(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117642395 A
(43)申请公布日 2024.03.01

(21)申请号 202280047279.1
(22)申请日 2022.07.01
(30)优先权数据
63/217,607 2021.07.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.01.02
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/073385 2022.07.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/279105 EN 2023.01.05
(71)申请人 爱瑞制药公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 D·A·埃利斯 H·M·戈尔丹 C·L·利科罗威克 J·M·斯特迪文特 M·A·德龙 C·科普琴斯基 J·C·怀特 M·森奇纳 D·霍兰德
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平 张蕊蕊
(51)Int.Cl.
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/10(2006.01)
C07D 487/10(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/5383(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

权利要求书21页 说明书136页
序列表（电子公布） 附图2页

(54)发明名称

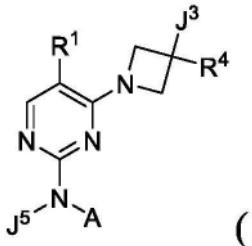
氮杂环丁烷基嘧啶及其用途

(57)摘要

本文提供了氮杂环丁烷嘧啶化合物。特别地,本文提供了影响细胞中激酶的功能并且可用作治疗剂或与治疗剂一起使用的化合物。本文提供的化合物可用于治疗多种疾病和病患,包括炎症性眼病如葡萄膜炎、心血管疾病、炎症性疾病和以异常生长为特征的疾病如癌症。本文还提供了包含氮杂环丁烷嘧啶化合物的组合物。

CN 117642395 A

1.一种化合物,所述化合物具有式:



(1),

或其药学上可接受的盐;

其中

J^5为H或$S(O)_2$-(C_{1-6}烷基);

R^1为H、CN、卤素、C_{1-6}烷基、O-(C_{1-6}烷基)或C_{3-7}环烷基;

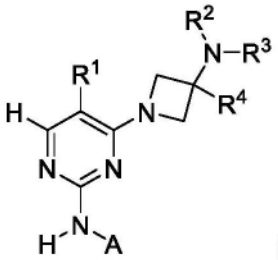
A为C_{6-16}芳基或C_{2-15}杂环基,其各自可以被1或2个独立地选自OH、卤素、C_{1-6}烷基、(C_{1-6}亚烷基)-OH、O-(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-O-(C_{1-6}烷基)、$S(O)_2$-(C_{1-6}烷基)、C_{3-7}环烷基、(C_{1-16}亚烷基)-C(O)OH、(C_{1-16}亚烷基)-C(O)N(H)-(C_{1-6}烷基)、(C_{1-16}亚烷基)-C(O)N(H)-OH或(C_{1-6}亚烷基)-N(C_{1-6}烷基)-(C_{1-6}烷基)的基团所取代;

J^3为CN、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}炔基、C_{3-7}环烷基、(C_{1-3}亚烷基)-CN、(C_{1-3}亚烷基)-NH_2、(C_{1-3}亚烷基)-N(H)C(O)-(C_{3-7}环烷基)、(C_{1-3}亚烷基)-N(H)C(O)-(C_{2-8}杂环烷基)、O-(C_{3-7}环烷基)、O-(C_{1-3}亚烷基)-CN、N(H)C(O)-(C_{3-7}环烷基)、N(H)C(O)-(C_{2-8}杂环烷基)、N(H)C(O)-(C_{2-5}杂芳基)、N(H)C(O)-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{2-5}杂芳基)、N(H)C(O)-(C_{6-10}芳基)、N(H)C(O)-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、N(H)C(O)NH_2、N(H)(C_{1-6}烷基)、N(H)(C_{3-7}环烷基)、N(C_{1-6}烷基)(C_{3-7}环烷基)、N(H)(C_{1-3}亚烷基)-(C_{2-8}杂环烷基)、N(H)(C_{1-3}亚烷基)-(C_{2-5}杂芳基)、N(H)(C_{1-3}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)或C_{2-15}杂环基,其各自可以被1、2、3或4个独立地选自卤素、O、OH、O-(C_{1-6}烷基)、$S(O)_2$-(C_{1-6}烷基)、$S(O)_2$-(C_{1-6}卤代烷基)、C(NH_2)(NH)、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、(C_{1-6}亚烷基)-OH、(C_{1-6}亚烷基)-O-(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-O-(C_{1-6}卤代烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-$S(O)_2$-(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-NH_2、(C_{1-6}亚烷基)-N(H)(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-7}环烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-7}卤代环烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-(C_{2-5}杂芳基)、(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}卤代芳基)、NH_2、N(H)(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、N(H)-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{3-7}环烷基)、N(C_{1-6}烷基)-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{3-7}环烷基)、N(H)C(O)O-(C_{1-6}烷基)、N(H)$S(O)_2$-(C_{1-6}烷基)、C(O)-(C_{1-6}烷基)、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-CN、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-NH_2、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-N(H)(C_{1-6}烷基)、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-N(H)[$S(O)_2$-C_{1-6}烷基]、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-N(C_{1-6}烷基)[$S(O)_2$-C_{1-6}烷基]或C(O)O-(C_{1-6}烷基)的基团所取代;并且

R^4为H、OH、C_{1-6}烷基、(C_{1-6}亚烷基)-OH、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、C_{3-7}卤代环烷基、(C_{1-3}亚烷基)-(C_{3-7}环烷基)、(C_{1-6}亚烷基)CN、(C_{1-6}亚烷基)-C(O)O-(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-OC(O)-(C_{1-6}烷基)或C_{2-8}杂环烷基;

或者J^3和R^4与它们所连接至的原子一起结合形成C_{3-7}环烷基、C_{2-8}杂环烷基、CC(H)-(C_{0-6}亚烷基)CN、被1或2个独立地选自卤素或(C_{1-6}亚烷基)CN的基团所取代的C_{3-7}环烷基、或被1或2个独立地选自卤素或(C_{1-6}亚烷基)CN的基团所取代的C_{2-8}杂环烷基。

2.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式:



(I)

或其药学上可接受的盐，

其中

R^1为H、F、Cl、Br、I、CN、NH_2、OH、OCF_3、OCH_2CF_3、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基，

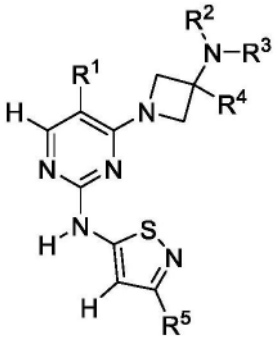
R^2和R^3为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基，或者R^2和R^3结合形成至少4个成员原子并且至多12个成员原子的杂烷基环或多环状环，

R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、-CH_2CN、-CH_2CH_2CN、-$CH_2CH_2CH_2CN$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或羟基，并且

A为苯基或具有1-3个杂原子的单环状C_{3-5}杂芳基，其中每个杂原子独立地为N、O或S。

3.根据权利要求2所述的化合物，其中A为具有1-3个杂原子的单环状C_{3-5}杂芳基，其中每个杂原子独立地为N、O或S。

4.根据权利要求2或3所述的化合物，其中所述化合物具有下式：



(II)

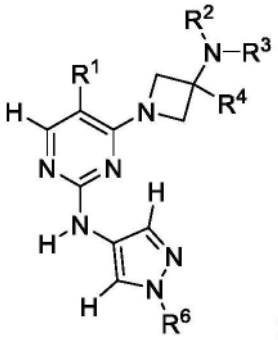
或其药学上可接受的盐，

其中

R^2和R^3为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基，或者R^2和R^3结合形成至少4个成员原子并且至多10个成员原子的杂烷基环或多环状环，并且

R^5为C_{1-12}烷基、C_{1-12}杂烷基或C_{1-12}卤代烷基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2CH_2OH$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或甲氧基。

5.根据权利要求3所述的化合物，其中所述化合物具有式：



(III)

或其药学上可接受的盐，

其中

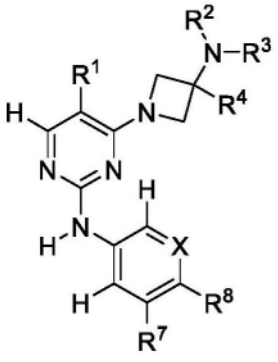
R^2和R^3为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基，或者R^2和R^3结合形成至少4个成员原子并且至多8个成员原子的杂烷基环或多环状环，

R^6为C_{1-12}烷基、C_{1-12}杂烷基或C_{1-12}卤代烷基、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$(CH_2)_n$-$COOR^{10}$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或甲氧基，

n为一至十之间的整数，并且

R^{10}为氢、烷基、环烷基、杂烷基。

6.根据权利要求2所述的化合物，其中所述化合物具有式：



(IV)

或其药学上可接受的盐，

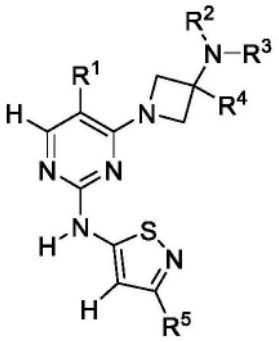
其中

R^2和R^3为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基，或者R^2和R^3结合形成至少4个成员原子并且至多8个成员原子的杂烷基环，

X为CH或N，并且

R^7和R^8独立地为H、C_{1-12}烷基、C_{1-12}杂烷基或C_{1-12}卤代烷基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2CH_2OH$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或甲氧基，或者R^7和R^8结合形成至少4个成员原子并且至多8个成员原子的杂烷基环。

7.根据权利要求4所述的化合物，其中所述化合物具有式：



或其药学上可接受的盐，

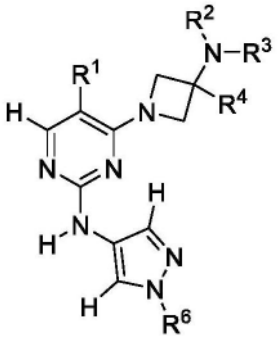
其中

R^1为H、Cl、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-3}卤代烷基，

R^2和R^3为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基，或者R^2和R^3结合形成至少4个成员原子并且至多8个成员原子的杂烷基环，并且

R^5为C_{1-6}烷基、C_{3-5}环烷基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2CH_2OH$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或甲氧基。

8.根据权利要求5所述的化合物，其中所述化合物具有式：



或其药学上可接受的盐，

其中

R^1为H、F、Cl、OCF_3、OCH_2CF_3、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基，

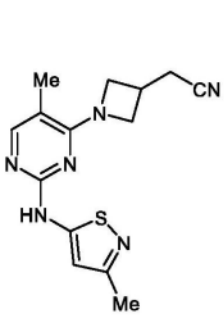
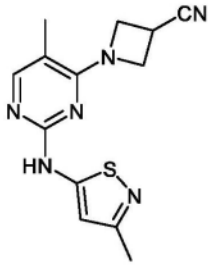
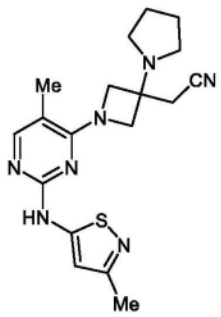
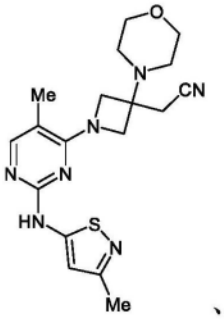
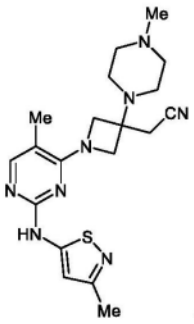
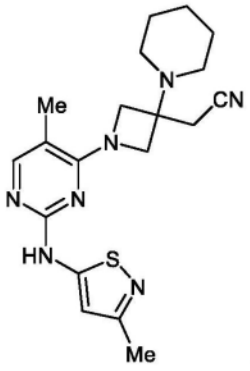
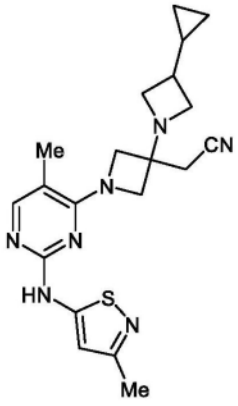
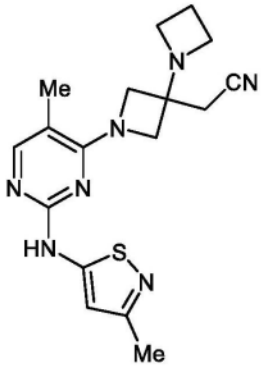
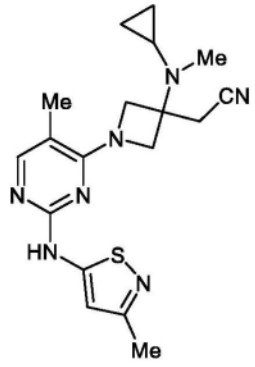
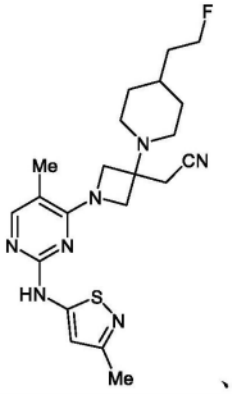
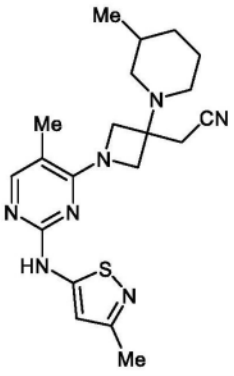
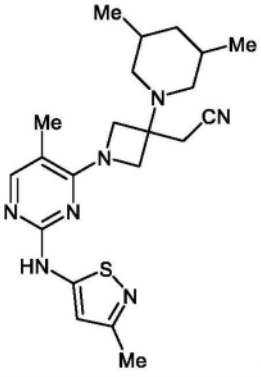
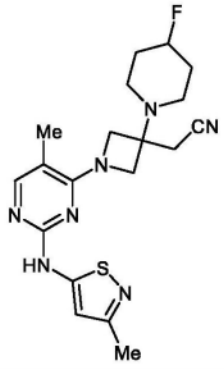
R^2和R^3为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基，或者R^2和R^3结合形成至少4个成员原子并且至多8个成员原子的杂烷基环，

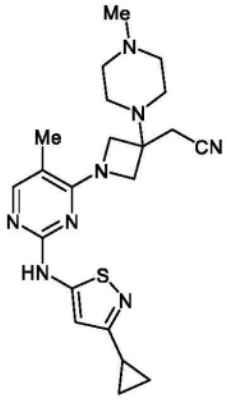
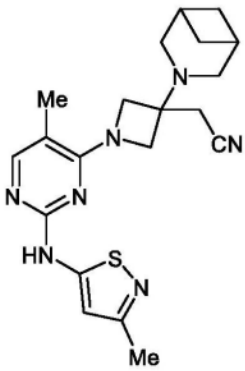
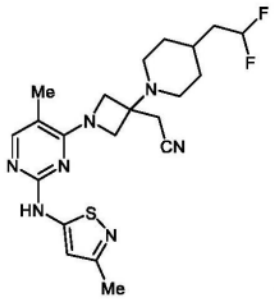
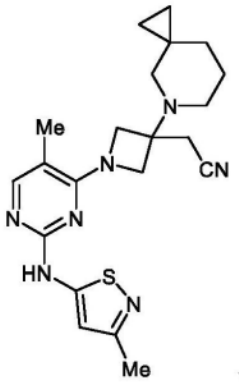
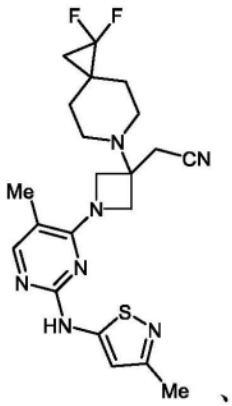
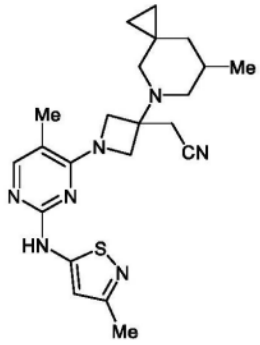
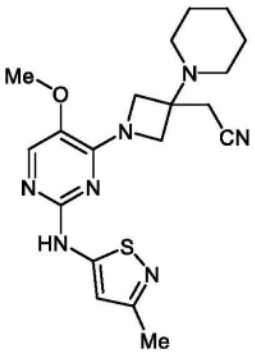
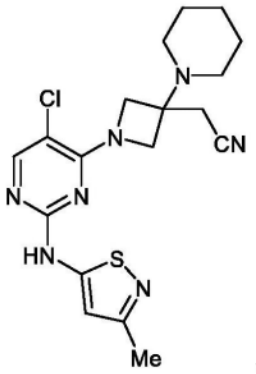
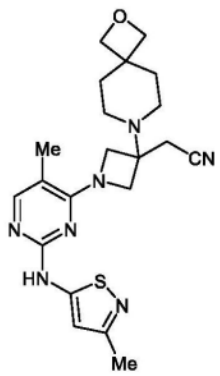
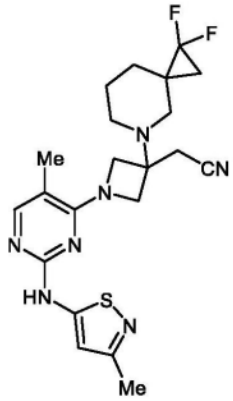
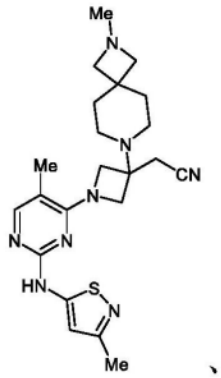
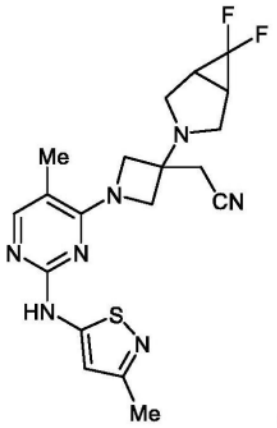
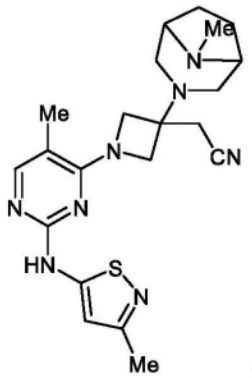
R^6为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-(CH_2)_n-COOR^{10}$、亚烷基环丙基或甲氧基，

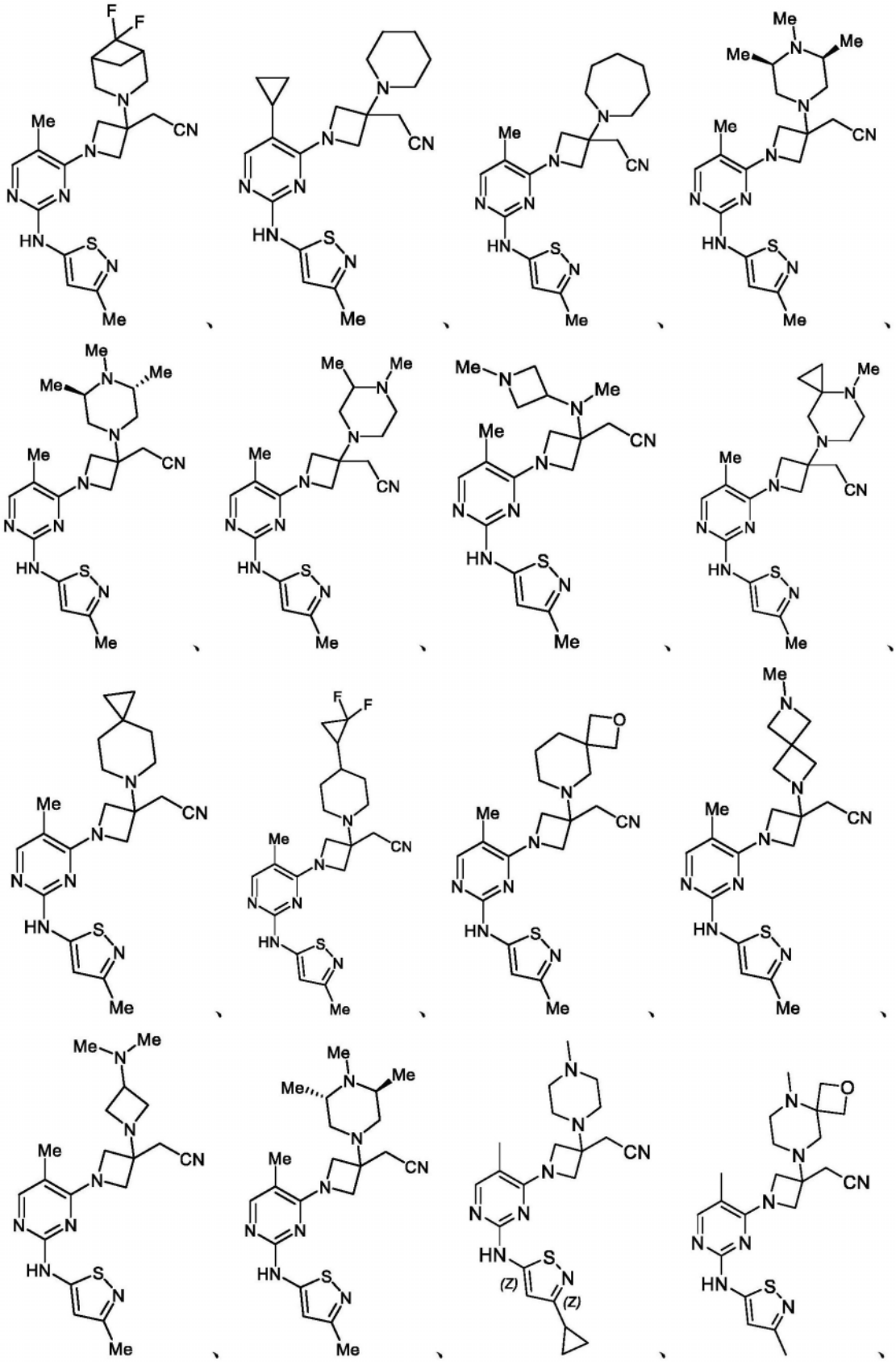
n为一至十之间的整数，并且

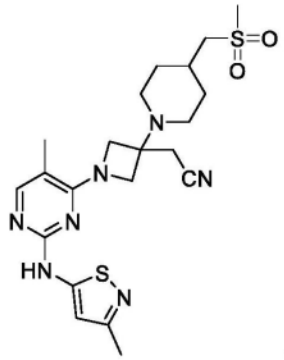
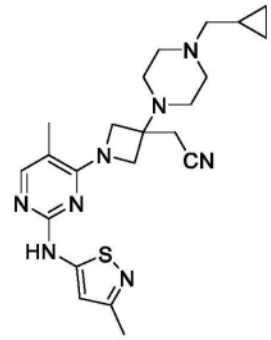
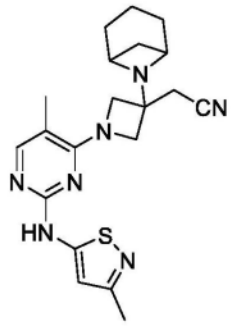
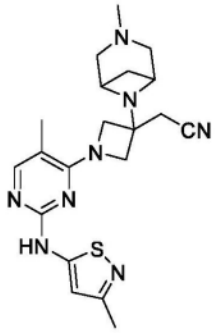
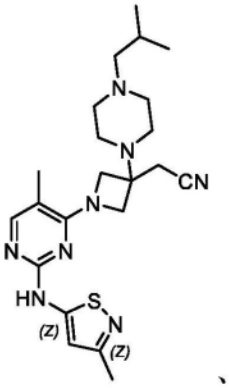
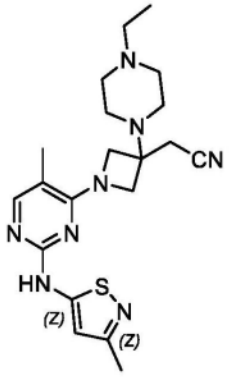
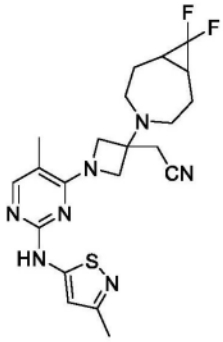
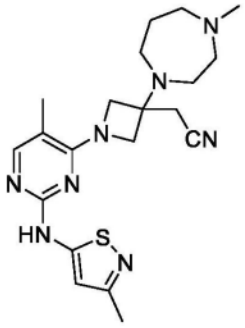
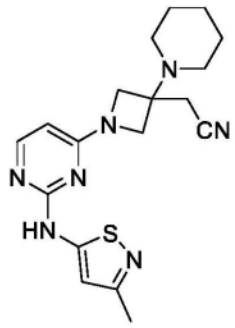
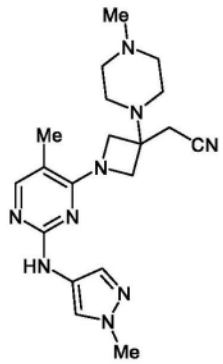
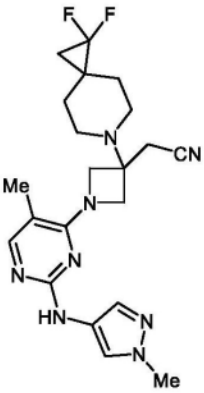
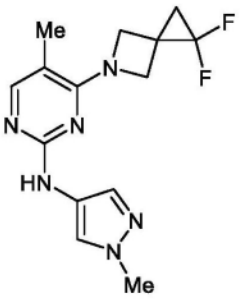
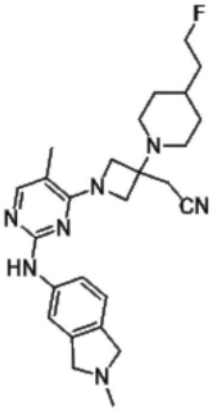
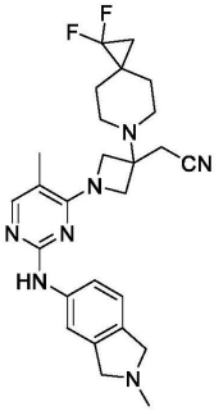
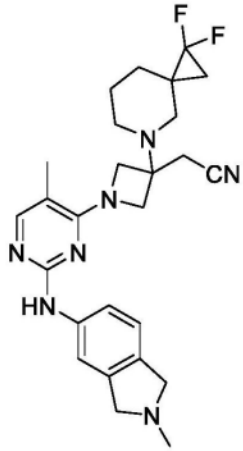
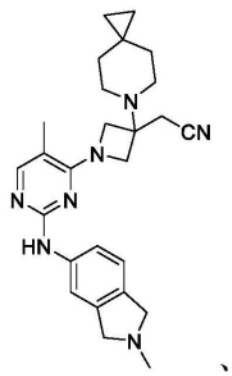
R^{10}为氢、烷基、环烷基、杂烷基。

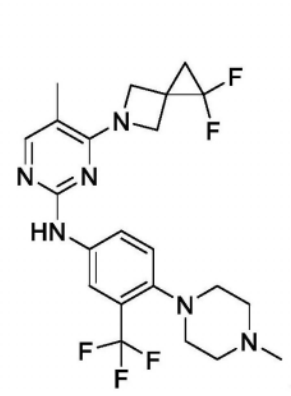
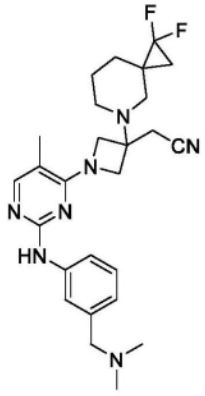
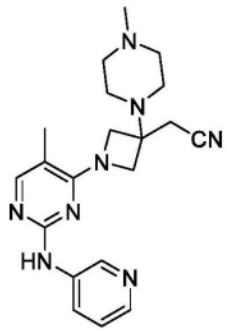
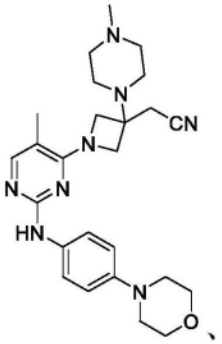
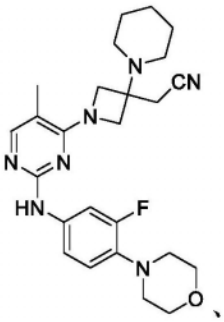
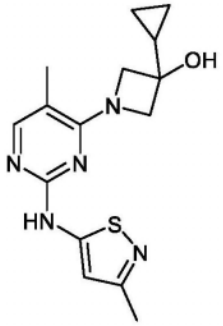
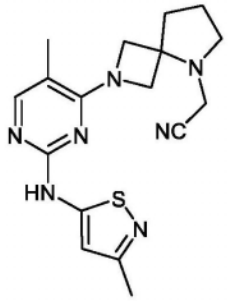
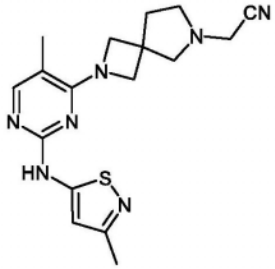
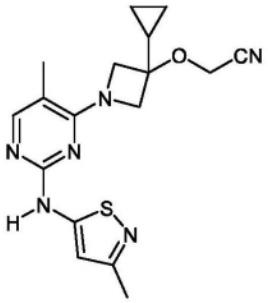
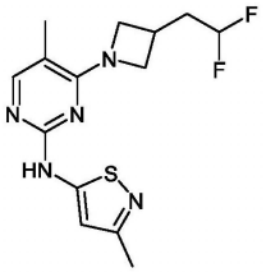
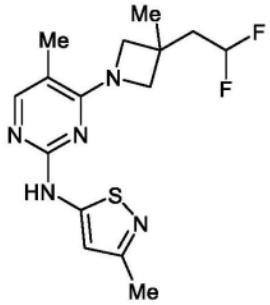
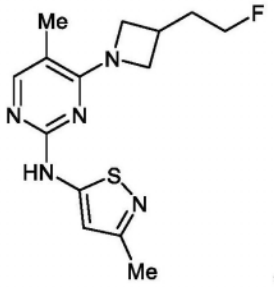
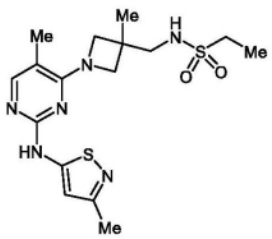
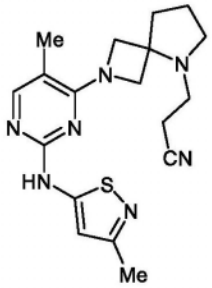
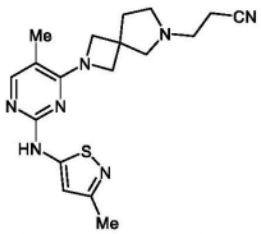
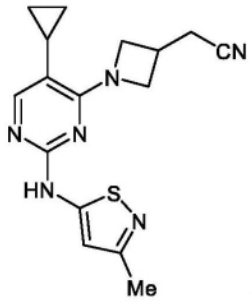
9.根据权利要求1所述的化合物，所述化合物选自：

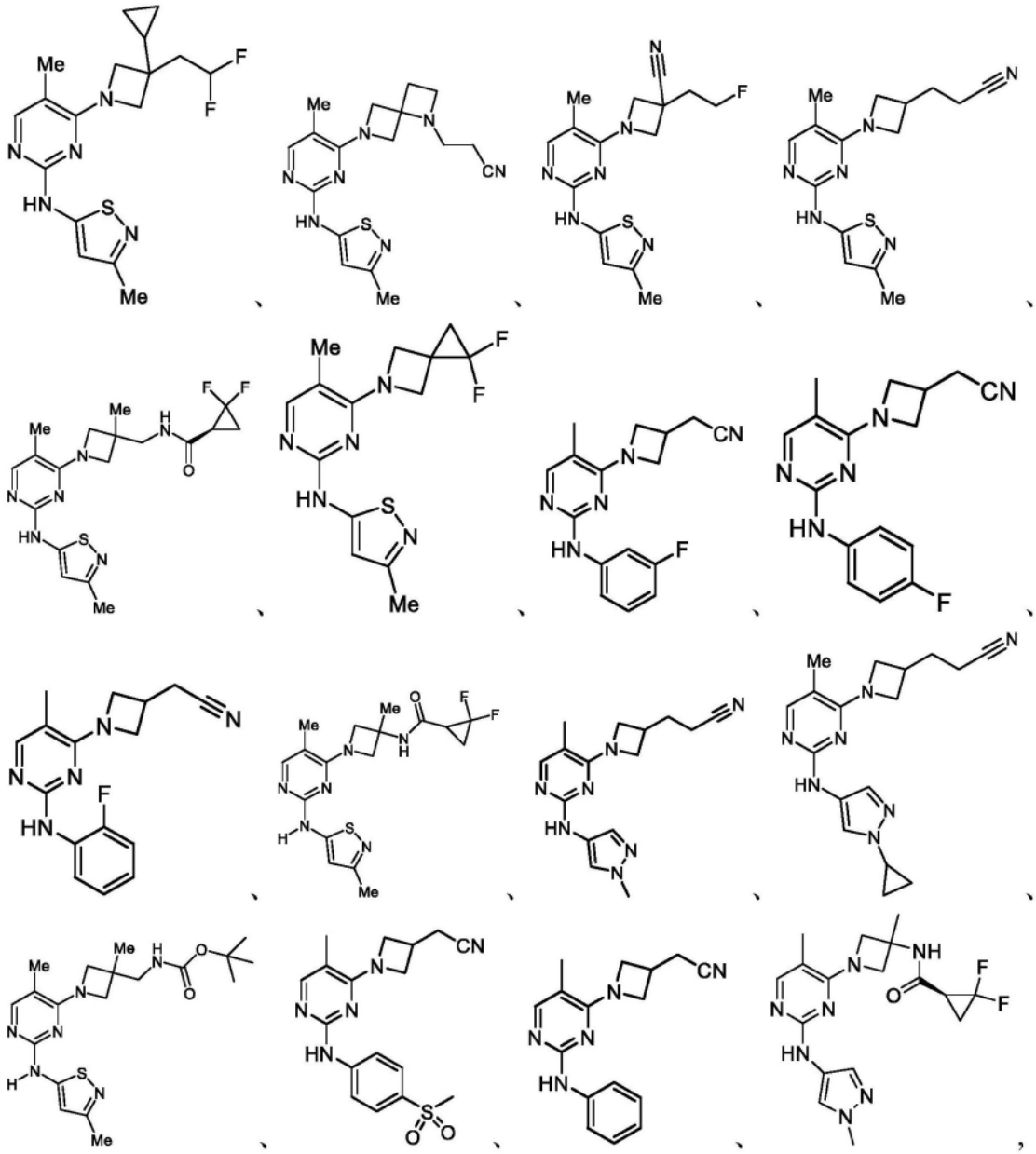

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



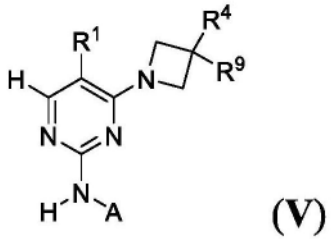

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



或其药学上可接受的盐。

10.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式:



(V)

或其药学上可接受的盐,

R^1为H、F、Cl、Br、I、CN、OCF_3、OCH_2CF_3、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基,

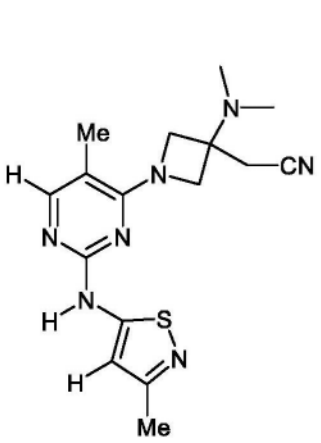
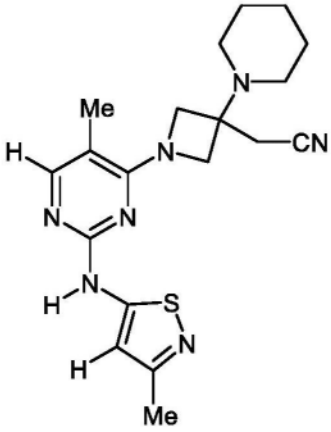
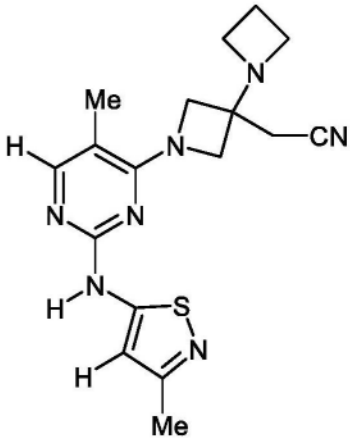
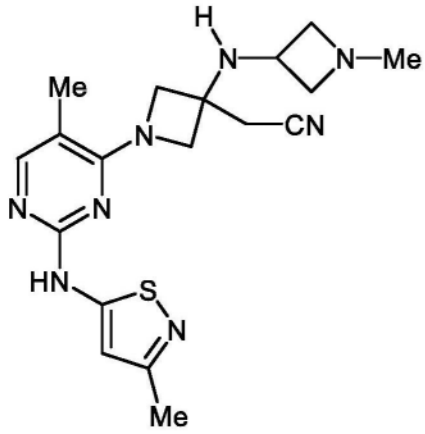
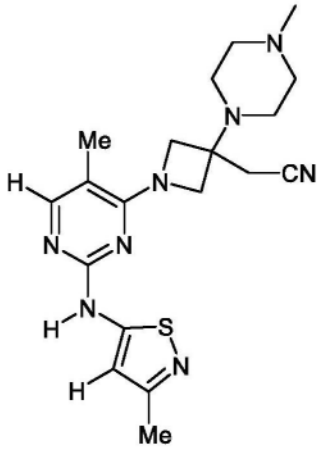
R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、CH_2CN、CH_2CH_2CN、$CH_2CH_2CH_2CN$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或羟基,

R^9为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基,或者R^4和R^9结合形成至少4个成员原子并且至

多8个成员原子的碳环状环、多环状环或杂烷基环,并且

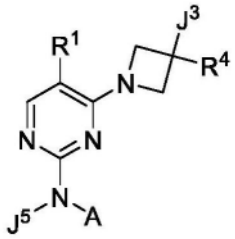
A为苯基或具有1-3个杂原子的单环状C_{3-5}杂芳基,其中每个杂原子独立地为N、O或S。

11.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:


、

、

、

、

,

或其药学上可接受的盐。

12.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式:



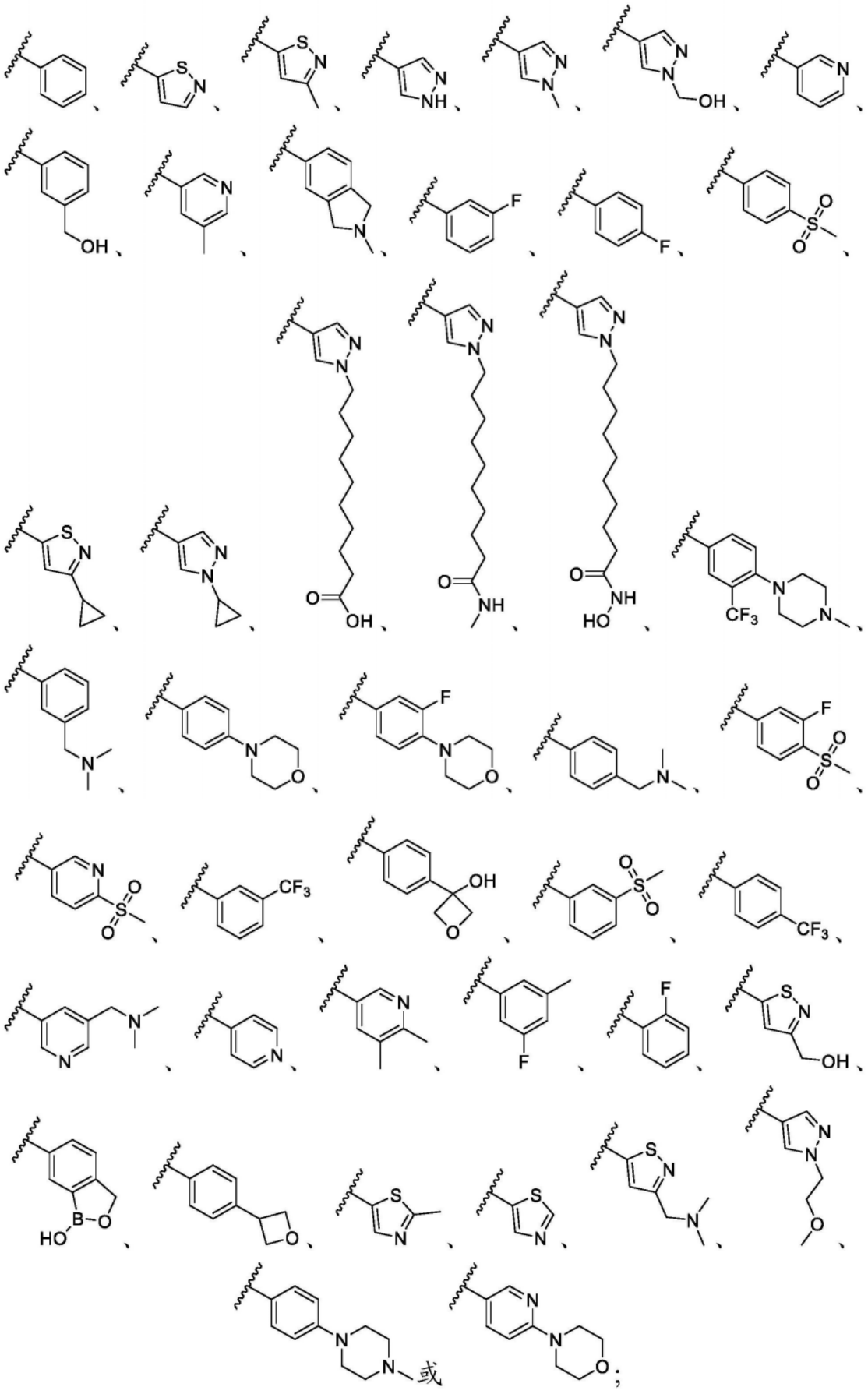
或其药学上可接受的盐;

其中

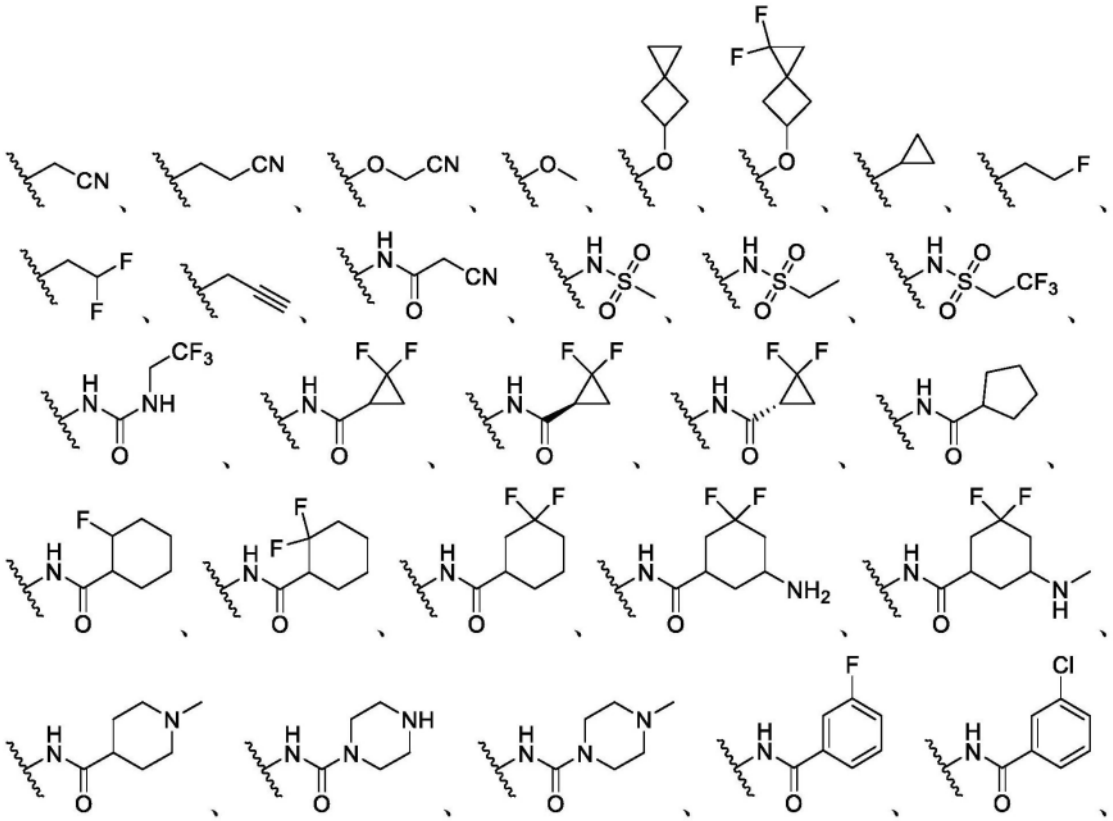
J^5为H、$S(O)_2CH_3$或$S(O)_2CH_2CH_3$;

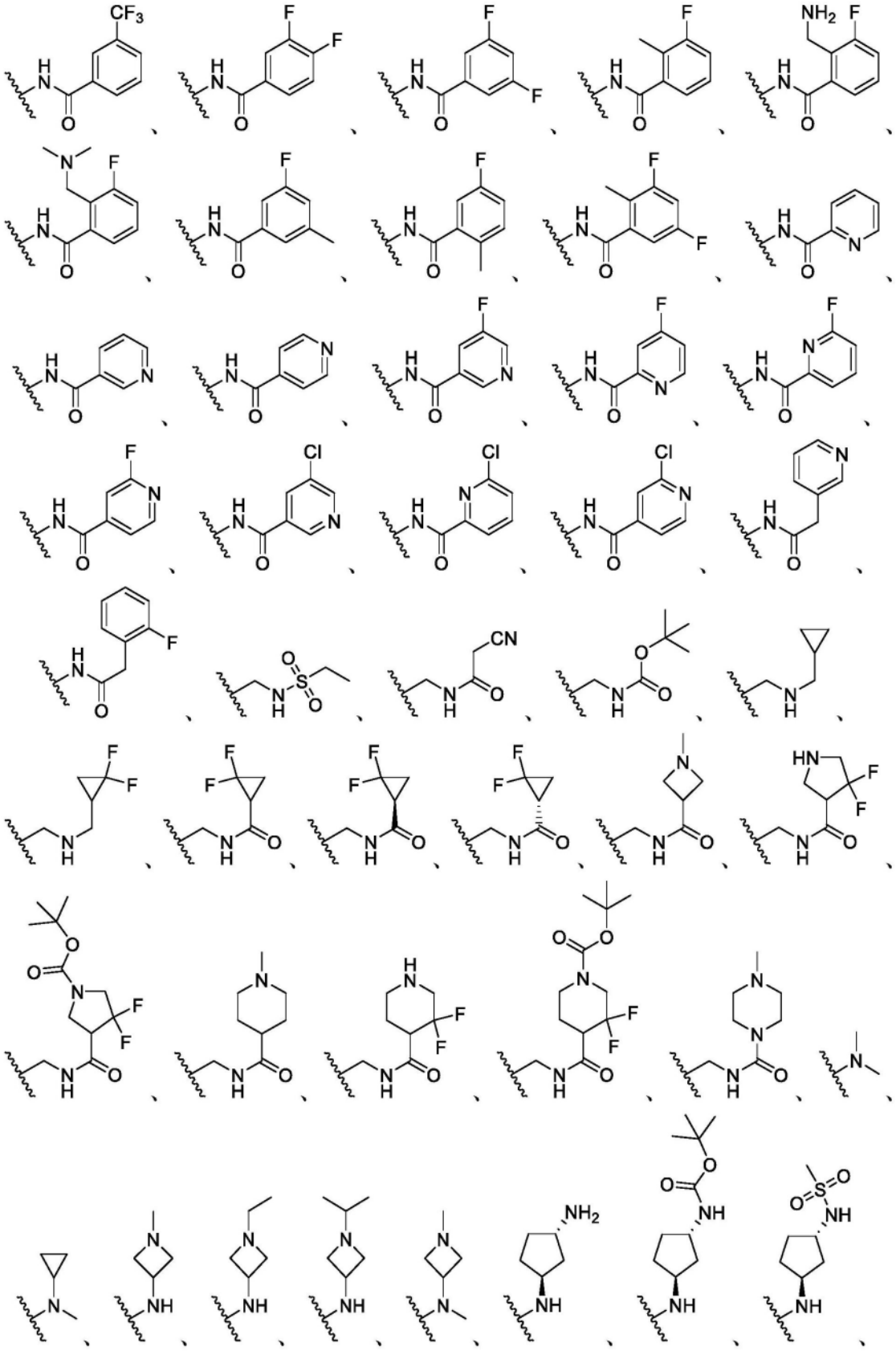
R^1为H、CH_3、CH_2CH_3、环丙基、OCH_3、F、Cl或CN;

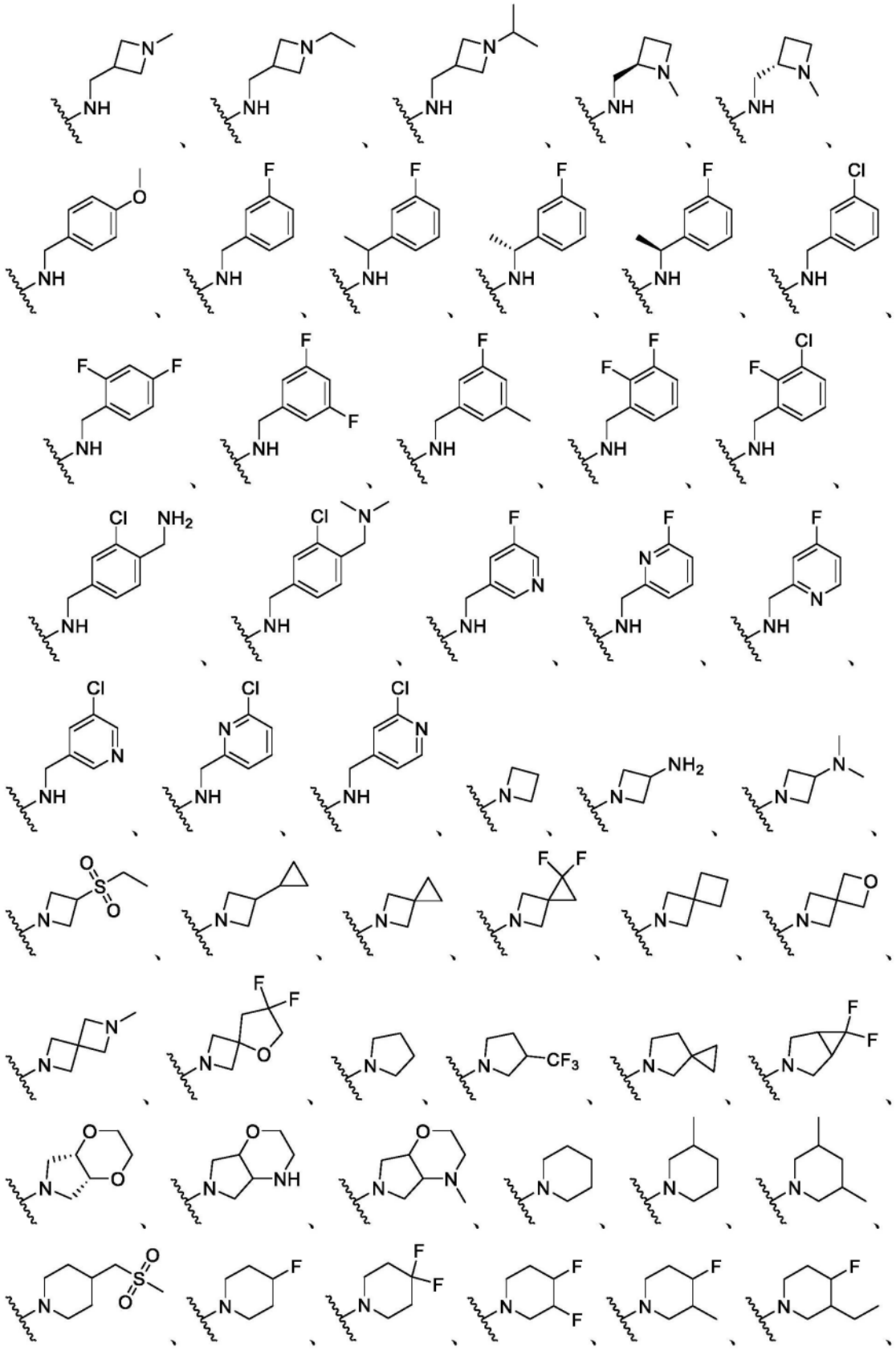
A为

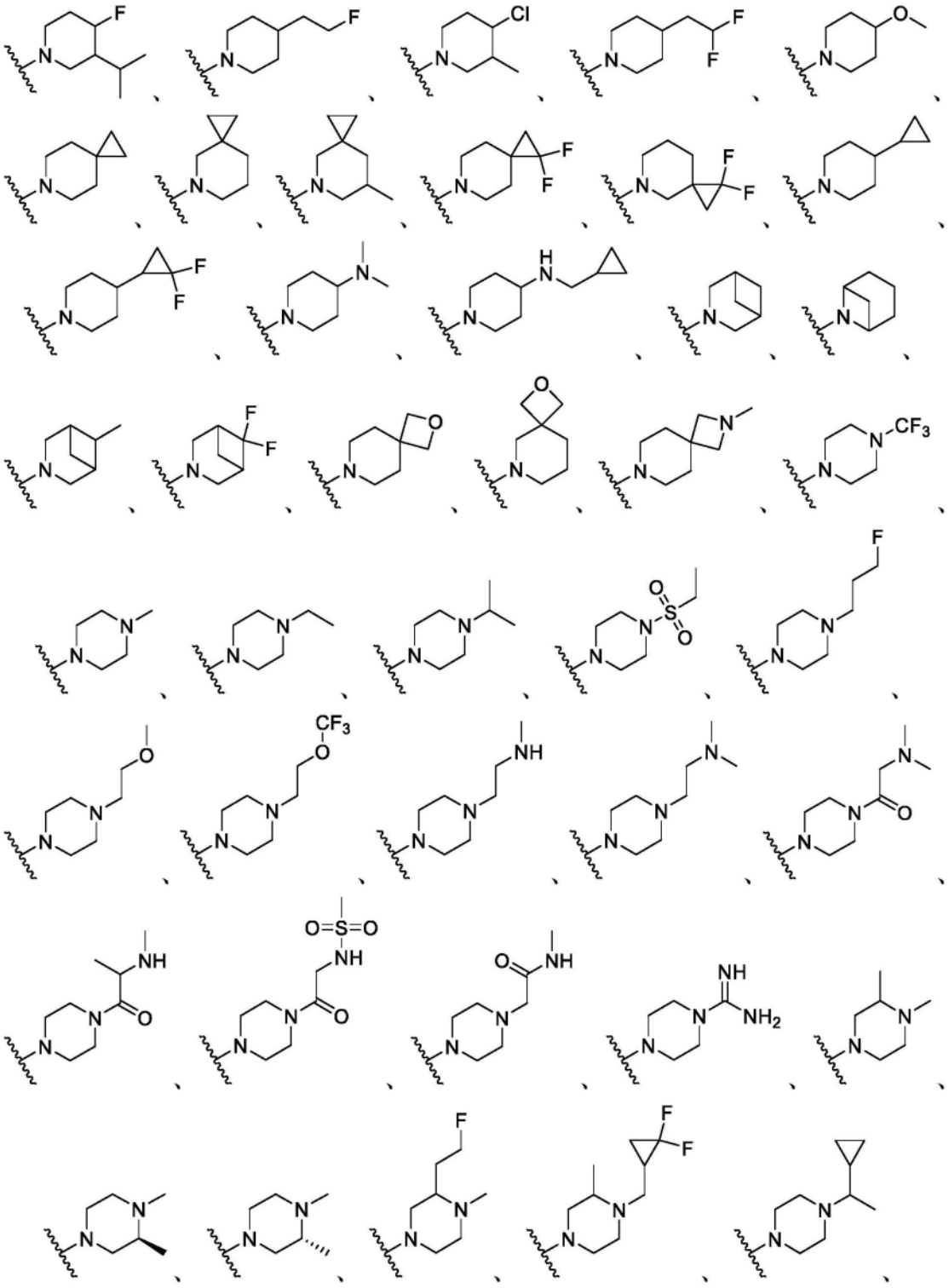


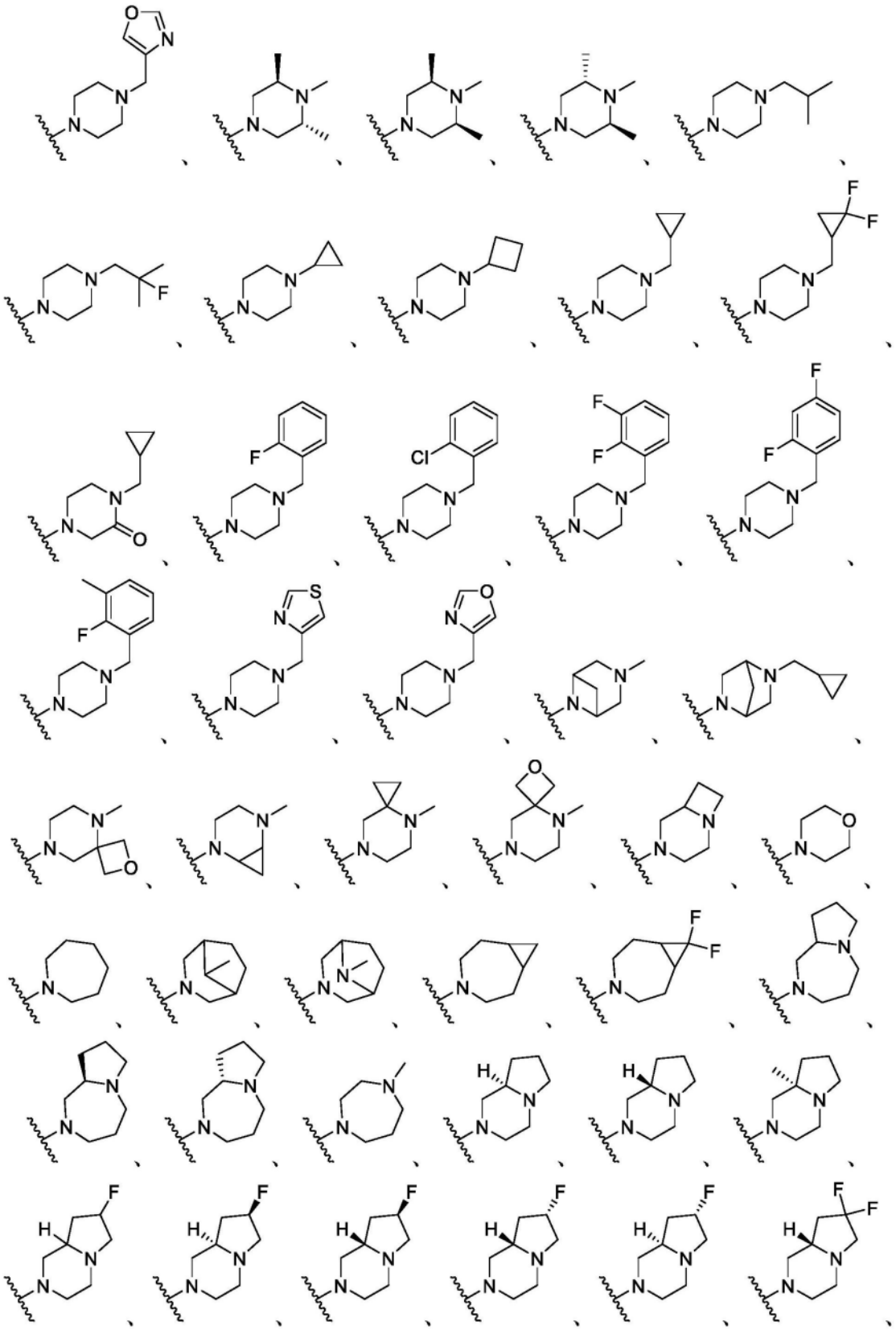
J^3为CN、OH、NH_2、

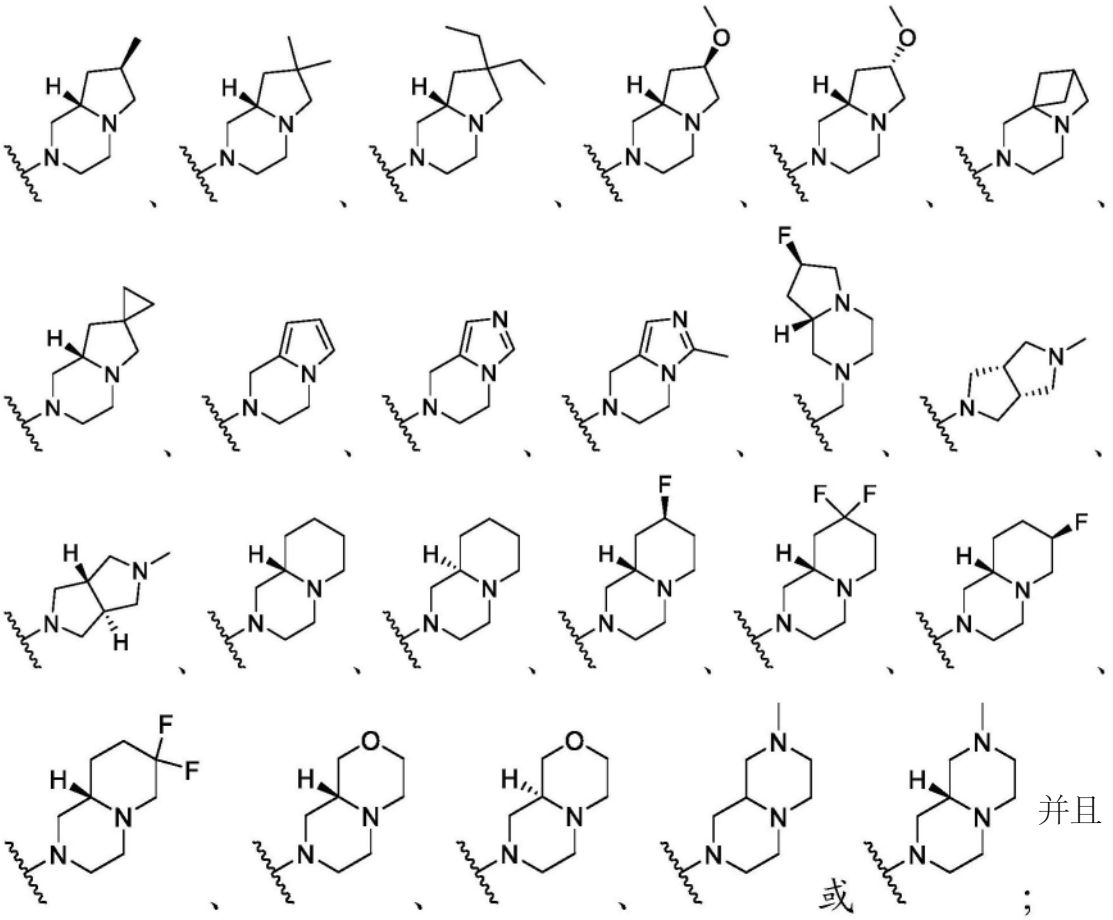






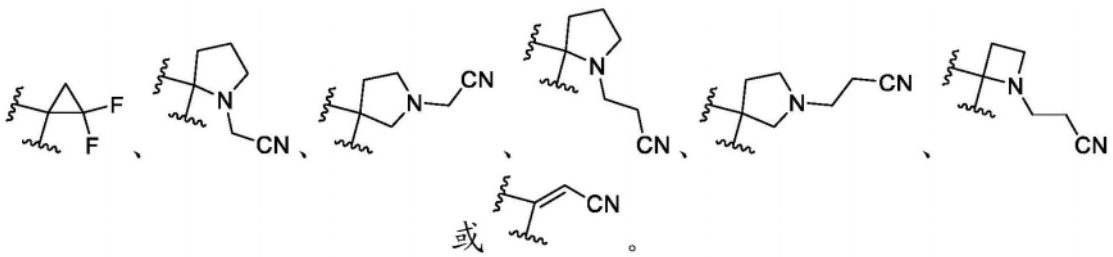




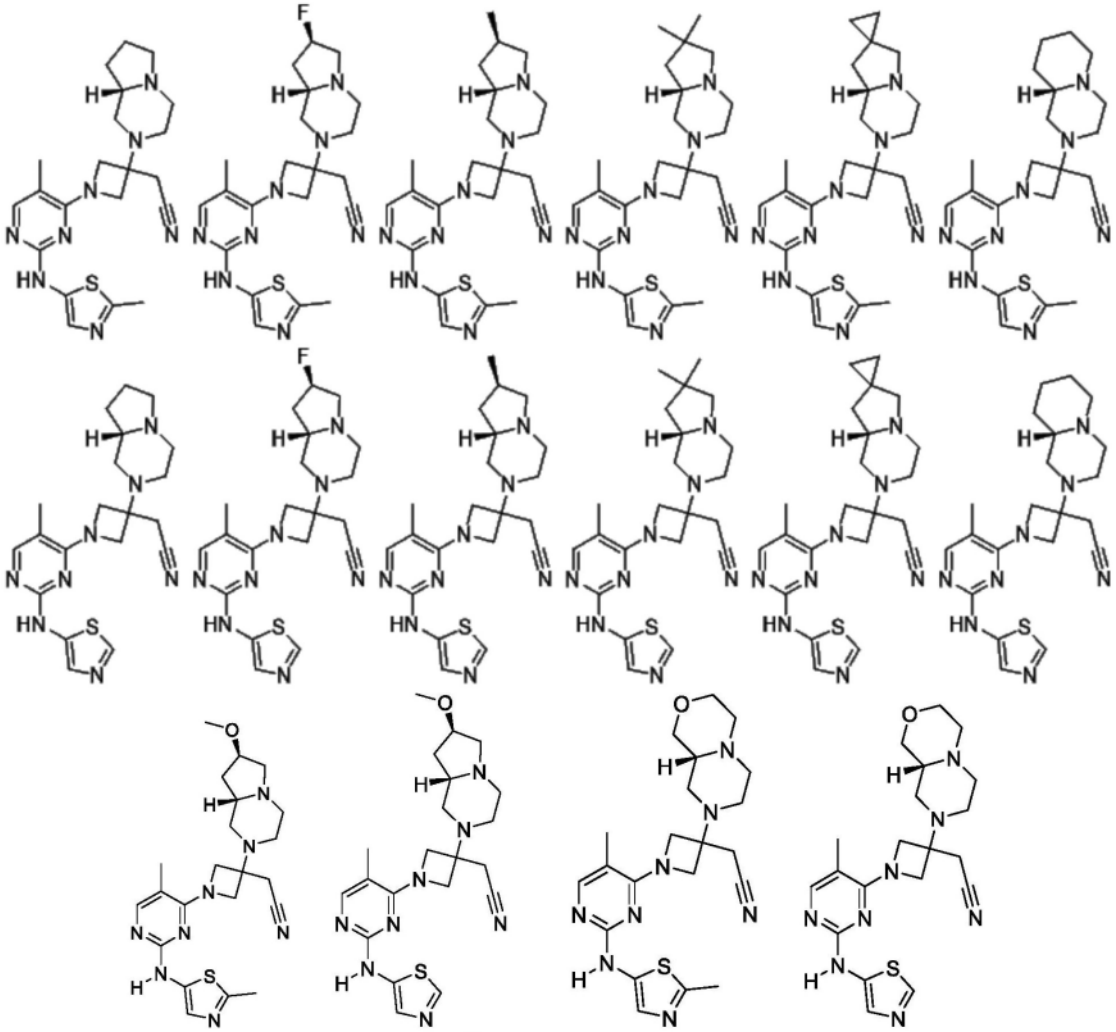


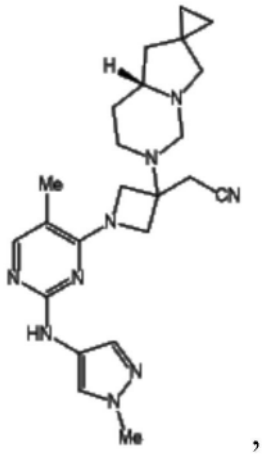
R^4为H、CH_3、CH_2CH_3、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、OH、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2F、CH_2CHF_2、CH_2CH_2F、CH_2CH_2Cl、CH_2-环丙基、CH_2CN、CH_2CH_2CN、3-氟环丁-1-基、四氢-2H-吡喃-4-基、$CH_2C(O)OCH_3$或$CH_2OC(O)CH_3$;

