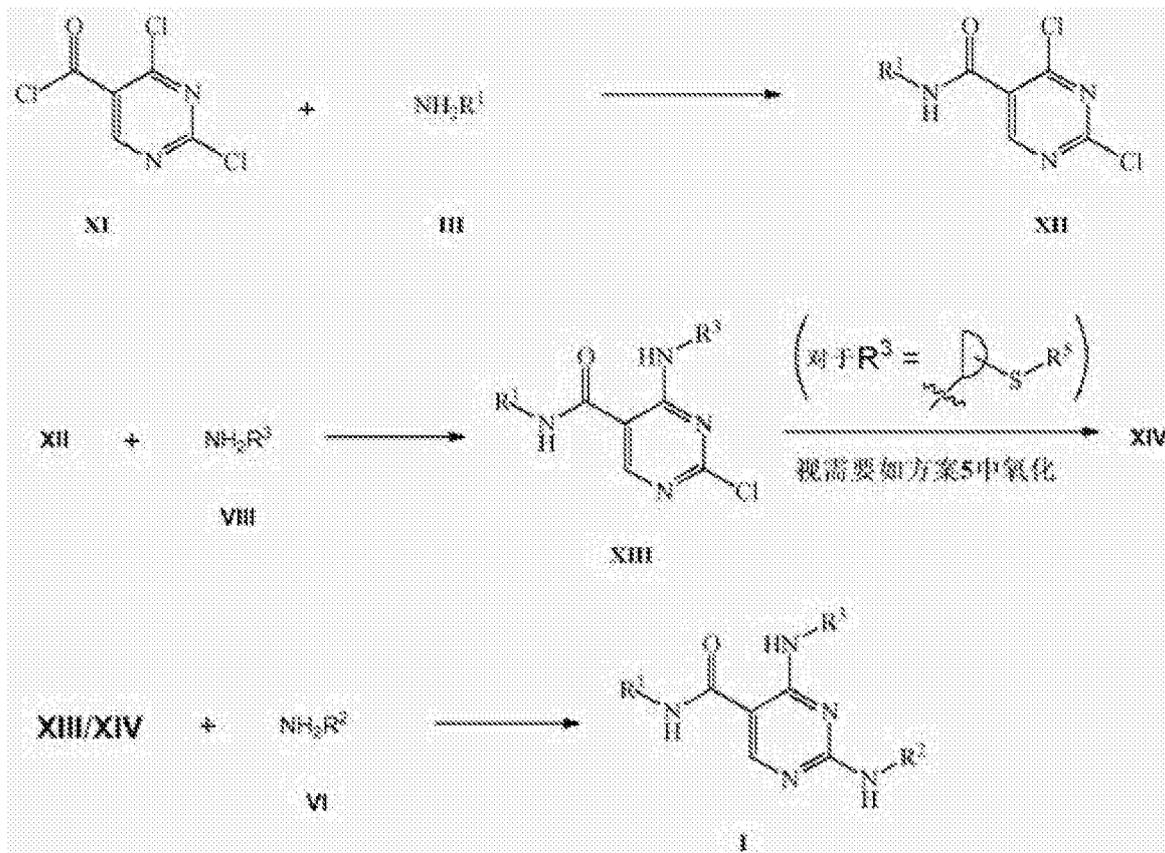


[0223] 方案5例示侧面硫化物可如何氧化成相应的砷或亚砷。可以在有机溶剂,如二氯甲烷或乙酸中使用氧化剂,如钨酸钠或3-氯过氧苯甲酸将硫化物(IX)氧化成砷(Xa)。部分氧化成亚砷(Xb)通常需要更温和的条件,如在乙酸中的过氧化氢;但是,如果在适当时间淬灭该反应,可以使用与以砷为目标时相同的条件。

[0224] 或者,可以由市售试剂2,4-二氯嘧啶-5-羰基氯(XI)(或根据:Altmann, E.等人, *J. Med. Chem.*, 50:591-594 (2007)由异乳清酸制成)使用与上文根据方案6所描述类似的化学开始该合成。简言之,可以在有机溶剂中在如上所述的弱碱存在下用III置换酰基氯。可以以与方案4中所述类似的方式选择性实现胺VIII随后加成到二氯化物XII上。如果存在希望氧化成砷或亚砷的硫化物,可以使用方案5中描述的同化学实现并随后使用方案3中描述的同偶联程序转化成目标化合物(I)。

