



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110036015 B

(45) 授权公告日 2022. 07. 19

(21) 申请号 201780075174.6

(22) 申请日 2017.10.02

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110036015 A

(43) 申请公布日 2019.07.19

(30) 优先权数据  
62/405,309 2016.10.07 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.06.04(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2017/054710 2017.10.02(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/067432 EN 2018.04.12(73) 专利权人 百时美施贵宝公司  
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 S·H·什派尔盖 M·E·默茨曼

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
专利代理师 封新琴(51) Int.Cl.  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/5025 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 37/02 (2006.01)(56) 对比文件  
CN 105992768 A, 2016.10.05  
CN 101981033 A, 2011.02.23  
CN 108473500 A, 2018.08.31

审查员 孙静

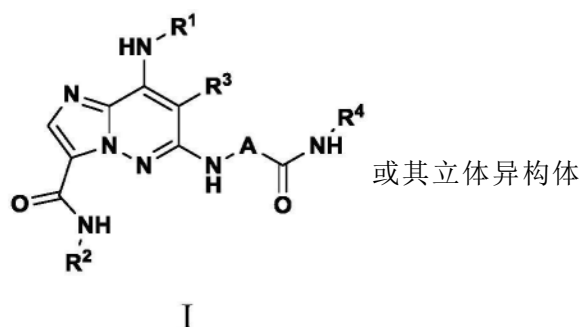
权利要求书19页 说明书86页  
序列表2页

## (54) 发明名称

可用作IL-12、IL-23和/或IFN  $\alpha$  应答的调节  
剂的咪唑并吡嗪化合物

## (57) 摘要

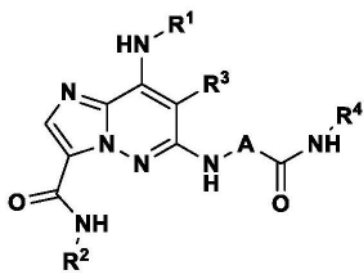
本文公开式I的化合物



或其立体异构体

或医药上可接受的盐,其可用于通过作用于Tyk-  
2以引起信号转导抑制来调节IL-12、IL-23和/或  
IFN  $\alpha$ 。

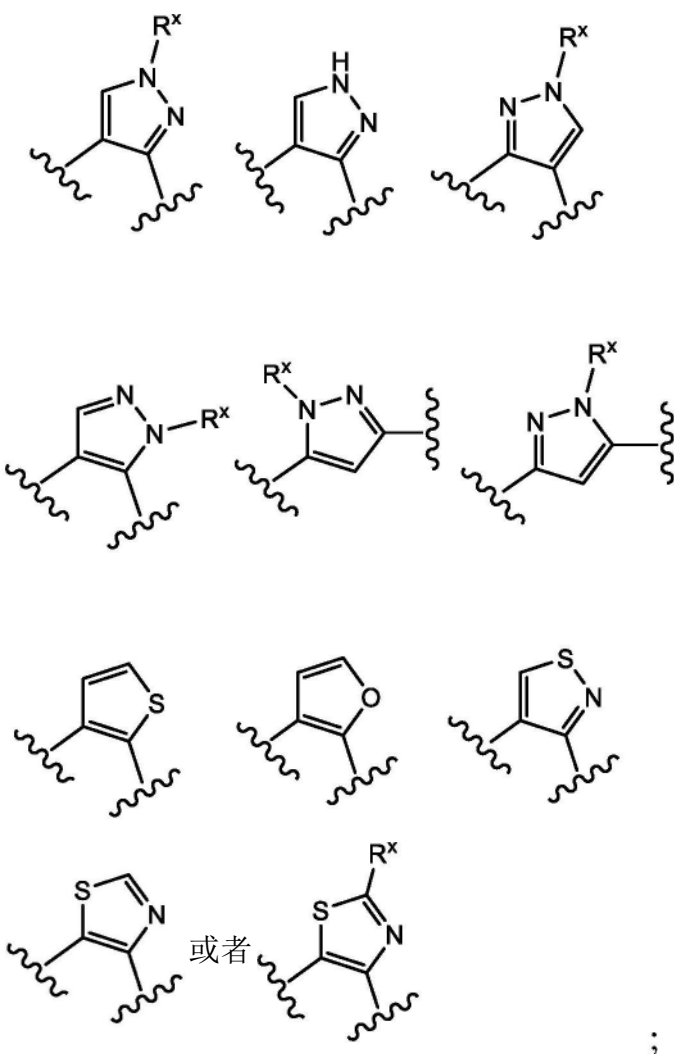
## 1. 一种式 (I) 的化合物



(I)

其中

A为



;

 $R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基; $R^1$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基; $R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基或噻唑基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-, 经0-2个 $R^{2a}$ 取代; $R^{2a}$ 是卤基; $R^3$ 是H;

$R^4$ 是 $CD_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、苯并噻唑基或苯并二氧杂环戊烯基,所述基团中的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代;

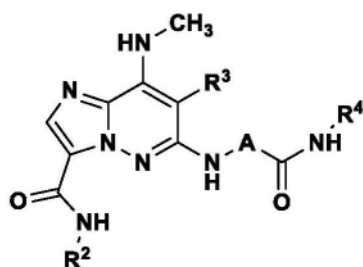
$R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基;

$R^5$ 和 $R^6$ 独立地为 $C_1-C_4$ 烷基;或

$R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成三唑基;

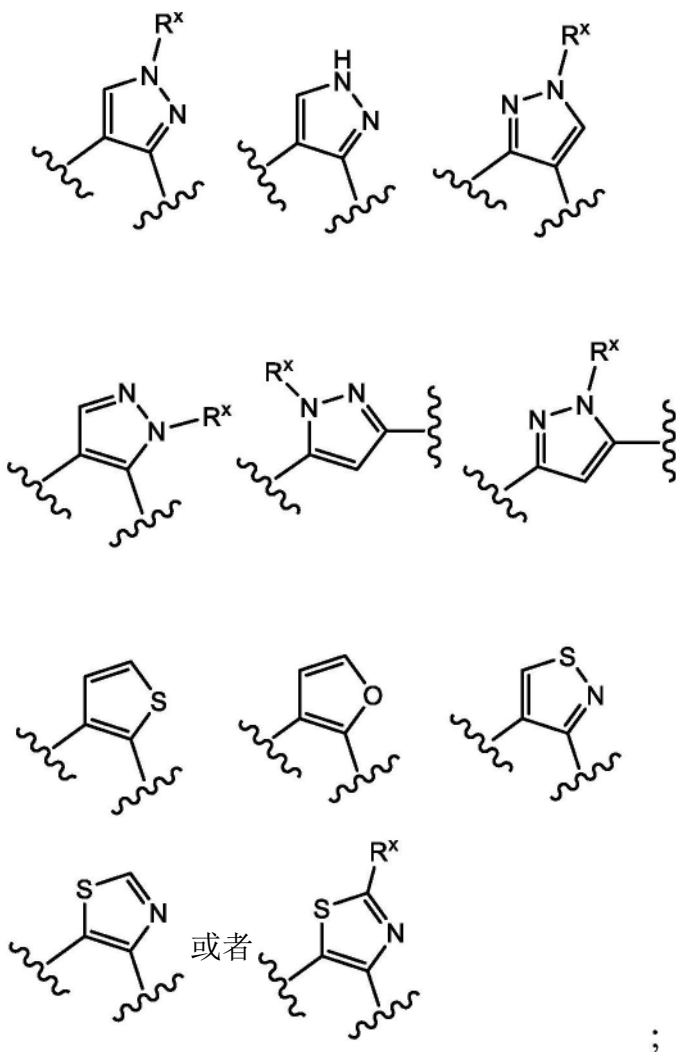
或其医药上可接受的盐。

2. 权利要求1的化合物



其中

A为



$R^x$ 是 $C_1-C_3$ 烷基;

$R^2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基或噻唑基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-,经0-2个 $R^{2a}$ 取代;

$R^{2a}$ 是卤基;

$R^3$ 是H;

$R^4$ 是 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、苯并噻唑基或苯并二氧杂环戊烯基,所述基团中的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代;

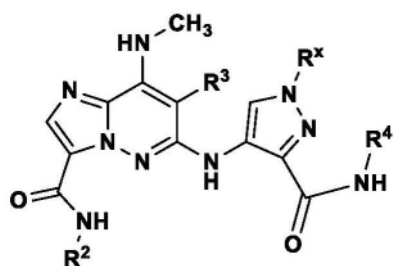
$R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基;

$R^5$ 和 $R^6$ 独立地为 $C_1$ - $C_4$ 烷基;或

$R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成三唑基;

或其医药上可接受的盐。

### 3. 权利要求2的化合物



其中

$R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

$R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基,经0-2个 $R^{2a}$ 取代;

$R^{2a}$ 是卤基;

$R^3$ 是H;

$R^4$ 是 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、苯并噻唑基或苯并二氧杂环戊烯基,所述基团中的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代;

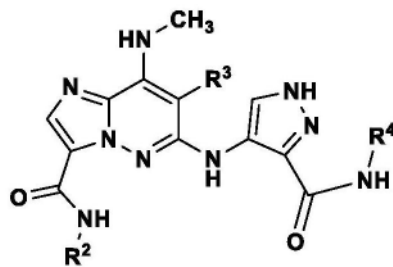
$R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基;

$R^5$ 和 $R^6$ 独立地为 $C_1$ - $C_4$ 烷基;或

$R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成三唑基;

或其医药上可接受的盐。

### 4. 权利要求2的化合物



其中

$R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基;

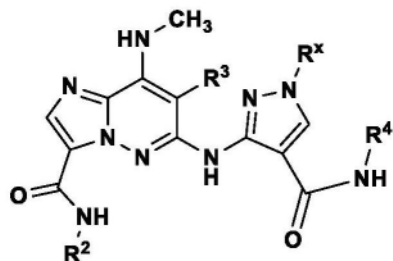
$R^3$ 是H;

$R^4$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或吡啶基,所述基团中的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代;

$R^{4a}$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基-0- $C_1$ - $C_6$ 烷基;

或其医药上可接受的盐。

5. 权利要求2的化合物



其中

$R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

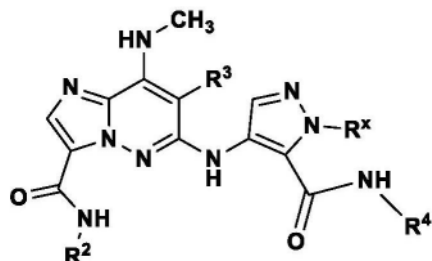
$R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基;

$R^3$ 是H;

$R^4$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或苯基;

或其医药上可接受的盐。

6. 权利要求2的化合物



其中

$R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

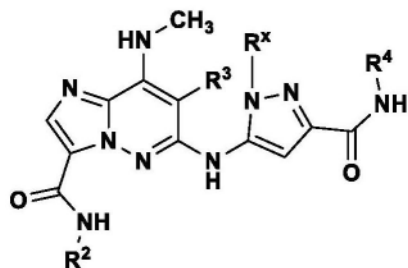
$R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基;

$R^3$ 是H;

$R^4$ 是苯基;

或其医药上可接受的盐。

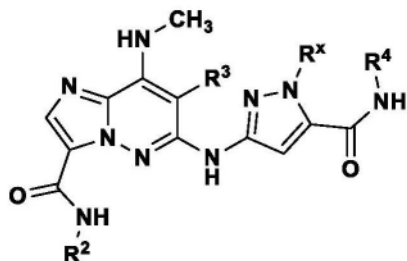
7. 权利要求2的化合物



其中

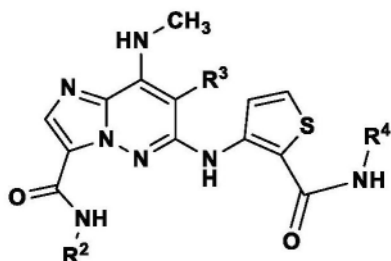
$R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

- $R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基；  
 $R^3$ 是H；  
 $R^4$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或苯基；  
或其医药上可接受的盐。  
8. 权利要求2的化合物



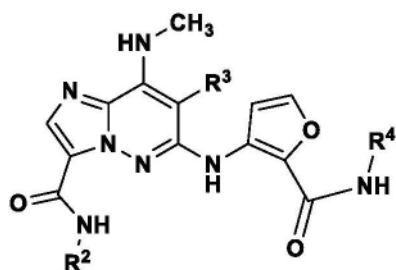
其中

- $R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基；  
 $R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基；  
 $R^3$ 是H；  
 $R^4$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或苯基；  
或其医药上可接受的盐。  
9. 权利要求2的化合物



其中

- $R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基；  
 $R^3$ 是H；  
 $R^4$ 是 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、苯基或吡啶基；  
或其医药上可接受的盐。  
10. 权利要求2的化合物

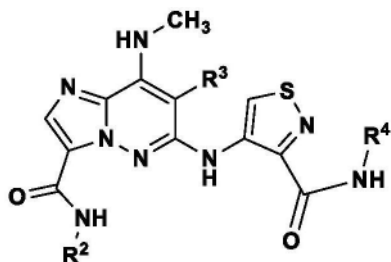


其中

- $R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基；  
 $R^3$ 是H；

$R^4$ 是 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基、苯基或吡啶基；  
或其医药上可接受的盐。

11. 权利要求2的化合物



其中

$R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基或噻唑基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-, 经0-2个 $R^{2a}$ 取代;

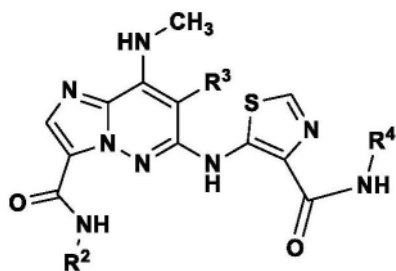
$R^{2a}$ 是卤基;

$R^3$ 是H;

$R^4$ 是 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或苯基;

或其医药上可接受的盐。

12. 权利要求2的化合物



其中

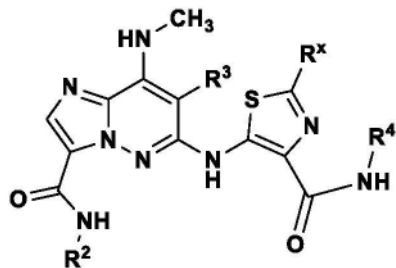
$R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基;

$R^3$ 是H;

$R^4$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、苯基或吡啶基;

或其医药上可接受的盐。

13. 权利要求2的化合物



其中

$R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

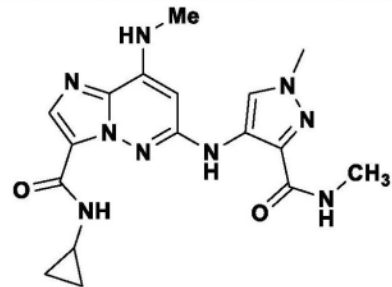
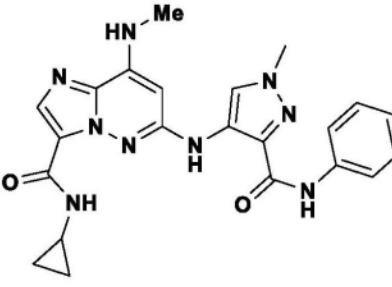
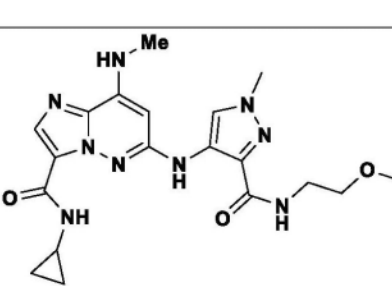
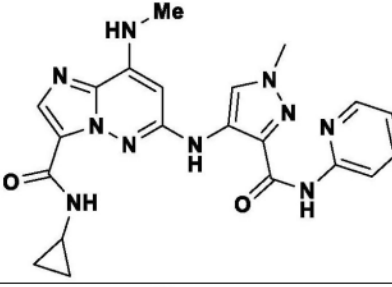
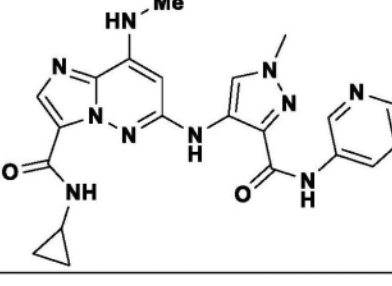
$R^2$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基;

$R^3$ 是H;

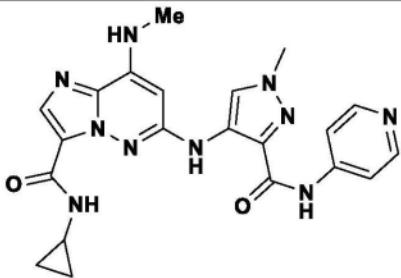
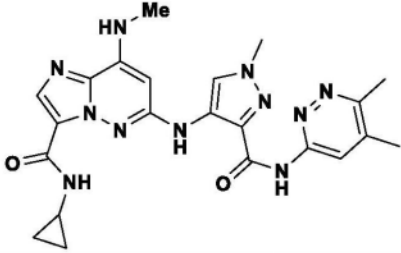
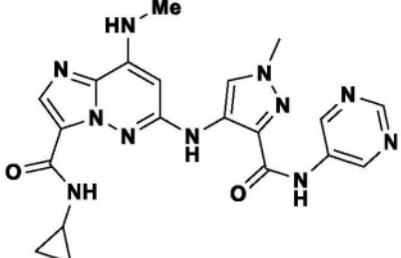
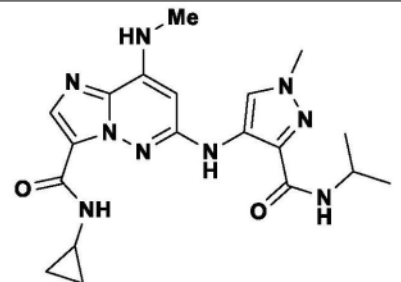
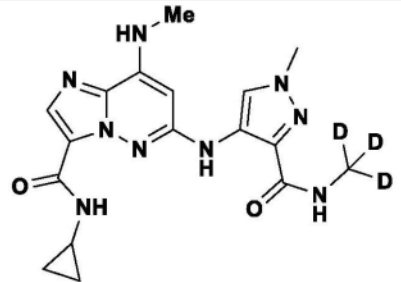
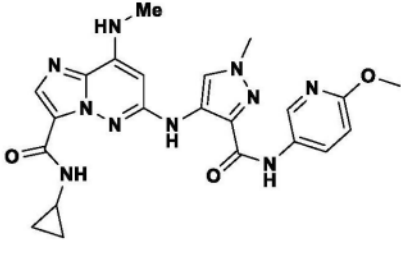
R<sup>4</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

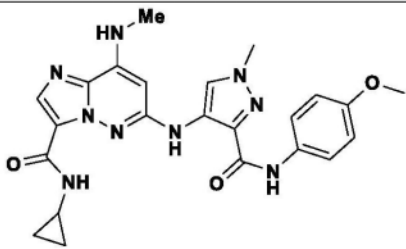
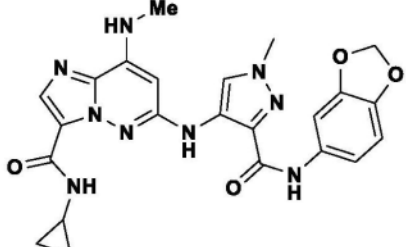
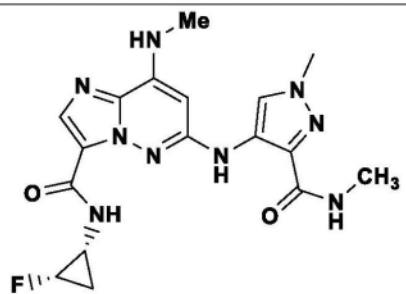
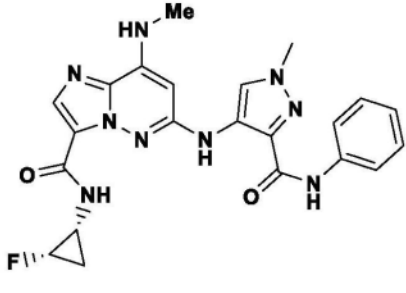
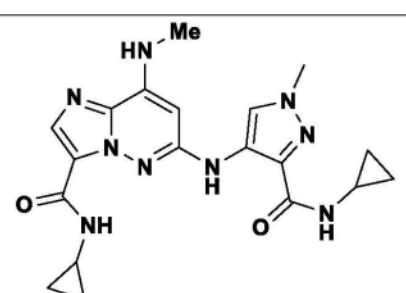
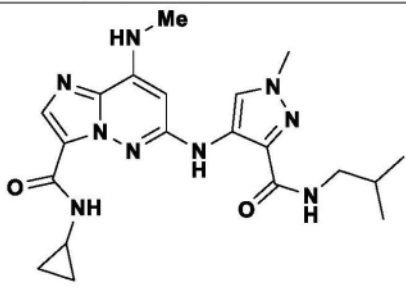
或其医药上可接受的盐。

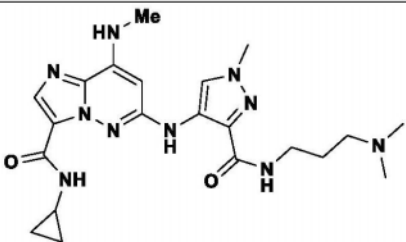
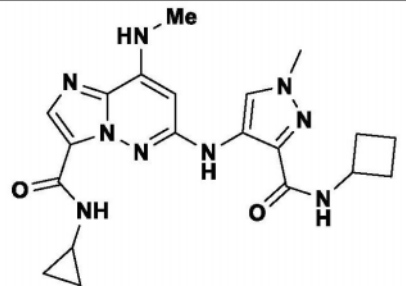
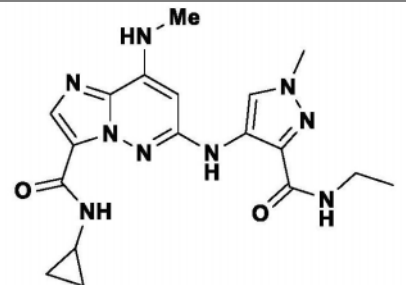
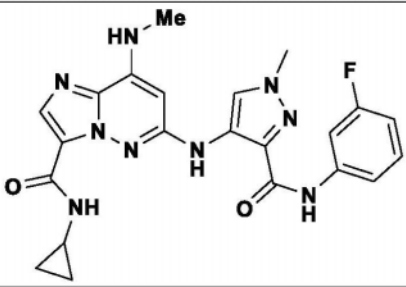
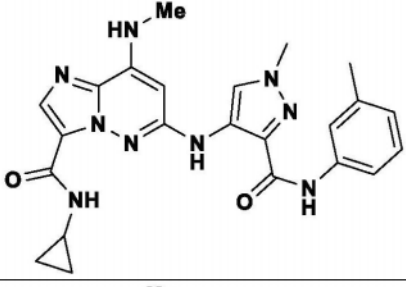
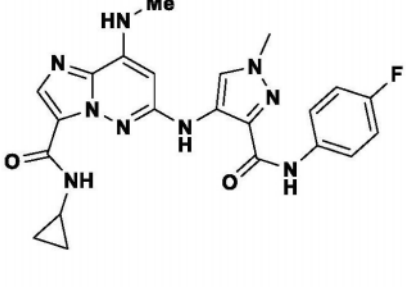
14. 一种化合物,其选自:

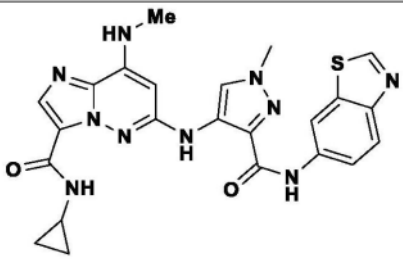
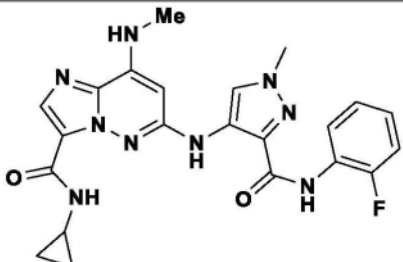
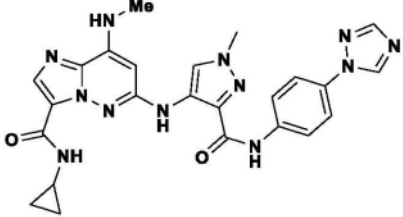
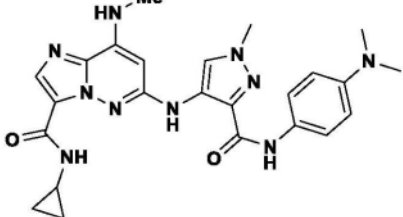
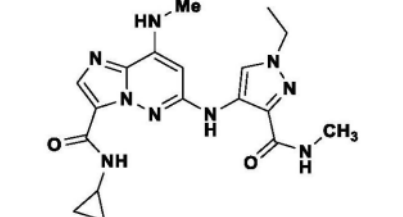
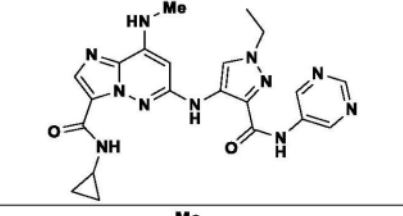
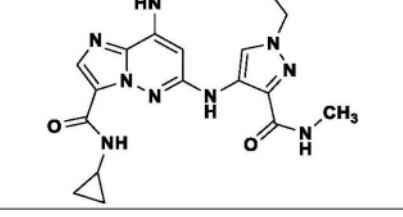
1	
2	
3	
4	
5	

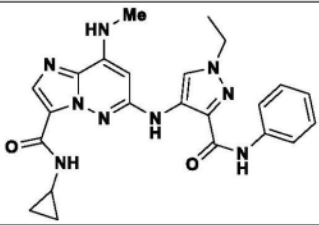
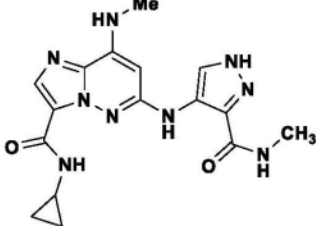
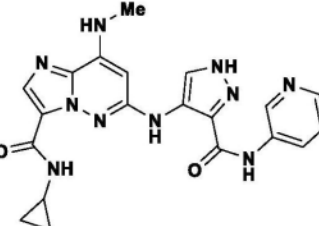
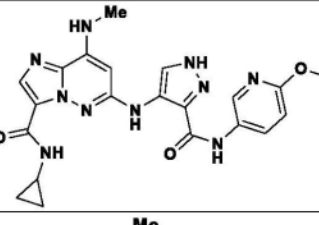
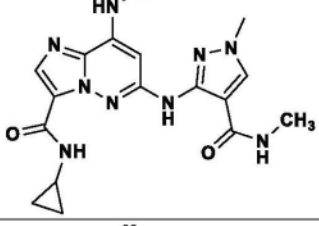
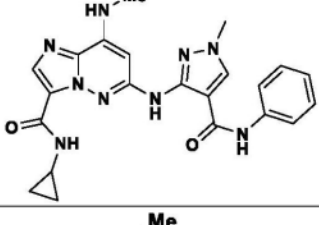
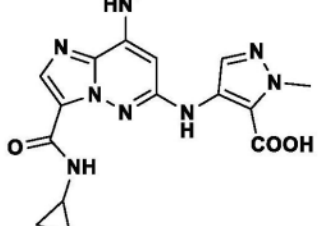


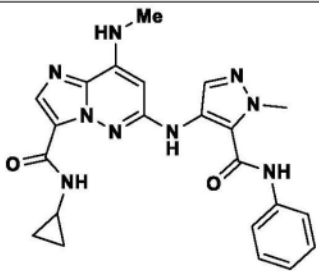
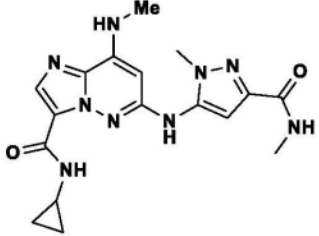
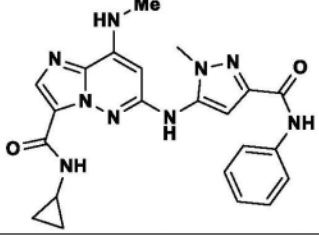
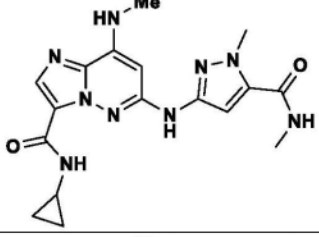
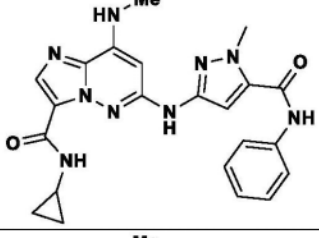
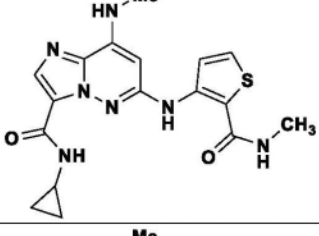
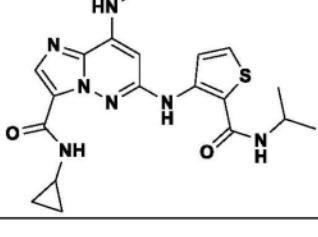
6	
7	
8	
9	
10	
11	

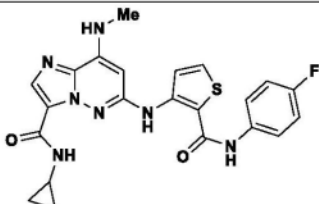
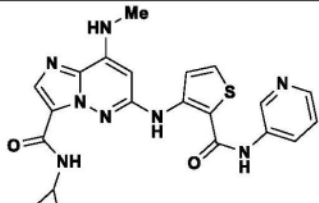
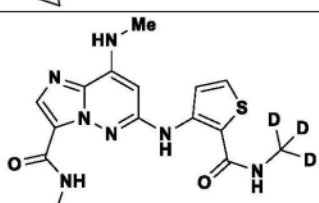
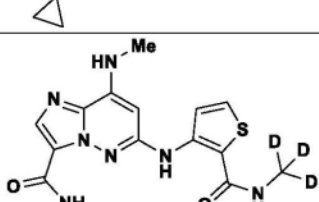
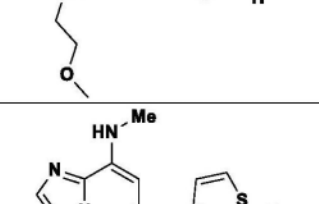
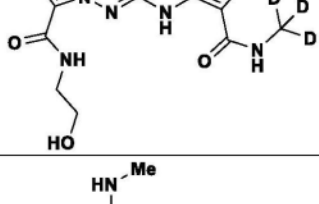
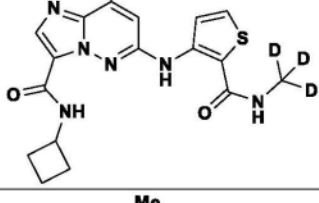
12	
13	
14	
15	
16	
17	

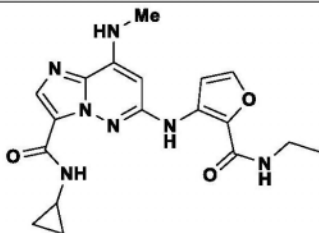
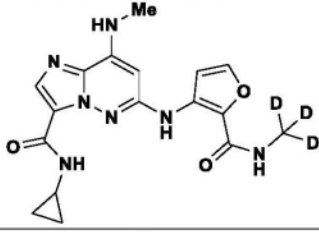
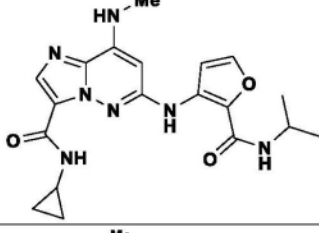
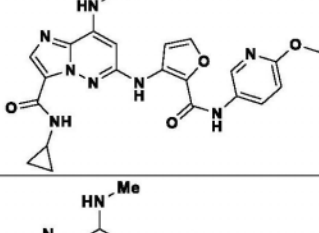
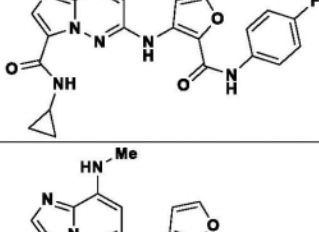
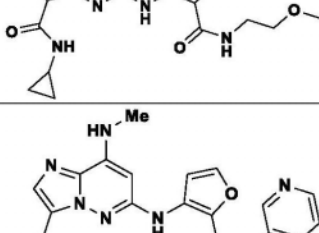
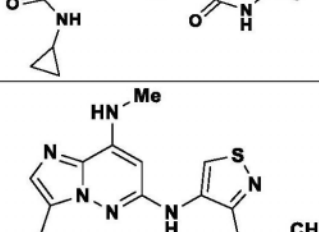
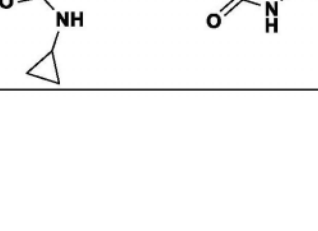
18	
19	
20	
21	
22	
23	

24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

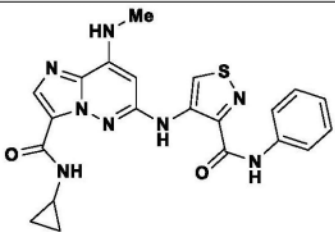
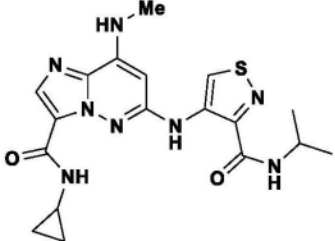
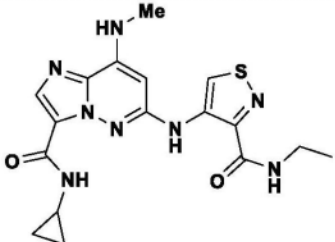
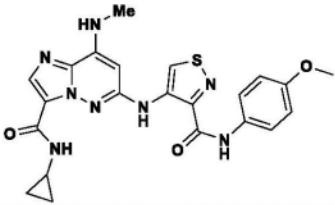
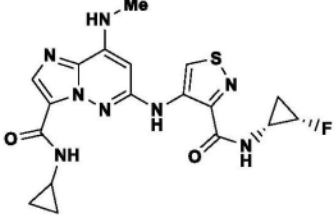
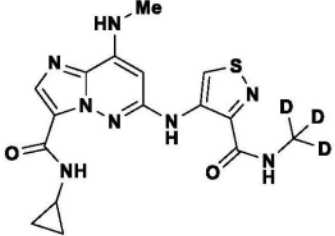
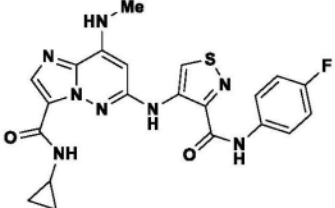
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