或者J^3和R^4与它们所连接至的原子一起结合形成



13.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:





或其药学上可接受的盐。

14.一种组合物,所述组合物包含根据权利要求1-13中任一项所述的化合物。

15.根据权利要求14所述的组合物,其中所述组合物为药物组合物。

16.根据权利要求15所述的组合物,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体。

17.一种在有需要的受试者中治疗眼部疾病或病患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或组合物。

18.根据权利要求17所述的方法,其中所述眼部疾病或病患为非感染性葡萄膜炎、脉络膜视网膜炎、虹膜炎、无菌性结膜炎、角膜炎、表层巩膜炎、干眼病、睑板腺功能障碍、过敏性结膜炎、损伤相关眼部炎症或干眼综合征、原发性干燥综合征、继发性干燥综合征、发红、睑缘炎、干燥性角结膜炎、眼充血、Thygeson浅层点状角膜炎或其组合。

19.根据权利要求17所述的方法,其中所述眼部疾病或病患为湿性黄斑变性、干性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉闭塞、后葡萄膜炎、视网膜炎症、基因疗法载体(例如,病毒载体)引起的炎症、移植物抗宿主病、睑缘炎或其组合。

20.一种在有需要的受试者中减轻眼部炎症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或组合物。

21.一种在有需要的受试者中治疗自身免疫性疾病或病患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-16中的一项所述的化合物或组合物。

22.根据权利要求21所述的方法,其中所述自身免疫性疾病或病患为斑秃、普秃、真性红细胞增多症、白癜风、多发性硬化症、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、银屑病关节炎、I型糖尿病、狼疮、银屑病、炎症性肠疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、重症肌无力、免疫球蛋白肾病变、心肌炎、自身免疫性甲状腺病患、慢性阻塞性肺病、器官移植或其组合。

23.一种治疗与激酶活性相关联的疾病或病患或受激酶影响的疾病或病患的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或组合物。

24.根据权利要求23所述的方法,其中所述疾病或病患为神经退行性疾病或病患、眼部疾病或病患、心血管疾病或病患、癌症、血液癌症、骨髓增生性病患、急性髓系白血病、淋巴瘤或其组合。

25.根据权利要求17-20中任一项所述的方法,其中所述施用为局部施用到所述受试者的眼或局部施用到所述受试者的眼睑。

26.根据权利要求17-20中任一项所述的方法,其中所述施用为通过玻璃体内注射施用到所述受试者的眼中。

27.一种试剂盒,所述试剂盒包含根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或组合物,和使用说明。

氮杂环丁烷基嘧啶及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2021年7月1日提交的美国临时专利申请号63/217,607的优先权,该临时申请的全部内容以引用方式并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含文件名1959002-00345_ST26.xml的序列表,其大小为3,320字节,并创建于2022年6月29日。该序列表的全部内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0005] 本公开涉及氮杂环丁烷基嘧啶化合物,其影响细胞中激酶和其他蛋白质的功能并且可用作治疗剂或与治疗剂一起使用。特别地,这些化合物可用于治疗眼病如非感染性葡萄膜炎或脉络膜视网膜炎、虹膜炎、无菌性结膜炎、角膜炎、表层巩膜炎、干眼病、睑板腺功能障碍、过敏性结膜炎、青光眼和视网膜疾病,作为抗炎剂,用于治疗心血管疾病、自身免疫相关疾病和以异常生长为特征的疾病如癌症。

背景技术

[0006] 多种激素、神经递质和生物活性物质经由位于细胞膜中的特定受体来控制、调节或调整活体的功能。许多这些受体通过激活与该受体偶联的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G蛋白)来介导细胞内信号的传输。这样的受体一般被称为G-蛋白偶联受体(GPCR),并且尤其包括α-肾上腺素能受体、β-肾上腺素能受体、白细胞介素受体、阿片类受体、大麻素受体和前列腺素受体。激活或抑制这些受体的生物学效应不是直接的,而是由许多细胞内蛋白质介导的。这些二级蛋白质的重要性已得到认识,目前正在研究此类蛋白质的调制作为疾病状态中的干预点。这些下游效应子中最重要的一类为“激酶”类。

[0007] 各种激酶在各种生理功能的调节中发挥重要作用。例如,激酶牵涉在许多疾病状态中,包括但不限于:心脏适应症如心绞痛、原发性高血压、心肌梗死、室上性和室性心律失常、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、肾衰竭、糖尿病、呼吸道适应症如哮喘、慢性支气管炎、支气管痉挛、肺气肿、气道阻塞、上呼吸道适应症如鼻炎、季节性过敏、炎症性疾病、自身免疫性疾病、响应于损伤的炎症、类风湿性关节炎。过去几年中开发的大量化合物反映了p38 MAPK抑制剂的重要性,特别是作为针对类风湿性关节炎的新药(J.Westra和P.C.Limburg Mini-Reviews in Medicinal Chemistry第6卷,No.8,2006年8月)。其他病患包括慢性炎症性肠疾病、青光眼、视网膜地图状萎缩、年龄相关性黄斑变性、高胃泌素血症、胃肠道适应症如胃酸/消化性病患、腐蚀性食管炎、胃肠道分泌过多、肥大细胞增多症、胃肠道反流、消化性溃疡、佐林格-埃利森(Zollinger-Ellison)综合征、疼痛、肥胖、神经性贪食症、抑郁症、强迫症、器官畸形(例如,心脏畸形)、神经退行性疾病如帕金森氏病和阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、爱泼斯坦-巴尔(Epstein-Barr)感染和癌症(Nature Reviews Drug Discovery 2002,1:493-502)。在其他疾病状态中,激酶的作用现在才变得清晰。

[0008] 视网膜是由多个互连的细胞层组成的复杂组织,高度专门用于将光和颜色转换成

大脑感知的电信号。主要的光感受细胞(感光细胞)的损伤或死亡会对视力造成毁灭性影响。尽管已鉴定出许多导致遗传性视网膜变性的突变,然而导致从初级突变到感光细胞凋亡的细胞和分子机制尚不十分清楚,但可能涉及wnt通路(AS Hackam“The Wnt Signaling Pathway in Retinal Degeneration”IUBMB Life第57卷,No.6/2005年6月)。

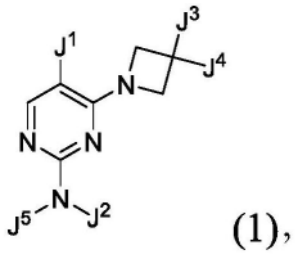
[0009] Janus激酶(或JAK)属于胞质蛋白酪氨酸激酶家族。JAK家族在免疫反应中涉及的细胞的增殖和功能的细胞因子依赖性调节中发挥作用。目前,已知四个JAK家族成员:JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。JAK通常以同源二聚体或异源二聚体与细胞因子受体成对缔合。特定的细胞因子与特定的JAK配对相关联。JAK家族的四个成员中的每一个都牵涉在与炎症相关联的细胞因子中的至少之一的信号传导通路中。细胞因子与JAK依赖性细胞因子受体的结合诱导受体二聚化,其导致JAK激酶上酪氨酸残基的磷酸化,从而影响JAK激活。磷酸化的JAK进而结合并磷酸化各种STAT蛋白,其二聚化、易位到细胞核并直接调制基因转录,从而导致与炎症和/或自身免疫性疾病相关联的下游效应等效应。最近有证据表明激酶ROCK1和ROCK2也可以参与与STAT酶类似的相互作用,从而导致IL-21和IL-17分泌的下调。因此已注意到,ROCK激酶的抑制具有抗炎作用以及众所周知的JAK抑制的作用。

[0010] 鉴于激酶在许多疾病状态中发挥的作用,迫切且持续地需要抑制或调制激酶活性的小分子配体。不希望受理论的束缚,据认为本公开的化合物对激酶(特别是ROCK激酶、JAK激酶或ROCK激酶和JAK激酶的组合)的活性的调制至少部分地造就了它们的有益效果。

发明内容

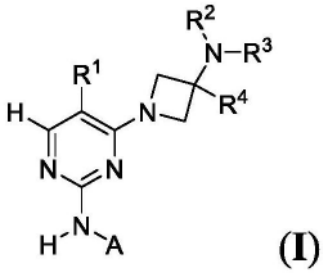
[0011] 已发现本文所述的化合物可用作激酶(包括JAK蛋白)的抑制剂。

[0012] 因此,在一个方面,本文提供了具有下式的化合物:

[0013]  (1),

[0014] 或其药学上可接受的盐。

[0015] 在一个方面,本文提供了下式的化合物:

[0016]  (I)

[0017] 或其药学上可接受的盐。

[0018] 在另一个方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含根据本公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0019] 在另一个方面,本文描述的药物组合物可以被容纳在对可见光不透明、半透明或

透明的包装或容器中。任选地,这样的包装或容器可形成为防止来自电磁波谱的特定部分的光(包括UV光)穿透到容器或包装的内部中。此外,这样的包装或容器可由一种或多种聚烯烃树脂、一种或多种聚酯树脂或其任何组合形成,当暴露于外部影响如光(特别是紫外光)、至少约25%、至少约40%和至少约65%的增加的湿度、至少约2℃至约8℃、至少约25℃、至少约30℃和至少约40℃的增加的温度或其任何组合达1、2或3个月或更久时,延迟或减慢组合物稳定性的降低。结果,与这样的暴露于外部影响之前组合物中活性物的量相比,残留率,即暴露于外部影响之后这样的组合物中含有的活性物的量可以为至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少98%或更多。

[0020] 除了上面讨论的材料外,用于本公开的药物组合物的包装或容器可由玻璃或金属形成。本公开的药物组合物可以被容纳在初级包装材料中,初级包装材料本身可以被容纳在次级包装材料中。次级包装材料可由纸(例如,纸板)制成。

[0021] 在另一个方面,本公开提供了一种在需要治疗的受试者中治疗眼部疾病或病患的方法,其包括向受试者施用根据本公开的化合物或组合物。

[0022] 在另一个方面,本公开提供了一种在有需要的受试者中减轻炎症的方法,其包括向受试者的眼施用根据本公开的化合物或组合物。

[0023] 在另一个方面,本公开提供了一种试剂盒,其包含根据本公开的化合物或组合物,和使用说明。

附图说明

[0024] 图1示出了本文描述的氮杂环丁烷基嘧啶化合物的合成的一般方案。

[0025] 图2示出了可以用于制备本文描述的化合物的示例性合成方案(方案1)。

[0026] 图3示出了可以用于制备本文描述的化合物的另一示例性合成方案(方案1')。

具体实施方式

[0027] 本公开全文引用了出版物和专利。本文援引的所有美国专利和公开申请据此全文以引用方式并入。除非另有说明,否则本文使用的所有百分比、比率和比例均为重量百分比。

[0028] 本文提供了氮杂环丁烷基嘧啶化合物。

[0029] 某些术语,无论是单独使用还是作为短语或另一术语的一部分使用,均在下文定义。

[0030] 冠词"一个/种"是指一个/种或多于一个/种该冠词的语法对象。

[0031] 与测量相关的数值受到测量误差的影响,测量误差将限定其精确性。为此,除非另有说明,否则本文提供的所有数值均应理解为受术语"约"修饰。因此,本文提供的数值的最后一位小数指示其精确度。如果没有给出其他误差范围,则通过对最后一位小数或当给定数值中不存在小数时对最后一个有效数字应用四舍五入惯例来确定最大误差范围。

[0032] 如本文所用,术语"烷基"或"亚烷基"是指包括直链和支链基团的饱和脂族烃。"烷基"可由基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基等示例。"C_{1-6}烷基"是指含有一至六个碳原子的烷基基团。烷基基团可以是被取代或未被取代的,包括独立地被烯基、炔基、烷氧基、氨基、酰氨基、羧基、羧酰胺基(carboxamidyl)、羧羟酰胺基(carboxhydroxamidyl)、环烷

基、卤素、杂环烷基、羟基、多环基、芳基、杂芳基、腈、硼羰基(boronyl)或氰基基团取代。取代基本身可以被取代。

[0033] 术语“炔基”是指包含至少一个碳-碳三键的不饱和烃。

[0034] 术语“改善”是指病患或疾病的至少一种指标的严重程度的减轻,如病患或疾病的一种或多种指标的进展的延迟或减慢。指标的严重程度可以通过本领域技术人员已知的主观或客观测量来确定。

[0035] 术语“芳基”是指包含一个、两个、三个或更多个环的碳环芳族系统。

[0036] 术语“C_{n-m}”是指包含n至m个碳原子的部分,其中n和m为整数。

[0037] 术语“组合物”和“药物组合物”是指至少一种本文描述的化合物与药学上可接受的载体的混合物。药物组合物便于将化合物施用于患者或受试者。存在多种施用化合物的技术,包括但不限于静脉内、口服、气溶胶、肠胃外、经眼、经鼻、经肺和局部施用。

[0038] 如本文所用,术语“接触细胞”用于指在体外或在体内,即在受试者如哺乳动物的体外或在体内接触细胞,哺乳动物包括人、非人灵长类动物、兔、猫和犬。

[0039] 如本文所用,术语“控制疾病或病患”用于指改变一种或多种激酶的活性以影响疾病或病患。

[0040] 术语“环烷基”是指包含一个、两个、三个或更多个环的环状烷基部分。

[0041] 如本文所用,术语“与激酶活性相关联的疾病或病患”用于指通过抑制一种或多种激酶来完全或部分地可治疗的疾病或病患。

[0042] 术语“有效量”和“治疗有效量”是指作为单剂量或作为一系列剂量的一部分施用于受试者的有效于产生期望的治疗效果的治疗化合物如本文描述的化合物的量。一般而言,治疗有效量可在细胞培养测定中或在哺乳动物动物模型中(例如,在非人灵长类动物、小鼠、兔、犬或猪中)最初估计。还可以使用动物模型来确定适当的浓度范围和施用途径。然后可使用此类信息来确定在非人受试者和人受试者中施用的有用剂量和途径。

[0043] 如本文所用,术语“赋形剂”包括可用于制备药物组合物的生理相容性添加剂。药学上可接受的载体和赋形剂的非限制性数量的实例可例如见于Remington Pharmaceutical Science第16版中。

[0044] 如本文所用,短语“眼部疾病或病患”包括但不限于眼部炎症性病患如非感染性葡萄膜炎、脉络膜视网膜炎、虹膜炎、无菌性结膜炎、角膜炎、表层巩膜炎、干眼病、睑板腺功能障碍、过敏性结膜炎、MGD、损伤相关眼部炎症或干眼综合征、原发性和继发性干燥综合征、发红、睑缘炎、干燥性角结膜炎、眼充血、黄斑变性(湿性和干性)、糖尿病性视网膜病变、DME、RVO、年龄相关性黄斑变性、地图状萎缩、后葡萄膜炎、视网膜炎症、基因疗法载体(例如,病毒载体)引起的炎症、移植物抗宿主病、睑缘炎、Thygeson浅层点状角膜炎(TSPK)或其组合。

[0045] 术语“卤代”或“卤素”是指独立地选自F、Br、Cl或I的一个或多个原子。在一些实施方案中,卤素为氟、氯或溴。在一些实施方案中,卤素为氟。

[0046] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素所取代的烷基部分。

[0047] 术语“卤代芳基”是指被一个或多个卤素所取代的芳基部分。

[0048] 术语“卤代环烷基”是指被一个或多个卤素所取代的环烷基部分。

[0049] 如本文所用,术语“杂烷基”是指在碳环状环中具有一个或多个杂原子的非芳族碳

环状基团。

[0050] 术语“杂芳基”是指包含至少一个选自O、S或N的环杂原子的芳基部分，其中每个环可以独立地包含一个、两个、三个或四个独立地选自O、S或N的环杂原子。

[0051] 术语“杂环烷基”是指包含至少一个选自O、S或N的环杂原子的环烷基部分，其中每个环可以独立地包含一个、两个、三个或四个独立地选自O、S或N的环杂原子。

[0052] 术语“杂环基”是指包含至少一个选自O、S或N的杂原子、一个或多个环的环系统，其中每个环可以独立地包含一个、两个、三个或四个独立地选自O、S或N的环杂原子。

[0053] 术语“药学上可接受的载体”指的是药学上可接受的材料、组合物或载体，如液体填充剂、固体填充剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或包封材料，其涉及在患者体内或向患者携带或输送至少一种本文描述的化合物使得该化合物可以实现其预期功能。给定的载体必须是“可接受的”，即与特定配制物的其他成分(包括本文描述的化合物)相容而不会对患者造成伤害。可以包含在本文描述的药物组合物中的其他成分的非限制性实例是本领域已知的并且见述于例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”(Genaro(Ed.),Mack Publishing Co.,1985)中，其全部内容以引用方式并入本文。

[0054] 如本文所用，术语“多环状”指的是结构中具有两个或更多个环的非芳族基团。多环状环包括三环状环和双环状环以及为螺环状的环。多环状环可含有杂原子或完全是碳环状的。多环状环可具有取代基，包括烷基取代基、非环杂原子和卤素。

[0055] 如本文所用，带上标的“R”和带下标的“R”是指相同的部分，因此R_1和R^1是指相同的基团，R_2和R^2也一样，等等。在一些描述中，可以使用上标，而在其他描述中，使用下标。

[0056] 术语“难治性疾病”是指在用除本文提供的化合物之外的药物成分治疗期间继续进展、对其他治疗部分响应或对其他治疗短暂响应的疾病。该术语可以应用于本文提及的每种疾病。

[0057] 术语“治疗”或“进行治疗”是指应用一种或多种用于改善疾病的特定程序。“预防性”治疗是指降低所治疗的疾病或病患的进展速率、延迟该疾病或病患的发作、或减轻其发作的严重程度。

[0058] 本文中值的范围的记载仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独的值的速记法。除非本文另有说明，否则每个单独的值被并入到说明书中，如同其在本文中被单独记载一样。除非本文另有说明或与上下文明显矛盾，否则本文描述的所有方法可以任何合适的顺序进行。除非另有声明，否则本文中提供的任何和所有实例或示例性语言(例如，“如”)的使用仅旨在更好地说明所描述的主题而不对主题的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应被解释为指示任何未要求保护的要素对于实践所述主题是必不可少的。

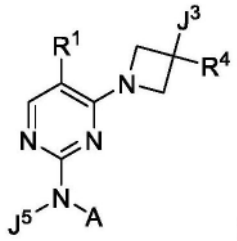
[0059] 本公开的替代要素或实施方案的分组不应被解释为限制。每个组成员可以单独地或与该组的其他成员或本文可见的其他要素以任意组合提及和要求保护。此外，出于方便或可专利性的原因，所记载的组的成员可以包括在另一记载的组中或排除在另一记载的组之外。当出现任何这种包括或排除时，说明书被视为包含修改的组，从而满足在所附权利要求书中使用的所有马库什组的书面描述。

[0060] 应理解，本公开的实施方案是示意性的。相应地，本公开不限于精确地如所示出和描述的内容。

[0061] 化合物

[0062] 已令人惊奇且出人意料地发现本文描述的化合物可用作激酶(包括JAK蛋白)的抑制剂。

[0063] 因此,在一个方面,本文提供了具有下式的化合物:

[0064] 

(1),

[0065] 或其药学上可接受的盐;

[0066] 其中

[0067] J^5为H或$S(O)_2$-(C_{1-6}烷基);

[0068] R^1为H、CN、卤素、C_{1-6}烷基、O-(C_{1-6}烷基)或C_{3-7}环烷基;

[0069] A为C_{6-16}芳基或C_{2-15}杂环基,其各自可以被1或2个独立地选自OH、卤素、C_{1-6}烷基、(C_{1-6}亚烷基)-OH、O-(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-O-(C_{1-6}烷基)、$S(O)_2$-(C_{1-6}烷基)、C_{3-7}环烷基、(C_{1-16}亚烷基)-C(O)OH、(C_{1-16}亚烷基)-C(O)N(H)-(C_{1-6}烷基)、(C_{1-16}亚烷基)-C(O)N(H)-OH或(C_{1-6}亚烷基)-N(C_{1-6}烷基)-(C_{1-6}烷基)的基团所取代;

[0070] J^3为CN、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}炔基、C_{3-7}环烷基、(C_{1-3}亚烷基)-CN、(C_{1-3}亚烷基)-NH_2、(C_{1-3}亚烷基)-N(H)C(O)-(C_{3-7}环烷基)、(C_{1-3}亚烷基)-N(H)C(O)-(C_{2-8}杂环烷基)、O-(C_{3-7}环烷基)、O-(C_{1-3}亚烷基)-CN、N(H)C(O)-(C_{3-7}环烷基)、N(H)C(O)-(C_{2-8}杂环烷基)、N(H)C(O)-(C_{2-5}杂芳基)、N(H)C(O)-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{2-5}杂芳基)、N(H)C(O)-(C_{6-10}芳基)、N(H)C(O)-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、N(H)C(O)NH_2、N(H)(C_{1-6}烷基)、N(H)(C_{3-7}环烷基)、N(C_{1-6}烷基)(C_{3-7}环烷基)、N(H)(C_{1-3}亚烷基)-(C_{2-8}杂环烷基)、N(H)(C_{1-3}亚烷基)-(C_{2-5}杂芳基)、N(H)(C_{1-3}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)或C_{2-15}杂环基,其各自可以被1、2、3或4个独立地选自卤素、O、OH、O-(C_{1-6}烷基)、$S(O)_2$-(C_{1-6}烷基)、$S(O)_2$-(C_{1-6}卤代烷基)、C(NH_2)(NH)、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、(C_{1-6}亚烷基)-OH、(C_{1-6}亚烷基)-O-(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-O-(C_{1-6}卤代烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-$S(O)_2$-(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-NH_2、(C_{1-6}亚烷基)-N(H)(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-7}环烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-7}卤代环烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-(C_{2-5}杂芳基)、(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}卤代芳基)、NH_2、N(H)(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、N(H)-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{3-7}环烷基)、N(C_{1-6}烷基)-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{3-7}环烷基)、N(H)C(O)O-(C_{1-6}烷基)、N(H)$S(O)_2$-(C_{1-6}烷基)、C(O)-(C_{1-6}烷基)、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-CN、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-NH_2、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-N(H)(C_{1-6}烷基)、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-N(H)[$S(O)_2$-C_{1-6}烷基]、C(O)-(C_{1-6}亚烷基)-N(C_{1-6}烷基)[$S(O)_2$-C_{1-6}烷基]或C(O)O-(C_{1-6}烷基)的基团所取代;并且

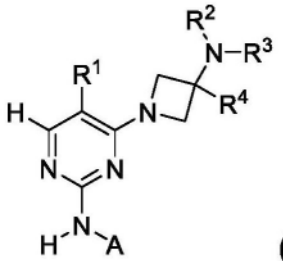
[0071] R^4为H、OH、C_{1-6}烷基、(C_{1-6}亚烷基)-OH、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-7}环烷基、C_{3-7}卤代环烷基、(C_{1-3}亚烷基)-(C_{3-7}环烷基)、(C_{1-6}亚烷基)CN、(C_{1-6}亚烷基)-C(O)O-(C_{1-6}烷基)、(C_{1-6}亚烷基)-OC(O)-(C_{1-6}烷基)或C_{2-8}杂环烷基;

[0072] 或者J^3和R^4与它们所连接至的原子一起结合形成C_{3-7}环烷基、C_{2-8}杂环烷基、CC(H)-(C_{0-6}亚烷基)CN、被1或2个独立地选自卤素或(C_{1-6}亚烷基)CN的基团所取代的C_{3-7}环烷基、或

被1或2个独立地选自卤素或(C1-6亚烷基)CN的基团所取代的C2-8杂环烷基。

[0073] 在一些实施方案中,J5为H。

[0074] 在一个方面,本文提供了下式的化合物:

[0075] 

(I),

[0076] 或其药学上可接受的盐,

[0077] 其中

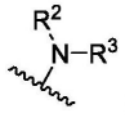
[0078] R1为H、F、Cl、Br、I、-CN、-NH2、-OH、-OCF3、-OCH2CF3、C1-6烷基、C3-7环烷基或C1-6卤代烷基;

[0079] R2和R3独立地为H、C1-6烷基、C1-6杂烷基或C1-6卤代烷基,或者R2和R3结合形成至少4个成员原子并且至多8个成员原子的杂烷基环或多环状环;

[0080] R4为C1-6烷基、C1-6杂烷基或C1-6卤代烷基、CH2CN、CH2CH2CN、CH2CH2CH2CN、C3-C7环烷基、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或羟基;并且

[0081] A为苯基或具有1-3个杂原子的单环状C3-5杂芳基,其中每个杂原子独立地为N、O或S。

[0082] 在本文提供的式的一些实施方案中,J3为

[0083] 

,

[0084] 其中R2和R3为如本文所定义。

[0085] 在本文提供的式的一些实施方案中,J5为H。

[0086] 在本文提供的式的一些实施方案中,A为苯基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吲哚啉基、异吲哚啉基、吲哚基、苯基吗啉基、苯基氧杂环丁烷基、苯基哌嗪基、二氢苯并硼唑基或苯并硼唑基,其各自可以被1或2个独立地选自OH、F、Cl、Br、C1-3烷基、(C1-3烷基)-OH、C1-6卤代烷基、O-(C1-3烷基)、(C1-3亚烷基)-O-(C1-3烷基)、S(O)2-(C1-3烷基)、C3-5环烷基、(C6-16亚烷基)-C(O)OH、(C6-16亚烷基)-C(O)N(H)-(C1-6烷基)、(C6-16亚烷基)-C(O)N(H)-OH或(C1-3亚烷基)-N(C1-3烷基)-(C1-3烷基)的基团所取代。

[0087] 在本文提供的式的一些实施方案中,J3为CN、OH、NH2、C1-6烷基、C1-6炔基、C3-7环烷基、(C1-3亚烷基)-CN或(C1-3亚烷基)-NH2。

[0088] 在本文提供的式的一些实施方案中,J3为OH、NH2、C1-3烷基、C1-3炔基、C3-7环烷基或(C1-3亚烷基)-NH2,其各自可以被1、2或3个独立地选自F、Cl、O、OH、O-(C1-3烷基)、C1-3烷基、C1-3卤代烷基、(C1-3亚烷基)-OH、(C1-3亚烷基)-O-(C1-3烷基)、(C1-3亚烷基)-NH2、NH2、N(H)(C1-3烷基)或N(C1-3烷基)(C1-3烷基)的基团所取代。

[0089] 在本文提供的式的一些实施方案中,J3为(C1-3亚烷基)-N(H)C(O)-(C3-7环烷基)、(C1-3亚烷基)-N(H)C(O)-(C2-8杂环烷基)、O-(C3-7环烷基)或O-(C1-3亚烷基)-CN,其各自可以

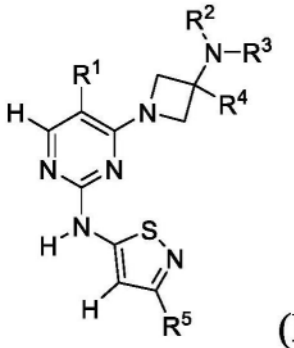
被1、2或3个独立地选自F、Cl、O、OH、O-(C_{1-3}烷基)、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、(C_{1-3}亚烷基)-OH、(C_{1-3}亚烷基)-O-(C_{1-3}烷基)、(C_{1-3}亚烷基)-NH_2、NH_2、N(H)(C_{1-3}烷基)或N(C_{1-3}烷基)(C_{1-3}烷基)的基团所取代。

[0090] 在本文提供的式的一些实施方案中,J^3为N(H)C(O)-(C_{3-7}环烷基)、N(H)C(O)-(C_{2-8}杂环烷基)、N(H)C(O)-(C_{2-5}杂芳基)、N(H)C(O)-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{2-5}杂芳基)、N(H)C(O)-(C_{6-10}芳基)、N(H)C(O)-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、N(H)C(O)NH_2、N(H)(C_{1-6}烷基)、N(H)(C_{3-7}环烷基)、N(C_{1-6}烷基)(C_{3-7}环烷基)、N(H)(C_{1-3}亚烷基)-(C_{2-8}杂环烷基)、N(H)(C_{1-3}亚烷基)-(C_{2-5}杂芳基)或N(H)(C_{1-3}亚烷基)-(C_{6-10}芳基),其各自可以被1、2或3个独立地选自F、Cl、O、OH、O-(C_{1-3}烷基)、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、(C_{1-3}亚烷基)-OH、(C_{1-3}亚烷基)-O-(C_{1-3}烷基)、(C_{1-3}亚烷基)-NH_2、NH_2、N(H)(C_{1-3}烷基)或N(C_{1-3}烷基)(C_{1-3}烷基)的基团所取代。

[0091] 在本文提供的式的一些实施方案中,J^3为C_{2-15}杂环基,其可以被1、2或3个独立地选自F、Cl、O、OH、O-(C_{1-3}烷基)、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、(C_{1-3}亚烷基)-OH、(C_{1-3}亚烷基)-O-(C_{1-3}烷基)、(C_{1-3}亚烷基)-NH_2、NH_2、N(H)(C_{1-3}烷基)或N(C_{1-3}烷基)(C_{1-3}烷基)的基团所取代。

[0092] 在本文提供的式的一些实施方案中,J^3和R^4与它们所连接至的原子一起结合形成C_{3-7}环烷基、C_{2-8}杂环烷基、CC(H)-(C_{0-3}亚烷基)CN、被1或2个独立地选自卤素或(C_{1-3}亚烷基)CN的基团所取代的C_{3-7}环烷基、或被1或2个独立地选自卤素或(C_{1-3}亚烷基)CN的基团所取代的C_{2-8}杂环烷基。

[0093] 在一个方面,本文提供了下式的化合物:

[0094] 

(II),

[0095] 或其药学上可接受的盐,

[0096] 其中

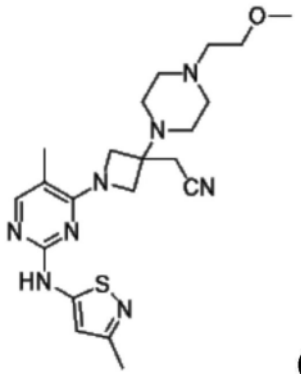
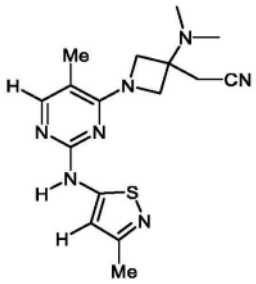
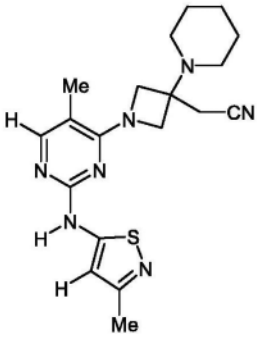
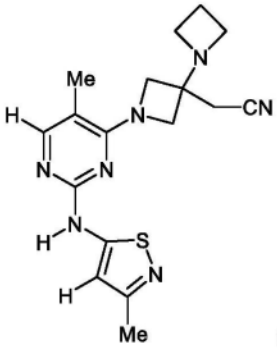
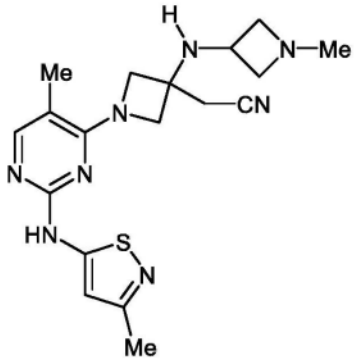
[0097] R^1为H、F、Cl、Br、I、CN、NH_2、OH、OCF_3、OCH_2CF_3、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基;