[0225] 方案6. 由另一起始物质XI合成I

[0226]



实施例

[0227] 可以使用下列实施例中显示的程序和相关程序制备式 (I) 的化合物和用于制备式 (I) 的化合物的中间体。这些实施例中使用的方法和条件和这些实施例中制成的实际化合物无意构成限制,而是意在显示可如何制备式 (I) 的化合物。这些实施例中使用的起始物质和试剂在不通过本文所述的程序制备时通常可商购获得或报道在化学文献中或可使用化学文献中描述的程序制备。

[0228] 在所给实施例中,术语“干燥和浓缩”通常是指在有机溶剂中的溶液经硫酸钠或硫酸镁干燥,接着过滤和从滤液中除去溶剂(通常在减压下和在适合制备的物质的稳定性的温度下)。用预填充硅胶柱使用Isco中压色谱装置(Teledyne Corporation)进行柱色谱法,用所示溶剂或溶剂混合物洗脱。使用ChemDraw Ultra, 版本9.0.5(CambridgeSoft)确定化学名。使用下列缩写:

[0229] NaHCO₃ (aq) = 饱和碳酸氢钠水溶液

[0230] 盐水 = 饱和氯化钠水溶液

[0231] DCM = 二氯甲烷

[0232] DIEA = *N,N*-二异丙基乙胺

[0233] DMAP = 4-(*N,N*-二甲基氨基)吡啶

[0234] DMF = *N,N*-二甲基甲酰胺

[0235] DMSO = 二甲亚砜

[0236] EDC = *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐

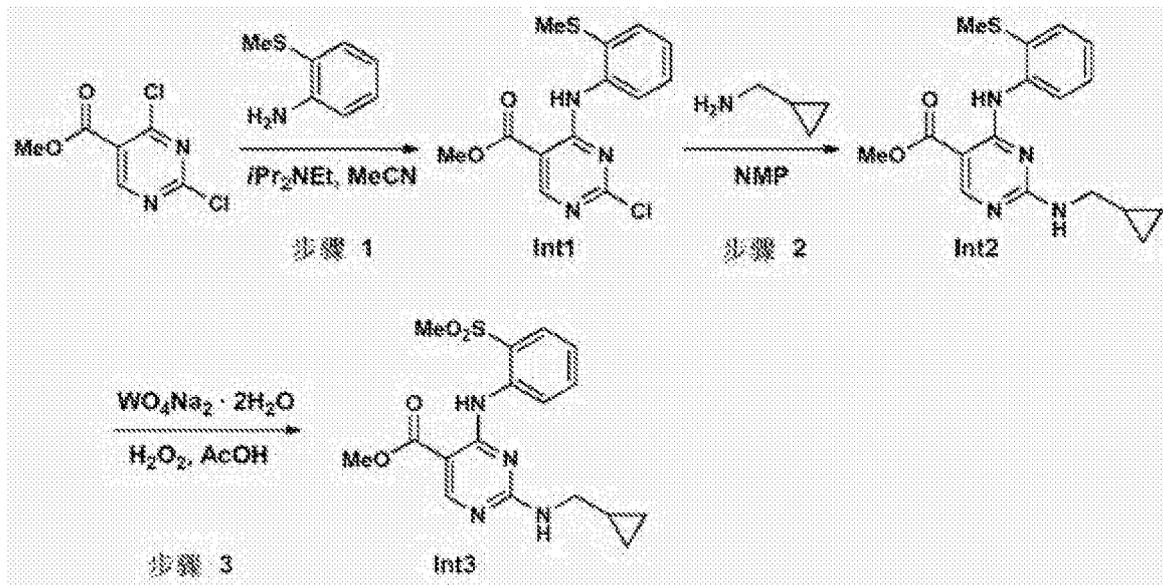
- [0237] EtOAc = 乙酸乙酯
- [0238] HOAT = 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- [0239] HOBT = 1-羟基苯并三唑水合物
- [0240] rt = 环境室温(通常大约20-25°C)
- [0241] TEA = 三乙胺
- [0242] TFA = 三氟乙酸
- [0243] THF = 四氢呋喃。
- [0244] 制备
- [0245] 下述制备用于合成非获自商业来源并用于制备本发明的式I的化合物的试剂。除非另行规定,表和方案中的所有手性化合物是外消旋的。
- [0246] 用Shimadzu 8A液相色谱仪使用YMC S5 ODS柱(20 x 100、20 x 250或30 x 250毫米("mm"))进行反相制备高效液相色谱法("HPLC")。用存在0.1%三氟乙酸("TFA")的甲醇("MeOH")/水混合物进行梯度洗脱。
- [0247] 实施例的表征中所用的分析HPLC方法
- [0248] 在Shimadzu LC10AS液相色谱仪上使用下列方法进行分析HPLC:
- [0249] 方法A(除非另行指明,在所有情况中使用):
- [0250] 经4分钟("min")0至100%溶剂B的线性梯度,在100% B下保持1分钟("min")
- [0251] 在220纳米("nm")下的紫外线("UV")可视化
- [0252] 柱:YMC S5 ODS Ballistic 4.6 x 50 mm
- [0253] 流速:4毫升("mL")/分钟
- [0254] 溶剂A:0.2%磷酸, 90%水, 10%甲醇
- [0255] 溶剂B:0.2%磷酸, 90%甲醇, 10%水
- [0256] 方法B:
- [0257] 柱:PHENOMENEX® Luna C18(2), 4.6 x 50 mm x 5 μm
- [0258] 流动相:(A) 10:90甲醇:水;(B) 90:10甲醇:水
- [0259] 缓冲剂:0.1% TFA
- [0260] 梯度范围:0-100% B
- [0261] 梯度时间:4 min
- [0262] 流速:4 mL/min
- [0263] 分析时间:5 min
- [0264] 检测:
- [0265] 检测器1:在220 nm下的UV
- [0266] 检测器2:MS (ESI⁺)
- [0267] 检测器3:ELSD
- [0268] 方法C:
- [0269] 柱:Waters SunFire C18, 4.6 x 50 mm x 5 μm
- [0270] 流动相:(A) 10:90甲醇:水;(B) 90:10甲醇:水
- [0271] 缓冲剂:0.1% TFA
- [0272] 梯度范围:0-100% B

