



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103781780 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201280043720. 5

C07D 491/10(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 07. 24

A61K 31/505(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

11175807. 4 2011. 07. 28 EP

61/635, 921 2012. 04. 20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 03. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/064515 2012. 07. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/014162 EN 2013. 01. 31

(73) 专利权人 赛尔佐姆有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72) 发明人 J. 弗里曼 V. 里德 G. 阿迪森

N. 拉姆斯登 J. E. 斯坎隆

R. J. 哈里森

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 孔宪静

(51) Int. Cl.

C07D 403/12(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101218229 A, 2008. 07. 09, 说明书第3页第3段至说明书第6页第2段, 第9页第5段, 第10页第1段, 第18页第3-4段.

EP 1054004 A1, 2000. 11. 22, 说明书实施例.

WO 2008/129380 A1, 2008. 10. 30, 说明书实施例 91.

Crtomir Podlipnink et al.. DFG-in and DFG-out homology models of TrkB kinase receptor: Induced-fit and ensemble docking. 《Journal of Molecular Graphics and Modelling》. 2010, 第29卷(第3期), 309-320.

审查员 龙巧云

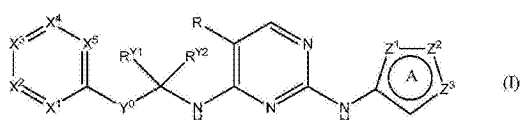
权利要求书13页 说明书84页

(54) 发明名称

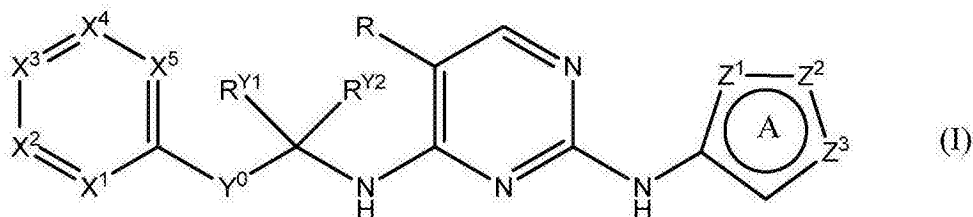
作为 JAK 抑制剂的杂环基嘧啶类似物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物其中 X^1 至 X^5 , Z^1 至 Z^3 , Y^0 , R^{Y1} , R^{Y2} 和 R 具有如在说明书和权利要求书所述的含义。所述化合物可用作 JAK 抑制剂用于治疗或预防免疫性、炎性、自身免疫性或变应性病症以及免疫介导的疾病。本发明还涉及包括所述化合物的药物组合物, 此类化合物的制备以及作为药物的用途。



1. 式 (I) 化合物、或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,



其中

R 是 H、F、Cl、Br、CN、CH₃ 或 CF₃;

环 A 是 5 元芳族杂环, 其中 Z¹ 和 Z³ 独立地选自 C(R¹)、N 和 N(R¹), 条件是 Z¹、Z³ 中至少一个是 N 或 N(R¹),

Z² 是 N(R¹) 且其中 R¹ 不是 H;

每个 R¹ 独立地是 H、C(O)R²、C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个相同或不同的 R³ 取代;

R² 独立地选自 T¹;

R³ 是卤素、CN、C(O)OR⁴、OR⁴、C(O)R⁴、C(O)N(R⁴R^{4a}) 或 N(R⁴R^{4a});

R⁴、R^{4a} 独立地选自 H、T¹、C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个相同或不同的 R⁵ 取代;

R⁵ 是 OR^{5a} 或 N(R^{5a}R^{5b});

R^{5a}、R^{5b} 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基;

T¹ 是 C₃₋₇ 环烷基或饱和的 4 至 7 元杂环基;

Y⁰ 是 (CR^{Y3}R^{Y4})_n;

n 是 0 或 1;

R^{Y1}、R^{Y2}、R^{Y3}、R^{Y4} 中一个是 R^{Y0} 且其他选自 H 和 CH₃;

R^{Y0} 是未取代的 C₁₋₄ 烷基、CH₂CH₂OR^{Y5}、CH₂OR^{Y5}、C(O)T^{Y1}、C(O)OR^{Y5} 或 C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a});

R^{Y5}、R^{Y5a} 独立地选自 H、T^{Y1} 和 C₁₋₄ 烷基, 其中 C₁₋₄ 烷基任选被一个或多个相同或不同的 R^{Y6} 取代;

R^{Y6} 是卤素或 OR^{Y7};

R^{Y7} 独立地选自 H 或 C₁₋₄ 烷基;

T^{Y1} 是未取代的 C₃₋₇ 环烷基或未取代的饱和的 4 至 7 元杂环基;

X¹ 是 C(R^{6a}) 或 N; X² 是 C(R^{6b}) 或 N; X³ 是 CH 或 CF; X⁴ 是 C(R^{6c}) 或 N; X⁵ 是 C(R^{6d}) 或 N, 条件是 X¹、X²、X⁴、X⁵ 中最多两个是 N;

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d} 独立地选自 H、卤素、CN、OR⁷、T²、C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个相同或不同的 R¹¹ 取代;

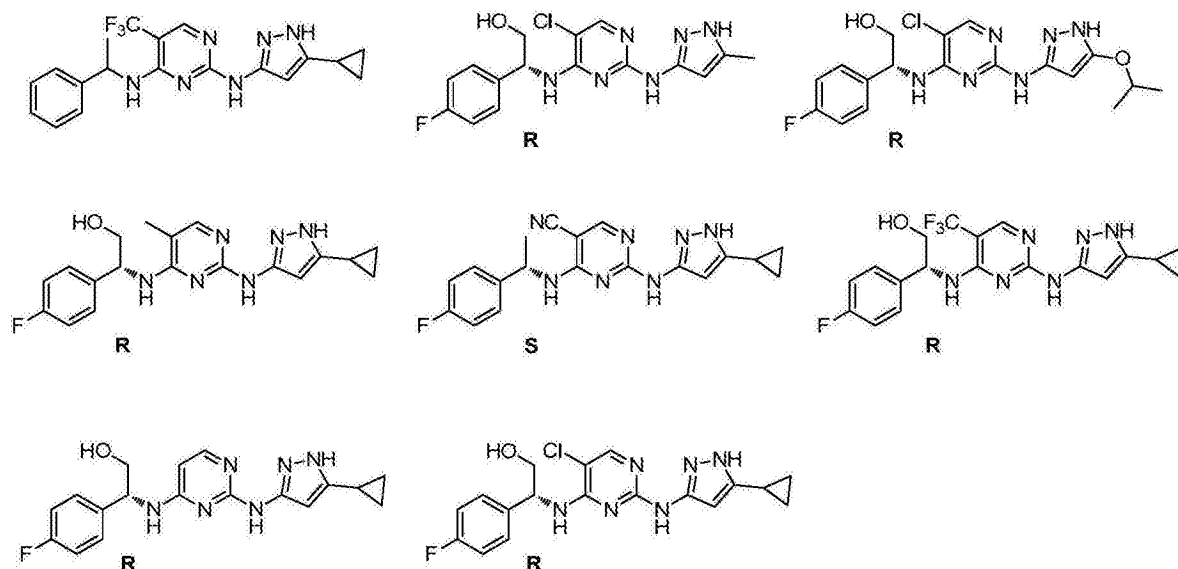
R⁷ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基;

R¹¹ 独立地选自卤素、CN;

T² 是 4 至 7 元杂环基、或 7 至 11 元杂双环基, 其中 T² 任选被一个或多个相同或不同的 R¹⁷ 取代;

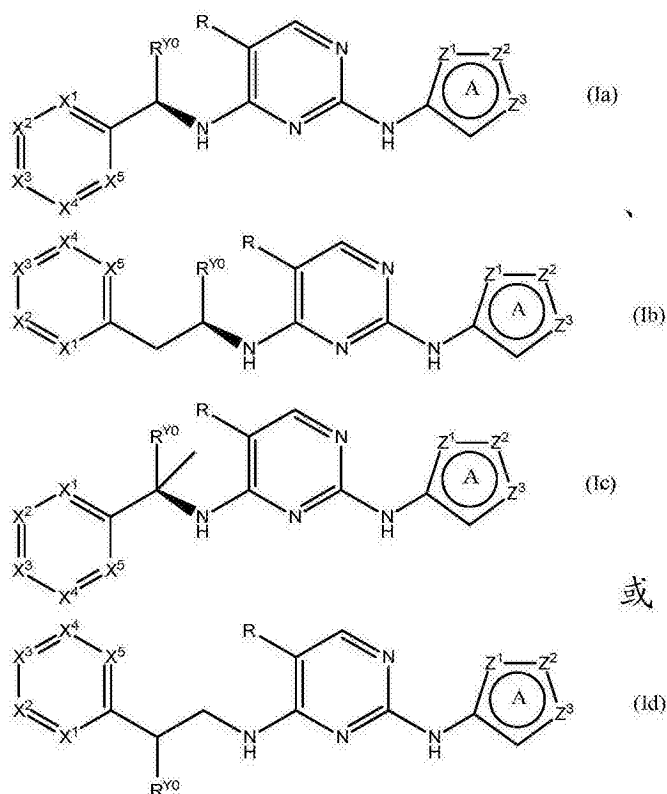
R¹⁷ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基;

条件是排除以下化合物:



2. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 0。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中在式 (I) 中, R^{Y1} 、 R^{Y2} 和 Y^0 被定义以得到式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) :



4. 权利要求 3 的化合物, 其中在式 (I) 中, R^{Y1} 、 R^{Y2} 和 Y^0 被定义以得到式 (Ia)。

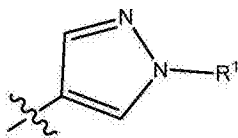
5. 权利要求 1 至 4 任一项的化合物, 其中 R^{Y0} 是未取代的 C_{2-4} 烷基、 $CH_2CH_2OR^{Y5}$ 、 CH_2OR^{Y5} 、 $C(O)T^{Y1}$ 、 $C(O)OR^{Y5}$ 、或 $C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 。

6. 权利要求 1 至 5 任一项的化合物, 其中 R^{Y0} 是 CH_2CH_3 、 CH_2OR^{Y5} 、 $C(O)OR^{Y5}$ 、 $C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、或 $C(O)T^{Y1}$ 。

7. 权利要求 1 至 5 任一项的化合物, 其中 R^{Y0} 是 CH_2OR^{Y5} 。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 R^{Y0} 是 CH_2OH 。

9. 权利要求 1 至 8 任一项的化合物, 其中环 A 是



10. 权利要求 1 至 9 任一项的化合物, 其中环 A 被一个或两个不是 H 的相同或不同的 R^1 取代。

11. 权利要求 1 至 10 任一项的化合物, 其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 中一个是 $N(R^1)$ 且 R^1 不是 H。

12. 权利要求 1 至 11 任一项的化合物, 其中 R^1 是未取代的 C_{1-4} 烷基、或被一个或两个相同或不同的 R^3 取代的 C_{1-4} 烷基。

13. 权利要求 1 至 12 任一项的化合物, 其中 R^3 是卤素、 OR^4 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)T^1$ 、或 $C(O)N(R^4R^{4a})$ 。

14. 权利要求 1 至 13 任一项的化合物, 其中 R^3 是 OR^4 、 $C(O)OR^4$ 或 $C(O)N(R^4R^{4a})$ 。

15. 权利要求 13 或 14 的化合物, 其中 R^3 是 $C(O)N(R^4R^{4a})$ 。

16. 权利要求 1 至 14 任一项的化合物, 其中 R^1 是 $CH_2C(O)N(R^4R^{4a})$ 。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中 R^1 是 $CH_2C(O)NH_2$ 或 $CH_2C(O)NH(CH_3)$ 。

18. 权利要求 1 至 16 任一项的化合物, 其中 R 是 F、Cl、 CF_3 、或 CH_3 。

19. 权利要求 18 的化合物, 其中 R 是 Cl。

20. 权利要求 1 至 19 任一项的化合物, 其中 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 均不是 N。

21. 权利要求 1 至 20 任一项的化合物, 其中 X^3 是 CH。

22. 权利要求 1 至 21 任一项的化合物, 其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 中最多三个不是 H。

23. 权利要求 22 的化合物, 其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 均是 H。

24. 权利要求 23 的化合物, 其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 中一个不是 H。

25. 权利要求 1 至 24 任一项的化合物, 其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 独立地选自 H、卤素、 CF_3 、 OR^7 、或 T^2 。

26. 权利要求 1 至 25 任一项的化合物, 其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 独立地选自 H、卤素或 T^2 。

27. 权利要求 1 至 26 任一项的化合物, 其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 独立地选自 H 和卤素。

28. 权利要求 27 的化合物, 其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 独立地选自 H 和 F。

29. 化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物, 其中所述化合物选自

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

2-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

(S)-2-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

(R)-5-氯-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N4-(1-苯基丙基)嘧啶-2,4-二胺;

(S)-2-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基丙-1-醇;
2-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基丙-1-醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

(S)-2-((5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

2-((2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

(S)-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡咯-2-基)(吗啉代)甲酮;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3-苯基丙-1-醇;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基乙酸甲酯;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基乙酸甲酯;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基乙酸;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基乙酸;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3-苯基丙-1-醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基-2-苯基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸异丙酯;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基-2-苯基乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基-2-苯基乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-乙基-2-苯基乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-乙基-2-苯基乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-苯基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

2-(4-((5-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

2-(4-((5-氯-4-((1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基-1-(吡咯烷-1-基)乙酮;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基-1-(吡咯烷-1-基)乙酮;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

1-(4-((5-氯-4-((1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

1-(4-((5-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氟苯基)乙醇;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氟苯基)乙醇;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氟苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-羟乙基)-2-苯基乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)

基)-N-(2-羟乙基)-2-苯基乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-苯基乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基-1-(哌啶-1-基)乙酮;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基-1-(哌啶-1-基)乙酮;

2-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-5-氯-N4-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

1-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-环戊基-2-苯基乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-环戊基-2-苯基乙酰胺;

1-(4-((5-氯-4-((1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇;

1-(4-((5-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇;

3-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇;

(R)-3-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3-苯基丙-1-醇;

(R)-2-(4-((5-氯-4-((3-羟基-1-苯基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-环丙基乙酰胺;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-(氰基甲基)-N-甲基乙酰胺;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇;

(S)-2-((2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

(S)-2-((2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(吡啶-2-基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

(S)-2-((2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(吡啶-3-基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(吡啶-3-基)乙醇;

2-(3-溴苯基)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(吡啶-3-基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮;

(S)-2-((5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(吡啶-3-基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氟-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟

苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氟-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氟-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮;

(S)-2-((2-((1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-异丙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺;

2-(4-((5-氯-4-((S)-1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-((S)-1-羟基丙-2-基)乙酰胺;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氯苯基)乙醇;

2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氯苯基)乙醇;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙醇;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙醇;

2-(4-((5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

4-(3-(1-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-羟乙基)苯基)吗啉-3-酮;

5-氯-N4-(1-(2-氟苯基)丙基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺;

2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺;

2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺;

2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,5-二氟

苯基)乙醇;

2-(4-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

2-(4-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

(S)-2-(4-((4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

3-(4-((5-氯-4-((S)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

(S)-4-(3-(1-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-羟乙基)苯基)吗啉-3-酮;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,5-二氟苯基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(2,5-二氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(2,5-二氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(4-((4-((1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-((5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

(S)-2-((5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氟-4-((2-羟基-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((5-氟-4-((1-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(3,5-二氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(3,5-二氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(4-((4-((1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

(S)-2-(4-((4-((1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-4-(3-(1-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-羟乙基)-2-氟苯基)吗啉-3-酮;

(S)-2-(2,5-二氟苯基)-2-((5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(3,5-二氟苯基)-2-((5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-((5-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

(S)-2-((2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,5-二氟苯基)乙醇;

(S)-2-((2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙醇;

2-((2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)

基)-2-(2,6-二氟苯基)乙醇;

2-(4-((4-((1-(2,6-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮;

(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(3-溴苯基)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(3-溴-5-氟苯基)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(3-溴苯基)-2-((5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(3-溴-5-氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(3-溴苯基)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(3-溴-5-氟苯基)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(3-溴-5-氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

(S)-2-(4-((4-((1-(3-溴苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-氯嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

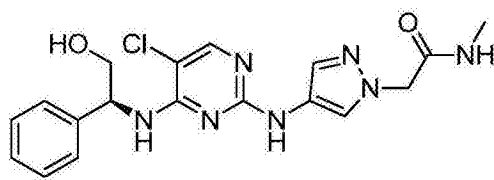
(S)-2-(4-((4-((1-(3-溴苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-2-(4-((4-((1-(3-溴-5-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-氯嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

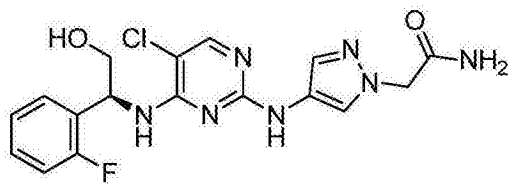
(S)-2-(4-((4-((1-(3-溴-5-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;和

2-(3-溴苯基)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇。

30. 化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是(S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺:



31. 化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是(S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺:



32. 药物组合物,其包含权利要求 1 至 31 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物以及药学上可接受的载体,任选地与一种或多种其他药物组合物组合。

33. 权利要求 1 至 31 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物用于制备用在治疗或预防免疫性、炎性、自身免疫性或变应性病症或疾病或移植排斥或移植物抗宿主病的药物的用途。

34. 权利要求 1 至 31 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物用于制备用在治疗或预防增殖性疾病的药物的用途。

35. 权利要求 1 至 31 任一项的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物用于制备治疗或预防与 JAK 相关的疾病和病症的药物的用途。

作为 JAK 抑制剂的杂环基嘧啶类似物

[0001] 本发明涉及新类型的激酶抑制剂,包括其药学上可接受的盐、前药和代谢物,其可用于调节蛋白激酶活性以调节细胞活性如信号转导、增殖和细胞因子分泌。更具体地,本发明提供抑制、调整和/或调节激酶活性(特别是 JAK3 活性)以及如上文提到的涉及细胞活性的信号转导通路的化合物。此外,本发明涉及包含所述化合物的药物组合物,例如用于治疗或预防免疫性、炎性、自身免疫性或变应性病症或疾病或移植排斥或移植物抗宿主病,并涉及制备所述化合物的方法。

[0002] 激酶催化蛋白质、脂质、糖、核苷和其他细胞代谢物的磷酸化并在真核细胞生理学的各方面起关键作用。特别地,蛋白激酶和脂质激酶参与信号传导事件,该事件控制对细胞外调节物或刺激物(如生长因子、细胞因子或趋化因子)响应的细胞的激活、生长、分化和存活。通常,蛋白激酶分为两类,优先磷酸化酪氨酸残基的那些和优先磷酸化丝氨酸和/或苏氨酸残基的那些。酪氨酸激酶包括跨膜生长因子受体如表皮生长因子受体(EGFR)和胞质非受体激酶如 Janus 激酶(JAK)。

[0003] 不适当地高蛋白激酶活性涉及许多疾病,包括癌症、代谢疾病、自身免疫性或炎性病症。这种效应可直接或间接地因为酶的突变、过度表达或不适当激活产生的控制机制故障而引起。在所有这些实例中,期望激酶的选择性抑制具有有益效应。

[0004] 已经成为目前药物开发焦点的一类激酶是非受体酪氨酸激酶的 Janus 激酶(JAK)家族。在哺乳动物中,该家族具有四个成员,JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2(TYK2)。每个蛋白质都具有激酶域和催化惰性假性激酶域。JAK 蛋白质通过其氨基末端 FERM(带 4.1 蛋白(Band-4.1)、埃兹蛋白(ezrin)、根蛋白(radixin)、膜突蛋白(moesin))域结合到细胞因子受体上。细胞因子与其受体结合后,激活 JAKs 并使受体磷酸化,从而产生用于信号传导分子(尤其是信号传感器的成员和转录激活子(Stat)家族)的停靠位点(docking sites)(Yamaoka 等,2004. The Janus kinases(Jaks). Genome Biology 5(12):253)。

[0005] 在哺乳动物中,JAK1、JAK2 和 TYK2 普遍表达。相反,JAK3 的表达主要在造血细胞中并且受细胞发育与激活的高度调节(Musso 等,1995. 181(4):1425-31)。

[0006] JAK-缺陷细胞系和基因靶向小鼠的研究已经揭示了 JAKs 在细胞因子信号传导中的基本的,不重复的功能。JAK1 敲除小鼠显示围产期致死表型,可能与阻止其哺乳的神经作用有关(Rodig 等,1998. Cell 93(3):373-83)。由于红细胞生成障碍,JAK2 基因的删除导致在胚胎第 12.5 天时产生胚胎致死性(Neubauer 等,1998. Cell 93(3):397-409)。有趣地,JAK3 缺陷首次在患有常染色体隐性重度联合免疫缺陷(SCID)的人中被识别(Macchi 等,1995. Nature 377(6544):65-68)。JAK3 敲除小鼠也显示 SCID 但未显示非免疫性缺陷,表明 JAK3 抑制剂作为免疫抑制剂将在体内具有有限效应并因此成为用于免疫抑制的有前景的药物(Papageorgiou 和 Wikman 2004, Trends in Pharmacological Sciences 25(11):558-62)。

[0007] 在急性成巨核细胞白血病(AMKL)患者中已经观察到 JAK3 的激活突变(Walters 等,2006. Cancer Cell 10(1):65-75)。JAK3 的这些突变形式可将 Ba/F3 细胞转变为因子独立性生长并在小鼠模型中诱导巨核母细胞白血病的特征。

[0008] 与 JAK3 抑制有关的疾病和病症进一步描述于例如 W001/42246 和 W02008/060301 中。

[0009] 文献中已报道一些 JAK3 抑制剂可用于医学领域 (O' Shea 等, 2004. Nat. Rev. Drug Discov. 3(7) :555-64)。据报道, 有效的 JAK3 抑制剂 (CP-690, 550) 在器官移植的动物模型 (Changelian 等, 2003, Science302(5646) :875-888) 和临床试验 (参考: Pesu 等, 2008. Immunol. Rev. 223, 132-142) 中显示效力。CP-690, 550 抑制剂对 JAK3 激酶没有选择性且几乎等效抑制 JAK2 激酶 (Jiang 等, 2008, J. Med. Chem. 51(24) :8012-8018)。预期与 JAK2 相比能更有效地抑制 JAK3 的选择性 JAK3 抑制剂可能具有有利的治疗性质, 因为 JAK2 的抑制可引起贫血 (Ghoreschi 等, 2009. Nature Immunol. 4, 356-360)。

[0010] 显示 JAK3 和 JAK2 激酶抑制活性的嘧啶衍生物描述于 W0-A2008/009458 中。治疗其中 JAK 通路调节或 JAK 激酶 (特别是 JAK3) 抑制的疾病 (conditions) 的嘧啶化合物描述于 W0-A2008/118822 和 W0-A2008/118823 中。

[0011] 氟取代的嘧啶化合物作为 JAK3 抑制剂描述于 W0-A2010/118986 中。杂环基吡唑并嘧啶类似物作为 JAK 抑制剂描述于 W0-A2011/048082 中。

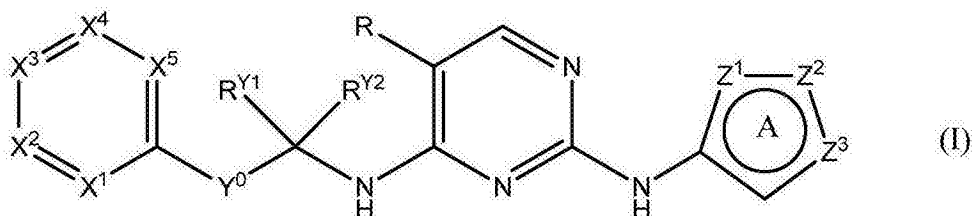
[0012] W0-A2008/129380 涉及用于治疗异常细胞生长的磺酰胺衍生物。W0-A2006/117560 和 J. of Molecular Graphics and Modelling(29) 2010, 309-320 描述吡唑基氨基-取代的嘧啶及其在治疗癌症中的用途。EP1054004A1 描述嘧啶衍生物及其在炎症中的用途。

[0013] 尽管 JAK 抑制剂是本领域已知的, 但仍然需要提供另外的 JAK 抑制剂, 其具有至少部分更有效的药物相关性质, 如活性、选择性尤其是对 JAK2 激酶的选择性以及 ADME 性质。

[0014] 因此, 本发明的目的是提供新类型的化合物作为 JAK 抑制剂, 其优选显示对 JAK2 的选择性并且可以有效地治疗或预防与 JAK 相关的病症。

[0015] 因此, 本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,

[0016]



[0017] 其中

[0018] R 是 H、F、Cl、Br、CN、CH₃、CF₃ 或 C(O)NH₂;

[0019] 环 A 是 5 元芳族杂环, 其中 Z¹、Z² 和 Z³ 独立地选自 C(R¹)、N 和 N(R¹), 条件是 Z¹、Z²、Z³ 中至少一个是 N 或 N(R¹);

[0020] 每个 R¹ 独立地是 H、卤素、CN、C(O)OR²、OR²、C(O)R²、C(O)N(R²R^{2a})、S(O)₂N(R²R^{2a})、S(O)N(R²R^{2a})、S(O)₂R²、S(O)R²、N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})、N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b})、SR²、N(R²R^{2a})、NO₂、OC(O)R²、N(R²)C(O)R^{2a}、N(R²)S(O)₂R^{2a}、N(R²)S(O)R^{2a}、N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b})、N(R²)C(O)OR^{2a}、OC(O)N(R²R^{2a})、T¹、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、或 C₂₋₆炔基, 其中 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和 C₂₋₆炔基任选被一个或多个相同或不同的 R³ 取代;

[0021] R²、R^{2a}、R^{2b} 独立地选自 H、T¹、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和 C₂₋₆炔基, 其中 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和 C₂₋₆炔基任选被一个或多个相同或不同的 R³ 取代;

[0022] R^3 是卤素、 $C(O)OR^4$ 、 OR^4 、 $C(O)R^4$ 、 $C(O)N(R^4R^{4a})$ 、 $S(O)_2N(R^4R^{4a})$ 、 $S(O)N(R^4R^{4a})$ 、 $S(O)_2R^4$ 、 $S(O)R^4$ 、 $N(R^4)S(O)_2N(R^{4a}R^{4b})$ 、 $N(R^4)S(O)N(R^{4a}R^{4b})$ 、 SR^4 、 $N(R^4R^{4a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^4$ 、 $N(R^4)C(O)R^{4a}$ 、 $N(R^4)S(O)_2R^{4a}$ 、 $N(R^4)S(O)R^{4a}$ 、 $N(R^4)C(O)N(R^{4a}R^{4b})$ 、 $N(R^4)C(O)OR^{4a}$ 、 $OC(O)N(R^4R^{4a})$ 、或 T^1 ;

[0023] R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} 独立地选自 H、 T^1 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R^5 取代;