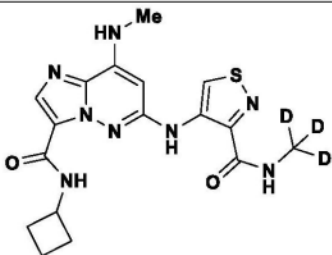
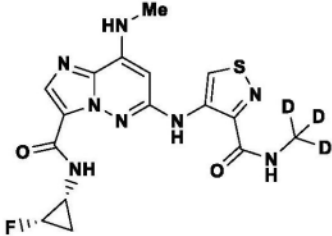
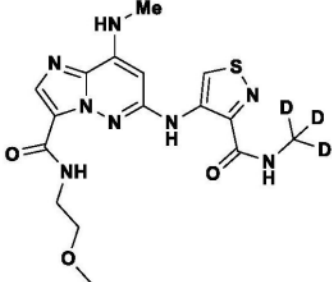
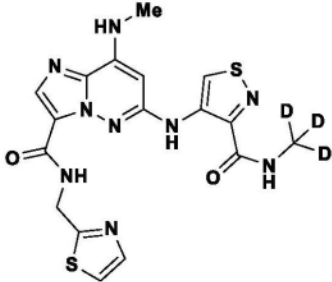
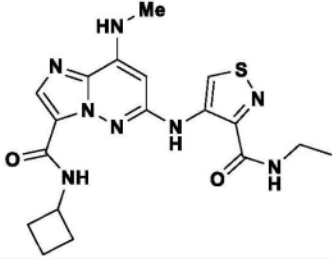
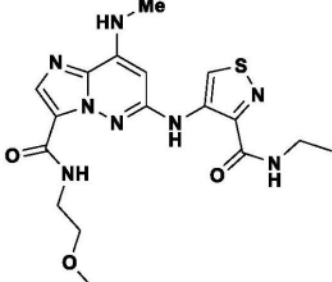
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

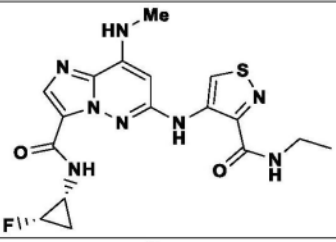
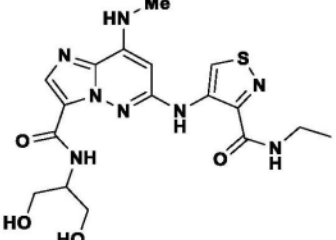
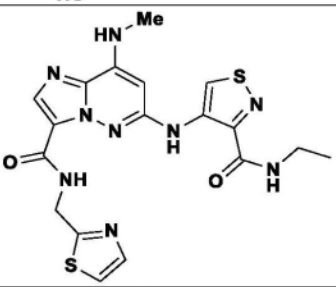
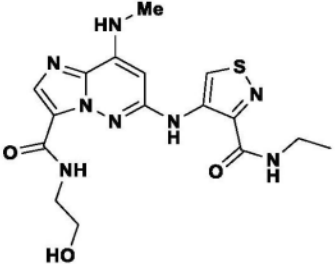
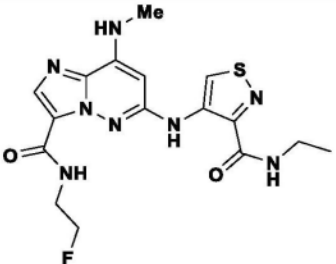
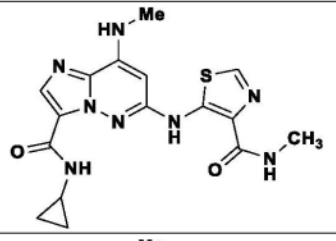
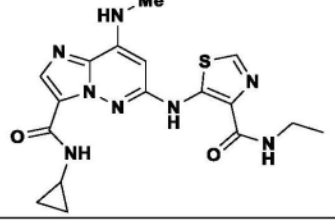
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

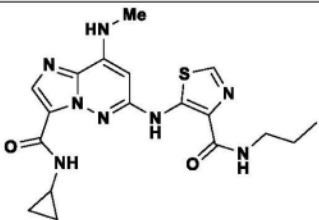
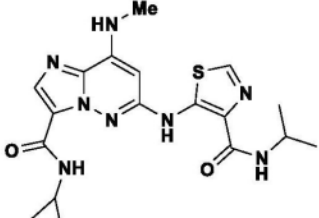
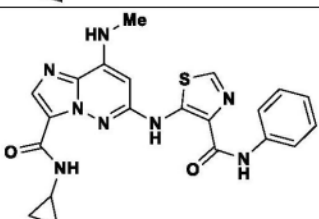
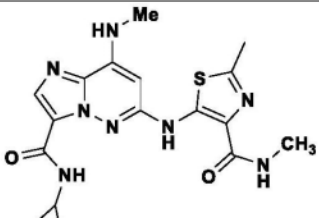
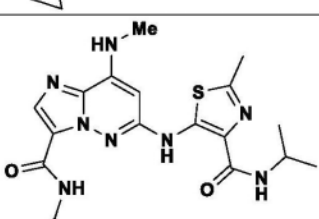
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	



60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

67	
68	
69	
70	
71	
72	

73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

80	
81	
82	
84	
85	

或其医药上可接受的盐。

15. 一种医药组合物,其包含一种或多种根据权利要求1至14中任一项的化合物或其医药上可接受的盐和医药上可接受的载剂或稀释剂。

16. 根据权利要求1至14中任一项的化合物或其医药上可接受的盐在制备用于治疗疾病的药物中的用途,其中该疾病是炎症性疾病或自身免疫疾病。

17. 权利要求16的用途,其中该炎症性疾病或自身免疫疾病是多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病、舍格伦综合征或硬皮病。

## 可用作IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 应答的调节剂的咪唑并吡嗪化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请主张2016年10月7日申请的美国临时申请案第62/405,309号的权益,该申请的披露内容是全文通过引用并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及可用于通过作用于Tyk-2以引起信号转导抑制来调节IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 的化合物。本文中提供咪唑并吡嗪化合物、包含所述化合物的组合物和其使用方法。本发明进一步涉及含有至少一种根据本发明的化合物的医药组合物,其可用于治疗哺乳动物中与IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 的调节相关的病症。

### 背景技术

[0004] 共享共有的p40亚基的异二聚细胞因子白介素IL-12和IL-23是由激活的抗原呈递细胞产生,并且在Th1和Th17细胞的分化和增殖中至关重要,Th1和Th17细胞是两种在自身免疫中具有关键作用的效应T细胞谱系。IL-23由p40亚基以及独特的p19亚基构成。IL-23通过由IL-23R和IL-12RB1构成的异二聚受体发挥作用,为Th17细胞存活和扩增所必需,所述Th17细胞产生促炎性细胞因子,例如IL-17A、IL-17F、IL-6和TNF- $\alpha$  (McGeachy, M.J. 等人, “The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies”, Semin.Immunol., 19:372-376 (2007))。这些细胞因子在介导多种自身免疫疾病的病理生物学中至关重要,所述自身免疫疾病包括类风湿性关节炎、多发性硬化症、炎性肠病和狼疮。IL-12除了与IL-23共有的p40亚基以外,还含有p35亚基,并且通过由IL-12RB1和IL-12RB2构成的异二聚受体发挥作用。IL-12为Th1细胞发育和IFN $\gamma$ 分泌所必需,IFN $\gamma$ 是通过刺激MHC表达、B细胞至IgG子类的类别转换和巨噬细胞的激活在免疫力中具有关键作用的细胞因子(Gracie, J.A. 等人, “Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass”, Eur.J.Immunol., 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. 等人, “interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions”, J.Leukoc.Biol., 75(2):163-189 (2004))。

[0005] 含有p40的细胞因子在自身免疫中的重要性尤其通过以下发现得以证实:缺乏p40、p19或IL-23R的小鼠在多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病、狼疮和银屑病的模型中免于发生疾病(Kyttaris, V.C. 等人, “Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice”, J.Immunol., 184:4605-4609 (2010); Hong, K. 等人, “IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder”, J.Immunol., 162:7480-7491 (1999); Hue, S. 等人, “Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation”, J.Exp.Med., 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. 等人, “Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the

critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain”,*Nature*,421:744-748 (2003);Murphy,C.A.等人,“Divergent pro-and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation”,*J.Exp.Med.*,198:1951-1957 (2003))。

[0006] 在人类疾病中,已在银屑病病灶中测量到p40和p19的高表达,并且已在来自MS患者的脑中和患有活动性克罗恩病的患者的肠粘膜中的活动性病灶中鉴别到Th17细胞(Lee,E.等人,“Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris”,*J.Exp.Med.*,199:125-130 (2004);Tzartos,J.S.等人,“Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis”,*Am.J.Pathol.*,172:146-155 (2008))。还显示活动性SLE患者中p19、p40和p35的mRNA水平显著高于非活动性SLE患者中的所述mRNA水平(Huang,X.等人,“Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients”,*Mod.Rheumatol.*,17:220-223 (2007));并且来自狼疮患者的T细胞具有主要Th1表型(Tucci,M.等人,“Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis”,*Clin.Exp.Immunol.*,154:247-254 (2008))。

[0007] 此外,全基因组关联研究已鉴别多个与慢性炎症和自身免疫疾病相关的基因座,其编码在IL-23和IL-12途径中发挥作用的因子。这些基因包括IL23A、IL12A、IL12B、IL12RB1、IL12RB2、IL23R、JAK2、TYK2、STAT3和STAT4(Lees,C.W.等人,“New IBD genetics: common pathways with other diseases”,*Gut*,60:1739-1753 (2011);Tao,J.H.等人,“Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases”,*Mol.Biol.Rep.*,38:4663-4672 (2011);Cho,J.H.等人,“Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease”,*Gastroenterology*,140:1704-1712 (2011))。

[0008] 实际上,已显示抑制IL-12和IL-23二者的抗p40治疗以及IL-23特异性抗p19疗法在包括银屑病、克罗恩病和银屑病关节炎的疾病中的自身免疫的治疗中有效(Leonardi,C.L.等人,“PHOENIX 1 study investigators.Efficacy and safety of ustekinumab,a human interleukin-12/23 monoclonal antibody,in patients with psoriasis:76-week results from a randomized,double-blind,placebo-controlled trial (PHOENIX 1)”,*Lancet*,371:1665-1674 (2008);Sandborn,W.J.等人,“Ustekinumab Crohn’s Disease Study Group.A randomized trial of Ustekinumab,a human interleukin-12/23 monoclonal antibody,in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease”,*Gastroenterology*,135:1130-1141 (2008);Gottlieb,A.等人,“Ustekinumab,a human interleukin 12/23 monoclonal antibody,for psoriatic arthritis:randomized,double-blind,placebo-controlled,crossover trial”,*Lancet*,373:633-640 (2009))。因此,可预期抑制IL-12和IL-23的作用的药剂在人类自身免疫障碍中具有治疗性益处。

[0009] I类组的干扰素 (IFN) (包括IFN $\alpha$ 成员以及IFN $\beta$ 、IFN $\epsilon$ 、IFN $\kappa$ 和IFN $\omega$ )通过异二聚体IFN $\alpha$ / $\beta$ 受体 (IFNAR) 发挥作用。I类IFN在先天和适应性免疫系统二者中都具有多种效应,包

括细胞和体液免疫应答二者的激活以及增强自身抗原的表达和释放(Hall,J.C.等人,“Type I interferons:crucial participants in disease amplification in autoimmunity”,*Nat.Rev.Rheumatol.*,6:40-49(2010))。

[0010] 在患有系统性红斑狼疮(SLE,一种可能致命的自身免疫疾病)的患者中,已在大多数患者中显示增加的干扰素(IFN)- $\alpha$ (I类干扰素)血清水平或在外周血单核细胞中和在受影响器官中增加的I类IFN调节基因(所谓的IFN $\alpha$ 印记)的表达(Bennett,L.等人,“Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood”,*J.Exp.Med.*,197:711-723(2003);Peterson,K.S.等人,“Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli”,*J.Clin.Invest.*,113:1722-1733(2004)),并且若干项研究已显示,血清IFN $\alpha$ 水平与疾病活动度和严重程度二者相关联(Bengtsson,A.A.等人,“Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies”,*Lupus*,9:664-671(2000))。IFN $\alpha$ 在狼疮的病理生物学中的直接作用是通过以下观察结果得以证实:将IFN $\alpha$ 给予患有恶性或病毒性疾病的患者可诱导狼疮样综合征。此外,狼疮易感小鼠中IFNAR的缺失提供针对自身免疫、疾病严重程度和死亡率的高度保护(Santiago-Raber,M.L.等人,“Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice”,*J.Exp.Med.*,197:777-788(2003)),并且全基因组关联研究已鉴别与狼疮相关的基因座,其编码在I类干扰素途径中发挥作用的因子,包括IRF5、IKBKE、TYK2和STAT4(Deng,Y.等人,“Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era”,*Nat.Rev.Rheumatol.*,6:683-692(2010);Sandling,J.K.等人,“A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE”,*Eur.J.Hum.Genet.*,19:479-484(2011))。除了狼疮以外,存在以下证据:I类干扰素介导的途径的异常激活在其他自身免疫疾病(例如舍格伦综合症和硬皮病)的病理生物学中具有重要作用(Båve,U.等人,“Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome:a possible etiopathogenic mechanism”,*Arthritis Rheum.*,52:1185-1195(2005);Kim,D.等人,“Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I:association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis”,*Arthritis Rheum.*,58:2163-2173(2008))。因此,可预期抑制I类干扰素应答的的作用的药剂在人类自身免疫障碍中具有治疗性益处。

[0011] 酪氨酸激酶2(Tyk2)是非受体酪氨酸激酶的Janus激酶(JAK)家族的成员,并且已显示在小鼠(Ishizaki,M.等人,“Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In Vivo”*J.Immunol.*,187:181-189(2011);Prchal-Murphy,M.等人,“TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo”*PLoS One*,7:e39141(2012))和人类(Minegishi,Y.等人,“Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity”*Immunity*,25:745-755

(2006))中,在调节IL-12、IL-23和I类干扰素的受体下游的信号转导级联中具有关键作用。Tyk2介导转录因子的STAT家族成员的受体诱导的磷酸化,这是引起STAT蛋白二聚化和STAT依赖性促炎性基因转录的必要信号。Tyk2缺陷型小鼠抵抗结肠炎、银屑病和多发性硬化症的实验模型,这证实Tyk2介导的信号传导在自身免疫和相关障碍中的重要性(Ishizaki,M.等人,“Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In Vivo”J.Immunol.,187:181-189(2011);Oyamada,A.等人,“Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis”J.Immunol.183:7539-7546(2009))。

[0012] 在人类中,表达Tyk2的无活性变体的个体免于发生多发性硬化症和可能的其他自身免疫障碍(Couturier,N.等人,“Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility”Brain 134:693-703(2011))。全基因组关联研究已显示Tyk2的其他变体与自身免疫障碍相关,所述自身免疫障碍例如克罗恩病、银屑病、系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎,进一步证实Tyk2在自身免疫中的重要性(Ellinghaus,D.等人,“Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci”Am.J.Hum.Genet.90:636-647(2012);Graham,D.等人“Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene,TYK2 in UK SLE families”Rheumatology(Oxford)46:927-930(2007);Eyre,S.等人“High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis”Nat.Genet.44:1336-1340(2012))。

[0013] 鉴于可能受益涉及细胞因子和/或干扰素的调节的治疗的病症,能调节细胞因子和/或干扰素(例如IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ )的新化合物,和使用这些化合物的方法可为众多种有需要的患者提供重大治疗益处。

## 发明内容

[0014] 本发明涉及式I的化合物,见下文,其可通过抑制Tyk2介导的信号转导用作IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 的调节剂。

[0015] 本发明还提供制备本发明化合物的工艺和中间体。

[0016] 本发明还提供医药组合物,其包含医药上可接受的载剂和至少一种本发明化合物。

[0017] 本发明还提供通过抑制Tyk-2介导的信号转导调节IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 的方法,该方法包括向需要所述治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0018] 本发明还提供治疗增殖、代谢、过敏、自身免疫和炎症性疾病的方法,该方法包括向需要所述治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0019] 优选实施方案是治疗炎症性和自身免疫疾病或疾病的方法。出于本发明的目的,炎症性和自身免疫疾病或障碍包括具有炎症性或自身免疫组分的任何疾病。

[0020] 优选实施方案是治疗炎症性和自身免疫疾病或疾病的方法,其中该疾病为多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病、舍



格伦综合征或硬皮病。

[0021] 一个替代性优选实施方案是治疗代谢性疾病(包括2型糖尿病和动脉粥样硬化)的方法。

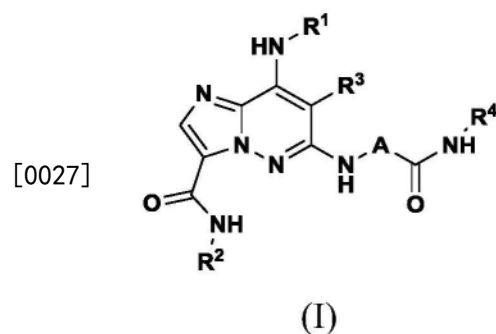
[0022] 本发明还提供本发明化合物用于制造用于治疗癌症的药物的用途。

[0023] 本发明还提供用于治疗的本发明化合物。

[0024] 随着本公开文本的继续,本发明的这些和其他特征将以扩展的形式阐述。

[0025] 本发明的实施方案的详细描述

[0026] 在本发明的第一方面中,提供式(I)的化合物



[0028] 其中

[0029] A是经0-2个R<sup>x</sup>取代的含有1-2个独立地选自-N-、-O-或-S-的杂原子的5元杂芳基;

[0030] R<sup>x</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0031] R<sup>1</sup>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羟基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0032] R<sup>2</sup>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羟基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-,经0-2个R<sup>2a</sup>取代;

[0033] R<sup>2a</sup>是卤基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0034] R<sup>3</sup>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羟基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0035] R<sup>4</sup>是H、CD<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基,每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个R<sup>4a</sup>取代;

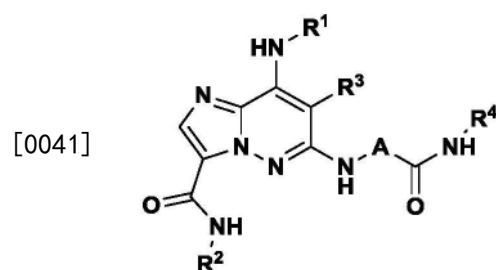
[0036] R<sup>4a</sup>是H、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羟基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0037] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;或

[0038] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环;

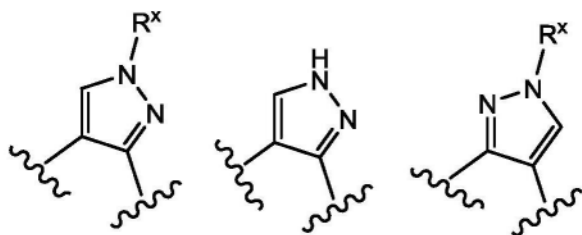
[0039] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0040] 在第二实施方案中,提供下式的化合物

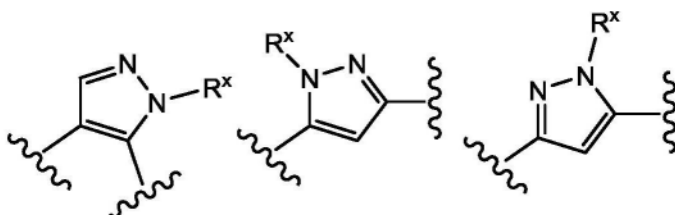


[0042] 其中

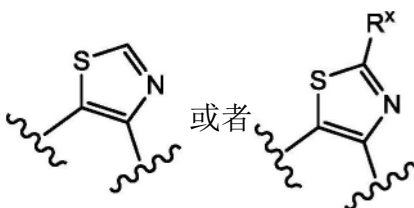
[0043] A为



[0044]



[0045]



;

[0046]  $R^x$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基；

[0047]  $R^1$ 是H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基；

[0048]  $R^2$ 是H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基 $C_1-C_6$ 烷基-、二( $C_1-C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1-C_6$ 烷基-，经0-2个 $R^{2a}$ 取代；

[0049]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1-C_6$ 烷基；

[0050]  $R^3$ 是H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基；

[0051]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基，每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代；

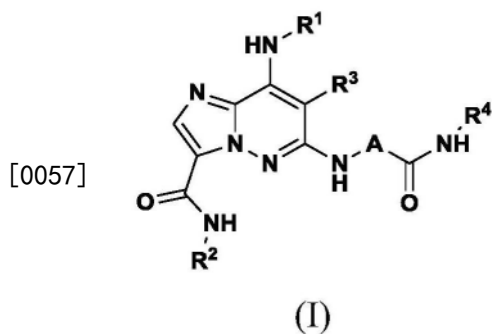
[0052]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基；

[0053]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基；或

[0054]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1-C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基；

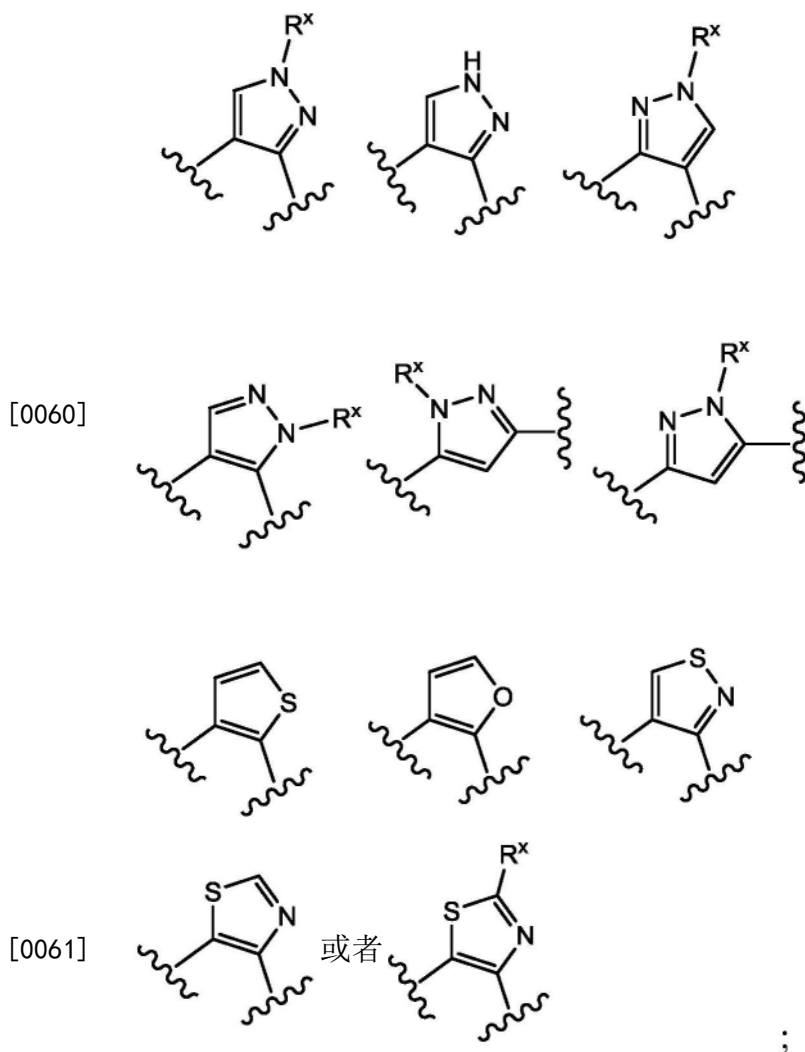
[0055] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0056] 在第三实施方案中,提供下式的化合物



[0058] 其中

[0059] A为



[0062]  $R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

[0063]  $R^1$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0064]  $R^2$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-、二( $C_1$ - $C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-,经0-2个 $R^{2a}$ 取代;

[0065]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0066]  $R^3$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0067]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基、3至10元单环或二环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基,每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代;

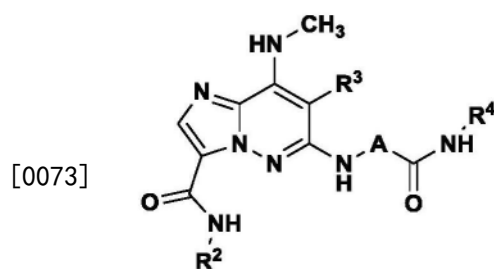
[0068]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基;

[0069]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基;或

[0070]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1-C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环;

[0071] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

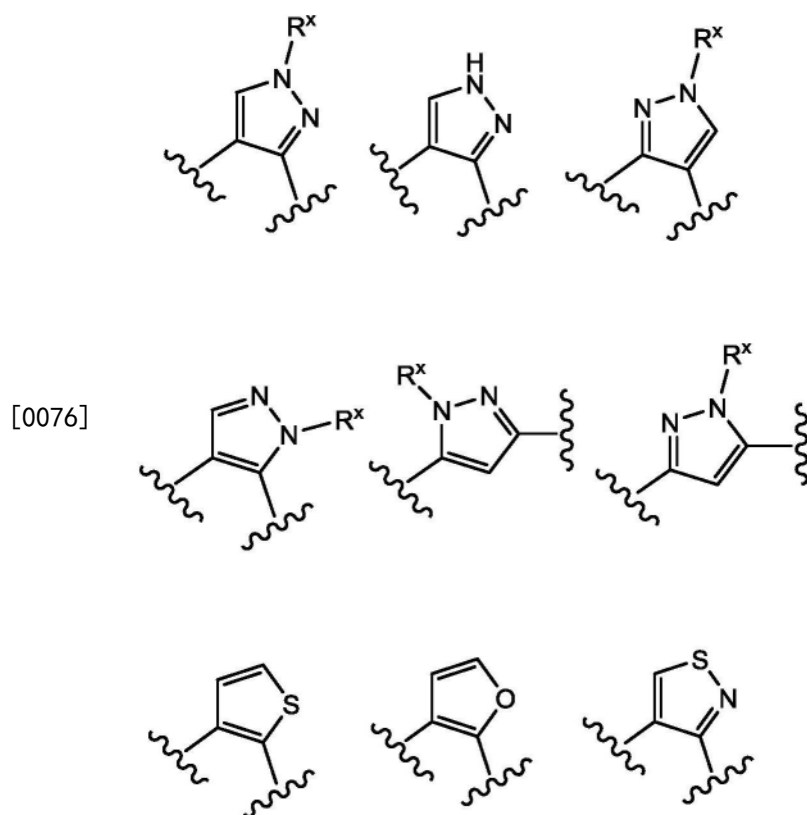
[0072] 在第四实施方案中,提供式II的化合物,

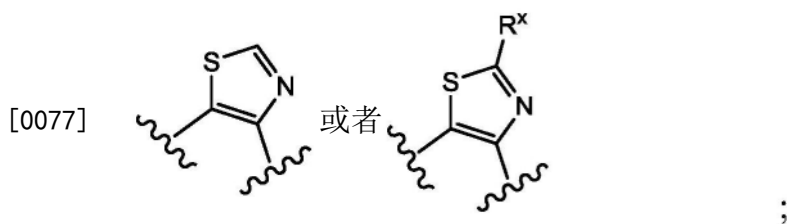


(II)

[0074] 其中

[0075] A为





[0078]  $R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基；

[0079]  $R^2$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-、二( $C_1$ - $C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-，经0-2个 $R^{2a}$ 取代；

[0080]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0081]  $R^3$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0082]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基，每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代；

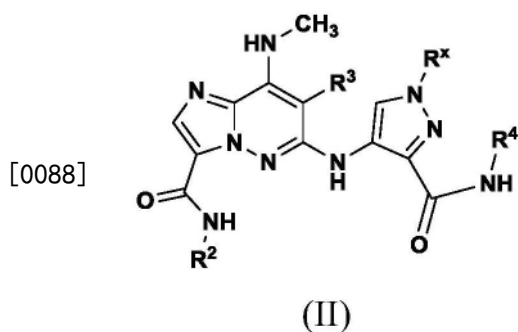
[0083]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0084]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；或

[0085]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环；

[0086] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0087] 在第五实施方案中，提供式II的化合物



[0089] 其中

[0090]  $R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基；

[0091]  $R^2$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-、二( $C_1$ - $C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-，经0-2个 $R^{2a}$ 取代；

[0092]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0093]  $R^3$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0094]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基，每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代；

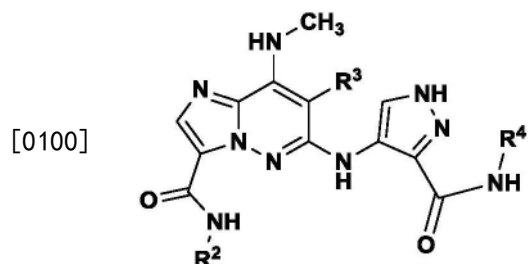
[0095]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0096]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；或

[0097]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环；

[0098] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0099] 在另一实施方案中，提供下式的化合物，



[0101] 其中

[0102]  $R^2$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-、二( $C_1$ - $C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-，经0-2个 $R^{2a}$ 取代；

[0103]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0104]  $R^3$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0105]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基，每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代；

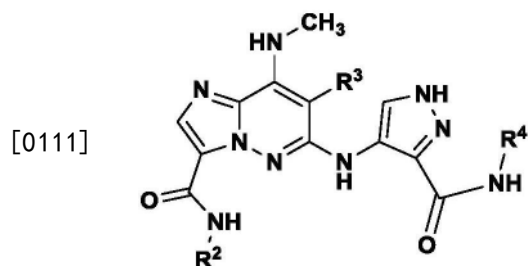
[0106]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0107]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；或

[0108]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环；

[0109] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0110] 在另一优选实施方案中，提供下式的化合物，



[0112] 其中

[0113]  $R^2$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-、二( $C_1$ - $C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-，经0-2个 $R^{2a}$ 取代；

[0114]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0115]  $R^3$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0116]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基，每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$

取代;

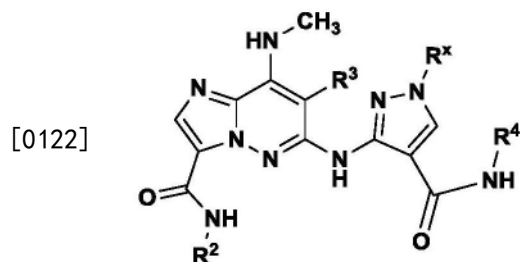
[0117]  $R^{4a}$  是 H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基或烷氧基  $C_1-C_6$  烷基;

[0118]  $R^5$  和  $R^6$  独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基;或

[0119]  $R^5$  和  $R^6$  与其所附接的氮原子一起形成经 0-2 个选自 H、 $C_1-C_4$  烷基和 OH 的取代基取代的 3-10 元杂环基环;

[0120] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0121] 在另一优选实施方案中,提供下式的化合物,



[0123] 其中

[0124]  $R^x$  是  $C_1-C_3$  烷基;

[0125]  $R^2$  是 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基、烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基-、二 ( $C_1-C_4$ ) 烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基  $C_1-C_6$  烷基-, 经 0-2 个  $R^{2a}$  取代;

[0126]  $R^{2a}$  是卤基或  $C_1-C_6$  烷基;

[0127]  $R^3$  是 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基或烷氧基  $C_1-C_6$  烷基;

[0128]  $R^4$  是 H、 $CD_3$ 、 $C_1-C_6$  烷基、烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、3 至 10 元单环或二环环烷基、4 至 10 元单环或二环芳基、4 至 10 元单环或二环杂环基或经取代的 4 至 10 元单环或二环杂芳基, 每一杂环基或杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 所述基团中除了 H 以外的任一基团经 0-2 个  $R^{4a}$  取代;

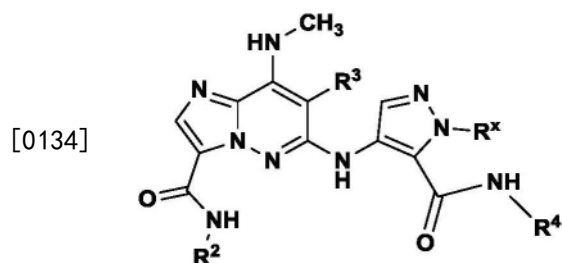
[0129]  $R^{4a}$  是 H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基或烷氧基  $C_1-C_6$  烷基;

[0130]  $R^5$  和  $R^6$  独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基;或

[0131]  $R^5$  和  $R^6$  与其所附接的氮原子一起形成经 0-2 个选自 H、 $C_1-C_4$  烷基和 OH 的取代基取代的 3-10 元杂环基环;

[0132] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0133] 在另一优选实施方案中,提供下式的化合物,



[0135] 其中

[0136]  $R^x$  是  $C_1-C_3$  烷基;

[0137]  $R^2$  是 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基、烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基-、二 ( $C_1-C_4$ ) 烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基  $C_1-C_6$  烷基-, 经 0-2 个  $R^{2a}$  取代;

[0138]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1-C_6$ 烷基；

[0139]  $R^3$ 是H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基；

[0140]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基，每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代；

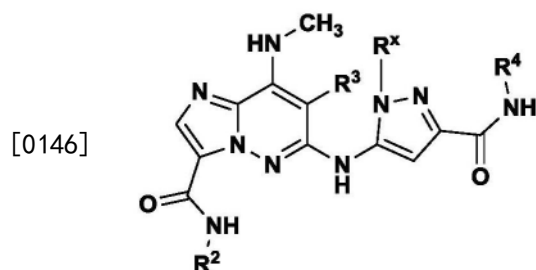
[0141]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基；

[0142]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基；或

[0143]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1-C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环；

[0144] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0145] 在另一优选实施方案中，提供下式的化合物，