- [0273] 梯度时间:4 min
[0274] 流速:4 mL/min
[0275] 分析时间:5 min
[0276] 检测:
[0277] 检测器1:在220 nm下的UV
[0278] 检测器2:MS (ESI⁺)
[0279] 检测器3:ELSD
[0280] 方法D:
[0281] 柱:PHENOMENEX® Luna C18 (2), 4.6 x 50 mm x 5 μm
[0282] 流动相:(A) 10:90甲醇:水;(B) 90:10甲醇:水
[0283] 缓冲剂:0.1% TFA
[0284] 梯度范围:0-100% B
[0285] 梯度时间:4 min
[0286] 流速:4 mL/min
[0287] 分析时间:5 min
[0288] 检测:
[0289] 检测器1:在220 nm下的UV
[0290] 检测器2:MS (ESI⁺)
[0291] 检测器3:ELSD
[0292] 方法E:
[0293] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm粒子
[0294] 流动相:(A) 5:95乙腈:水;(B) 95:5乙腈:水
[0295] 缓冲剂:10 mM乙酸铵
[0296] 梯度范围:0-100% B
[0297] 梯度时间:3 min
[0298] 流速:1.11 mL/min
[0299] 分析时间:4 min
[0300] 检测:
[0301] 检测器1:在220 nm下的UV
[0302] 检测器2:MS (ESI⁺)
[0303] 检测器3:ELSD
[0304] 方法F:
[0305] 柱:Waters SunFire C18 (4.6 x 150 mm), 3.5 μm
[0306] 流动相:(A) 5:95乙腈:水;(B) 95:5乙腈:水
[0307] 缓冲剂:0.1% TFA
[0308] 梯度范围:0-100% B
[0309] 梯度时间:12 min
[0310] 流速:4 mL/min
[0311] 分析时间:15 min