[0024] R^5 是卤素、 $C(O)OR^{5a}$ 、 OR^{5a} 、 $C(O)R^{5a}$ 、 $C(O)N(R^{5a}R^{5b})$ 、 $S(O)_2N(R^{5a}R^{5b})$ 、 $S(O)N(R^{5a}R^{5b})$ 、 $S(O)_2R^{5a}$ 、 $S(O)R^{5a}$ 、 $N(R^{5a})S(O)_2N(R^{5b}R^{5c})$ 、 $N(R^{5a})S(O)N(R^{5b}R^{5c})$ 、 SR^{5a} 、 $N(R^{5a}R^{5b})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{5a}$ 、 $N(R^{5a})C(O)R^{5a}$ 、 $N(R^{5a})S(O)_2R^{5b}$ 、 $N(R^{5a})S(O)R^{5b}$ 、 $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^{5c})$ 、 $N(R^{5a})C(O)OR^{5b}$ 、或 $OC(O)N(R^{5a}R^{5b})$;

[0025] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代;

[0026] T^1 是 C_{3-7} 环烷基、饱和的 4 至 7 元杂环基、或 7 至 11 元杂双环基, 其中 T^1 任选被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0027] Y^0 是 $(CR^{Y3}R^{Y4})_n$;

[0028] n 是 0 或 1;

[0029] R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 中一个是 R^{Y0} 且其他选自 H、 CH_3 和 CF_3 ;

[0030] R^{Y0} 是未取代的 C_{1-4} 烷基、 $CH_2CH_2OR^{Y5}$ 、 $CH_2CH_2C(O)T^{Y1}$ 、 $CH_2CH_2C(O)OR^{Y5}$ 、 $CH_2CH_2OC(O)R^{Y5}$ 、 $CH_2CH_2N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $CH_2CH_2N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$ 、 $CH_2CH_2C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 CH_2OR^{Y5} 、 $CH_2C(O)T^{Y1}$ 、 $CH_2C(O)OR^{Y5}$ 、 $CH_2OC(O)R^{Y5}$ 、 $CH_2N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $CH_2N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$ 、 $CH_2C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $C(O)T^{Y1}$ 、 $C(O)OR^{Y5}$ 或 $C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$;

[0031] R^{Y5} 、 R^{Y5a} 独立地选自 H、 T^{Y1} 和 C_{1-4} 烷基, 其中 C_{1-4} 烷基任选被一个或多个相同或不同的 R^{Y6} 取代;

[0032] R^{Y6} 是卤素、 OR^{Y7} 、 $C(O)T^{Y1}$ 、 $C(O)OR^{Y7}$ 、 $OC(O)R^{Y7}$ 、 $N(R^{Y7}R^{Y7a})$ 、或 $N(R^{Y7})C(O)R^{Y7a}$;

[0033] R^{Y7} 、 R^{Y7a} 独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、或 T^{Y1} , 其中 C_{1-4} 烷基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代;

[0034] T^{Y1} 是未取代的 C_{3-7} 环烷基、未取代的饱和的 4 至 7 元杂环基、或饱和的 7 至 11 元杂双环基;

[0035] X^1 是 $C(R^{6a})$ 或 N; X^2 是 $C(R^{6b})$ 或 N; X^3 是 CH、CF、COH 或 N; X^4 是 $C(R^{6c})$ 或 N; X^5 是 $C(R^{6d})$ 或 N, 条件是 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 中最多两个是 N;

[0036] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 独立地选自 H、卤素、CN、 $C(O)OR^7$ 、 OR^7 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)N(R^7R^{7a})$ 、 $S(O)_2N(R^7R^{7a})$ 、 $S(O)N(R^7R^{7a})$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)R^7$ 、 $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$ 、 $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$ 、 SR^7 、 $N(R^7R^{7a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^7$ 、 $N(R^7)C(O)R^{7a}$ 、 $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$ 、 $N(R^7)S(O)R^{7a}$ 、 $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$ 、 $N(R^7)C(O)OR^{7a}$ 、 $OC(O)N(R^7R^{7a})$ 、 T^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0037] 任选地 R^{6a}/R^{6b} 对相连形成环 T^3 ;

[0038] R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} 独立地选自 H、CN、 T^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R^8 取代;

[0039] R^8 是卤素、CN、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)N(R^9R^{9a})$ 、

$S(O)_2R^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ 、 $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$ 、 SR^9 、 $N(R^9R^{9a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ 、 $OC(O)N(R^9R^{9a})$ 、或 T^2 ;

[0040] R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} 独立地选自 H、 T^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R^{12} 取代;

[0041] R^{10} 是卤素;CN; $C(O)OR^{13}$; OR^{13} ; 氧代 (=O), 其中该环至少部分饱和; $C(O)R^{13}$; $C(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2R^{13}$; $S(O)R^{13}$; $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$; SR^{13} ; $N(R^{13}R^{13a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{13}$; $N(R^{13})C(O)R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)R^{13a}$; $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$; $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$; C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; 或 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代;

[0042] R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代;

[0043] R^{11} 、 R^{12} 独立地选自卤素、CN、 $C(O)OR^{15}$ 、 OR^{15} 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)N(R^{15}R^{15a})$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)R^{15}$ 、 $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$ 、 $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$ 、 SR^{15} 、 $N(R^{15}R^{15a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $N(R^{15})C(O)R^{15a}$ 、 $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$ 、 $N(R^{15})S(O)R^{15a}$ 、 $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$ 、 $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$ 、 $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$ 、或 T^2 ;

[0044] R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 独立地选自 H、 T^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代;

[0045] R^{14} 是 卤 素、CN、 $C(O)OR^{16}$ 、 OR^{16} 、 $C(O)R^{16}$ 、 $C(O)N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)N(R^{16}R^{16a})$ 、 $S(O)_2R^{16}$ 、 $S(O)R^{16}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$ 、 $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$ 、 SR^{16} 、 $N(R^{16}R^{16a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{16}$ 、 $N(R^{16})C(O)R^{16a}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$ 、 $N(R^{16})S(O)R^{16a}$ 、 $N(R^{16})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$ 、 $N(R^{16})C(O)OR^{16a}$ 、或 $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$;

[0046] R^{16} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代;

[0047] T^2 是苯基、萘基、茚基、茚满基、 C_3-7 环烷基、4至7元杂环基、或7至11元杂双环基,其中 T^2 任选被一个或多个相同或不同的 R^{17} 取代;

[0048] T^3 是苯基、 C_3-7 环烷基、或4至7元杂环基、或7至11元杂双环基,其中 T^3 任选被一个或多个相同或不同的 R^{18} 取代;

[0049] R^{17} 、 R^{18} 独立地选自卤素;CN; $C(O)OR^{19}$; OR^{19} ; 氧代 (=O), 其中该环至少部分饱和; $C(O)R^{19}$; $C(O)N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)_2R^{19}$; $S(O)R^{19}$; $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$; $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$; SR^{19} ; $N(R^{19}R^{19a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{19}$; $N(R^{19})C(O)R^{19a}$; $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$; $N(R^{19})S(O)R^{19a}$; $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$; $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$; $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$; C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; 和 C_{2-6} 炔基, 其中 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; 和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R^{20} 取代;

[0050] R^{19} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选被一个或多个相同或不同的 R^{20} 取代;

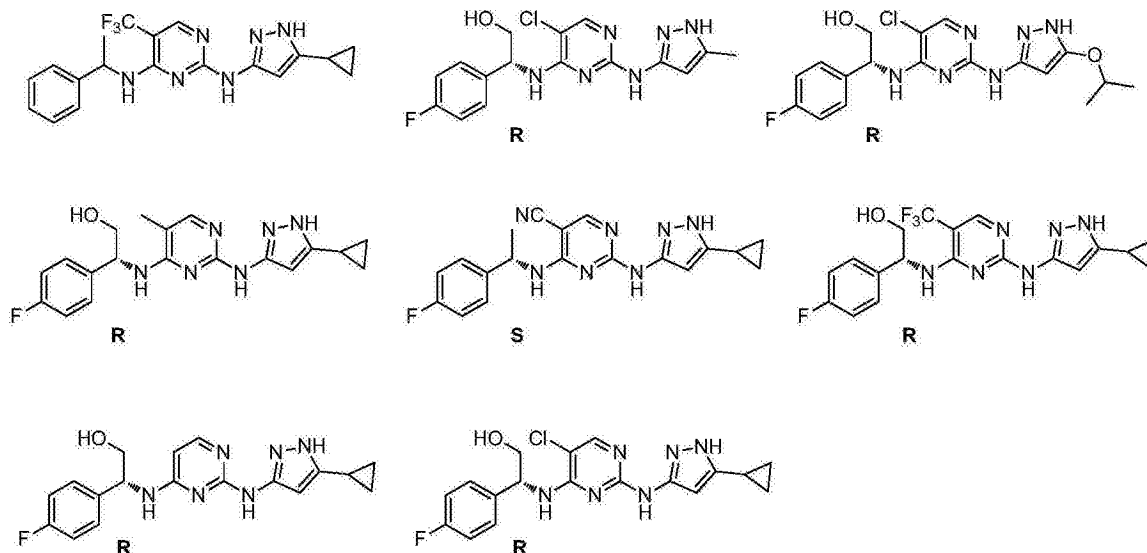
[0051] R^{20} 是 卤 素、CN、 $C(O)OR^{21}$ 、 OR^{21} 、 $C(O)R^{21}$ 、 $C(O)N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)_2N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)N(R^{21}R^{21a})$ 、 $S(O)_2R^{21}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $N(R^{21})S(O)_2N(R^{21a}R^{21b})$ 、 $N(R^{21})S(O)N(R^{21a}R^{21b})$ 、 SR^{21} 、 $N(R^{21}R^{21a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{21}$ 、 $N(R^{21})C(O)R^{21a}$ 、 $N(R^{21})S(O)_2R^{21a}$ 、 $N(R^{21})S(O)R^{21a}$ 、 $N(R^{21})C(O)N(R^{21a}R^{21b})$ 、 $N(R^{21})C(O)OR^{21a}$ 、或 $OC(O)N(R^{21}R^{21a})$;

C(O)OR^{21a}、或 OC(O)N(R²¹R^{21a})；

[0052] R²¹、R^{21a}、R^{21b}独立地选自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和 C₂₋₆炔基，其中 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和 C₂₋₆炔基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代，

[0053] 条件是排除以下化合物：

[0054]



[0055] 从式 (I) 化合物的范围中排除的化合物示于 W02006/117560A 中，如第 27 至 29 页实施例。

[0056] 如果变项或取代基可选自不同变项的组并且这样的变项或取代基出现超过一次时各个变项可以相同或不同。

[0057] 在本发明的含义中，使用术语如下：

[0058] 术语“任选取代的”是指未取代的或取代的。通常 - 但不限于 -，“一个或多个取代基”是指一个、两个或三个，优选一个或两个且更优选一个。通常这些取代基可以相同或不同。

[0059] “烷基”是指直链或支链的烃链。烷基碳的每个氢可被本文进一步说明的取代基取代。

[0060] “烯基”是指含有至少一个碳碳双键的直链或支链的烃链。烯基碳的每个氢可被本文进一步说明的取代基取代。

[0061] “炔基”是指含有至少一个碳碳三键的直链或支链的烃链。炔基碳的每个氢可被本文进一步说明的取代基取代。

[0062] “C₁₋₄烷基”是指具有 1-4 个碳原子的烷基链，例如当存在于分子末端时：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，或当分子的两个部分由烷基连接时，例如 -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(C₂H₅)-、-C(CH₃)₂-。C₁₋₄烷基碳的每个氢可被本文进一步说明的取代基取代。“C₂₋₄烷基”由此定义。

[0063] “C₁₋₆烷基”是指具有 1-6 个碳原子的烷基链，例如当存在于分子末端时：C₁₋₄烷基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基，或当分子的两个部分由烷基连接时，例如 -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(C₂H₅)-、-C(CH₃)₂-。C₁₋₆烷基碳的每个氢可被本文进一步说明的取代基取代。

[0064] “C₂₋₆烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子的烯基链,例如当存在于分子末端时: -CH = CH₂、-CH = CH-CH₃、-CH₂-CH = CH₂、-CH = CH-CH₂-CH₃、-CH = CH-CH = CH₂,或当分子的两个部分由烯基连接时,例如 -CH = CH-。C₂₋₆烯基碳的每个氢可被本文进一步说明的取代基取代。

[0065] “C₂₋₆炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子的炔基链,例如当存在于分子末端时: -C ≡ CH、-CH₂-C ≡ CH、CH₂-CH₂-C ≡ CH、CH₂-C ≡ C-CH₃,或当分子的两个部分由炔基连接时,例如 -C ≡ C-。C₂₋₆炔基碳的每个氢可被本文进一步说明的取代基取代。

[0066] “C₃₋₇环烷基”或“C₃₋₇环烷基环”是指具有 3-7 个碳原子的环烷基链,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基。优选地,环烷基指的是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。环烷基碳的每个氢可被本文进一步说明的取代基取代。术语“C₃₋₅环烷基”或“C₃₋₅环烷基环”由此定义。

[0067] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。通常优选卤素是氟或氯。

[0068] “4 至 7 元杂环基”或“4 至 7 元杂环”指的是含有 4、5、6 或 7 个环原子的环,其可含有最高达最大数量的双键(完全饱和、部分饱和或不饱和的芳族或非芳族环),其中至少一个环原子最高达 4 个环原子被选自硫(包括 -S(O)-、-S(O)₂-)、氧和氮(包括 =N(O)-)的杂原子替换,且其中该环通过碳或氮原子与分子剩余部分相连。4 至 7 元杂环的实例是氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、呋喃、噻吩、吡咯、吡咯啉、咪唑、咪唑啉、吡唑、吡唑啉、噁唑、噁唑啉、异噁唑、异噁唑啉、噻唑、噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、噻二唑、噻二唑啉、四氢呋喃、四氢噻吩、吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、噻二唑烷、环丁砜、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、咪唑烷、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、哌嗪、哌啶、吗啉、四唑、三唑、三唑烷、四唑烷、二氮杂环庚烷(diazepane)、氮杂环庚三烯(azepine)或高哌嗪(homopiperazine)。术语“5 至 6 元杂环基”或“5 至 6 元杂环”由此定义。

[0069] “饱和的 4 至 7 元杂环基”或“饱和的 4 至 7 元杂环”是指完全饱和的“4 至 7 元杂环基”或“4 至 7 元杂环”。

[0070] “5 元芳族杂环基”或“5 元芳族杂环”是指衍生自环戊二烯基的杂环,其中至少一个碳原子被选自硫(包括 -S(O)-、-S(O)₂-)、氧和氮(包括 =N(O)-)的杂原子替换。这类杂环的实例是呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三唑、四唑。

[0071] “7 至 11 元杂双环基”或“7 至 11 元杂双环”是指具有 7 至 11 个环原子的双环杂环体系,其中至少一个环原子被两个环共有且可含有最高达最大数量的双键(完全饱和、部分饱和或不饱和的芳族或非芳族环),其中至少一个环原子最高达 6 个环原子被选自硫(包括 -S(O)-、-S(O)₂-)、氧和氮(包括 =N(O)-)的杂原子替换,且其中该环通过碳或氮原子与分子剩余部分相连。7 至 11 元杂双环的实例是吲哚、二氢吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并咪唑、苯并咪唑啉、喹啉、喹啉啉、二氢喹啉、二氢喹啉啉、四氢喹啉、十氢喹啉、异喹啉、十氢异喹啉、四氢异喹啉、二氢异喹啉、苯并氮杂环庚三烯(benzazepine)、嘌呤或蝶啶。术语 7 至 11 元杂双环还包括两环的螺结构如 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷或 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基或桥杂环如

8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基。

[0072] “饱和的7至11元杂双环基”或“饱和的7至11元杂双环”是指完全饱和的“7至11元杂双环基”或“7至11元杂双环”。

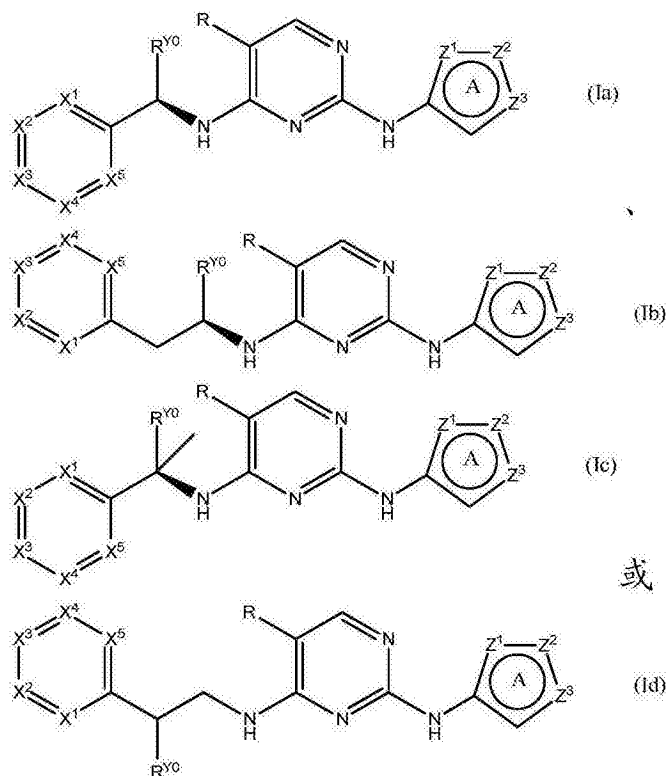
[0073] 优选的式(I)化合物是其中包含的一个或多个具有下文给出含义基团的那些化合物,优选的取代基定义的所有组合是本发明的主题。关于所有优选的式(I)化合物,本发明还包括所有互变异构体和立体异构体及其所有比例的混合物,及其药学上可接受的盐。

[0074] 在本发明的优选实施方案中,下文提到的取代基独立地具有以下含义。因此,这些取代基中一个或多个可具有下文给出的优选或更优选含义。

[0075] 优选地,n是0。

[0076] 优选地,在式(I)中, R^{Y1} 、 R^{Y2} 和 Y^0 被定义以得到式(Ia)(Ib)、(Ic)或(Id):

[0077]

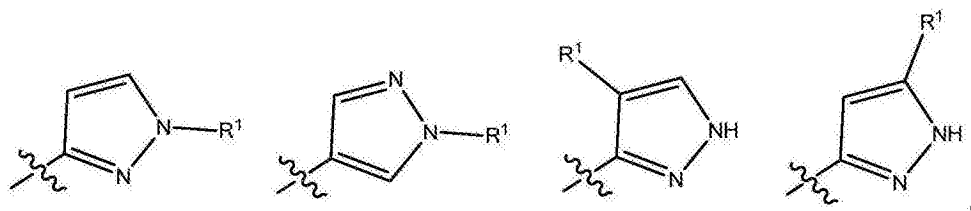


[0078] 优选地,在式(Ia)至(Id)中, Z^2 是 $N(R^1)$,其中 R^1 不是H。甚至更优选的是式(Ia)。

[0079] 优选地, R^{Y0} 是未取代的 C_{2-4} 烷基; $CH_2CH_2OR^{Y5}$; $CH_2CH_2C(O)T^{Y1}$; $CH_2CH_2C(O)OR^{Y5}$; $CH_2CH_2OC(O)R^{Y5}$; $CH_2CH_2N(R^{Y5}R^{Y5a})$; $CH_2CH_2N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$; $CH_2CH_2C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$; CH_2OR^{Y5} ; $CH_2C(O)T^{Y1}$; $CH_2C(O)OR^{Y5}$; $CH_2OC(O)R^{Y5}$; $CH_2N(R^{Y5}R^{Y5a})$; $CH_2N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$; $CH_2C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$; $C(O)T^{Y1}$; $C(O)OR^{Y5}$;或 $C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 。更优选地, R^{Y0} 是 CH_2CH_3 ; CH_2OR^{Y5} ; $C(O)OR^{Y5}$; $C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$;或 $C(O)T^{Y1}$ 。甚至更优选地, R^{Y0} 是 CH_2OR^{Y5} ,尤其是 CH_2OH 。甚至更优选地, R^{Y0} 是 CH_2OH ; CH_2CH_3 ; $C(O)OH$; $C(O)OCH_3$; $C(O)NHCH_3$; $C(O)N(CH_3)_2$; $C(O)NHCH_2CH_3$; $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$;吡咯烷-1-基羰基;或哌啶-1-基羰基。甚至更优选地, R^{Y0} 是 CH_2OCH_3 ;环戊基氨基羰基; CH_2CH_2OH ;或2,2,2-三氟乙基氨基羰基。

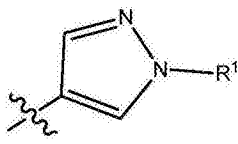
[0080] 优选地,环A是吡咯基或吡唑基环;更优选地是吡唑基环。甚至更优选的环选自:

[0081]



[0082] 甚至更优选的是

[0083]



[0084] 优选地, 环 A 是未取代的。更优选地, 环 A 被一个或两个 (优选一个) 不是 H 的相同或不同的 R^1 取代。

[0085] 优选地, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 中一个是 $N(R^1)$ 且 R^1 不是 H。

[0086] 优选地, R^1 是 $C(O)OR^2$; $C(O)R^2$; 或 $C(O)N(R^2R^{2a})$ (优选 $C(O)NHR^2$)。优选地, R^1 是吗啉-4-基羰基。优选地, R^1 是 N-甲基吡咯烷-2-酮-3-基。

[0087] 优选地, R^1 是未取代的 C_{1-4} 烷基 (优选地, 甲基); 或被一个或两个 (优选一个) 相同或不同的 R^3 取代的 C_{1-4} 烷基。

[0088] 优选地, R^3 是卤素; OR^4 ; $C(O)OR^4$; $C(O)T^1$; 或 $C(O)N(R^4R^{4a})$ 。还优选地, R^3 是 OR^4 ; $C(O)OR^4$; 或 $C(O)N(R^4R^{4a})$ 。更优选地, R^3 是 NH_2 或卤素。更优选地, R^3 是 $C(O)N(R^4R^{4a})$ 。甚至更优选 R^3 是 OH ; $C(O)OC_{1-4}$ 烷基 (优选乙基或 2-丙基); $C(O)NHC_{1-4}$ 烷基 (优选甲基); 或 $C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ (优选二甲基)。甚至更优选 R^3 是 $C(O)NH_2$ 。

[0089] 更优选地, R^1 选自基团 CH_2CH_2OH ; $CH_2CH(OH)CH_3$; $CH_2C(O)OH$; $CH_2C(O)OC_{1-4}烷基$ (优选乙基或 2-丙基); $CH_2C(O)NHC_{1-4}烷基$ (优选甲基); 或 $CH_2C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ (优选二甲基)。甚至更优选地, R^1 是 $CH_2C(CH_3)_2OH$; $(CH_2)_3OH$; 环丙基氨基羰基甲基; $CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CN$; $C(CH_3)_2C(O)NH_2$; $CH_2C(O)NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$; $CH_2C(O)NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$; 吗啉-4-基羰基甲基; 3-氨基丙基; 异丙基氧基乙基; $CH_2C(O)NHCH(CH_3)_2$; $CH_2C(O)NHCH(CH_3)CH_2OH$; 或 2,2-二氟乙基。甚至更优选地, R^1 是 CH_3 或 CH_2CH_2OH 。甚至更优选地, R^1 是 $CH_2C(O)NH_2$ 或 $CH_2C(O)NHCH_3$ 。

[0090] 优选地, R 是 F; Cl; CF_3 ; 或 CH_3 。更优选地, R 是 Cl。

[0091] 优选地, X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 均不是 N。优选地, X^3 是 CH。更优选 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 都是 CH。

[0092] 优选地, R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 中最多三个 (优选最多两个, 甚至更优选最多一个) 不是 H。因此, 在一个优选实施方案中, R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 均是 H 且在另一个优选实施方案中, R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 中一个不是 H。

[0093] 优选地, R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 独立地选自 H; 卤素; CN; $C(O)OR^7$; OR^7 ; $C(O)R^7$; $C(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2N(R^7R^{7a})$; $S(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2R^7$; $S(O)R^7$; SR^7 ; $N(R^7R^{7a})$; NO_2 ; $OC(O)R^7$; $N(R^7)C(O)R^7$; $N(R^7)C(O)N(R^7R^{7b})$; $N(R^7)C(O)OR^7$; $OC(O)N(R^7R^{7a})$; T^2 ; $C_{1-6}烷基$; $C_{2-6}烯基$; 和 $C_{2-6}炔基$, 其中 $C_{1-6}烷基$; $C_{2-6}烯基$; 和 $C_{2-6}炔基$ 任选被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代。

[0094] 优选地, R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 独立地选自 H; 卤素 (优选 F); 或 T^2 , 如 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基, N-甲基吡唑-4-基。优选地, R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 独立地选自 H; 卤素; CF_3 ;

OR⁷, 如 OCH₃; 或 T², 如 N- 甲基吡唑 -4- 基或吗啉 -3- 酮 -4- 基。更优选地, R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d} 独立地选自 H; 和卤素 (优选 F)。

[0095] 其中某些或所有上文提到的基团具有优选含义的式 (I) 化合物也是本发明的目的。

[0096] 更优选的本发明化合物选自

[0097] 2-((5- 氯 -2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯乙醇;

[0098] 2-((5- 氟 -2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯乙醇;

[0099] (S)-2-((5- 氟 -2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯乙醇;

[0100] (S)-2-((5- 氯 -2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯乙醇;

[0101] (R)-5- 氯 -N2-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)-N4-(1- 苯基丙基) 嘧啶 -2, 4- 二胺;

[0102] (S)-2-((2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯乙醇;

[0103] 2-((5- 氯 -2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯基丙 -1- 醇;

[0104] 2-((2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯基丙 -1- 醇;

[0105] (S)-2-((5- 氯 -2-((1-(2- 羟乙基)-1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯乙醇;

[0106] (S)-2-((5- 氟 -2-((1-(2- 羟乙基)-1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯乙醇;

[0107] (S)-2-((5- 氯 -2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯乙醇;

[0108] 2-((2-((1-(2- 羟乙基)-1H- 吡唑 -4- 基) 氨基)-5- 甲基嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯乙醇;

[0109] (S)-(4-((5- 氯 -4-((2- 羟基 -1- 苯基乙基) 氨基) 嘧啶 -2- 基) 氨基)-1H- 吡咯 -2- 基)(吗啉代) 甲酮;

[0110] 2-((5- 氯 -2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-3- 苯基丙 -1- 醇;

[0111] 2-((5- 氯 -2-((1-(2- 羟乙基)-1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯基乙酸甲酯;

[0112] 2-((5- 氯 -2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯基乙酸甲酯;

[0113] 2-((5- 氯 -2-((1-(2- 羟乙基)-1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯基乙酸;

[0114] 2-((5- 氯 -2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 氨基) 嘧啶 -4- 基) 氨基)-2- 苯基乙