[0147] 其中

[0148]  $R^x$ 是 $C_1-C_3$ 烷基；

[0149]  $R^2$ 是H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基 $C_1-C_6$ 烷基-、二( $C_1-C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1-C_6$ 烷基-，经0-2个 $R^{2a}$ 取代；

[0150]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1-C_6$ 烷基；

[0151]  $R^3$ 是H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基；

[0152]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基，每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代；

[0153]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基；

[0154]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基；或

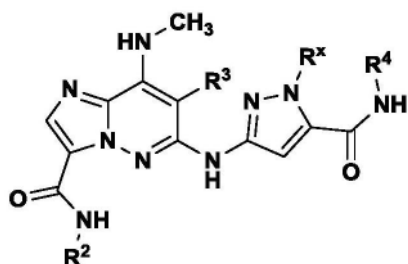
[0155]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1-C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环；

[0156] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0157] 在另一优选实施方案中，提供下式的化合物，



[0158]



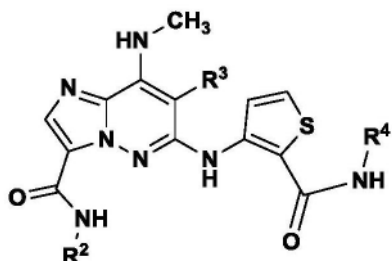
[0159] 其中

[0160]  $R^x$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基；[0161]  $R^2$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-、二( $C_1$ - $C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-，经0-2个 $R^{2a}$ 取代；[0162]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；[0163]  $R^3$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；[0164]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基，每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代；[0165]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；[0166]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；或[0167]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环；

[0168] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0169] 在另一优选实施方案中，提供下式的化合物，

[0170]



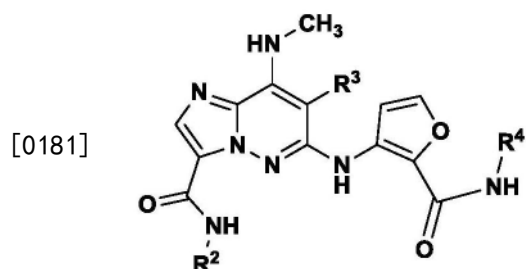
[0171] 其中

[0172]  $R^2$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-、二( $C_1$ - $C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-，经0-2个 $R^{2a}$ 取代；[0173]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；[0174]  $R^3$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；[0175]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基，每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代；[0176]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；[0177]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；或

[0178]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环；

[0179] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0180] 在另一优选实施方案中,提供下式的化合物,



[0182] 其中

[0183]  $R^2$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-、二( $C_1$ - $C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-,经0-2个 $R^{2a}$ 取代；

[0184]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0185]  $R^3$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0186]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基,每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代；

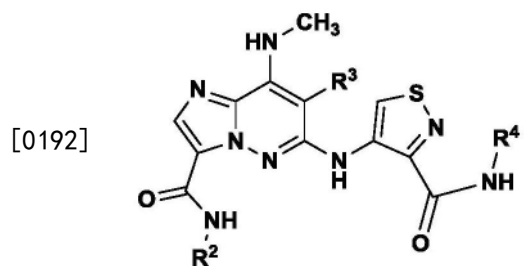
[0187]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0188]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；或

[0189]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环；

[0190] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0191] 在另一优选实施方案中,提供下式的化合物,



[0193] 其中

[0194]  $R^2$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-、二( $C_1$ - $C_4$ )烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基 $C_1$ - $C_6$ 烷基-,经0-2个 $R^{2a}$ 取代；

[0195]  $R^{2a}$ 是卤基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0196]  $R^3$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、羟基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

[0197]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基,每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子,所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$

取代;

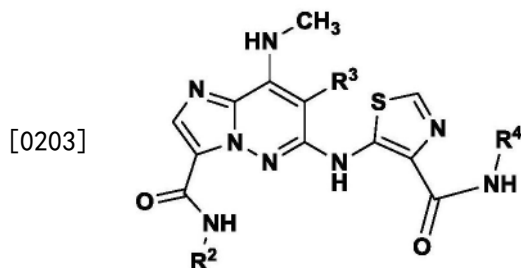
[0198]  $R^{4a}$  是 H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基或烷氧基  $C_1-C_6$  烷基;

[0199]  $R^5$  和  $R^6$  独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基; 或

[0200]  $R^5$  和  $R^6$  与其所附接的氮原子一起形成经 0-2 个选自 H、 $C_1-C_4$  烷基和 OH 的取代基取代的 3-10 元杂环基环;

[0201] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0202] 在另一优选实施方案中, 提供下式的化合物,



[0204] 其中

[0205]  $R^2$  是 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基、烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基-、二 ( $C_1-C_4$ ) 烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基  $C_1-C_6$  烷基-, 经 0-2 个  $R^{2a}$  取代;

[0206]  $R^{2a}$  是卤基或  $C_1-C_6$  烷基;

[0207]  $R^3$  是 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基或烷氧基  $C_1-C_6$  烷基;

[0208]  $R^4$  是 H、 $CD_3$ 、 $C_1-C_6$  烷基、烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、3 至 10 元单环或二环环烷基、4 至 10 元单环或二环芳基、4 至 10 元单环或二环杂环基或经取代的 4 至 10 元单环或二环杂芳基, 每一杂环基或杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 所述基团中除了 H 以外的任一基团经 0-2 个  $R^{4a}$  取代;

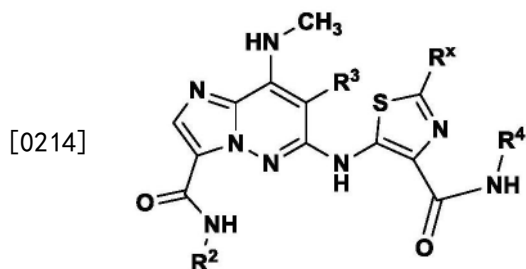
[0209]  $R^{4a}$  是 H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基或烷氧基  $C_1-C_6$  烷基;

[0210]  $R^5$  和  $R^6$  独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基; 或

[0211]  $R^5$  和  $R^6$  与其所附接的氮原子一起形成经 0-2 个选自 H、 $C_1-C_4$  烷基和 OH 的取代基取代的 3-10 元杂环基环;

[0212] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0213] 在另一优选实施方案中, 提供下式的化合物,



[0215] 其中

[0216]  $R^x$  是  $C_1-C_3$  烷基;

[0217]  $R^2$  是 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基、烷氧基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基-、二 ( $C_1-C_4$ ) 烷基氨基烷基-、芳基、杂芳基或杂环基  $C_1-C_6$  烷基-, 经 0-2 个  $R^{2a}$  取代;

[0218]  $R^{2a}$  是卤基或  $C_1-C_6$  烷基;

[0219]  $R^3$ 是H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基；

[0220]  $R^4$ 是H、 $CD_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基、3至10元单环或二环环烷基、4至10元单环或二环芳基、4至10元单环或二环杂环基或经取代的4至10元单环或二环杂芳基，每一杂环基或杂芳基含有1-3个选自N、O和S的杂原子，所述基团中除了H以外的任一基团经0-2个 $R^{4a}$ 取代；

[0221]  $R^{4a}$ 是H、 $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、羟基 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基 $C_1-C_6$ 烷基；

[0222]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基；或

[0223]  $R^5$ 和 $R^6$ 与其所附接的氮原子一起形成经0-2个选自H、 $C_1-C_4$ 烷基和OH的取代基取代的3-10元杂环基环；

[0224] 或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0225] 在另一方面中，提供选自第一方面的范围内例示的例子的化合物，或其医药上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0226] 在另一方面中，提供选自上述方面中任一方面的范围内化合物的任一子集列表的化合物。

[0227] 在另一实施方案中，提供医药组合物，其包含一种或多种式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受的盐、溶剂合物或前药，以及医药上可接受的载剂或稀释剂。

[0228] 本发明还涉及可用于治疗与通过作用于Tyk-2以引起信号转导抑制来调节IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 相关的疾病的医药组合物，其包含式I的化合物或其医药上可接受的盐，以及医药上可接受的载剂或稀释剂。

[0229] 本发明进一步涉及治疗与调节IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 相关的疾病的方法，其包含向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的根据式I的化合物。

[0230] 本发明还提供制备本发明化合物的工艺和中间体。

[0231] 本发明还提供治疗增殖、代谢、过敏、自身免疫和炎症性疾病的方法(或本发明化合物用于制造用于治疗这些疾病的药物的用途)，该方法包括向需要所述治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0232] 本发明还提供治疗炎症性疾病或自身免疫疾病的方法(或本发明化合物用于制造用于治疗这些疾病的药物的用途)，该方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式I的化合物。

[0233] 本发明还提供治疗疾病的方法(或本发明化合物用于制造用于治疗这些疾病的药物的用途)，该方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式I的化合物，其中该疾病为类风湿性关节炎、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、皮肤型狼疮、炎性肠病、银屑病、克罗恩病、银屑病关节炎、舍格伦综合症、系统性硬皮病、溃疡性结肠炎、格雷夫斯病、盘状红斑狼疮、成人起病的斯蒂尔病、全身型幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎、1型糖尿病、胰岛素依赖型糖尿病、败血症、脓毒性休克、细菌性痢疾、胰腺炎(急性或慢性)、肾小球肾炎、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少、血小板减少、特应性皮炎、重症肌无力、胰腺炎(急性或慢性)、强直性脊柱炎、寻常型天疱疮、古德巴斯捷氏病、抗磷脂综合征、特发性血小板减少、ANCA相关型血管炎、天疱

疮、川崎病、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、皮炎、多发性肌炎、葡萄膜炎、格-巴二氏综合征、自身免疫性肺炎、自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性炎症性眼病和慢性脱髓鞘性多发性神经病。

[0234] 本发明还提供治疗炎症性疾病或自身免疫性疾病的方法(或本发明化合物用于制造用于治疗这些疾病的药物的用途),该方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式I的化合物,其中该疾病选自系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、皮肤型狼疮、克罗恩病、溃疡性结肠炎、1型糖尿病、银屑病、类风湿性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、强直性脊柱炎和多发性硬化症。

[0235] 本发明还提供治疗类风湿性关节炎的方法(或本发明化合物用于制造用于治疗类风湿性关节炎的药物的用途),该方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式I的化合物。

[0236] 另外,本发明还提供治疗病症的方法(或本发明化合物用于制造用于治疗这些病症的药物的用途),该方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式I的化合物,其中该病症选自急性髓性白血病、慢性髓性白血病、转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、实体瘤、眼部新生血管和婴幼儿血管瘤、B细胞淋巴瘤、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、多发性血管炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、重症肌无力、变应性鼻炎、多发性硬化症(MS)、移植排斥、1型糖尿病、膜性肾炎、炎性肠病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎、冷温凝集素疾病、伊文思综合征、溶血性尿毒症综合征/血栓性血小板减少性紫癜(HUS/TTP)、结节病、舍格伦综合征、周围神经病、寻常型天疱疮和哮喘。

[0237] 本发明还提供治疗IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 介导的疾病的方法(或本发明化合物用于制造用于治疗所述疾病的药物的用途),该方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式I的化合物。

[0238] 本发明还提供治疗IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 介导的疾病的方法(或本发明化合物用于制造用于治疗这些疾病的药物的用途),该方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式I的化合物,其中该IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 介导的疾病是通过IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 调节的疾病。

[0239] 本发明还提供治疗疾病的方法,该方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式I的化合物与其他治疗剂的组合。

[0240] 本发明还提供用于治疗的本发明化合物。

[0241] 在另一实施方案中,式I的化合物选自例示的化合物或例示的化合物的组合或本文中的其他实施方案。

[0242] 在另一实施方案中,化合物在下文所述至少一项分析中具有IC<sub>50</sub><1000nM。

[0243] 本发明在不偏离其精神或本质属性的情况下可体现为其他具体形式。本发明涵盖本文所述的本发明的优选方面和/或实施方案的所有组合。应理解,本发明的任何和所有实施方案可与任何其他一个或多个实施方案结合以描述其他更优选的实施方案。还应理解,优选实施方案的每一个别要素是其自身独立的优选实施方案。此外,实施方案的任一要素意在与来自任何实施方案的任何和所有其他要素组合以描述另一实施方案。

## 具体实施方式


[0244] 下文是本说明书和随附权利要求中所用术语的定义。除非另有指示，否则为本文中的基团或术语提供的初始定义个别地或作为另一基团的一部分在整个说明书和权利要求中适用于该基团或术语。

[0245] 本发明化合物可具有一个或多个不对称中心。除非另有指示，否则本发明化合物的所有手性(对映异构和非对映异构)和外消旋形式都包括于本发明中。烯烃、C=N双键等的多种几何异构体也可存在于该化合物中，并且所有所述稳定异构体都在本发明中有所预期。描述本发明化合物的顺式和反式几何异构体并且其可作为异构体的混合物或作为分离的异构形式来分离。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式来分离。本领域熟知如何制备光学活性形式，例如通过拆分外消旋形式或通过从光学活性起始材料合成来制备。除非明确指示具体立体化学或异构体形式，否则结构的所有手性(对映异构和非对映异构)和外消旋形式和所有几何异构形式都在预期中。

[0246] 在任何变量(例如， $R^3$ )在化合物的任何成分或式中出现一次以上时，其在每次出现时的定义与其在其他每次出现时的定义无关。因此，例如，如果显示基团经0-2个 $R^3$ 取代，那么所述基团可任选地经最多两个 $R^3$ 基团取代，并且 $R^3$ 在每次出现时独立地选自 $R^3$ 的定义。同样，仅在取代基和/或变量的组合产生稳定化合物时才允许所述组合。

[0247] 在显示与取代基的键与连接环中两个原子的键交叉时，那么所述取代基可键结至环上的任一原子。在列示取代基且不指示所述取代基经哪个原子键结至给定式的化合物的其余部分时，那么所述取代基可经所述取代基中的任一原子来键结。仅在取代基和/或变量的组合产生稳定化合物时才允许所述组合。

[0248] 在本发明的化合物上存在氮原子(例如，胺)的情形中，这些氮原子可通过用氧化剂(例如，MCPBA和/或过氧化氢)处理来转化为N-氧化物，以提供本发明的其他化合物。因此，认为所显示和主张的所有氮原子都同时包涵所显示的氮和其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0249] 根据本领域中所用的常规，——在本文结构式中用于描绘作为部分或取代基与结构核心或主链结构的附接点的键。

[0250] 不位于两个字母或符号之间的划线“-”用于指示取代基的附接点。例如，-CONH<sub>2</sub>是通过碳原子附接。

[0251] 关于式I的化合物的特定部分的术语“任选地经取代”(例如，任选地经取代的杂芳基)是指具有0、1、2或更多个取代基的部分。例如，“任选地经取代的烷基”涵盖如下文所定义的“烷基”和“经取代烷基”。本领域技术人员将理解，关于含有一个或多个取代基的任一基团，所述基团不打算引入任何空间上不实际、合成上不可行和/或固有地不稳定的取代或取代模式。

[0252] 如本文所用，术语“至少一个化学实体”可与术语“化合物”互换。

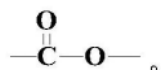
[0253] 如本文所用，术语“烷基”或“亚烷基”打算包括具有指定碳原子数的分支和直链饱和脂肪族烃基团二者。例如，“C<sub>1-10</sub>烷基”(或亚烷基)打算包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>和C<sub>10</sub>烷基。另外，例如，“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基可未经取代或经取代，使得其一个或多个氢由另一化学基团替代。示例性烷基包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如，正丙基和异丙基)、丁基(例如，正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(例如，正戊

基、异戊基、新戊基)等。

[0254] “烯基”或“亚烯基”打算包括直链或分支构型的烃链并且具有一个或多个碳-碳双键,所述双键可存在于沿该链的任何稳定点。例如,“C<sub>2-6</sub>烯基”(或亚烯基)打算包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烯基。烯基的例子包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基等。

[0255] “炔基”或“亚炔基”打算包括直链或分支构型的烃链并且具有一个或多个碳-碳三键,所述三键可存在于沿该链的任何稳定点。例如,“C<sub>2-6</sub>炔基”(或亚炔基)打算包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>炔基;例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0256] 本领域技术人员将理解,在本文中使用的名称“CO<sub>2</sub>”时,这个名称打算是指基团



[0257] 在术语“烷基”与另一基团一起使用时,例如在“芳基烷基”中,此结合以更高特异性定义至少一个经取代烷基将含有的取代基。例如,“芳基烷基”是指如上文所定义的经取代烷基,其中至少一个取代基是芳基,例如苯甲基。因此,术语芳基(C<sub>0-4</sub>)烷基包括具有至少一个芳基取代基的经取代低烷烷基,并且还包括直接键结至另一基团的芳基,即芳基(C<sub>0</sub>)烷基。术语“杂芳基烷基”是指如上文所定义的经取代烷基,其中至少一个取代基是杂芳基。

[0258] 在提到经取代烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基时,这些基团经一个至三个如上文针对经取代烷基定义的取代基取代。

[0259] 术语“烷氧基”是指经如本文所定义的烷基或经取代烷基取代的氧原子。例如,术语“烷氧基”包括基团-O-C<sub>1-6</sub>烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。“低烷烷氧基”是指具有1至4个碳的烷氧基。

[0260] 应理解,对所有基团(包括例如烷氧基、硫代烷基和氨基烷基)的选择将由本领域技术人员作出以提供稳定化合物。

[0261] 如本文所用,术语“经取代”意指,指定原子或基团上的任何一个或多个氢由来自所指示组的选择替代,前提是不超过指定原子的正常化合价。在取代基为氧代基或酮基(即,=O)时,那么原子上的2个氢经替代。酮基取代基不存在于芳香族部分上。除非另外指定,否则取代基是针对核心结构来命名。例如,应理解,在将(环烷基)烷基列示为可能的取代基时,这个取代基与核心结构的附接点在烷基部分中。如本文所用,环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如,C=C、C=N或N=N)。

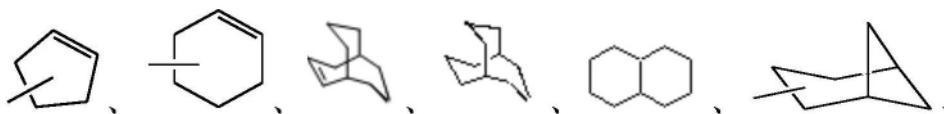
[0262] 仅在取代基和/或变量的组合产生稳定化合物或有用的合成中间体时,才可允许所述组合。稳定化合物或稳定结构意在暗示足够稳健,以经受住从反应混合物分离至有用纯度,和随后配制为有效治疗剂的化合物。优选地,目前所列举的化合物不含N-卤基、S(O)<sub>2</sub>H或S(O)H基团。

[0263] 术语“环烷基”是指环化烷基,包括单环、二环或多环环系统。C<sub>3-7</sub>环烷基打算包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>和C<sub>7</sub>环烷基。示例性环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等。如本文所用,“碳环”或“碳环残基”打算意指任何稳定的3、4、5、6或7元单环或二环环或7、8、9、10、11、12或13元二环或三环环,其中任一环可为饱和、部分不饱和、不饱和或芳

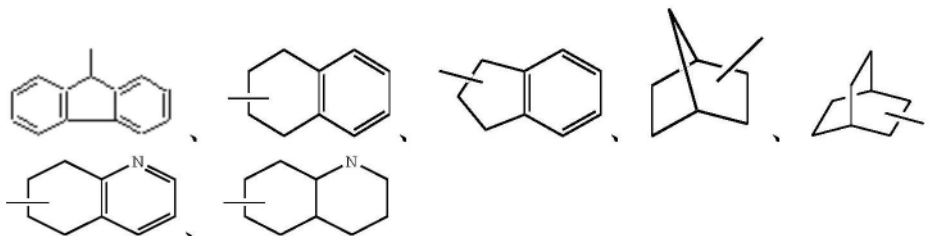
香族。所述碳环的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒽基和四氢萘基(四氢萘)。如上所示,桥接环也包括在碳环的定义中(例如,[2.2.2]二环辛烷)。除非另外指定,否则优选碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基和苯基。在使用术语“碳环”时,其打算包括“芳基”。在一个或多个碳原子连接两个非相邻碳原子时,出现桥接环。优选的桥是一个或两个碳原子。应注意,桥总是将单环环转化为二环环。在环经桥接时,针对该环所列举的取代基也可存在于该桥上。

[0264] 术语“芳基”是指环部分中具有6至12个碳原子的单环或二环芳香族烃基,例如苯基和萘基,其各自可经取代。

[0265] 因此,在式I的化合物中,术语“环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环辛基等,以及诸如以下等环系统:



[0266]



[0267] 等,其可任选地在一个或多个环的任何可用原子处经取代。优选环烷基包括环丙

基、环戊基、环己基和

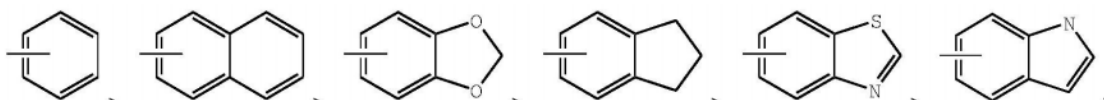


[0268] 术语“卤基”或“卤素”是指氯、溴、氟和碘。

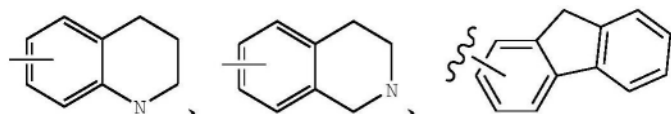
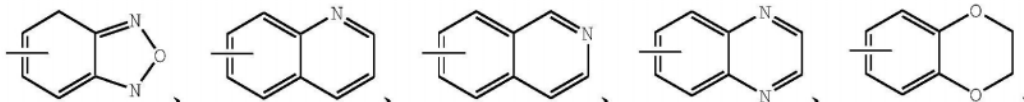
[0269] 术语“卤代烷基”意指具有一个或多个卤基取代基的经取代烷基。例如,“卤代烷基”包括单氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0270] 术语“卤代烷氧基”意指具有一个或多个卤基取代基的烷氧基。例如,“卤代烷氧基”包括 $\text{OCF}_3$ 。

[0271] 因此,芳基的例子包括:



[0272]

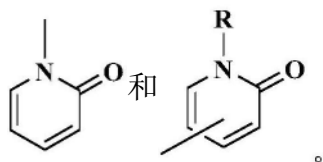


(茛基)等,其可任选地在任何可用碳或氮原子处经取代。优选芳基是任选地经取代的苯基。



[0273] 术语“杂环”、“杂环烷基”、“杂环基”、“杂环状”或“杂环基”可互换使用,并且是指经取代和未经取代的3至7元单环基团、7至11元二环基团和10至15元三环基团,其中至少一个环具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含有杂原子的环优选地具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子。所述含有杂原子的基团的每一环可含有一个或两个氧或硫原子和/或1至4个氮原子,前提是每一环中的杂原子总数为4或更小,并且另一前提是该环含有至少一个碳原子。氮和硫原子可任选地经氧化,并且氮原子可任选地经季铵化。完成二环和三环基团的稠合环可仅含有碳原子,并且可为饱和、部分饱和或完全不饱和。杂环基团可以被附接在任何可用的氮原子或碳原子上。如本文所用术语“杂环”、“杂环烷基”、“杂环基”、“杂环状”和“杂环基”包括“杂芳基”基团,例如下文所定义。

[0274] 除了下文所述的杂芳基以外,示例性单环杂环基包括氮杂环丁基、吡咯烷基、氧杂环丁基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂卓基、氮杂卓基、1-吡啶酮基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。示例性二环杂环基包括奎宁环基。其他单环杂环基包括



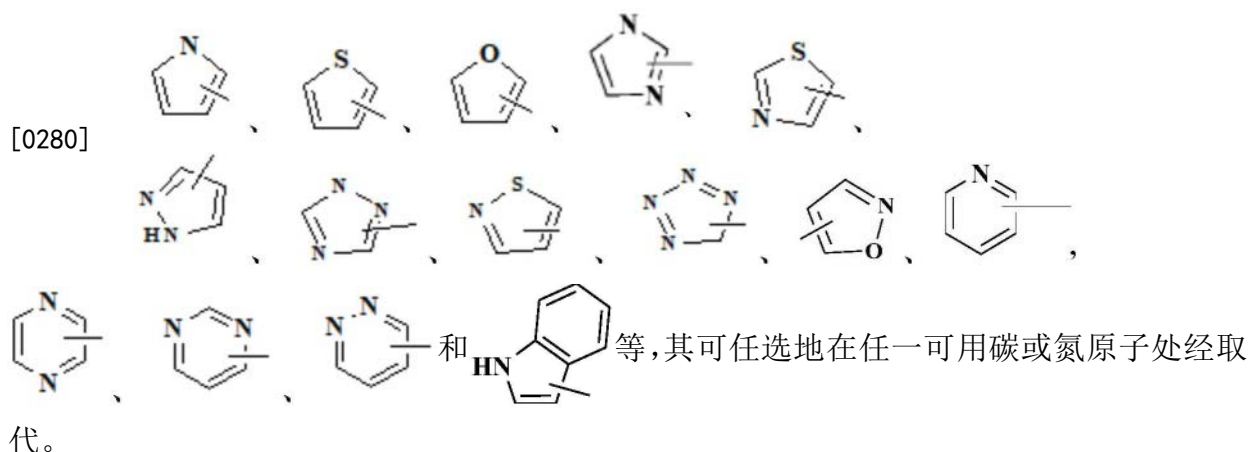
[0275] 术语“杂芳基”是指经取代和未经取代的芳香族5或6元单环基团、9或10元二环基团和11至14元三环基团,其在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含有杂原子的环优选地具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子。含有杂原子的杂芳基的每一环可含有一个或两个氧或硫原子和/或1至4个氮原子,前提是每一环中的杂原子总数为4或更小,并且每一环具有至少一个碳原子。完成二环和三环基团的稠合环可仅含有碳原子,并且可为饱和、部分饱和或不饱和。氮和硫原子可任选地经氧化,并且氮原子可任选地经季铵化。为二环或三环的杂芳基必须包括至少一个完全芳香族环,但是其他一个或多个稠合环可为芳香族或非芳香族。杂芳基可被附接在任何环的任何可用氮或碳原子上。在化合价容许时,如果所述另一环为环烷基或杂环基,那么其另外任选地经=O(氧代基)取代。

[0276] 示例性单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。

[0277] 示例性二环杂芳基包括吡啶基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹噁啉基、吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢异吡啶基、四氢喹啉基等。

[0278] 示例性三环杂芳基包括咔唑基、苯并吡啶基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0279] 在式I的化合物中,优选杂芳基包括



[0281] 除非另有指示,否则在提到具体命名的芳基(例如,苯基)、环烷基(例如,环己基)、杂环基(例如,吡咯烷基、哌啶基和吗啉基)或杂芳基(例如,四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基和呋喃基)时,其打算包括视需要具有0至3个、优选地0至2个取代基的环,所述取代基选自上文针对芳基、环烷基、杂环基和/或杂芳基所列举的取代基。

[0282] 术语“碳环基”或“碳环”是指饱和或不饱和单环或二环环,其中所有环的所有原子都是碳。因此,该术语包括环烷基和芳基环。单环碳环具有3至6个环原子,更通常地5或6个环原子。二环碳环具有布置为二环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统的7至12个环原子,或布置为二环[5,6]或[6,6]系统的9或10个环原子。单环和二环碳环的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、苯基和萘基。碳环环可经取代,在此情形中,取代基选自上文针对环烷基和芳基所列举的取代基。

[0283] 术语“杂原子”应包括氧、硫和氮。

[0284] 在术语“不饱和”在本文中用于指环或基团时,该环或基团可完全不饱和或部分不饱和。

[0285] 在说明书通篇中,基团和其取代基可由本领域技术人员来选择,以提供稳定部分和化合物以及可用作医药上可接受的化合物的化合物和/或可用于制备医药上可接受的化合物的中间化合物。

[0286] 式I的化合物可以游离形式存在(无电离)或可形成也在本发明范围内的盐。除非另有指示,否则提到本发明化合物时应理解为包括提到游离形式和其盐。术语“一种或多种盐”表示用无机和/或有机酸和碱形成的酸性和/或碱性盐。另外,例如在式I的化合物既含有碱性部分(例如胺或吡啶或咪唑环)也包括酸性部分(例如羧酸)时,术语“一种或多种盐”可包括两性离子(内盐)。医药上可接受的(即,无毒的,生理学上可接受的)盐是优选的,例如可接受的金属盐和胺盐,其中阳离子对该盐的毒性或生物活性无显著贡献。然而,其他盐可用于例如制备期间可采用的分离或纯化步骤中,并且因此本发明的范围内有所预期。式I化合物的盐可例如通过以下方式形成:使式I化合物与一定量(例如等当量)的酸或碱在介质(例如其中盐沉淀的介质)中或在水性介质中反应,之后冻干。

[0287] 示例性酸加成盐包括乙酸盐(例如与乙酸或三卤乙酸(例如三氟乙酸)形成的那些)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸

盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(与盐酸形成)、氢溴酸盐(与溴化氢形成)、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐(与马来酸形成)、甲磺酸盐(与甲磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(例如与硫酸形成的那些)、磺酸盐(例如本文所提到的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)(例如甲苯磺酸盐(tosylate))、十一烷酸盐等。

[0288] 示例性碱性盐包括铵盐;碱金属盐,例如钠盐、锂盐和钾盐;碱土金属盐,例如钙盐和镁盐;钡盐、锌盐和铝盐;与有机碱(例如有机胺)的盐,所述有机碱例如三烷基胺(例如三乙胺)、普鲁卡因、二苄胺、N-苯甲基-β-苯乙胺、1-二苯羟甲胺、N,N'-二苄乙烯-二胺、脱氢枞胺、N-乙基哌啶、苄胺、二环己胺或类似的医药上可接受的胺;以及与氨基酸(例如精氨酸、赖氨酸等)的盐。碱性含氮基团可经诸如以下等试剂季铵化:低碳烷基卤化物(例如,甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(例如,二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如,苯甲基和苯乙基的溴化物)等。

[0289] 短语“医药上可接受的”在本文中用于指在合理的医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织接触而不产生过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,且具有相称的合理益处/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0290] 如本文所用,“医药上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸式盐或碱式盐而经修饰。医药上可接受的盐的例子包括但不限于诸如胺等碱性基团的无机酸或有机酸盐;和诸如羧酸等酸性基团的碱性盐或有机盐。医药上可接受的盐包括常规无毒盐或例如从无毒无机或有机酸形成的母体化合物的季铵盐。例如,所述常规无毒盐包括衍生自无机酸的那些盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸;以及由有机酸制备的盐,所述有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸等。

[0291] 本发明的医药上可接受的盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,所述盐可通过以下方式制备:使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在该二者的混合物中反应;通常,非水性介质,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈,是优选的。适宜盐的列表发现于Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版,Mack Publishing Company,Easton,PA(1990))中,其公开内容是通过引用并入本文中。

[0292] 本发明化合物的所有立体异构体(呈混合物形式或呈纯或基本纯的形式)都有所预期。立体异构体可包括通过具有一个或多个手性原子为光学异构体的化合物,以及由于围绕一个或多个键的有限旋转为光学异构体的化合物(阻转异构体)。根据本发明的化合物的定义包括所有可能的立体异构体和其混合物。其非常特定地包括外消旋形式和具有指定活性的经分离光学异构体。外消旋形式可通过物理方法来拆分,例如非对映异构衍生物的分步结晶、分离或结晶,或通过手性柱色谱分离。个别光学异构体可从外消旋物通过常规方法获得,例如与光学活性酸形成盐,之后进行结晶。

[0293] 本发明打算包括本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括那些原子数相同但质量数不同的原子。通过一般例子并且不加限制的,氢同位素包括氕和氘。碳的同位素包括<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述工艺类似的工艺,使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未标记试剂来制备。

[0294] 本发明化合物的前药和溶剂合物也有所预期。术语“前药”表示在给予受试者后通过代谢或化学过程经历化学转化,以产生式I化合物和/或其盐和/或溶剂合物的化合物。将在体内转化以提供生物活性剂(即,式I化合物)的任何化合物都是在本发明的范围和精神内的前药。例如,含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯,其通过在体内水解产生式I化合物本身来用作前药。所述前药优选地经口给予,因为在许多情况下水解主要在消化酶的影响下发生。在酯本身为活性的情况下,或在水解发生在血液中的那些情况下,可使用非经肠给予。式I的化合物的生理上可水解的酯的例子包括C<sub>1-6</sub>烷基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、茛满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C<sub>1-6</sub>烷酰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如,乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基)、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲氧基羰基氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基)、甘氨酸氧基甲基、苯基甘氨酸氧基甲基、(5-甲基-2-氧代基-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基和例如青霉素和头孢菌素领域中使用的其他熟知的生理上可水解的酯。所述酯可通过本领域中已知的常规技术来制备。

[0295] 各种形式的前药为本领域中所熟知。所述前药衍生物的例子参见:

[0296] a) Bundgaard, H. 编辑, Design of Prodrugs, Elsevier (1985), 和 Widder, K. 等人编辑, Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0297] b) Bundgaard, H., 第5章, “Design and Application of Prodrugs”, Krosgaard-Larsen, P. 等人编辑, A Textbook of Drug Design and Development, 第113-191页, Harwood Academic Publishers (1991); 以及

[0298] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992),

[0299] 其各自通过引用并入本文中。

[0300] 式I化合物和其盐可以其互变异构形式存在,其中氢原子换位至分子的其他部分,并且分子中原子之间的化学键因而发生重排。应理解,只要互变异构体形式可存在,所有互变异构体形式都包括在本发明内。另外,本发明化合物可具有反式和顺式异构体。

[0301] 另外应理解,式I的化合物的溶剂合物(例如,水合物)也在本发明的范围内。溶剂化的方法为本领域中众所周知。

[0302] 效用

[0303] 本发明化合物调节IL-23刺激的和IFN $\alpha$ 刺激的细胞功能,包括基因转录。可由本发明化合物调节的其他类型的细胞功能包括但不限于IL-12刺激的应答。

[0304] 因此,式I的化合物可用于治疗与通过作用于Tyk2以介导信号转导来调节IL-23或IFN $\alpha$ 的功能,并且特定地选择性抑制IL-23、IL-12和/或IFN $\alpha$ 的功能相关的病症。所述病症包括IL-23、IL-12或IFN $\alpha$ 相关的疾病,其中致病机制是由这些细胞因子介导。