- [0312] 检测:
- [0313] 检测器1:在220 nm下的UV
- [0314] 检测器2:在254 nm下的UV
- [0315] 方法G:
- [0316] 柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m粒子
- [0317] 流动相:(A) 5:95乙腈:水;(B) 95:5乙腈:水
- [0318] 缓冲剂:0.05% TFA
- [0319] 梯度范围:0-100% B
- [0320] 梯度时间:3 min
- [0321] 流速:1.11 mL/min
- [0322] 分析时间:4 min
- [0323] 检测:
- [0324] 检测器1:在220 nm下的UV
- [0325] 检测器2:MS (ESI⁺)
- [0326] 检测器3:ELSD
- [0327] 方法H:
- [0328] 柱:(LCMS) Ascentis Express C18, 4.6 x 50 mm, 2.7 μ m粒子
- [0329] 流动相:(A) 5:95乙腈:水;(B) 95:5乙腈:水
- [0330] 缓冲剂:10 mM乙酸铵
- [0331] 梯度范围:0-100% B
- [0332] 梯度时间:4 min
- [0333] 流速:4 mL/min
- [0334] 分析时间:5 min
- [0335] 检测:
- [0336] 检测器1:在220 nm下的UV
- [0337] 检测器2:MS (ESI⁺)
- [0338] 方法I:
- [0339] 柱:Waters XBridge C18, 4.6 x 50 mm, 5 μ m粒子
- [0340] 流动相:(A) 5:95乙腈:水;(B) 95:5乙腈:水
- [0341] 缓冲剂:0.05% TFA
- [0342] 梯度范围:0-100% B
- [0343] 梯度时间:4 min
- [0344] 流速:4 mL/min
- [0345] 分析时间:5 min
- [0346] 检测:
- [0347] 检测器1:在220 nm下的UV
- [0348] 检测器2:MS (ESI⁺)
- [0349] 方法J:
- [0350] 柱:(LCMS) BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m粒子

- [0351] 流动相:(A) 水;(B) 乙腈
- [0352] 缓冲剂:0.05% TFA
- [0353] 梯度范围:2%–98% B (0至1 min) 98% B (至1.5 min) 98%–2% B (至1.6 min)
- [0354] 梯度时间:1.6 min
- [0355] 流速:0.8 mL/min
- [0356] 分析时间:2.2 min
- [0357] 检测:
- [0358] 检测器1:在254 nm下的UV
- [0359] 检测器2:MS (ESI⁺)
- [0360] 方法K:
- [0361] 柱:(LCMS) BEH C18, 3.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子
- [0362] 流动相:(A) 5:95乙腈:水;(B) 95:5乙腈:水
- [0363] 缓冲剂:10 mM乙酸铵
- [0364] 梯度范围:0–100% B
- [0365] 梯度时间:1.8 min
- [0366] 流速:1.2 mL/min
- [0367] 分析时间:4 min
- [0368] 检测:
- [0369] 检测器1:在220 nm下的UV
- [0370] 检测器2:MS (ESI⁺)
- [0371] 方法L:
- [0372] 柱:(LCMS) SunFire C18 2.1 x 30 mm, 2.5 μm粒子
- [0373] 流动相:(A) 10:90甲醇:水;(B) 90:10甲醇:水
- [0374] 缓冲剂:0.1% TFA
- [0375] 梯度范围:0–100% B
- [0376] 梯度时间:2 min
- [0377] 流速:1 mL/min
- [0378] 分析时间:3 min
- [0379] 检测:
- [0380] 检测器1:在220 nm下的UV
- [0381] 检测器2:MS (ESI⁺)
- [0382] 方法M:
- [0383] 柱:(LCMS) SunFire C18 2.1 x 30 mm, 3.5 μm粒子
- [0384] 流动相:(A) 10:90甲醇:水;(B) 90:10甲醇:水
- [0385] 缓冲剂:0.1% TFA
- [0386] 梯度范围:0–100% B
- [0387] 梯度时间:4 min
- [0388] 流速:1 mL/min
- [0389] 分析时间:5 min

- [0390] 检测:
 [0391] 检测器1:在220 nm下的UV
 [0392] 检测器2:MS (ESI⁺)。
 [0393] 制备1
 [0394]