酸；

[0115] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3-苯基丙-1-醇；

[0116] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基-2-苯基乙酰胺；

[0117] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸异丙酯；

[0118] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯；

[0119] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺；

[0120] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸；

[0121] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基-2-苯基乙酰胺；

[0122] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基-2-苯基乙酰胺；

[0123] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-乙基-2-苯基乙酰胺；

[0124] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-乙基-2-苯基乙酰胺；

[0125] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-苯基乙酰胺；

[0126] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺；

[0127] 2-(4-((5-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺；

[0128] 2-(4-((5-氯-4-((1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺；

[0129] 2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺；

[0130] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基-1-(吡咯烷-1-基)乙酮；

[0131] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基-1-(吡咯烷-1-基)乙酮；

[0132] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇；

[0133] 2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇；

[0134] 1-(4-((5-氯-4-((1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇;

[0135] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

[0136] 2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

[0137] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

[0138] 1-(4-((5-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇;

[0139] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氟苯基)乙醇;

[0140] 2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氟苯基)乙醇;

[0141] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氟苯基)乙醇;

[0142] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-羟乙基)-2-苯基乙酰胺;

[0143] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-羟乙基)-2-苯基乙酰胺;

[0144] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-苯基乙酰胺;

[0145] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基-1-(哌啶-1-基)乙酮;

[0146] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

[0147] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯基-1-(哌啶-1-基)乙酮;和

[0148] 2-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯基)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇。

[0149] 更优选的本发明化合物选自

[0150] (S)-5-氯-N4-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0151] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

[0152] 1-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇;

[0153] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

[0154] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-环戊基-2-苯基乙酰胺;

[0155] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-环戊基-2-苯基乙酰胺;

[0156] 1-(4-((5-氯-4-((1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇;

[0157] 1-(4-((5-氯-4-((1-(2,6-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇;

[0158] 3-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇;

[0159] (R)-3-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3-苯基丙-1-醇;

[0160] (R)-2-(4-((5-氯-4-((3-羟基-1-苯基丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0161] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺;

[0162] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-环丙基乙酰胺;

[0163] 2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

[0164] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-(氰基甲基)-N-甲基乙酰胺;

[0165] 2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

[0166] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

[0167] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酰胺;

[0168] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇;

[0169] (S)-2-((2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇;

[0170] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇;

[0171] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

[0172] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

[0173] (S)-2-((2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

[0174] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(吡啶-2-基)乙醇;

[0175] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

[0176] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙醇;

[0177] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙醇;

[0178] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

[0179] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

[0180] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

[0181] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

[0182] (S)-2-((2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟苯基)乙醇;

[0183] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)乙酰胺;

[0184] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)乙酰胺;

[0185] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(吡啶-3-基)乙醇;

[0186] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(吡啶-3-基)乙醇;

[0187] 2-(3-溴苯基)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0188] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

[0189] (S)-2-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇;

[0190] (S)-2-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙醇;

[0191] (S)-2-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(吡啶-3-基)乙醇;

[0192] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0193] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)

氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺；

[0194] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺；

[0195] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮；

[0196] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮；

[0197] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮；

[0198] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮；

[0199] (S)-2-((5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-甲氧基苯基)乙醇；

[0200] (S)-2-((5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙醇；

[0201] (S)-2-((5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(吡啶-3-基)乙醇；

[0202] (S)-2-(4-((5-氟-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺；

[0203] (S)-2-((5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇；

[0204] (S)-2-((5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇；

[0205] (S)-2-(4-((5-氟-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺；

[0206] (S)-2-(4-((5-氟-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮；

[0207] (S)-2-((2-((1-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇；

[0208] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-异丙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇；

[0209] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺；

[0210] 2-(4-((5-氯-4-(((S)-1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-((S)-1-羟基丙-2-基)乙酰胺；

[0211] 2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氯苯基)乙醇；

[0212] 2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺；

[0213] 2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0214] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氯苯基)乙醇;

[0215] 2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙醇;

[0216] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙醇;

[0217] 2-(4-((5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0218] 4-(3-(1-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-羟乙基)苯基)吗啉-3-酮;

[0219] 5-氯-N4-(1-(2-氟苯基)丙基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺;

[0220] 2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)丙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

[0221] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0222] 2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺;

[0223] 2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,5-二氟苯基)乙醇;

[0224] 2-(4-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0225] 2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0226] 2-(4-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

[0227] (S)-2-(4-((4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0228] (S)-2-(4-((4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0229] 3-(4-((5-氯-4-(((S)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0230] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

[0231] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

[0232] (S)-4-(3-(1-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基

基)-2-羟乙基)苯基)吗啉-3-酮;

[0233] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,5-二氟苯基)乙醇;

[0234] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

[0235] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0236] (S)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙醇;

[0237] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙醇;

[0238] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

[0239] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0240] (S)-2-(2,5-二氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0241] (S)-2-(2,5-二氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0242] (S)-2-(4-((4-((1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0243] (S)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-((5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0244] (S)-2-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

[0245] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

[0246] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

[0247] (S)-2-((5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙醇;

[0248] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0249] (S)-2-(4-((5-氟-4-((2-羟基-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0250] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0251] (S)-2-(4-((5-氟-4-((1-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0252] (S)-2-(3,5-二氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0253] (S)-2-(3,5-二氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0254] (S)-2-(4-((4-((1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;

[0255] (S)-2-(4-((4-((1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0256] (S)-4-(3-(1-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-羟乙基)-2-氟苯基)吗啉-3-酮;

[0257] (S)-2-(2,5-二氟苯基)-2-((5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0258] (S)-2-(3,5-二氟苯基)-2-((5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0259] (S)-2-((5-氯-2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇;

[0260] (S)-2-((2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,5-二氟苯基)乙醇;

[0261] (S)-2-((2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-2-(3,5-二氟苯基)乙醇;

[0262] 2-((2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氟苯基)乙醇;

[0263] 2-(4-((4-((1-(2,6-二氟苯基)-2-羟乙基)氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-吗啉代乙酮;

[0264] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-(吡啶-3-基)乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0265] (S)-2-(3-溴苯基)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0266] (S)-2-(3-溴-5-氟苯基)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0267] (S)-2-(3-溴苯基)-2-((5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0268] (S)-2-(3-溴-5-氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0269] (S)-2-(3-溴苯基)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0270] (S)-2-(3-溴-5-氟苯基)-2-((5-氯-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

[0271] (S)-2-(3-溴-5-氟苯基)-2-((5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)乙醇;

基) 嘧啶-4-基) 氨基) 乙醇;

[0272] (S)-2-(4-((4-((1-(3-溴苯基)-2-羟乙基) 氨基)-5-氯嘧啶-2-基) 氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0273] (S)-2-(4-((4-((1-(3-溴苯基)-2-羟乙基) 氨基)-5-氟嘧啶-2-基) 氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0274] (S)-2-(4-((4-((1-(3-溴-5-氟苯基)-2-羟乙基) 氨基)-5-氯嘧啶-2-基) 氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;

[0275] (S)-2-(4-((4-((1-(3-溴-5-氟苯基)-2-羟乙基) 氨基)-5-氟嘧啶-2-基) 氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;和

[0276] 2-(3-溴苯基)-2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 乙醇。

[0277] 当通式 (I) 化合物可存在互变异构(例如酮-烯醇互变异构)时,独立的形式,例如酮和烯醇形式,被单独构成或以任何比例作为混合物一起被构成。所述互变异构适用于立体异构体,例如对映异构体,顺/反异构体,构象异构体等。

[0278] 同位素标记的式 (I) 化合物(“同位素衍生物”)也在本发明的范围内。用于同位素标记的方法是本领域已知的。优选的同位素是元素 H、C、N、O 和 S 的同位素。

[0279] 如果需要,异构体可通过本领域熟知的方法分离,例如通过液相色谱法分离。所述方法适用于通过使用例如手性固定相的对映异构体。此外,对映异构体可通过将其转变为非对映异构体而分离,即与对映异构体纯(enantiomerically pure)的辅助化合物耦合,随后分离得到的非对映异构体并裂解辅助基团。或者,式 (I) 化合物的任何对映异构体可使用光学纯(optically pure)的初始物料由立体选择性合成而得到。

[0280] 式 (I) 化合物可以晶体或无定形体存在。此外,式 (I) 化合物的一些晶体可以多晶型体存在,其包括在本发明的范围内。式 (I) 化合物的多晶型形式可使用许多常规分析技术表征并区分,所述技术包括但不限于 X-射线粉末衍射(XRPD)图、红外(IR)光谱、拉曼光谱、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)和固态核磁共振(ssNMR)。

[0281] 如果式 (I) 化合物含有一个或多个酸性或碱性基团,则本发明也包括其相应药学或毒理学上可接受的盐,特别是其药学上可利用的盐。因此,含有酸性基团的式 (I) 化合物可根据本发明,用作例如碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。该类盐更精确的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或铵盐或有机胺盐,例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或氨基酸盐。含有一个或多个碱性基团(即可质子化的基团)的式 (I) 化合物可以其与无机或有机酸的加成盐形式存在或根据本发明使用。合适酸的实例包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯二磺酸、乙二酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、丁二酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二酸以及本领域技术人员已知的其他酸。如果式 (I) 化合物在分子中同时含有酸性和碱性基团,则本发明除提到的盐形式之外也包括内盐或内铵盐(两性离子)。式 (I) 的各种盐可通过本领域技术人员已知的常规方法得到,例如通过这些化合物在溶剂或分散剂中与有机或无机酸或碱接触,或通过与其他盐进行阴离子交换或阳离子交换。本发明也包括如下的式 (I) 化合物的所有盐,其由于低生理相容性,不直接适用于医药应用,但其可用于例如作为化学反应中间体或药学上可接受的盐的制备。

[0282] 在整个本发明中,术语“药学上可接受的”是指相应的化合物、载体或分子适用于人类给药。优选地,该术语是指由管理机构如 EMEA(欧洲)和/或 FDA(美国)和/或任何其他国家管理机构批准用于动物,优选人类。

[0283] 本发明还包括本发明化合物的所有溶剂合物。

[0284] 根据本发明,“JAK”包含 JAK 家族的所有成员(例如 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2)。

[0285] 根据本发明,表达式“JAK1”或“JAK1 激酶”是指“Janus 激酶 1”。编码 JAK1 的人基因位于染色体 1p31.3 中。

[0286] 根据本发明,表达式“JAK2”或“JAK2 激酶”是指“Janus 激酶 2”。编码 JAK2 的人基因位于染色体 9p24 中。

[0287] 根据本发明,表达式“JAK3”或“JAK3 激酶”是指“Janus 激酶 3”。编码 JAK3 的基因位于人染色体 19p13.1 中且其主要存在于造血干细胞中。JAK3 是与白介素 2(IL-2)受体的 γ 链相关连的胞浆蛋白酪氨酸激酶。该链也用作几种嗜淋巴细胞因子(包括白细胞介素 IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21)受体组分的作用(Schindler 等,2007. J. Biol. Chem. 282(28):20059-63)。JAK3 在免疫细胞对细胞因子的响应中,尤其在肥大细胞、淋巴细胞和巨噬细胞中起重要作用。JAK3 的抑制在预防移植排斥中显示有效作用(Changelian 等,2003, Science302(5646):875-888)。

[0288] 此外,根据本发明,表达式“JAK3”或“JAK3 激酶”包括 JAK3 的突变形式,优选见于急性成巨核细胞白血病(AMKL)患者中的 JAK3 突变。更优选地,这些突变是单氨基酸突变。在急性成巨核细胞白血病(AMKL)患者中观察到激活 JAK3 突变(Walters 等,2006. Cancer Cell110(1):65-75)。因此,在一个优选实施方案中,表达式“JAK”也包括具有 V722I 或 P132T 突变的 JAK3 蛋白。

[0289] 根据本发明,表达式“TYK2”或“TYK2 激酶”是指“蛋白酪氨酸激酶 2”。JAK3 和 TYK2 基因分别在染色体 19p13.1 和 19p13.2 上聚集。

[0290] 如实施例中所示,测试了本发明化合物对 JAK3 激酶相对于 JAK2 激酶的选择性。如所示,所有测试的化合物与 JAK2 相比更选择性地结合 JAK3(参见下文表 8)。

[0291] 因此,本发明化合物被认为可用于预防或治疗与 JAK 相关的疾病和病症,例如免疫性、炎性、自身免疫性或变应性病症、移植排斥、移植物抗宿主病或增殖性疾病如癌症。

[0292] 在一个优选实施方案中,本发明化合物是选择性 JAK3 抑制剂。

[0293] 同样优选的是双重 JAK1/JAK3 抑制剂。

[0294] 本发明化合物可进一步通过测定其对 JAK3 是否有作用(例如对其激酶活性)进行表征(Changelian 等,2003, Science302(5646):875-888 以及在线补充文件;Yang 等,2007. Bioorg. Med. Chem. Letters17(2):326-331)。

[0295] 简言之,JAK3 激酶活性可使用含有催化域(JH1 催化域)的重组 GST-JAK3 融合蛋白测定。JAK3 激酶活性通过 ELISA 测定如下:将板用 L-谷氨酸和酪氨酸无规共聚物(4:1;100 μ g/ml)作为底物覆盖过夜。将该板洗涤并将重组 JAK3JH1:GST 蛋白(100ng/孔)和或抑制抑制剂一起在室温下培养 30 分钟。加入 HRP 缀合的 PY20 抗磷酸酪氨酸抗体(ICN)并由 TMB(3,3',5,5'-四甲基联苯胺)展开(Changelian 等,2003, Science302(5646):875-888 以及在线补充文件)。

[0296] 描述了基于细胞的检测(TF-1 细胞增殖)以评估小分子药物对 JAK2 或 JAK3-依

赖性信号转导的抑制活性 (Chen 等, 2006. Bioorg. Med. Chem. Letters 16 (21) :5633-5638)。

[0297] 本发明提供药物组合物, 其包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物作为活性成分以及药学上可接受的载体, 任选地与一种或多种其他药物组合物组合。

[0298] “药物组合物”是指一种或多种活性成分和一种或多种构成载体的惰性成分, 以及由以下直接或间接得到的产品, 该产品由任何两种或更多种成分的组合、复合或聚集得到, 或由一种或多种成分的分离得到, 或由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用得到。因此, 本发明的药物组合物包括通过将本发明化合物和药学上可接受的载体混合而得到的任意组合物。

[0299] 术语“载体”指的是给药治疗药物的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。这种药物载体可以是无菌液体, 如水或油, 包括石油、动物、植物或合成来源的那些, 包括但不限于花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当药物组合物口服给药时水是优选载体。当药物组合物静脉给药时盐水和葡萄糖水溶液是优选载体。对于注射溶液优选使用盐水溶液和葡萄糖水溶液以及甘油溶液作为液体载体。合适的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米 (rice)、面粉、白垩 (chalk)、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、干燥的脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。如果需要, 该组合物也可以含有少量润湿剂或乳化剂或 pH 缓冲剂。这些组合物可采取溶液剂、悬浮剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、缓释制剂等形式。该组合物可用传统的粘合剂和载体如甘油三酯制成栓剂。口服制剂可包括标准载体如医药级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。合适的药物载体的实例描述于 E. W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。这种组合物将含有治疗有效量的治疗剂, 优选地以纯化的形式, 与合适量的载体一起从而提供适当给药患者的形式。制剂应适合给药方式。

[0300] 本发明的药物组合物可包含一种或多种其它化合物作为活性成分, 如不是组合物中的首要化合物的一种或多种式 (I) 化合物或其他 JAK 抑制剂。其他生物活性化合物可以是类固醇、白三烯拮抗剂、环孢霉素或雷帕霉素。

[0301] 本发明化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物及其他药学活性剂可以一起或单独给药, 当单独给药时, 可以任何顺序单独或相继给药。当在同一制剂中组合时, 应理解为两种化合物必须是稳定的且彼此和与制剂的其他组分相容。当单独配制时, 它们可以任何方便的制剂提供, 方便地以对于本领域的这种化合物所已知的方式提供。

[0302] 本发明进一步包括使式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物或包含式 (I) 化合物的药物组合物与其他药物或药学活性剂组合给药和 / 或本发明的药物组合物进一步包含这种药物或药学活性剂。

[0303] 在上下文中, 术语“药物或药物活性剂”包括将引起组织、系统、动物或人的生物或医学反应的药物或药剂, 其是例如研究者或临床医生所追求的。

[0304] “组合的 (Combined)”或“相组合 (in combination)”或“组合 (combination)”应理解为功能性共同给药 (functional coadministration), 其中一些或所有化合物可以不同的制剂、不同的给药方式 (例如皮下、静脉或口服) 和不同的给药次数单独给药。该类组合的单个化合物可以单独的药物组合物相继给药以及以结合的药物组合物同时给药。

[0305] 例如, 在类风湿性关节炎治疗中, 可考虑与其他化学治疗剂或抗体剂组合。可用于与本发明化合物及其盐组合用于类风湿性关节炎治疗的药学活性剂的合适实例包括: 免疫

抑制剂,如呱氨托美丁、咪唑立宾和利美索龙;抗 TNF α 剂,如依那西普、英夫利昔、阿达木单抗、阿那白滞素 (Anakinra)、阿贝西普 (Abatacept)、利妥希玛 (Rituximab);酪氨酸激酶抑制剂,如来氟米特;激肽释放酶拮抗剂,如 subreum;白细胞介素 11 激动剂,如奥普瑞白介素 (oprelvekin); β 1 干扰素激动剂;透明质酸激动剂,如 NRD-101 (安万特 (Aventis));白细胞介素 1 受体拮抗剂,如阿那白滞素;CD8 拮抗剂,如盐酸氨普立糖; β 淀粉样前体蛋白拮抗剂,如 reumacon;基质金属蛋白酶抑制剂,如西马司他及其他缓解疾病的抗风湿药 (DMARD),如甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、环孢霉素 A、羟氯喹、金诺芬、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金钠和青霉胺。

[0306] 特别地,本文定义的治疗剂可以用作单独治疗,或除本发明化合物之外还可包括常规手术或放射疗法或化学疗法。因此,本发明化合物也可与现有的治疗剂结合用于治疗增殖性疾病如癌症。组合使用的合适药剂包括:

[0307] (i) 抗增殖/抗肿瘤药物及其结合,用于肿瘤内科如烷基化试剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲);抗代谢物(例如叶酸拮抗剂如氟嘧啶例如 5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷、羟基脲)和吉西他滨);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类药物如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表阿霉素、去甲氧柔红霉素、丝裂霉素、放线菌素和光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨以及紫杉烷类物质 (taxoids) 如紫杉醇和泰索帝);和拓扑异构酶抑制剂(例如鬼臼毒素类如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康和喜树碱);

[0308] (ii) 细胞抑制剂如抗雌激素作用药(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene)、雌激素受体下调剂(例如氟维司群)、抗雄激素(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、vorazole 和依西美坦)和 5 α -还原酶抑制剂如非那雄胺;

[0309] (iii) 抗侵袭剂 (anti-invasion agents) (例如 c-Src 激酶家族抑制剂如 4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基-喹唑啉 (AZD0530) 和 N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基]噻唑-5-甲酰胺 (达沙替尼, BMS-354825) 以及金属蛋白酶抑制剂如马立马司他和尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能抑制剂);

[0310] (iv) 生长因子功能抑制剂;例如这种抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗 erbB2 抗体曲妥单抗 [HerceptinTM] 和抗 erbB1 抗体西妥昔单抗 [C225]);这种抑制剂也包括例如酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族抑制剂(例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺 (吉非替尼 (gefitinib), ZD1839)、 Λ /(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺 (厄洛替尼 (erlotinib), OSI-774) 和 6-丙烯酰胺基- Λ /(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺 (CI1033) 和 erbB2 酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼 (lapatinib)、肝细胞生长因子家族抑制剂、血小板衍生生长因子家族抑制剂如伊马替尼、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如 Ras/Raf 信号传导抑制剂如法尼基转移酶抑制剂,例如索拉非尼 (BAY43-9006)) 以及通过 MEK 和 / 或 Akt 激酶的细胞信号传导 de 抑制剂;

[0311] (v) 抗血管生成剂如抑制血管内皮生长因子作用的那些,例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 (Avastin™) 和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂如 4-(4- 溴 -2- 氟苯胺基) -6- 甲氧基 -7-(1- 甲基哌啶 -4- 基甲氧基) 喹唑啉 (ZD6474 ;W001/32651 的实施例 2)、4-(4- 氟 -2- 甲基吡啶 -5- 基氧基) -6- 甲氧基 -7-(3- 吡咯烷 -1- 基丙氧基) 喹唑啉 (AZD2171 ;W000/47212 的实施例 240)、vatalanib(PTK787 ;W098/35985) 和 SU11248(舒尼替尼 ;W001/60814)), 或以其他机制作用的化合物 (例如利诺胺、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂和血管抑素) ;

[0312] (vi) 血管损伤剂如考布他汀 A4 和在国际专利申请 W099/02166 中公开的化合物 ;

[0313] (vii) 反义治疗,例如针对上文列出的靶标的那些,如 ISIS2503,一种抗 ras 反义剂 ;

[0314] (viii) 基因治疗方法,包括替代异常基因如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2 的方法 ;GDEPT(基因导向酶前体药物疗法) 方法,如那些使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法和增加患者对化疗或放射治疗耐受能力的方法,如多药耐受基因疗法 ;和 (ix) 免疫治疗方法,包括体外和体内方法以提高患者肿瘤细胞的免疫原性,如用细胞因子如白细胞介素 2、白细胞介素 4 或粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子转染、减少 T 细胞无反应性的方法、使用转染的免疫细胞如细胞因子转染的树突细胞的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0315] 其他结合治疗描述于 WO-A2009/008992 和 WO-A2007/107318 中,其通过引用并入本文中。

[0316] 因此,这种结合的单一化合物可以单独的药物组合物相继给药以及以结合的药物组合物同时给药。

[0317] 本发明的药物组合物包括适用于口服、直肠、局部、肠胃外 (包括皮下、肌肉内和静脉内)、眼部 (眼的)、肺部 (鼻或口腔吸入) 或鼻腔给药的组合物,但在任何给定情况下最适当的途径取决于治疗病状的性质和严重性以及活性成分的性质。它们可便利地以单位剂量形式提供并通过药学领域熟知的任何方法制备。

[0318] 在实际应用中,式 (I) 化合物可在紧密掺混物 (intimate admixture) 中作为活性成分与根据传统药学配合技术的药用载体结合。载体可以根据给药所需的制剂形式而采用广泛的形式,例如口服或肠胃外 (包括静脉内)。在制备用于口服剂量形式的组合物时,可以采用任何通常的药用媒介,如水、乙二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等,在口服液体制剂情况下如悬浮剂、酏剂 (elixir) 和溶液剂 ;或载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等,在口服固体制剂情况下如粉末剂、硬胶囊和软胶囊和片剂,且固体口服制剂比液体制剂优选。

[0319] 由于给药简便,片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在该情况下显而易见地采用固体药用载体。如果需要,片剂可通过标准含水或无水技术包衣。这种组合物和制剂应含有至少 0.1% 的活性化合物。这些组合物中活性化合物的百分比当然可以变化并可便利地为单位 (unit) 的约 2 重量 % 至约 60 重量 %。在这种治疗有用的组合物中活性化合物的量是使得得到有效剂量的量。活性化合物也可鼻腔内给药,例如,作为液滴或喷雾。

[0320] 片剂、丸剂、胶囊剂等也可含有粘合剂如黄蓍胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶 ;赋形剂如磷酸氢钙 ;崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、褐藻酸 ;润滑剂如硬脂酸镁 ;以及甜味

剂如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式是胶囊时,除上述类型的材料之外其可以含有液体载体如脂肪油。

[0321] 各种其他材料可作为涂层存在或存在以改变剂量单位的物理形式。例如,片剂可涂上虫胶、糖或两者。糖浆或酏剂除活性组分之外可含有作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的 对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、染料和香料如樱桃香精或桔子香精。

[0322] 式 (I) 化合物也可肠胃外给药。这些活性化合物的溶液剂或悬浮剂可在水中与表面活性剂如羟丙基纤维素适当混合而制备。分散剂也可在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备。在储存和使用的一般条件下,这些制剂含有防腐剂以预防微生物生长。

[0323] 适用于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散剂和用于即时制备无菌注射溶液剂或分散剂的无菌粉末。在所有情况下,该形式必须无菌且必须是达到易于注射程度的液体。所述形式必须在生产和储存条件下稳定且必须保护以预防微生物如细菌和真菌的污染行为。载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如乙二醇、丙二醇和液态聚乙二醇)、其合适的混合物以及植物油。

[0324] 任何合适的给药途径都可用于提供哺乳动物,尤其是人类以有效剂量的本发明化合物。例如,可使用口服、直肠、局部、肠胃外、眼部、肺部、鼻腔给药等。剂量形式包括片剂、锭剂、分散剂、悬浮剂、溶液剂、胶囊剂、乳膏剂、软膏剂、气溶胶等。优选式 (I) 化合物口服给药。

[0325] 使用的活性组分的有效剂量可以根据使用的特定化合物、给药模式、治疗病状和治疗病状的严重程度而改变。此类剂量可以由本领域技术人员容易确定。

[0326] 本发明化合物的治疗有效量通常取决于许多因素,包括例如动物的年龄和重量、需要治疗的精确病状及其严重性、制剂的性质以及给药途径。然而,式 (I) 化合物用于治疗炎症疾病(例如类风湿性关节炎(RA))的有效量通常在每天 0.1 至 100mg/kg 受者(哺乳动物)体重范围内且更通常在每天 1 至 10mg/kg 受者体重范围内。因此,对于 70kg 的成年哺乳动物,每天的实际用量通常为 70 至 700mg 且该用量可以每天单剂量给药或更通常为每天多次(如两次、三次、四次、五次或六次)分剂量给药从而使总日剂量相同。其药学上可接受的盐、前药或代谢物的有效量可按式 (I) 化合物本身有效量的比例确定。预期相似剂量也适合于治疗上文指出的其他病状。

[0327] 如本文使用的,术语“有效量”是指将引起组织、系统、动物或人的生物或医学反应的 药物或药物制剂的量,所反应是例如研究者或临床医生所追求的。

[0328] 此外,术语“治疗有效量”是指与未接受该用量的相应受试者相比,能使对疾病、病症或副作用的治疗、治愈、预防或改善有所提高,或使疾病或病症的进展速率(rate of advancement)降低的任何用量。该术语也包括在其用量范围内能有效地增强正常的生理功能。

[0329] 本发明的另一方面是本发明化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物作为药物。

[0330] 本发明的另一方面是本发明化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物用在治疗和预防与 JAK 相关的疾病或病症的方法中。

[0331] 在本发明的上下文中,与 JAK 相关的疾病或病症定义为其中涉及 JAK 的疾病或病症。

[0332] 在一个优选实施方案中,其中与 JAK 相关的疾病或病症是免疫性、炎性、自身免疫性或变应性病症或疾病或移植排斥或移植物抗宿主病。

[0333] 因此,本发明的另一方面是本发明化合物或其药学上可接受的盐用在治疗或预防免疫性、炎性、自身免疫性或变应性病症或疾病或移植排斥或移植物抗宿主病的方法中。

[0334] 组织和器官的炎症在广泛的病症和疾病中发生并在由于激活细胞因子受体家族而产生的某些变种中发生。与 JAK 激活相关的示例性炎症病症以非限制性的方式包括辐射照射引起的皮肤炎症、哮喘、变应性炎症和慢性炎症。