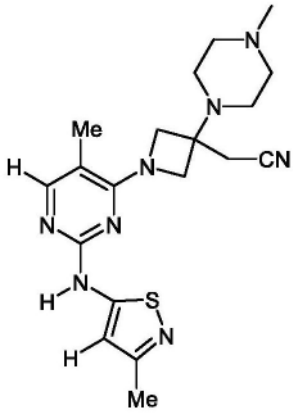
[0098] R^2和R^3独立地为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基,或者R^2和R^3结合形成至少4个成员原子并且至多8个成员原子的杂烷基环或多环状环;

[0099] R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、-CH_2CN、-CH_2CH_2CN、-$CH_2CH_2CH_2CN$、C_3-C_7环烷基、C_{1-12}亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或羟基;

[0100] R^5为C_{1-12}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-12}杂烷基或C_{1-12}卤代烷基、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或甲氧基。

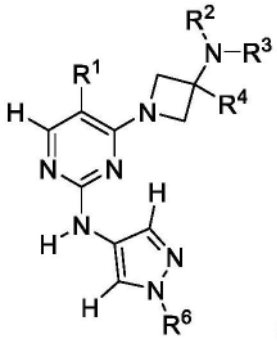
[0101] 在本文提供的式的一些实施方案中,化合物为选自以下的式的化合物:

[0102]  (II-a)、 (II-b)、 (II-c)、 (II-d)、 (II-e)、

[0103]  (II-f)，

[0104] 或其药学上可接受的盐。

[0105] 在本文提供的式的一些实施方案中，化合物具有下式：

[0106]  (III)，

[0107] 或其药学上可接受的盐，

[0108] 其中

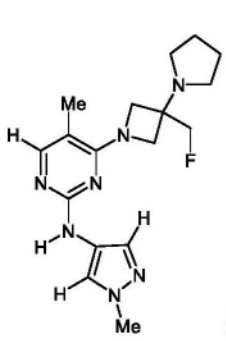
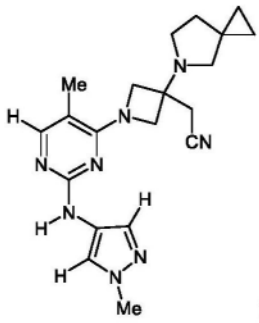
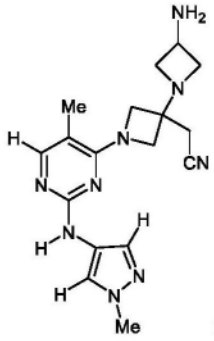
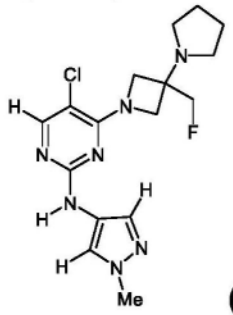
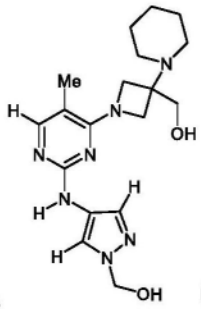
[0109] R^1为H、F、Cl、Br、I、CN、NH_2、OH、OCF_3、OCH_2CF_3、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基；

[0110] R^2和R^3为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基，或者R^2和R^3结合形成至少4个成员原子并且至多10个成员原子的杂烷基环或多环状环；

[0111] R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、CH_2CN、CH_2CH_2CN、$CH_2CH_2CH_2CN$、C_3-C_7环烷基、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或羟基；并且

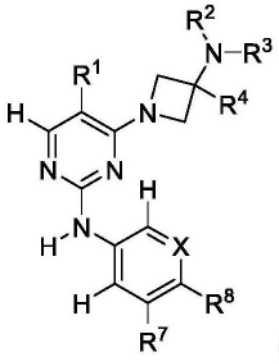
[0112] R^6为C_{1-12}烷基、C_{1-12}杂烷基或C_{1-12}卤代烷基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2CH_2OH$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或甲氧基。

[0113] 在本文提供的式的一些实施方案中，化合物为选自以下的式的化合物：

[0114]  (III-a)、 (III-b)、 (III-c)、 (III-d)或 (III-e)，

[0115] 或其药学上可接受的盐。

[0116] 在一些实施方案中，化合物具有下式：

[0117]  (IV)，

[0118] 或其药学上可接受的盐，

[0119] 其中

[0120] R^1为H、F、Cl、Br、I、CN、NH_2、OH、OCF_3、OCH_2CF_3、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基；

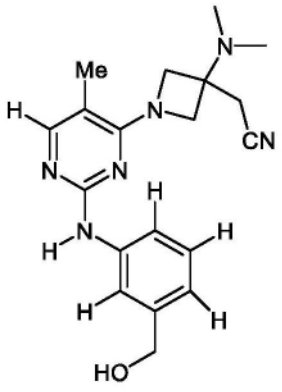
[0121] R^2和R^3为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基，或者R^2和R^3结合形成至少4个成员原子并且至多10个成员原子的杂烷基环或多环状环；

[0122] R^4为C_{1-6}亚烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、CH_2CN、CH_2CH_2CN、$CH_2CH_2CH_2CN$、C_3-C_7环烷基、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或羟基；

[0123] X为CH或N或CR^7

[0124] R^7和R^8独立地为H、氨基、氨基烷基、C_{1-12}烷基、C_{1-12}杂烷基或C_{1-12}卤代烷基、卤素、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2CH_2OH$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或甲氧基、磺酰基、磺戊基(sulfonamyl),或者R^7和R^8结合形成至少4个成员原子并且至多8个成员原子的杂烷基环。

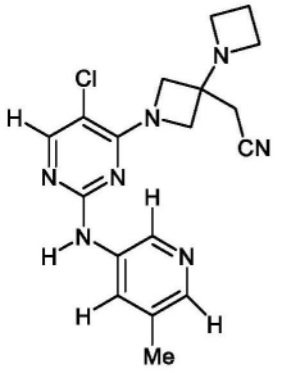
[0125] 在一些实施方案中,化合物具有下式:

[0126] 

(IV-a),

[0127] 或其药学上可接受的盐。

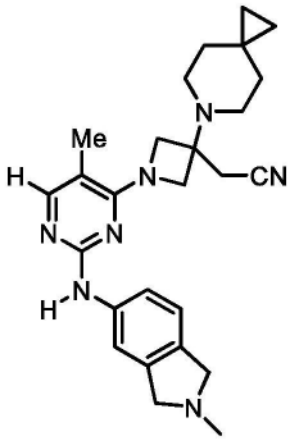
[0128] 在一些实施方案中,化合物具有下式:

[0129] 

(IV-b),

[0130] 或其药学上可接受的盐。

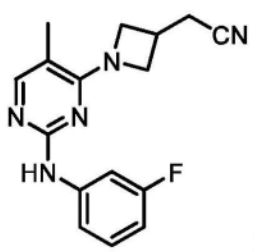
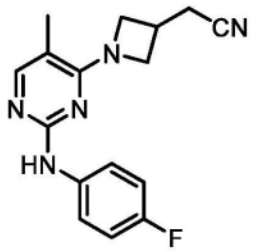
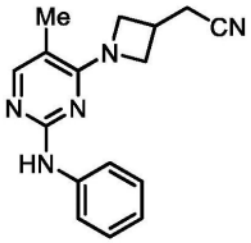
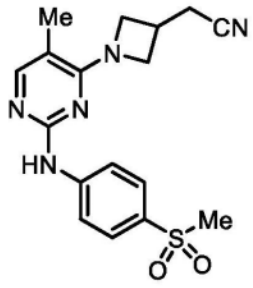
[0131] 在一些实施方案中,化合物具有下式:

[0132] 

(IV-c),

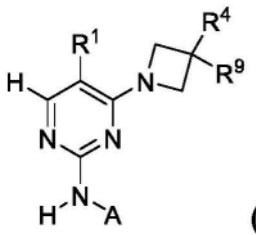
[0133] 或其药学上可接受的盐,

[0134] 在一些实施方案中,化合物选自:

[0135]  **(I-2)**、 **(I-3)**、 **(I-4)**、 **(I-5)**，

[0136] 或其药学上可接受的盐。

[0137] 在一些实施方案中，化合物具有下式：

[0138]  **(V)**，

[0139] R^1为H、F、Cl、Br、I、CN、OCF_3、OCH_2CF_3、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基；

[0140] R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、CH_2CN、CH_2CH_2CN、$CH_2CH_2CH_2CN$、C_3-C_7环烷基、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或羟基；

[0141] R^9为H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基，或者R^4和R^9结合形成至少4个成员原子并且至多10个成员原子的碳环状环、多环状环或杂烷基环；

[0142] A为苯基或具有1-3个杂原子的单环状C_{3-5}杂芳基，其中每个杂原子独立地为N、O或S；

[0143] 或其药学上可接受的盐。

[0144] 在本文提供的式的一些实施方案中：

[0145] R^1为H、F、Cl、Me、CN、环丙基或C_{1-3}烷基；

[0146] R^2为H或C_{1-3}烷基；或

[0147] R^7为H、F或C_{1-3}烷基。

[0148] 在本文提供的式的一些实施方案中，R^2和R^3结合形成6个成员原子的杂烷基环。

[0149] 在本文提供的式的一些实施方案中，R^4为-CH_2CN

[0150] 在本文提供的式的一些实施方案中，R^4为-CH_2-CH_2CN

[0151] 在本文提供的式的一些实施方案中，R^4为-OH。

[0152] 在本文提供的式的一些实施方案中，R^6为被取代或未被取代的C_{1-14}烷基、烯基、炔基、亚烷基芳基、亚烷基环烷基。

[0153] 在本文提供的式的一些实施方案中，A为吡啶基。

[0154] 在本文提供的式的一些实施方案中,A不为苯基。

[0155] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^7为亚烷基氨基。

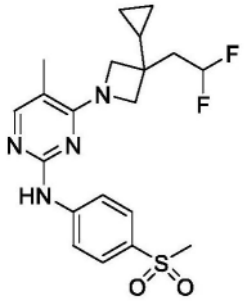
[0156] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^1为H。

[0157] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^8为亚烷基氨基。

[0158] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^8为环丙基。

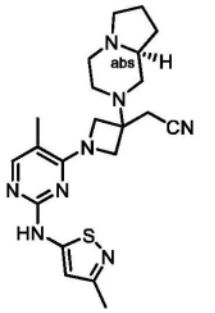
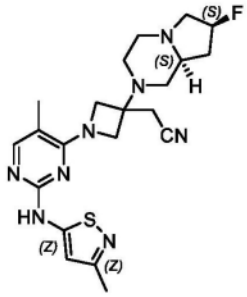
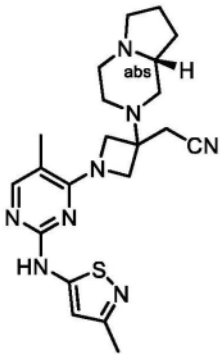
[0159] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^8为具有1-3个氮原子的单环状C_{3-5}杂芳基。

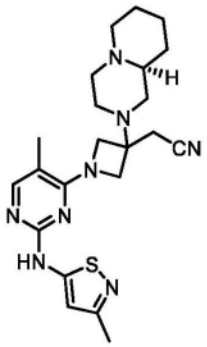
[0160] 在一些实施方案中,化合物为:

[0161] 

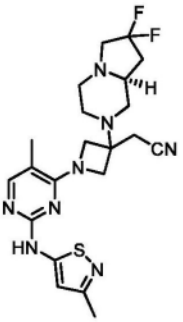
[0162] 或其药学上可接受的盐。

[0163] 在一些实施方案中,化合物为选自以下的式的化合物:

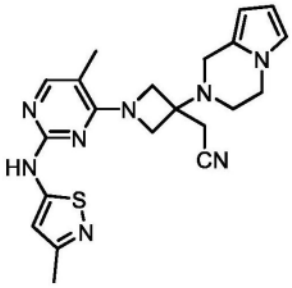
[0164]  **(II-aa)**、 **(II-ba)**、 **(II-ca)**、



(II-da)、

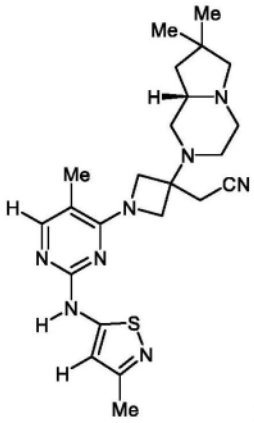


(II-ea)、



(II-fa)、

[0165]

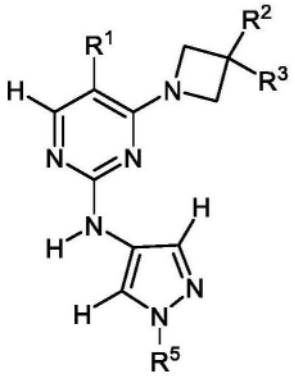


(II-ga)，

[0166] 或其药学上可接受的盐。

[0167] 在一些实施方案中，化合物具有下式：

[0168]



(IIIa)

[0169] 或其药学上可接受的盐，

[0170] 其中

[0171] R^1为H、F、Cl、CN、CF_3、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基；

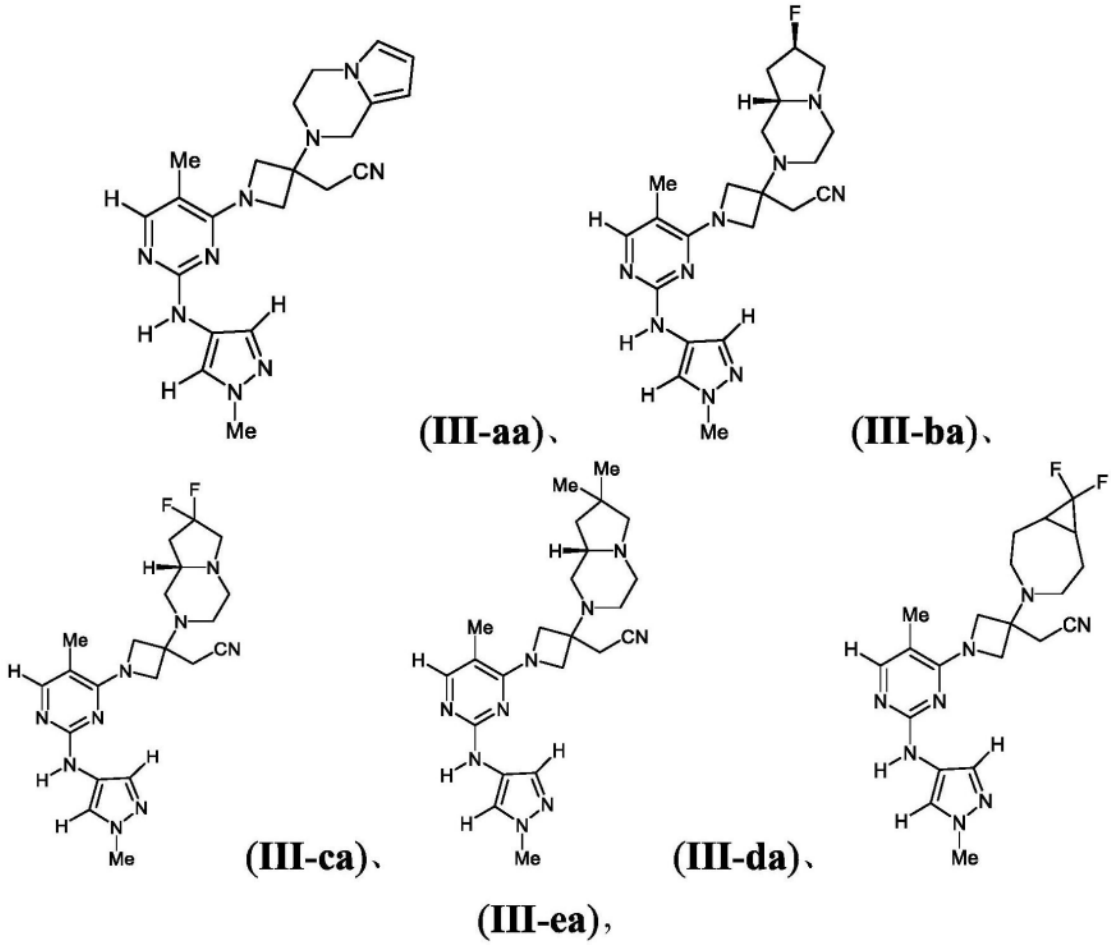
[0172] R^2为H、氨基、酰胺基、氨基磺酰基、羟基、环烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、杂环基、杂芳基或者可连接至R^3以形成环；

[0173] R^3为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、CH_2CCH、CH_2CN、CH_2CH_2CN、$CH_2CH_2CH_2CN$、$CH_2CO_2R^4$、CH_2CO_2H、CH_2CH_2OH、CH_2CH_2F、CH_2CH_2Cl、CH_2CHF_2、CH_2CF_3或者可连接至R^3以形成环；

[0174] R^4为C_{1-3}烷基；并且

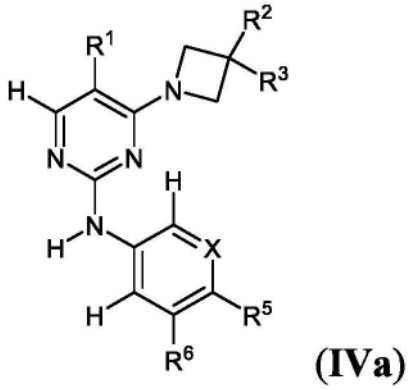
[0175] R^5为C_{1-12}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-12}杂烷基或C_{1-12}卤代烷基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2CH_2OH$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基或甲氧基。

[0176] 在一些实施方案中，化合物为选自以下的式的化合物：

[0177] 

[0178] 或其药学上可接受的盐。

[0179] 在一些实施方案中，化合物具有下式：

[0180] 

[0181] 或其药学上可接受的盐，

[0182] 其中

[0183] R^1为H、F、Cl、CN、CF_3、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基；

[0184] R^2为H、氨基、酰胺基、氨基磺酰基、环烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、杂环基、杂芳基或者可连接至R^3以形成环；

[0185] R^3为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、CH_2CCH、CH_2CN、CH_2CH_2CN、$CH_2CH_2CH_2CN$、$CH_2CO_2R^4$、CH_2CO_2H、CH_2CH_2OH、CH_2CH_2F、CH_2CH_2Cl、CH_2CHF_2、CH_2CF_3或者可连接至R^3以形成环；

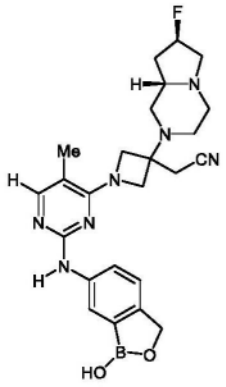
[0186] R^4为C_{1-3}烷基；

[0187] R^5和R^6各自独立地为C_{1-12}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-12}杂烷基或C_{1-12}卤代烷基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2CH_2OH$、亚烷基环烷基、亚烷基环丙基、甲氧基或者R^5和R^6可结合形成5至7个成员原子的环；

[0188] X为CH或N。

[0189] 在一些实施方案中，R^5和R^6各自为H。

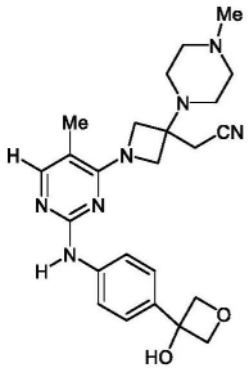
[0190] 在一些实施方案中，化合物具有下式：

[0191] 

(IV-aa)

[0192] 或其药学上可接受的盐。

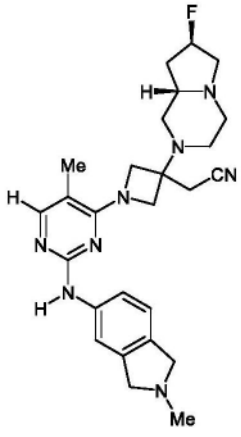
[0193] 在一些实施方案中，化合物具有下式：

[0194] 

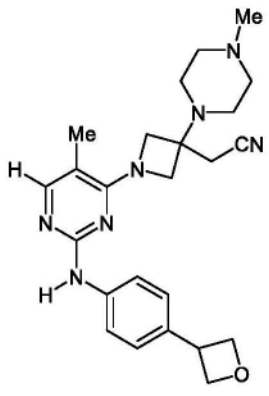
(IV-ba)

[0195] 或其药学上可接受的盐。

[0196] 在一些实施方案中，化合物为下式的化合物：

[0197] 

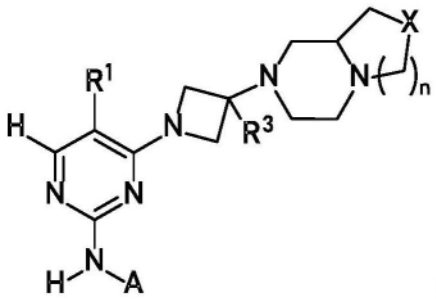
(IV-ca)、



(IV-da)，

[0198] 或其药学上可接受的盐。

[0199] 在一个方面，本文提供了下式的化合物：

[0200] 

(Va)

[0201] 或其药学上可接受的盐，

[0202] 其中

[0203] R^1为H、F、Cl、CN、CF_3、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基；

[0204] R^3为C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基或C_{1-6}卤代烷基、CH_2CCH、CH_2CN、CH_2CH_2CN、$CH_2CH_2CH_2CN$、$CH_2CO_2R^4$、CH_2CO_2H、CH_2CH_2OH、CH_2CH_2F、CH_2CH_2Cl、CH_2CHF_2、CH_2CF_3；

[0205] R^4为C_{1-3}烷基；

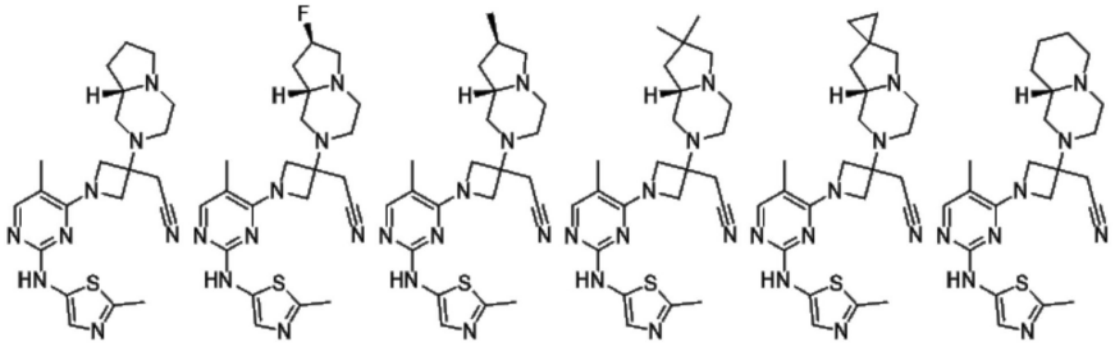
[0206] n为0至4之间的整数；

[0207] 对于n＝0和n＝1，X为CR^5R^6，并且当n＞1时，X可为CR^5R^6或O、或NR^4；

[0208] R^5和R^6各自独立地为H、F、Cl、CN、OCH_3、CF_3、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}杂烷基，或者R^5和R^6可连接形成3至5个成员的环；并且

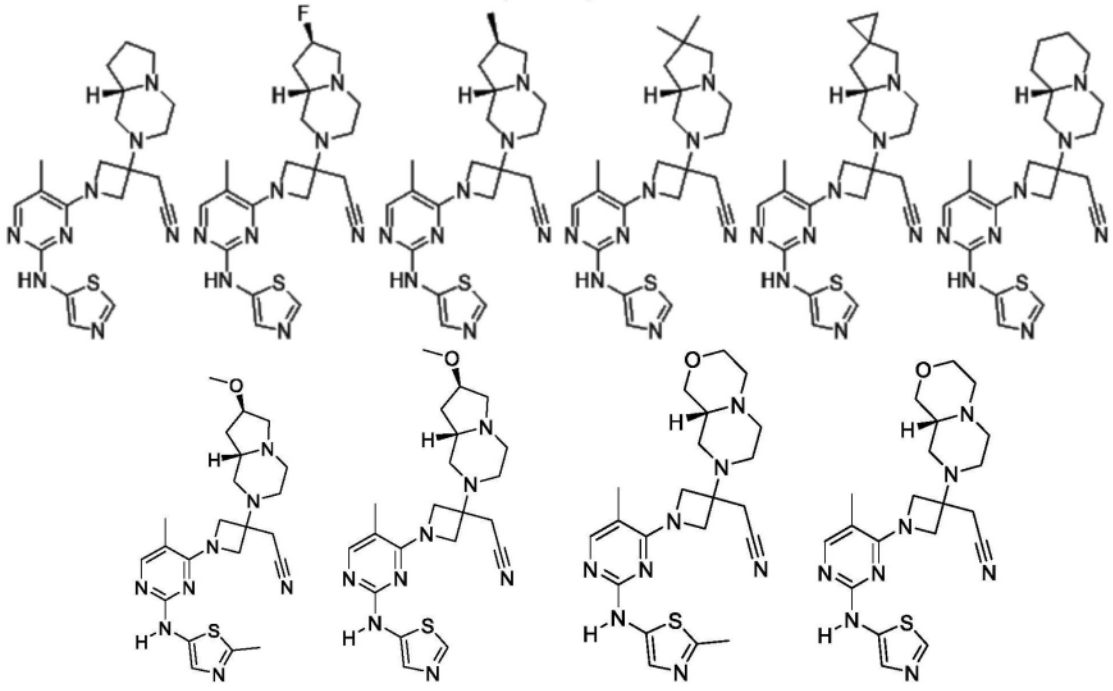
[0209] A为杂芳基。

[0210] 在一些实施方案中，化合物为下式中之一的化合物：



(V-a-f),

[0211]



(IV-g-p),

[0212] 或其药学上可接受的盐。

[0213] 在本文提供的式的一些实施方案中:

[0214] R^1为H、F、Cl、Me、CN、环丙基或C_{1-3}烷基;

[0215] R^2为被取代的哌啶基;或

[0216] R^5为羟甲基或C_{1-3}烷基。

[0217] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^1为甲基。

[0218] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^3为-CH_2CN。

[0219] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^3为-CH_2CH_2CN。

[0220] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^3为-CH_2CH_2F。

[0221] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^5为SO_2Me。

[0222] 在本文提供的式的一些实施方案中,X为氮原子。

[0223] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^2为亚烷基氨基,例如(C_{1-3}亚烷基)-氨基。

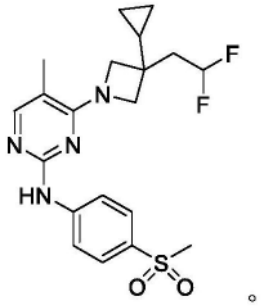
[0224] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^1为H。

[0225] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^3为亚烷基氨基,例如(C_{1-3}亚烷基)-氨基。

[0226] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^3为环丙基。

[0227] 在本文提供的式的一些实施方案中,R^2为具有1-3个氮原子的单环状C_{3-5}杂芳基。

[0228] 在一些实施方案中,化合物为:

[0229] 。

[0230] 合成

[0231] 合成本文描述的化合物的方法对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的。可用于合成所述化合物的合成化学转化和保护基团方法(保护和脱保护)是本领域已知的并包括例如如R.LaRock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers(1989);T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第2版,John Wiley and Sons(1991);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser′s Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);和L.Paquette编辑,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)以及其后续版本中所描述的那些。

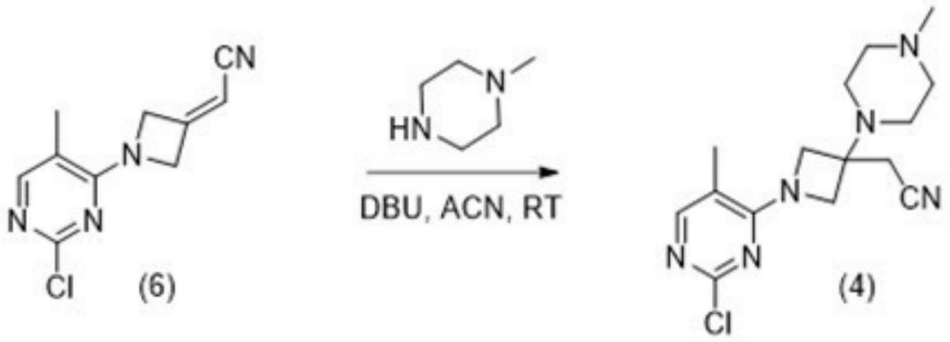
[0232] 一般而言,本文提供的化合物可以根据图1中示出的一般方案来制备。例如,在一些实施方案中,通过首先将氮杂环丁烷与嘧啶在嘧啶的4-位处偶联并然后加入杂芳胺或芳胺来合成所述化合物。图2示意了使用此路线的典型合成。

[0233] 3-(氰基甲基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E2)的制备:向3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E1,200mg,1.030mmol)在MeOH(1.3mL)中的溶液中加入1-甲基哌嗪(172μL,1.545mmol)。反应于室温搅拌直至通过TLC(5%MeOH/DCM,碘染色)确定起始材料被耗尽。将反应倒到饱和$NaHCO_3$上并用EtOAc萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,然后减压浓缩。通过柱色谱法(0-5%MeOH:DCM)纯化化合物E2,得到白色固体(E2,96%)。

[0234] 2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈三氟乙酸盐(E3)的制备:向3-(氰基甲基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E2,110mg,0.374mmol)在二氯甲烷(3.7mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.4mL)。反应于室温搅拌直至根据TLC(5%MeOH/DCM,用$KMnO_4$染色)确定起始材料被耗尽。减压浓缩溶液并将澄清、无色的粗制油状物(E3)结转至下一步。

[0235] 2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E4)的制备:向2,4-二氯-5-甲基嘧啶(73mg,0.449mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中加入三乙胺(0.5mL,3.74mmol)。将E3缓慢添加到该溶液中并用甲醇(0.5mL×3)冲洗其小瓶。将反应于室温搅拌过夜或直至通过LC/MS确定E3被消耗。将反应倒到饱和$NaHCO_3$上并用EtOAc萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,然后减压浓缩。通过柱色谱法(0-5%MeOH:DCM)纯化化合物E4,得到白色固体(两步收率69%)。

[0236] 2-(1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E5)的制备:向微波小瓶中加入E4(100mg,0.312mmol)、3-甲基异噻唑-5-胺(39mg,0.343mmol)、Pd2(dba)$_3$(14mg,5mol%)、XantPhos(27mg,15mol%)、K_2CO_3(172mg,1.25mmol)和二噁烷(3.1mL)。在Anton Paar Monowave中将反应加热至150℃,保持20分钟。将反应混合物通过硅藻土过滤到分液漏斗中的1M HCl_{aq}中。用乙酸乙酯洗涤硅藻土。用乙酸乙酯洗涤水层以除去明显的黄色。然后向水层中添加饱和$NaHCO_3$直至碱性并形成沉淀物。用乙酸乙酯萃取水层。有机层经Na_2SO_4干燥,然后减压浓缩。通过柱色谱法(0-5%MeOH:DCM)纯化化合物E5,得到白色固体(37%)。

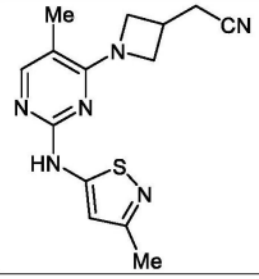
[0237] 

[0238] 2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E4)的替代制备:向干燥的小瓶中装入中间体(6)(100mg;0.45mmol;1.0eq)和在干燥的ACN(0.6mL)中的DBU(671μL;2.25mmol;10.0eq)。向该溶液中加入1-甲基哌嗪(76μL;0.68mmol;1.5eq)。溶液变成红色。30分钟后,TLC和LC显示反应完成。将反应混合物倒到饱和碳酸氢钠和氯化钠上并用DCM:IPA(3:1)萃取。合并有机物,经硫酸钠干燥,过滤,然后蒸发。通过柱色谱法(DCM:EtOH)纯化粗残余物,以70%的收率得到中间体(E4)。

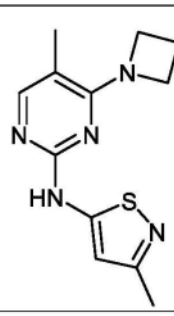
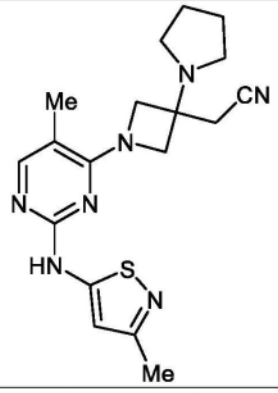
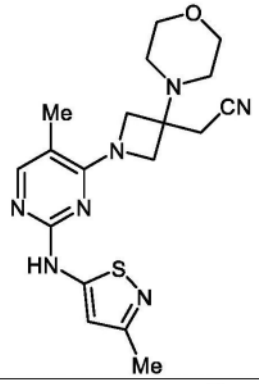
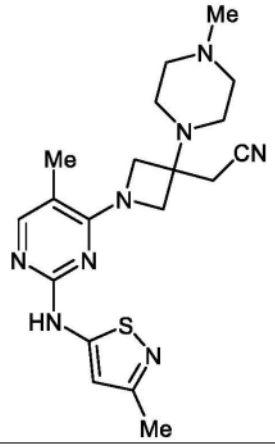
[0239] 使用上述方案,根据需要对保护基团等进行调整,合成表1E5-E52的化合物。

[0240] 表1.