[0395] 步骤1

[0396] 向含有2,4-二氯嘧啶-5-甲酸甲酯(140毫克,0.68毫摩尔)的管瓶中加入乙腈(1毫升)、二异丙基乙胺(0.24毫升,1.4毫摩尔)和2-(甲基硫代)苯胺(94毫克,0.68毫摩尔)。将该反应加热至70℃ 90分钟,然后冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残留固体再溶解在二氯甲烷(DCM)中,然后通过添加己烷沉淀析出。通过过滤收集产物,用己烷冲洗并且不经进一步提纯即使用。收集的物质(220毫克)为c. 50%纯。LC保留时间1.08 min [J]。质谱法("MS") (E⁺) *m/z*: 310 (MH⁺)。

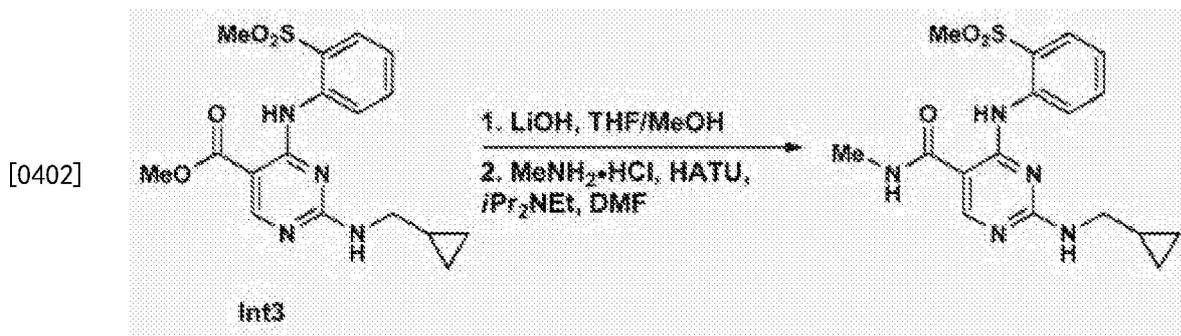
[0397] 步骤2

[0398] 向粗制Int1(100毫克,<0.32毫摩尔)在1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP, 1毫升)中的溶液中加入环丙基胺(23毫克,0.32毫摩尔)并将该反应加热至100℃ 90分钟。将该反应冷却至室温,用水稀释,并用乙酸乙酯(x3)萃取该产物。合并的有机层用水(x2)和盐水(x1)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,然后通过自动色谱法(5-20% EtOAc/己烷)提纯以提供Int2(22毫克,19%收率)。LC保留时间0.88 min [J]。MS (E⁺) *m/z*: 345 (MH⁺)。

[0399] 步骤3

[0400] 将Int2(23毫克,0.067毫摩尔)悬浮在乙酸(AcOH, 0.17毫升)中,随后加入过氧化氢(30%水溶液,140微升,1.34毫摩尔)和二水合钨酸钠(22毫克,0.067毫摩尔)。该反应在30分钟后完成,没有过度氧化迹象。用水和乙酸乙酯稀释该反应,分离各层,且水层用乙酸乙酯萃取一次。合并的有机层用饱和亚硫酸氢钠水溶液洗涤一次并用水洗涤一次。合并的有机层然后经硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,以产生砷产物Int3(25毫克,83%纯,84%收率)。LC保留时间0.79 min [J]。MS (E⁺) *m/z*: 377 (MH⁺)。