[0335] 根据本发明,自身免疫性疾病是至少部分由机体对自身组分(例如蛋白质、脂质或 DNA)的免疫反应引起的疾病。器官特异性自身免疫性病症的实例是影响胰腺的胰岛素依赖型糖尿病(I型)、影响甲状腺的桥本氏甲状腺炎和格雷夫斯病、影响胃的恶性贫血、影响肾上腺的库欣病和阿狄森病、影响肝脏的慢性活动性肝炎;多囊性卵巢综合症(PCOS)、腹腔疾病、银屑病、炎性肠病(IBM)和强直性脊柱炎。非器官特异性自身免疫性病症的实例是类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮和重症肌无力。

[0336] I型糖尿病由自身反应性 T 细胞对分泌胰岛素的胰岛 β 细胞的选择性进攻而继发。在这种疾病中以 JAK3 为靶标是基于这样的观察:已知通过 JAK 途径传导信号的多种细胞因子参与 β 细胞的 T 细胞介导的自身免疫性损伤。事实上, JAK3 抑制剂, JANEX-1 在 I 型糖尿病的 NOD 小鼠模型中显示预防自发的自身免疫性糖尿病的发展。

[0337] 在一个优选实施方案中,自身免疫性疾病选自类风湿性关节炎(RA)、炎性肠病(IBM;克罗恩病和溃疡性结肠炎)、银屑病、系统性红斑狼疮(SLE)和多发性硬化(MS)。

[0338] 类风湿性关节炎(RA)是影响大约 1% 世界人口的慢性进行性衰弱性炎症性疾病。RA 是主要影响手足小关节的对称多发性关节炎。除滑膜(synovium)、关节内衬中的炎症之外,称作血管翳(pannus)的组织攻击正面会侵略并破坏局部关节结构(Firestein2003, Nature423:356-361)。

[0339] 炎性肠病(IBM)的特征在于慢性复发性肠道炎症。IBM 进一步分为克罗恩病和溃疡性结肠炎。克罗恩病最经常涉及末端回肠和结肠,是透壁的和连续的。相反,在溃疡性结肠炎中,炎症是连续的且局限于直肠和结肠黏膜层。大约 10% 的情况局限于直肠和结肠,克罗恩病或溃疡性结肠炎无法明确分类且被指定为是“未确定型结肠炎(indeterminate colitis)”。两种疾病均包括皮肤、眼睛或关节的肠外炎症。中性粒细胞诱导的伤害可通过使用中性粒细胞迁移抑制剂而预防(Asakura 等,2007, World J Gastroenterol. 13(15):2145-9)。

[0340] 银屑病是影响大约 2% 人口的慢性炎症性皮肤病。其特征通常出现于头皮、肘部和膝盖的红色鳞状皮肤斑并可能与严重的关节炎相关。这种损伤是由角质化细胞异常增殖和炎症细胞渗透进入真皮和表皮而引起的(Schön 等,2005, New Engl. J. Med. 352:1899-1912)。

[0341] 系统性红斑狼疮(SLE)是由 T 细胞介导的 B 细胞激活产生的慢性炎症性疾病,其导致肾小球肾炎和肾功能衰竭。人类 SLE 的早期特征在于长期自身反应性 CD4⁺ 记忆细胞的扩增(D' Cruz 等,2007, Lancet369(9561):587-596)。

[0342] 多发性硬化(MS)是炎症和脱髓鞘性神经系统疾病(demyelinating neurological disease)。其被认为是 CD4⁺ 型 T 辅助细胞介导的自身免疫性病症,但近期研究指出其他

免疫细胞的作用 (Hemmer 等, 2002, Nat. Rev. Neuroscience 3, 291-301)。

[0343] 肥大细胞表达 JAK3 并且 JAK3 是 IgE 介导的肥大细胞响应 (包括炎症介质的释放) 的主要调节剂。JAK3 被证明是治疗肥大细胞介导的过敏性反应的有效靶标。与肥大细胞激活相关的变应性病症包括 I 型速发型超敏反应如过敏性鼻炎 (花粉症)、过敏性荨麻疹 (荨麻疹)、血管性水肿、过敏性哮喘和过敏性反应例如过敏性休克。这些病症可通过抑制 JAK3 活性而治疗或预防, 例如通过给药本发明的 JAK3 抑制剂。

[0344] 移植排斥 (同种异体移植排斥) 包括但不限于例如肾脏、心脏、肝脏、肺、骨髓、皮肤和角膜移植后的急性和慢性同种异体移植排斥。已知 T 细胞在同种异体移植排斥的特异性免疫应答中起到主要作用。可以治疗超急性、急性和慢性器官移植排斥。超急性排斥发生在移植后的几分钟内。急性排斥通常发生在移植后的 6 至 12 个月内。当用免疫抑制剂治疗时, 超急性和急性排斥通常是可逆的。慢性排斥的特征在于器官功能逐渐丧失, 其由于可发生在移植后的任何时间因而对于移植受体是持续关注的。

[0345] 移植物抗宿主病 (GVHD) 是同种骨髓移植 (BMT) 中的主要并发症。GVHD 由识别并对组织相容性复合系统中的受体差异反应的供体 T 细胞引发, 导致显著的发病率和死亡率。JAK3 在 GVHD 的诱导中起重要作用且使用 JAK3 抑制剂 (JANEX-1) 治疗已证实可减轻 GVHD 的严重性 (参见 Cetkovic-Cvrlje 和 Ucken, 2004)。

[0346] 在一个优选实施方案中, 炎性疾病是眼病。

[0347] 干眼症 (DES, 也称为干燥性角膜结膜炎) 是眼科医生治疗的最常见问题之一。有时 DES 被称为泪液功能不全综合征 (Jackson, 2009. Canadian Journal Ophthalmology 44(4), 385-394)。DES 影响最高达 10% 的年龄在 20 至 45 岁之间的人口, 且百分比随年龄增长。尽管可利用许多种类的人工泪液产品, 但这些产品仅提供症状的暂时缓解。因此, 需要治疗干眼的制剂、组合物和治疗方法。

[0348] 如本文使用的, “干眼症” 意图包括干眼症研讨会 (DEWS) 最近的官方报告中总结的病状, 其定义干眼为 “眼泪和眼球表面的多因素疾病, 其导致不适症状、视觉障碍和具有眼球表面潜在伤害的泪膜不稳定性。该病伴随有泪膜的渗透压增加和眼球表面的炎症。” (Lemp, 2007. “The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop”, The Ocular Surface, 5(2), 75-92)。干眼有时也称为干燥性角膜结膜炎。在一些实施方案中, 干眼症的治疗包括改善干眼症的特定症状, 如眼部不适、视觉障碍、泪膜不稳定、眼泪高渗透压和眼球表面的炎症。

[0349] 葡萄膜炎是眼内炎症的最常见形式且仍然是失明的重要原因。目前用于葡萄膜炎的治疗使用全身药物, 其具有严重副作用且为完全免疫抑制的。临床上, 非感染性葡萄膜炎的慢性渐进性或复发形式使用局部和 / 或全身性类固醇治疗。此外, 使用大环内酯类如环孢霉素和雷帕霉素, 且在有些情况下使用细胞毒性剂如环磷酰胺和苯丁酸氮芥, 以及抗代谢药物如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和来氟米特 (Srivastava 等, 2010. Uveitis: Mechanisms and recent advances in therapy. Clinica Chimica Acta, doi:10.1016/j.cca.2010.04.017)。

[0350] 其他眼部疾病、结合治疗和给药途径描述于例如 WO-A2010/039939 中, 其在此通过引用并入本文中。

[0351] 在另一个优选实施方案中,与 JAK 相关的疾病或病症是增殖性疾病,尤其是癌症。

[0352] 与 JAK 尤其相关的疾病和病症是增殖性病症或疾病,尤其是癌症。

[0353] 因此,本发明的另一个方面是本发明化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物用于治疗或防治增殖性疾病(尤其是癌症)的方法中。

[0354] 癌症包含一组特征在于异常细胞的失控生长和扩散的疾病。癌症的所有类型通常包括在细胞生长、分裂和存活控制中的一些异常,导致细胞恶性生长。促进所述细胞恶性生长的关键因素是不依赖于生长信号、对抗生长信号不敏感、逃避细胞凋亡、无限复制潜力、持续的血管生成、组织入侵和转移、以及基因组不稳定(Hanahan 和 Weinberg, 2000. The Hallmarks of Cancer. Cell 100,57-70)。

[0355] 通常,癌症分类为血液癌症(hematological cancer)(例如白血病和淋巴瘤和实体癌症如肉瘤和癌(例如脑癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌))。

[0356] 本发明的 JAK 抑制剂也可用于治疗某些恶性肿瘤,包括皮肤癌和血液恶性肿瘤如淋巴瘤和白血病。

[0357] 尤其是其中 JAK-STAT 信号转导通路被激活(例如由于 JAK3 的激活)的癌症,被认为响应 JAK3 抑制剂的治疗。包含 JAK3 突变的癌症的实例是急性成巨核细胞白血病(AMKL)(Walters 等, 2006. Cancer Cell 10(1):65-75)和乳腺癌(Jeong 等, 2008. Clin. Cancer Res. 14, 3716-3721)。

[0358] 增殖性疾病或病症包含一组特征为增加的细胞增殖的疾病,如在骨髓增生病(MPD)中观察到的,如真性红细胞增多(PV)。

[0359] 本发明的又一方面是本发明化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物用于制备治疗或预防与 JAK 相关的疾病和病症的药物的用途。

[0360] 本发明的又一方面是本发明化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物用于制备治疗或预防免疫性、炎性、自身免疫性或变应性病症或疾病或移植排斥或移植物抗宿主病的药物的用途。

[0361] 本发明的又一方面是本发明化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物用于制备治疗或预防增殖性疾病(尤其是癌症)的药物的用途。

[0362] 在本发明这些用途的上下文中,与 JAK 相关的疾病和病症如上文所定义。

[0363] 本发明的又一方面是一种用于在需要其的哺乳动物患者中治疗、控制、延迟或预防一种或多种选自与 JAK 相关的疾病或病症的病状的方法,其中该方法包括对所述患者给药治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物。

[0364] 本发明的又一方面是一种用于在需要其的哺乳动物患者中治疗、控制、延迟或预防一种或多种选自免疫性、炎性、自身免疫性或变应性病症或疾病或移植排斥或移植物抗宿主病的病状的方法,其中该方法包括对所述患者给药治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物。

[0365] 本发明的又一方面是一种用于在需要其的哺乳动物患者中治疗、控制、延迟或预防增殖性疾病(尤其是癌症)的方法,其中该方法包括对所述患者给药治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物。

[0366] 在本发明这些方法的上下文中,与 JAK 相关的疾病和病症如上文所定义。

[0367] 如本文使用的,术语“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”指的是其中可存在疾病进展的减缓、阻断、阻止或停止,但不是必须显示所有症状完全消失的所有方法。

[0368] 以上讨论的关于本发明药物组合物的所有实施方案也适用于上文提到的本发明的第一或第二医疗用途或方法。

[0369] 用于制备本发明化合物的一般方法是本领域已知的 (如来自 W02006/117560A1)。在以下实验部分中描述了制备方法,其也可以使用本领域技术人员已知的类似方法,尤其是用于保护活性官能团或活化官能团的方法。

[0370] 分析方法

[0371] LCMS 在 Agilent1100 上进行,UPLCMS 在 Waters UPBINARY 上进行,水和 ACN(0.1% 甲酸 - 低 pH,0.1% 氨水 - 高 pH),注射体积为 3 μ L。波长为 254 和 210nm。

[0372] 方法 A UPLC 低 pH,

[0373] 方法 B UPLC 高 pH

[0374] 柱 :Waters Acquity UPLC BEH C18,30x2.1mm,1.7mm。流速 0.5mL/min

[0375] 表 1

[0376]

时间 (min)	水 (%)	ACN (%)
0.00	95.0	5.0
0.20	95.0	5.0
1.00	5.0	95.0
1.50	5.0	95.0
1.70	95.0	5.0
2.70	95.0	5.0

[0377] 方法 C LCMS 低 pH

[0378] 方法 D LCMS 高 pH

[0379] 柱 :Phenomenex Gemini-C18,3x30mm,3 微米。流速 :1.2mL/min

[0380] 表 2

时间(min)	水(%)	ACN(%)
0.00	95.0	5.0
3.00	5.0	95.0
4.50	5.0	95.0
4.60	95.0	5.0
5.00	停止	

[0381]

[0382] 方法 E LCMS 低 pH16 分钟

[0383] 柱 :Phenomenex Gemini-C18, 4.6x150mm, 5 微米。流速 :1.0mL/min。低 pH

[0384] 表 3

[0385]

时间 (min)	水 (%)	ACN (%)
0.00	95.0	5.0
11.00	5.0	95.0
13.00	5.0	95.0
13.01	95.0	5.0

[0386]

16.00	95.0	5.0
-------	------	-----

[0387] 方法 F :UPLC 高 pH6 分钟

[0388] 柱 :Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50mm, 1.7 微米。流速 :0.5mL/min。低 pH

[0389] 表 4

[0390]

时间 (min)	水 (%)	ACN (%)
0.00	95.0	5.0
0.20	95.0	5.0
4.20	5.0	95.0
4.70	5.0	95.0
4.75	95.0	5.0
6.00	95.0	5.0

[0391]

ACN	乙腈
Ar	芳基
Aq	水溶液
Boc	叔丁氧羰基
brs	宽单峰
d	双峰
dd	双二重峰
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二异丙基乙基胺
DMF	<i>N,N'</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	<i>N,N'</i> -二甲基亚砷
DP	药物沉降(Drug pulldown)
DTT	二硫苏糖醇
EDTA	乙二胺四乙酸
EtOAc	乙酸乙酯
eq	当量

[0392]

g	克
h	小时
HATU	N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐
HCl	盐酸
H ₂ O	水
HPLC	高效液相色谱
Hz	赫兹
IC ₅₀	50%最大抑制浓度
IPA	丙-2-醇
iPr	异丙基
J	耦合常数
L	升
LC-MS	液相色谱质谱
m	多重峰
M	摩尔
MeOH	甲醇
mg	毫克
MgSO ₄	硫酸镁
Min	分钟
mL	毫升
Mm	毫米
Mmol	毫摩尔
mol%	摩尔百分比
μL	微升
NaHCO ₃	碳酸氢钠
Nm	纳米
PBS	磷酸盐缓冲盐水
Rpm	每分钟转数
RT	保留时间

[0393]

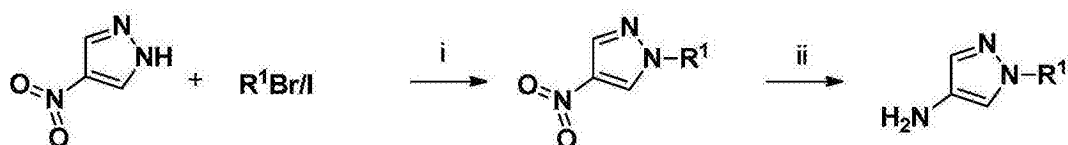
sat.	饱和的
s	单峰
td	三双重峰
t	三重峰

[0394] 实验

[0395] 下文方案 A1 至 A4 中给出了用于合成本发明化合物的示例性路线的简要说明。

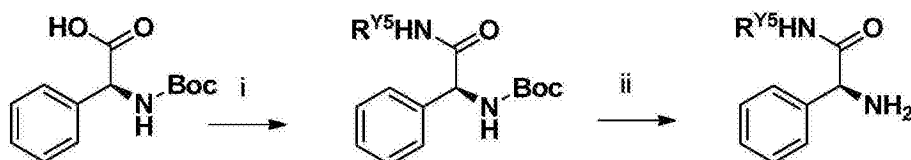
[0396] 方案 A1

[0397]

[0398] 条件 i) K_2CO_3 , ACN $60^\circ C$ 。 ii) 10% Pd/C, H_2 , MeOH。

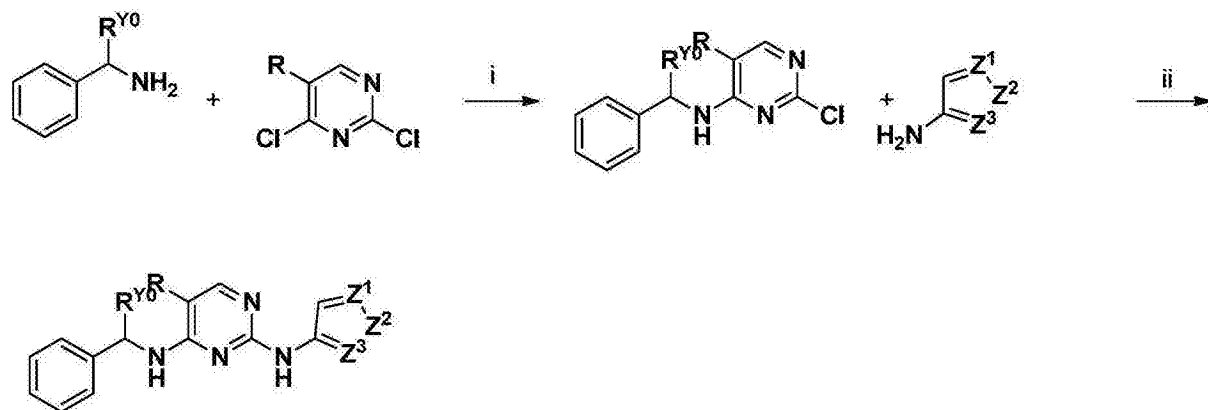
[0399] 方案 A2

[0400]

[0401] 条件 i) $R^{Y5}NH_2$, HATU, DIPEA, DMF ii) TFA, DCM

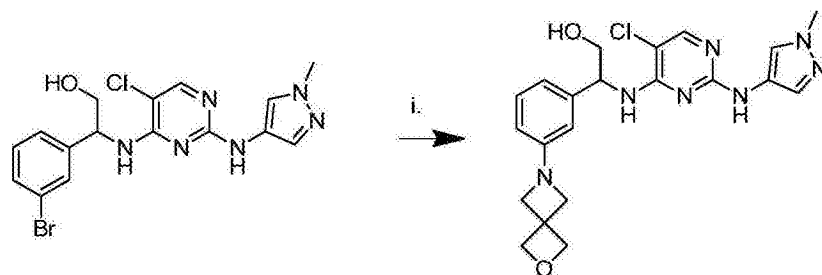
[0402] 方案 A3

[0403]

[0404] 条件 i) IPA, DIPEA, RT, 24h。 ii) IPA, HCl, $80^\circ C$, 24h[0405] 其中式 (I) 中 $n=1$ 的化合物可类似地制备。

[0406] 方案 A4

[0407]



[0408] 条件 i) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, CsCO_2 , 螺吗啉 (spiromorpholine), 1,4-二氧杂环己烷。

[0409] 合成 4-氨基-1-N-烷基化-吡唑的一般方法

[0410] 方案 A1, 步骤 1

[0411] 将 4-硝基吡唑 (1.0eq)、碳酸钾 (2.0eq) 和烷基化试剂 (1.1eq) 的乙腈 (10vols) 溶液在 60°C 下加热 18h。冷却至室温后将混合物用 EtOAc 稀释并用水洗涤。收集有机相, 干燥 (MgSO_4) 并在真空下浓缩。

[0412] 步骤 2

[0413] 将粗硝基残留物溶于甲醇 (50vols), 加入钯碳 (10%wt) 并将反应在 H_2 气氛下搅拌 18h。得到的混合物通过塞力特硅藻土过滤并将滤液在真空下浓缩以得到所需产物。

[0414] 制备酰胺取代的苄胺的一般方法

[0415] 方案 A2, 步骤 1

[0416] 向搅拌的 N-(叔丁氧基羰基)-L-2-苯基甘氨酸 (1eq) 的 DMF (2ml) 溶液中加入相关胺 (1.1eq)、HATU (1.3eq) 和 DIPEA (2eq)。然后将反应在室温下搅拌 1h。将反应用 DCM 稀释并用水洗涤, 使用疏水玻璃料 (frit) 干燥并在真空下浓缩。反相快速色谱 (30g C18 柱, 含甲酸的 5%-95%CAN 的水溶液) 得到所需酰胺。

[0417] 方案 A2, 步骤 2

[0418] 将 BOC-氨基甲酰胺在室温下在 TFA/DCM (1:4) 中搅拌 1h。将反应负载到对甲苯磺酸 SPE 柱 (cartridge) 上, 洗涤后, 将产物用 2N 氨水的甲醇溶液洗脱。真空下除去有机物以得到所需产物。

[0419] 方案 A3, 步骤 1

[0420] 中间体 N-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-苄胺的一般合成

[0421] 在 0°C 下, 向 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (1.0eq) 和 DIPEA (2.0eq) 的丙-2-醇 (10vols) 溶液中滴加取代的苄胺 (1.0eq), 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应用 EtOAc (20vols) 和水 (20vols) 和盐水 (10vols) 稀释。收集有机层, 干燥 (MgSO_4) 并在减压下浓缩。

[0422] 中间体 N-(2-氯-5-氯嘧啶-4-基)-苄胺的一般合成

[0423] 在 0°C 下, 向 2,4,5-三氯嘧啶 (1.0eq) 和 DIPEA (2.0eq) 的丙-2-醇 (10vols) 溶液中滴加取代的苄胺 (1.0eq), 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应用 EtOAc (20vols) 和水 (20vols) 和盐水 (10vols) 稀释。收集有机层, 干燥 (MgSO_4) 并在减压下浓缩以提供所需产物。

[0424] 中间体 N-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-苄胺的一般合成

[0425] 在 0°C 下, 向 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (1.0eq) 和 DIPEA (2.0eq) 的丙-2-醇

(10vols) 溶液中滴加取代的苄胺 (1.0eq), 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应应用 EtOAc (20vols) 和水 (20vols) 和盐水 (10vols) 稀释。收集有机层, 干燥 (MgSO_4) 并在减压下浓缩以提供所需产物。

[0426] 试验化合物的一般合成

[0427] 方案 A3, 步骤 2

[0428] 将 N-(2-氯-5-氯嘧啶-4-基)-苄胺、取代的 1H-吡唑-4-胺 (1.0eq) 和 4M HCl 的二氧杂环己烷 (0.1eq) 溶液的混合物在 80°C 下在丙-2-醇 (5vols) 中搅拌 18h。然后将反应应用 EtOAc (20vols) 和 NaHCO_3 (10vols) 稀释, 收集有机相, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发以提供所需产物。产物在必要时进一步通过快速色谱 (EtOAc/汽油) 或 HPLC 纯化。

[0429] 制备胺取代的试验化合物的一般方法

[0430] 方案 A4

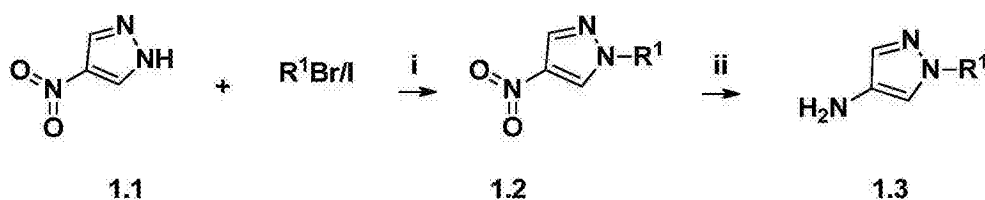
[0431] 将芳基溴 (1.0eq)、螺吗啉 (1.5eq)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.01eq)、XANTPHOS (0.05eq) 和碳酸铯 (3.0eq) 的悬浮液在除气的 1,4-二氧杂环己烷 (10vols) 中回流过夜。将混合物冷却并过滤, 将滤液通过 PS-SH 柱, 然后在真空中除去溶剂。可通过反相色谱来进行纯化。

[0432] 下文给出了用于合成本发明化合物的示例性路线的更详细说明。

[0433] 合成 4-氨基-1-N-烷基化-吡唑 1.3 的一般方法

[0434] 方案 1

[0435]



[0436] 条件 i) K_2CO_3 , ACN 60°C , 18h。ii) 10%Pd/C, H_2 , MeOH, RT, 18h。

[0437] 步骤 1

[0438] 将 4-硝基吡唑 (1.0eq)、碳酸钾 (2.0eq) 和烷基化试剂 (1.1eq) 的 ACN (10vols) 溶液在 60°C 下加热 18h。冷却至室温后, 将混合物用 EtOAc 稀释并用水洗涤。收集有机相, 干燥 (MgSO_4) 并在真空下浓缩。

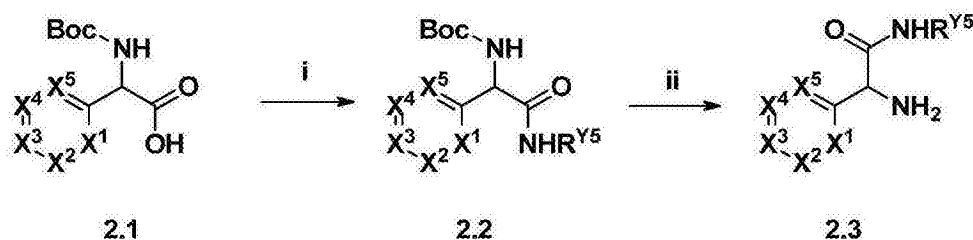
[0439] 步骤 2

[0440] 将烷基化的硝基吡唑 1.2 溶于 MeOH (50vols), 加入钯碳 (10%wt) 并将反应在 H_2 气氛下搅拌 18h。得到的混合物通过塞力特硅藻土过滤并将滤液在真空下浓缩以得到所需产物。

[0441] 制备酰胺取代的苄胺 2.3 的一般方法

[0442] 方案 2

[0443]



[0444] 条件 i) $R^{Y5}NH_2$, HATU, DIPEA, DMF, RT, 1h ii) TFA, DCM, 1h。

[0445] 步骤 1

[0446] 向搅拌的 2.1 (1.0eq) 的 DMF (2mL) 溶液中加入相关胺 $R^{Y5}NH_2$ (1.1eq)、HATU (1.3eq) 和 DIPEA (2.0eq)。然后将反应在室温下搅拌 1h。将反应用 DCM 稀释并用水洗涤, 使用疏水玻璃料干燥并在真空下浓缩。反相快速色谱 (30g C18 柱, 含甲酸的 5%-95%ACN 的水溶液) 得到所需酰胺 2.2。

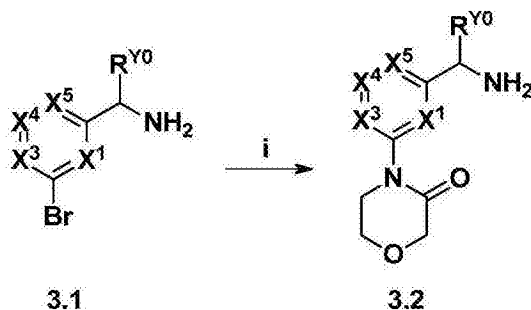
[0447] 步骤 2

[0448] 将酰胺 2.2 在室温下在 TFA/DCM (1:4) 中搅拌 1h。将反应负载到对甲苯磺酸 SPE 柱 (cartridge) 上, 用 MeOH 洗涤后, 将产物用 2N 氨的甲醇溶液洗脱。真空下除去有机物以得到所需产物 2.3。