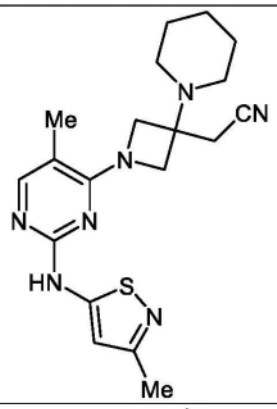
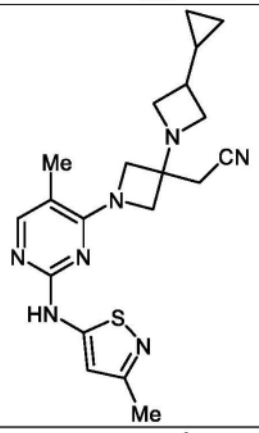
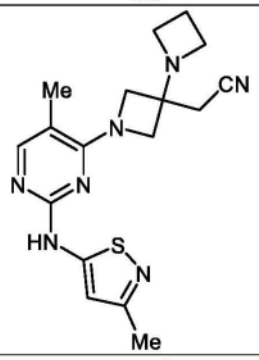
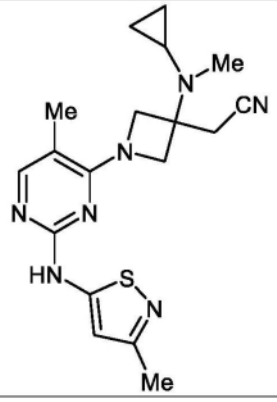
[0241]

化合物编号	结构	IC_{50}
E6		<10 nM TYK2

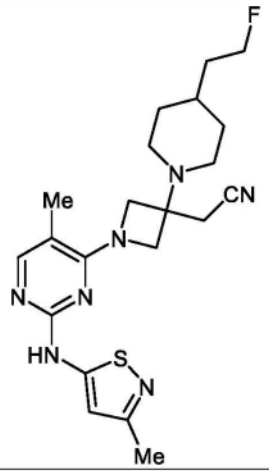
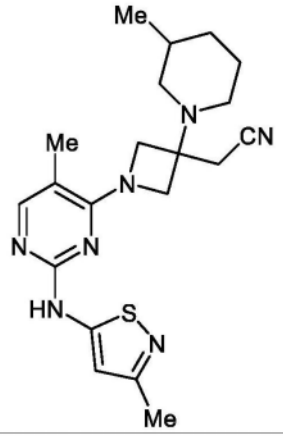
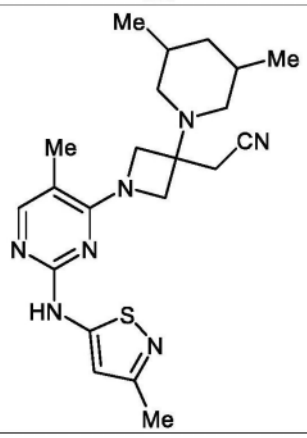
[0242]

E7		< 50 nM JAK2
E8		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E9		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E5		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

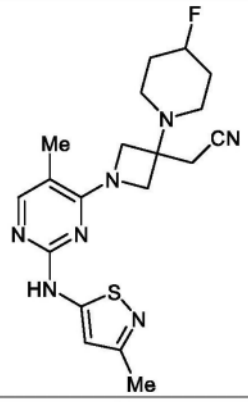
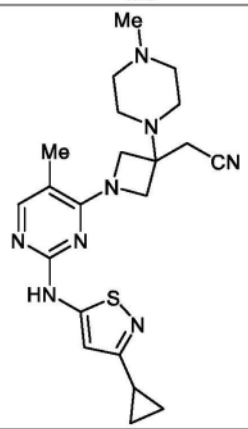
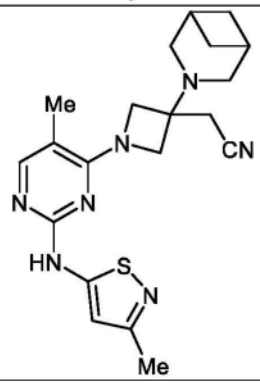
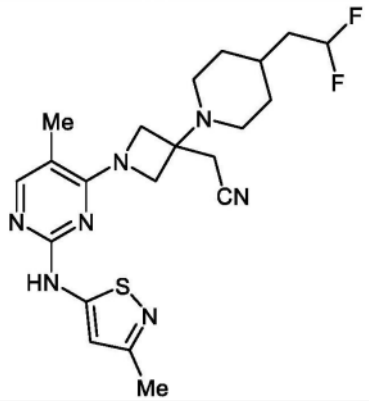
[0243]

E10		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E11		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E12		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E13		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

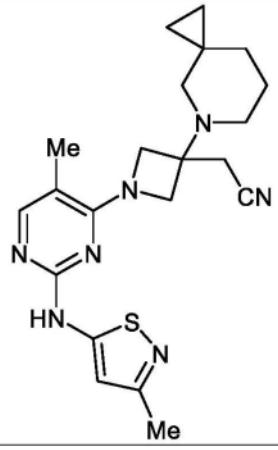
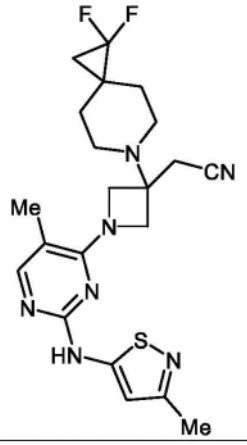
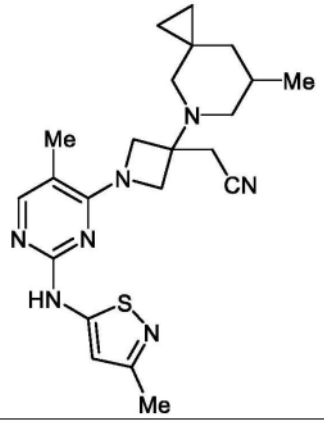
[0244]

E14		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E15		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E16		<5 nM TYK2 <5 nM JAK1

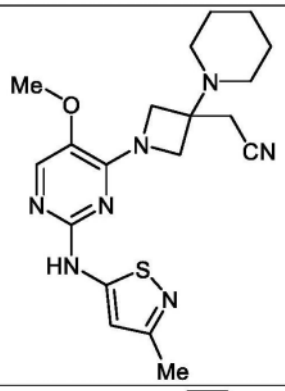
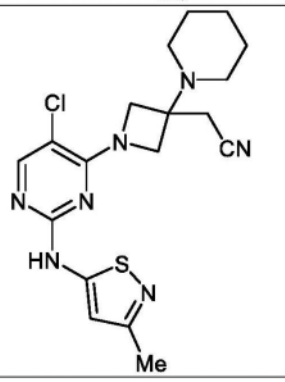
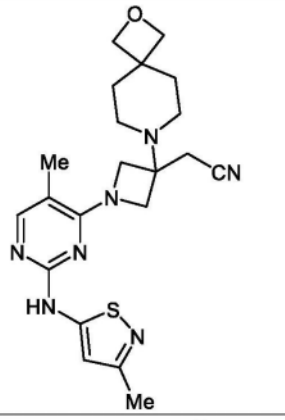
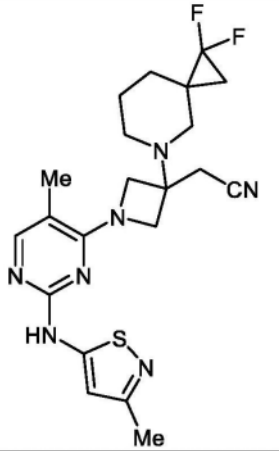
[0245]

E17		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E18		<5 nM TYK2 <5 nM JAK1
E19		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E20		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

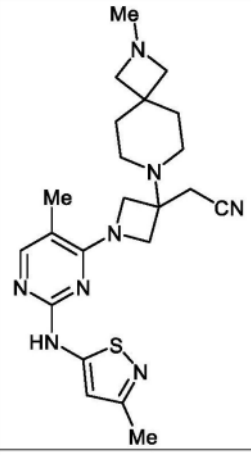
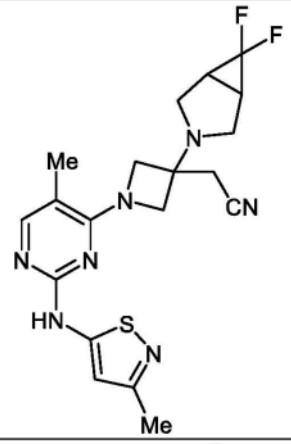
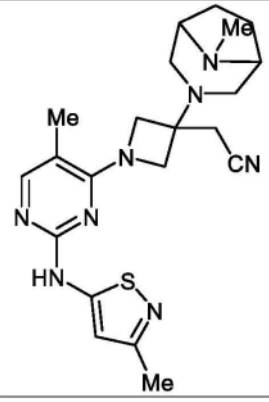
[0246]

E21		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E22		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E23		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

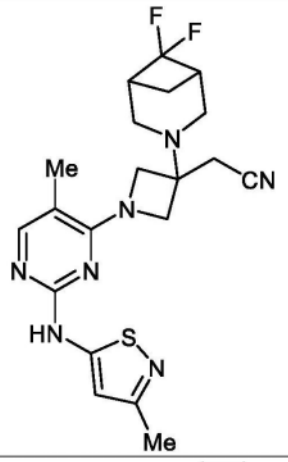
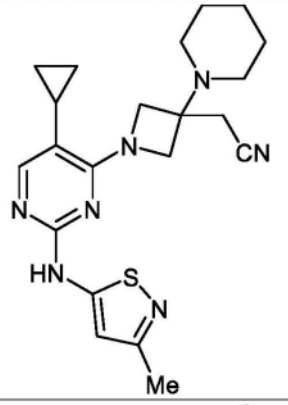
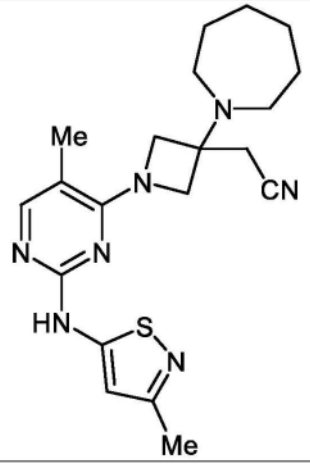
[0247]

E24		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E25		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E26		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E27		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

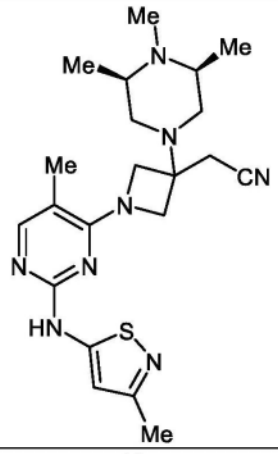
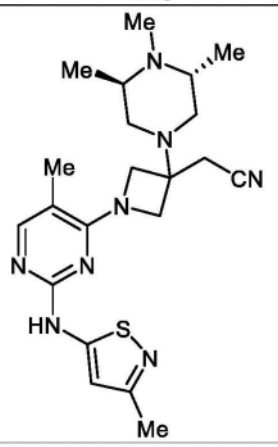
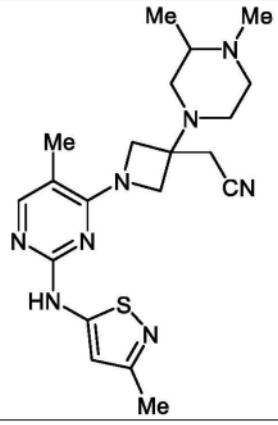
[0248]

E28		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E29		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E30		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

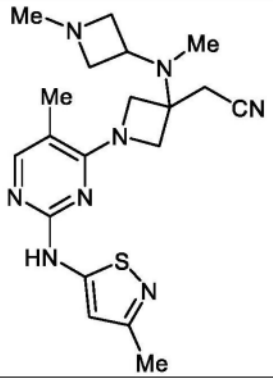
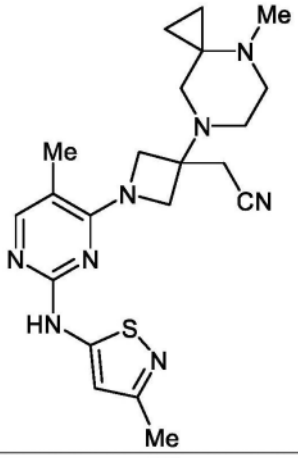
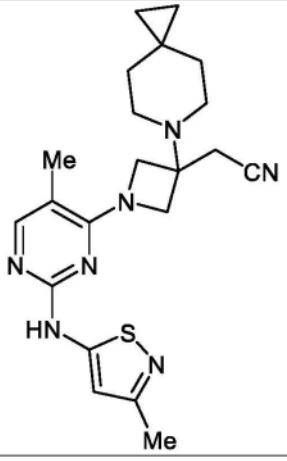
[0249]

E31		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E32		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E33		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

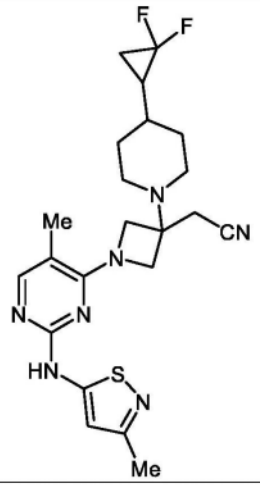
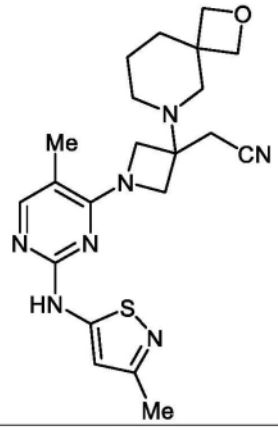
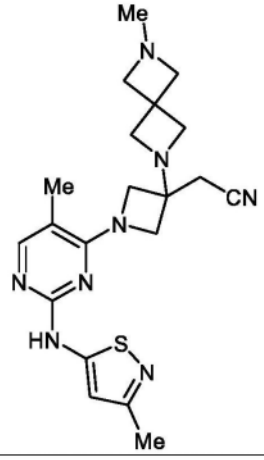
[0250]

E34		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E35		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E36		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

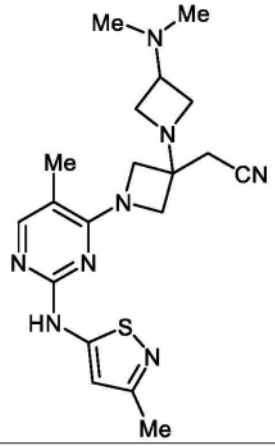
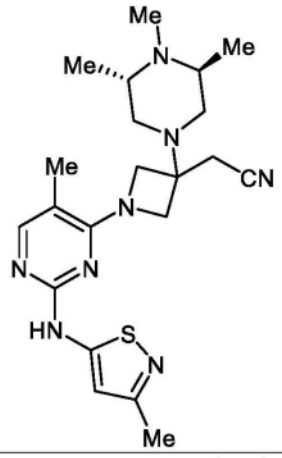
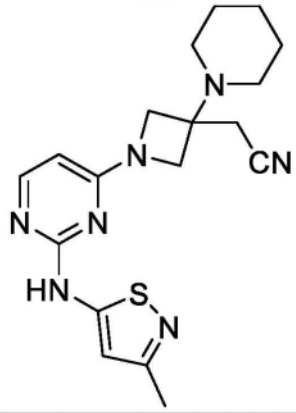
[0251]

E37		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E38		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E39		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

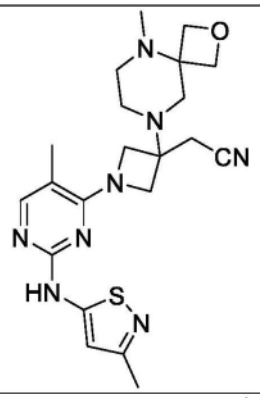
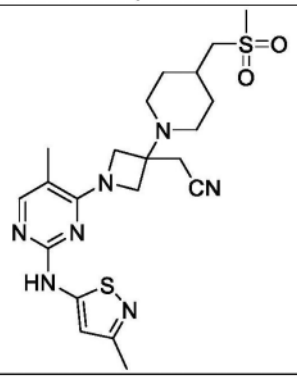
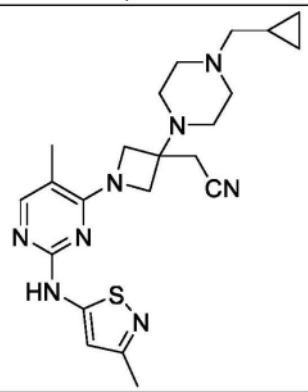
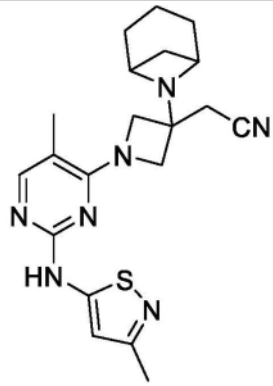
[0252]

E40		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E41		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E42		<1 μM TYK2 <1 μM JAK1

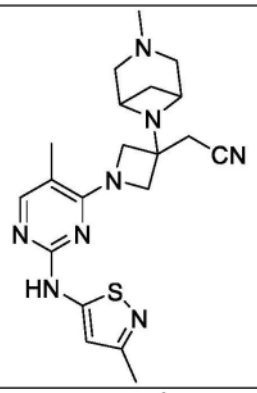
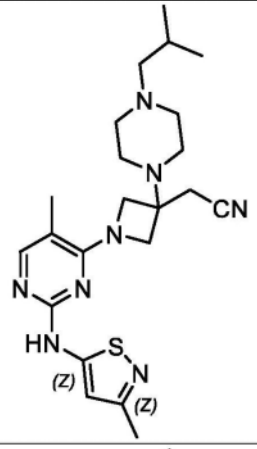
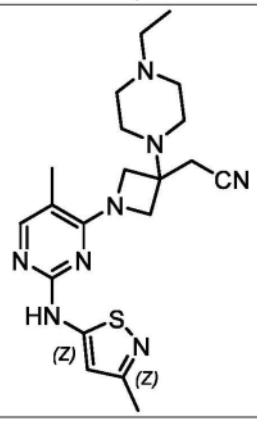
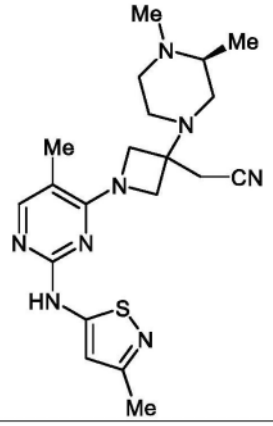
[0253]

E43		<100 nM TYK2 <150 nM JAK1
E44		<20 nM TYK2 <50 nM JAK1
E45		<20 nM TYK2 <200 nM JAK1

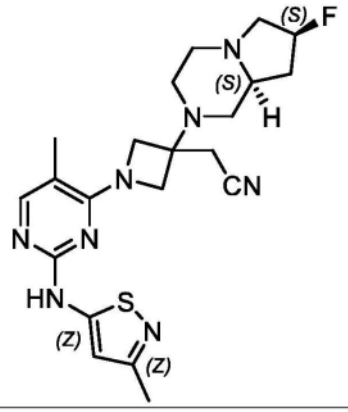
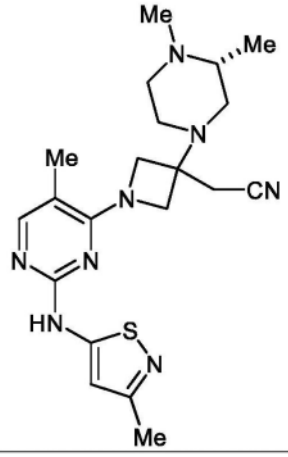
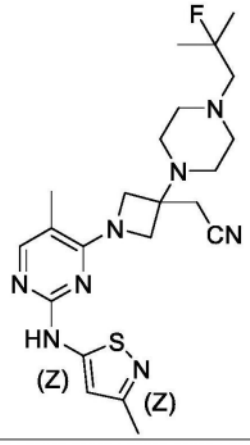
[0254]

E46		<10 nM TYK2 <20 nM JAK1
E47		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E48		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E49		<20 nM TYK2 <30 nM JAK1

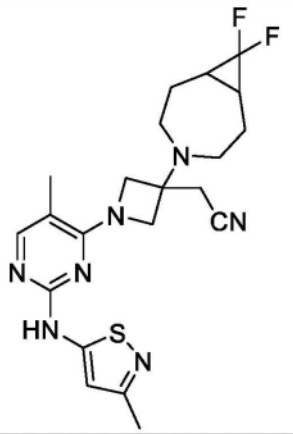
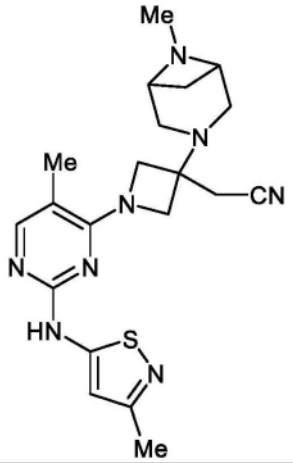
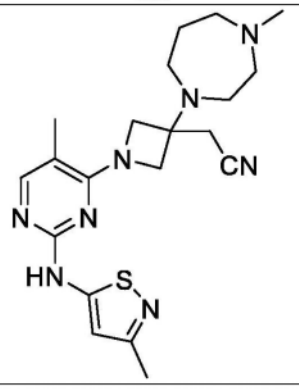
[0255]

E50		<400 nM TYK2 <250 nM JAK1
E51		<20 nM TYK2 <15 nM JAK1
E52		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E52A		<10 nM TYK2 <20 nM JAK1

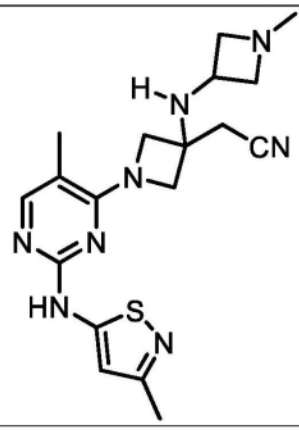
[0256]

E52B		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E52C		<10 nM TYK2 <20 nM JAK2
E52D		<20 nM TYK2 <10 nM JAK1

[0257]

E52E		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E52F		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E52G		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1

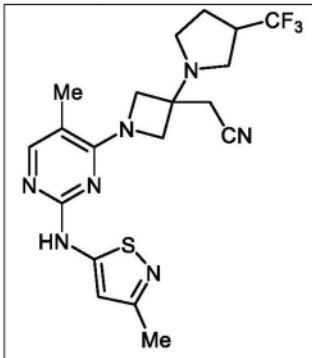
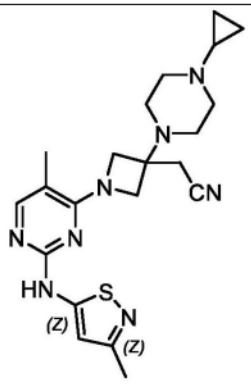
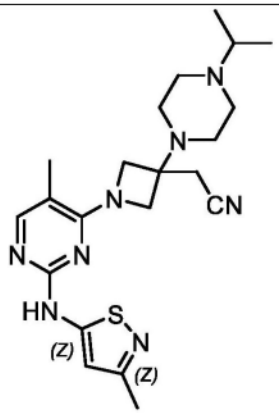
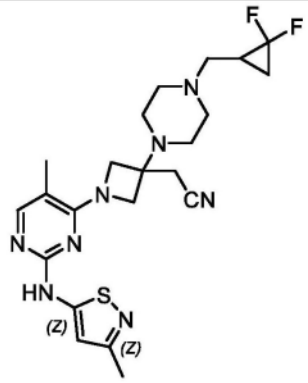
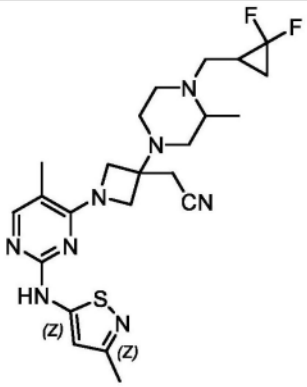
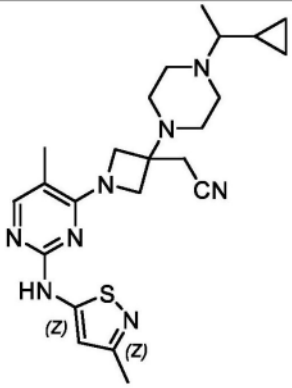
[0258]

E52H		<100 nM TYK2 <100 nM JAK1

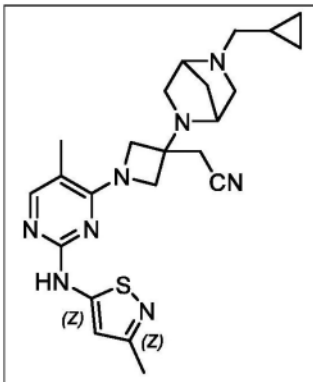
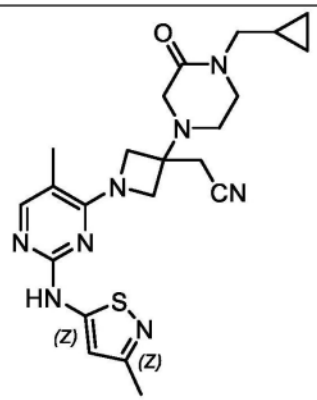
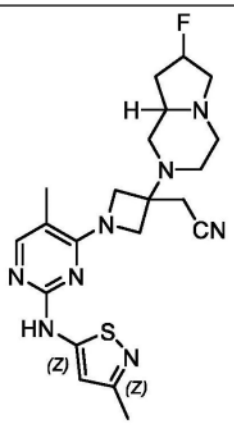
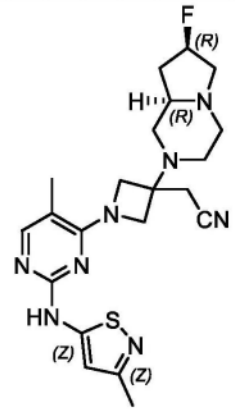
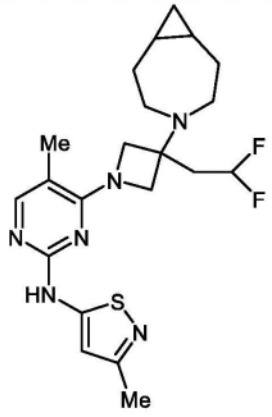
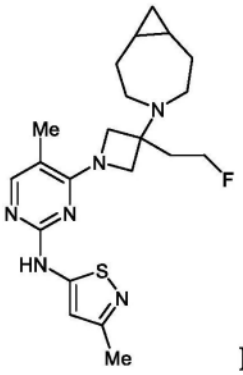
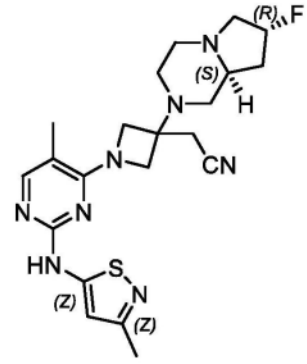
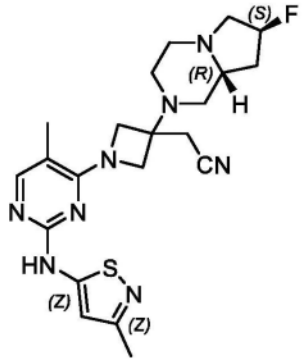
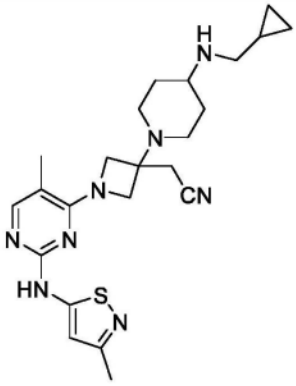
[0259] 使用大体上与上述相同的程序,并进行适当的修改,可制备化合物E53-E79(表2至5)。

[0260] 表2.

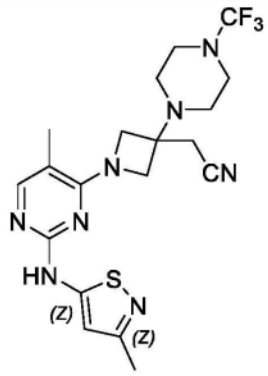
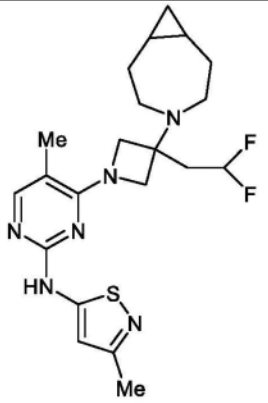
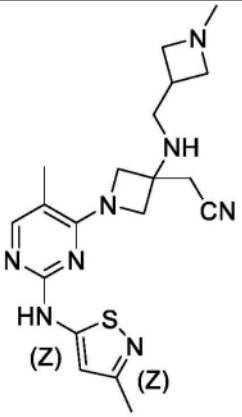
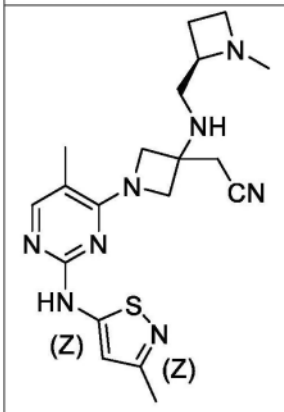
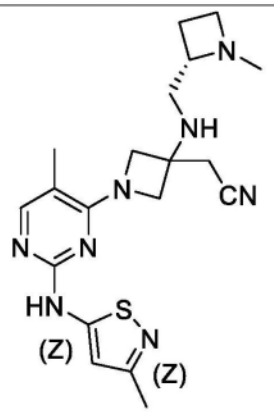
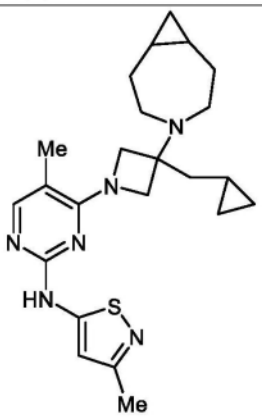
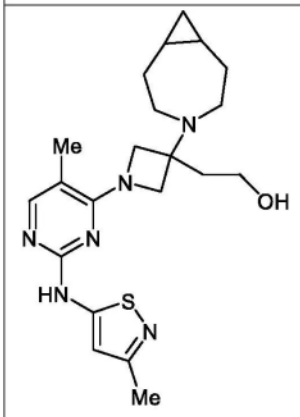
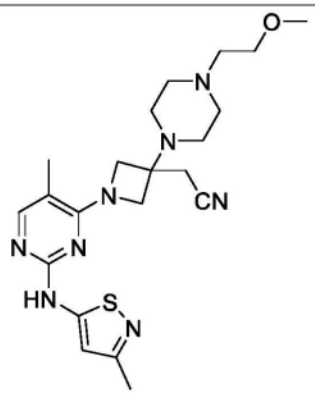
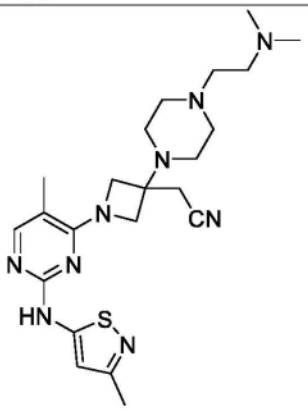
[0261]

 E53	 E54 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 E55 <50 nM TYK2 <50 nM JAK1
 E56	 E57	 E58

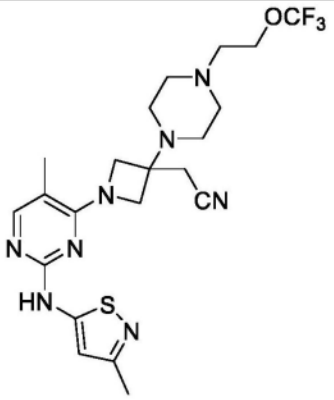
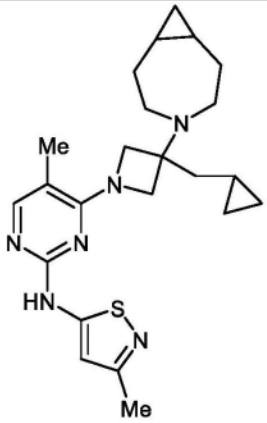
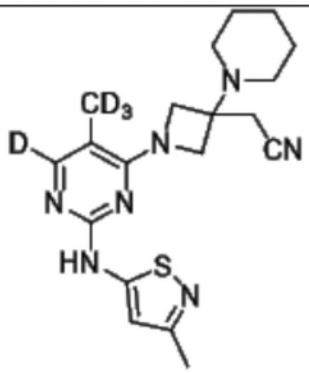
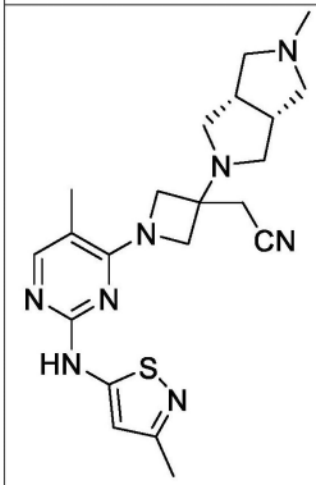
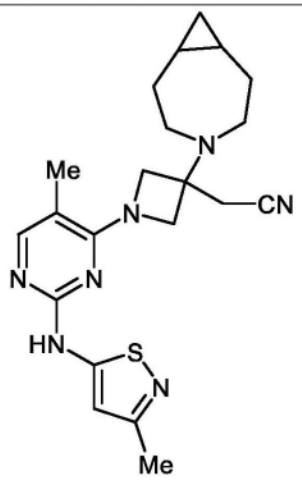
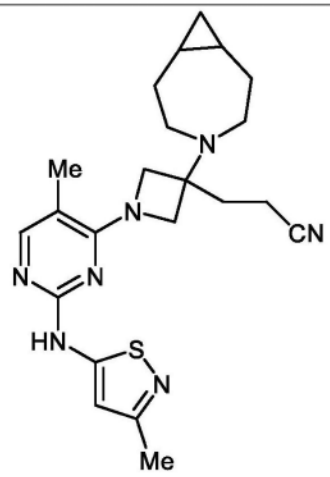
[0262]

 E59	 E60	 E61
 E62	 E63	 E64
 E65a	 E66a	 E67

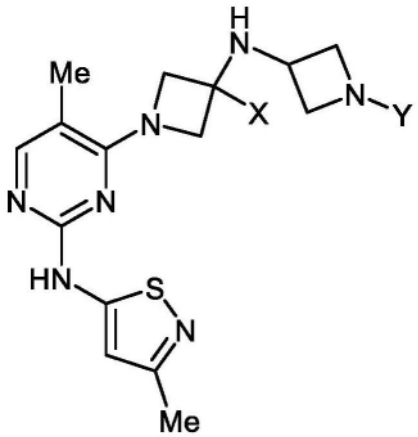
[0263]

 E68	 E69	 E70
 E71	 E72	 E73
 E74	 E75 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 E76

[0264]

 E77	 E78	 E78A
 E79	 E79A	 E79B

[0265] 表3.