[0305] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖治疗哺乳动物、特别是人类中的疾病状态,并且包括:(a)预防或延迟哺乳动物中疾病状态的出现,特定地,在所述哺乳动物易患该疾病状态但尚未诊断为患有该疾病状态时;(b)抑制疾病状态,即,阻

止其发展;和/或(c)实现症状或疾病状态的完全或部分降低和/或减轻、改善、减少或治愈疾病或障碍和/或其症状。

[0306] 鉴于其作为IL-23、IL-12和IFN $\alpha$ 刺激的细胞应答的调节剂的活性,式I的化合物可用于治疗IL-23、IL-12或IFN $\alpha$ 相关疾病,包括但不限于炎症性疾病,例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺疾病;自身免疫疾病,例如格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮肤型狼疮、狼疮性肾炎、盘状红斑狼疮、银屑病;自身炎症性疾病,包括CAPS、TRAPS、FMF、成人起病的斯蒂尔病、全身型幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎;代谢疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗塞;破坏性骨病,例如骨质吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松、多发性骨髓瘤相关骨病;增生性障碍,例如急性髓性白血病、慢性髓性白血病;血管生成性障碍,例如血管生成性障碍,包括实体瘤、眼部新生血管和婴幼儿血管瘤;传染病,例如败血症、脓毒性休克和细菌性痢疾;神经变性疾病,例如阿尔茨海默氏病、帕金森病、脑缺血或由创伤性损伤引起的神经变性疾病;肿瘤性和病毒性疾病,分别例如转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤和HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS。

[0307] 更特定地,可用本发明化合物治疗的具体病症或疾病包括但不限于胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、过敏症、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、肾小球肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮肤型狼疮、狼疮性肾炎、盘状红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少、血小板减少、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化症、炎症肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、移植物抗宿主病、内毒素诱导的炎症反应、结核、动脉粥样硬化、肌肉变性、恶病质、银屑病关节炎、莱特尔综合征、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰腺 $\beta$ -细胞疾病;特征为大量中性白细胞浸润的疾病;类风湿性脊柱炎、痛风性关节炎和其他关节炎性病症、脑型疟疾、慢性肺部炎症性疾病、矽肺病、肺结节病、骨质吸收疾病、同种异体移植排斥、由于感染所致的发热和肌痛、继发于感染的恶病质、瘢痕疙瘩形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、热症、流感、骨质疏松、骨关节炎、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、败血症、脓毒性休克和细菌性痢疾;阿尔茨海默氏病、帕金森病、脑缺血或由创伤性损伤引起的神经变性疾病;血管生成性障碍,包括实体瘤、眼部新生血管和婴幼儿血管瘤;病毒性疾病,包括急性肝炎感染(包括A型肝炎、B型肝炎和C型肝炎)、HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性病和疱疹;中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的缺血、器官缺氧(hyposia)[此应为缺氧(hypoxia)]、血管增生、心脏和肾脏再灌注损伤、血栓形成、心脏肥大、凝血酶诱导的血小板聚集、内毒素血症和/或中毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化酶合酶-2相关的病症和寻常型天疱疮。优选的治疗方法是其中病症选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、同种异体移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎和寻常型天疱疮的那些方法。或者,优选治疗方法是其中病症选自缺血再灌注损伤的那些方法,所述缺血再灌注损伤包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗塞引起的心肌缺血再灌注损伤。另一种优选的治疗方法是其中病症是多发性骨髓瘤的方法。

[0308] 在术语“IL-23、IL-12和/或IFN $\alpha$ 相关病症”或“IL-23、IL-12和/或IFN $\alpha$ 相关疾病或障碍”用于本文中时,其各自打算涵盖上文所鉴别的所有病症,如同详尽重复一般,以及受

IL-23、IL-12和/或IFN $\alpha$ 影响的任何其他病症。

[0309] 本发明由此提供治疗所述病症的方法,其包含向有需要的受试者给予治疗有效量至少一种式I的化合物或其盐。“治疗有效量”打算包括本发明化合物在单独或组合给予以抑制IL-23、IL-12和/或IFN $\alpha$ 功能和/或治疗疾病时有有效的量。

[0310] 治疗IL-23、IL-12和/或IFN $\alpha$ 相关病症的方法可包含给予单独的或彼此组合的和/或与可用于治疗所述病症的其他适宜治疗剂组合的式I的化合物。因此,“治疗有效量”还打算包括所主张的化合物的组合有效抑制IL-23、IL-12和/或IFN $\alpha$ 功能和/或治疗与IL-23、IL-12和/或IFN $\alpha$ 相关的疾病的量。

[0311] 所述其他治疗剂的例子包括皮质类固醇、咯利普兰、卡弗他丁、细胞因子抑制性消炎药(CSAID)、白介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮和其他免疫抑制剂;核转位抑制剂,例如脱氧精胍菌素(DSG);非类固醇消炎药(NSAID),例如布洛芬、塞来昔布和罗非昔布;类固醇,例如泼尼松或地塞米松;抗病毒剂,例如阿巴卡韦;抗增殖剂,例如甲氨蝶呤、来氟米特、FK506(他罗利姆, **PROGRAF®**);抗疟疾药,例如羟氯喹;细胞毒类药物,例如硫唑嘌呤和环磷酰胺;TNF- $\alpha$ 抑制剂,例如替尼达普、抗TNF抗体或可溶TNF受体和雷帕霉素(西罗莫司或**RAPAMUNE®**)或其衍生物。

[0312] 上述其他治疗剂在与本发明化合物组合利用时,可例如以医师案头参考(PDR)中所指示或者如本领域普通技术人员以其他方式确定的那些量来使用。在本发明的方法中,所述一种或多种其他治疗剂可在给予本发明化合物之前、同时或之后给予。本发明还提供能通过抑制Tyk2介导的信号转导来治疗IL-23、IL-12或IFN $\alpha$ 相关病症的医药组合物,所述病症包括IL-23、IL-12和/或IFN $\alpha$ 介导的疾病,如上所述。

[0313] 本发明组合物可含有如上所述的其他治疗剂并且可例如通过根据各种技术(例如医药配制领域中熟知的那些技术),采用常规固体或液体媒剂或稀释剂,以及适合于所需给予模式的类型的医药添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、香味剂等)来配制。

[0314] 因此,本发明进一步包括组合物,其包含一种或多种式I的化合物和医药上可接受的载剂。

[0315] “医药上可接受的载体”是指本领域通常接受用于将生物活性剂递送至动物、特别是哺乳动物的介质。医药上可接受的载体是根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。这些因素包括但不限于所配制活性剂的类型和性质;要给予含有该药剂的组合物的受试者;组合物的既定给予途径;以及,所靶向的治疗指征。医药上可接受的载体包括水性和非水性液体介质二者,以及多种固体和半固体剂型。除了活性剂以外,所述载剂可包括多种不同的成分和添加剂,所述其他成分由于本领域普通技术人员熟知的多种原因而包括于配制物中,例如,稳定活性剂、粘合剂等。适宜医药上可接受的载剂和其选择中所涉及因素的描述发现于多种易于获得的来源中,例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版(1985),其是全文通过引用并入本文中。

[0316] 式I的化合物可通过适合于待治疗病症的任何手段来给予,这可取决于对位点特异性治疗的需要或要递送的药物的量。局部给予通常对于皮肤相关疾病是优选的,并且全身治疗对于癌性或癌变前病症是优选的,但其他递送模式也有所预期。例如,化合物可以以下方式递送:经口,例如呈片剂、胶囊、颗粒剂、粉剂或液体配制物形式(包括糖浆剂);局部,例如呈溶液、悬浮液、凝胶或软膏剂形式;舌下;经颊;非经肠,例如通过皮下、静脉内、肌内

或胸骨内注射或输注技术(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液);经鼻,例如通过吸入喷雾剂;局部,例如呈乳膏剂或软膏剂;经直肠,例如呈栓剂形式;或经脂质体。可给予含有无毒的、医药上可接受的媒剂或稀释剂的剂量单位配制物。化合物可以适于立即释放或延长释放的形式来给予。立即释放或延长释放可用适宜医药组合物来实现,或者特定地在延长释放情形中,用诸如皮下植入器或渗透泵等装置来实现。

[0317] 用于局部给予的示例性组合物包括局部载剂,例如**PLASTIBASE®**(用聚乙烯胶凝的矿物油)。

[0318] 用于经口给予的示例性组合物包括悬浮液,其可含有例如用于增加体积的微晶纤维素、作为悬浮剂的海藻酸或海藻酸钠、作为粘度增强剂的甲基纤维素和甜味剂或调味剂,例如本领域中已知的那些;和立即释放片剂,其可含有例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其他赋形剂、粘合剂、膨胀剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,例如本领域中已知的那些。本发明化合物还可通过舌下和/或经颊给予经口递送,例如用经模制、经压缩或经冷冻干燥的片剂来递送。示例性组合物可包括快速溶解的稀释剂,例如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精。所述配制物中还可包括高分子量赋形剂,例如纤维素(**AVICEL®**)或聚乙二醇(PEG);帮助粘膜粘附的赋形剂,例如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)和/或马来酸酐共聚物(例如,**GANTREZ®**);和控制释放的试剂,例如聚丙烯酸共聚物(例如,**CARBOPOL 934®**)。也可添加润滑剂、助流剂、香味剂、着色剂和稳定剂以便于制造和使用。

[0319] 用于经鼻气溶胶或吸入给予的示例性组合物包括溶液,其可含有例如苯甲醇或其他适宜防腐剂、促进吸收和/或生物利用度的吸收促进剂,和/或其他增溶或分散剂,例如本领域中已知的那些。

[0320] 用于非经肠给予的示例性组合物包括可注射溶液或悬浮液,其可含有例如适宜无毒的、非经肠可接受的稀释剂或溶剂,例如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液或其他适宜的分散或润湿和悬浮剂,包括合成甘油单酯或甘油二酯和脂肪酸,包括油酸。

[0321] 用于经直肠给予的示例性组合物包括栓剂,其可含有例如适宜的非刺激性赋形剂,例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇,其在常温下为固体,但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[0322] 本发明化合物的治疗有效量可由本领域普通技术人员来决定,并且包括用于哺乳动物的以下示例性剂量量:每天约0.05至1000mg/kg;1-1000mg/kg;1-50mg/kg;5-250mg/kg;250-1000mg/kg体重的活性化合物,其可以单一剂量或以个别分开的剂量形式来给予,例如每天1至4次。将理解,用于任一特定受试者的具体剂量水平和剂量频率可变并且将取决于多种因素,包括所采用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用长度、受试者的物种、年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、给予模式和时间、排泄速率、药物组合和特定病症的严重程度。治疗的优选受试者包括动物,最优选地哺乳动物物种,例如人类,以及家畜,例如犬、猫、马等。因此,在术语“患者”用于本文中时,这个术语打算包括所有受对IL-23、IL-12和/或IFN $\alpha$ 介导的功能的调节影响的受试者,最优选地哺乳动物物种。

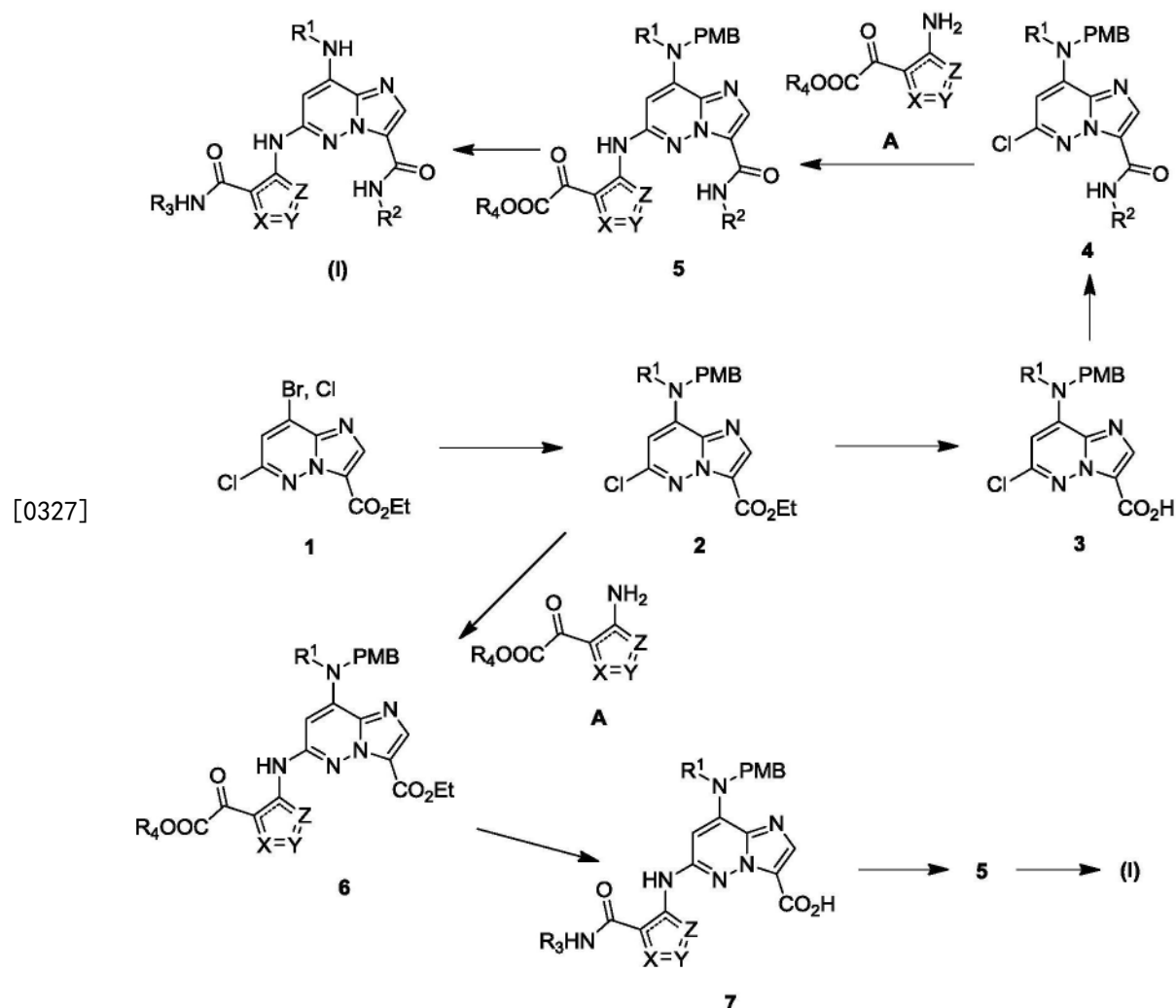
[0323] 制备方法



[0324] 本发明化合物可通过有机化学领域的技术人员可用的多种方法来合成。制备本发明化合物的通用合成方案描述于下文中。这些方案是说明性的,并且不欲限制本领域技术人员可用于制备本文所公开化合物的可能技术。制备本发明化合物的不同方法对于本领域技术人员将是显而易见的。另外,合成中的多个步骤可以交替顺序进行,以给出所需一种或多种化合物。

[0325] 通过通用方案中描述的方法制备的本发明化合物的例子是在下文中展示的制备和实施例章节中给出。一些所述化合物为手性并且从市售起始材料制备为纯手性。

[0326] 方案1



[0328] 式(I)的化合物可根据方案1来制备。用对甲氧基苯甲基保护的胺(R<sup>1</sup>NHPMB)处理咪唑并吡嗪衍生物(1)(WO 2009/100375)来提供酯2。酯2水解为酸3,其随后通过标准偶联反应转化为酰胺4。由例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)/XantPhos和乙酸钯(II)/BrettPhos的催化剂促进的4与A的Buchwald反应提供5。化合物5在甲基或乙基酯情形中在碱性条件下水解为羧酸(而在一些情形中Buchwald反应产生羧酸)。羧酸使用例如BOP试剂、EDCI/HOBT或HATU的偶联试剂偶联至伯胺。在酸性条件下移除PMB保护基导致形成化合物(I)。或者,Buchwald反应可用2和A来进行,之后进行水解和偶联步骤以产生中间体,随后所述中间体通过水解转变为化合物(I),之后进行酰胺形成和去保护。

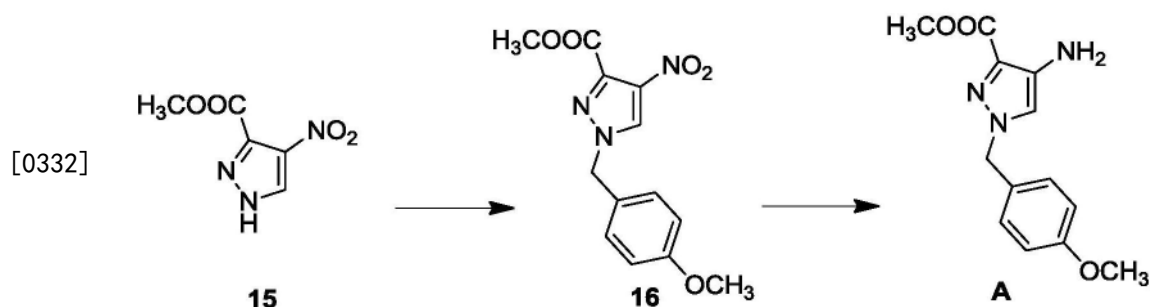
[0329] 中间体A:在X=N;Y=N-CH<sub>3</sub>;Z=CH时,中间体A是作为甲基或乙基酯从市场购得。



在 $X=N-CH_3$ ;  $Y=N$ ;  $Z=CH$ 时, 中间体A是作为甲基或乙基酯从市场购得。在 $X=CH$ ;  $Y=N-CH_3$ ;  $X=N$ 时, 中间体A是作为甲基或乙基酯从市场购得。在 $X=N$ ;  $Y=N-CH_2CH_3$ ;  $Z=CH$ 时, 中间体A是作为甲基或乙基酯从市场购得。在 $X=S$ ;  $Y=N-CH$ ;  $Z=CH$ 时, 中间体A是作为甲基或乙基酯从市场购得。在 $X=O$ ;  $Y=N-CH$ ;  $Z=CH$ 时, 中间体A是作为甲基或乙基酯从市场购得。

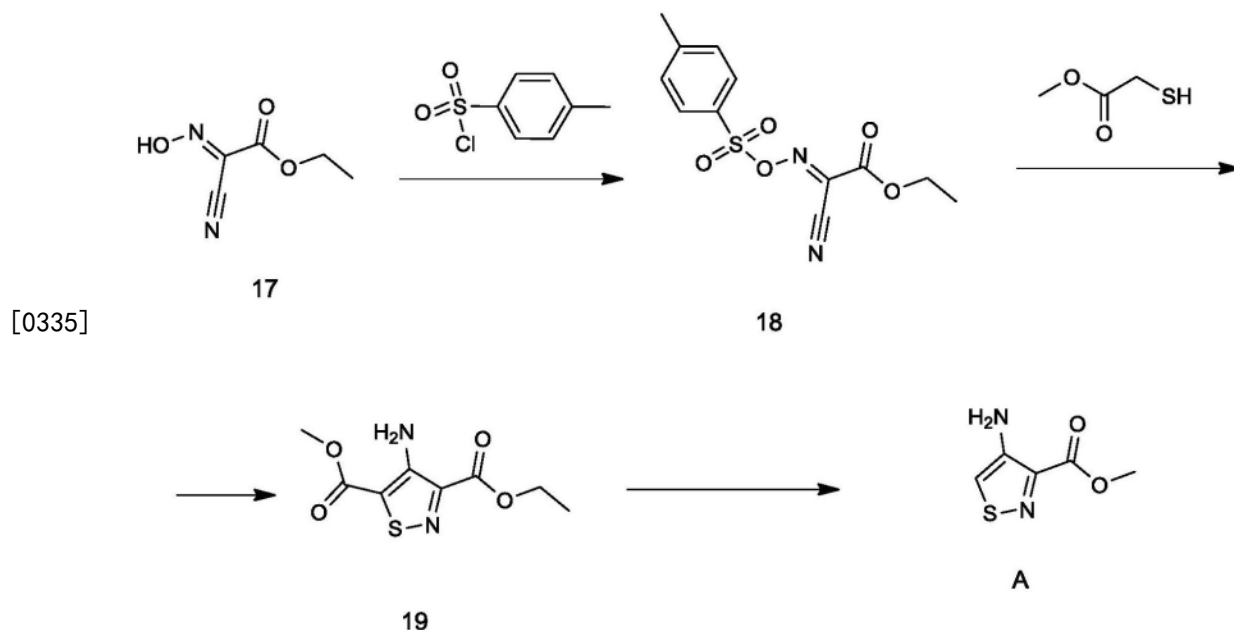
[0330] 在 $X=N$ ;  $Y=N-NH$ ;  $Z=CH$ 时, 中间体A可从市售15制备(方案2)。化合物15可以多种方式经N烷基化以提供16。其可在例如碳酸钾、碳酸铯和氢氧化钠的碱存在下用4-甲氧基氯化苄进行N烷基化。之后, 16可使用例如氯化铵、EtOH中的锌或回流乙酸乙酯中的二水合氯化亚锡(II)的方法转化为A以提供A。可在最后一步中在移除其他保护基的酸性条件下移除4-甲氧基苯甲基。

[0331] 方案2



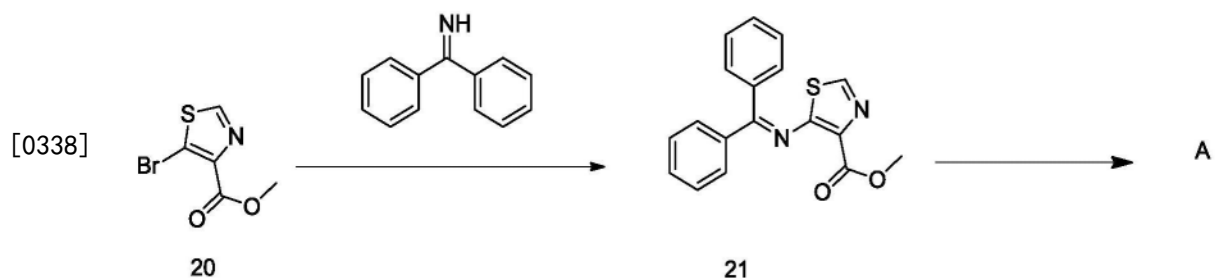
[0333] 在 $X=N$ ;  $Y=S$ ;  $Z=CH$ 时, 中间体A可从市售17制备(方案3)。17可用4-甲苯磺酰氯进行磺酰化以提供18, 其可在碱性条件下经乙酸硫甲酯处理以得到19。用酸处理得到A。

[0334] 方案3



[0336] 在 $X=N$ ;  $Y=CH$ ;  $Z=S$ 时, 中间体A可从市售20制备(方案4)。20可在Buchwald条件下经二苯甲酮亚胺处理以得到21。用酸处理得到A。

[0337] 方案4

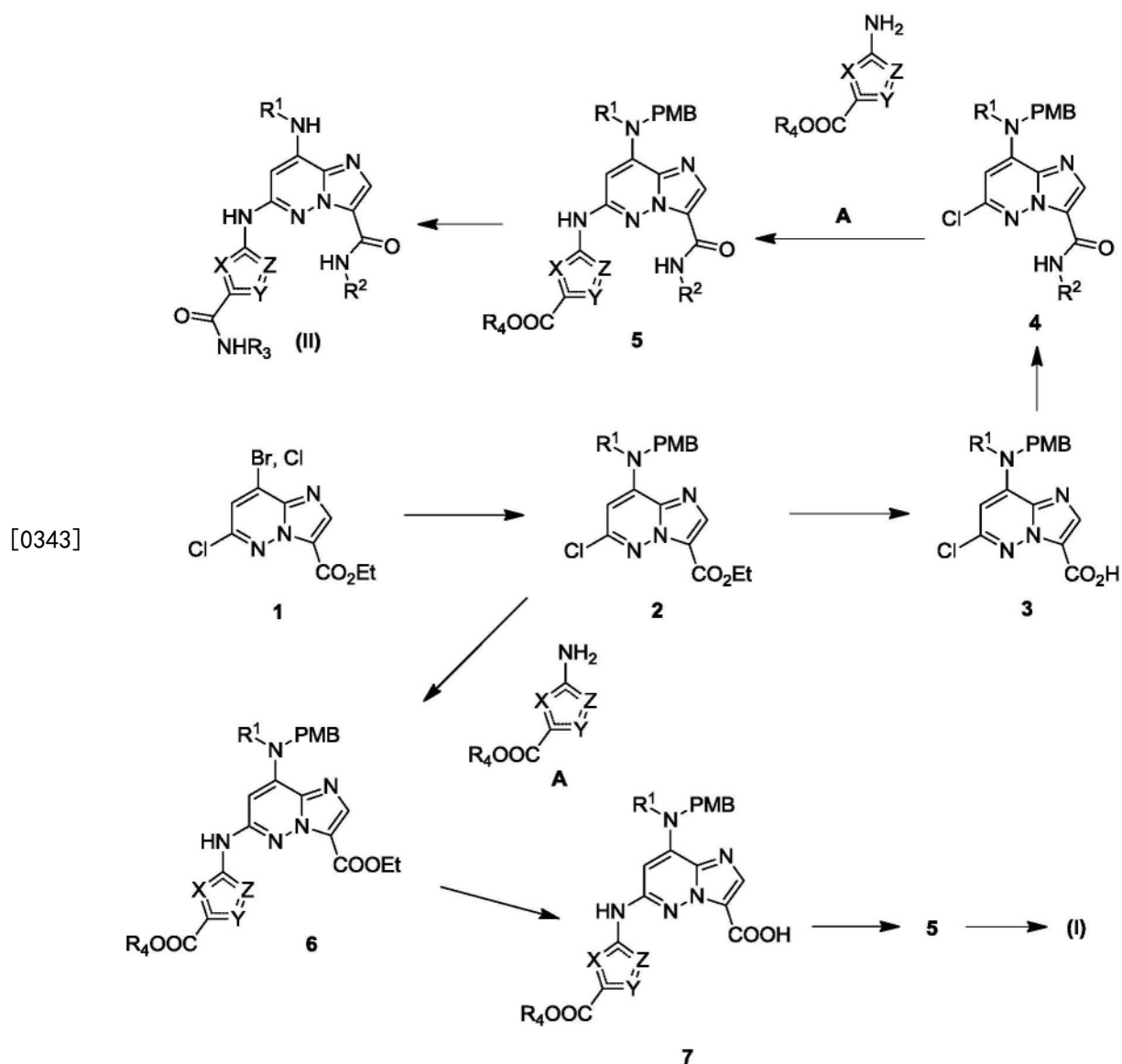


[0339] 在 $X=N$ ;  $Y=C-CH_3$ ;  $Z=S$ 时, 中间体A可从市售22制备(方案5)。22可在碱性条件下经乙酸酐处理, 之后经Lawesson试剂处理以得到A。

[0340] 方案5



[0342] 方案6



[0344] 式(II)的化合物可根据方案6来制备。用对甲氧基苯甲基保护的胺( $R^1\text{NHPMB}$ )处理咪唑并吡嗪衍生物(1)(WO 2009/100375)来提供酯2。酯2水解为酸3,其随后通过标准偶联反应转化为酰胺4。由例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

[0345] /XantPhos和乙酸钯(II)/BrettPhos的催化剂促进的4与A的Buchwald反应提供5。化合物5在甲基或乙基酯情形中在碱性条件下水解为羧酸(而在一些情形中Buchwald反应产生羧酸)。羧酸使用例如BOP试剂、EDCI/HOBT或HATU的偶联试剂偶联至伯胺。在酸性条件下移除PMB保护基导致形成化合物(II)。或者,Buchwald反应可用2和A来进行,之后进行水解和偶联步骤以产生中间体,随后所述中间体通过水解转变为化合物(II),之后进行酰胺形成和去保护。

[0346] 中间体A:在 $X=\text{CH}$ ;  $Y=\text{N}$ ;  $Z=\text{N-CH}_3$ 时,中间体A是作为甲基或乙基酯从市场购得。在 $X=\text{CH}$ ;  $Y=\text{N-CH}_3$ ;  $Z=\text{N}$ 时,中间体A是作为甲基或乙基酯从市场购得。

[0347] 用于实施例表征中的分析型HPLC方法:

[0348] 使用以下方法来进行分析型HPLC:

[0349] 方法A:

[0350] 柱:Water Acquity UPLC (LCMS) BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 $\mu$ m颗粒;流动相:(A) 水+0.05%TFA, (B) 乙腈+0.05%TFA, 2%-98%B (0至1min) 98%B (至1.5min) 98%-2%B (至1.6min);梯度时间:1.6min;流速:0.8mL/min;分析时间:2.2min;检测器1:UV, 254nm, 检测器2:MS (ESI+).

[0351] 方法B:

[0352] 柱:(LCMS) Zorbax SB C18, 2.1x 30mm, 3.5 $\mu$ m颗粒;流动相:(A) 乙腈+10mM甲酸铵的水溶液 (2:98), (B) 乙腈+10mM甲酸铵的水溶液 (98:2)、6%-100%B (0至1.5min) 100%B (至2.2min) 100%-6%B (至2.6min) 6%B (至3min);梯度时间:3min;流速:1.5mL/min;分析时间:3min;检测器1:UV, 254nm, 检测器2:MS (ESI+).

[0353] 方法C:

[0354] 柱:(HPLC) YMC CombiScreen ODS-A C18, 4.6x 50mm, 3.5 $\mu$ m颗粒;流动相:(A) 90:10水:MeOH+0.1%TFA, (B) 90:10MeOH:水+0.1%TFA、0至100%B (至4min, 100%B (至5min);梯度时间:4min;流速:4mL/min;分析时间:5min;检测器1:UV, 220nm, 检测器2:UV, 254nm.

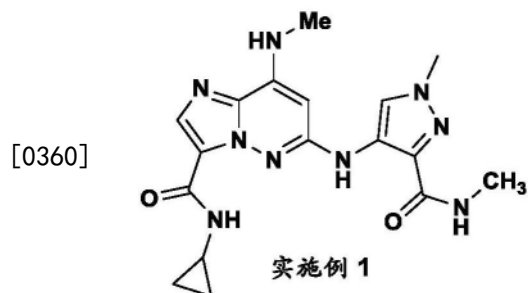
[0355] 方法D:

[0356] 柱:Water Acquity UPLC (LCMS) BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7 $\mu$ m颗粒;流动相:(A) 5:95乙腈:水+0.1%TFA; (B) 95:5乙腈:水+0.1%TFA, 0-100%B (0至3min) 100%B (至3.75min);梯度时间:3min;流速:1.11mL/min;分析时间:3.75min;检测器1:UV, 220nm, 检测器2:MS (ESI+).

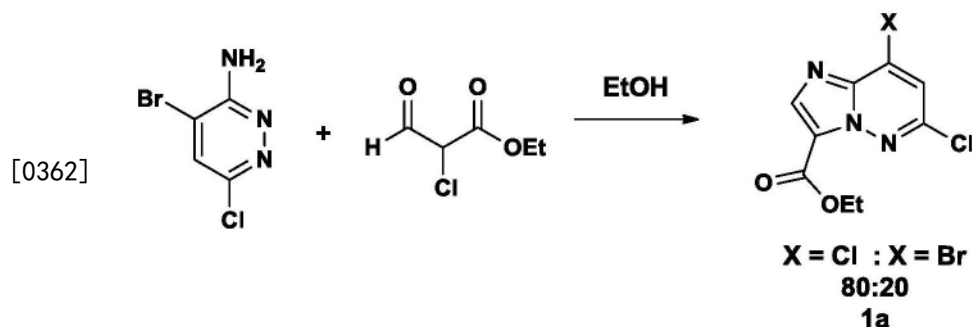
[0357] 方法E:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7- $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:10mM乙酸铵水溶液;流动相B:95:5乙腈:10mM乙酸铵水溶液;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:0-100%B经3分钟,然后在100%B保持0.75分钟;流速:1.11mL/min.

[0358] 方法F:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7- $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:0.05%TFA水溶液;流动相B:95:5乙腈:0.05%TFA水溶液;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:0-100%B经3分钟,然后在100%B保持0.75分钟;流速:1.11mL/min.