[0449] 制备吗啉酮取代的苄胺 3.2 的一般方法

[0450] 方案 3

[0451]



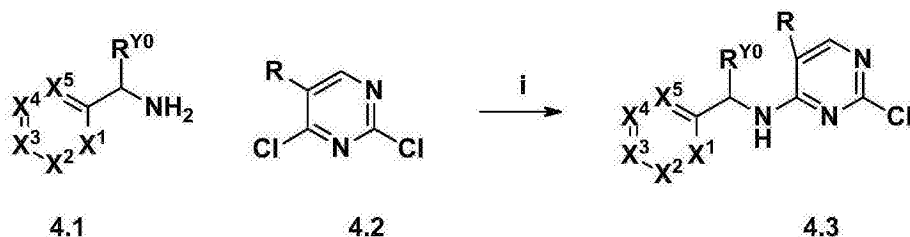
[0452] 条件 i) CuI, 吗啉-3-酮, N, N'-二甲基乙二胺, K_2CO_3 , 1, 4-二氧杂环己烷。

[0453] 将芳基溴 3.1 (1.0eq)、吗啉-3-酮 (1.25eq)、CuI (0.2eq)、N, N'-二甲基乙二胺 (0.4eq) 和 K_2CO_3 (2.0eq) 在二氧杂环己烷中加热至 110°C, 保持 18h。将反应混合物冷却, 用水和 EtOAc 稀释。将有机层冲洗 (水, 盐水), 干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩以得到 3.2。

[0454] 中间体 4.3 的一般合成

[0455] 方案 4

[0456]



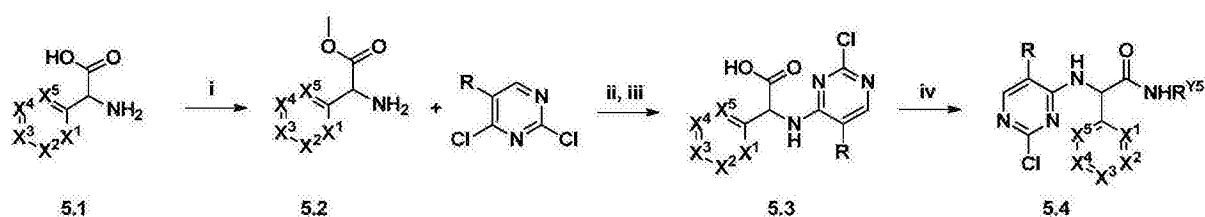
[0457] 条件 i) IPA, DIPEA, RT, 18h。

[0458] 在 0 °C 下, 向 2,4-二氯-5-取代的嘧啶 4.2 (1.0eq) 和 DIPEA (2.0eq) 的 IPA (10vol) 溶液中滴加 α -取代的苄胺 4.1 (1.0eq), 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应用水稀释并通过过滤收集得到的 4.3 沉淀物或将反应用 EtOAc (20vol) 和水 (20vol) 和盐水 (10vol) 稀释。收集有机层, 干燥 ($MgSO_4$) 并在减压下浓缩以得到 4.3。需要时, 通过二氧化硅快速色谱 (EtOAc-石油醚梯度) 进行纯化。

[0459] 制备酰胺取代的中间体 5.4 的另一种方法

[0460] 方案 5

[0461]



[0462] 条件 i) AcCl, MeOH, 80°C ii) DIPEA, IPA, RT, 24h iii) 1M LiOH, MeOH, RT, 24h iv) $R^{Y5}NH_2$, HATU, DIPEA, DMF。

[0463] 步骤 1

[0464] 向搅拌的氨基酸 5.1 (1.0eq) 的 MeOH (2mL) 溶液中加入乙酰氯 (2.0eq)。将反应在室温下搅拌 15min, 然后在 80°C 下搅拌过夜。将反应在真空下浓缩, 将残留物用饱和 $NaHCO_3$ 中和并萃取到 EtOAc 中以得到氨基酯 5.2。

[0465] 步骤 2

[0466] 将氨基酯 5.2 (1.2eq) 加入到搅拌、冷却 (0°C) 的 2,4-二氯-5-取代的嘧啶 (1.0eq) 和 DIPEA (2.5eq) 的 IPA 溶液中。使反应升至室温并搅拌过夜。将反应混合物用水和 EtOAc 稀释。将有机层冲洗 (盐水), 干燥 ($MgSO_4$) 并在真空下浓缩以得到残留物, 其不经进一步纯化即使用

[0467] 步骤 3

[0468] 将步骤 2 的残留物溶于 MeOH 并在室温下用 1M LiOH (3.0eq) 处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用 2M HCl 中和, 浓缩并用乙醚研磨以得到酸 5.3, 为灰白色固体。

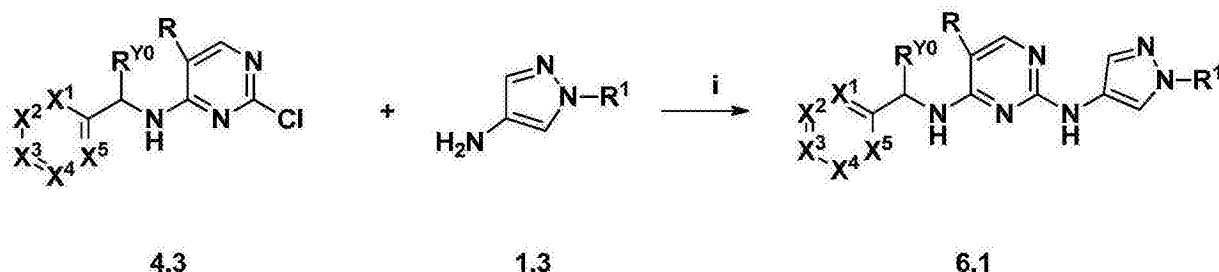
[0469] 步骤 4

[0470] 向搅拌的酸 5.3 (1.0eq) 的 DMF (2mL) 溶液中加入相关胺 $R^{Y5}NH_2$ (1.1eq)、HATU (1.3eq) 和 DIPEA (2.0eq)。然后将反应在室温下搅拌 1h。将反应混合物在真空下浓缩。反相快速色谱 (30g C18 柱, 含氨的 5%-95% ACN 的水溶液) 得到所需酰胺 5.4。

[0471] 试验化合物 6.1 的一般合成

[0472] 方案 6

[0473]



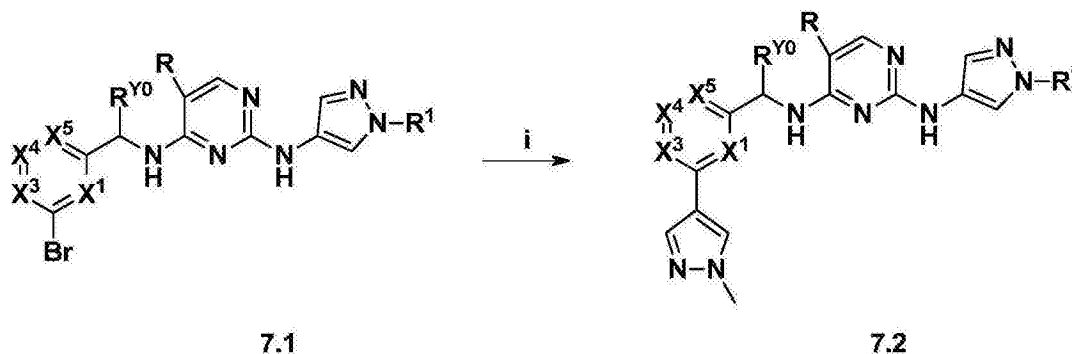
[0474] 条件 i) IPA, HCl, 80°C, 18h。

[0475] 将 2-氯嘧啶中间体 4.3 (1.0eq)、取代的 1H-吡唑-4-胺 1.3 (1.0eq) 和 4MHCl 的二氧杂环己烷 (0.1eq) 溶液的混合物在 80°C 下在 IPA (5vols) 中搅拌 18h。然后将反应用 EtOAc (20vols) 和 $NaHCO_3$ (10vols) 稀释, 收集有机相, 干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩以得到所需试验化合物 6.1, 其在必要时进一步通过快速色谱 (EtOAc/汽油) 或 HPLC 纯化。

[0476] 试验化合物 7.2 的一般合成

[0477] 方案 7

[0478]



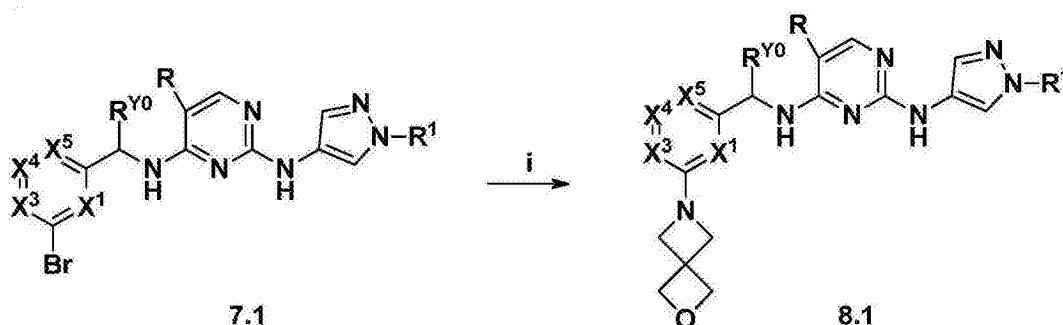
[0479] 条件 i) 甲基吡唑硼酸酯, Pd(dppf)Cl₂, DCM, Na₂CO₃, ACN/H₂O, 120°C, 30min.

[0480] 将芳基溴 7.1 (1.0eq)、1-甲基吡唑-4-硼酸、频那醇酯 (1.2eq)、2M Na₂CO₃ (2.0eq) 和 Pd(dppf)Cl₂DCM (0.05eq) 在 CAN 中在微波中在 130°C 下照射 30 分钟。将反应混合物用 MeOH 稀释并过滤。将滤液浓缩并通过制备型 HPLC 纯化以得到 7.2。

[0481] 试验化合物 8.1 的一般合成

[0482] 方案 8

[0483]



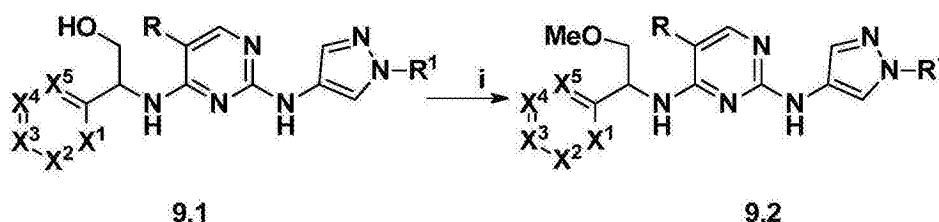
[0484] 条件 i) Pd₂(dba)₃, Xantphos, CsCO₂, 螺吗啉, 1,4-二氧杂环己烷, 110°C, 18h.

[0485] 将芳基溴 7.1 (1.0eq)、螺吗啉 (1.5eq)、Pd₂(dba)₃ (0.01eq)、XANTPHOS (0.05eq) 和碳酸铯 (3.0eq) 的悬浮液在除气的 1,4-二氧杂环己烷 (10vols) 中回流过夜。将混合物冷却并过滤。将滤液通过 PS-SH 柱, 然后在真空下除去溶剂。可通过反相色谱来进行纯化以得到试验化合物 8.1。

[0486] 试验化合物 9.2 的一般合成

[0487] 方案 9

[0488]



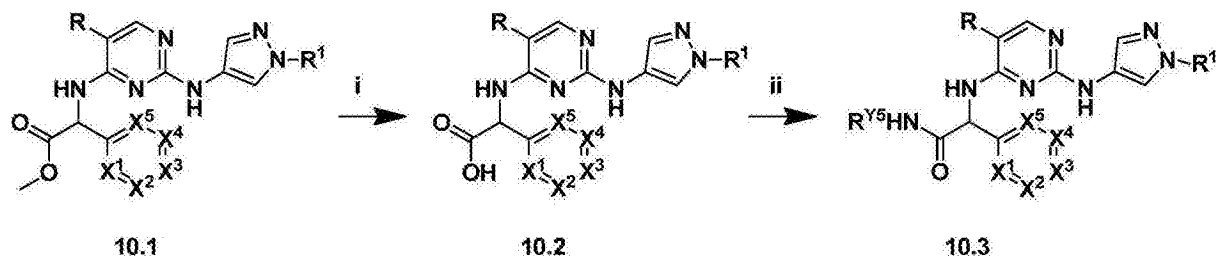
[0489] 条件 i) NaH, MeI, DMF, RT, 2h.

[0490] 向化合物 9.1 (20mg) 的 DMF (2mL) 溶液中加入 NaH (1.0eq), 然后加入 MeI (1.5eq)。将反应混合物在室温下搅拌 2h, 然后用 MeOH 淬灭, 浓缩并通过制备型 HPLC 纯化以得到试验化合物 9.2。

[0491] 10.2 的一般合成和转化为酰胺 10.3

[0492] 方案 10

[0493]



[0494] 条件 i) NaOH, MeOH, RT, 18h ii) $R^{Y5}NH_2$, HATU, DIPEA, DMF。

[0495] 步骤 1

[0496] 向化合物 10.1 的 MeOH 溶液中加入 1M NaOH (2eq)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用 2M HCl 中和, 浓缩并用乙醚研磨以得到酸 10.2。

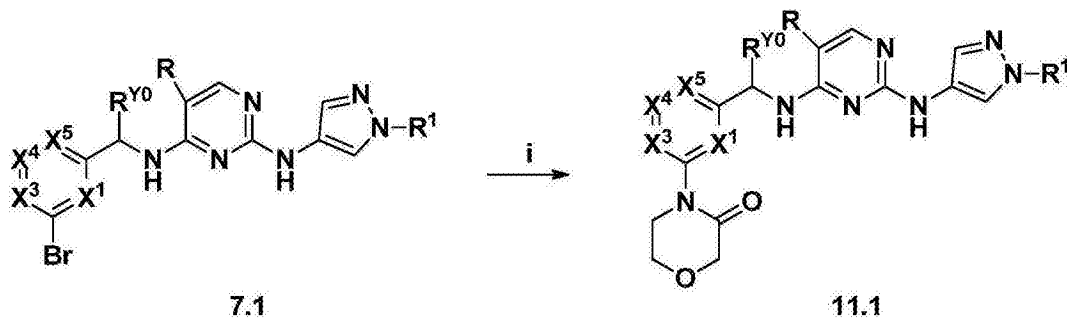
[0497] 步骤 2

[0498] 向搅拌的 10.2 (1.0eq) 的 DMF (2mL) 溶液中加入相关胺 $R^{Y5}NH_2$ (1.1eq)、HATU (1.3eq) 和 DIPEA (2.0eq)。然后将反应在室温下搅拌 1h。将反应用 DCM 稀释, 洗涤 (盐水), 干燥 ($MgSO_4$) 并在真空下浓缩。反相快速色谱 (30gC18 柱, 含甲酸的 5%-95%ACN 的水溶液) 得到所需酰胺 10.3。

[0499] 试验化合物 11.1 的一般合成

[0500] 方案 11

[0501]



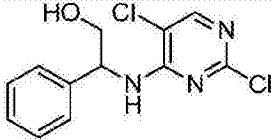
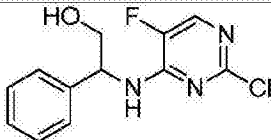
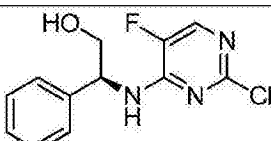
[0502] 条件 i) CuI, 吗啉-3-酮, N,N'-二甲基乙二胺, K_2CO_3 , 1,4-二氧杂环己烷。

[0503] 将芳基溴 7.1 (1.0eq)、吗啉-3-酮 (1.25eq)、CuI (0.2eq)、N,N'-二甲基乙二胺 (0.4eq) 和 K_2CO_3 (2.0eq) 在二氧杂环己烷中加热至 110°C, 保持 18h。将反应混合物冷却, 用水和 EtOAc 稀释。将有机层冲洗 (水, 盐水), 干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩以得到 11.1。通过反相色谱进行纯化。

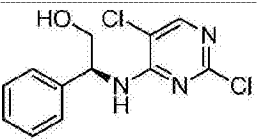
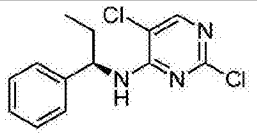
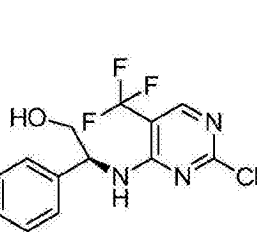
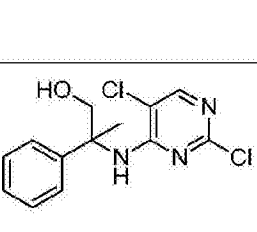
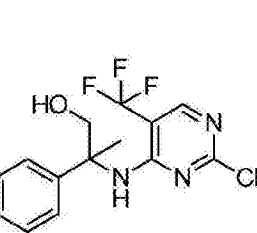
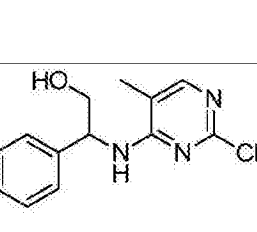
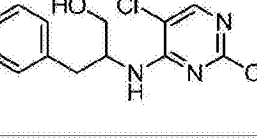
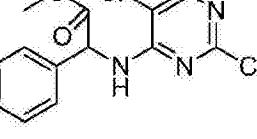
[0504] 对本领域从业者清楚的是结合或调整该路线, 特别是结合引入活化或保护性化学基团。

[0505] 表 5 苄胺中间体

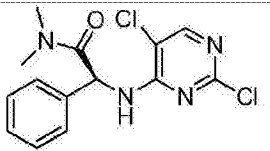
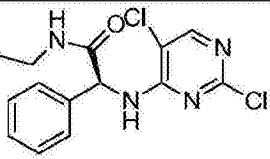
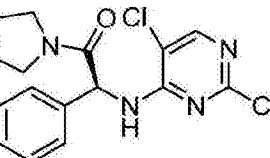
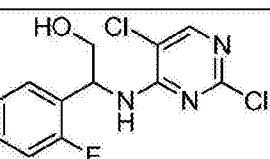
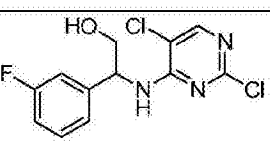
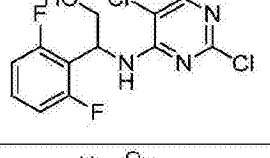
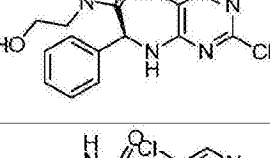
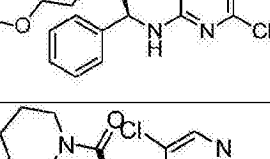
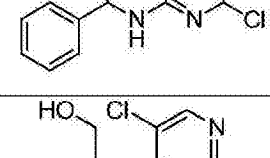
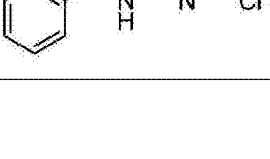
[0506]

N°	结构式	分子式	MWt	LCMS		
				RT	m/z	方法
1		$C_{12}H_{11}Cl_2N_3O$	284.1	2.11	284	C
2		$C_{12}H_{11}ClFN_3O$	267.7	2.06	268	C
3		$C_{12}H_{11}ClFN_3O$	267.7	2.06	268	C

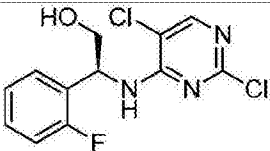
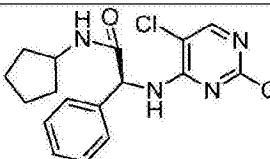
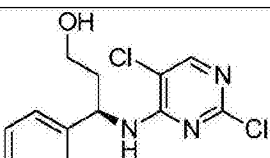
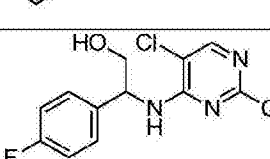
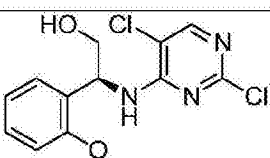
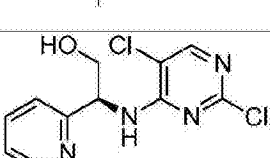
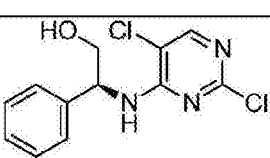
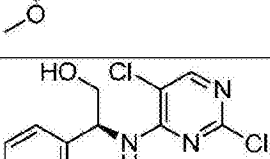
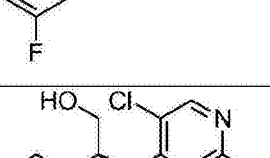
[0507]

4		$C_{12}H_{11}Cl_2N_3O$	284.1	0.98	284	B
5		$C_{13}H_{13}Cl_2N_3$	282.2	2.95	282	C
6		$C_{13}H_{11}ClF_3N_3O$	317.7	2.48 + 2.63 (区域 异构 体)	318	C
7		$C_{13}H_{13}Cl_2N_3O$	298.2	2.45	298	C
8		$C_{14}H_{13}ClF_3N_3O$	331.7	2.66 + 2.76 (区域 异构 体)	332	C
9		$C_{13}H_{14}ClN_3O$	263.7	2.06	264	C
10		$C_{13}H_{13}Cl_2N_3O$	298.2	2.36	298	C
11		$C_{13}H_{11}Cl_2N_3O_2$	312.2	2.68	312	C

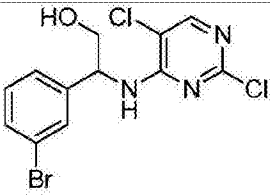
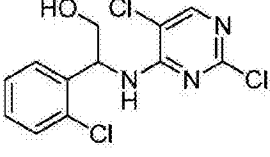
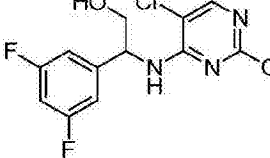
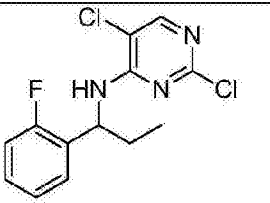
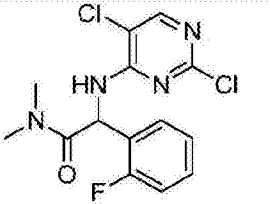
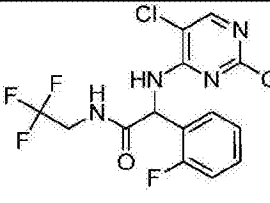
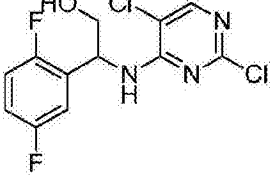
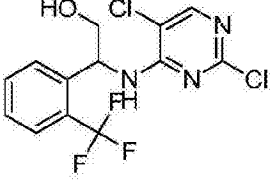
[0508]

12		$C_{14}H_{14}Cl_2N_4O$	325.2	2.57	325	C
13		$C_{14}H_{14}Cl_2N_4O$	325.2	2.47	325	C
14		$C_{16}H_{16}Cl_2N_4O$	351.2	2.66	351	C
15		$C_{12}H_{10}Cl_2FN_3O$	302.1	1.04	302	A
16		$C_{12}H_{10}Cl_2FN_3O$	302.1	1.04	302	A
17		$C_{12}H_9Cl_2F_2N_3O$	320.1	1.06	320	A
18		$C_{14}H_{14}Cl_2N_4O_2$	341.2	2.1	341	C
19		$C_{15}H_{16}Cl_2N_4O_2$	355.2	2.38	355	C
20		$C_{17}H_{18}Cl_2N_4O$	365.3	2.91	365	C
21		$C_{12}H_{11}Cl_2N_3O$	284.1	0.98	284	B

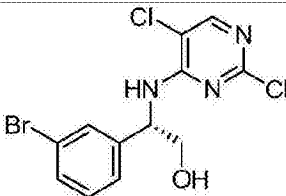
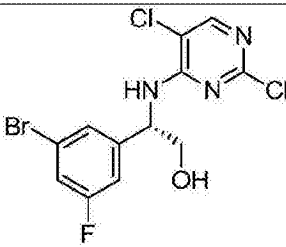
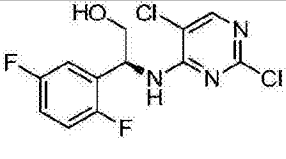
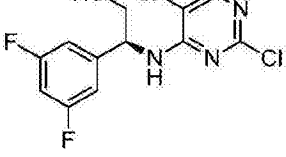
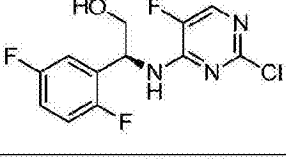
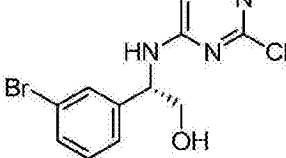
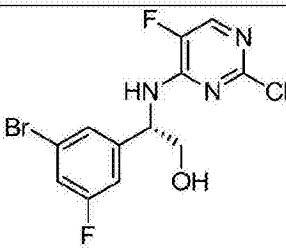
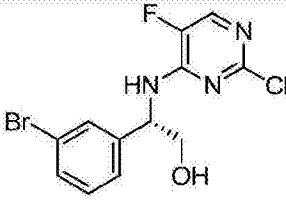
[0509]

22		$C_{12}H_{10}Cl_2FN_3O$	302.1	1.04	302	B
23		$C_{17}H_{18}Cl_2N_4O$	365.2	2.78	365	C
24		$C_{13}H_{13}Cl_2N_3O$	298.2	1.05	298	B
25		$C_{12}H_{10}Cl_2FN_3O$	302.1	1.04	302	B
26		$C_{13}H_{13}Cl_2N_3O_2$	314.2	1.05	314	B
27		$C_{11}H_{10}Cl_2N_4O$	285.1	0.91	285	B
28		$C_{13}H_{13}Cl_2N_3O_2$	314.2	1.02	314	B
29		$C_{12}H_{10}Cl_2FN_3O$	302.1	1.04	302	B
30		$C_{11}H_{10}Cl_2N_4O$	285.1	0.84	285	B

[0510]

31		$C_{12}H_{10}BrCl_2N_3O$	363.0	1.11	362	B
32		$C_{12}H_{10}Cl_3N_3O$	318.6	1.04	318	B
33		$C_{12}H_9Cl_2F_2N_3O$	320.1	1.05	320	B
34		$C_{13}H_{12}Cl_2FN_3$	300.2	1.23	300	B
35		$C_{14}H_{13}Cl_2FN_4O$	343.2	1.03	344	B
36		$C_{14}H_{10}Cl_2F_4N_4O$	397.2	1.07	397	B
37		$C_{16}H_{15}ClF_2N_6O$	380.8	1.03	320	B
38		$C_{13}H_{10}Cl_2F_3N_3O$	352.1	1.08	352	B

[0511]