[0401] 实施例1



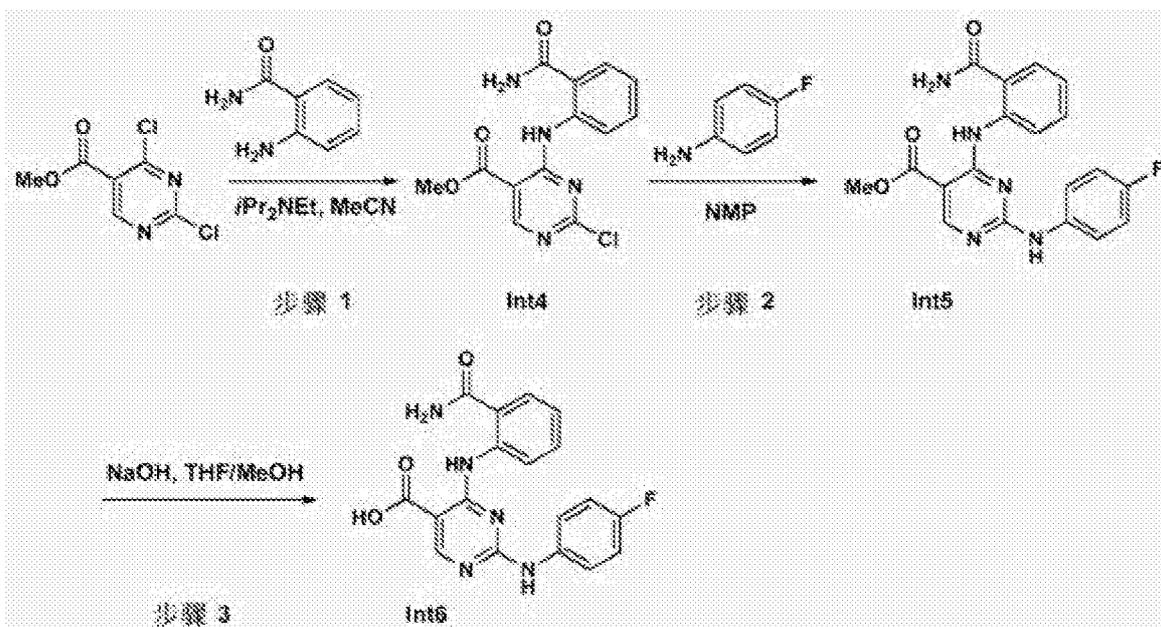
[0403] 向Int3(25毫克,0.066毫摩尔)在四氢呋喃(THF,0.5毫升)和甲醇(0.25毫升)中的搅拌溶液中加入氢氧化锂(1M在水中,0.2毫升,0.2毫摩尔)并将该反应搅拌整夜。然后在真空中除去溶剂,使用DCM共沸物除去残留水。将所得固体溶解在DCM/MeOH中并加入盐酸(4M在二氧杂环己烷中,0.16毫升,0.64毫摩尔)。在减压下除去溶剂,然后从DCM中再浓缩三次,以留下酸,其不经分析或提纯而继续使用。向该粗制酸中加入二甲基甲酰胺(DMF,0.66毫升)、二异丙基乙胺(0.14毫升,0.79毫摩尔)、甲胺盐酸盐(8.9毫克,0.13毫摩尔)和六氟磷酸O⁻(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(HATU,35毫克,0.092毫摩尔)并将该反应在室温下搅拌1小时。该粗制反应物用DMF稀释,过滤并使用制备HPLC提纯以产生1(经2个步骤8.4毫克,34%收率)。

[0404]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (br. s., 1H), 11.31 (br. s., 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 3.16 (d, J=3.5 Hz, 4H), 3.02 (br. s., 1H), 2.75 (br. s., 3H), 1.12 - 0.86 (m, 1H), 0.44 - 0.29 (m, 2H), 0.19 (br. s., 1H), 0.08 (br. s., 1H). LC 保留时间 1.36 min [E]. MS(E⁻) m/z: 376 (MH⁻).

[0405] 制备2

[0406]



[0407] 步骤1

[0408] 向含有2,4-二氯嘧啶-5-甲酸甲酯(1.30克,6.28毫摩尔)的管瓶中加入乙腈(10毫升)、二异丙基乙胺(2.19毫升,12.56毫摩尔)和2-氨基苯甲酰胺(855毫克,6.28毫摩尔)。将该反应加热至70℃ 60分钟,然后冷却至室温,以产生作为固体沉淀出的产物。滤出固体,用乙腈冲洗,收集并干燥,以产生为粗制固体的Int4(2.3克,90%纯)。使用自动硅胶色谱法(40-85% EtOAc/己烷)获得分析纯的样品。

[0409]

¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.85 - 8.77 (m, 1H), 8.28 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.25 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 3H). LC 保留时间 0.76 min [J]. MS(E⁺) *m/z*: 307 (MH⁺).

[0410] 步骤2

[0411] 向Int4(200毫克,0.65毫摩尔)在NMP(1毫升)中的溶液中加入4-氟苯胺(72毫克,0.65毫摩尔),密封该管瓶并加热至100℃ 1小时。将该反应冷却至室温并用乙酸乙酯和水稀释,以产生从溶液中沉淀出的Int5。经过滤收集固体,用乙酸乙酯冲洗并干燥,以提供白色固体形式的Int5(125毫克,45%收率)。

[0412]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.40 (s, 1H), 9.87 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 - 7.93 (m, 2H), 7.73 - 7.57 (m, 3H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 7.19 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.05 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). LC 保留时间 0.72 min [J]. MS(E⁺) *m/z*: 382 (MH⁺).