[0359] 实施例1:



[0361] 1a



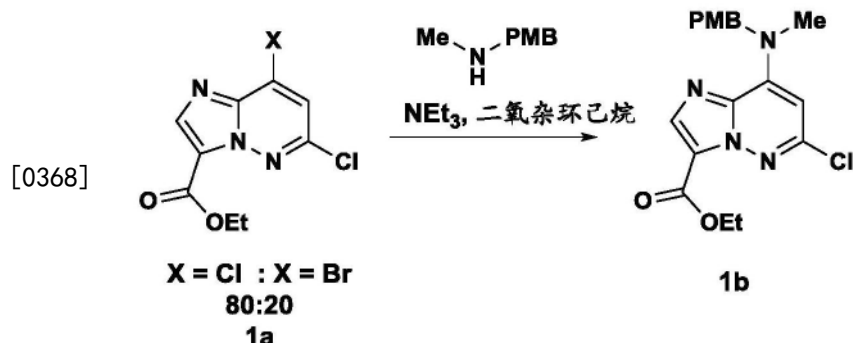
[0363] 向4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(175g, 840mmol)于乙醇(2L)中的溶液中添加2-氯-3-氧代丙酸乙酯(202g, 1343mmol), 并将反应加热至80℃保持16小时。在真空中移除溶剂, 并用水和二氯甲烷稀释残余材料。使双相混合物经过硅藻土床, 并将滤液分离为两层。分离二氯甲烷层并且之后用水和饱和氯化钠水溶液(盐水)洗涤, 随后将其经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。使用硅胶色谱(石油醚中的0至20%乙酸乙酯)纯化所得粗产物。干燥产物级分, 并且之后用石油醚中的10%甲基叔丁基醚(500mL)研磨。过滤出产物并用石油醚冲洗以提供作为C8-溴物质与C8-氯物质的混合物(约80:20)的1a(73g, 33%产率), 将该混合物原样用于后续步骤中(为简便起见称为氯化物)。

[0364]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

[0365] 氯:  $\delta$ 8.37 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.47 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.44 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。

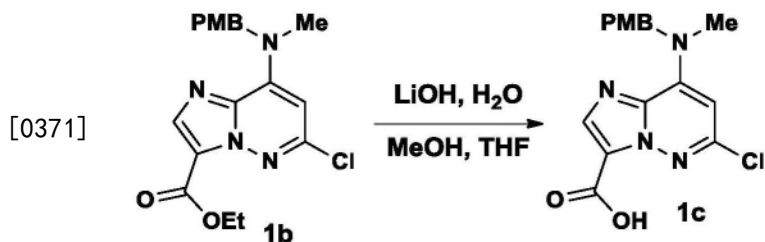
[0366] 溴:  $\delta$ 8.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.47 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.44 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。LC保留时间氯: 1.04min[B]; 溴: 1.07[B]。质谱法("MS") ( $\text{E}^+$ )  $m/z$ : 260(氯); 304(溴) ( $\text{MH}^+$ )。

[0367] 1b:



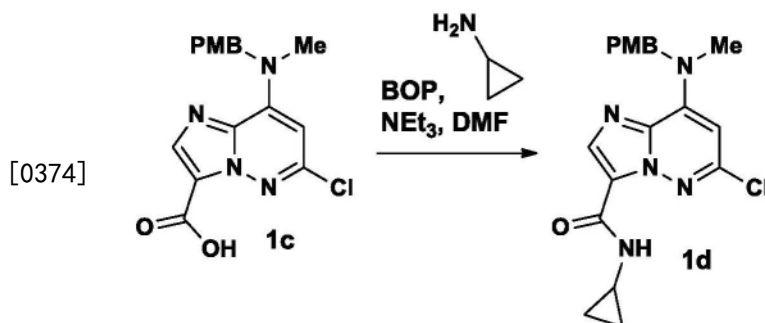
[0369] 将8-氯-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸乙酯(1a)(7.35g, 28.3mmol)、1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲胺(4.74g, 31.4mmol)和三乙胺(6.73mL, 48.3mmol)于二氧杂环己烷(75mL)中的溶液在油浴中在90℃下加热2.5小时。将反应冷却至室温并浓缩以提供淤渣, 将所述淤渣用水研磨以提供固体, 将所述固体过滤, 用水冲洗并且随后用二氯甲烷收集。将溶液经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供1b(8.95g, 84%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.13 (s, 1H), 7.17 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.12 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.46 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.44 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。LC保留时间1.04min[A]。MS ( $\text{E}^+$ )  $m/z$ : 375 ( $\text{MH}^+$ )。

[0370] 1c:



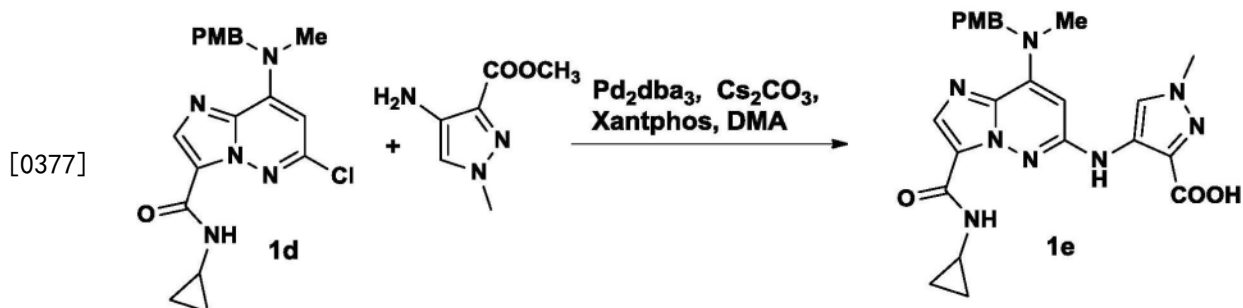
[0372] 向6-氯-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸乙酯(1b)(1.20g, 3.20mmol)于甲醇(15mL)和四氢呋喃(15mL)中的溶液中添加0.5M(水溶液)氢氧化锂(25.6mL, 12.81mmol),并将反应搅拌过夜。用水稀释反应,并且之后在真空中移除甲醇,使用盐酸(1M水溶液)将所得溶液调节至pH约4,用二氯甲烷萃取产物,并经硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并浓缩以提供1c(1.00g, 81%产率),其不经进一步纯化即被使用。LC保留时间0.90min[A]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:347(MH<sup>+</sup>)。

[0373] 1d:



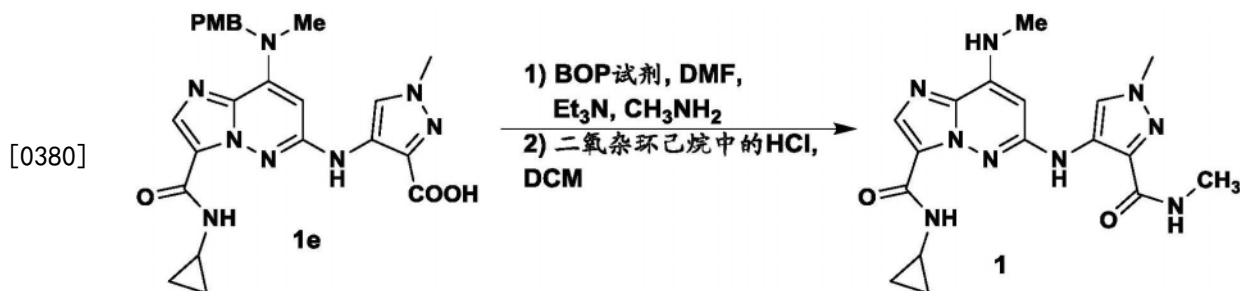
[0375] 将6-氯-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸(1c)(536mg, 1.546mmol)、环丙胺(0.321mL, 4.64mmol)和三乙胺(0.646mL, 4.64mmol)于二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物用(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP, 752mg, 1.700mmol)处理,并将反应在室温下搅拌5小时。用水(5mL)沉淀所需产物,并通过过滤收集。将固体用水冲洗两次,用少量甲醇冲洗一次,并在真空下干燥,以产生6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(1d)(480mg, 80%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.55(d, J=3.5Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.19(d, J=8.6Hz, 2H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 6.39(s, 1H), 5.52(br. s., 2H), 3.73(s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.88(tq, J=7.2, 3.8Hz, 1H), 0.89-0.75(m, 2H), 0.63-0.51(m, 2H)。LC保留时间1.04min[A]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:386(MH<sup>+</sup>)。

[0376] 1e:



[0378] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)

[0379] 氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(1d)(125mg,0.324mmol)、4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(101mg,0.648mmol)[来自HCl盐的游离碱(碳酸氢钠溶液/EtOAc),购自Art-Chem-BB]、Pd2(dba)3(29.7mg,0.032mmol)、XANTPHOS(37.5mg,0.065mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(422mg,1.296mmol)于DMA(2mL)中的混合物通过用N<sub>2</sub>鼓泡通过该混合物5分钟来脱气。密封反应容器并加热至125℃保持8hr。在冷却至室温后,在EtOAc(30ml)与水(20ml)之间分配反应混合物。用1N NaOH(10ml)萃取有机层,并用EtOAc(20ml)洗涤合并水性层。用1N HCl将水性层酸化至pH 1并将混合物转移至分液漏斗,并且用EtOAc(3x 25ml)萃取水性层。用10% LiCl溶液(2x 50ml)和盐水(50ml)洗涤合并的有机层。在干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)和过滤后,浓缩有机层以提供作为褐色固体的4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)-(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1e)(126mg,0.257mmol,79%产率)。LC保留时间2.60min[C]。MS(E+)m/z:491(MH<sup>+</sup>)。

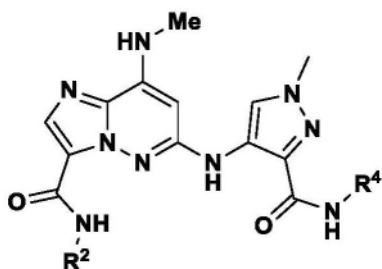


#### [0381] 实施例1

[0382] 容许4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)-(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1e)(12mg,0.024mmol)、THF中的2M甲胺(0.061mL,0.122mmol)、BOP试剂(14.07mg,0.032mmol)和三乙胺(10.23μl,0.073mmol)于DMF(0.25mL)中的混合物在室温下静置1hr。在真空下移除挥发性物质以提供黄色残余物,将其用二氧杂环己烷中的4N HCl(0.060mL,0.238mmol)在DCM(0.2mL)中处理并容许其在室温下静置1hr。浓缩反应混合物并将残余物溶解于DMF中。通过制备型LC/MS用以下条件纯化溶液:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:10mM乙酸铵水溶液;流动相B:95:5乙腈:10mM乙酸铵水溶液;梯度:0-100%B经25分钟,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥,以提供N-环丙基-6-((1-甲基-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(1)(5.8mg,0.015mmol,63%产率)。LC保留时间0.99min[D]。MS(E+)m/z:384(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.88(s,1H),8.64(d,J=3.7Hz,1H),8.22(d,J=4.9Hz,1H),8.14(s,1H),7.81(s,1H),7.39(d,J=5.5Hz,1H),5.98(s,1H),3.93(s,3H),2.92-2.89(m,1H),2.86(d,J=4.9Hz,3H),2.76(d,J=4.9Hz,3H),0.84-0.72(m,2H),0.57-0.47(m,2H)。

[0383] 以与实施例1类似的方式制备以下实施例:

[0384]










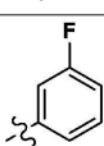

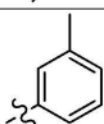

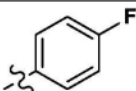

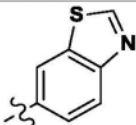

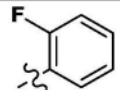

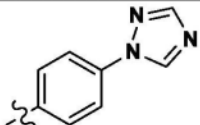

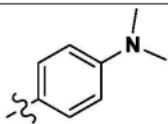


[0385]

实施例编号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Rt ( min ) [方法]	m/z [M+H] <sup>+</sup>
2			1.35 [D]	446
3			0.99 [D]	428
4			0.99 [D]	447
5			0.78 [D]	447
6			0.87 [D]	447
7			1.01 [D]	476
8			0.99 [D]	448
9			2.38 [C]	412
10			0.94 [D]	387
11			1.27 [D]	477
12			1.46 [D]	476
13			1.45 [D]	490
14		CH <sub>3</sub>	0.95 [D]	402
15			1.58 [D]	464
16			1.20 [E]	410



[0386]

实施例编号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Rt ( min ) [方法]	m/z [M+H] <sup>+</sup>
17			1.38 [F]	426
18			0.73 [F]	455
19			1.42 [E]	424
20			1.08 [F]	398
21			1.52 [E]	464
22			1.47 [F]	460
23			1.38 [F]	464
24			1.34 [E]	503
25			1.60 [F]	464
26			1.20 [F]	513
27			0.93 [F]	489

[0387]

化合物	<sup>1</sup> H NMR
2	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.17 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 3H), 7.41 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.09 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.16 (d, J=5.5 Hz, 3H), 2.91 (d, J=3.7 Hz, 1H), 0.80 (d, J=4.9 Hz, 2H), 0.54 (br. s., 2H)。
3	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.83 (s, 1H), 8.64 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.39

[0388]

化合物	$^1\text{H}$ NMR
	(d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.50 - 3.40 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.90 (td, $J=7.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 0.86 - 0.71 (m, 2H), 0.56 - 0.49 (m, 2H)。
4	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 9.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 7.18 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 4H), 0.78 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 0.49 (br. s., 2H)。
5	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.48 (s, 1H), 9.02 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 2H), 8.22 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.96 - 2.81 (m, 4H), 0.85 - 0.74 (m, 2H), 0.59 - 0.47 (m, 2H)。
6	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.56 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 4H), 0.83 - 0.69 (m, 2H), 0.53 (dd, $J=3.7, 2.1$ Hz, 2H)。
7	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 9.92 (s, 1H), 8.69 - 8.59 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 6.10 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.79 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 0.51 (br. s., 2H)。
8	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.72 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.41 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 4H), 0.84 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.45 (m, 2H)。
9	$^1\text{H}$ NMR ( 400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.98 (s, 1H), 8.66 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.52 (br. s., 1H), 6.13 (s, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 4H), 1.17 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.85 - 0.73 (m, 2H), 0.59 - 0.47 (m, 2H)。

[0389]

化合物	$^1\text{H}$ NMR
10	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.89 (s, 1H), 8.63 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.90 (td, J=7.2, 3.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J=4.9 Hz, 3H), 0.86 - 0.72 (m, 2H), 0.57 - 0.48 (m, 2H)。
11	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.30 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 4H), 0.79 (d, J=5.5 Hz, 2H), 0.53 (br. s., 2H)。
12	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.07 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.65 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.91 (td, J=7.3, 3.7 Hz, 1H), 2.87 (d, J=4.9 Hz, 3H), 0.88 - 0.72 (m, 2H), 0.60 - 0.47 (m, 2H)。
13	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.11 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 4H), 0.84 - 0.72 (m, 2H), 0.59 - 0.46 (m, 2H)。
14	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.91 (s, 1H), 8.67 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.01 - 4.76 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.87 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.76 (d, J=4.9 Hz, 3H), 1.29 - 1.16 (m, 1H), 1.04 - 0.90 (m, 1H)。
15	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.14 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.10 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.98 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.89 (d, J=4.9 Hz, 3H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.06 - 0.88 (m, 1H)。

[0390]

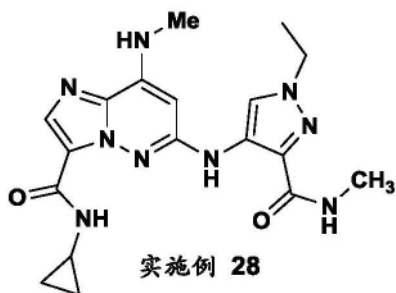
化合物	$^1\text{H}$ NMR
16	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.90 (s, 1H), 8.64 (br. s., 1H), 8.32 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.95 - 2.78 (m, 5H), 0.78 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 0.70 - 0.56 (m, 4H), 0.52 (br. s., 2H)。
17	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.91 (s, 1H), 8.64 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.26 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.07 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 4H), 1.85 (dt, $J=13.5, 6.7$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 0.79 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 0.54 (br. s., 2H)。
18	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 9.33 (br. s., 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.46 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.07 (br. s., 2H), 2.86 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J=4.7$ Hz, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 0.79 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 0.52 (br. s., 2H)。
19	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.86 (s, 1H), 8.65 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.39 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.99 - 2.82 (m, 4H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 1.73 - 1.55 (m, 2H), 0.88 - 0.69 (m, 2H), 0.58 - 0.47 (m, 2H)。
20	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 8.90 (s, 1H), 8.64 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.28 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.27 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 4H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 0.53 (br. s., 2H)。
21	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.43 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.66 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 6.93 (td, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.00 - 2.81 (m, 4H), 0.89 - 0.71 (m, 2H), 0.62 - 0.42 (m, 2H)。

[0391]

化合物	<sup>1</sup> H NMR
22	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.06 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.66 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 0.85 - 0.76 (m, 2H), 0.60 - 0.48 (m, 2H)。
23	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.30 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 - 7.74 (m, 3H), 7.41 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.98 - 2.80 (m, 4H), 0.87 - 0.71 (m, 2H), 0.63 - 0.43 (m, 2H)。
24	<sup>1</sup> H NMR( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ 10.51 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.67 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.41 (d, J=4.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.00 - 2.80 (m, 4H), 0.81 (d, J=5.7 Hz, 2H), 0.55 (br. s., 2H)。
25	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.73 (br. s., 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 2H), 7.47 - 7.18 (m, 4H), 6.06 (br. s., 1H), 4.02 (br. s., 3H), 2.88 (d, J=14.0 Hz, 4H), 0.80 (br. s., 2H), 0.53 (br. s., 2H)。
26	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.46 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 3H), 7.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 4H), 0.81 (d, J=4.9 Hz, 2H), 0.54 (br. s., 2H)。
27	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.00 (br. s., 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.89 (br. s., 2H), 6.08 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 2.88 (d, J=4.0 Hz, 4H), 0.87 - 0.74 (m, 2H), 0.60 - 0.48 (m, 2H) 一个可交换质子丢失。

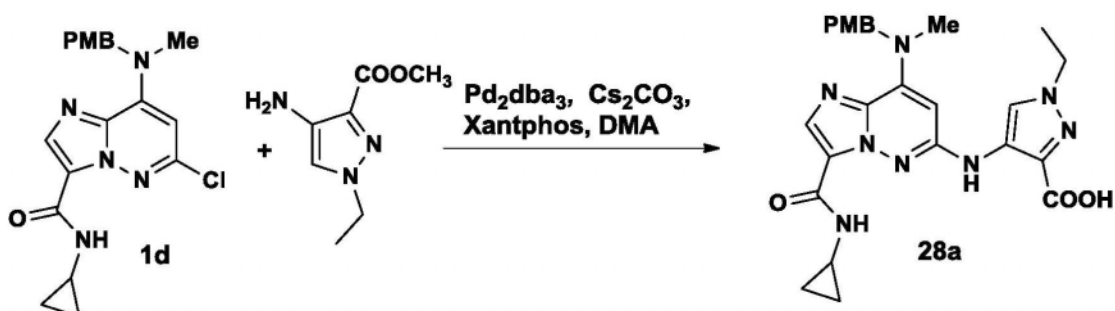
[0392] 实施例28

[0393]



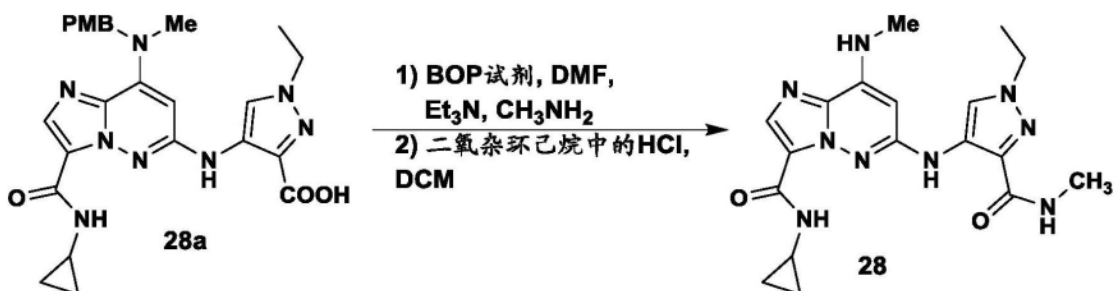
[0394] 28a:

[0395]



[0396] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲酰胺(1d)(125mg,0.324mmol)、4-氨基-1-乙基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯[来自HCl盐的游离碱(碳酸氢钠溶液/EtOAc),购自Princeton BioMolecular Research](110mg,0.648mmol)、Pd(dba)<sub>3</sub>(29.7mg,0.032mmol)、XANTPHOS(37.5mg,0.065mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(422mg,1.296mmol)于DMA(2mL)中的混合物通过用N<sub>2</sub>鼓泡通过该混合物5分钟来脱气。密封反应容器并加热至125℃保持8hr。在冷却至室温后,在EtOAc(30mL)与水(20mL)之间分配反应混合物。用1N NaOH(10mL)萃取有机层,并用EtOAc(20mL)洗涤合并水性层。用1N HCl将水性层酸化至pH 1并将混合物转移至分液漏斗,并且用EtOAc(3x 25mL)萃取水性层。用10%LiCl溶液(2x 50mL)和盐水(50mL)洗涤合并的有机层。在干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)和过滤后,浓缩有机层以提供作为褐色固体的4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)氨基)-1-乙基-1H-吡唑-3-甲酸(125mg,0.248mmol,76%产率)。LC保留时间2.67min[C]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:505(MH<sup>+</sup>)。

[0397]

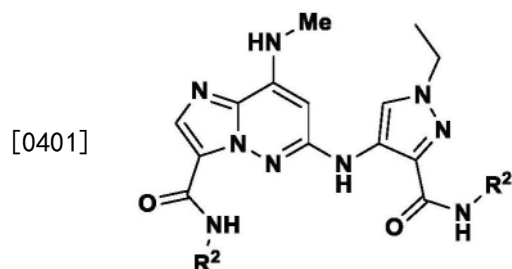


[0398] 实施例28

[0399] 容许4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)氨基)-1-乙基-1H-吡唑-3-甲酸(12mg,0.024mmol)、THF中的2M甲胺(0.059mL,0.119mmol)、BOP(13.67mg,0.031mmol)和三乙胺(9.95μL,0.071mmol)于DMF(0.25mL)中的混合物在室温下静置1hr。在真空下移除挥发性物质以提供黄色油,将其用二氧杂环己烷中的4N HCl(0.058mL,0.232mmol)在DCM(0.2mL)中处理并容许其在室温下静置

1hr。浓缩反应混合物并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物：柱：Waters XBridge C18, 19x 200mm, 5- $\mu$ m颗粒；流动相A：5:95乙腈：10mM乙酸铵水溶液；流动相B：95:5乙腈：10mM乙酸铵水溶液；梯度：5-100%B经15分钟，之后在100%B保持5分钟；流速：20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥，以提供N-环丙基-6-((1-乙基-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(28) (5.8mg, 0.015mmol, 63%产率)。LC保留时间1.04min[D]。MS (E+) m/z: 398 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.60 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37 (d, J=4.9Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.20 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.93-2.83 (m, 4H), 2.77 (d, J=4.3Hz, 3H), 1.47 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.81-0.70 (m, 2H), 0.58-0.47 (m, 2H)。

[0400] 以与实施例28类似的方式制备以下实施例：

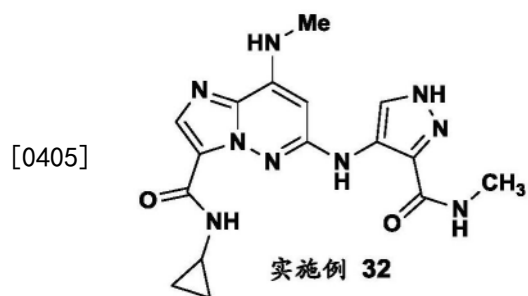


[0402]

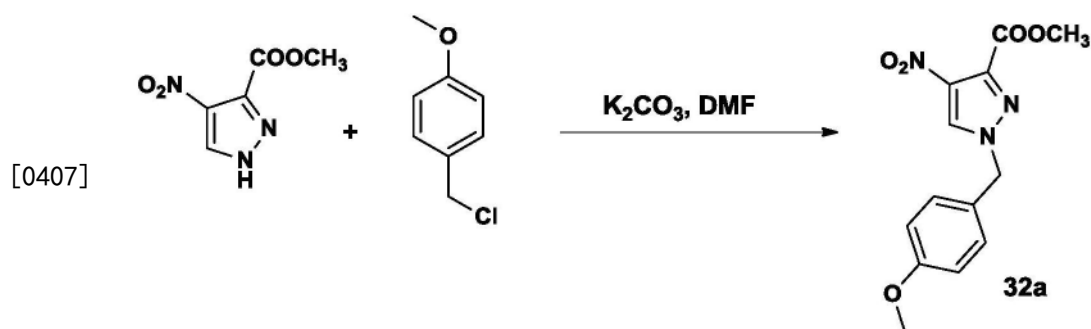
实施例编号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] <sup>+</sup>
29			1.11 [D]	462
30			0.93 [D]	461
31			1.59 [D]	460

化合物	$^1\text{H}$ NMR
29	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.65 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.48 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J=4.9$ Hz, 4H), 1.54 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.53 (br. s., 2H)。
[0403] 30	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.47 (s, 1H), 9.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.30 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.94 - 2.80 (m, 4H), 1.54 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.83 - 0.70 (m, 2H), 0.57 - 0.45 (m, 2H)。
31	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.45 - 7.25 (m, 3H), 7.09 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.28 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 4H), 1.53 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.84 - 0.72 (m, 2H), 0.54 (d, $J=2.4$ Hz, 2H)。

[0404] 实施例32



[0406] 32a:

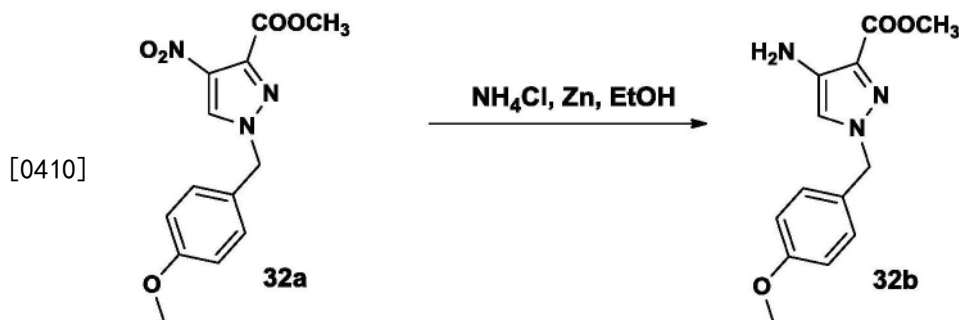


[0408] 将4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(从CombiBlocks购得)(342mg, 1.999mmol)、碳酸钾(552mg, 4.00mmol)和4-甲氧基氯化苄(0.299mL, 2.199mmol)于DMF(10mL)中的混合物搅



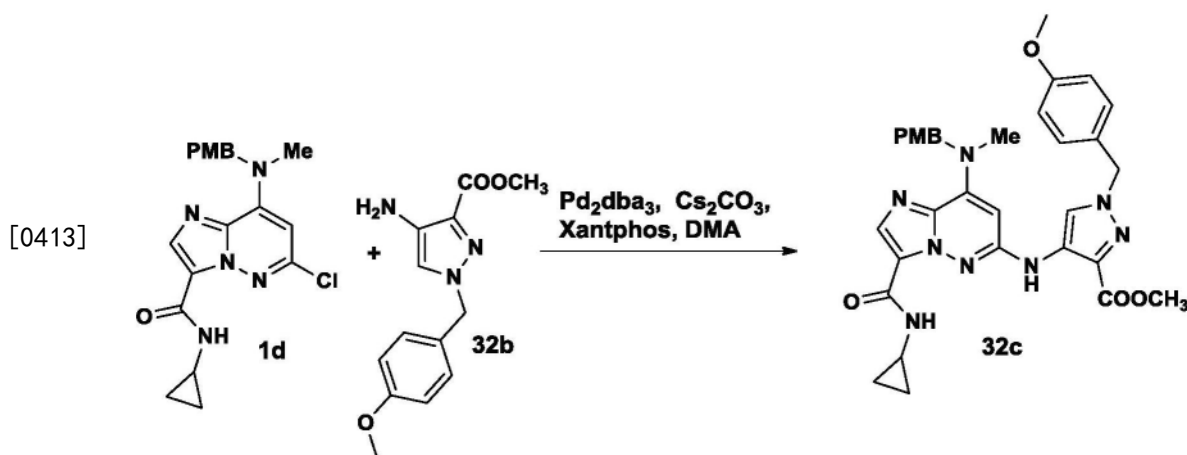
拌18hr。在EtOAc (40ml) 与水 (40ml) 之间分配反应混合物。用10%LiCl溶液 (2x 40ml) 和盐水 (25ml) 洗涤有机层。在干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 和过滤后,将有机层浓缩为黄色油,将所述黄色油在40gm ISCO硅胶柱上进行色谱处理,用0-50%EtOAc/Hex梯度洗脱。浓缩纯级分以提供作为无色油的1-(4-甲氧基苯甲基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (32a) (481mg, 1.651mmol, 83%产率)。LC保留时间1.96min[C]。MS (E+) m/z: 292 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.42-7.18 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

[0409] 32b:



[0411] 在室温下向1-(4-甲氧基苯甲基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (475mg, 1.631mmol) 和氯化铵 (32a) (872mg, 16.31mmol) 于EtOH (12mL) 和水 (2mL) 中的混合物中添加锌 (1066mg, 16.31mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。然后用二氯甲烷 (50ml) 稀释反应并过滤。用水 (50ml) 洗涤滤液, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩, 以提供作为浓稠无色油的4-氨基-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (32b) (425mg, 1.627mmol, 100%产率)。LC保留时间0.89min[C]。MS (E+) m/z: 262 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.19 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.05 (br. s., 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

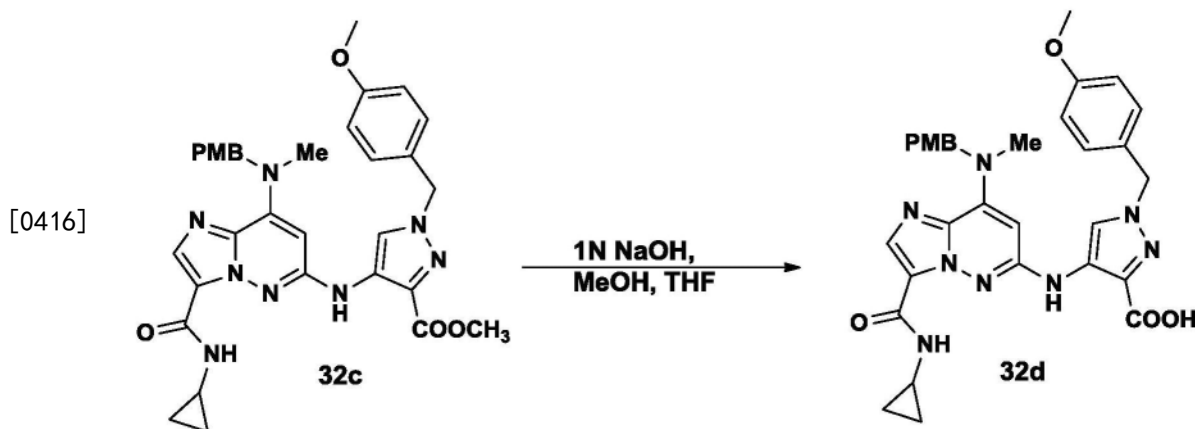
[0412] 32c:



[0414] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺 (32b) (200mg, 0.518mmol)、4-氨基-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (203mg, 0.778mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (47.5mg, 0.052mmol)、XANTPHOS (60.0mg, 0.104mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (676mg, 2.073mmol) 于DMA (3mL) 中的混合物通过用N<sub>2</sub>鼓泡通过该混合物5分钟来脱气。密封反应容器并加热至125℃保持4hr。在冷却至室温后,在EtOAc (30ml) 与水 (30ml) 之间分配反应混合物。用10%LiCl (2x 30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤有机层。在干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 和过

滤后,将有机层浓缩为琥珀色油,将所述琥珀色油在24gm ISCO硅胶柱上进行色谱处理,用0-100%EtOAc/Hex梯度洗脱。浓缩纯级分以提供作为褐色泡沫的4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(32c)(310mg,0.508mmol,98%产率)。LC保留时间3.30min[C]。MS(E+)m/z:611(MH<sup>+</sup>)。

[0415] 32d:



[0417] 容许将4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(32c)(290mg,0.475mmol)和1N NaOH(2.374mL,2.374mmol)于MeOH(3mL)和THF(3mL)中的混合物在室温下搅拌1hr。在真空中移除有机溶剂,并用水稀释残余物。用1N HCl将水性层酸化至pH 1,并将异质性层转移至分液漏斗并用EtOAc(40mL)萃取。用盐水(25mL)洗涤有机层并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)和浓缩,以提供作为褐色固体的4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(32d)(248mg,0.416mmol,88%产率)。LC保留时间3.15min[C]。MS(E+)m/z:597(MH<sup>+</sup>)。

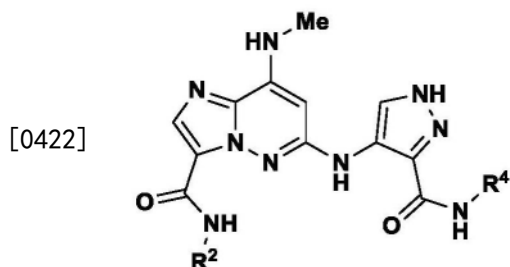


[0419] 实施例32

[0420] 将4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(32d)(18mg)、0.030三乙胺(0.017mL,0.121mmol)于DMF(0.25mL)中的混合物在室温下搅动2hr。在真空中移除挥发性物质以提供黄色油,将其用TFA(0.5mL)在75℃下处理2hr。在真空中移除挥发性物质,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:Waters XBridge C18,19x 200mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:10mM乙酸铵水溶液;流动相B:95:5乙腈:10mM乙酸铵水溶液;梯度:0-100%B经20分钟,之后在100%B保持0分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥,以提供N-环丙基-6-((3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-8-

(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺 (32) (7.2mg, 0.019mmol, 64% 产率)。LC保留时间 0.82min[D]。MS (E+)  $m/z$ : 370 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.28 (br. s., 1H), 8.85 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=3.1$ Hz, 1H), 8.30-8.17 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.32 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.78 (d,  $J=4.9$ Hz, 3H), 0.77 (d,  $J=6.1$ Hz, 2H), 0.52 (br. s., 2H)。

[0421] 以与实施例32类似的方式制备以下实施例:



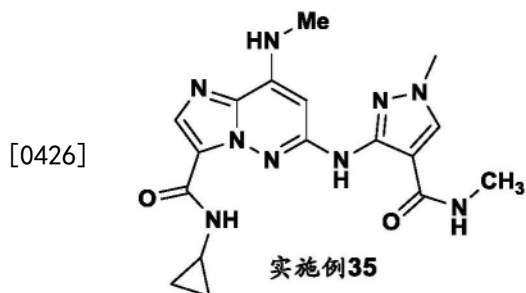
[0423]

实施例编号	$R^2$	$R^4$	Rt (min) [方法]	$m/z$ [ $M+H$ ] <sup>+</sup>
33			0.74 [D]	433
34			1.13 [D]	463

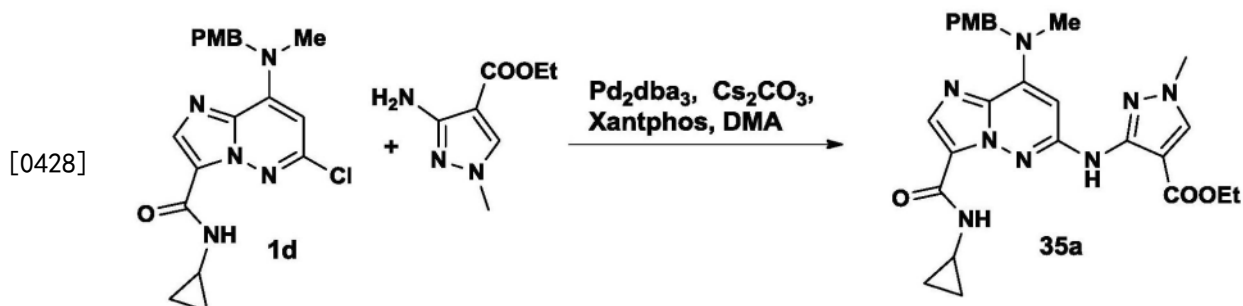
[0424]