39		$C_{12}H_{10}BrCl_2N_3O$	363.0	1.08	364	B
40		$C_{12}H_9BrCl_2FN_3O$	381.0	1.11	382	B
41		$C_{12}H_9Cl_2F_2N_3O$	320.1	1.03	320	B
42		$C_{12}H_9Cl_2F_2N_3O$	320.1	1.05	320	B
43		$C_{12}H_9ClF_3N_3O$	303.7	0.98	304	B
44		$C_{13}H_{13}BrClN_3O$	342.6	1.02	344	B
45		$C_{12}H_9BrClF_2N_3O$	364.6	1.06	366	B
46		$C_{12}H_{10}BrClFN_3O$	346.6	1.03	348	B

[0512]

47		$C_{16}H_{15}Cl_2FN_4O_3$	401.2	0.87	401	B
48		$C_{13}H_{12}ClF_2N_3O$	299.7	0.87	401	B
49		$C_{13}H_{14}ClN_3O$	263.7	2.14	264	D
50		$C_{12}H_9ClF_3N_3O$	303.7	0.99	304	B
51		$C_{13}H_{12}ClF_2N_3O$	299.7	0.98	300	B
52		$C_{13}H_{12}ClF_2N_3O$	299.7	0.96	300	B

[0513] 表 6 试验化合物

[0514]

N°	结构式	分子式	MWt	LCMS		
				RT	m/z	方法
1		$C_{16}H_{17}ClN_6O$	344.8	1.66	345	C

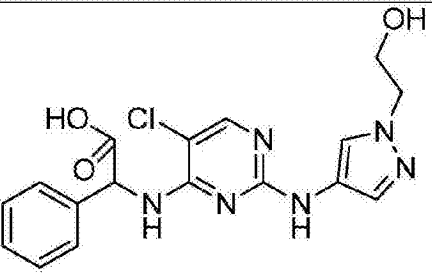
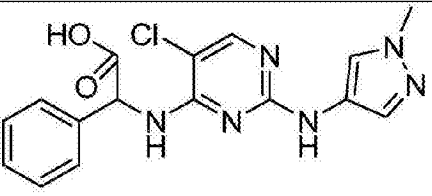
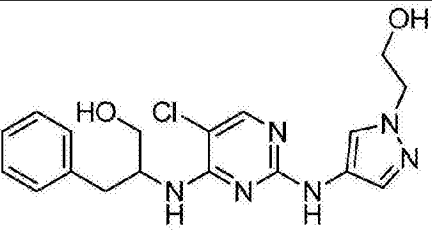
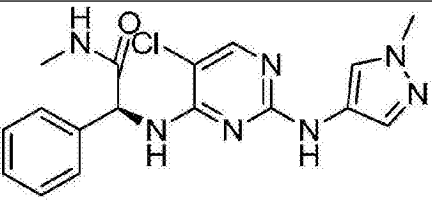
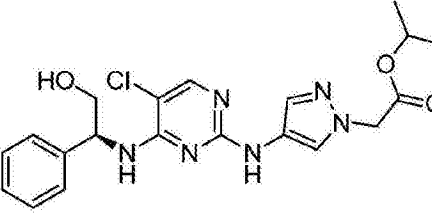
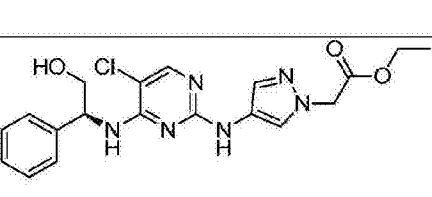
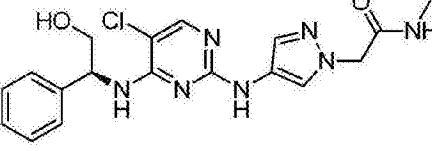
[0515]

2		$C_{16}H_{17}FN_6O$	328.3	1.4	329	C
3		$C_{16}H_{17}FN_6O$	328.3	1.41	329	C
4		$C_{16}H_{17}ClN_6O$	344.8	1.59	345	C
5		$C_{17}H_{19}ClN_6$	342.8	1.97	343	C
6		$C_{17}H_{17}F_3N_6O$	378.3	1.97	379	C
7		$C_{17}H_{19}ClN_6O$	358.8	2.21	359	D
8		$C_{18}H_{19}F_3N_6O$	392.4	2.41	393	D
9		$C_{17}H_{19}ClN_6O_2$	374.8	1.49	375	D

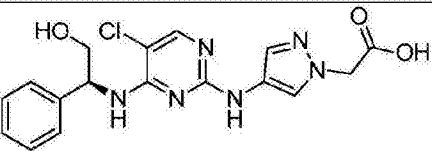
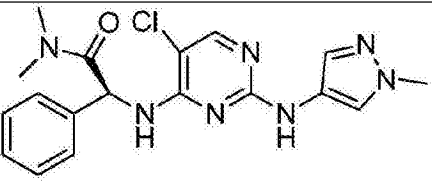
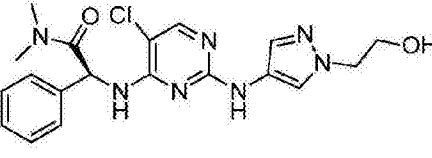
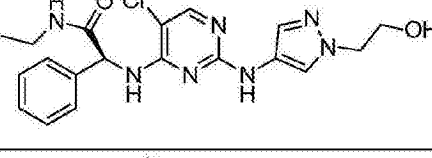
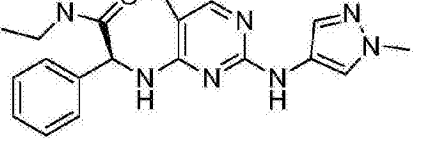
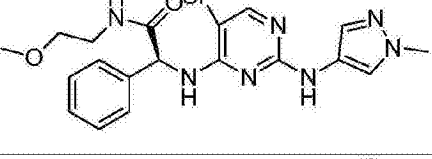
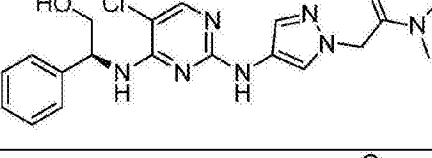
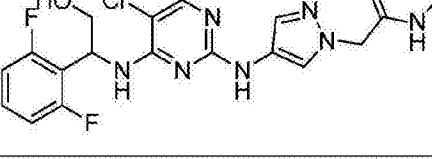
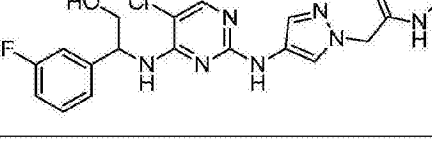
[0516]

10		$C_{17}H_{19}FN_6O_2$	358.4	1.37	359	C
11		$C_{16}H_{17}ClN_6O$	344.8	0.96	345	B
12		$C_{18}H_{22}N_6O_2$	354.4	1.41	355	C
13		$C_{21}H_{23}ClN_6O_3$	442.9	0.92	443	B
14		$C_{17}H_{19}ClN_6O$	358.8	1.65	359	C
15		$C_{18}H_{19}ClN_6O_3$	402.8	0.89	403	A
16		$C_{17}H_{17}ClN_6O_2$	372.8	2.06	373	C

[0517]

17		$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$	388.8	1.63	389	C
18		$C_{16}H_{15}ClN_6O_2$	358.8	1.72	359	C
19		$C_{18}H_{21}ClN_6O_2$	388.9	1.54	389	C
20		$C_{17}H_{18}ClN_7O$	371.8	0.83	372	A
21		$C_{20}H_{23}ClN_6O_3$	430.9	1.02	431	B
22		$C_{19}H_{21}ClN_6O_3$	416.9	0.98	417	B
23		$C_{18}H_{20}ClN_7O_2$	401.9	0.86	402	B

[0518]

24		$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$	388.8	0.74	389	B
25		$C_{18}H_{20}ClN_7O$	385.9	5.94	386	E
26		$C_{19}H_{22}ClN_7O_2$	415.9	5.57	416	E
27		$C_{19}H_{22}ClN_7O_2$	415.9	5.81	416	E
28		$C_{18}H_{20}ClN_7O$	385.9	6.34	386	E
29		$C_{19}H_{22}ClN_7O_2$	415.9	6.14	416	E
30		$C_{19}H_{22}ClN_7O_2$	415.9	0.89	416	B
31		$C_{18}H_{18}ClF_2N_7O_2$	437.8	0.9	438	B
32		$C_{18}H_{19}ClFN_7O_2$	419.8	0.88	420	B

[0519]

33		$C_{18}H_{19}ClFN_7O_2$	419.8	0.87	420	B
34		$C_{20}H_{22}ClN_7O$	411.9	6.44	412	E
35		$C_{21}H_{24}ClN_7O_2$	441.9	5.89	442	E
36		$C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$	392.8	4.93	393	E
37		$C_{16}H_{16}ClFN_6O$	362.8	5.38	363	E
38		$C_{18}H_{20}ClFN_6O_2$	406.8	5.28	407	E
39		$C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$	392.8	5.02	393	E

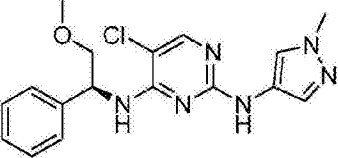
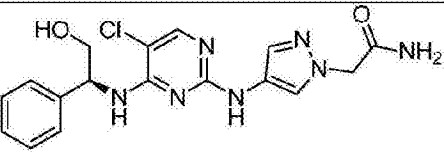
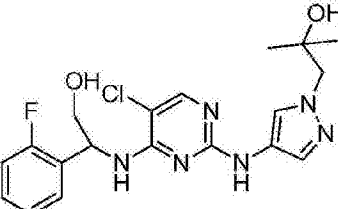
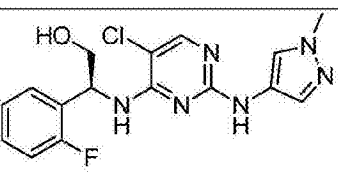
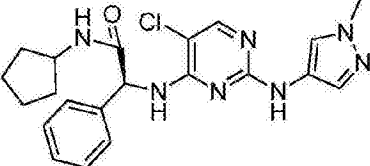
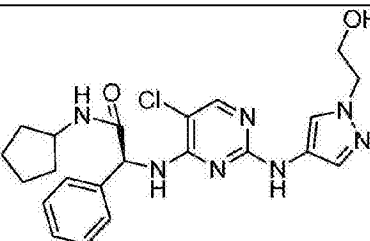
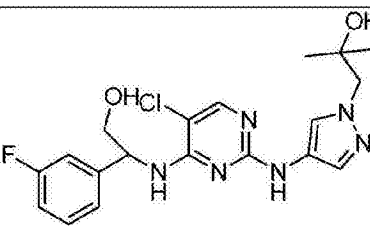
[0520]

40		$C_{16}H_{16}ClFN_6O$	362.8	5.42	363	E
41		$C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$	392.8	5.2	393	E
42		$C_{18}H_{19}ClF_2N_6O_2$	424.8	5.52	425	E
43		$C_{17}H_{17}ClF_2N_6O_2$	410.8	5.23	411	E
44		$C_{16}H_{15}ClF_2N_6O$	380.8	5.64	381	E
45		$C_{17}H_{17}ClF_2N_6O_2$	410.8	5.28	411	E
46		$C_{18}H_{20}ClN_7O_2$	401.8	5.33	402	E

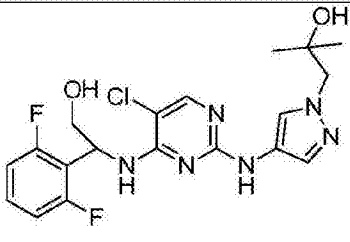
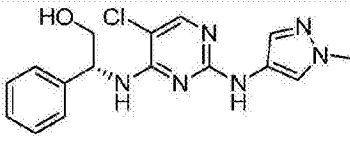
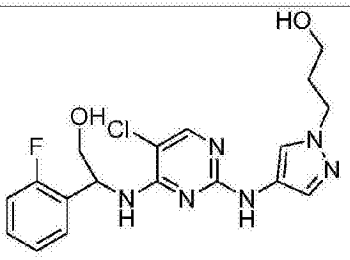
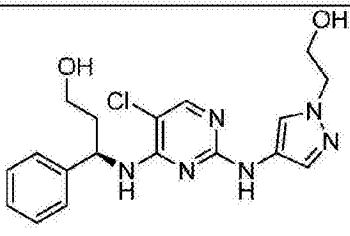
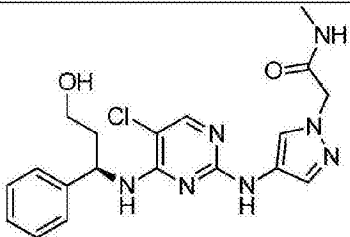
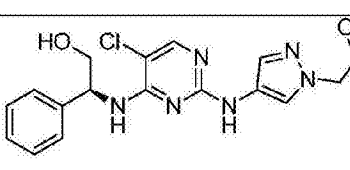
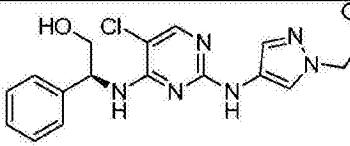
[0521]

47		$C_{19}H_{22}ClN_7O_3$	431.9	5.05	432	E
48		$C_{20}H_{24}ClN_7O_3$	445.9	5.59	446	E
49		$C_{21}H_{24}ClN_7O$	425.9	7.21	426	E
50		$C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$	392.8	4.93	393	E
51		$C_{17}H_{17}ClF_2N_6O_8$	455.9	6.54	456	E
52		$C_{16}H_{16}BrClN_6O$	423.7	0.85	423	A
53		$C_{21}H_{24}ClN_7O_2$	441.9	5.01	442	E
54		$C_{16}H_{17}ClN_6O$	344.8	1.59	345	C

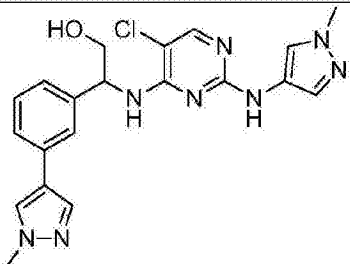
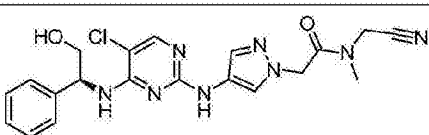
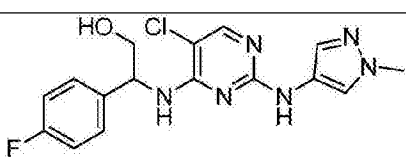
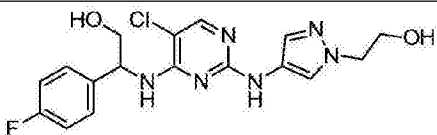
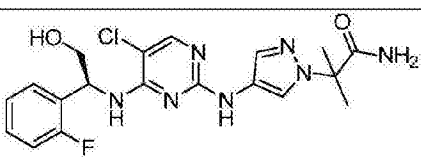
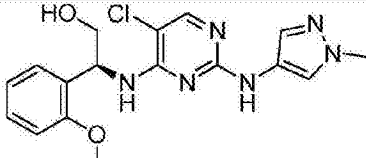
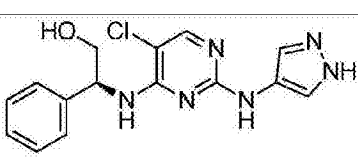
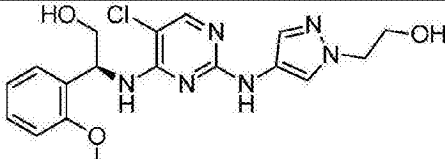
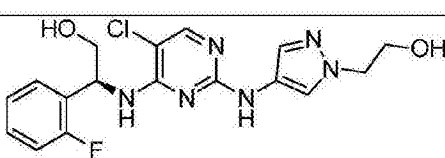
[0522]

55		$C_{17}H_{19}ClN_6O$	358.8	2.49	359	D
56		$C_{17}H_{18}ClN_7O_2$	387.8	0.84	388	B
57		$C_{19}H_{22}ClFN_6O_2$	420.9	5.38	421	E
58		$C_{16}H_{16}ClFN_6O$	362.8	5.43	363	E
59		$C_{21}H_{24}ClN_7O$	425.9	7.8	426	E
60		$C_{22}H_{26}ClN_7O_2$	455.9	6.98	456	E
61		$C_{19}H_{22}ClFN_6O_2$	420.9	5.67	421	E

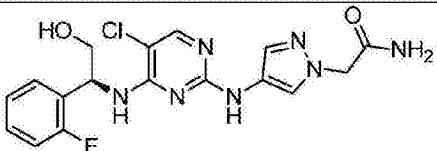
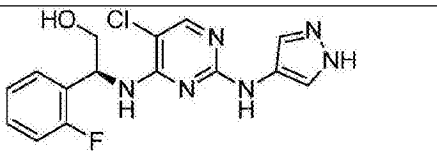
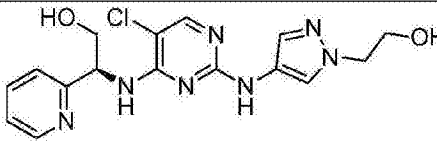
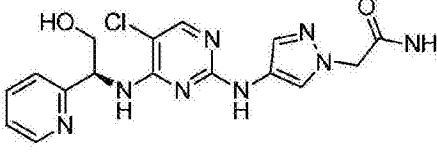
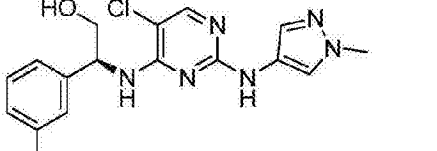
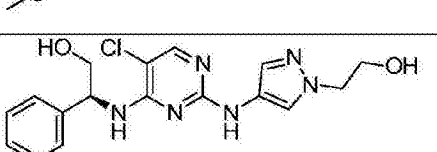
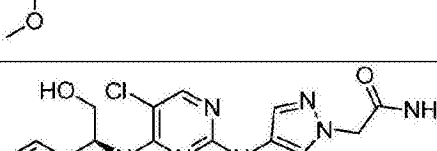
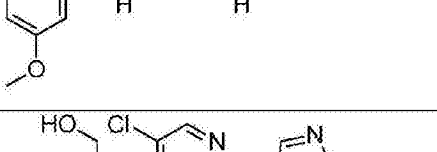
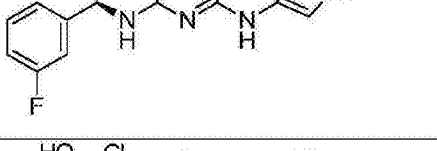
[0523]

62		$C_{19}H_{21}ClF_2N_6O_2$	438.9	5.86	439	E
63		$C_{17}H_{19}ClN_6O_2$	374.8	0.94	375	B
64		$C_{18}H_{20}ClFN_6O_2$	406.8	5.21	407	E
65		$C_{18}H_{21}ClN_6O_2$	388.9	4.91	389	E
66		$C_{19}H_{22}ClN_7O_2$	415.9	4.96	416	E
67		$C_{20}H_{24}ClN_7O_2$	429.9	0.94	430	B
68		$C_{20}H_{22}ClN_7O_2$	427.9	0.91	428	B

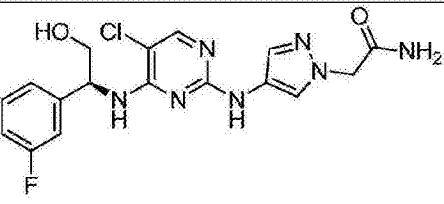
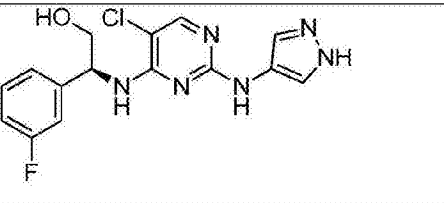
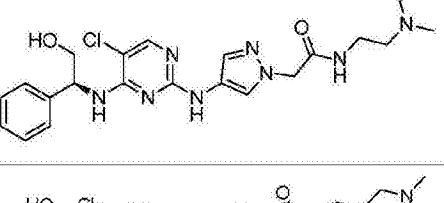
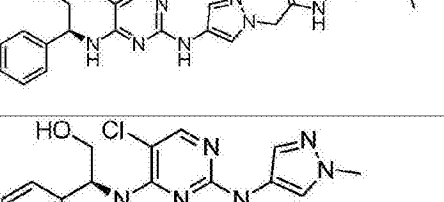
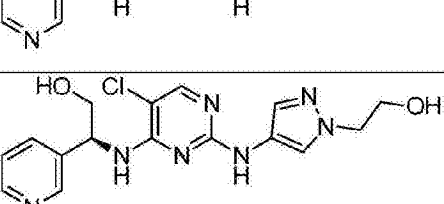
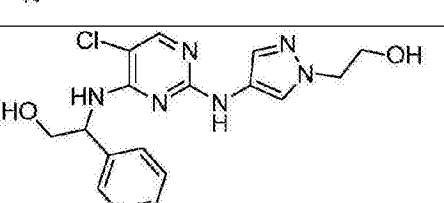
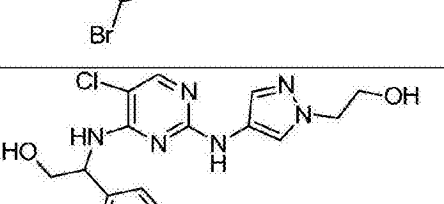
[0524]

69		$C_{20}H_{21}ClN_8O$	424.9	5.17	425	E
70		$C_{20}H_{21}ClN_8O_2$	440.9	0.91	441	B
71		$C_{16}H_{16}ClFN_6O$	362.8	5.83	363	E
72		$C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$	392.8	5.07	393	E
73		$C_{19}H_{21}ClFN_7O_2$	433.9	5.41	434	E
74		$C_{17}H_{19}ClN_6O_2$	374.8	5.49	375	E
75		$C_{15}H_{15}ClN_6O$	330.8	4.7	331	E
76		$C_{18}H_{21}ClN_6O_3$	404.9	5.16	405	E
77		$C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$	392.8	5	393	E

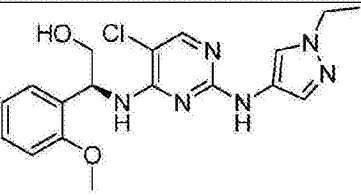
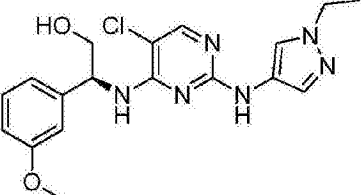
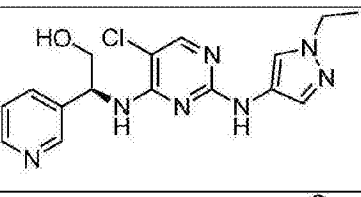
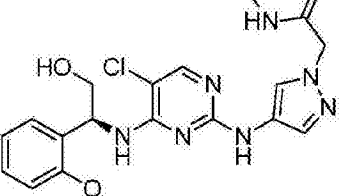
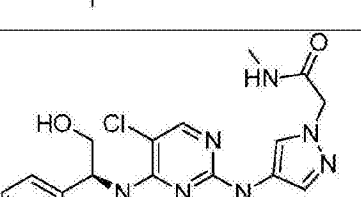
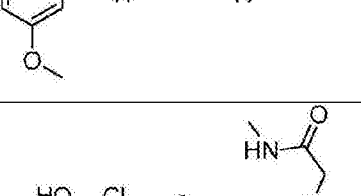
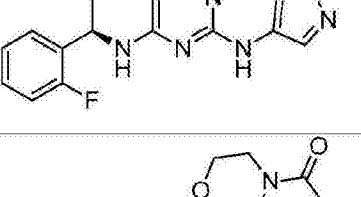
[0525]

78		$C_{17}H_{17}ClFN_7O_2$	405.8	4.86	406	E
79		$C_{15}H_{14}ClFN_6O$	348.8	4.9	349	E
80		$C_{16}H_{18}ClN_7O_2$	375.8	3.97	376	E
81		$C_{16}H_{17}ClN_8O_2$	388.8	3.78	389	E
82		$C_{17}H_{19}ClN_6O_2$	374.8	5.26	375	E
83		$C_{18}H_{21}ClN_6O_3$	404.9	5.01	405	E
84		$C_{18}H_{20}ClN_7O_3$	417.8	4.83	418	E
85		$C_{16}H_{16}ClFN_6O$	362.8	5.51	363	E
86		$C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$	392.8	5.03	393	E

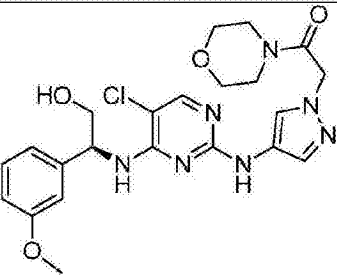
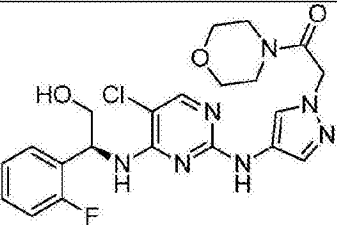
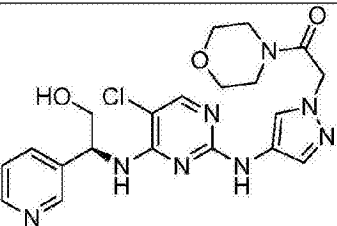
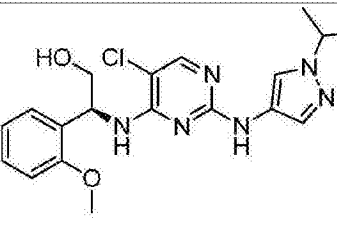
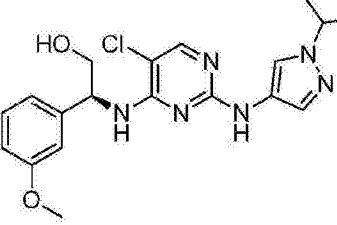
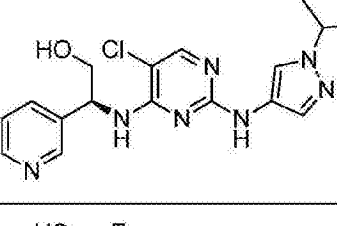
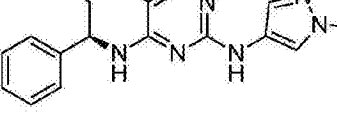
[0526]

87		$C_{17}H_{17}ClFN_7O_2$	405.8	4.95	406	E
88		$C_{15}H_{14}ClFN_6O$	348.8	4.98	349	E
89		$C_{21}H_{27}ClN_8O_2$	459.0	0.91	459	B
90		$C_{22}H_{29}ClN_8O_2$	473.0	0.93	473	B
91		$C_{15}H_{16}ClN_7O$	345.8	6.12	346	E
92		$C_{16}H_{18}ClN_7O_2$	375.8	5.73	376	B
93		$C_{17}H_{18}BrClN_6O_2$	453.7	5.64	455	E
94		$C_{21}H_{23}ClN_8O_2$	454.9	4.87	455	E