[0266] 

[0267]

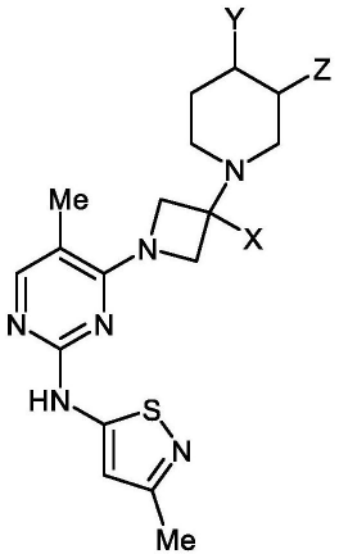
编号	X	Y
S1-3-1	甲基	甲基

[0268]

S1-3-2	乙基	甲基
S1-3-3	环丁基	甲基
S1-3-4	3-氟环丁-1-基	甲基
S1-3-5	环戊基	甲基
S1-3-6	四氢-2H-吡喃-4-基	甲基
S1-3-7	异丙基	甲基
S1-3-8	环己基	甲基
S1-3-9	环庚基	甲基
S1-3-10	亚甲基环丙基	甲基
S1-3-11	2-氟乙基	甲基
S1-3-12	2,2-二氟乙基	甲基
S1-3-13	2-氟乙基	乙基
S1-3-14	-CH_2CN	异丙基

[0269] 表4.

[0270]



[0271]

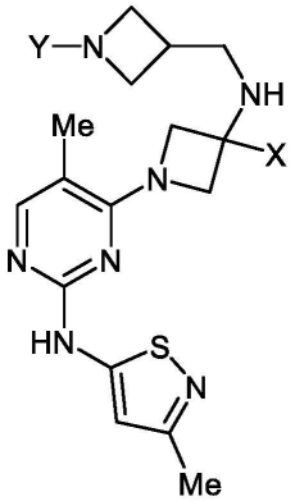
编号	X	Y	Z
S1-4-1	-CH_2CN	氟	甲基
S1-4-2	-CH_2CH_2CN	氟	甲基
S1-4-3	2-氟乙基	氟	甲基
S1-4-4	3-氟环丁-1-基	氟	甲基

[0272]

S1-4-5	环戊基	氟	甲基
S1-4-6	四氢-2H-吡喃-4-基	氟	甲基
S1-4-7	异丙基	氟	甲基
S1-4-8	环己基	氟	甲基
S1-4-9	环庚基	氟	甲基
S1-4-10	亚甲基环丙基	氟	甲基
S1-4-11	2-氟乙基	氟	氟
S1-4-12	2,2-二氟乙基	氟	甲基
S1-4-13	2-氟乙基	氟	乙基
S1-4-14	-CH_2CN	氟	异丙基

[0273] 表5.

[0274]



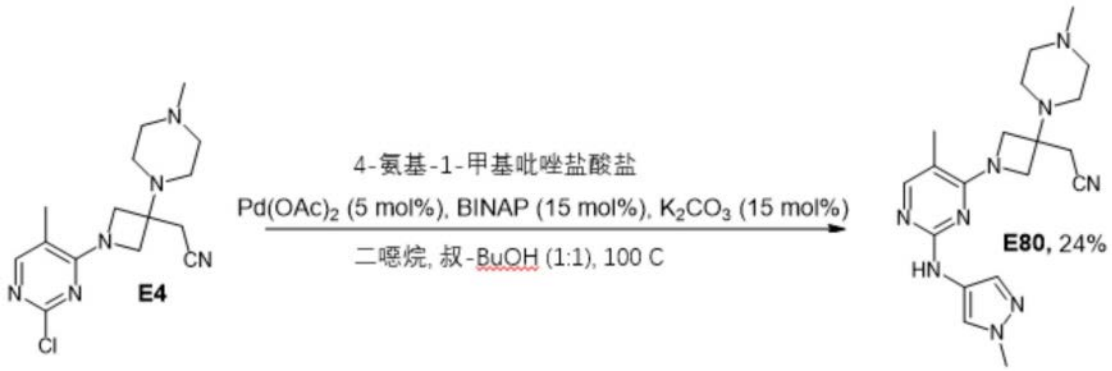
[0275]

编号	X	Y
S1-5-1	甲基	甲基
S1-5-2	乙基	甲基
S1-5-3	环丁基	甲基
S1-5-4	3-氟环丁-1-基	甲基
S1-5-5	环戊基	甲基
S1-5-6	四氢-2H-吡喃-4-基	甲基
S1-5-7	异丙基	甲基
S1-5-8	环己基	甲基

[0276]

S1-5-9	环庚基	甲基
S1-5-10	亚甲基环丙基	甲基
S1-5-11	2-氟乙基	甲基
S1-5-12	2,2-二氟乙基	甲基
S1-5-13	2-氟乙基	乙基
S1-5-14	$-CH_2CN$	异丙基
S1-5-15	$-CH_2CN$	甲基

[0277] 方案2.

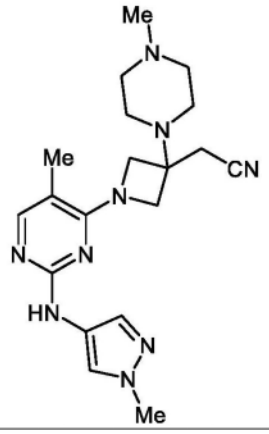
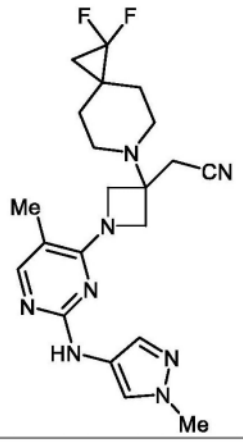
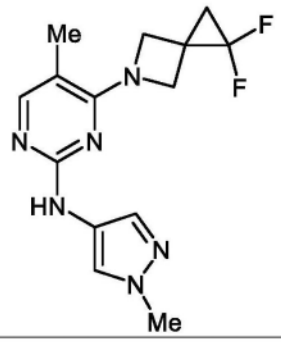
[0278] 

[0279] 2-(1-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E80)的制备:向在氮气下的2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E4,74mg,0.23mmol,1.0eq)中加入4-氨基-1-甲基-吡唑盐酸盐(41mg,0.24mmol,1.05eq)、乙酸钯(II)(2mg,0.01mmol,5mol%)、BINAP(19mg,0.03mmol,15mol%)和碳酸钾(127mg,0.92mmol,4.0eq),然后加入二噁烷和叔丁醇(2mL,1:1)。将反应混合物于100℃加热过夜。将反应混合物倒到饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯中。分离有机层,并用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层经硫酸钠干燥,然后过滤并蒸发。通过柱色谱法(DCM:EtOH)纯化粗残余物,以24%的收率得到2-(1-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E80)(21mg,0.06mmol)。

[0280] 使用与上面针对方案2阐述的那些类似的程序并替换适当的起始材料,制备化合物E80-82(表6)并可合成化合物E83-109和表7至10的化合物。

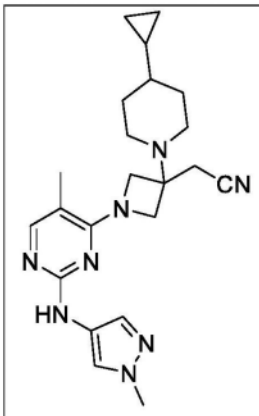
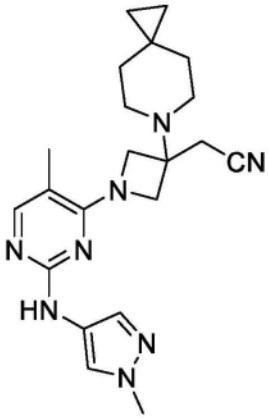
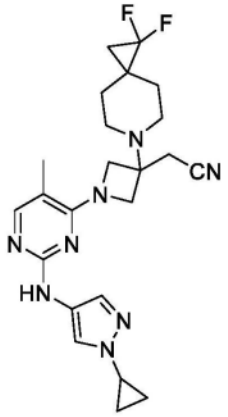
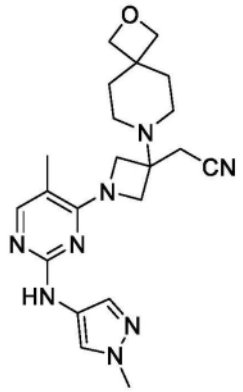
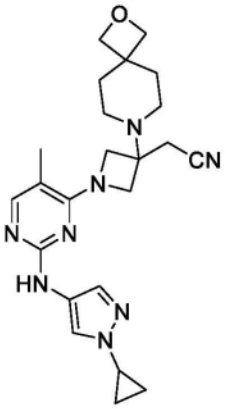
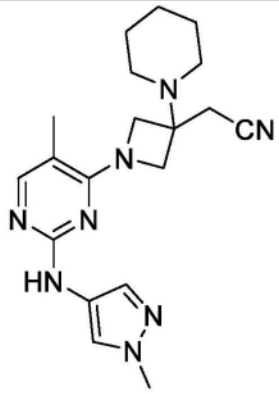
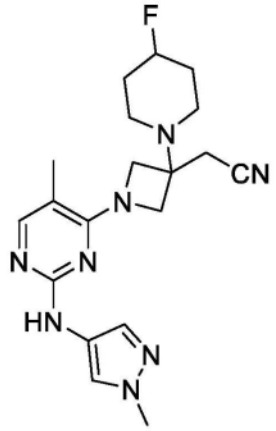
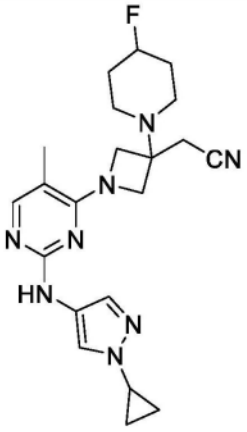
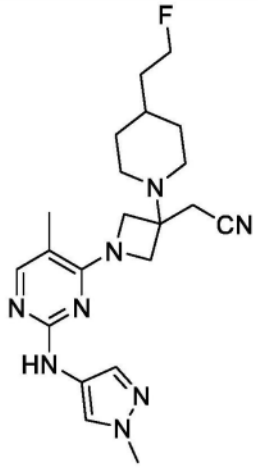
[0281] 表6.

[0282]

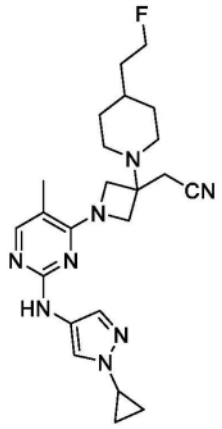
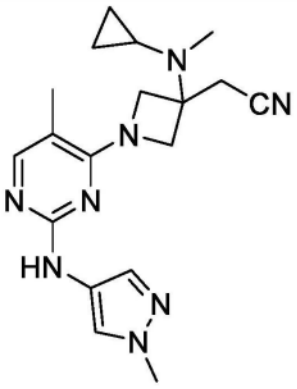
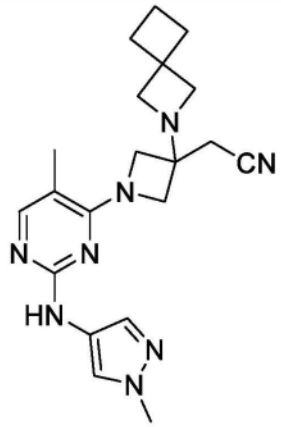
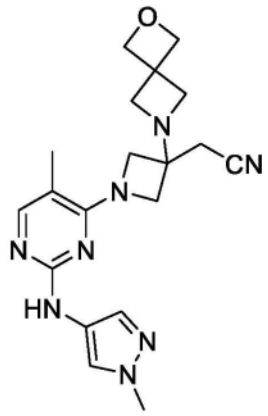
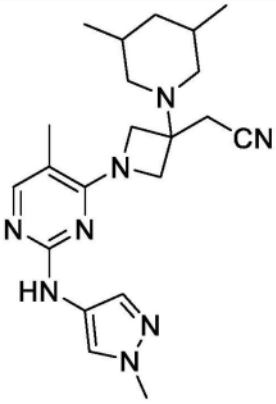
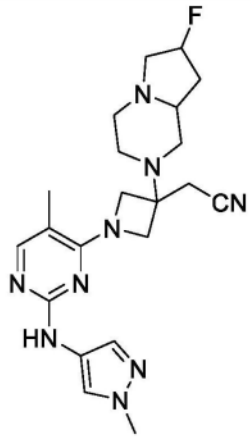
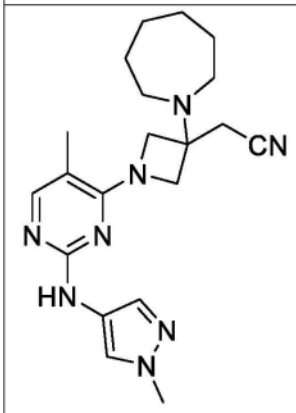
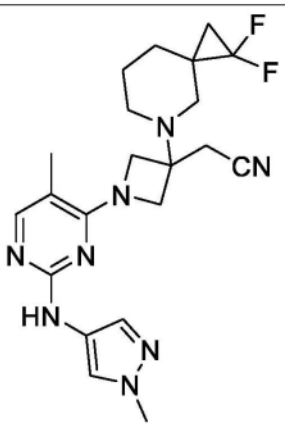
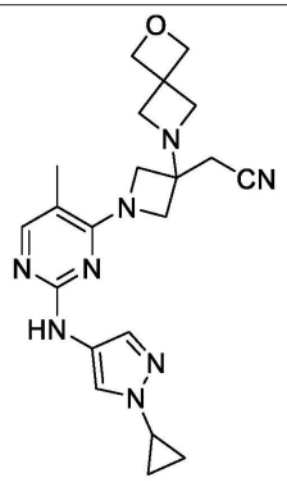
E80		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E81		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E82		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1

[0283] 表7.

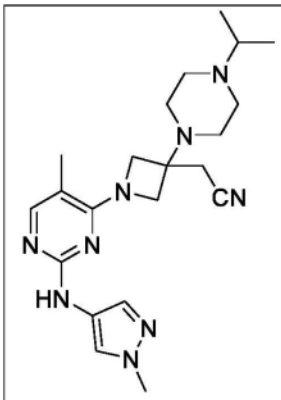
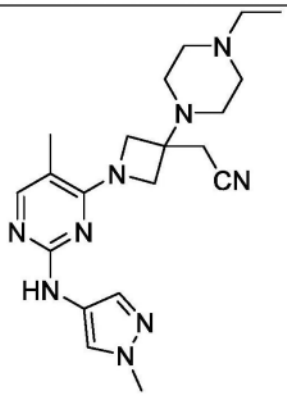
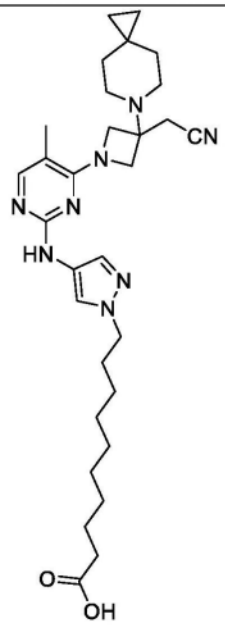
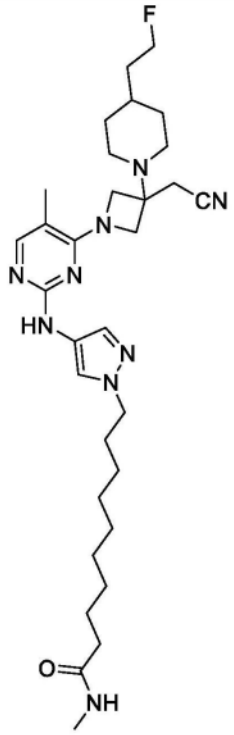
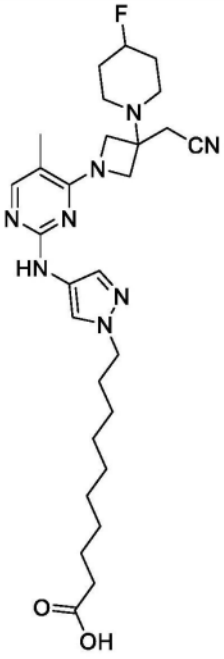
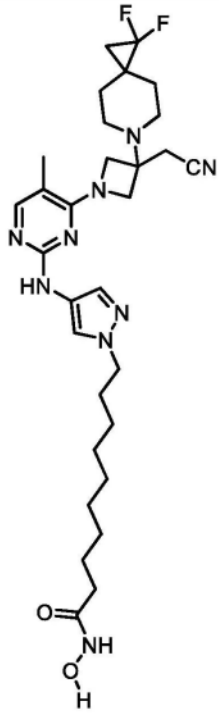
[0284]

 E83	 E84	 E85
 E86	 E87	 E88
 E89	 E90	 E91

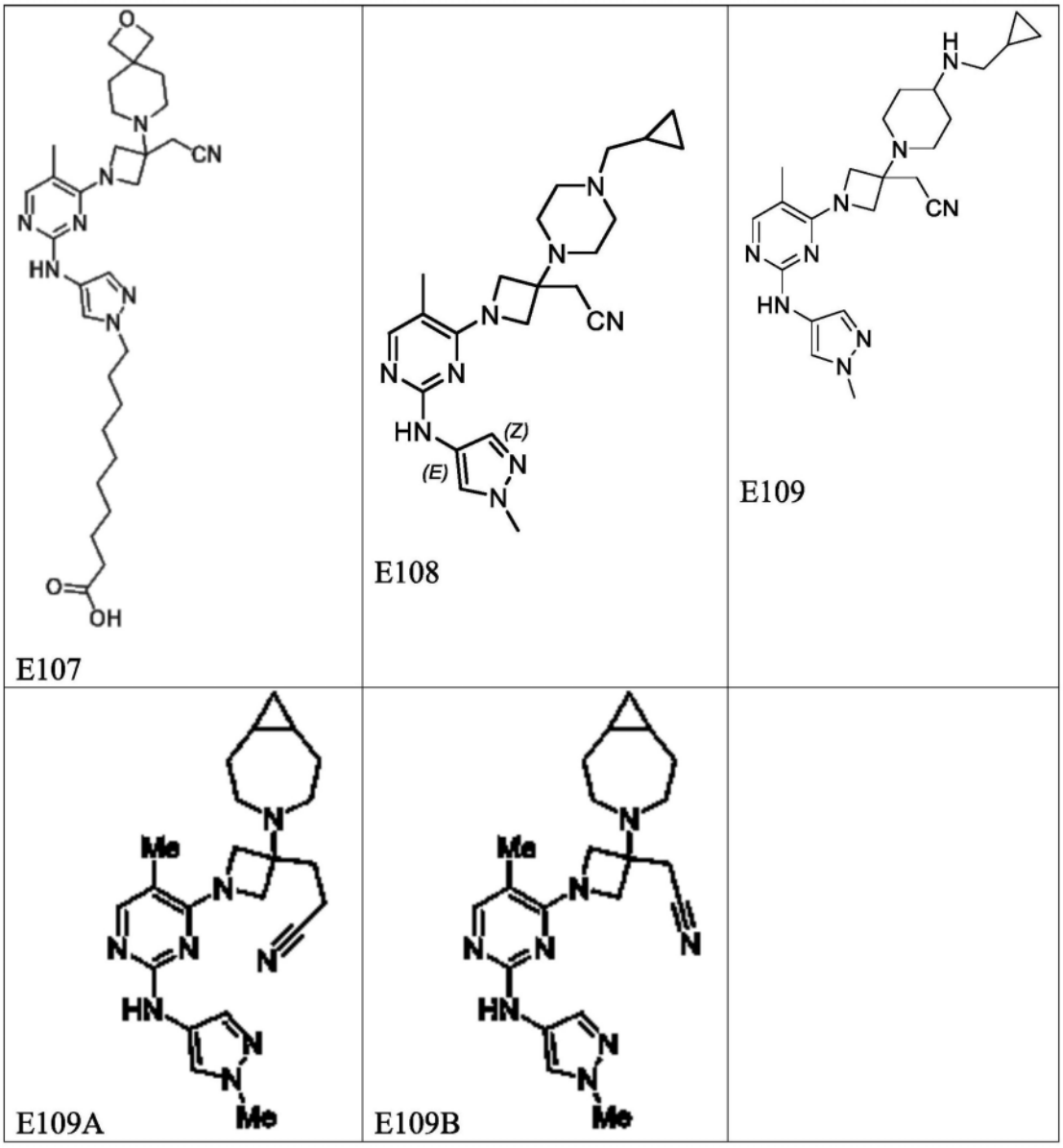
[0285]

 E92	 E93	 E94
 E95	 E96	 E97
 E98	 E99	 E100

[0286]

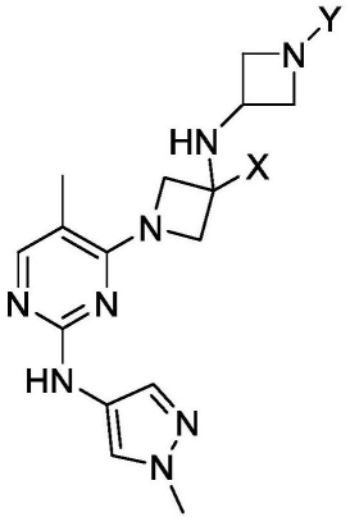
 E101	 E102	 E103
 E104	 E105	 E106

[0287]



[0288] 表8.

[0289]

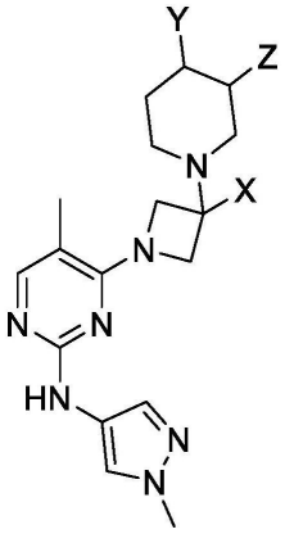


[0290]

编号	X	Y

S2-3-1	甲基	甲基
S2-3-2	乙基	甲基
S2-3-3	环丁基	甲基
S2-3-4	3-氟环丁-1-基	甲基
S2-3-5	环戊基	甲基
S2-3-6	四氢-2H-吡喃-4-基	甲基
S2-3-7	异丙基	甲基
S2-3-8	环已基	甲基
S2-3-9	环庚基	甲基
S2-3-10	亚甲基环丙基	甲基
S2-3-11	2-氟乙基	甲基
S2-3-12	2,2-二氟乙基	甲基
S2-3-13	2-氟乙基	乙基
S2-3-14	-CH_2CN	异丙基

[0291] 表9.

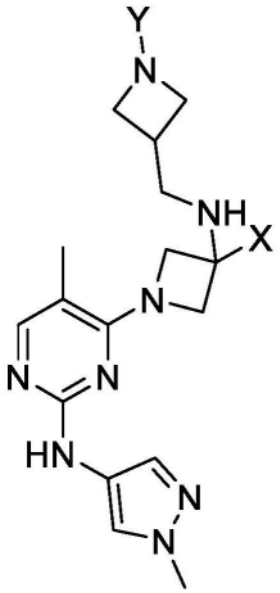
[0292] 

[0293]

编号	X	Y	Z
S2-4-1	-CH_2CN	氟	甲基
S2-4-2	-CH_2CH_2CN	氟	甲基
S2-4-3	2-氟乙基	氟	甲基
S2-4-4	3-氟环丁-1-基	氟	甲基
S2-4-5	环戊基	氟	甲基
S2-4-6	四氢-2H-吡喃-4-基	氟	甲基
S2-4-7	异丙基	氟	甲基
S2-4-8	环已基	氟	甲基
S2-4-9	环庚基	氟	甲基
S2-4-10	亚甲基环丙基	氟	甲基
S2-4-11	2-氟乙基	氟	氟

S2-4-12	2,2-二氟乙基	氟	甲基
S2-4-13	2-氟乙基	氟	乙基
S2-4-14	-CH_2CN	氟	异丙基

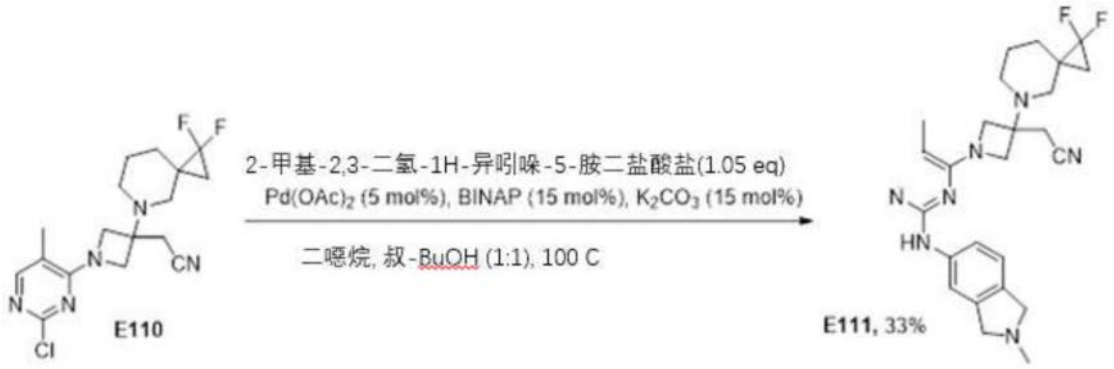
[0294] 表10.

[0295] 

[0296]

编号	X	Y
S2-5-1	甲基	甲基
S2-5-2	乙基	甲基
S2-5-3	环丁基	甲基
S2-5-4	3-氟环丁-1-基	甲基
S2-5-5	环戊基	甲基
S2-5-6	四氢-2H-吡喃-4-基	甲基
S2-5-7	异丙基	甲基
S2-5-8	环己基	甲基
S2-5-9	环庚基	甲基
S2-5-10	亚甲基环丙基	甲基
S2-5-11	2-氟乙基	甲基
S2-5-12	2,2-二氟乙基	甲基
S2-5-13	2-氟乙基	乙基
S2-5-14	-CH_2CN	异丙基

[0297] 方案3.

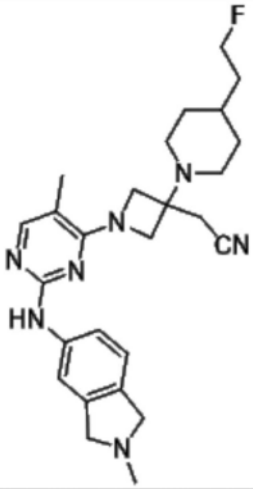
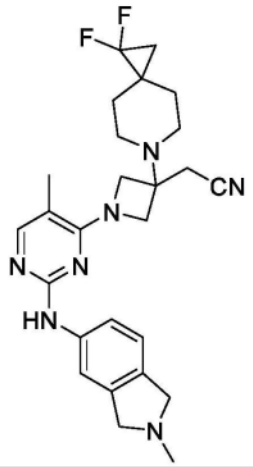
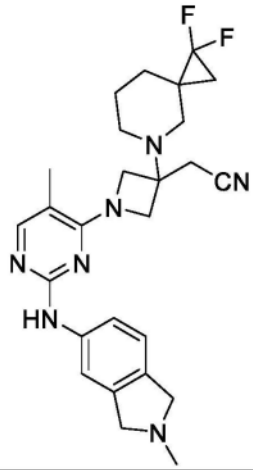
[0298] 

[0299] 2-(3-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-1-(5-甲基-2-((2-甲基异吲哚啉-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E111)的制备:向在氮气下的2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E110,58mg,0.16mmol,1.0eq)中加入2-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-胺二盐酸盐(37mg,0.17mmol,1.05eq)、乙酸钯(II)(2.2mg,0.01mmol,5mol%)、BINAP(15mg,0.02mmol,15mol%)和碳酸钾(231mg,0.63mmol,4.0eq),然后加入二噁烷和叔丁醇(1.6mL,1:1)。将反应混合物于100℃加热过夜。将反应混合物倒到饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯中。分离有机层,并用3:1的DCM/IPA萃取水层。合并有机层,经硫酸钠干燥,然后过滤并蒸发。通过柱色谱法(已烷:EtOAc,然后DCM:EtOH)纯化粗残余物,以33%的收率得到2-(3-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-1-(5-甲基-2-((2-甲基异吲哚啉-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E111,25mg,0.05mmol)。

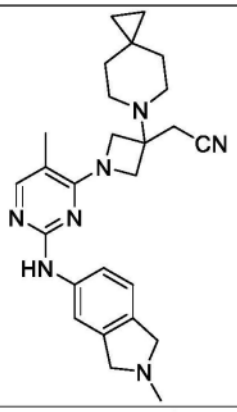
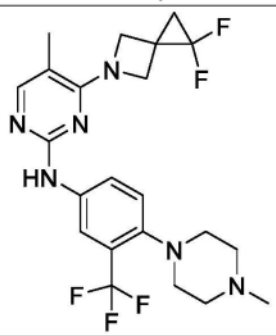
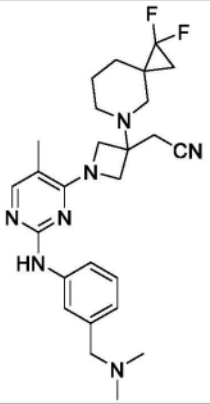
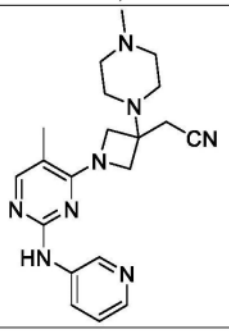
[0300] 使用上面针对方案1-3阐述的那些的程序并替换适当的起始材料,制备化合物E111-119(表11)并可合成化合物E120-144和表12至15中的化合物。

[0301] 表11.