化合物	$^1H$ NMR
33	$^1H$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.61 (br. s., 1H), 10.52 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.27 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.33 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.87 (d, $J=4.3$ Hz, 4H), 0.77 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 0.52 (br. s., 2H) 2个可交换质子丢失。
34	$^1H$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.53 (br. s., 1H), 10.29 (br. s., 1H), 8.73 (br. s., 1H), 8.68 - 8.51 (m, 2H), 8.39 (br. s., 1H), 8.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (br. s., 1H), 6.83 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.87 (d, $J=4.3$ Hz, 4H), 0.77 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 0.53 (br. s., 2H)。

[0425] 实施例35

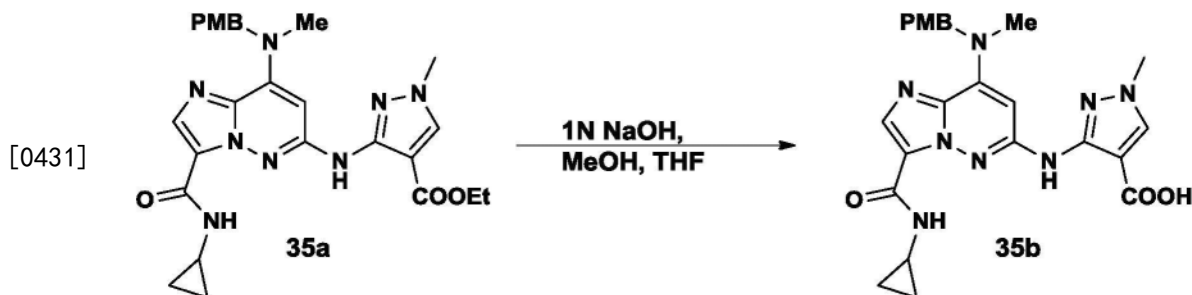


[0427] 35a:



[0429] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡啶-3-甲酰胺(1d)(125mg,0.324mmol)、3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(从J and W Chemicals购得)(82mg,0.486mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(29.7mg,0.032mmol)、XANTPHOS(37.5mg,0.065mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(422mg,1.296mmol)于DMA(2mL)中的混合物通过用N<sub>2</sub>鼓泡通过该混合物5分钟来脱气。密封反应容器并加热至125℃保持1hr。在冷却至室温后,在EtOAc(50ml)与水(50ml)之间分配反应混合物。用10%LiCl(2x 50ml)和盐水(50ml)洗涤有机层。在干燥(MgSO<sub>4</sub>)和过滤后,将有机层浓缩为琥珀色油,将所述琥珀色油在12gm ISCO硅胶柱上进行色谱处理,用0-100%EtOAc/Hex梯度洗脱。浓缩纯级分以提供作为淡黄色固体的3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(35a)(152mg,0.293mmol,90%产率)。LC保留时间3.16min[C]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:519(MH<sup>+</sup>)。

[0430] 35b:



[0432] 将3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(35a)(140mg,0.270mmol)与1N NaOH(1.350mL,1.350mmol)于MeOH(1.5mL)和THF(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌2hr。在真空中移除有机溶剂,并用水稀释残余物。用1N HCl将水性层酸化至pH 1,并将异质性层转移至分液漏斗,并用DCM(25ml)、CHCl<sub>3</sub>(25ml)和EtOAc(25ml)萃取。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩以提供作为淡黄色固体的3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(35b)。

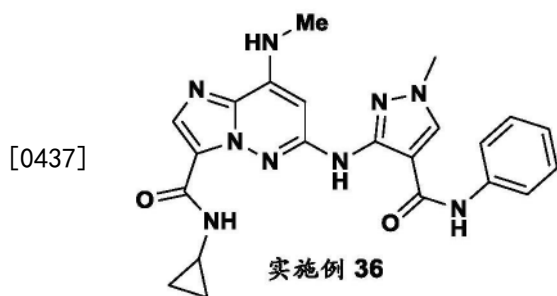
基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(35b)(130mg,0.265mmol,98%产率)。LC保留时间3.01min[C]。MS(E+)m/z:491(MH<sup>+</sup>)。



#### [0434] 实施例35

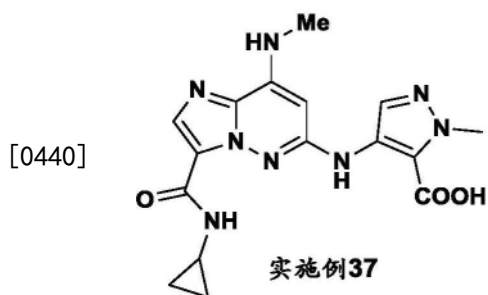
[0435] 将3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(35b)(15mg,0.031mmol)、甲胺、HCl(4.13mg,0.061mmol)、BOP(17.58mg,0.040mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.021mL,0.153mmol)于DMF(0.25mL)中的混合物在室温下搅动18hr。在真空下移除挥发性物质以提供黄色油,将其用二氧杂环己烷中的4N HCl(0.079mL,0.232mmol)在DCM(1mL)中处理并容许其在室温下静置1hr。浓缩反应混合物并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:10mM乙酸铵水溶液;流动相B:95:5乙腈:10mM乙酸铵水溶液;梯度:0-100%B经25分钟,之后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥,以提供N-环丙基-6-((1-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(35)(5.9mg,0.015mmol,47%产率)。LC保留时间0.89min[D]。MS(E+)m/z:384(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ 9.78(s,1H),9.51(d,J=2.4Hz,1H),8.17(d,J=4.9Hz,1H),8.11(s,1H),7.83(s,1H),7.52(d,J=4.9Hz,1H),6.17(s,1H),3.96-3.85(m,3H),2.89(d,J=5.5Hz,3H),2.80(dd,J=6.7,3.7Hz,1H),2.75(d,J=4.9Hz,3H),0.91-0.77(m,2H),0.64-0.54(m,2H)。

#### [0436] 实施例36

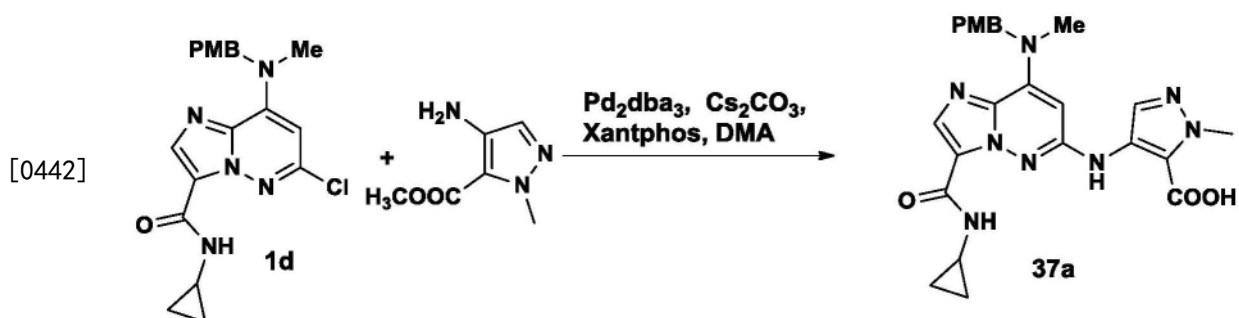


[0438] 实施例36是以与实施例35类似的方式来制备:LC保留时间1.38min[D]。MS(E+)m/z:446(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ 9.92(br.s.,1H),9.65-9.45(m,2H),8.45(s,1H),7.84(s,1H),7.68(d,J=7.3Hz,2H),7.52(br.s.,1H),7.41-7.27(m,2H),7.09(br.s.,1H),6.20(s,1H),3.94(s,3H),2.97-2.84(m,3H),2.81(br.s.,1H),0.83(d,J=4.9Hz,2H),0.60(br.s.,2H)。

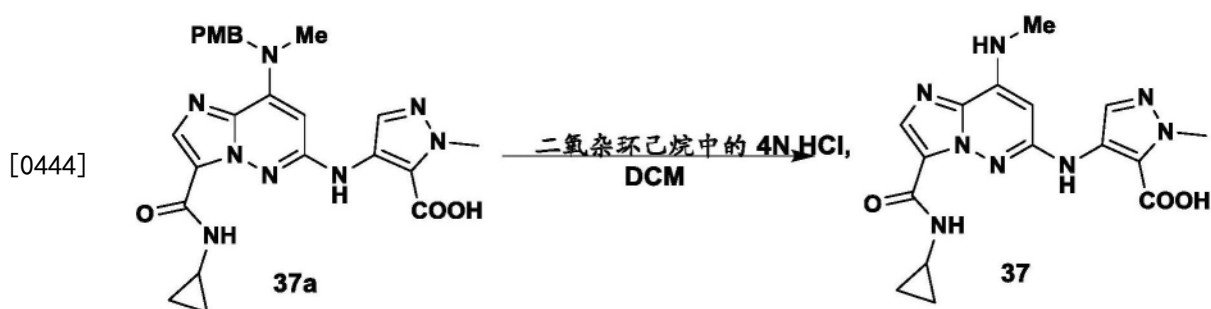
#### [0439] 实施例37



[0441] 37a



[0443] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酰胺(1d)(100mg,0.259mmol)、4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯[可从ChemBridge购得](80mg,0.518mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(23.73mg,0.026mmol)、XANTPHOS(30.0mg,0.052mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(338mg,1.037mmol)于DMA(2mL)中的混合物通过用N<sub>2</sub>鼓泡通过该混合物5分钟来脱气。密封反应容器并加热至125℃保持2hr。在冷却至室温后,添加水(5mL),之后添加1N NaOH(1mL)。在用10mL水稀释后,将混合物转移至分液漏斗并用Et<sub>2</sub>O(20mL)萃取。用1N HCl将水性层酸化至约pH 1。在用EtOAc(2x 30mL)萃取水性层后,用10%LiCl溶液(2x 50mL)和盐水(50mL)洗涤合并的有机物。容许有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥过夜。浓缩提供作为褐色固体的4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(125mg,0.255mmol,98%产率)。LC保留时间2.79min [C]。MS (E+) m/z:491 (MH<sup>+</sup>)。

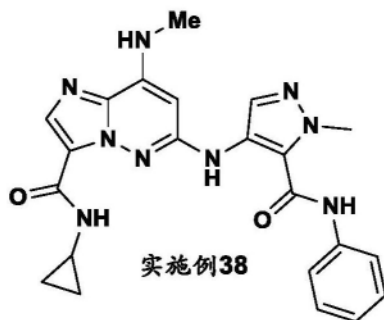


[0445] 实施例37

[0446] 容许4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(18mg,0.037mmol)和二氧杂环己烷中的4N HCl(0.183mL,0.734mmol)于DCM中的混合物在室温下静置1hr。添加MeOH(1mL)并将反应混合物浓缩至干燥。通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:10mM乙酸铵的水溶液;流动相B:95:5乙腈:10mM乙酸铵的水溶液;梯度:5-75%B经25分钟,之后在75%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需

产物的级分合并并通过离心蒸发干燥,以提供4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(7.8mg,0.021mmol,56%产率)。LC保留时间0.88min[D]。MS(E<sup>+</sup>) m/z:371(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.58(d,J=4.0Hz,1H),8.35(s,1H),7.92(s,1H),7.81(s,1H),7.43(d,J=4.7Hz,1H),6.04(s,1H),4.07(s,3H),2.93-2.82(m,4H),0.78-0.66(m,2H),0.56-0.46(m,2H)一个可交换质子丢失。

[0447] 实施例38

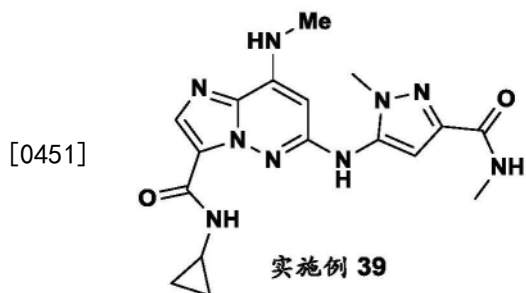


[0448]

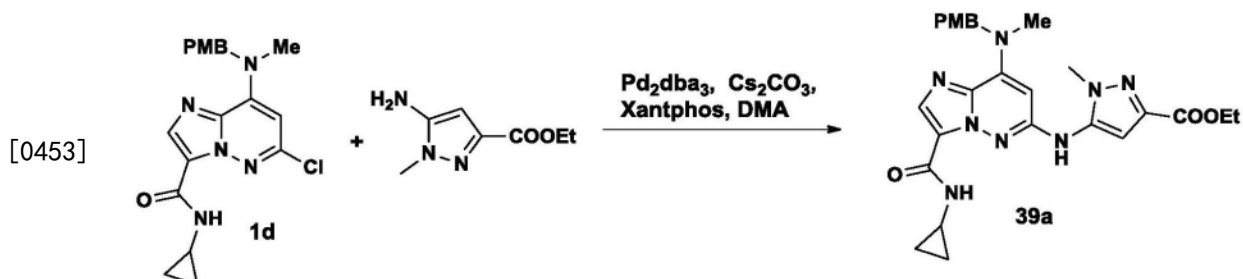


[0449] 将4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(18mg,0.037mmol)、苯胺(6.83mg,0.073mmol)、BOP(21.10mg,0.048mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.015mL,0.110mmol)的混合物在室温下搅动2.5hr。在真空中移除挥发性物质以提供黄色油,将其用二氧杂环己烷中的4N HCl(0.177mL,0.707mmol)在DCM中在室温下处理1hr。添加MeOH(1ml)并将反应混合物浓缩至干燥。通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:Waters XBridge C18,19x 200mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:10mM乙酸铵的水溶液;流动相B:95:5乙腈:10mM乙酸铵的水溶液;梯度:5-50%B经25分钟,之后在50%B保持10分钟;流速:25mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥,以提供N-环丙基-6-((1-甲基-5-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(7.8mg,0.021mmol,56%产率)。LC保留时间1.14min[D]。MS(E<sup>+</sup>) m/z:446(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.64(d,J=4.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.70(s,1H),7.59(d,J=7.7Hz,2H),7.43(d,J=4.7Hz,1H),7.31(t,J=7.9Hz,2H),7.14-7.06(m,1H),5.77(s,1H),4.02(s,3H),2.83(d,J=5.0Hz,4H),0.80-0.60(m,2H),0.45-0.31(m,2H)两个可交换质子丢失。

[0450] 实施例39

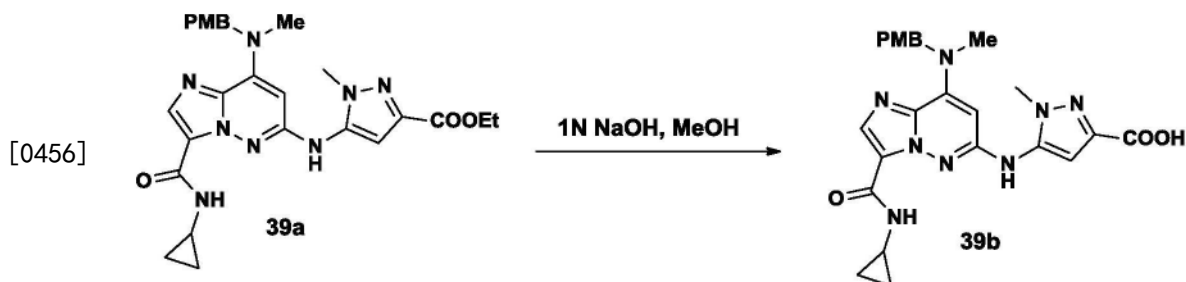


[0452] 39a:



[0454] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(1d)(125mg,0.324mmol)、5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯[来自HCl盐的游离碱(碳酸氢钠溶液/EtOAc),购自Acorn Pharma.Tech.](88mg,0.518mmol)、Pd2(dba)3(29.7mg,0.032mmol)、XANTPHOS(37.5mg,0.065mmol)和Cs2CO3(422mg,1.296mmol)于DMA(2mL)中的混合物通过用N2鼓泡通过该混合物5分钟来脱气。密封反应容器并加热至125℃保持2hr。在冷却至室温后,在EtOAc(50mL)与水(50mL)之间分配反应混合物。用10%LiCl溶液(2x 50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。在干燥(Na2SO4)和过滤后,浓缩有机层以提供褐色固体,将所述褐色固体在12gm ISCO硅胶柱上进行色谱处理,用0-100%EtOAc/Hex梯度洗脱。浓缩纯级分以提供作为褐色固体的5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(39a)(126mg,0.243mmol,75%产率)。LC保留时间2.77min[C]。MS(E+)m/z:519(MH<sup>+</sup>)。

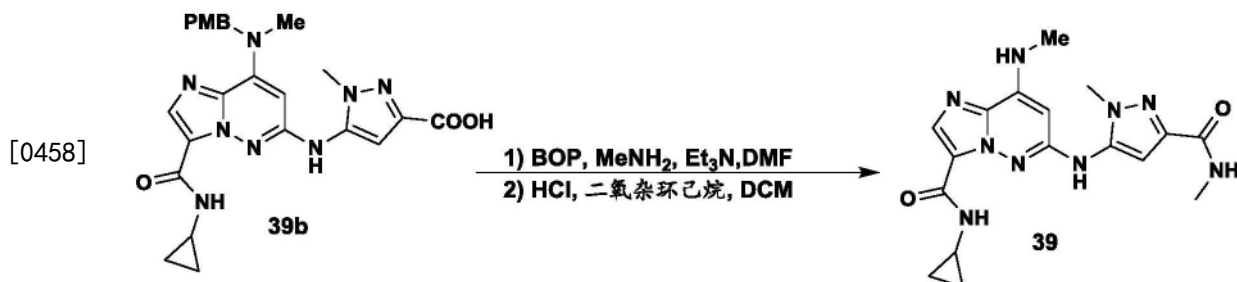
[0455] 39b:



[0457] 将5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(39a)(107mg,0.206mmol)和1N NaOH(1.032mL,1.032mmol)于MeOH(3mL)中的混合物在室温下搅拌2天。添加THF(1mL)和1N NaOH(1.032mL,1.032mmol),并且反应混合物变均匀。再搅拌24hr后,在旋转式蒸发器上移除MeOH和THF,用1N HCl并将水性混合物酸化至pH 1。过滤悬浮液。在高真空下干燥至硬团粒。将此团粒溶解于DCM和MeOH中并转移以供浓缩。浓缩和干燥提供作为白色固体的5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-



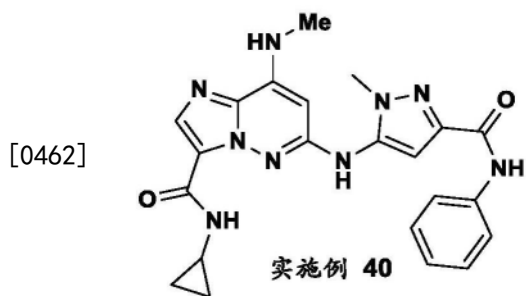
甲基-1H-吡唑-3-甲酸 (39b) (77mg, 0.157mmol, 76%产率)。LC保留时间2.41min [C]。MS (E+) m/z: 491 (MH<sup>+</sup>)。



#### [0459] 实施例39

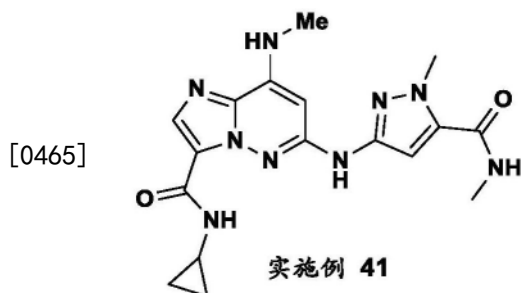
[0460] 将5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸 (39b) (12mg, 0.024mmol)、THF中的2M甲胺 (0.061mL, 0.122mmol)、BOP (14.07mg, 0.032mmol) 和Et<sub>3</sub>N (10.23μl, 0.073mmol) 的混合物在室温下搅动1hr。在真空中移除挥发性物质以提供黄色油, 将其用二氧杂环己烷中的4N HCl (0.089mL, 0.357mmol) 在DCM (0.25mL) 中在室温下处理1hr。浓缩反应混合物并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物: 柱: Waters XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:10mM乙酸铵的水溶液; 流动相B: 95:5乙腈:10mM乙酸铵的水溶液; 梯度: 0-40%B经25分钟, 之后在40%B保持10分钟; 流速: 25mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥, 以提供N-环丙基-6-((1-甲基-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)氨基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺 (39) (5.3mg, 0.014mmol, 57%产率)。LC保留时间0.74min [D]。MS (E+) m/z: 384 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.06 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.17 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.94-2.82 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 0.64-0.53 (m, 2H), 0.34-0.22 (m, 2H)。

#### [0461] 实施例40

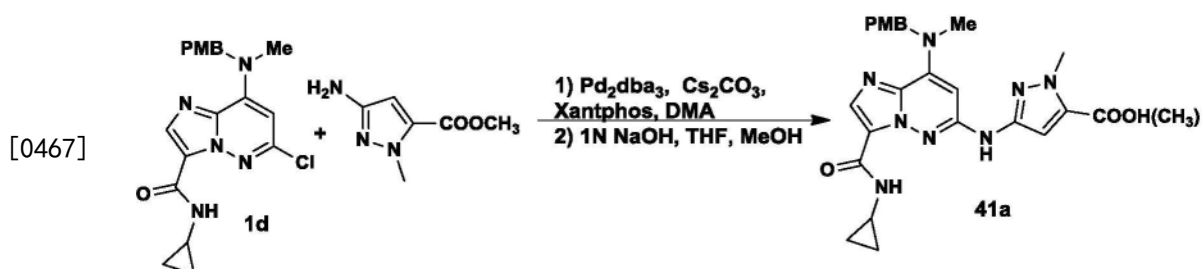


[0463] 实施例40是以与实施例39类似的方式来制备: LC保留时间1.23min [D]。MS (E+) m/z: 446。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.02 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.88-7.78 (m, 3H), 7.67 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.90 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.76 (d, J=4.3Hz, 1H), 0.66-0.53 (m, 2H), 0.38-0.29 (m, 2H)。

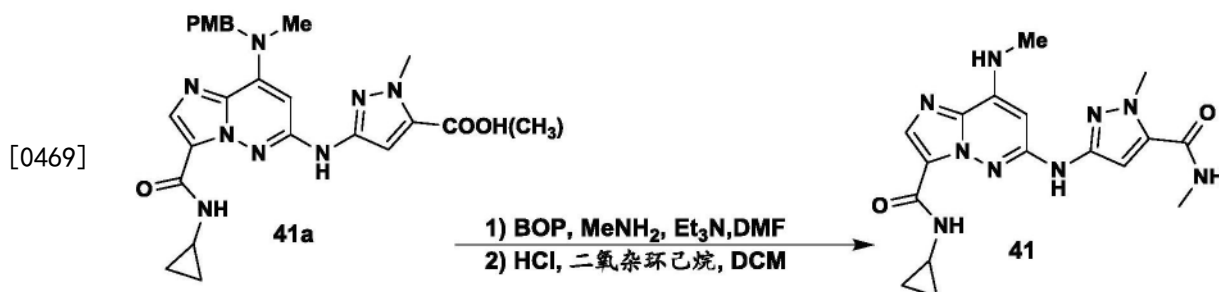
#### [0464] 实施例41



[0466] 41a:



[0468] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(1d)(125mg,0.324mmol)、3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯[可从Princeton Bio购得](101mg,0.648mmol)、Pd2(dba)3(29.7mg,0.032mmol)、XANTPHOS(37.5mg,0.065mmol)和Cs2CO3(422mg,1.296mmol)于DMA(2mL)中的混合物通过用N<sub>2</sub>鼓泡通过该混合物5分钟来脱气。密封反应容器并加热至125℃保持2hr。LCMS指示大致均匀的酯与酸的混合物。在冷却至室温后,添加1N NaOH(1ml)并在室温下继续搅拌5hr。在EtOAc(30ml)与水(25ml)之间分配反应混合物。将第一水性层搁置一旁。用10%LiCl溶液(2x 25ml)和盐水(25ml)洗涤有机层。在干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)和过滤后,将有机层浓缩至残余物,将所述残余物在4gm ISCO硅胶柱上进行色谱处理,用0-100%EtOAc/Hex梯度洗脱。未分离出产物。大部分产物分配至从经酸化水性层萃取的有机物中,并且作为酸与酯的混合物继续进行水解步骤。用1N HCl将第一水性层酸化至pH约1,并将浑浊混合物转移至分液漏斗。用EtOAc(50ml)和3:1的EtOAc:THF(40ml)萃取混合物。用10%LiCl(2x 40ml)和盐水(40ml)洗涤合并的有机物。在干燥(MgSO<sub>4</sub>)和过滤后,浓缩有机层以提供酯与酸的约5:4混合物,所述混合物经额外的MeOH和THF中的1N NaOH不成功地处理。酯与酸的最终比率为1:1。将此材料原样用于后续反应中。酯:LC保留时间2.76min[C]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:505。酸:LC保留时间2.68min[C]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:491。

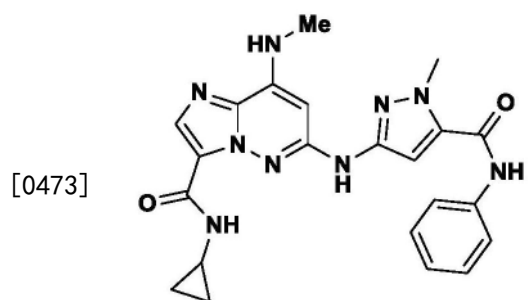


[0470] 实施例41

[0471] 将41a(30mg,0.061mmol)、THF中的2M甲胺(0.153mL,0.306mmol)、BOP(35.2mg,0.080mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.026mL,0.183mmol)的混合物在室温下搅动1hr。在真空中移除挥发性物质以提供不纯净的黄色油,将其用二氧杂环己烷中的4N HCl(0.15mL,0.060mmol)在DCM

(1mL) 中在室温下处理1hr。在真空中移除挥发性物质,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5- $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:10mM乙酸铵的水溶液;流动相B:95:5乙腈:10mM乙酸铵的水溶液;梯度:0-100%B经25分钟,之后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥,以提供N-环丙基-6-((1-甲基-5-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(41)(5.5mg,0.014mmol,23%产率)。LC保留时间0.77min[D]。MS(E+)m/z:384(MH<sup>+</sup>)。 <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.41(s,1H),8.93(d,J=3.7Hz,1H),8.44(d,J=4.3Hz,1H),7.82(s,1H),7.49(d,J=4.9Hz,1H),6.76(s,1H),5.85(s,1H),4.02(s,3H),2.86(d,J=4.9Hz,3H),2.82(td,J=7.3,3.7Hz,1H),2.76(d,J=4.9Hz,3H),0.71-0.62(m,2H),0.49-0.40(m,2H)。

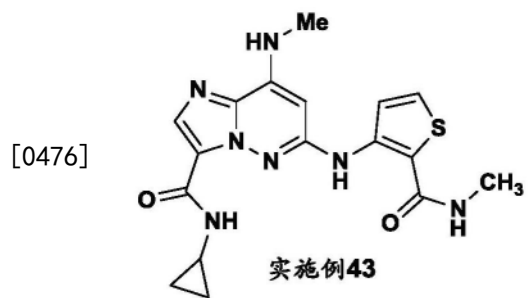
[0472] 实施例42



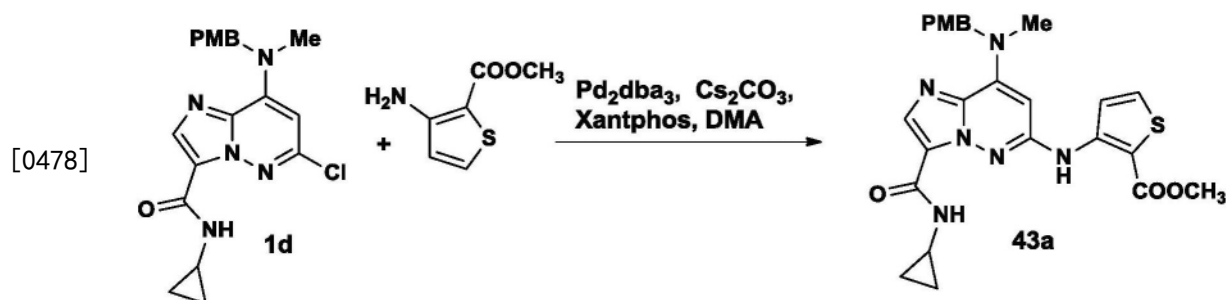
实施例 42

[0474] 实施例42是以与实施例41类似的方式来制备:LC保留时间1.25min[D]。MS(E+)m/z:446。 <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 10.22(s,1H),9.52(s,1H),8.94(d,J=3.1Hz,1H),7.73(d,J=7.9Hz,2H),7.50(d,J=4.9Hz,1H),7.36(t,J=7.9Hz,2H),7.16-7.07(m,3H),5.86(s,1H),4.05(s,3H),2.86(d,J=4.9Hz,3H),2.75(dt,J=7.3,3.7Hz,1H),0.62-0.49(m,2H),0.46-0.36(m,2H)。

[0475] 实施例43

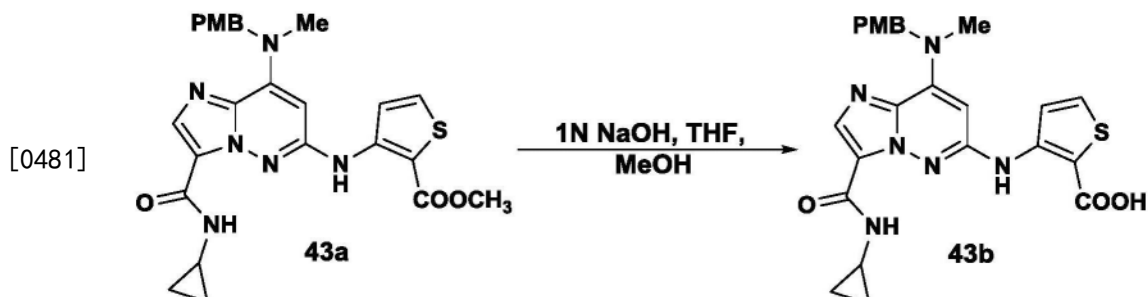


[0477] 43a:

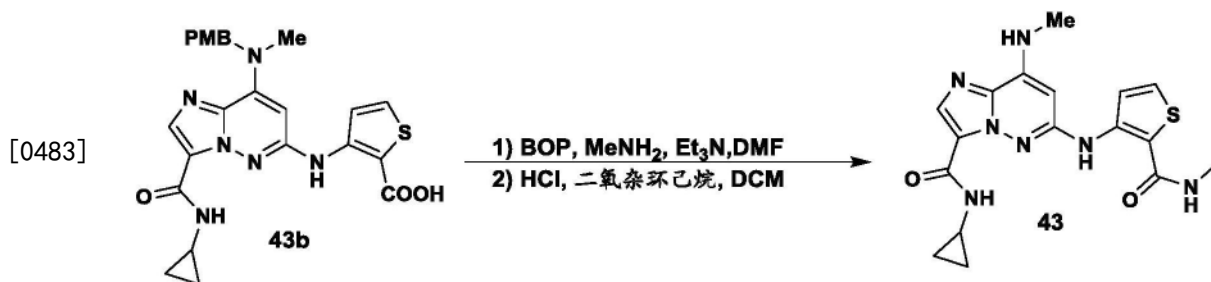


[0479] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(75mg, 0.194mmol)、3-氨基噻吩-2-甲酸甲酯[可从Matrix购得](1d)(45.8mg, 0.292mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17.80mg, 0.019mmol)、XANTPHOS(22.49mg, 0.039mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (253mg, 0.778mmol)于DMA(1.25mL)中的混合物通过用 $\text{N}_2$ 鼓泡通过该混合物5分钟来脱气。密封反应容器并加热至125℃保持1hr。在冷却至室温后,在EtOAc(30ml)与水(30ml)之间分配反应混合物。用10%LiCl(2x 30ml)和盐水(30ml)洗涤有机层。在干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和过滤后,将有机层浓缩至琥珀色油,将所述琥珀色油浓缩并在12gm ISCO硅胶柱上进行色谱处理,用0-100%EtOAc/Hex梯度洗脱。浓缩纯级分以提供作为黄色油的3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)噻吩-2-甲酸甲酯(43a)(74mg, 0.146mmol, 75%产率)。LC保留时间3.51min[C]。MS(E+)m/z:507。

[0480] 43b:



[0482] 将3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)噻吩-2-甲酸甲酯(43a)(74mg, 0.142mmol)和1N NaOH(0.711mL, 0.711mmol)于MeOH(1mL)和THF(1mL)中的混合物在室温下搅拌2hr。在真空中移除有机溶剂,并用水稀释残余物。用1N HCl将水性层酸化至pH 1,并将异质性层转移至分液漏斗并用EtOAc(30ml)萃取。用盐水(15ml)洗涤有机层,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩,以提供作为褐色固体的3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)噻吩-2-甲酸(43b)(66mg, 0.134mmol, 94%产率)。LC保留时间3.25min[C]。MS(E+)m/z:493。



[0484] 实施例43

[0485] 将3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)噻吩-2-甲酸(43b)(15mg, 0.030mmol)、甲胺、HCl(4.11mg, 0.061mmol)、BOP(17.51mg, 0.040mmol)和三乙胺(0.021mL, 0.152mmol)于DMF(0.25mL)中的混合物在室温下搅动60hr。在真空中移除挥发性物质以提供黄色油,将其用二氧杂环己烷中的4N HCl(0.074mL, 0.297mmol)在DCM(2mL)中在室温下处理3hr。在真空中移除挥发性物质,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu\text{m}$ 颗粒;流动