[0413] 步骤3

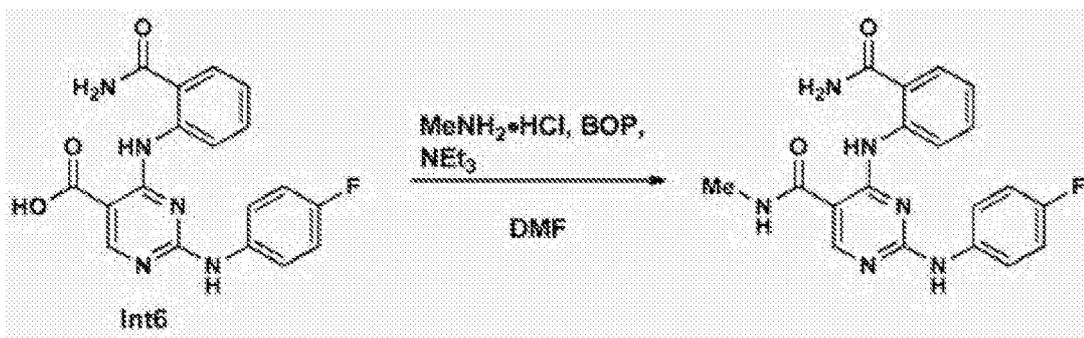
[0414] 向Int5(120毫克,0.315毫摩尔)在甲醇(2毫升)和THF(10毫升)中的溶液中加入氢氧化钠(1M在水中,0.63毫升,0.63毫摩尔)并将该反应回流6小时。然后在真空中除去溶剂,使用DCM共沸物除去残留水。将所得固体溶解在DCM/MeOH中并加入盐酸(4M在二氧杂环己烷中,0.75毫升,3.0毫摩尔)。在减压下除去溶剂,然后从DCM中再浓缩三次,以留下HCl盐形式的Int6(130毫克,77%收率)。

[0415]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 6.93 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.61 (m, 3H). LC 保留时间 0.66 min [J]. MS(E⁺) *m/z*: 368 (MH⁺).

[0416] 实施例2

[0417]



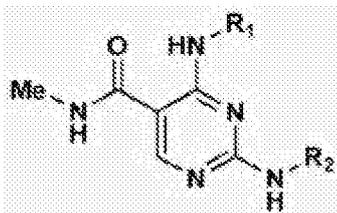
[0418] 在DMF(1毫升)中合并Int6(20毫克,0.54毫摩尔)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷(BOP,24毫克,0.054毫摩尔)、三乙胺(21微升,0.15毫摩尔)和甲胺盐酸盐(6.7毫克,0.099毫摩尔)并在室温下搅拌1小时。该反应用DMF稀释,过滤并使用制备HPLC提纯以提供TFA盐形式的2(6.9毫克,26%收率)。

[0419]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 9.70 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=18.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.4, 5.0 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 2.76 (d, *J*=4.0 Hz, 3H). LC 保留时间 1.27 min [E]. MS(E⁻) *m/z*: 381 (MH⁻).

[0420] 以与实施例2的产物类似的方式制备下列实施例。

[0421]

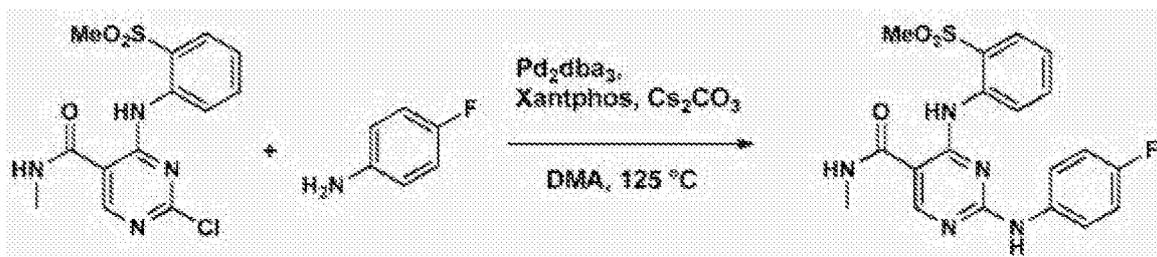


实施例 No.	R ₁	R ₂	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
3			1.80 [E]	338
4			1.78 [E]	320
5			1.64 [E]	439
6			1.21 [E]	381
7			1.16 [G]	341
8			1.28 [G]	355
9			1.09 [G]	329
10			0.84 [J]	439