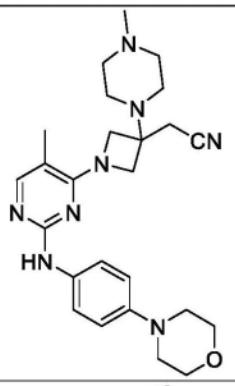
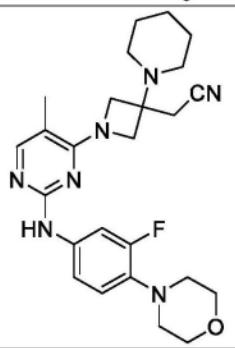
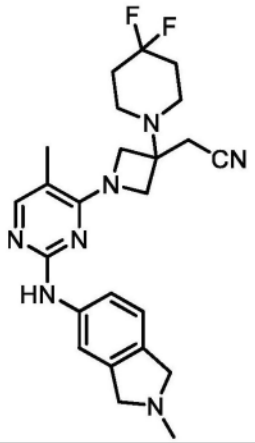
[0302]

E112		<50 nM JAK2 < 50 nM JAK1
E113		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E111		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

[0303]

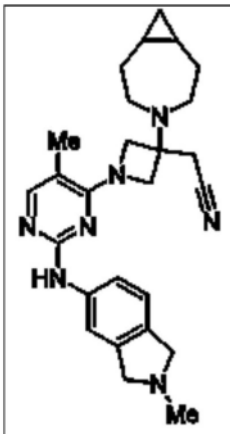
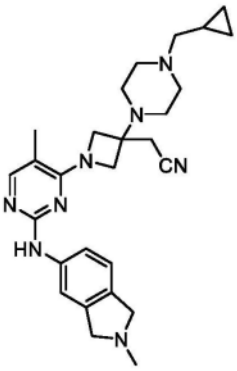
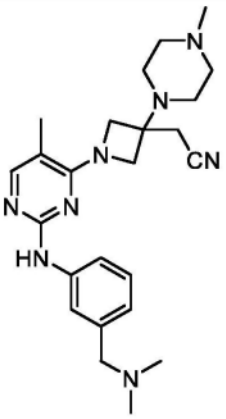
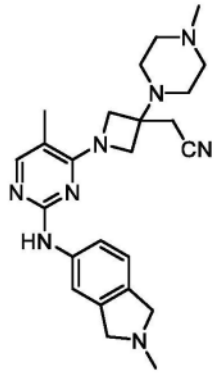
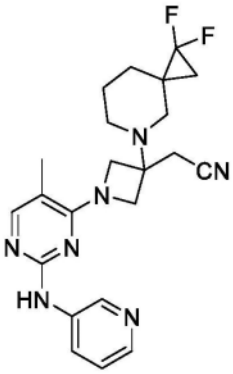
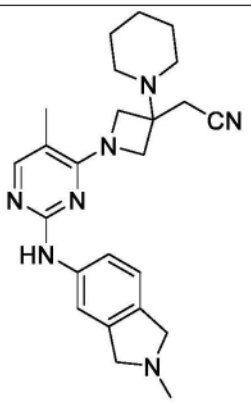
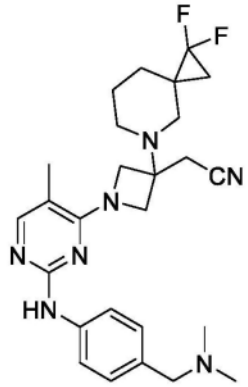
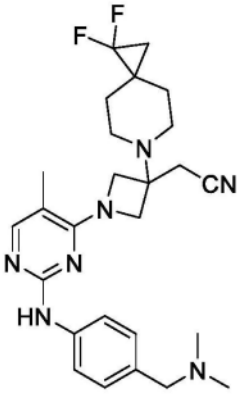
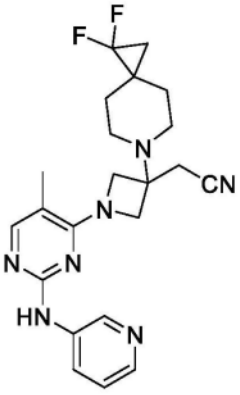
E114		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E115		<100 nM TYK2 <250 nM JAK1
E116		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E117		<20 nM TYK2 <50 nM JAK1

[0304]

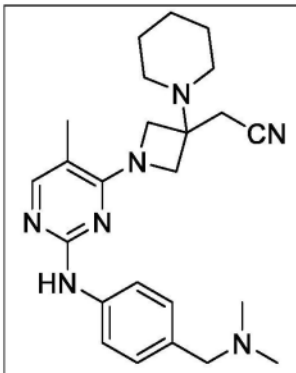
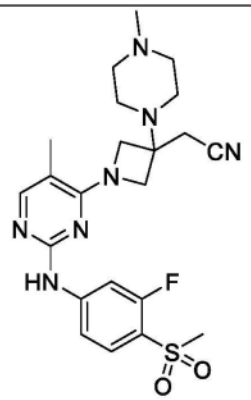
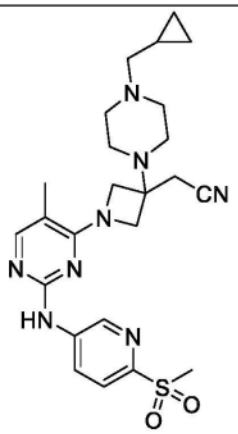
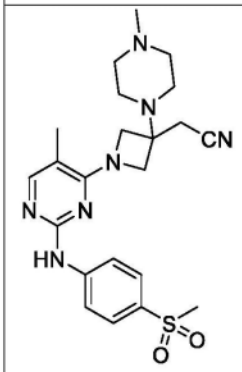
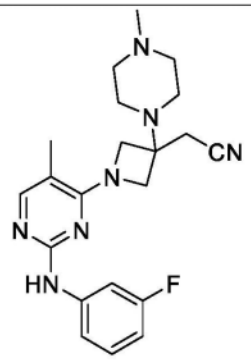
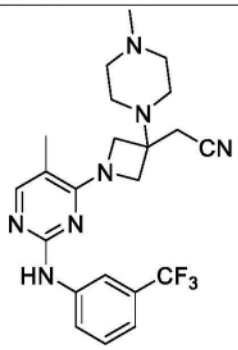
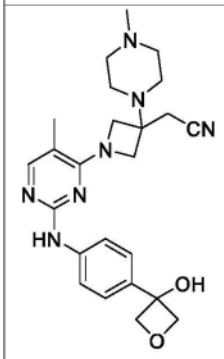
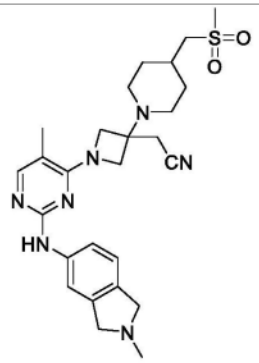
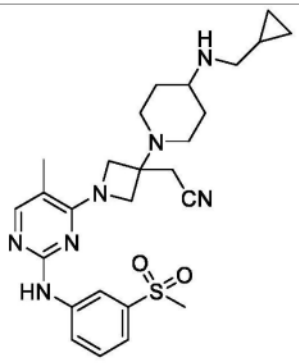
E118		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E119		<10 nM TYK2 <25 nM JAK1
E119-A		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

[0305] 表12.

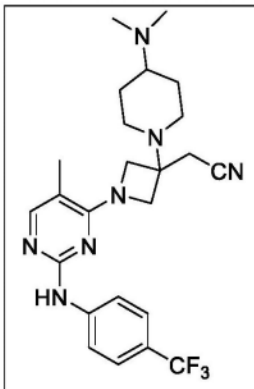
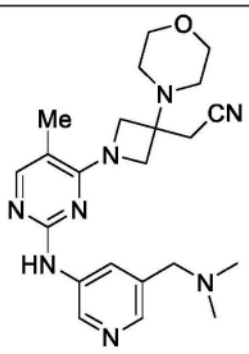
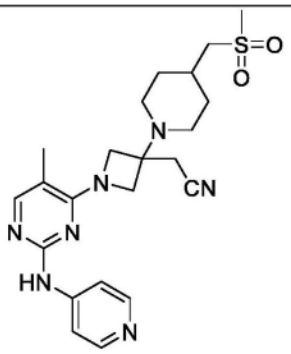
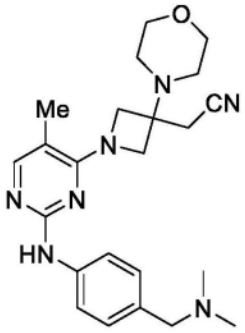
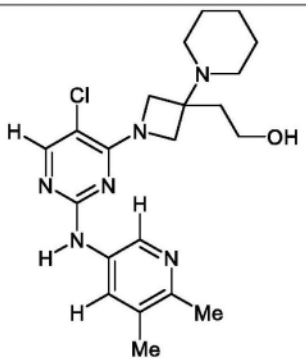
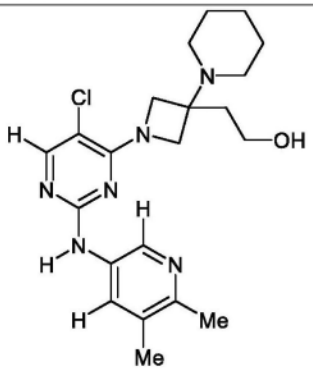
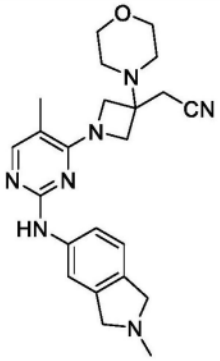
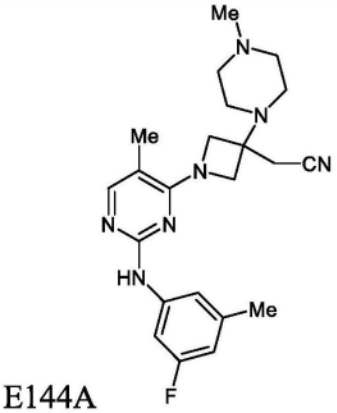
[0306]

 E120	 E121	 E122
 E123	 E124	 E125
 E126	 E127	 E128

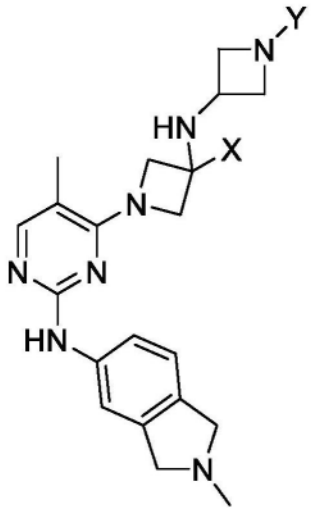
[0307]

 E129	 E130	 E131
 E132	 E133	 E134
 E135	 E136	 E137

[0308]

 E138	 E139	 E140
 E141	 E142	 E143
 E144	 E144A	

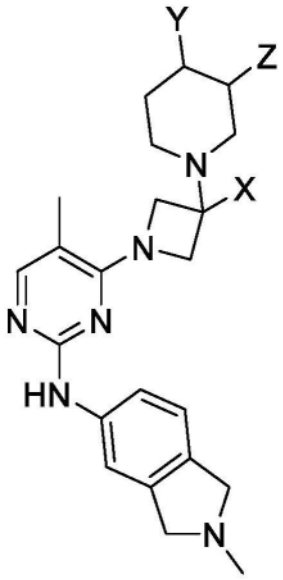
[0309] 表13.

[0310] 

[0311]

编号	X	Y
S3-3-1	甲基	甲基
S3-3-2	乙基	甲基
S3-3-3	环丁基	甲基
S3-3-4	3-氟环丁-1-基	甲基
S3-3-5	环戊基	甲基
S3-3-6	四氢-2H-吡喃-4-基	甲基
S3-3-7	异丙基	甲基
S3-3-8	环己基	甲基
S3-3-9	环庚基	甲基
S3-3-10	亚甲基环丙基	甲基
S3-3-11	2-氟乙基	甲基
S3-3-12	2,2-二氟乙基	甲基
S3-3-13	2-氟乙基	乙基
S3-3-14	$-CH_2CN$	异丙基

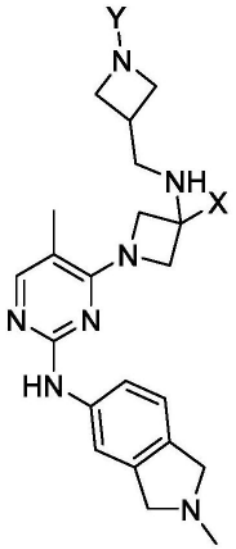
[0312] 表14.

[0313] 

[0314]

编号	X	Y	Z
S3-4-1	-CH_2CN	氟	甲基
S3-4-2	-CH_2CH_2CN	氟	甲基
S3-4-3	2-氟乙基	氟	甲基
S3-4-4	3-氟环丁-1-基	氟	甲基
S3-4-5	环戊基	氟	甲基
S3-4-6	四氢-2H-吡喃-4-基	氟	甲基
S3-4-7	异丙基	氟	甲基
S3-4-8	环已基	氟	甲基
S3-4-9	环庚基	氟	甲基
S3-4-10	亚甲基环丙基	氟	甲基
S3-4-11	2-氟乙基	氟	氟
S3-4-12	2,2-二氟乙基	氟	甲基
S3-4-13	2-氟乙基	氟	乙基
S3-4-14	-CH_2CN	氟	异丙基
S3-4-15	-CH_2CN	氯	甲基

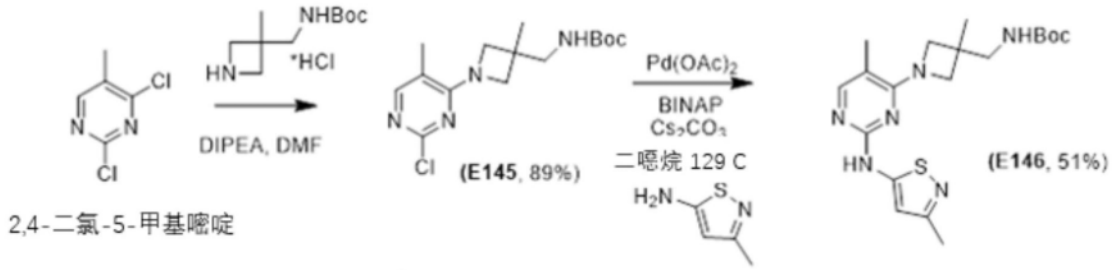
[0315] 表15.

[0316] 

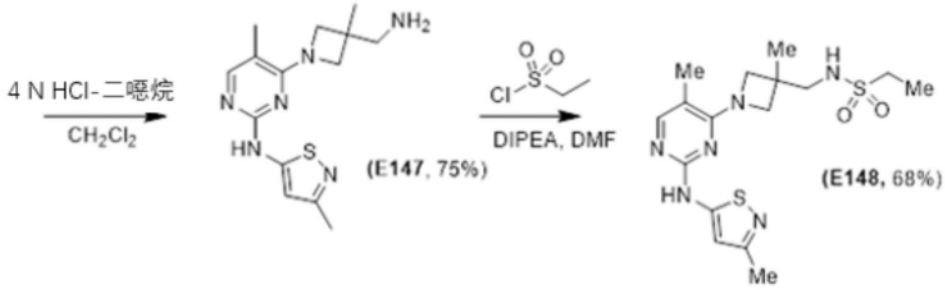
[0317]

编号	X	Y
S3-5-1	甲基	甲基
S3-5-2	乙基	甲基
S3-5-3	环丁基	甲基
S3-5-4	3-氟环丁-1-基	甲基
S3-5-5	环戊基	甲基
S3-5-6	四氢-2H-吡喃-4-基	甲基
S3-5-7	异丙基	甲基
S3-5-8	环己基	甲基
S3-5-9	环庚基	甲基
S3-5-10	亚甲基环丙基	甲基
S3-5-11	2-氟乙基	甲基
S3-5-12	2,2-二氟乙基	甲基
S3-5-13	2-氟乙基	乙基
S3-5-14	$-CH_2CN$	异丙基
S3-5-15	$-CH_2CN$	甲基

[0318] 方案4.



[0319]



[0320] ((1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E145)的制备。

[0321] 向在DMF(3.9mL)中的2,4-二氯-5-甲基嘧啶(196mg,1.2mmol)中加入((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(1.05eq)和DIPEA(2eq)并将溶液加热至50℃。2小时后冷却溶液并用EtOAc和$NaHCO_3$萃取。干燥(Na_2SO_4)有机物,过滤并蒸发。柱色谱法(0-100%EtOAc-己烷)得到((1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E145,89%)。

[0322] ((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E146)的制备。

[0323] 向压力管中在二噁烷(6.9mL)中的((1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E145,104mg,0.32mmol)中加入3-甲基异噻唑-5-胺(37.5mg,0.33mmol)、BINAP(39.8mg,0.06mmol)、Cs_2CO_3(156mg,0.48mmol)和$Pd(OAc)_2$(7.1mg,0.03mmol))并将混合物用N_2鼓泡1分钟。给压力管盖上盖并加热至129℃保持1.5-2小时,冷却,并用EtOAc和$NaHCO_3$(饱和)萃取混合物,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(0-5%MeOH-CH_2Cl_2)得到((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E146,51%)。

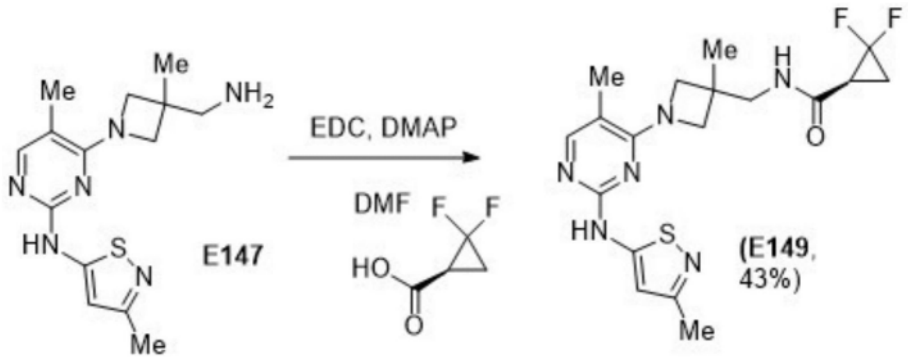
[0324] N-(4-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基异噻唑-5-胺(E147)的制备。

[0325] 向在CH_2Cl_2(0.9mL)中的((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E146,67mg,0.17mmol)中加入HCl(4N,在二噁烷中,0.33mL,1.33mmol),将溶液搅拌3小时并蒸发。将化合物溶于水和2-甲基-THF中。加入$NaHCO_3$(饱和)和K_2CO_3直至pH 10(pH试纸)并用2-甲基THF萃取水相。加入NaCl并用2-甲基THF进一步萃取混合物。柱色谱法(0-90%(EtOH/10%2N NH_3-MeOH)-CH_2Cl_2)得到N-(4-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基异噻唑-5-胺(E147,39mg,75%)。

[0326] N-((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)乙磺酰胺(E148)的制备。

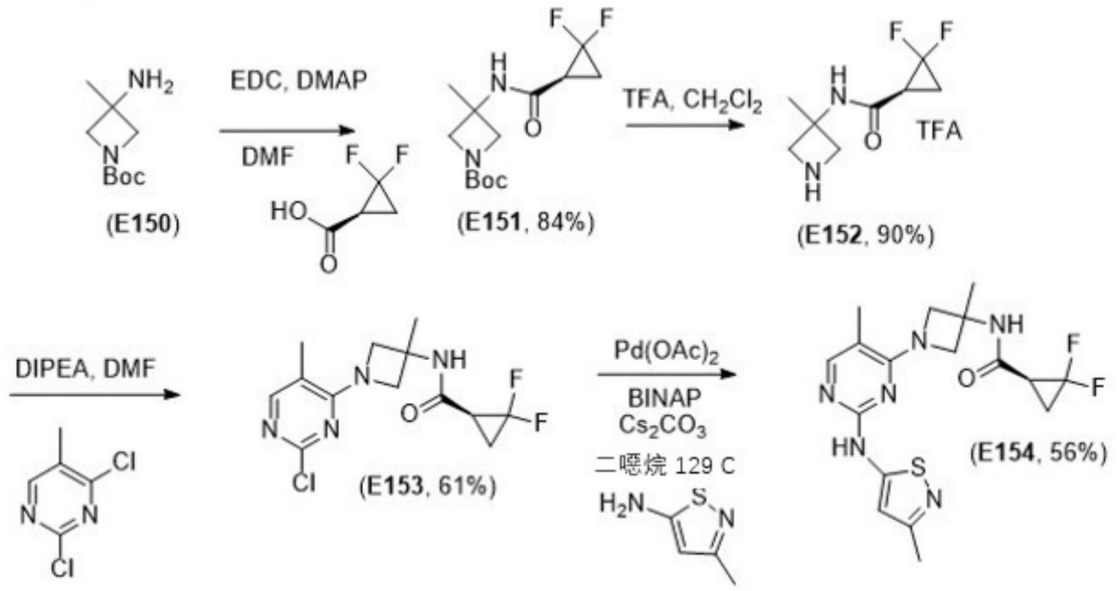
[0327] 向在CH_2Cl_2(4mL)和DMF(0.2mL)中的N-(4-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基异噻唑-5-胺(E147,17mg,0.06mmol)中加入DIPEA(9.7μL,0.06mmol)并将反应冷却至0℃。加入乙磺酰氯并将反应温热至室温。用EtOAc萃取反应,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(0-10%MeOH-CH_2Cl_2)得到N-((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)乙磺酰胺(E148,15.1mg,68%)。

[0328] 方案5.

[0329] 

[0330] (S)-2,2-二氟-N-((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)环丙烷-1-甲酰胺(E149)的制备:向在DMF(0.35mL)中的N(4-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基异噻唑-5-胺(E147,20.4mg,0.07mmol)中加入(S)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸(9.8mg,0.08mmol)、EDC(22mg,0.11mmol)、DMAP(1.6mg,0.01mmol)并将溶液于室温搅拌过夜。将反应混合物倒到EtOAc/$NaHCO_3$(饱和)中并用EtOAc萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(0-10%MeOH-CH_2Cl_2)得到纯的(S)-2,2-二氟-N-((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)环丙烷-1-甲酰胺(E149,11.5mg,43%)。

[0331] 方案6.

[0332] 

[0333] (S)-3-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E151)的制备:向在DMF(7mL)中的3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E150,400mg,

2.1mmol)中加入(S)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸(313mg,2.6mmol)、EDC(659mg,3.4mmol)和DMAP(52mg,0.4mmol)并将溶液于室温搅拌过夜。将反应混合物倒到EtOAc和HCL(1N)中并用EtOAc萃取,干燥(Na_2SO_4)并过滤。柱色谱法(0-50%EtOAc-己烷)得到纯的(S)-3-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E151,519mg,84%)。

[0334] (S)-2,2-二氟-N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺三氟乙酸盐(E152)的制备:向在CH_2Cl_2(13mL)中的(S)-3-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E151,519mg,1.79mmol)中加入TFA(2mL)并将溶液搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物与甲苯共沸,得到(S)-2,2-二氟-N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺三氟乙酸盐(E152,492mg,90%)。

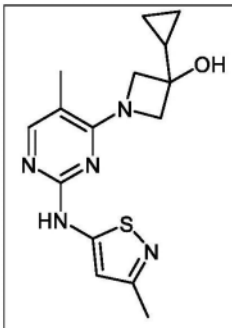
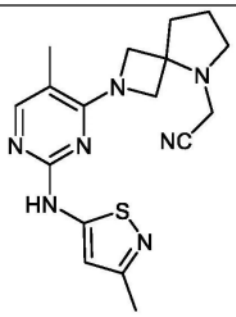
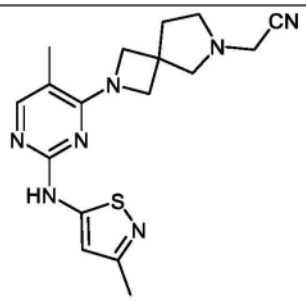
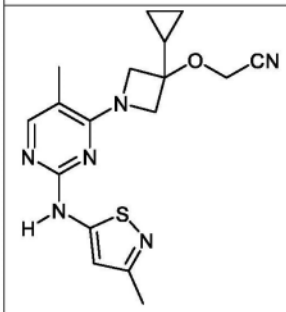
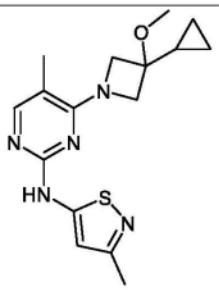
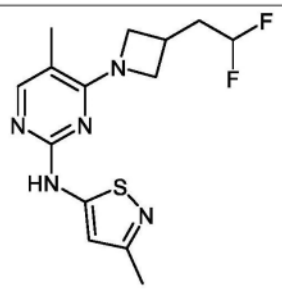
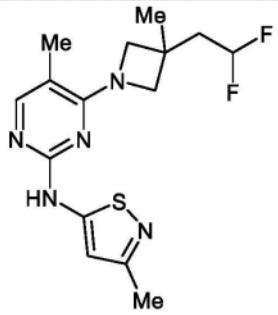
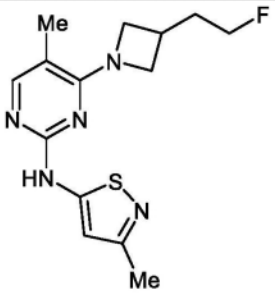
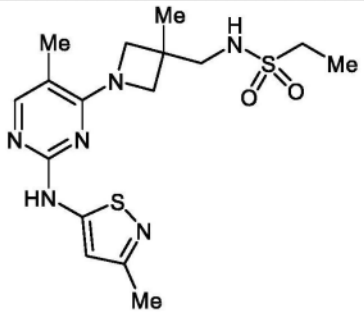
[0335] N-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(E153)的制备:向在DMF(5.2mL)中的(S)-2,2-二氟-N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺三氟乙酸盐(E152,492mg,1.6mmol)中加入DIPEA(0.57mL,3.2mmol)和2,4-二氯-5-甲基嘧啶(264mg,1.6mmol)并将溶液加热至30℃过夜。冷却反应混合物并倒到EtOAc和$NaHCO_3$(饱和)中并用EtOAc萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。自动柱(0-80%EtOAc-己烷)给出纯的N-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(E153,315mg,61%)

[0336] 2,2-二氟-N-(3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(E154)的制备:向压力管中在二噁烷(4.9mL)中的2,2-二氟-N-(3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(E153,73mg,0.23mmol)中加入3-甲基异噻唑-5-胺(27.4mg,0.24mmol)、BINAP(28.4mg,0.05mmol)、Cs_2CO_3(111mg,0.34mmol)和$Pd(OAc)_2$(5.1mg,0.02mmol))并将混合物用N_2鼓泡1分钟。给压力管盖上盖并加热至129℃保持1.5-2小时,冷却,并用EtOAc和$NaHCO_3$(饱和)萃取混合物,干燥($Na2SO_4$),过滤并蒸发。柱色谱法(0-5%MeOH-CH_2Cl2)得到2,2-二氟-N-(3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(E154,50mg,56%)。

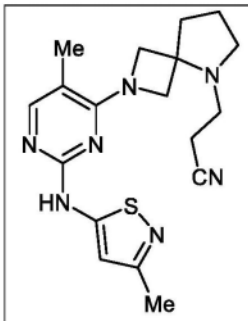
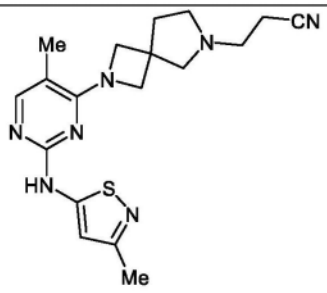
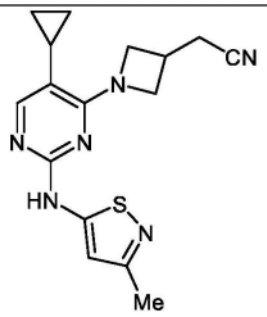
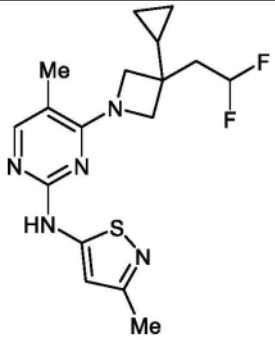
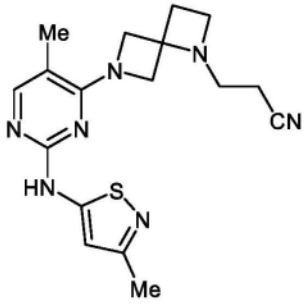
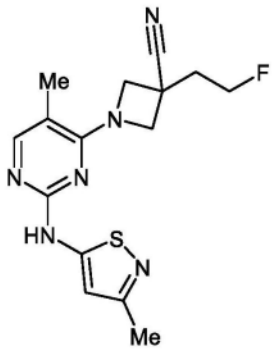
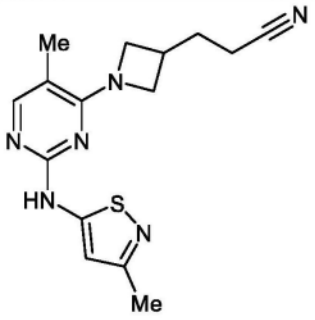
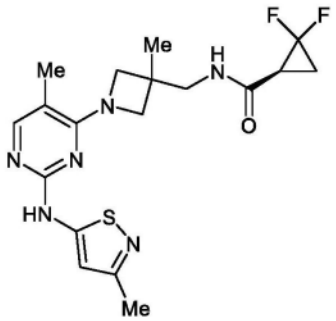
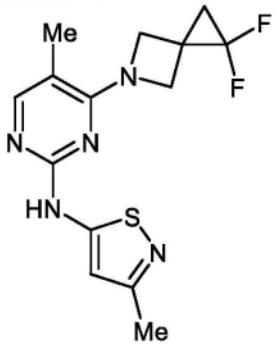
[0337] 使用上述方案S1-S6,并进行合适的修改,合成以下化合物E155-E182(表16)并可合成化合物E183-E207(表17)。

[0338] 表16.

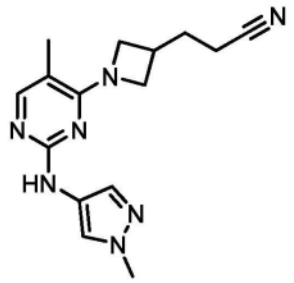
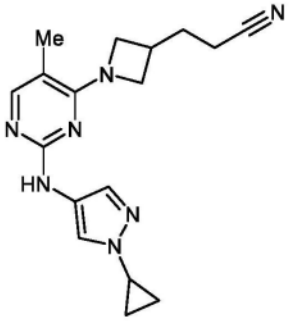
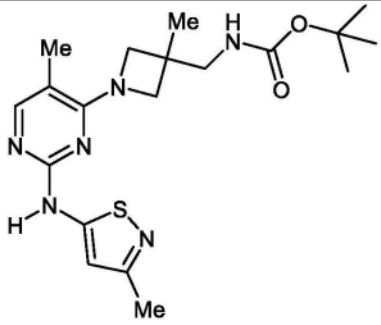
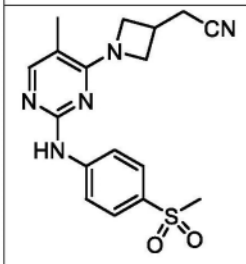
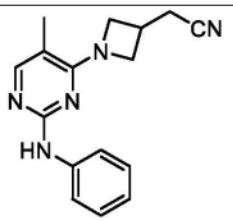
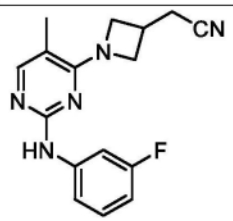
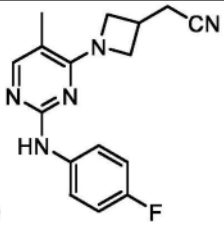
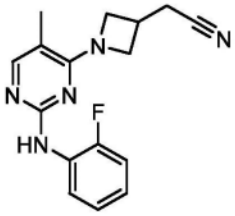
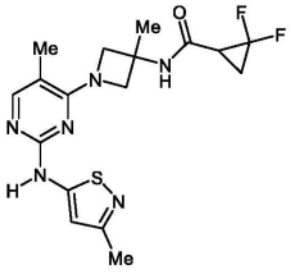
[0339]

 **E155** <5 nM TYK2 <10 nM JAK1	 **E156** <5 nM TYK2 <5 nM JAK1	 **E157** <5 nM TYK2 <10 nM JAK1
 **E158** <300 nM TYK2 <350 nM JAK1	 **E159** <1500 nM TYK2 <1500 nM JAK1	 **E160** <50 nM TYK2 <10 nM JAK1
 **E161** < 10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 **E162** <5 nM TYK2 <10 nM JAK1	 **E163** < 10 nM TYK2 <10 nM JAK1

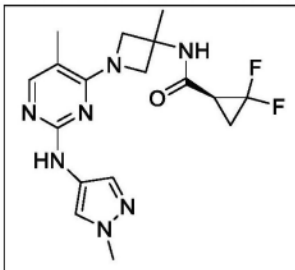
[0340]

 **E164** < 50 nM TYK2 <50 nM JAK1	 **E165** < 5 nM TYK2 <5 nM JAK1	 **E166** <150 nM TYK2 <150 nM JAK1
 **E167** < 5 nM TYK2 <5 nM JAK1	 **E168** < 50 nM TYK2 <100 nM JAK1	 **E169** <5 nM TYK2 <10 nM JAK1
 **E170** < 10 nM TYK2 <20 nM JAK1	 **E171** < 10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 **E172** < 10 nM TYK2 <10 nM JAK1

[0341]

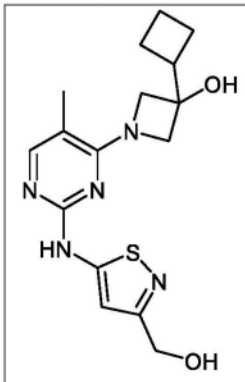
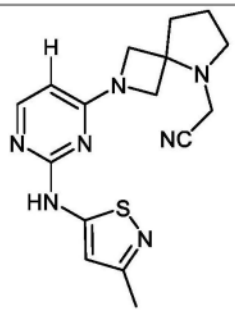
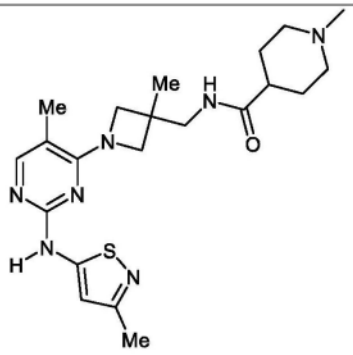
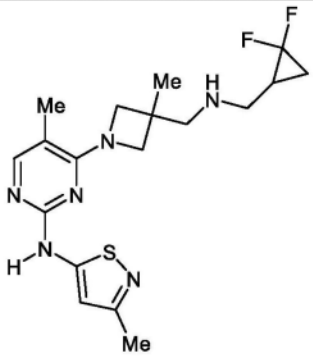
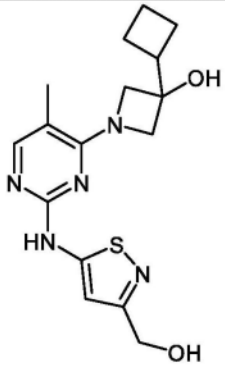
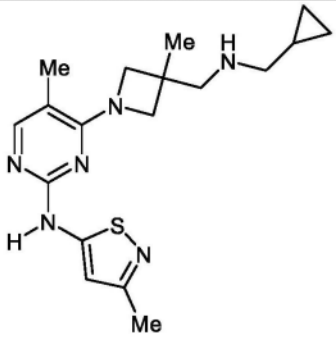
 **E173** < 100 nM TYK2 <50 nM JAK1	 **E174** < 50 nM TYK2 < 20 nM JAK1	 **E175** < 50 nM TYK2 <50 nM JAK1
 **E176** <50 nM TYK2 <50 nM JAK1	 **E177** <150 nM TYK2 <120 nM JAK1	 **E178** <10 nM TYK2 <10 nM JAK1
 **E179** <100 nM TYK2 <20 nM JAK1	 **E180** <2500 nM TYK2 <6000 nM JAK1	 **E181**

[0342]

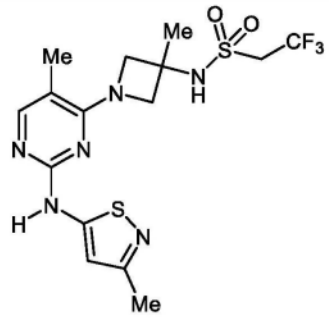
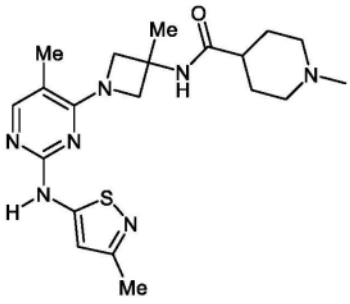
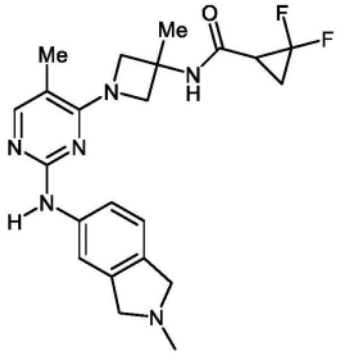
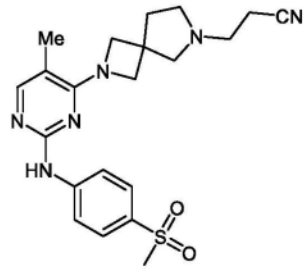
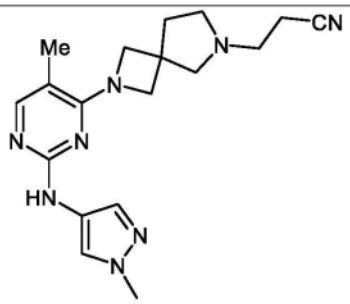
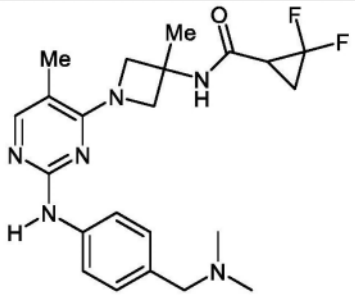
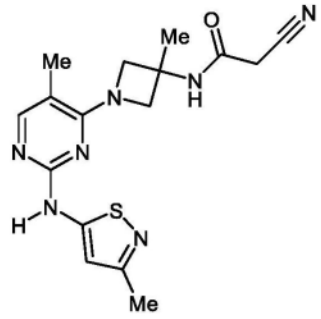
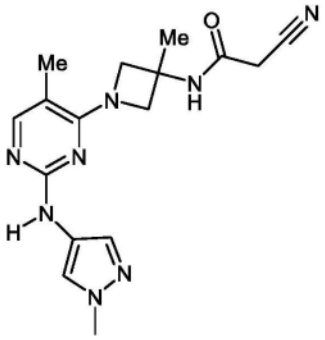
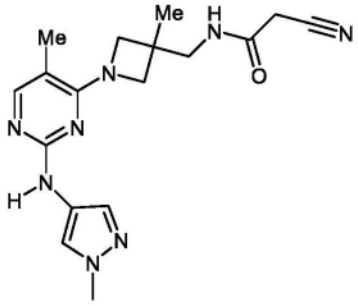
 **E182** <5 nM TYK2 <5 nM JAK1		

[0343] 表17.