相A:5:95乙腈:10mM乙酸铵水溶液;流动相B:95:5乙腈:10mM乙酸铵水溶液;梯度:10-50%B经25分钟,之后在100%B保持7分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥,以提供N-环丙基-8-(甲基氨基)-6-((2-(甲基氨基甲酰基)噻吩-3-基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(43)(4mg,0.01mmol,33%产率)。LC保留时间1.13min[D]。MS(E+)  $m/z$ :386。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.22(s,1H),8.56(d,J=3.7Hz,1H),8.12(d,J=4.3Hz,1H),7.84(s,1H),7.80-7.75(m,1H),7.74-7.70(m,1H),7.54(d,J=4.9Hz,1H),5.91(s,1H),2.94-2.81(m,4H),2.76(d,J=4.3Hz,3H),0.75(d,J=5.5Hz,2H),0.49(br.s.,2H)。

[0486] 以下实施例是以与实施例43类似的方式来制备。



[0488]

实施例编号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Rt (min) [方法]	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
44			1.37 [D]	414
45			1.59 [D]	466
46			0.90 [D]	449
47			1.08 [D]	389

[0489]

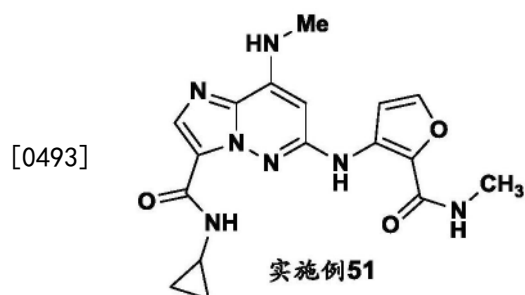
实施例编号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Rt (min) [方法]	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
48			1.03 [D]	407
49			0.87 [D]	393
50			1.23 [D]	403

[0490]

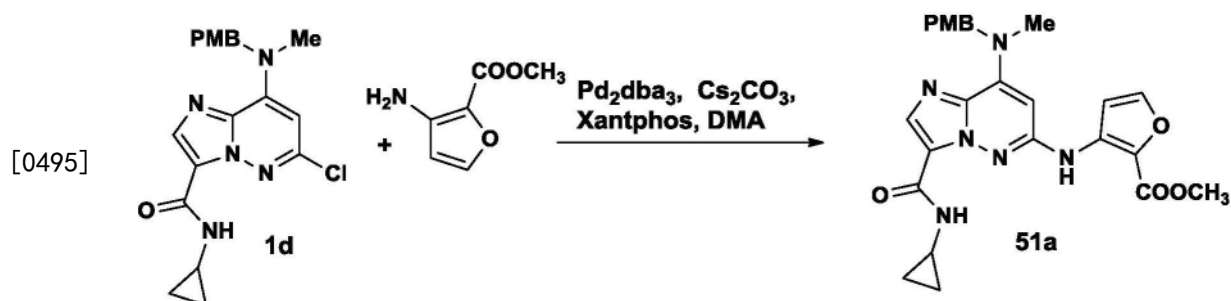
化合物	$^1\text{H}$ NMR
44	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.25 (s, 1H), 8.55 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 4H), 1.15 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.79 - 0.66 (m, 2H), 0.56 - 0.40 (m, 2H)。
45	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.01 (d, J=18.9 Hz, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.99 - 7.76 (m, 3H), 7.68 (br. s., 2H), 7.57 (br. s., 1H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.98 (br. s., 1H), 2.88 (br. s., 4H), 0.77 (br. s., 2H), 0.50 (br. s., 2H) 一个可交换质子丢失。
46	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.13 (br. s., 2H), 8.85 (br. s., 1H), 8.58 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 4H), 0.76 (d, J=4.9 Hz, 2H), 0.56 - 0.43 (m, 2H)。
47	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.21 (s, 1H), 8.57 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.89 (d, J=4.3 Hz, 4H), 0.75 (d, J=5.5 Hz, 2H), 0.48 (br. s., 2H)。
48	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.32 (s, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.55 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.90 (d, J=4.9 Hz, 3H) 四个质子被水峰遮蔽。
49	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.29 (s, 1H), 8.71 (t, J=5.8

化合物	<sup>1</sup> H NMR
[0491]	Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.97 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.41 (q, J=5.5 Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 3H)。
50	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.18 (s, 1H), 8.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 2H), 7.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 3H), 2.25 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.77 - 1.58 (m, 2H)。

[0492] 实施例51

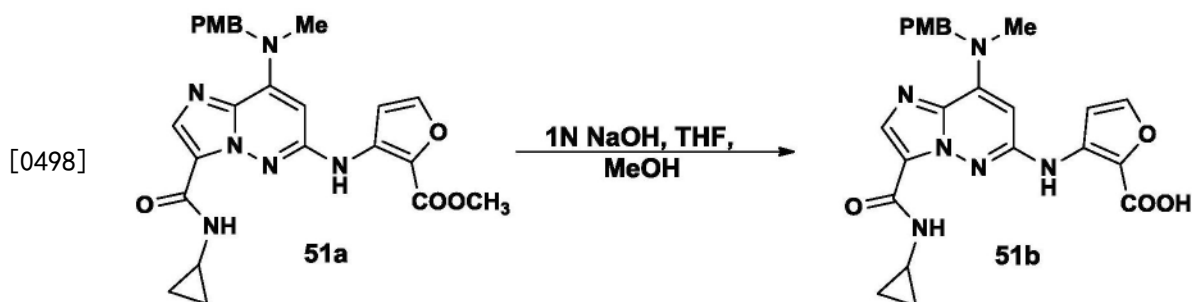


[0494] 51a:



[0496] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(1d)(150mg,0.389mmol)、3-氨基呋喃-2-甲酸甲酯[可从ArkChemical购得](60.3mg,0.428mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(35.6mg,0.039mmol)、XANTPHOS(45.0mg,0.078mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(507mg,1.555mmol)于DMA(2.5mL)中的混合物通过用N<sub>2</sub>鼓泡通过该混合物5分钟来脱气。密封反应容器并加热至125℃保持1.5hr。在EtOAc(30ml)与水(30ml)之间分配反应混合物。保存第一水性层。用10%LiCl溶液(2x 30ml)和盐水(30ml)洗涤有机层。在干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)和过滤后,浓缩有机层以提供琥珀色油,将所述琥珀色油在12gm ISCO硅胶柱上进行色谱处理,用0-100%EtOAc/Hex梯度洗脱。浓缩纯级分以提供作为黄色油的3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)呋喃-2-甲酸甲酯(51a)(140mg,0.285mmol,73.4%产率)。LC保留时间3.19min[C]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:491。

[0497] 51b:



[0499] 将3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)氨基)呋喃-2-甲酸甲酯(51a)(128mg,0.261mmol)和1N NaOH(1.305mL,1.305mmol)于MeOH(2mL)和THF(2mL)中的混合物在室温下搅拌2hr。在真空中移除有机溶剂,并用水稀释残余物。用1N HCl将水性层酸化至pH 1,并将异质性层转移至分液漏斗并用EtOAc(30mL)萃取。用盐水(15mL)洗涤有机层,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩,以提供作为褐色固体的3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)氨基)呋喃-2-甲酸(51b)(81mg,0.170mmol,65.1%产率)。LC保留时间2.93min[C]。MS(E<sup>+</sup>) m/z:477。



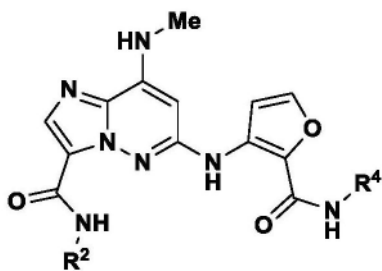
[0501] 实施例51

[0502] 将3-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)氨基)呋喃-2-甲酸(15mg,0.031mmol)、甲胺、HCl(4.25mg,0.063mmol)、BOP(18.10mg,0.041mmol)和三乙胺(0.022mL,0.157mmol)于DMF(0.25mL)中的混合物在室温下搅动60hr。在真空中移除挥发性物质至黄色油,将其用HCl(0.077mL,0.306mmol)在DCM(1mL)中在室温下处理1hr。移除挥发性物质,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:0.1%三氟乙酸的水溶液;流动相B:95:5乙腈:0.1%三氟乙酸的水溶液;梯度:5-100%B经25分钟,之后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥,以提供N-环丙基-8-(甲基氨基)-6-((2-(4-甲氧基苯甲基)-2-methyl-1H-imidazo[1,2-b]thiazol-6-yl)amino)furan-2-carboxamide(3.6mg,0.01mmol,31%产率)。LC保留时间1.03min[D]。MS(E<sup>+</sup>) m/z:370。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.86(s,1H),8.63(br.s.,1H),8.19(br.s.,1H),7.84(s,1H),7.76(s,1H),7.41(br.s.,1H),7.17(s,1H),6.02(s,1H),2.86(d,J=4.9Hz,4H),2.75(d,J=4.3Hz,3H),0.75(d,J=6.1Hz,2H),0.49(br.s.,2H)。

[0503] 以下实施例是以与实施例51类似的方式来制备。



[0504]



[0505]

实施例编号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Rt ( min ) [方法]	m/z [M+H] <sup>+</sup>
52			1.18 [D]	384
53			1.03 [D]	373
54			1.33 [D]	398
55			1.29 [D]	463
56			1.59 [D]	450
57			1.11 [D]	413
58			0.87 [D]	433

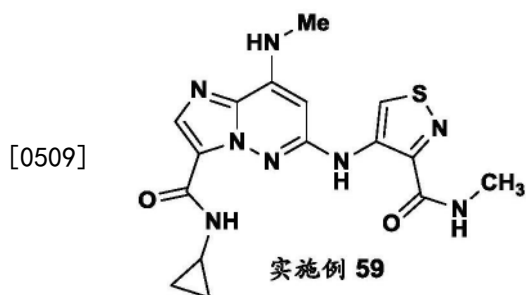
[0506]

化合物	<sup>1</sup> H NMR
-----	--------------------

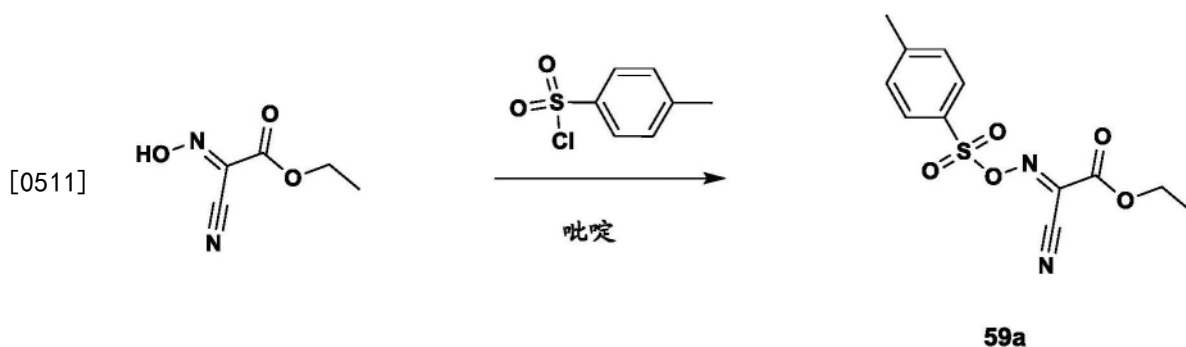
[0507]

化合物	<sup>1</sup> H NMR
52	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (s, 1H), 8.63 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.29 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 4H), 1.09 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.75 (d, J=5.5 Hz, 2H), 0.49 (br. s., 2H)。
53	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (s, 1H), 8.63 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.19 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 4H), 0.79 - 0.69 (m, 2H), 0.50 (br. s., 2H)。
55	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.82 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 0.76 (d, J=5.5 Hz, 2H), 0.51 (d, J=3.7 Hz, 2H)。
56	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.62 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 2.87 (d, J=3.7 Hz, 4H), 0.89 - 0.66 (m, 2H), 0.62 - 0.32 (m, 2H)。
57	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.86 (s, 1H), 8.63 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 4H), 0.80 - 0.69 (m, 2H), 0.49 (br. s., 2H)。
58	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.80 (s, 1H), 9.21 (br. s., 1H), 8.99 (s, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.43 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.88 (br. s., 4H), 0.76 (d, J=6.1 Hz, 2H), 0.54 (br. s., 2H)。

[0508] 实施例59



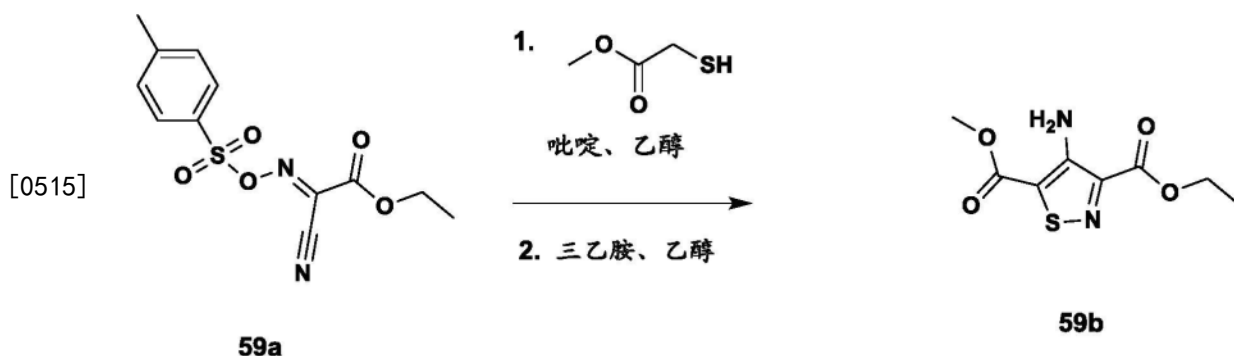
[0510] 59a:



[0512] 将氰基乙醛酸乙酯-2-肟 (5g, 35.2mmol) 与对甲苯磺酰氯 (7.38g, 38.7mmol) 于吡啶 (75mL) 中的混合物在室温下搅拌。在经周末搅拌后, 通过LC-MS完成反应。将反应混合物浓缩至橙色油, 之后将其再溶解于DCM中并加载至120g ISCO柱上, 以供通过快速色谱法纯化, 用己烷中的0-100% EtOAc洗脱。纯级分的浓缩提供作为无色油的 (E)-2-氰基-2-((甲苯磺酰基氧基)亚氨基)乙酸乙酯 (59a) (7.75g, 25.9mmol, 73.6% 产率), 其在高真空下变为白色结晶固体。

[0513] LC保留时间1.07min [A]。MS (E+)  $m/z$ : 298 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.96-7.90 (m, 2H), 7.51 (d,  $J=8.1$ Hz, 2H), 4.38 (q,  $J=7.0$ Hz, 2H), 2.51-2.46 (m, 3H), 1.38-1.32 (m, 3H)。

[0514] 59b:



[0516] 向 (E)-2-氰基-2-((甲苯磺酰基氧基)亚氨基)乙酸乙酯 (59a) (2.96g, 9.99mmol) 和巯基乙酸甲酯 (1.364mL, 14.98mmol) 于无水乙醇 (5mL) 中的混合物中逐滴添加吡啶 (1.022mL, 12.64mmol)。混合物经20分钟变为黄色溶液。在30分钟后, 在冷乙醚与冰水之间分配反应混合物。用冷乙醚将水性层萃取两次。将合并的乙醚层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。向此粗材料于无水乙醇 (20mL) 中的溶液中逐滴添加三乙胺 (1.858mL, 13.33mmol)。随着三乙胺的添加, 黄色溶液逐渐变红。在添加完成后几分钟内, 沉淀开始形成, 在室温下搅拌

30分钟后,过滤并干燥反应混合物以提供作为白色固体的3-乙基5-甲基4-氨基异噻唑-3,5-二甲酸酯(59b)(1.1g,4.54mmol,45.4%产率)。LC保留时间0.81min[A]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:231(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ6.66(br.s.,2H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),3.84(s,3H),1.32(t,J=7.0Hz,3H)。



[0518] 将3-乙基酯5-甲基4-氨基异噻唑-3,5-二甲酸酯(59b)(0.85g,3.69mmol)于浓HCl(10mL)中的混合物加热至回流2小时。容许反应冷却至室温,并且之后置于冰上。从溶液沉淀出产物,并将其作为白色固体过滤出来。在真空中干燥过夜,提供作为白色固体的4-氨基异噻唑-3-甲酸(59c)(438mg,3.04mmol,82%产率)。LC保留时间0.59min[A]。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ6.66(br.s.,2H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),3.84(s,3H),1.32(t,J=7.0Hz,3H)。

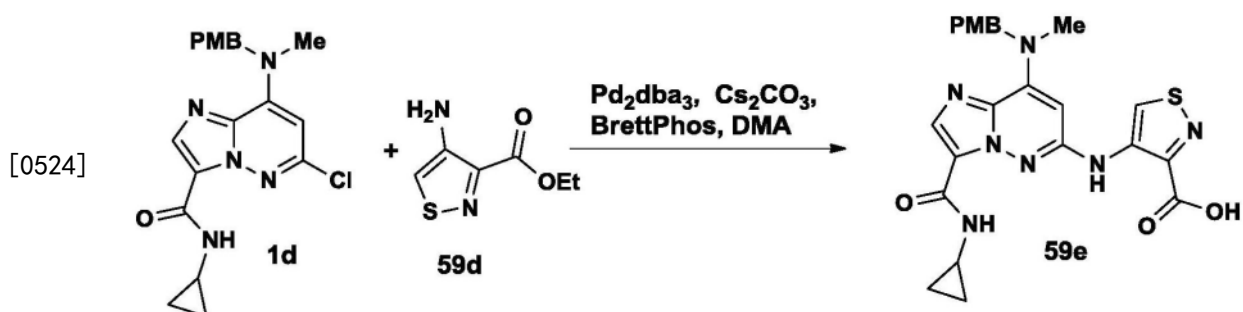
[0519] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ14.08-13.54(m,1H),7.75(s,1H),6.69(br.s.,2H)。

[0520] 59d:



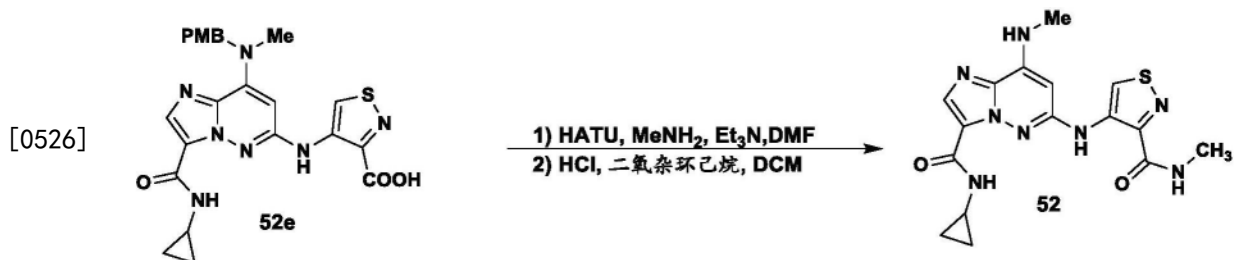
[0522] 在0℃下将HCl气体鼓泡通过4-氨基异噻唑-3-甲酸(0.21g,1.457mmol)于乙醇(10mL)中的溶液5分钟。然后将溶液加热至回流1小时,之后通过LC-MS完成反应。浓缩和干燥提供作为白色固体的4-氨基异噻唑-3-甲酸乙酯HCl(59d)(237mg,1.124mmol,77%产率)。LC保留时间0.96min[A]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:173(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.93(s,1H),5.86(br.s.,2H),4.32(q,J=7.0Hz,2H),1.32(t,J=7.2Hz,3H)。

[0523] 59e:



[0525] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]噻唑-3-甲酰胺(1d)(175mg,0.454mmol)、4-氨基异噻唑-3-甲酸乙酯(59d)(172mg,0.998mmol)、BrettPhos(48.7mg,0.091mmol)于DMA(3mL)中的混合物通过用N<sub>2</sub>鼓泡通过该混合物5分钟

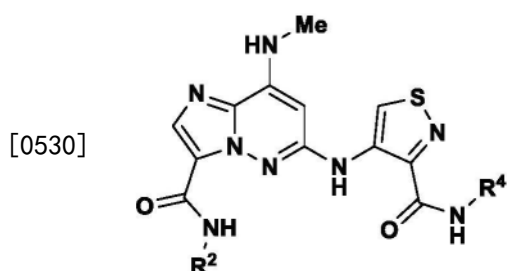
来脱气。然后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (83mg, 0.091mmol) 和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (517mg, 1.587mmol), 并密封反应容器并加热至 $110^\circ\text{C}$ 过夜。在第二天将反应混合物进一步加热至 $125^\circ\text{C}$ 保持4小时。在EtOAc (30ml) 与水 (30ml) 之间分配反应混合物。用1N HCl (2mL) 谨慎酸化水性层, 并用EtOAc (2x 50ml) 萃取。用10% LiCl溶液 (2x 30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤此有机层。在干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和过滤后, 浓缩有机层以提供作为褐色固体的4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)异噻唑-3-甲酸 (59e) (135mg, 0.191mmol, 42.2%产率)。LC保留时间1.03min[A]。MS (E+) m/z: 494。










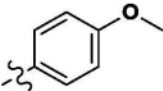





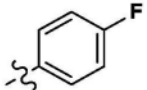
#### [0527] 实施例59

[0528] 将4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)异噻唑-3-甲酸 (59e) (30mg, 0.061mmol)、盐酸甲胺 (12.3mg, 0.182mmol)、HATU (30mg, 0.079mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.064mL, 0.365mmol) 于DMF (1mL) 中的混合物在室温下搅动2.5hr。在真空中移除挥发性物质以提供黄色油, 将其用HCl (0.111mL, 0.444mmol) 在DCM (1mL) 中在室温下处理30分钟。移除挥发性物质, 并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu\text{m}$ 颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:0.1%三氟乙酸的水溶液; 流动相B: 95:5乙腈:0.1%三氟乙酸的水溶液; 梯度: 5-100%B经25分钟, 之后在100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥, 以提供4-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-N-甲基异噻唑-3-甲酰胺 (59) (3.2mg, 0.0081mmol, 27%产率)。LC保留时间1.19min[D]。MS (E+) m/z: 387。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.05 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.96 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 1H), 8.49 (d,  $J=3.7\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 5.99 (s, 1H), 2.92-2.86 (m, 4H), 2.84 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 3H), 0.79-0.73 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)。

[0529] 以下实施例是以与实施例59类似的方式来制备。



[0531]

实施例编号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Rt ( min ) [方法]	m/z [M+H] <sup>+</sup>
60			1.69 [D]	449
61			1.55 [D]	415
62			1.37 [D]	401
63			1.71 [D]	479
64			1.33 [D]	431
65			1.11 [D]	413
66			1.78 [D]	467

[0532]

实施例编号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Rt ( min ) [方法]	m/z [M+H] <sup>+</sup>
67			1.33 [D]	404
68			1.16 [D]	408
69			1.15 [D]	408
70			1.17 [D]	447
71			1.51 [D]	415
72			1.32 [D]	419
73			1.32 [D]	419
74			0.93 [D]	435
75			1.32 [D]	458
76			1.21 [D]	405
77			1.35 [D]	407

[0533]

化合物	<sup>1</sup> H NMR
60	<sup>1</sup> H NMR( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.82 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.52 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 4H), 0.79 - 0.74 (m, 2H), 0.60 - 0.55 (m, 2H)
61	<sup>1</sup> H NMR ( 500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.02 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.77

[0534]

化合物	$^1\text{H}$ NMR
	(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 6.00 (s, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 2.90 (d, $J=4.9$ Hz, 4H), 1.22 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 0.76 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.56 (br. s., 2H)
62	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.05 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.03 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.34 (quin, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 4H), 1.15 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.78 - 0.73 (m, 2H), 0.56 (br. s., 2H)
63	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.72 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.52 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 4H), 0.79 - 0.74 (m, 2H), 0.60 - 0.54 (m, 2H)
64	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.93 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.12 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 1H), 4.16 (q, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 4H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.59 - 0.53 (m, 2H)
65	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.03 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.51 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.73 (s, 1H), 0.78 - 0.73 (m, 2H), 0.58 - 0.53 (m, 2H)
66	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.90 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.24 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 5H), 0.76 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 0.56 (br. s., 2H)
67	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.03 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 2.94 - 2.89 (m, 3H), 2.28 (br. s., 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.70 (dt, $J=9.8, 4.9$ Hz, 2H)
68	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.09 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (d, $J=4.9$ Hz, 1H),

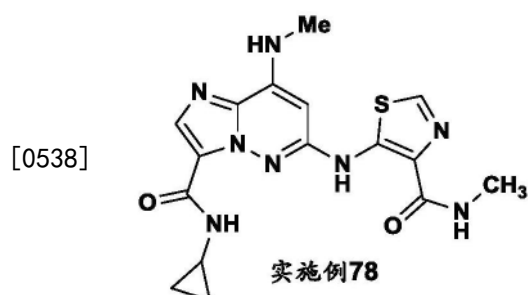


[0535]

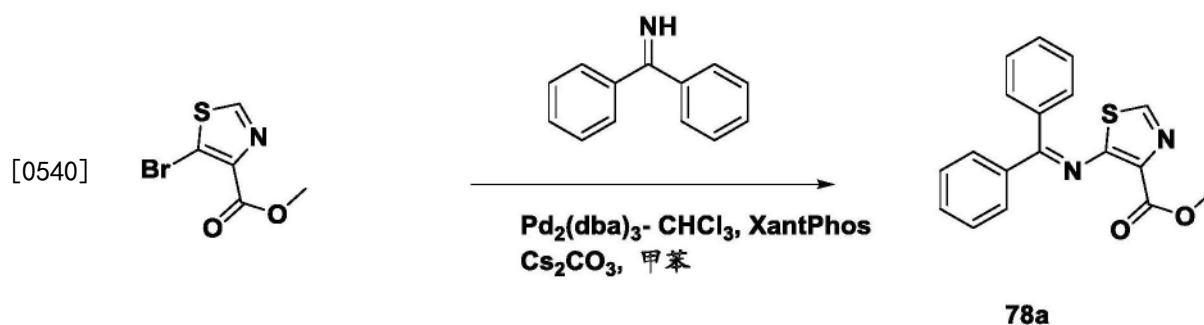
化合物	$^1\text{H}$ NMR
	6.00 (s, 1H), 4.94 - 4.76 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 4H), 1.26 - 1.16 (m, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 1H)
69	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.14 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.65 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.94 - 2.89 (m, 3H)
70	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.09 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.76 (br. s., 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 5.98 (s, 1H), 4.91 (br. s., 2H), 2.94 - 2.88 (m, 3H)
71	$^1\text{H}$ NMR( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 9.97 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.99 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.45 (sxt, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.33 (quin, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)
72	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.12 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.02 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.33 (quin, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.51 (d, $J=4.9$ Hz, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.94 - 2.88 (m, 3H), 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)
73	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.07 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.01 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 1H), 3.33 (quin, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 4H), 1.25 - 1.17 (m, 1H), 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.07 - 0.97 (m, 1H)
74	$^1\text{H}$ NMR( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.14 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.04 (br. s., 1H), 8.37 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.01 (br. s., 2H), 4.24 - 4.07 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 2H), 3.17 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 4H), 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)
75	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.13 (br. s., 1H), 9.25 (br. s.,

化合物	$^1\text{H}$ NMR
	2H), 9.02 (br. s., 1H), 7.97 (br. s., 2H), 7.78 (br. s., 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.52 (br. s., 1H), 6.59 (br. s., 1H), 6.00 (br. s., 1H), 2.91 (br. s., 3H), 2.74 (br. s., 2H), 1.15 (br. s., 3H)
[0536] 76	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.13 (br. s., 1H), 9.24 (br. s., 1H), 9.02 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 1H), 5.96 (br. s., 1H), 5.11 (br. s., 2H), 3.34 (br. s., 4H), 2.91 (br. s., 4H), 1.15 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)
77	$^1\text{H}$ NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.88 (s, 1H), 8.64 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 4H), 2.77 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.51 (br. s., 2H)

[0537] 实施例78

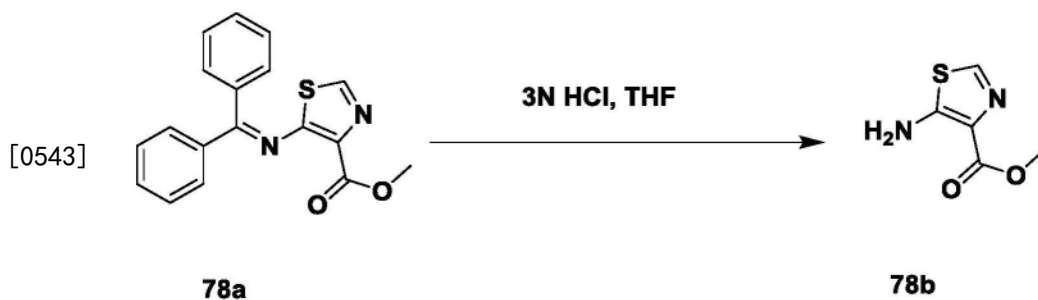


[0539] 78a:



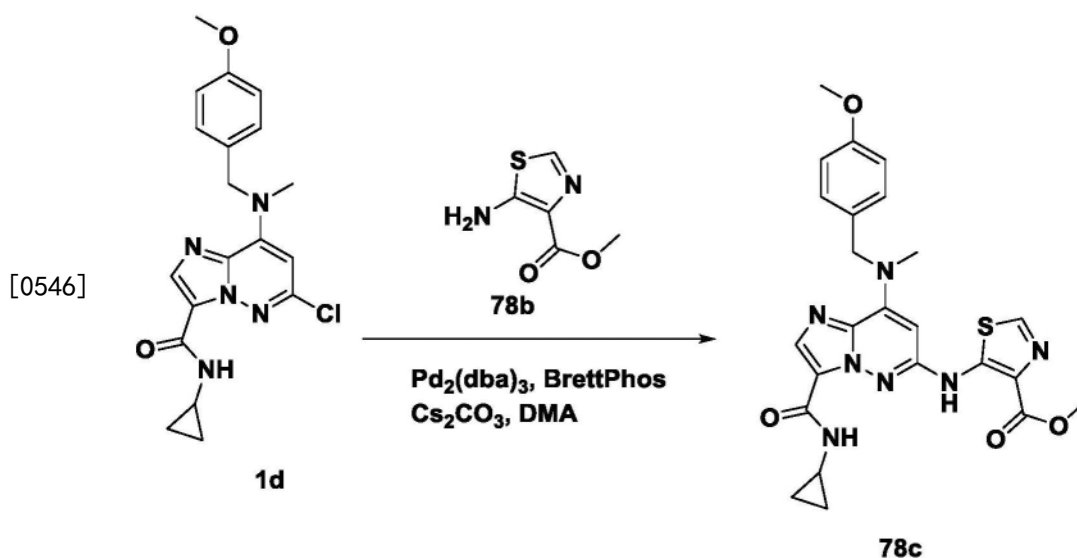
[0541] 将5-溴噻唑-4-甲酸甲酯(1.14g, 5.13mmol)、二苯甲酮亚胺(1.287ml, 7.70mmol)、碳酸铯(3.68g, 11.29mmol)、xanthphos(0.535g, 0.924mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯-氯仿加合物(0.292g, 0.282mmol)于甲苯(12mL)中的混合物加热至80℃过夜。在搅拌过夜后,使反应冷却至室温。LC-MS分析指示反应已完成。在蒸发出大部分甲苯后,将粗材料悬浮于150mL DCM中,并过滤出不溶性碳酸铯。之后浓缩所得溶液并在80g柱上通过用己烷中的0-100%EtOAc洗脱的快速色谱法纯化。浓缩洁净级分以提供作为黄色油的5-((二苯基亚甲基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯(1.55g, 4.81mmol, 94%产率)(78a)。LC保留时间0.98min[A]。MS(E+)  $m/z$ : 323 ( $\text{MH}^+$ )。

[0542] 78b:



[0544] 向5-((二苯基亚甲基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯(78a)(1.55g, 4.81mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加3N HCl(1.603mL, 4.81mmol)。将此溶液在室温下搅拌1h,此时产物开始从溶液中沉淀。在过滤出灰白色固体后,将其在EtOAc与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。用EtOAc将水性层萃取两次。用盐水洗涤合并的有机层。在经硫酸钠干燥和过滤后,将粗材料加载至24g柱上以供通过快速色谱法纯化,用己烷中的0-100%EtOAc洗脱。浓缩纯级分提供作为白色固体的5-氨基噻唑-4-甲酸甲酯(78b)(687mg, 4.34mmol, 90%产率)。LC保留时间0.46min[A]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:159(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)δ7.88(s, 1H), 6.01(br. s., 2H), 1.58(s, 3H)。

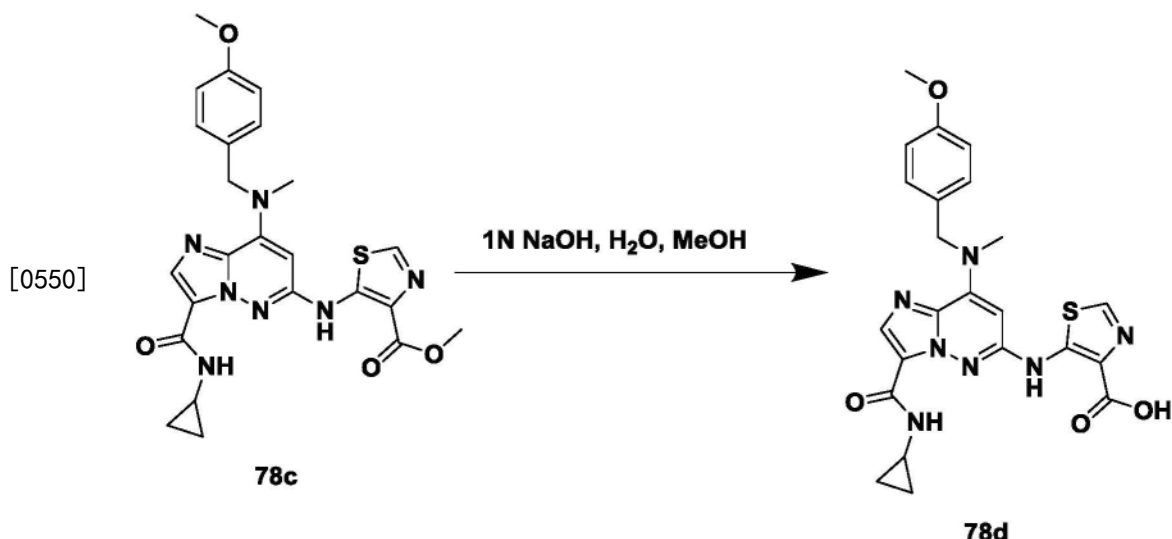
[0545] 78c:



[0547] 用氮冲洗含有6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲酰胺(1d)(115mg, 0.298mmol)、5-氨基噻唑-4-甲酸甲酯(78b)(70.7mg, 0.447mmol)和BrettPhos(40.0mg, 0.075mmol)的混合物的烧瓶。添加DMA(2.5mL)并将异质性混合物用氮喷射几分钟。添加碳酸铯(388mg, 1.192mmol),之后添加Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(68.2mg, 0.075mmol),并将所得混合物加热至90℃保持72小时。在反应完成后,使反应冷却至室温。LC-MS分析指示反应已完成。添加15mL水,并用EtOAc(3x 40mL)萃取浆液。用10%LiCl(40mL)和盐水(40mL)洗涤合并的EtOAc层。经硫酸钠干燥、过滤和浓缩提供残余物,将其通过在12g柱上用己烷中的0-100%EtOAc洗脱的快速色谱法纯化。浓缩洁净级分以提供作为褐色固体的5-((3-(环丙基氨基)甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯(78c)(108mg, 0.202mmol, 67.8%产率)。

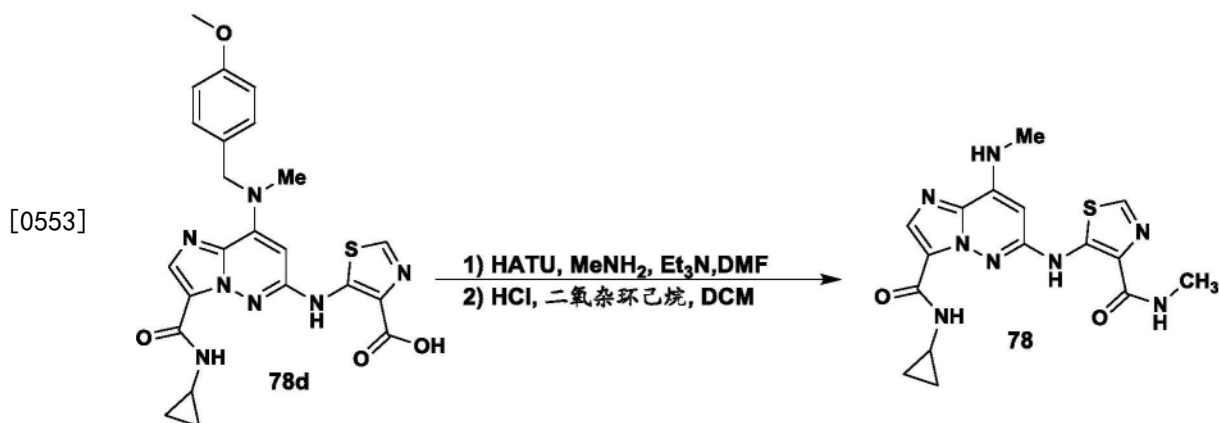
[0548] LC保留时间0.93min[A]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:508(MH<sup>+</sup>)。

[0549] 78d:



[0551] 向5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯(78c)(88mg,0.173mmol)于THF(1.5mL)和甲醇(0.15mL)中的溶液中添加1N NaOH(2.081mL,2.081mmol)。将所得溶液在50℃下搅拌过夜。在搅拌过夜后,添加水(15mL),之后添加2.2mL 1N HCl以酸化反应。用EtOAc(3x)萃取所得混合物,并且经硫酸钠干燥合并的有机层。过滤并浓缩提供作为白色固体的5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)噻唑-4-甲酸(78d)(79mg,0.152mmol,88%产率)。LC保留时间0.83min[A]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:494(MH<sup>+</sup>)。

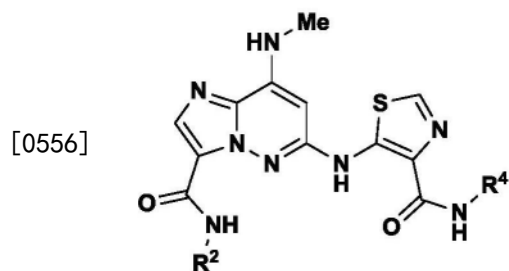
[0552] 实施例78



[0554] 将5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)噻唑-4-甲酸(78d)(13mg,0.026mmol)、甲胺、HCl(2.454mg,0.079mmol)、BOP(23.30mg,0.053mmol)和DIEA(0.028mL,0.158mmol)于DMF(1mL)中的混合物在室温下搅拌1小时,之后通过LC-MS完成反应。将反应混合物浓缩为浅黄色固体。向此粗5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-N-甲基噻唑-4-甲酰胺(13mg,0.026mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加1,4-二氧杂环己烷中的4N HCl(0.096mL,0.385mmol)。将此溶液在室温下搅拌30分钟。移除挥发性物质,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:0.1%三氟乙酸的水溶液;流动相B:95:5乙腈:0.1%三氟乙酸的

水溶液；梯度：5-100%B经25分钟，之后在100%B保持5分钟；流速：20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥，以提供5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)氨基)-N-甲基噻唑-4-甲酰胺(77)(3.8mg, 9.44 $\mu$ mol, 36.8%产率)。LC保留时间1.18min[D]。MS(E+)m/z:387。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 11.19(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.53-8.45(m, 2H), 7.90(s, 1H), 7.72(d, J=4.9Hz, 1H), 6.15(s, 1H), 2.95-2.88(m, 4H), 2.84(d, J=4.9Hz, 3H), 0.87-0.81(m, 2H), 0.67(d, J=2.4Hz, 2H)。

[0555] 以下实施例是以与实施例78类似的方式来制备。



[0557]

实施例编号	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] <sup>+</sup>
79			1.35 [D]	401
80			1.52 [D]	415
81			1.53 [D]	415
82			1.78 [D]	449
83			0.95 [D]	450

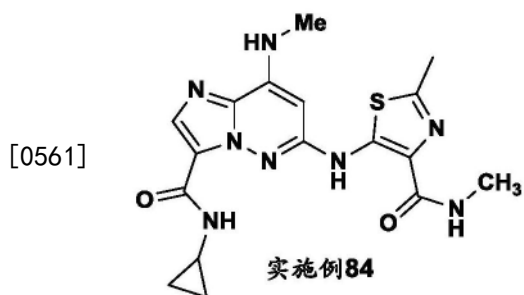
[0558]

化合物	$^1\text{H}$ NMR
79	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 11.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (br. s., 2H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 6.10 (s, 1H), 2.90 (d, $J=4.3$ Hz, 2H), 2.88 (bs, 4H), 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.64 (br. s., 2H)
80	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 11.21 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.27 (q, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 4H), 1.57 (sxt, $J=7.3$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.86 - 0.81 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H)
81	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 11.19 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 4H), 1.22 (d, $J=6.7$ Hz, 6H), 0.86 - 0.82 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H)
82	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.99 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 0.85 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.68 (br. s., 2H)
83	$^1\text{H}$ NMR ( 500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ 10.90 (s, 1H), 10.58 (s, 1H),

[0559]

化合物	$^1\text{H}$ NMR
	9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.33 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.5, 4.9$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 4H), 0.85 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.67 (br. s., 2H)

[0560] 实施例84



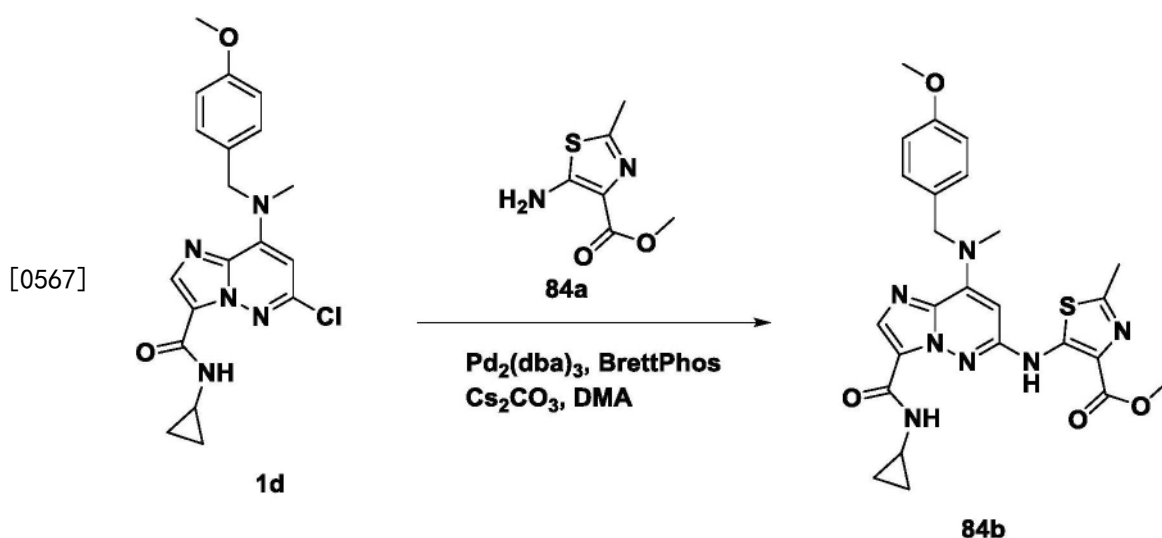
[0562] 84a:



[0564] 通过将2-氨基-2-氰基乙酸乙酯对甲苯磺酸盐 (1g, 3.34mmol) 溶解于10mL饱和碳酸氢钠水溶液中,之后用二氯甲烷 (3x 10ml) 萃取,来将其游离碱化。将合并的二氯甲烷层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至约25mL体积。向此溶液中添加N,N-二甲基氨基吡啶 (0.041g, 0.334mmol),之后添加乙酸酐 (0.347mL, 3.67mmol)。在室温下搅拌1h后,将反应混合物用5ml饱和碳酸氢钠水溶液和5ml水骤冷。用DCM (3x 25ml) 萃取反应混合物。将合并的DCM层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供作为黄色固体的粗产物2-乙酰胺基-2-氰基乙酸乙酯 (0.51g, 3.00mmol, 90%产率)。之后将此材料的一部分 (334mg, 1.963mmol) 溶解于甲苯 (7mL) 中。向此溶液中添加Lawesson试剂 (397mg, 0.981mmol) 并将所得混合物在80℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物蒸发至硅藻土上。首先通过24g硅胶柱用己烷中的0-100%EtOAc洗脱来纯化材料,并且之后通过第二24g硅胶柱纯化用DCM中的0-10%MeOH洗脱来纯化。纯级分的浓缩提供作为无色油的5-氨基-2-甲基噻唑-4-甲酸乙酯 (84a) (35mg, 0.188mmol, 10%产率)。

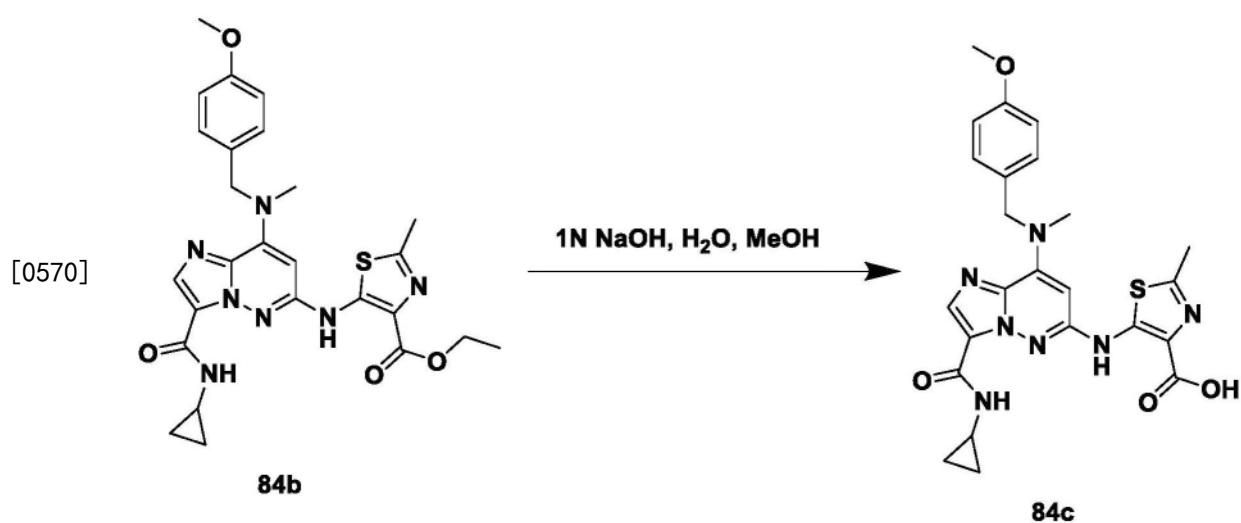
[0565] LC保留时间0.54min[A]。MS (E+) m/z: 187 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.03-5.76 (m, 2H), 4.39 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.60-2.51 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 3H)。

[0566] 84b:



[0568] 将6-氯-N-环丙基-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酰胺(1d)(44mg,0.114mmol)、5-氨基-2-甲基噻唑-4-甲酸乙酯(84a)(31.9mg,0.171mmol)和BrettPhos(12.24mg,0.023mmol)添加至烧瓶中,并且之后用氮冲洗所述烧瓶。添加N,N-二甲基乙酰胺(1mL)并将异质性混合物用氮喷射几分钟。添加碳酸铯(111mg,0.342mmol)和Pd2dba3(20.88mg,0.023mmol),并且之后将所得混合物加热至115℃过夜。在冷却至室温后,添加水(15mL)并用EtOAc(3x 40mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用10%LiCl(40mL)、盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥。将此溶液过滤,浓缩并通过在12g柱上用己烷中的0-100%EtOAc洗脱的快速色谱法来纯化。浓缩洁净级分以提供作为褐色固体的5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-2-甲基噻唑-4-甲酸乙酯(84b)(51mg,0.095mmol,83%产率)。LC保留时间0.98min[A]。MS(E+) m/z:536(MH<sup>+</sup>)。

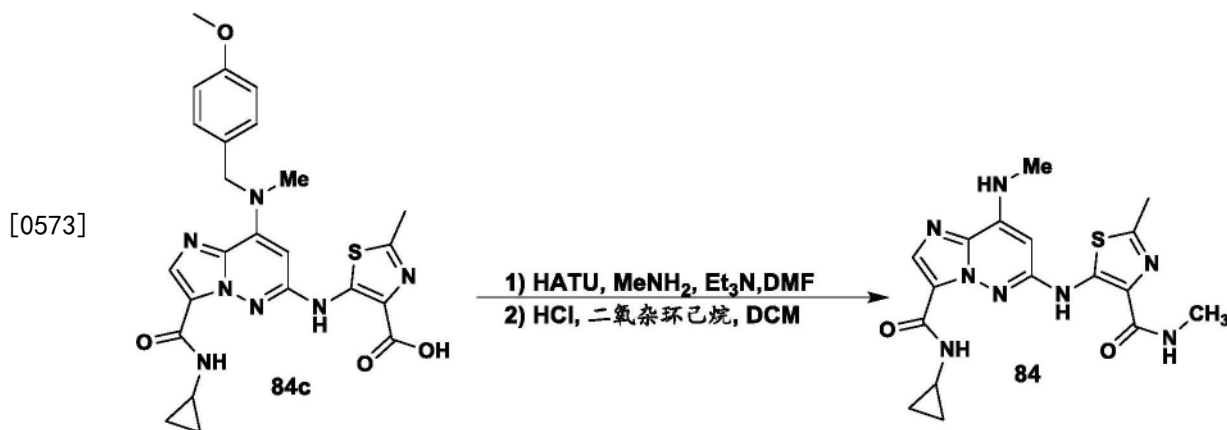
[0569] 84c:



[0571] 向5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-2-甲基噻唑-4-甲酸乙酯(84b)(50mg,0.093mmol)于THF(1mL)和甲醇(0.1mL)中的溶液中添加1N NaOH(0.467mL,0.467mmol),并将所得溶液在室温下搅拌在40℃下过夜。在冷却至室温后,用1mL 1N HCl将反应混合物酸化。之后用EtOAc(2x)萃取所得混合物。将合并的有机物用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。过滤并蒸发提供作为浅褐色固体的5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-2-甲基噻唑-4-甲酸(84c)(37mg,0.073mmol,78%产率)。LC保留时间0.85min[A]。MS(E+) m/z:508(MH<sup>+</sup>)。

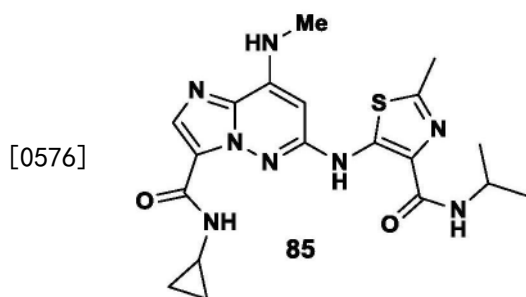
[0572] 实施例84





[0574] 将5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-2-甲基噻唑-4-甲酸(13mg, 0.026mmol)、盐酸甲胺(5.19mg, 0.077mmol)、BOP(22.66mg, 0.051mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.027mL, 0.154mmol)于DMF(1mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟,之后通过LC-MS完成反应。将反应混合物浓缩为浅黄色固体。向此粗5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-((4-甲氧基苯甲基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-N,2-二甲基噻唑-4-甲酰胺(13mg, 0.025mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加1,4-二氧杂环己烷中的4N HCl(0.094mL, 0.375mmol)。将此溶液在室温下搅拌30分钟。移除挥发性物质,并通过制备型LC/MS用以下条件纯化残余物:柱:Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:0.1%三氟乙酸的水溶液;流动相B:95:5乙腈:0.1%三氟乙酸的水溶液;梯度:5-100%B经25分钟,之后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并通过离心蒸发干燥,以提供5-((3-(环丙基氨基甲酰基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)-N,2-二甲基噻唑-4-甲酰胺(84)(1.26mg, 2.93 $\mu$ mol, 11.72%产率)。LC保留时间1.24min[D]。MS(E<sup>+</sup>) m/z: 401(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.08(s, 1H), 8.50(d, J=2.4Hz, 1H), 8.32(d, J=4.3Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.70(d, J=4.9Hz, 1H), 6.11(s, 1H), 3.90(s, 1H), 3.17(d, J=5.5Hz, 3H), 2.81(d, J=4.3Hz, 3H), 2.64(s, 3H), 0.90-0.84(m, 2H), 0.69(d, J=4.9Hz, 2H)。

[0575] 实施例85



[0577] 实施例85是以与实施例84类似的方式来制备:LC保留时间1.60min[D]。MS(E<sup>+</sup>) m/z: 429(MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.08(s, 1H), 8.51(br. s., 1H), 8.01(d, J=8.5Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.71(d, J=4.9Hz, 1H), 6.14(s, 1H), 4.20-4.10(m, 1H), 2.96-2.86(m, 4H), 2.64(s, 3H), 1.20(d, J=6.7Hz, 6H), 0.87(d, J=4.9Hz, 2H), 0.69(br. s., 2H)。

[0578] 生物学测定

[0579] 使用以下分析来显示本发明化合物的活性。

[0580] 探针移位分析

[0581] 如下实施探针移位分析:在385孔板中,将测试化合物以及对应于人类Tyk2中氨基酸575-869(下文所示序列)的重组表达的加His标签的蛋白质在2.5nM、40nM((R)-N-(1-(3-(8-甲基-5-(甲基氨基)-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-([<sup>3</sup>H]甲基磺酰基)苯甲酰胺)(下文所述制备)和80μg/mL铜His标签邻近闪烁分析珠粒(Perkin Elmer,目录号RPNQ0095)下于含有100μg/mL牛血清白蛋白和5%DMSO的50mM HEPES(pH 7.5)中在室温下孵育30分钟。之后通过闪烁计数来量化结合至Tyk2的放射性标记的探针(下文所述制备)的量,并且通过与不含抑制剂(0%抑制)或不含Tyk2(100%抑制)的孔比较来计算测试化合物所致的抑制。IC<sub>50</sub>值定义为将放射性标记的探针结合抑制50%所需的测试化合物的浓度。

[0582] 重组的加His标签的Tyk2的蛋白质序列(575-869):

MGSSHHHHH SSGETVRFQG HMNLSQLSFH RVDQKEITQL SHLGQGTRTN  
VYEGRLRVEG SGDPEEGKMDDEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSHH DIA  
LAFYETASLM SQVSHTHLAF VHGV CVRGPE NIMVTEYVEHG PLDVWLRRE  
[0583] RGHV PMAWK M VVAQQLASAL SYLENKNLVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS  
PFIKLSDPGVGLGALSREER VERIPWL APE CLPGGANSLS TAMDKWGF GA  
TLLEICFDGE APLQSRSPSE KEHFYQRQHRLPEPSCPQLA TLTSQCLTYE  
PTQRPSFRTI LRD LTRL。(SEQ ID NO:1)。

[0584] 放射性标记的探针(R)-N-(1-(3-(8-甲基-5-(甲基氨基)-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-([<sup>3</sup>H]甲基磺酰基)苯甲酰胺的制备是如下所述来进行:

[0585] 2-([<sup>3</sup>H]甲基磺酰基)苯甲酸:将2-巯基苯甲酸(2.3mg,0.015mmol)和碳酸铯(2mg,0.006mmol)添加至5mL圆底烧瓶中。将该烧瓶附接至有端口玻璃真空管线并在磁性搅拌下引入无水DMF(0.5mL)。将一安瓿氟化碘甲烷(200mCi,Perkin-Elmer批号3643419)添加至反应烧瓶中,并在室温下维持搅拌3h。过程中HPLC分析和放射测量检测通过与可靠标准品比较,指示80%转化至所需产物。在不进行纯化的情况下,使粗产物与预先溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中的mCPBA(10mg,0.058mmol)在室温和搅拌下反应。将反应搅拌7h并添加额外mCPBA(10mg,0.058mmol)。将反应搅拌约24h,并且HPLC分析指示35-40%转化为所需磺酸盐产物。通过半制备型HPLC(Luna 5μm C18(10X250cm);A:MeOH/H<sub>2</sub>O=15/85(0.1%TFA);B:MeOH;270nm;0-8min 0%B 1ml/min;8-10min 0%B 1-3ml/min;10-55min 0%B 3ml/min;55-65min 0-10%B 3ml/min;65-75min 10-50%B 3ml/min;75-80min 50-100%B 3ml/min)纯化粗产物,以得到81mCi(40%放射化学产率)的2-([<sup>3</sup>H]甲基磺酰基)苯甲酸产物,该产物是通过其与可靠标准品的HPLC共洗脱来鉴别。放射化学纯度通过HPLC测量为99%(Luna 5μ C18(4.6X150cm);A:H<sub>2</sub>O(0.1%TFA);B:MeOH;1.2ml/min;270nm;0-10min 20%B;10-15min 20-100%B;15-25min 100%B)。将产物溶解于无水乙腈中以得到5.8mCi/mL的最终溶液活度。

[0586] (R)-N-(1-(3-(8-甲基-5-(甲基氨基)-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-([<sup>3</sup>H]甲基磺酰基)苯甲酰胺:将2-([<sup>3</sup>H]甲基磺酰基)苯甲酸(23.2mCi)于乙腈中的溶液添加至5mL圆底烧瓶中,之后将其附接至真空管线并谨慎地蒸发至干燥。将溶

解于无水DMF (1.5mL) 中的(R)-2-(3-(1-氨基乙基) 苯基)-N,8-二甲基-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-胺(如WO 2004/106293和Dyckman等人,Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,383-386 (2011) 中所述来制备) (1.1mg,0.0033mmol) 和PyBOP (2mg, 0.0053mmol) 添加至烧瓶中,之后添加N,N-二异丙基乙胺 (0.010mL)。将所得澄清溶液在室温下搅拌18h。通过与未放射性标记的(R)-N-(1-(3-(8-甲基-5-(甲基氨基)-8H-咪唑并[4,5-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基) 苯基) 乙基)-2-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺的样品进行保留时间比较,HPLC分析(Luna 5u C18 (4.6X150cm);A:H<sub>2</sub>O (0.1%TFA);B:MeOH;1.2ml/min;335nm;0-20min 50%B;20-25min 50-100%B;25-30min 100%B) 指示约20%转化为所需产物。通过半制备型HPLC (Luna 5u C18 (10X250cm);A:MeOH/H<sub>2</sub>O=50/50 (0.1%TFA);B:MeOH;335nm;0-40min 0%B 3ml/min;40-45min 0-100%B 3ml/min) 纯化粗反应混合物。再次进行纯化例程以产生99.9%放射化学纯度的总计1.7mCi (7%放射化学产率) 的所需产物。使用氟化产物(m/z M+H 527.33) 的质谱分析来建立80.6Ci/mmol的比活性。

[0587] 探针移位数据

[0588]

实施例	探针移位EC50 ( $\mu$ M)
1	0.02
2	0.0030
3	
4	7.60E-03

[0589]

实施例	探针移位EC50 ( $\mu\text{M}$ )
5	0.01
6	3.84E-03
7	0.02
8	7.67E-03
9	0.03
10	0.03
11	0.02
12	7.59E-03
13	7.77E-03
14	0.01
15	9.37E-03
16	4.49E-03
17	0.04
18	0.05
19	0.10
20	0.03
21	0.05
22	0.02
23	0.02
24	8.40E-03
25	8.89E-03
26	
27	6.80E-03
28	0.02
29	0.10
30	
31	9.39E-03
32	3.00E-02

[0590]

实施例	探针移位EC50 ( $\mu\text{M}$ )
33	3.00E-02
34	2.47E-03
35	4.83E-03
36	0.13
37	0.05
38	0.05
39	1.27
40	0.08
41	0.03
42	0.36
43	0.49
44	0.01
45	0.02
46	8.00E-03
47	5.13E-03
48	0.02
49	0.04
50	0.03
51	3.79E-03
52	6.73E-03
53	2.82E-03
54	6.06E-03
55	2.87E-03
56	2.08E-03
57	2.73E-03
58	3.61E-03
59	1.93E-03
60	0.002695

[0591]

实施例	探针移位EC50 ( $\mu\text{M}$ )
61	
62	9.30E-03
63	6.04E-03
64	1.99E-03
65	0.03
66	0.01
67	0.04
68	2.78E-03
69	2.29E-03
70	0.02
71	8.09E-03
72	5.78E-03
73	0.02
74	7.25E-03
75	0.01
76	
77	0.02
78	0.01
79	0.02
80	0.02
81	3.24E-03
82	3.95E-03
83	0.01
84	4.51E-03
85	0.02666

[0592] Kit225 T细胞分析

[0593] 将稳定整合有STAT依赖性萤光素酶报道基因的Kit225T细胞平铺于含有10%热灭活FBS (GIBCO) 和100U/mL PenStrep (GIBCO) 的RPMI (GIBCO) 中。之后用20ng/mL人类重组IL-23或200U/mL人类重组IFN $\alpha$  (PBL InterferonSource) 刺激细胞5-6小时。使用STEADY-

GLO® 萤光素酶分析系统 (PROMEGA®) 根据制造商说明书来测量荧光素酶表达。通过与 0% 抑制的无抑制剂对照孔和 100% 抑制的无刺激对照孔比较来计算抑制数据。生成剂量应答曲线以确定抑制 50% 细胞反应所需的浓度 (IC50), 如通过非线性回归分析所推导。

[0594] Kit225 T 细胞抑制数据

[0595]

实施例编号	IL-23 Kit225 报道基因, LE (IC50, uM)	IFNa Kit225报 道基因, LE (IC50, uM)
1	1.32	0.37
2	0.94	0.68
3	1.21	1.52
4	0.35	0.24
5	0.34	0.07
6	0.07	0.19
7	0.32	0.19
8	0.26	0.22
9	0.65	0.48
10	0.96	0.40
11	0.52	0.48
12	0.12	0.11
13	0.33	0.21
14	0.28	0.25
15	0.20	0.11
16	0.25	0.14
17	0.16	0.49
18	0.47	0.77
19	0.59	12.50

[0596]

实施例编号	IL-23 Kit225 报道基因, LE (IC <sub>50</sub> , uM)	IFN $\alpha$ Kit225报 道基因, LE (IC <sub>50</sub> , uM)
20	1.12	0.81
21	0.24	0.50
22	0.27	0.35
23	0.43	0.81
24	0.28	0.34
25	0.13	0.19
26	0.64	0.42
27	0.02	0.16
28	0.21	0.40
29	0.24	1.04
30	0.65	0.18
31	0.72	0.30
32	0.83	1.65
33	1.00	5.82
34	0.58	0.81
35	1.09	0.47
36	3.33	11.93
37	2.34	1.39
38	4.46	12.50
39	12.50	12.50
40	12.50	12.50
41	12.50	12.50
42	12.50	12.50
43	16.14	12.50
44	0.14	0.07
45	0.22	0.13
46	0.10	0.12



[0597]

实施例编号	IL-23 Kit225 报道基因, LE (IC <sub>50</sub> , uM)	IFN $\alpha$ Kit225报 道基因, LE (IC <sub>50</sub> , uM)
47	0.06	0.05
48	0.15	0.08
49	0.27	0.26
50	0.45	1.00
51	0.05	0.04
52	0.10	0.06
53	0.06	0.07
54	0.17	0.05
55	0.06	0.03
56	0.03	0.02
57	0.05	0.10
58	0.15	0.11
59	0.01	0.03
60	0.2115	0.06623
61	0.17	0.25
62	0.54	0.18
63		0.29
64	0.08	0.06
65	0.75	0.49
66	0.40	0.11
67	0.47	0.23
68	0.14	0.05
69	0.05	0.01
70	0.42	0.11
71	0.20	0.21
72	0.14	0.07
73	0.16	0.20

[0598]

实施例编号	IL-23 Kit225 报道基因, LE ( IC50, uM )	IFNa Kit225报 道基因, LE ( IC50, uM )
74	0.07	0.02
75	3.31	2.29
76	0.06	0.15
77	0.57	0.22
78	0.12	0.26
79	0.32	0.15
80	0.14	0.13
81	0.30	0.31
82	0.19	0.35
83	0.16	1.76
84	0.11	0.18
85	0.2556	0.2238
86	0.27	0.39

[0001]	序列表															
[0002]	<110> 百时美施贵宝公司															
[0003]	<120> 可用作IL-12、IL-23和/或IFN $\alpha$ 应答的调节剂的咪唑并吡嗪化合物															
[0004]	<130> 12252-W0-PCT															
[0005]	<160> 1															
[0006]	<170> PatentIn version 3.5															
[0007]	<210> 1															
[0008]	<211> 317															
[0009]	<212> PRT															
[0010]	<213> 智人															
[0011]	<400> 1															
[0012]	Met	Gly	Ser	Ser	His	His	His	His	His	His	Ser	Ser	Gly	Glu	Thr	Val
[0013]	1				5					10					15	
[0014]	Arg	Phe	Gln	Gly	His	Met	Asn	Leu	Ser	Gln	Leu	Ser	Phe	His	Arg	Val
[0015]					20					25					30	
[0016]	Asp	Gln	Lys	Glu	Ile	Thr	Gln	Leu	Ser	His	Leu	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg
[0017]					35					40					45	
[0018]	Thr	Asn	Val	Tyr	Glu	Gly	Arg	Leu	Arg	Val	Glu	Gly	Ser	Gly	Asp	Pro
[0019]					50					55					60	
[0020]	Glu	Glu	Gly	Lys	Met	Asp	Asp	Glu	Asp	Pro	Leu	Val	Pro	Gly	Arg	Asp
[0021]	65				70					75					80	
[0022]	Arg	Gly	Gln	Glu	Leu	Arg	Val	Val	Leu	Lys	Val	Leu	Asp	Pro	Ser	His
[0023]					85					90					95	
[0024]	His	Asp	Ile	Ala	Leu	Ala	Phe	Tyr	Glu	Thr	Ala	Ser	Leu	Met	Ser	Gln
[0025]					100					105					110	
[0026]	Val	Ser	His	Thr	His	Leu	Ala	Phe	Val	His	Gly	Val	Cys	Val	Arg	Gly
[0027]					115					120					125	
[0028]	Pro	Glu	Asn	Ile	Met	Val	Thr	Glu	Tyr	Val	Glu	His	Gly	Pro	Leu	Asp
[0029]					130					135					140	
[0030]	Val	Trp	Leu	Arg	Arg	Glu	Arg	Gly	His	Val	Pro	Met	Ala	Trp	Lys	Met
[0031]	145				150					155					160	
[0032]	Val	Val	Ala	Gln	Gln	Leu	Ala	Ser	Ala	Leu	Ser	Tyr	Leu	Glu	Asn	Lys
[0033]					165					170					175	
[0034]	Asn	Leu	Val	His	Gly	Asn	Val	Cys	Gly	Arg	Asn	Ile	Leu	Leu	Ala	Arg
[0035]					180					185					190	
[0036]	Leu	Gly	Leu	Ala	Glu	Gly	Thr	Ser	Pro	Phe	Ile	Lys	Leu	Ser	Asp	Pro
[0037]					195					200					205	
[0038]	Gly	Val	Gly	Leu	Gly	Ala	Leu	Ser	Arg	Glu	Glu	Arg	Val	Glu	Arg	Ile

---

[0039]	210	215	220
[0040]	Pro Trp Leu Ala Pro Glu Cys Leu Pro Gly Gly Ala Asn Ser Leu Ser		
[0041]	225	230	235 240
[0042]	Thr Ala Met Asp Lys Trp Gly Phe Gly Ala Thr Leu Leu Glu Ile Cys		
[0043]	245	250	255
[0044]	Phe Asp Gly Glu Ala Pro Leu Gln Ser Arg Ser Pro Ser Glu Lys Glu		
[0045]	260	265	270
[0046]	His Phe Tyr Gln Arg Gln His Arg Leu Pro Glu Pro Ser Cys Pro Gln		
[0047]	275	280	285
[0048]	Leu Ala Thr Leu Thr Ser Gln Cys Leu Thr Tyr Glu Pro Thr Gln Arg		
[0049]	290	295	300
[0050]	Pro Ser Phe Arg Thr Ile Leu Arg Asp Leu Thr Arg Leu		
[0051]	305	310	315