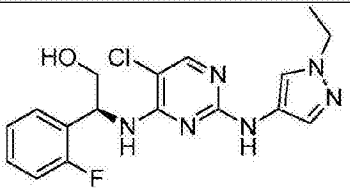
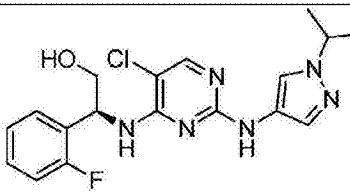
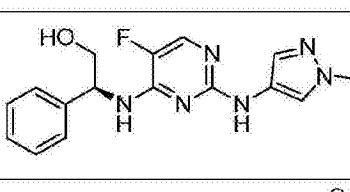
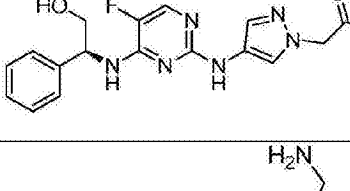
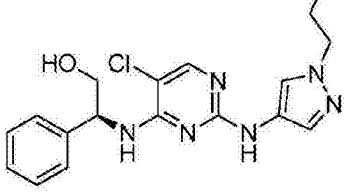
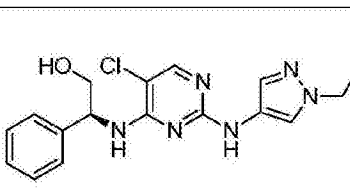
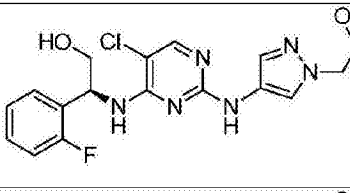
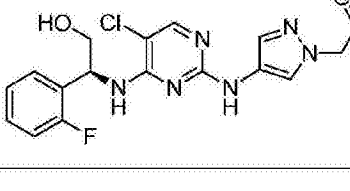
[0527]

95		$C_{18}H_{21}ClN_6O_2$	388.9	2.27	389	F
96		$C_{18}H_{21}ClN_6O_2$	388.9	2.15	389	F
97		$C_{16}H_{18}ClN_7O$	359.8	1.64	360	F
98		$C_{19}H_{22}ClN_7O_3$	431.9	1.93	432	F
99		$C_{19}H_{22}ClN_7O_3$	431.9	1.81	432	F
100		$C_{18}H_{19}ClFN_7O_2$	419.8	1.8	420	F
101		$C_{22}H_{26}ClN_7O_4$	487.9	2.02	488	F

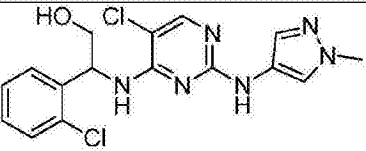
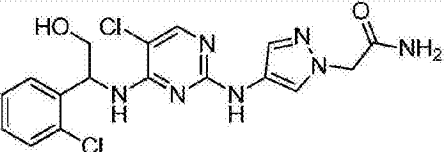
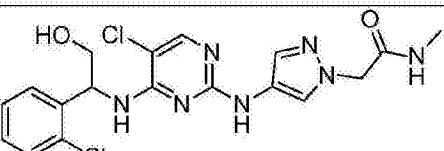
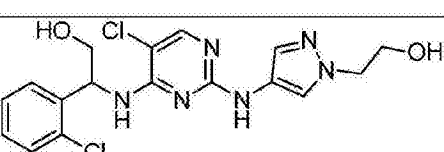
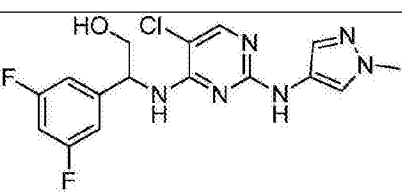
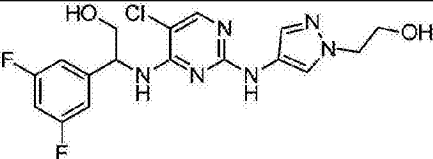
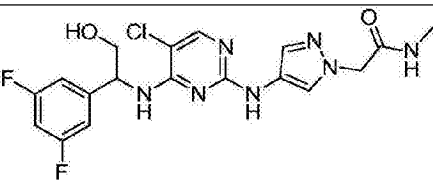
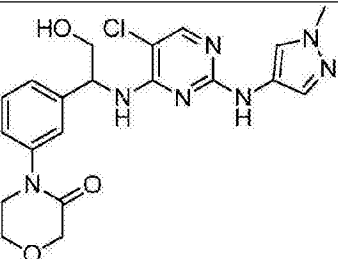
[0528]

102		$C_{22}H_{26}ClN_7O_4$	487.9	1.89	488	F
103		$C_{21}H_{23}ClFN_7O_3$	475.9	1.89	476	F
104		$C_{20}H_{23}ClN_8O_3$	458.9	1.47	459	F
105		$C_{19}H_{23}ClN_6O_2$	402.8	2.43	403	F
106		$C_{19}H_{23}ClN_6O_2$	402.8	2.29	403	F
107		$C_{17}H_{20}ClN_7O$	373.8	1.76	374	F
108		$C_{17}H_{18}FN_7O_2$	371.4	0.79	372	B

[0529]

109		$C_{17}H_{18}ClFN_6O$	376.8	6.01	377	E
110		$C_{18}H_{20}ClFN_6O$	390.8	6.74	391	E
111		$C_{18}H_{20}FN_7O_2$	385.4	0.81	386	B
112		$C_{21}H_{24}FN_7O_3$	441.5	0.83	442	B
113		$C_{18}H_{22}ClN_7O$	387.9	2.1	388	D
114		$C_{20}H_{25}ClN_6O_2$	416.9	6.32	417	E
115		$C_{20}H_{23}ClFN_7O_2$	447.9	5.73	448	E
116		$C_{20}H_{23}ClFN_7O_3$	463.9	5.03	464	E

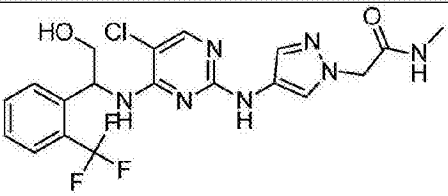
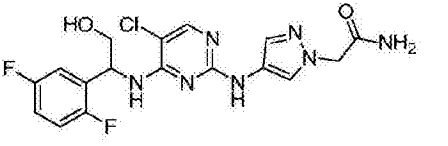
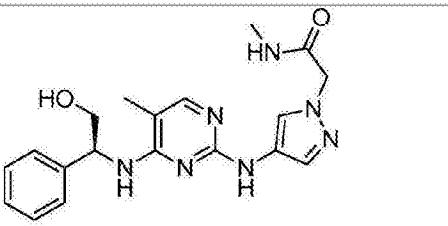
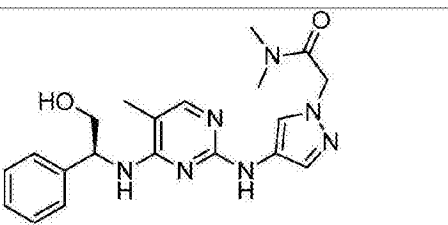
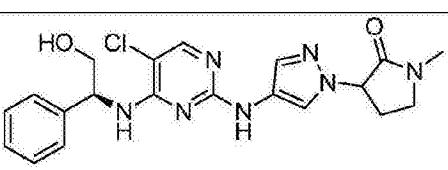
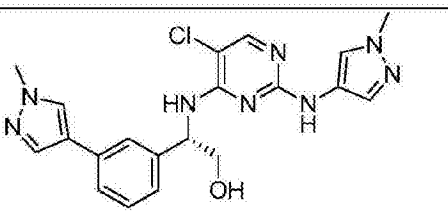
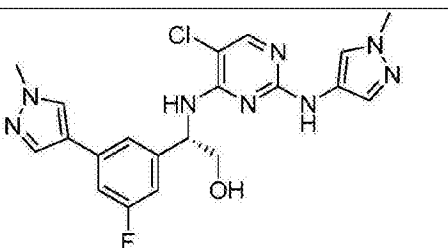
[0530]

117		$C_{16}H_{16}Cl_2N_6O$	379.2	0.93	379	B
118		$C_{17}H_{17}Cl_2N_7O_2$	422.3	0.84	422	B
119		$C_{18}H_{19}Cl_2N_7O_2$	436.3	0.87	436	B
120		$C_{17}H_{18}Cl_2N_6O_2$	409.3	0.88	409	B
121		$C_{16}H_{15}ClF_2N_6O$	380.8	0.94	381	B
122		$C_{17}H_{17}ClF_2N_6O_2$	410.8	0.89	411	B
123		$C_{18}H_{18}ClF_2N_7O_2$	437.8	0.88	438	B
124		$C_{20}H_{22}ClN_7O_3$	443.9	4.42	444	E

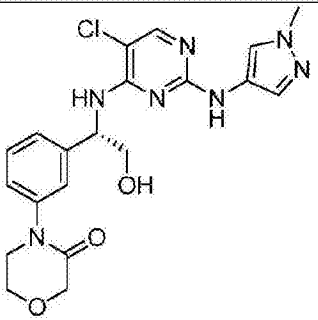
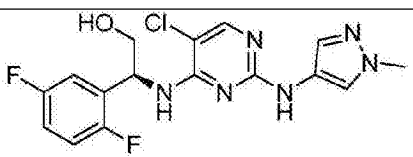
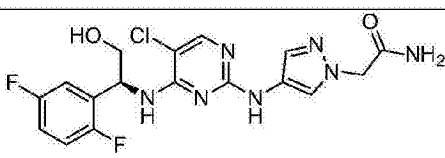
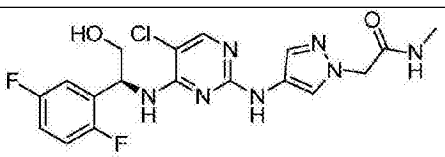
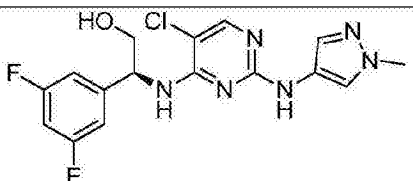
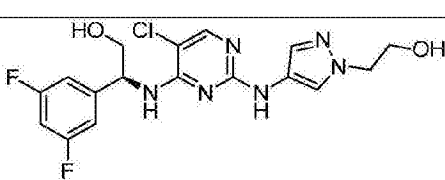
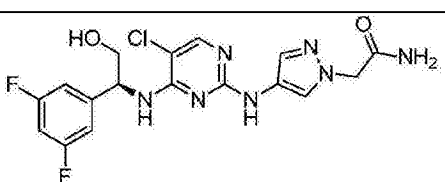
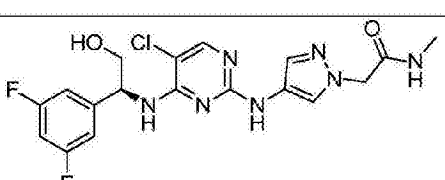
[0531]

125		$C_{17}H_{18}ClFN_6$	360.8	1.11	362	B
126		$C_{18}H_{19}ClFN_7O$	403.8	0.99	404	B
127		$C_{19}H_{21}ClFN_7O_2$	433.9	5.72	434	E
128		$C_{19}H_{18}ClF_4N_7O_2$	487.8	6.93	488	E
129		$C_{16}H_{15}ClF_2N_6O$	380.8	0.93	381	B
130		$C_{18}H_{18}ClF_2N_7O_2$	437.8	0.87	438	B

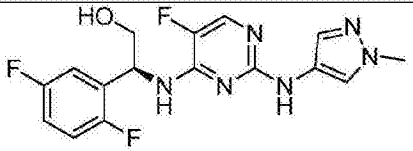
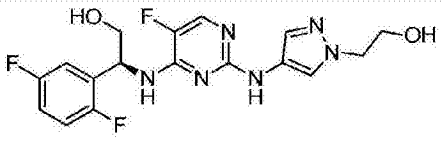
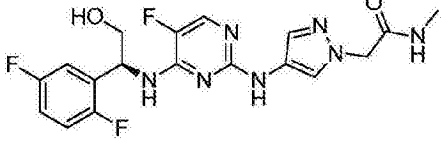
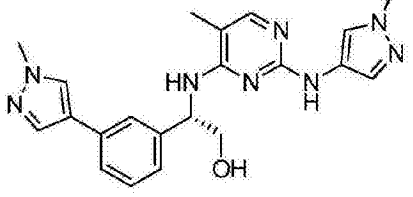
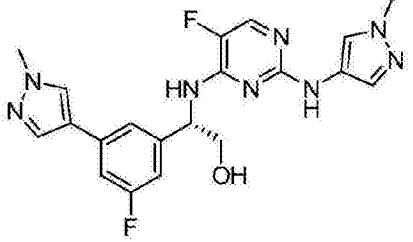
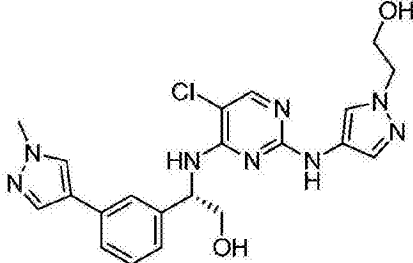
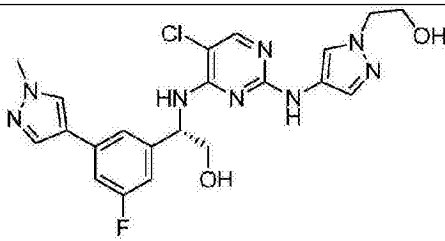
[0532]

131		$C_{19}H_{19}ClF_3N_7O_2$	469.8	0.92	470	B
132		$C_{17}H_{16}ClF_2N_7O_2$	423.8	0.85	424	B
133		$C_{19}H_{23}N_7O_2$	381.4	1.59	382	F
134		$C_{20}H_{25}N_7O_2$	395.5	1.68	396	F
135		$C_{20}H_{22}ClN_7O_2$	427.9	5.22	428	E
136		$C_{20}H_{21}ClN_8O$	424.9	5.21	425	E
137		$C_{20}H_{20}ClFN_8O$	442.9	5.6	443	E

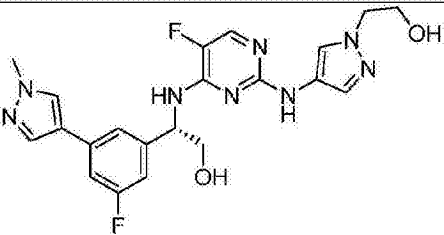
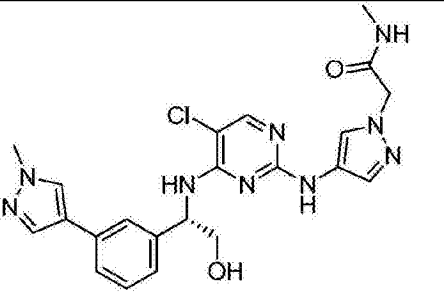
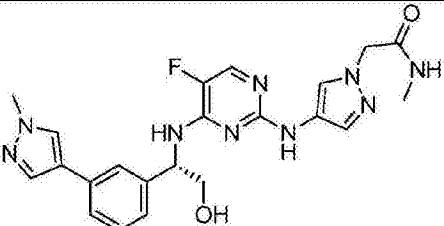
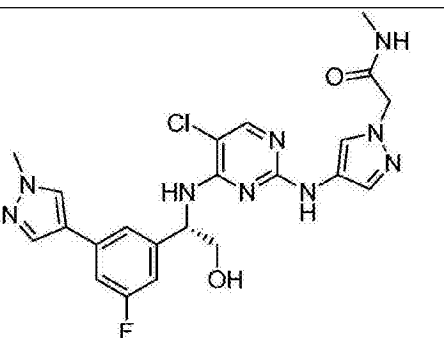
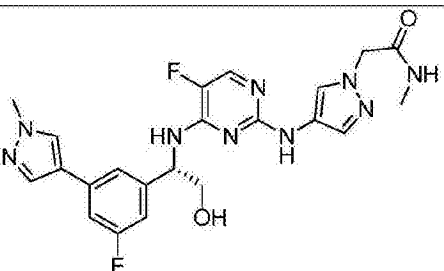
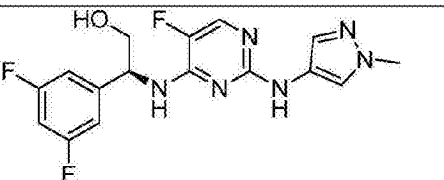
[0533]

138		$C_{20}H_{22}ClN_7O_3$	443.9	4.51	444	E
139		$C_{16}H_{15}ClF_2N_6O$	380.8	0.93	381	B
140		$C_{17}H_{16}ClF_2N_7O_2$	423.8	0.85	424	B
141		$C_{18}H_{18}ClF_2N_7O_2$	437.8	0.87	438	B
142		$C_{16}H_{15}ClF_2N_6O$	380.8	0.94	381	B
143		$C_{17}H_{17}ClF_2N_6O_2$	410.8	0.89	411	B
144		$C_{17}H_{16}ClF_2N_7O_2$	423.8	0.86	424	B
145		$C_{18}H_{18}ClF_2N_7O_2$	437.8	0.88	438	B

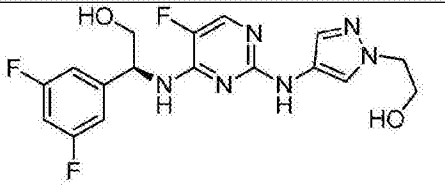
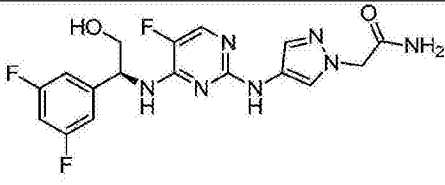
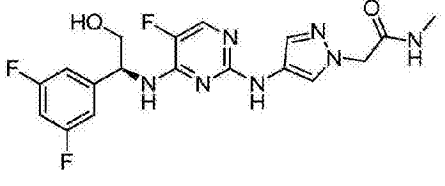
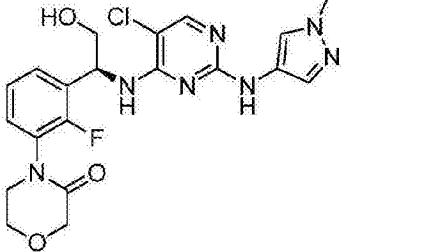
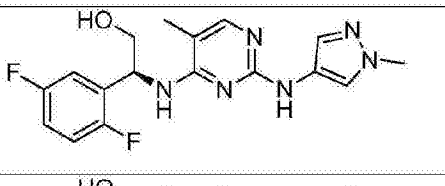
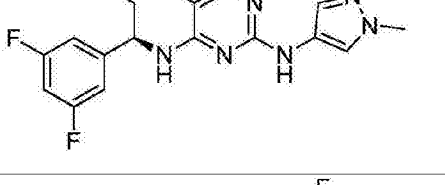
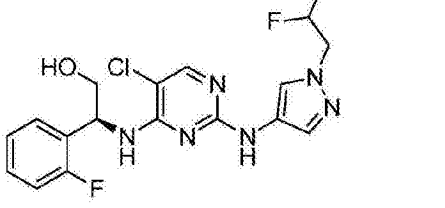
[0534]

146		$C_{16}H_{15}F_3N_6O$	364.3	0.88	365	B
147		$C_{17}H_{17}F_3N_6O_2$	394.4	0.83	395	B
148		$C_{18}H_{18}F_3N_7O_2$	421.4	0.82	422	B
149		$C_{21}H_{24}N_8O$	404.5	5.04	405	E
150		$C_{20}H_{20}F_2N_8O$	426.4	5.15	427	E
151		$C_{21}H_{23}ClN_8O_2$	454.9	5.07	455	E
152		$C_{21}H_{22}ClFN_8O_2$	472.9	5.35	473	E

[0535]

153		$C_{21}H_{22}F_2N_8O_2$	456.4	4.93	457	E
154		$C_{22}H_{24}ClN_9O_2$	481.9	5.7	482	E
155		$C_{22}H_{24}FN_9O_2$	465.5	4.66	466	E
156		$C_{22}H_{23}ClFN_9O_2$	499.9	5.38	500	E
157		$C_{22}H_{23}F_2N_9O_2$	483.5	4.88	484	E
158		$C_{16}H_{15}F_3N_6O$	364.4	0.89	365	B

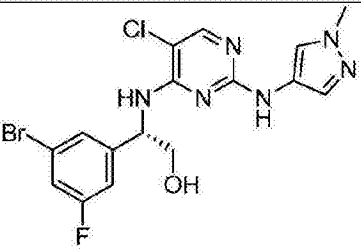
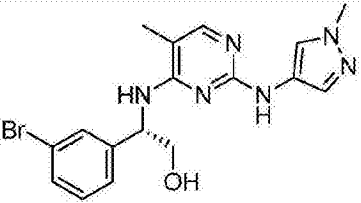
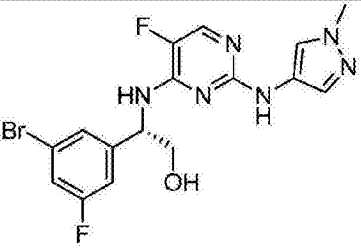
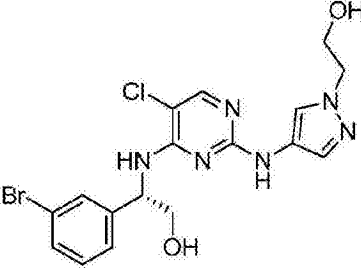
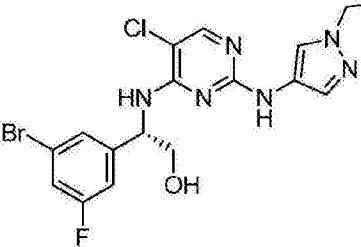
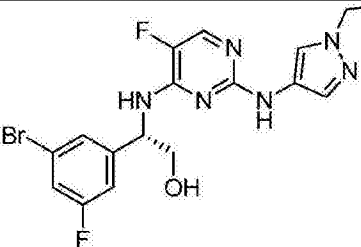
[0536]

159		$C_{17}H_{17}F_3N_6O_2$	394.4	0.85	395	B
160		$C_{17}H_{16}F_3N_7O_2$	407.4	0.82	408	B
161		$C_{18}H_{18}F_3N_7O_2$	421.4	0.84	422	B
162		$C_{20}H_{21}ClFN_7O_3$	461.9	4.76	462	E
163		$C_{17}H_{18}F_2N_6O$	360.4	0.89	361	B
164		$C_{17}H_{18}F_2N_6O$	360.4	0.87	361	B
165		$C_{17}H_{16}ClF_3N_6O$	412.8	6.26	413	E

[0537]

166		$C_{18}H_{18}F_4N_6O$	410.4	5.53	411	E
167		$C_{18}H_{18}F_4N_6O$	410.4	5.65	411	E
168		$C_{18}H_{18}F_4N_6O$	410.4	5.41	411	E
169		$C_{22}H_{25}F_2N_7O_3$	473.5	4.97	474	E
170		$C_{17}H_{19}ClN_8O_2$	402.8	1.38	403	F
171		$C_{16}H_{16}BrClN_6O$	423.7	0.97	423	B

[0538]

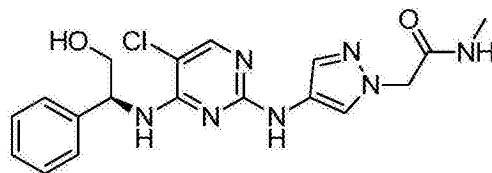
172		$C_{16}H_{15}BrClFN_6O$	441.7	1	441	B
173		$C_{17}H_{19}BrN_6O$	403.3	0.92	403	B
174		$C_{16}H_{15}BrF_2N_6O$	425.2	0.95	425	B
175		$C_{17}H_{18}BrClN_6O_2$	453.7	0.92	453	B
176		$C_{17}H_{17}BrClFN_6O_2$	471.7	0.94	471	B
177		$C_{17}H_{17}BrF_2N_6O_2$	455.3	0.9	455	B

[0539]

178		$C_{18}H_{19}BrClN_7O_2$	480.7	0.91	482	B
179		$C_{18}H_{19}BrFN_7O_2$	464.3	0.87	464	B
180		$C_{18}H_{18}BrClFN_7O_2$	498.7	0.87	460	B
181		$C_{18}H_{18}BrF_2N_7O_2$	482.3	0.93	500	B

[0540] (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺 (23) 的制备

[0541]



[0542] 步骤 1

[0543] 向 4-硝基-1H-吡唑 (100g, 0.88mol) 的 ACN(2L) 溶液中加入 K_2CO_3 (183.2g, 1.33mol) 和 2-氯乙酸甲酯 (95.6g, 0.88mol)。将混合物升温至 60℃ 并搅拌 5h。然后将混合物过滤并除去溶剂以得到 2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯, 为白色固体 (150g, 92%)。 1H NMR(400MHz $CDCl_3$): δ 8.28(s, 1H), 8.11(s, 1H), 4.98(s, 2H), 3.84(s, 3H)。

[0544] 步骤 2

[0545] 将 2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯 (150g, 0.81mol) 和甲胺的乙醇 (2L) 溶液加热至回流并搅拌过夜。然后使反应混合物冷却并过滤。将滤饼用 EtOAc (800mL) 洗涤并在真空下干燥以得到 N-甲基-2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺, 为淡黄色固体 (148g, 99%)。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ 8.82 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.61 (d, J=4.4Hz, 3H)。

[0546] 步骤 3

[0547] 在 N₂ 下, 向 N-甲基-2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺 (80g, 0.43mol) 的 MeOH (1.5L) 溶液中加入 Pd-C (10%, 16g)。将悬浮液在真空下除气并用 H₂ 再填满几次。将混合物在 H₂ (50psi) 和 30°C 下搅拌过夜, 然后通过塞力特硅藻土填料过滤, 将其用 MeOH (3x300mL) 洗涤。将合并的滤液浓缩至干燥以得到 2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺 (441.7g, 收率: 89%, 6 批), 为红色固体, 其不经进一步纯化即使用

[0548] 步骤 4

[0549] 在 -78°C 下, 向 PA (150mL) 中加入 2, 4, 5-三氯嘧啶 (1.34g, 7.31mmol)、(S)-2-苯基甘氨酸 (1g, 7.29mmol) 和 DIPEA (2.6mL, 14.89mmol)。使得到的溶液升温至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物倒入搅拌的水 (500mL) 中, 通过过滤收集得到的白色沉淀物并在真空下干燥以得到 (S)-2-((2, 5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇, 为白色固体。

[0550] ¹H NMR (400MHz d₆-DMSO) : δ 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=8Hz, 2H), 7.33 (t, J=8Hz, 2H), 7.25 (t, J=8Hz, 1H), 5.21 (td, J=8.2, 5.2Hz, 1H), 5.04 (t, J=6Hz, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), LC-MS (方法 B) RT=0.98min, (ES⁺) 284。

[0551] 步骤 4 (另一种方法)

[0552] 在 0°C 下, 向搅拌的 2, 4, 5-三氯嘧啶 (150g, 0.818mol) 和 (S)-2-苯基甘氨酸 (112.2g, 0.818mol) 的 IPA (1.05L) 溶液中缓慢加入 DIPEA (317.2g, 2.45mol)。将反应在 0°C 下搅拌 1h 并升温至室温。将反应在室温下搅拌过夜。TLC R_f 0.6 (CH₂Cl₂/CH₃OH=10/1) 显示反应完全。将得到的沉淀物过滤, 用冷 IPA 洗涤, 然后干燥以得到 (S)-2-((2, 5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇 (550g, 收率: 78.8%, 3 批), 为白色固体。