[0422]

[0423] 实施例11

[0424]



[0425] 2-氯-N-甲基-4-((2-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺(50毫克,0.147毫摩尔)和4-氟苯胺(32.6毫克,0.293毫摩尔)在N,N-二甲基乙酰胺(DMA,0.6毫升)中的溶液

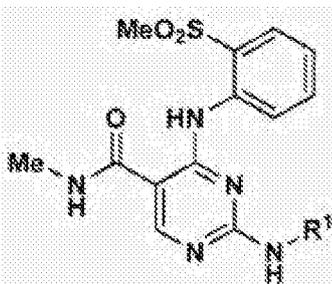
在密封管中用氮气吹扫10分钟,然后加入4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos,16.98毫克,0.029毫摩尔),接着加入碳酸铯(143毫克,0.440毫摩尔)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,26.9毫克,0.029毫摩尔),然后将反应物料吹扫另外2分钟,然后加热至125°C 2.5小时。该粗制样品用水稀释并用乙酸乙酯萃取,有机层经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物然后使用制备HPLC提纯以提供26.18毫克实施例11。

[0426]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 9.70 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.92 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.79 (d, $J=4.4$ Hz, 3H). LC 保留时间 (Rt) 7.15 min [F]. MS(E^+) m/z : 416 (MH^+).

[0427] 以与实施例11的产物类似的方式制备下列实施例。

[0428]



[0429]

实施例 No.	R ¹	Rt (min) [方法]	m/z [$\text{M}+\text{H}^+$]
12		6.84 [F]	398
13		7.62 [F]	430
14		8.32 [F]	434

[0430]

化合物	¹ H NMR (除非另行指明, 甲醇-d ₄ 等同于 CDCl ₃ :MeOD ~1:1)
2	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.68 (s, 1H), 9.70 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =18.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> =8.4, 5.0 Hz, 2H), 7.54 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H)
3	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.41 (s, 1H), 9.68 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 4H), 7.34 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
4	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.42 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 4H), 7.34 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.09 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H)
5	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 3H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 7.01 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 3H)
6	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.47 (s, 1H), 9.71 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.82 (m, 3H), 7.74 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.06 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)

[0431]

化合物	¹ H NMR (除非另行指明, 甲醇-d ₄ 等同于 CDCl ₃ :MeOD ~1:1)
7	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.63 (br. s., 1H), 8.46 - 8.26 (m, 2H), 8.14 (br. s., 1H), 7.96 - 7.79 (m, 1H), 7.64 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.41 (br. s., 2H), 7.06 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J=7.4 Hz, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.51 (m, 2H)
8	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.64 (br. s., 1H), 8.45 - 8.33 (m, 2H), 8.13 (br. s., 1H), 7.99 - 7.79 (m, 1H), 7.48 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 6.95 (m, 1H), 5.62 (d, J=7.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 3H), 1.85 (br. s., 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.70 - 1.41 (m, 10H), 1.29 - 1.17 (m, 2H)
9	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.64 (br. s., 1H), 8.46 - 8.29 (m, 2H), 8.13 (br. s., 1H), 7.98 - 7.81 (m, 1H), 7.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.05 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.07 (m, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 3H), 1.60 - 1.41 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H)
10	¹ H NMR (500MHz, 甲醇 -d ₄) δ 9.32 (br. s., 1H), 8.99 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J=7.4 Hz, 2H), 8.39 - 8.30 (m, 3H), 8.29 - 8.14 (m, 5H), 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.93 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H)
12	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.44 (s, 1H), 9.68 (bs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.8 Hz, 3H)
13	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.43 (s, 1H), 9.64 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.93 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H)
14	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.44 (s, 1H), 9.90 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.94 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.4 Hz, 3H)