[0553] 步骤 5

[0554] 向 (S)-2-((2, 5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇 (0.37g, 1.30mmol) 和 2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺 (0.2g, 1.30mmol) 的 IPA (15mL) 溶液中加入一滴浓盐酸。将得到的溶液在微波中在 140°C 下加热 1h 并在室温下静置过夜。通过过滤收集得到的白色沉淀物并在真空下干燥以得到 (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺, 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz d₆-DMSO) : δ 10.28 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.25 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 3H), 3.89 (dd, J=11.2, 8.6Hz, 1H), 3.74 (dd, J=11.2, 4.8Hz, 1H), 2.51 (d, J=2Hz, 3H), LC-MS (方法 B) RT=0.86min, (ES⁺) 402。

[0555] 步骤 5 (另一种方法)

[0556] 将 (S)-2-((2, 5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇 (100g, 0.352mol) 和 2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺 (0.352mol) 在 IPA (1.5L) 中的混合物在 75°C 下搅拌

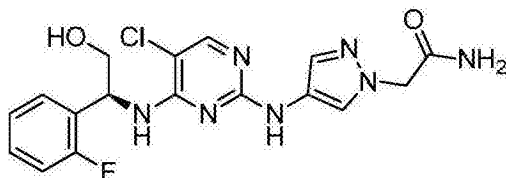
过夜。TLC R_f 0.5 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=10/1$) 显示反应完全。将得到的沉淀物过滤,用冷 IPA 洗涤,然后干燥以得到白色固体。然后将白色固体溶于水,然后用饱和 NaHCO_3 水溶液调节至 $\text{pH}=7$ 。将得到的沉淀物过滤,用冷水洗涤,然后干燥以得到游离碱。将合并的各批次游离碱 (380g) 溶于沸腾的丙酮 (20L)。将混合物过滤以除去不溶杂质。然后,在快速搅拌下,将 HCl (4M 的二氧杂环己烷溶液, 250ml, 1mol) 滴加至热溶液中。然后使反应冷却至室温并过滤。将滤饼用冷丙酮洗涤并在真空下干燥以得到 (S)-2-(4-((5-氯-4-((2-羟基-1-苯基乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺盐酸盐 (324g, 收率: 41.3%, 5 批), 为白色固体。

[0557] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 2.600 (s, 3H), 3.817-3.833 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 4.670-4.673 (m, 2H), 5.097 (s, 1H), 7.175-7.223 (m, 6H), 7.329 (s, 1H), 7.723 (s, 1H)。

[0558] LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ 402$

[0559] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺 (78) 的制备

[0560]



[0561] 步骤 1

[0562] 向 4-硝基-1H-吡唑 (2g, 17.68mmol) 的 ACN (200mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (4.9g, 35.43mmol) 和氯乙酰胺 (1.66g, 17.75mmol)。将混合物加热至 60°C 并搅拌过夜。将混合物冷却,过滤并除去溶剂以得到 2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺,为白色固体 (3g, 100%) ^1H NMR (400MHz $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.41 (brs, 1H), 4.88 (s, 2H)。

[0563] 步骤 2

[0564] 在 N_2 下,向 2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺 (3g, 17.64mmol) 的 MeOH (150mL) 溶液中加入 Pd-C (10%, 0.3g)。将该悬浮液在真空下除气并用 H_2 再填满几次。将混合物在 H_2 、大气压和室温下搅拌过夜,然后通过塞力特硅藻土填料过滤。将得到的滤液浓缩至干燥以得到 2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺,为紫红色 (burgundy) 固体,其不经进一步纯化即使用。 ^1H NMR (400MHz $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7.17 (brs, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (brs, 2H)

[0565] 步骤 3

[0566] 在 0°C 下,向 IPA (15mL) 中加入 DIPEA (1.5mL, 8.59mmol) 和 (S)-2-氨基-2-(2-氟苯基)乙-1-醇盐酸盐 (0.5g, 2.61mmol), 然后加入 2,4,5-三氯嘧啶 (0.45g, 2.46mmol)。将得到的溶液升至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物倒入搅拌的水 (50mL) 中,通过过滤收集得到的白色沉淀物并在真空下干燥以得到 (S)-2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇,为灰白色/黄色固体 (0.64g, 86%), 其不经进一步纯化即使用。 ^1H NMR (400MHz $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (td, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.26 (m, 1H), 7.26-7.08 (m, 2H), 5.51 (td, $J=8.1, 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.16 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H),

3.92-3.75(m, 1H), 3.75-3.63(m, 1H), LC-MS(方法B) RT=1.04min, (ES⁺) 302。

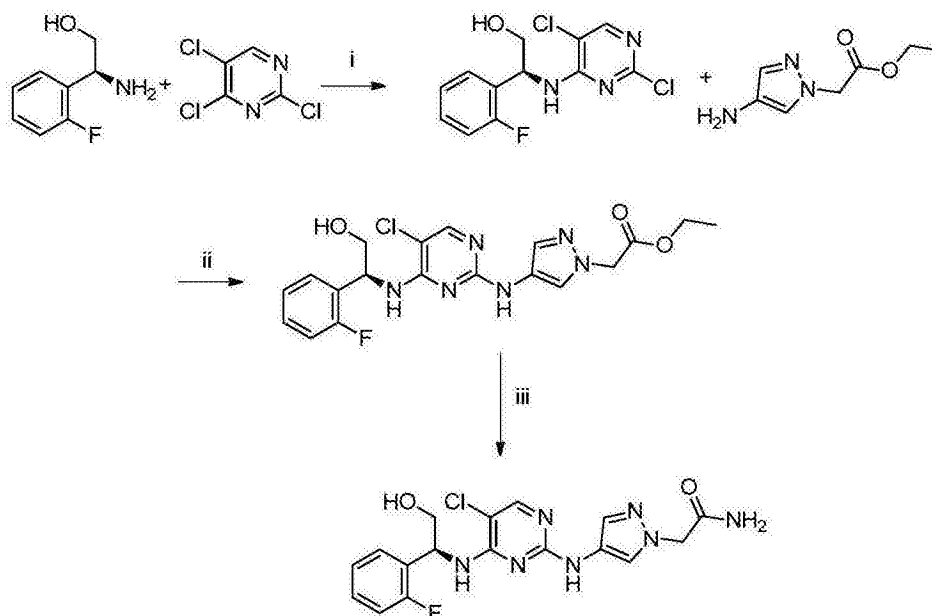
[0567] 步骤4

[0568] 向 IPA(15mL) 中加入 (S)-2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇 (0.096g, 0.32mmol) 和 2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺 (0.07g, 0.50mmol)。将得到的溶液在 80℃ 下加热过夜, 冷却并通过加入饱和 NaHCO₃ 使固体沉淀。将收集的得到的固体使用反相色谱纯化以得到 (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺, 为灰白色固体。¹H NMR(400MHz d₆-DMSO): δ 9.11(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.40(dd, J=15.1, 7.3Hz, 2H), 7.35-7.25(m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.21-7.13(m, 2H), 7.03(s, 1H), 5.53(dd, J=13.2, 6.0Hz, 1H), 5.17(s, 1H), 4.64(s, 2H), 3.75(t, J=5.8Hz, 2H), LC-MS(方法E) RT=4.86min, (ES⁺) 406。

[0569] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺 (78) (另一种方法) 的制备

[0570] 合成路线

[0571]



[0572] i) DIPEA, IPA 0℃ 18hr。ii) 4.0M HCl 二氧杂环己烷, IPA, 60℃, 24-48hr。iii) 7N NH₃/MeOH, EtOH 18hr。

[0573] (S)-2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇

[0574] 将 (S)-2-氨基-2-(2-氟苯基)乙醇盐酸盐 (500mg, 2.62mmol) 和 DIPEA (1.1mL, 3.0eq) 的 IPA (10mL) 溶液搅拌 10 分钟。将溶液在冰-水浴中冷却, 然后加入 2,4,5-三氯嘧啶 (450mg, 2.46mmol)。使反应混合物升至室温并搅拌过夜。加入水 (30mL) 并通过过滤收集得到的沉淀物, 为灰白色/黄色固体 (0.64g, 87% 收率)。UPLC(高 pH) RT 1.04mins m/z 302 (ES⁺); ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.23(s, 1H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H), 7.48(td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.41-7.26(m, 1H), 7.26-7.08(m, 2H), 5.51(td, J=8.1, 5.0Hz, 1H), 5.16(t, J=5.9Hz, 1H), 3.92-3.75(m, 1H), 3.75-3.63(m, 1H)。

[0575] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯

[0576] 将 (S)-2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2-(2-氟苯基)乙醇 (1.90g, 6.3mmol) 和 2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯 (1.60g, 1.5eq) 在含 HCl 的 EtOH (40mL) 的二氧杂环己烷 (4M, 1.60mL, 1.0eq) 溶液中搅拌并经 40 小时加热至 50℃。将反应混合物蒸发以除去一半溶剂, 然后在 EtOAc 与 NaHCO₃(aq) 之间分配。将水溶液用 EtOAc 萃取, 合并有机物, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发以得到 3.0g 暗红色固体。169mg 红色固体进一步通过快速色谱 (二氧化硅 10g, 50-100%EtOAc/ 石油醚) 纯化以得到 124mg (回收 73%) 无色固体。

[0577] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺

[0578] 将 (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯 (2.84g, 6.53mmol) 溶于 7N NH₃ 的 MeOH (14mL) 溶液并在室温下搅拌 64 小时。通过过滤收集得到的沉淀物, 然后用 IPA 研磨, 通过过滤收集, 用 IPA 洗涤并在真空烘箱中干燥过夜。LCMS (5) RT4.81min sm/z406 (ES+); ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (dd, J=15.1, 7.3Hz, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.53 (dd, J=13.2, 6.0Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.8Hz, 2H)。

[0579] 测定 %ee 为 >98%

[0580] (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺 (替代性反应条件)

[0581] 将 (S)-2-(4-((5-氯-4-((1-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯 (822mg, 1.89mmol) 溶于 7N NH₃ 的 MeOH (15mL) 溶液并在微波中和 120℃ 下加热 30mins。将反应混合物蒸发以得到红色固体 718mg (94% 收率)。将该固体溶于 EtOAc (含有少量 MeOH 以助于溶解), 然后用 NaHCO₃(aq) 洗涤。将该水溶液用 2x EtOAc 萃取。合并有机物并用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发以得到 647mg (84% 收率) 桃红色固体。

[0582] 形成 HCl 盐

[0583] 将化合物实施例 78 的游离碱 (1.02g, 2.51mmol) 在 60℃ 下悬浮于 IPA (20mL) 中。向其中加入 2M HCl (1.38mL, 2.76mmol), 得到无色溶液。使溶液冷却至室温, 随后首先通过在氮气流下加快蒸发, 然后在真空下蒸发慢慢除去溶剂以得到 916mg (收率 83%) UPLC 高 pH RT1.77mins m/z406 (ES+), mpt 分解 89℃ 熔化 180℃。

[0584] 生物学检测

[0585] 本发明化合物对于 JAK 效果的测定

[0586] 如上述实施例所描述的本发明化合物通过 Kinobeads™检测测试, 如对 ZAP-70 (WO-A2007/137867) 所描述的。简言之, 将试验化合物 (以各种浓度) 和经氨基吡啶并嘧啶配体 24 固定的亲和基质加入到细胞溶胞产物等份中并使之与溶胞产物样品中的蛋白质结合。培养时间后将俘获蛋白的珠 (bead) 从溶胞产物中分离。然后洗脱结合的蛋白并使用特异性抗体以斑点印迹法在 Odyssey 红外探测系统中检测并量化 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 的存在。得到对于单个激酶的剂量反应曲线并计算 IC₅₀值。用于 ZAP-70 (WO-A2007/137867) 和激酶选择性分析的 Kinobeads™检测 (WO-A2006/134056) 已

经在前描述。

[0587] 方案

[0588] 亲和基质的洗涤

[0589] 将亲和基质用 15mL 含有 0.2%NP40 (IGEPAL® CA-630, Sigma, #I3021) 的 1xDP 缓冲液洗涤两次,然后再悬浮于含有 0.2%NP40 (3% 珠浆) 的 1xDP 缓冲液中。

[0590] 5xDP 缓冲液:250mM Tris-HCl pH7.4、25% 甘油、7.5mM MgCl₂、750mM NaCl、5mM Na₃VO₄;通过 0.22 μm 滤膜过滤 5xDP 缓冲液并在 -80℃ 下等份储存。将 5xDP 缓冲液用 H₂O 稀释成含有 1mM DTT 和 25mM NaF 的 1xDP 缓冲液。

[0591] 试验化合物的制备

[0592] 试验化合物的母液用 DMSO 制备。在 96 孔板中制备 30 μL 稀释的 5mM 试验化合物的 DMSO 溶液。以该溶液开始制备 1:3 系列稀释液 (9 步)。对于对比试验 (没有试验化合物) 使用含有 2%DMSO 的缓冲液。

[0593] 细胞培养和细胞溶胞产物的制备

[0594] 在 1L Spinner 烧瓶 (Integra Biosciences, #182101) 中在补充有 10% 胎牛血清 (Invitrogen) 的 RPMI1640 培养基 (Invitrogen, #21875-034) 中在悬浮液中以 0.15×10^6 至 1.2×10^6 细胞/mL 的密度培养 Molt4 细胞 (ATCC 目录号 CRL-1582) 和 Ramos 细胞 (ATCC 目录号 CRL-1596)。通过离心收集细胞,用 1x PBS 缓冲液 (Invitrogen, #14190-094) 洗涤一次并将细胞颗粒在液氮中冷冻,随后在 -80℃ 下储存。将细胞在 Potter S 匀化器中在包含以下组分的溶胞缓冲液中匀化:50mM Tris-HCl、0.8%NP40、5% 甘油、150mM NaCl、1.5mM MgCl₂、25mM NaF、1mM 钒酸钠、1mM DTT, pH7.5。每 25mL 缓冲液加入一个完整的不含 EDTA 的片 (蛋白酶抑制剂混合物, Roche Diagnostics, 1873580)。将该材料使用机械化 POTTER S 上下振荡 10 次,转移至 50mL falcon 管,在冰上培养 30 分钟并在 4℃ 下以 20,000g 离心 (spun down) 10 分钟 (Sorvall SLA600 中 10,000rpm, 预冷冻)。将上清液转移至超速离心机 (UZ) - 聚碳酸酯管 (Beckmann, 355654) 并在 4℃ 下以 100,000g 离心 1 小时 (Ti50.2 中 33,500rpm, 预冷冻)。将上清液再次转移至新的 50mL falcon 管中,通过 Bradford 检测 (BioRad) 测定蛋白质浓度并制备每等份含有 50mg 蛋白质的样品。该样品立刻用于实验或在液氮中冷冻并在 -80℃ 下储存。

[0595] 细胞溶胞产物的稀释

[0596] 将细胞溶胞产物 (每板大约 50mg 蛋白) 在室温下在水浴中解冻,然后在冰上储存。向解冻的细胞溶胞产物中加入含有蛋白酶抑制剂 (25mL 缓冲液 1 片;不含 EDTA 的蛋白酶抑制剂混合物; Roche Diagnostics 1873580) 的 1xDP 0.8%NP40 缓冲液以达到 10mg/mL 总蛋白质的最终蛋白质浓度。将稀释的细胞溶胞产物在冰上储存。混合的 Molt4/Ramos 溶胞产物通过将一体积 Molt4 溶胞产物和两体积 Ramos 溶胞产物 (比例 1:2) 混合而制备。

[0597] 使用试验化合物和亲和基质培养溶胞产物

[0598] 向 96 孔过滤板 (Multiscreen HTS, BV Filter Plates, Millipore #MSBVN1250) 的每个孔中加入:100 μL 亲和基质 (3% 珠浆)、3 μL 化合物溶液和 50 μL 稀释的溶胞产物。将板密封并在冷却室的板振动器 (Heidolph tiramax 1000) 上以 750rpm 培养 3 小时。随后将所述板用 230 μL 洗涤缓冲液 (1xDP 0.4%NP40) 洗涤 3 次。将该过滤板放置于收集板 (Greiner bio-one, PP-microplate 96 孔 V- 型, 65120) 顶部,然后用 20 μL 样品缓冲液

(100mM Tris、pH7.4, 4%SDS、0.00025% 溴苯酚蓝、20% 甘油、50mM DTT) 洗脱珠。将洗脱液在 -80℃ 下快速冷冻并在 -20℃ 下储存。

[0599] 洗脱的激酶的检测和量化

[0600] 洗脱液中的激酶通过在硝基纤维素膜上点样 (spotting) 并使用针对感兴趣的激酶的第一抗体和荧光标记的第二抗体 (抗兔 IRDye™ 抗体 800 (Licor, #926-32211) 检测并量化。LI-COR Biosciences (Lincoln, Nebraska, USA) 的 Odyssey 红外成像系统根据生产者提供的说明书 (Schutz-Geschwendener 等, 2004. Quantitative, two-color Western blot detection with infrared fluorescence. 2004 年 5 月由 LI-COR Biosciences 出版, www.licor.com) 操作。

[0601] 洗脱液点样后将硝基纤维素膜 (BioTrace NT ;PALL, #BTNT30R) 首先通过使用 Odyssey 封闭缓冲液 (LICOR, 927-40000) 在室温下培养 1 小时而封闭。然后将封闭的膜在表 4 中示出的温度下用以 Odyssey 封闭缓冲液 (LICOR#927-40000) 稀释的第一抗体培养 16 小时。随后将该膜用含有 0.2% 吐温 20 的 PBS 缓冲液在室温下洗涤两次, 持续 10 分钟。然后将该膜在室温下用以 Odyssey 封闭缓冲液 (LICOR#927-40000) 稀释的检测抗体 (抗兔 IRDye™ 抗体 800, Licor, #926-32211) 培养 60 分钟。随后每次用含有 0.2% 吐温 20 的 1xPBS 缓冲液在室温下洗涤该膜两次, 持续 10 分钟。然后将该膜用 PBS 缓冲液冲洗一次以移除残余的吐温 20。将该膜在 4℃ 下保持于 PBS 缓冲液中, 然后用 Odyssey 仪器扫描。记录荧光信号并根据生产者的说明书进行分析。

[0602] 表 7 : 抗体的来源和稀释

[0603]

目标激酶	第一抗体(稀释)	第一次培养温度	第二抗体(稀释)
JAK1	细胞信号传导 #3332 1: 100	4°C	Licor 抗兔 800 (1: 15000)
JAK2	细胞信号传导 #3230 (1: 100)	室温	Licor 抗兔 800 (1: 15000)
JAK3	细胞信号传导 #3775	4°C	Licor 抗兔 800 (1: 5000)

[0604]

	(1: 100)		
TYK2	细胞信号传导 #06-638 (1: 1000)	室温	Licor 抗兔 800 (1: 5000)

[0605] 表 8Kinobeads™检测中测定的抑制值 (IC₅₀以 μM 计) (活性浓度: $A < 0.1 \mu\text{M}$; $0.1 \mu\text{M} \leq B < 1 \mu\text{M}$; $1 \mu\text{M} \leq C < 10 \mu\text{M}$; $D \geq 10 \mu\text{M}$)。

[0606]

实施例	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
1	C	D	A	C
2	D	D	B	C
3	C	D	B	C
4	C	C	A	C
5	C	C	B	D
6	D	D	A	D
7	C	D	B	C
8	D	D	B	D
9	B	C	A	C
10	C	D	A	C
11	D	D	B	D
12	C	D	B	C
13	C	B	A	B
14	C	C	B	C
15	C	D	B	C
16	C	D	B	C
17	D	D	B	D
18	C	C	A	C
19	B	C	A	C
20	C	D	B	C
21	C	C	A	B

22	B	C	A	B
----	---	---	---	---

[0607]

23	B	C	A	C
24	C	D	A	C
25	C	D	B	D
26	C	C	A	C
27	C	D	A	C
28	C	D	A	C
29	C	C	A	C
30	B	C	A	B
31	C	C	A	C
32	C	C	A	C
33	C	C	A	C
34	C	C	B	D
35	C	C	B	C
36	B	C	A	B
37	C	C	A	C
38	B	C	A	C
39	B	B	A	B
40	C	C	A	C
41	D	D	B	D
42	C	C	A	B
43	B	C	A	B
44	C	C	A	C

45	D	D	B	C
46	C	C	A	C
47	B	C	A	C
48	B	C	A	C
49	C	D	B	D
50	D	D	B	D
51	D	D	B	D
52	C	D	B	C

[0608]

53	D	D	B	D
54	D	D	C	C
55	D	D	B	D
56	B	C	A	B
57	C	D	A	C
58	C	C	A	C
59	D	D	B	D
60	C	D	B	C
61	C	C	A	C
62	C	D	A	C
63	C	D	C	C
64	C	C	A	C
65	C	C	B	C
66	C	C	B	C
67	B	C	A	B

68	B	C	A	B
69	D	D	B	D
70	B	C	A	B
71	C	D	B	C
72	C	D	B	C
73	C	C	A	C
74	B	C	A	C
75	C	C	A	C
76	B	C	A	B
77	B	C	A	B
78	A	C	A	B
79	B	C	A	C
80	B	C	A	B
81	B	C	A	B
82	C	D	A	C

[0609]

83	C	C	A	C
84	C	D	A	C
85	B	B	A	B
86	B	B	A	B
87	A	B	A	B
88	B	B	A	B
89	B	C	A	B
90	B	C	A	B

91	B	C	A	B
92	B	C	A	B
93	C	C	B	B
94	C	D	B	D
95	B	B	A	C
96	C	D	A	C
97	C	C	A	C
98	B	C	A	B
99	C	D	A	C
100	B	C	A	C
101	B	C	A	A
102	B	D	A	B
103	B	C	A	B
104	B	C	A	B
105	C	B	A	C
106	D	C	B	C
107	C	C	A	C
108	C	D	B	C
109	C	C	A	C
110	C	B	A	C
111	C	D	A	C
112	C	D	A	B

[0610]

113	C	C	A	C
-----	---	---	---	---

114	C	C	A	C
115	B	C	A	B
116	B	C	A	B
117	C	C	A	C
118	B	C	A	B
119	B	C	A	C
120	B	C	A	B
121	B	C	A	C
122	B	B	A	B
123	B	C	A	C
124	C	D	A	C
125	C	C	B	C
126	B	C	B	C
127	C	C	B	C
128	C	D	B	C
129	B	B	A	B
130	A	B	A	B
131	C	C	B	B
132	A	B	A	B
133	C	C	A	C
134	B	C	A	C
135	B	C	A	C
136	D	D	B	D
137	C	C	B	C

138	C	D	A	C
139	B	B	A	B
140	A	B	A	B
141	A	B	A	B
142	B	B	A	C

[0611]

143	A	B	A	B
144	A	B	A	B
145	A	B	A	B
146	B	C	A	B
147	B	B	A	B
148	B	C	A	B
149	D	D	B	D
150	C	D	B	D
151	C	D	B	D
152	B	C	A	C
153	C	D	B	D
154	C	C	A	B
155	D	D	B	D
156	C	C	A	D
157	C	D	B	D
158	C	C	A	C
159	B	C	A	B
160	B	C	A	B

161	B	C	A	B
162	C	D	A	D
163	B	B	A	B
164	B	C	B	C
165	B	C	A	C
166	B	C	B	C
167	C	C	B	C
168	C	D	B	C
169	C	C	A	B
170	C	C	A	C

[0612] 细胞检测

[0613] pSTAT5 检测

[0614] 检测原理

[0615] STAT5 磷酸化代表 JAK3 激活的下游信号级联的临近事件之一。因此, STAT5 磷酸化是评估 JAK3 抑制的机理作用的适当读出 (readout)。白细胞介素 -2(IL-2) 激活人类 YT 细胞 (NK 样细胞系) 导致酪氨酸残基 694(Tyr694) 处的 STAT5 磷酸化, 其可通过特异性抗体的免疫检测和适当检测方法 (在该情况下 AlphaScreen 检测技术) 进行定量测量。

[0616] 检测方案

[0617] 细胞培养和细胞接种

[0618] 人类 YT 细胞生长在含有 2mM L- 谷氨酰胺 (Invitrogen, 25030-024) 和 10% 热灭活 FBS (Invitrogen, 10106-169) 的 RPMI 培养基 (Lonza, BE12-167) 中并保持在潮湿的培养箱 (37°C, 5%CO₂) 中。通过离心获取细胞, 用 HBSS (Invitrogen, 14180-046) 洗涤一次, 以 1.5x10⁶ 个细胞 /ml 重新悬浮于 HBSS 中并将 0.9x10⁴ 个细胞以每孔 6 μl 接种于 96 孔白色板 (PerkinElmer, 6005569) 中。

[0619] 用试验化合物和 IL-2 刺激处理

[0620] 将试验化合物溶于 DMSO 并制备 1:3 系列稀释液 (9 步)。为得到剂量响应曲线, 将 4%DMSO/HBSS 中的 3 μl 四倍浓缩化合物加入到 96 孔板的每个细胞样品中, 产生 1%DMSO 的最终 DMSO 浓度。将细胞在潮湿的培养箱 (37°C, 5%CO₂) 中培养一小时。向每个孔中加入 3 μl 四倍浓缩的 IL-2 溶液 (重组人 IL-2, Peprotech 200-02; 120nM 的 HBSS 溶液) 并在室温下培养 30 分钟。通过加入 3 μl 5x 裂解缓冲液 (SureFire 裂解缓冲液; Perkin Elmer, TGRS5S10K) 将细胞裂解并在室温下轻轻摇动培养 10 分钟。

[0621] 信号检测

[0622] 对于通过 AlphaScreen® 技术的信号检测, 根据生产者 (Perkin Elmer, TGRS5S10K) 提供的说明书使用 SureFire 磷酸 -STAT5 (Tyr694/Tyr699) 试剂盒。按照生产者的推荐加入受体珠 (再活化缓冲液 / 活化缓冲液 / 受体珠以 40:10:1 的比率) 并在室温下轻轻摇动培养 1.5 小时。然后按照推荐 (稀释缓冲液 / 供体珠以 20:1 的比率) 加入供体珠并在室温下轻轻摇动培养 1.5 小时。在含有 AlphaScreen 设计的 Envision 仪器 (Perkin Elmer) 上读取平板。在生物检测中使用非线性回归对具有可变斜率的 S 形剂量 - 响应数据进行分析。

[0623] 表 9 提供所选本发明化合物在 pSTAT5 细胞检测中的数据。

[0624] 表 9 : 在 pSTAT5 细胞检测中测定的抑制值 (IC_{50} 以 μM 计) (活性浓度 : $A < 0.25 \mu M$; $0.25 \mu M \leq B < 1 \mu M$; $1 \mu M \leq C < 10 \mu M$; $D \geq 10 \mu M$) 。

[0625]

实施例	pSTAT5
4	B
9	B
23	B
30	B
67	B
68	B
75	B
78	A
87	A
165	A