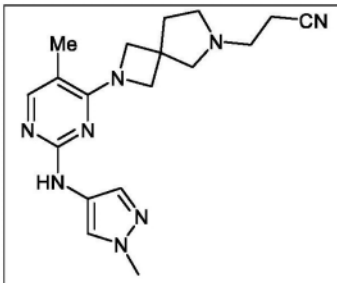
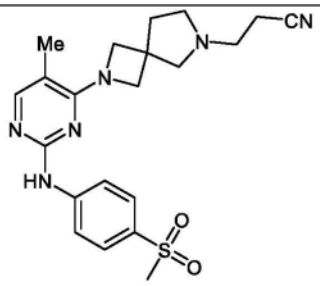
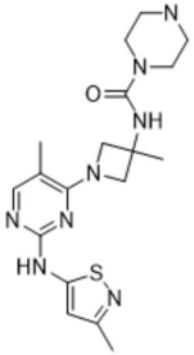
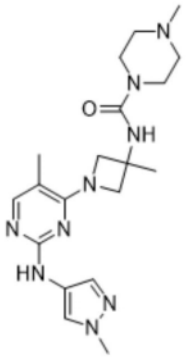
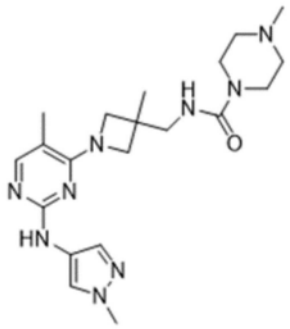
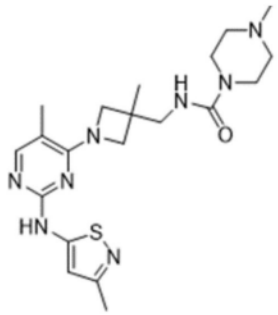
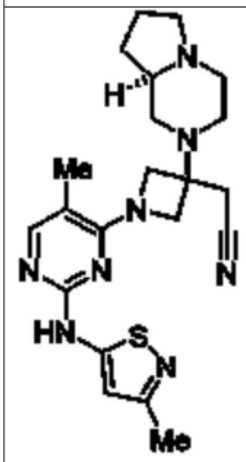
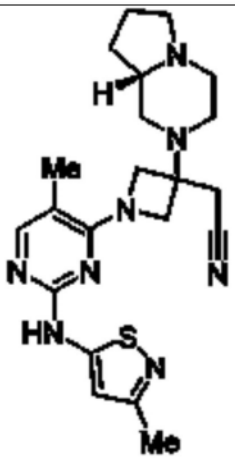
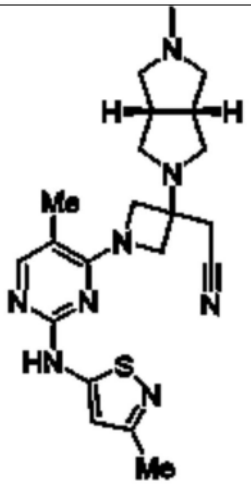
[0344]

 **E183**	 **E184**	 **E185**
 **E186**	 **E187**	 **E188**

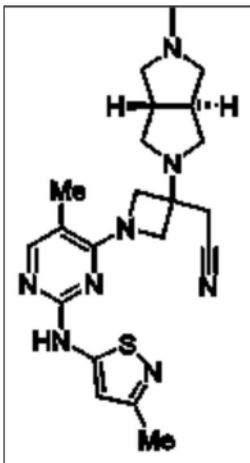
[0345]

 **E189**	 **E190**	 **E191**
 **E192**	 **E193**	 **E194**
 **E195**	 **E196**	 **E197**

[0346]

 **E198**	 **E199**	 **E200**
 **E201**	 **E202**	 **E203** <1000 nM TYK2 <1500 nM JAK1
 **E204**	 **E205**	 **E206**

[0347]

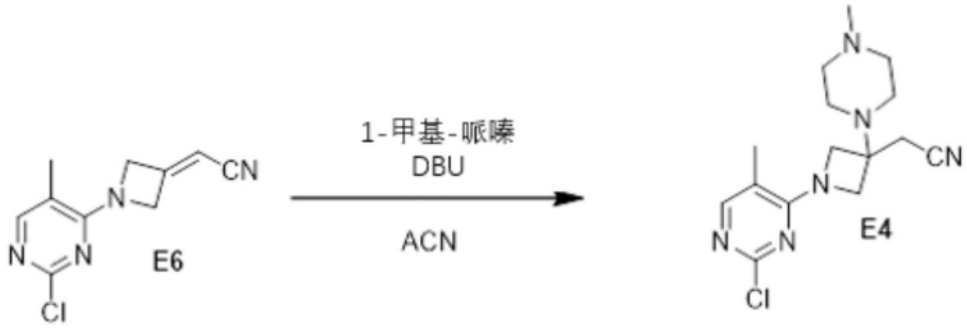
 E207		

[0348] 3-(氰基甲基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E2)的制备:向3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E1,200mg,1.030mmol)在MeOH(1.3mL)中的溶液中加入1-甲基哌嗪(172μL,1.545mmol)。反应混合物于室温搅拌直至通过TLC(5%MeOH/CH_2Cl_2,碘染色)确定起始材料被耗尽。将反应倒到饱和$NaHCO_3$上并用CH_2Cl_2萃取。有机层经$MgSO_4$干燥,然后减压浓缩。通过柱色谱法(0-5%MeOH:CH_2Cl_2)纯化化合物E2,得到白色固体(E2,94%)。

[0349] 2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈三氟乙酸盐(E3)的制备:向3-(氰基甲基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E2,285mg,0.97mmol)在二氯甲烷(9.7mL)中的溶液中加入三氟乙酸(0.97mL)。反应于室温搅拌直至根据TLC(5%MeOH/CH_2Cl_2,用$KMnO_4$染色)确定起始材料被耗尽。减压浓缩溶液并将澄清、无色的粗制油状物(E3)结转至下一步。

[0350] 2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E4)的制备:向E3(188mg,0.97mmol)在DMF(3mL)中的处于0℃的溶液中加入2,4-二氯-5-甲基嘧啶(150mg,0.92mmol)。将反应于室温搅拌过夜。将反应倒到饱和$NaHCO_3$上并用EtOAc萃取。有机层经$MgSO_4$干燥,然后减压浓缩。通过柱色谱法(0-5%MeOH:CH_2Cl_2)纯化化合物E4,以定量产率得到白色固体。

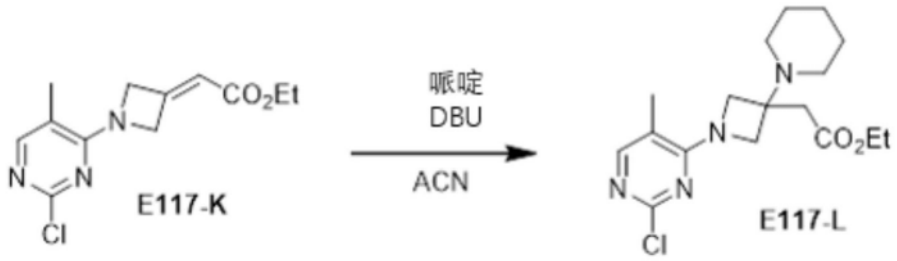
[0351] 2-(1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E5)的制备:向微波小瓶中加入E4(100mg,0.312mmol)、3-甲基异噻唑-5-胺(39mg,0.328mmol)、$Pd(OAc)_2$(3.5mg,5mol%)、BINAP(29mg,15mol%)、$K2CO_3$(173mg,1.25mmol)和二噁烷:叔丁醇(1:1,3.1mL)。将反应混合物于110℃加热过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤到分液漏斗中的1M HCl_{aq}中。用乙酸乙酯洗涤硅藻土。用乙酸乙酯洗涤水层以除去明显的黄色。然后向水层中添加饱和$NaHCO_3$水溶液直至碱性并形成沉淀物。然后用乙酸乙酯萃取水层。有机层经Na_2SO_4干燥,然后减压浓缩。通过柱色谱法(0-5%MeOH:CH_2Cl_2)纯化化合物E5,得到白色固体(37%)。

[0352] 

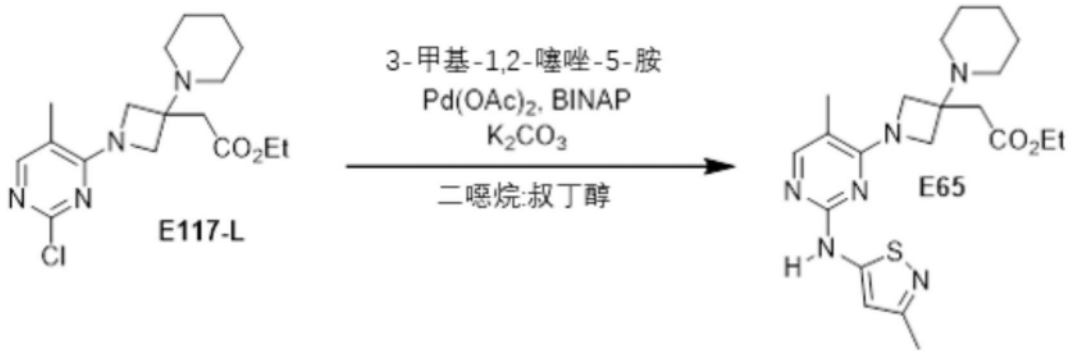
[0353] 2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E4)的替代制备:向干燥的小瓶中装入中间体(100mg;0.45mmol;1.0eq)和在干燥的ACN(0.6mL)中的DBU(671μL;2.25mmol;10.0eq)。向该溶液中加入1-甲基哌嗪(76μL;0.68mmol;1.5eq)。溶液变成红色。30分钟后,TLC和LC显示反应完成。将反应混合物倒到饱和碳酸氢钠和氯化钠上并用CH_2Cl_2:IPA(3:1)萃取。合并有机物,经硫酸钠干燥,过滤,然后蒸发。通过柱色谱法(CH_2Cl_2:EtOH)纯化粗残余物,以70%的收率得到中间体(E4)。

[0354] 

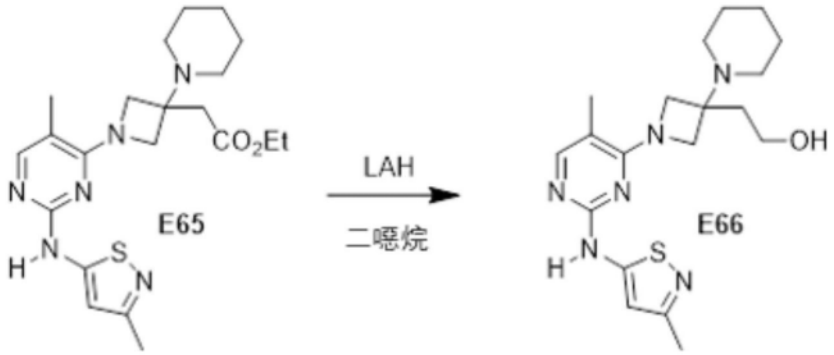
[0355] 在氮气下向在7mL干燥的DMF中的2,4-二氯-5-甲基-嘧啶(58mL,1.75mmol,1.0eq)和E117-J(300mg,1.83mmol,1.05eq)中加入DIPEA (N,N-二异丙基乙胺或Hünig's碱)(367mL,2.10mmol,1.2eq)。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物倒到水中并用乙酸乙酯萃取。合并有机物经硫酸钠干燥,过滤,然后蒸发。通过柱色谱法(Hex:EtOAc)纯化粗残余物,以67%的收率得到E117-K(299mg,1.18mmol)。

[0356] 

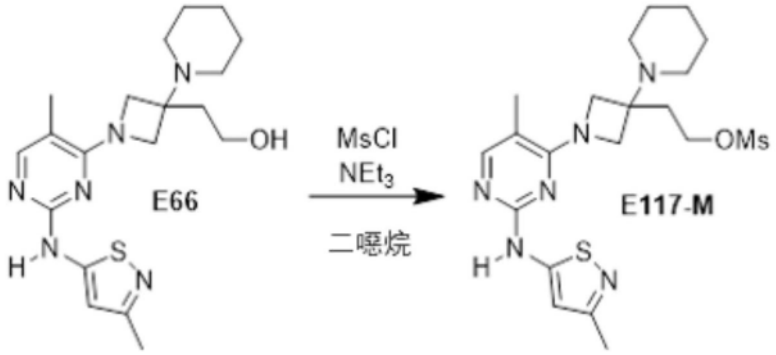
[0357] 向处于氮气下的E117-K(100mg,0.39mmol,1.0eq)中加入1mL干燥的乙腈和DBU(58mL,0.39mmol,1eq)。向该溶液中加入哌啶(41mL,0.41mmol,1.05eq)。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物倒到水中并用CH_2Cl_2萃取。合并有机物经硫酸钠干燥,过滤,然后蒸发。通过柱色谱法(Hex:EtOAc)纯化粗残余物,以62%的收率得到E117-L(82mg,0.24mmol)。

[0358] 

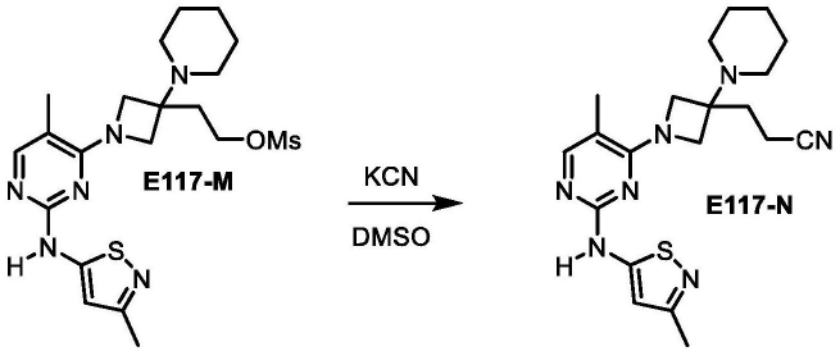
[0359] 向在氮气下的E117-L(82mg,0.24mmol,1.0eq)中加入2-甲基异吲哚啉-5-胺盐酸盐(29mg,0.25mmol,1.05eq)、乙酸钯(II)(2.2mg,0.01mmol,5mol%)、BINAP(22mg,0.04mmol,15mol%)和碳酸钾(133mg,0.96mmol,4.0eq),然后加入二噁烷和叔丁醇(4mL,1:1)。将反应混合物于120℃加热过夜。将反应混合物倒到饱和碳酸氢钠/饱和氯化钠和CH_2Cl_2中。分离有机层,并用CH_2Cl_2萃取水层。合并有机层经硫酸钠干燥,然后过滤并蒸发。通过柱色谱法(Hex:EtOAc,然后CH_2Cl_2:MeOH)纯化粗残余物,以80%的收率得到E65(80mg,0.19mmol)。

[0360] 

[0361] 向处于0℃下的在2mL干燥的二噁烷中的E65(70mg,0.17mmol,1.0eq)中逐滴加入氢化铝锂(1M,在THF中,0.21mL)。将反应混合物于0℃搅拌0.5小时,然后于室温搅拌1小时。用1:1的EtOAc:H_2O逐滴淬灭反应混合物,然后通过硅藻土过滤。蒸发滤液并通过柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH)纯化,以78%的收率得到E66(51.5mg,0.13mmol)。

[0362] 

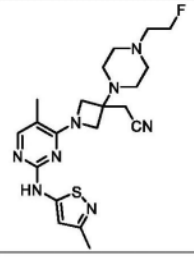
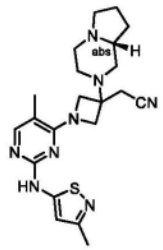
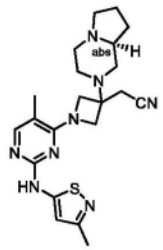
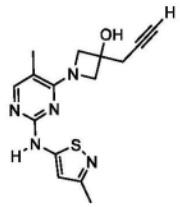
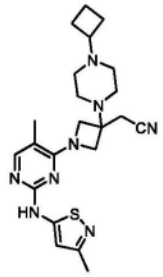
[0363] 向E66(50mg,0.13mmol,1.0eq)和三乙胺(30mL,0.39mmol,3eq)在4mL干燥的二噁烷中的溶液中逐滴加入甲磺酰氯(30mL,0.19mmol,1.5eq)。将反应混合物于室温搅拌两小时。蒸发反应混合物,粗制的E117-M不经进一步纯化即结转至下一步。

[0364] 

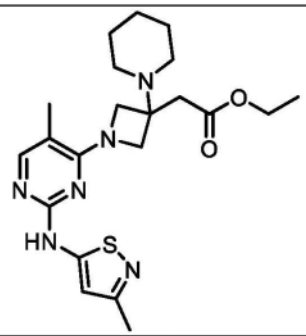
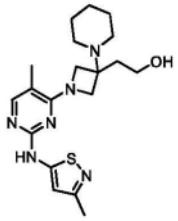
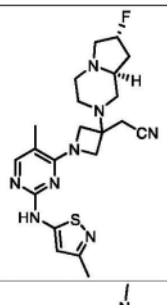
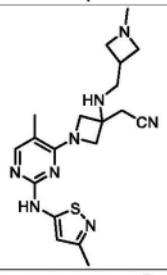
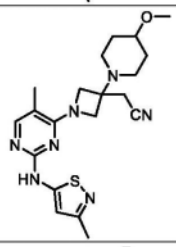
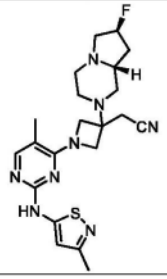
[0365] 向E117-M(35mg,75mmol,1.0eq)在1mL干燥的DMSO中的溶液中加入KCN(15mg,0.23mmol,3.0eq)。将反应混合物加热至80℃并允许搅拌过夜。将反应混合物倒到水中并用乙酸乙酯萃取。合并有机物经硫酸钠干燥,过滤,然后蒸发。经由柱色谱法(CH_2Cl_2:MeOH)纯化粗残余物,以25%的收率得到E117-N(7mg,18mmol)。

[0366] 表18.

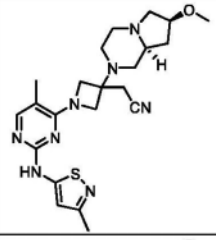
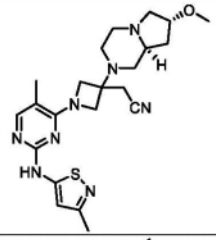
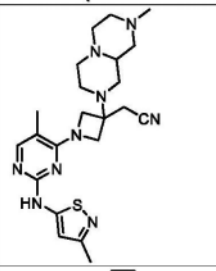
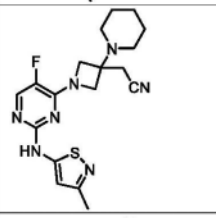
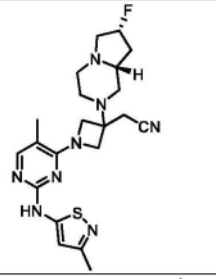
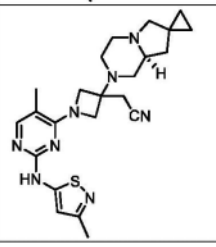
[0367]

化合物编号	结构	IC_{50}
E55a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E61a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E62a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E63a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E64a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

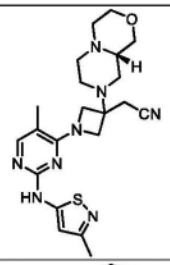
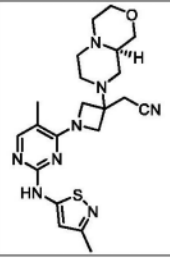
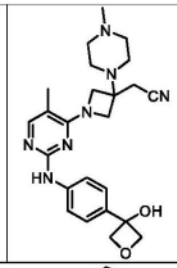
[0368]

E65a		<50 nM TYK2 <1 μM JAK1
E66a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E67a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E68a		<500 nM TYK2 <500 nM JAK1
E69a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E70a		<10 nM TYK2 <20 nM JAK1

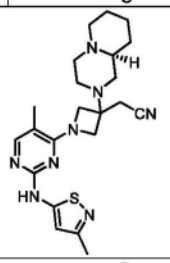
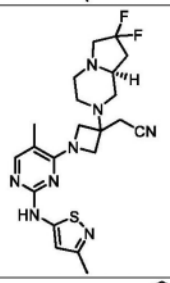
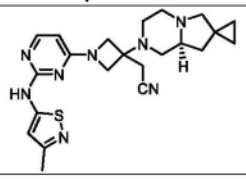
[0369]

E71a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E72a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E73a		<100 nM TYK2 <100 nM JAK1
E74a		<20 nM TYK2 <500 nM JAK1
E75a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E76a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

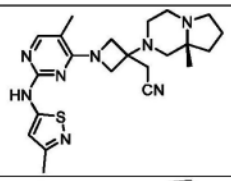
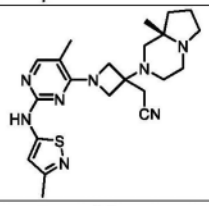
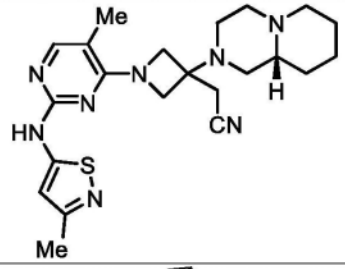
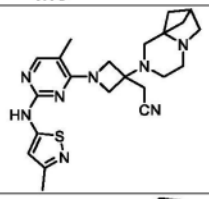
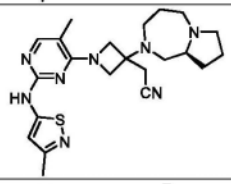
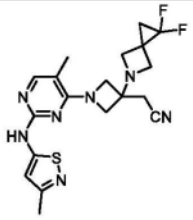
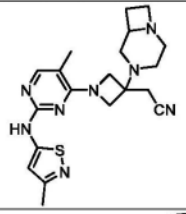
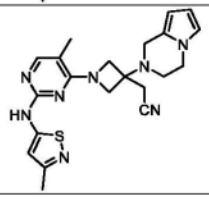
[0370]

E77a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E78a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E79a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

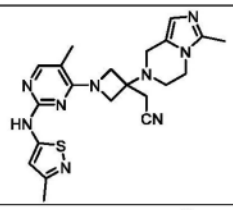
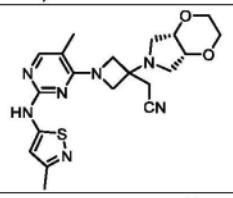
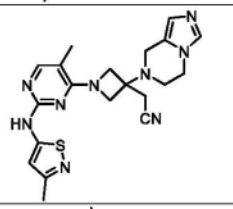
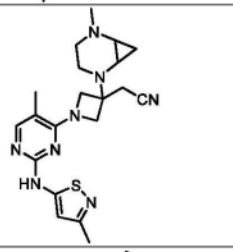
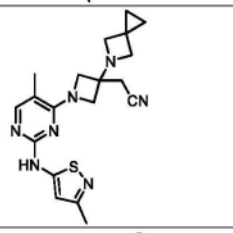
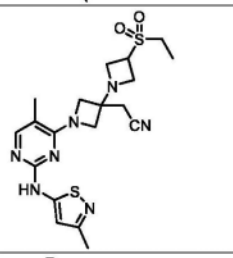
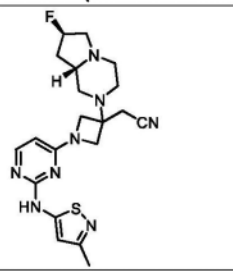
[0371]

E80a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E81a		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E82a		<20 nM TYK2 <50 nM JAK1

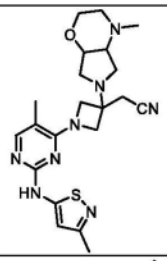
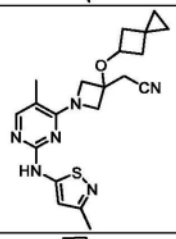
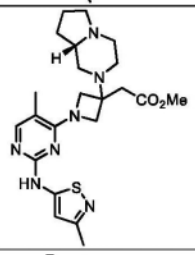
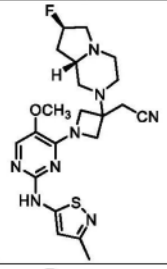
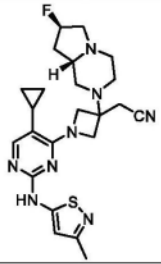
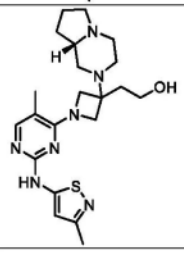
[0372]

E83a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E84a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E85a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E86a		<20 nM TYK2 <100 nM JAK1
E87a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E88a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E89a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E90a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

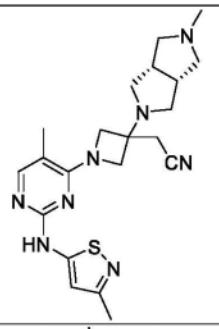
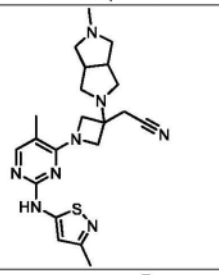
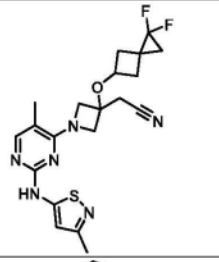
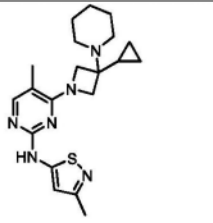
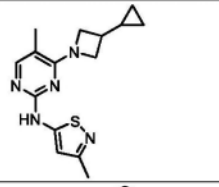
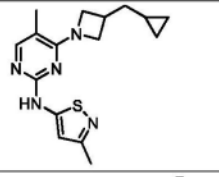
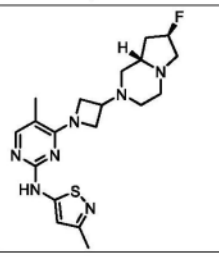
[0373]

E91a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E92a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E93a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E94a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E95a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E96a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E97a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

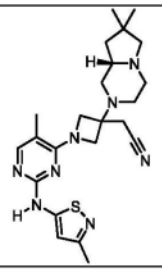
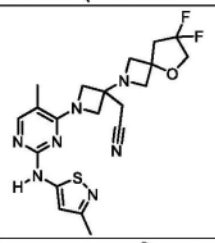
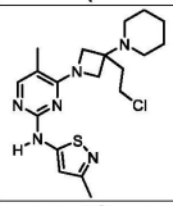
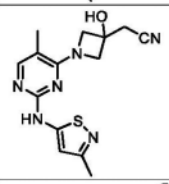
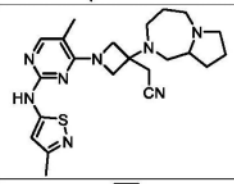
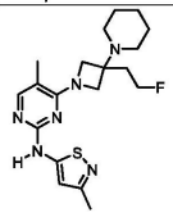
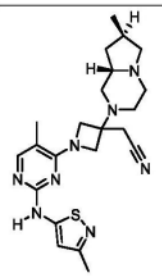
[0374]

E98a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E99a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E100a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E101a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E102a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E103a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

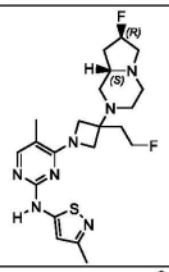
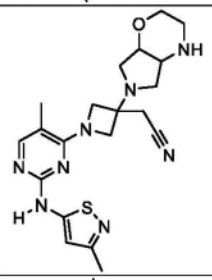
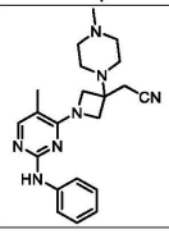
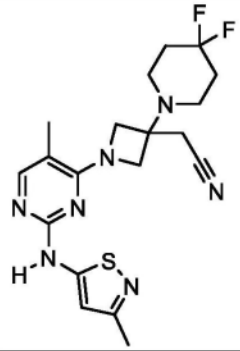
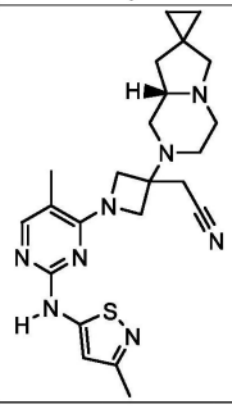
[0375]

E104a		<100 nM TYK2 <100 nM JAK1
E105a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E106a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E107a		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E108a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E109a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E110a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

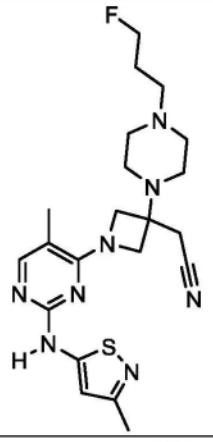
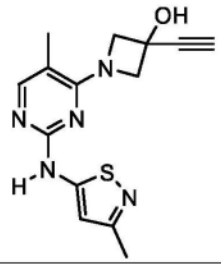
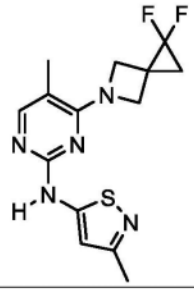
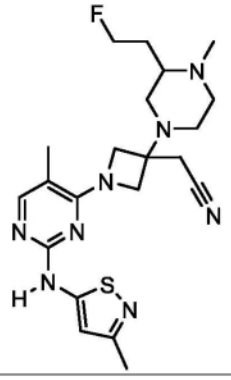
[0376]

E111a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E112a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E113a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E114a		<10 nM TYK2 <20 nM JAK1
E115a		<50 nM TYK2 <200 nM JAK1
E116a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E117a		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

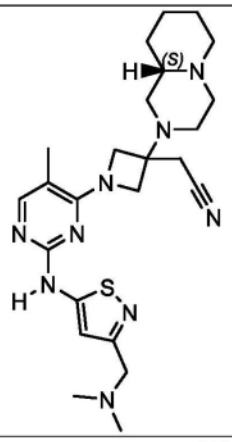
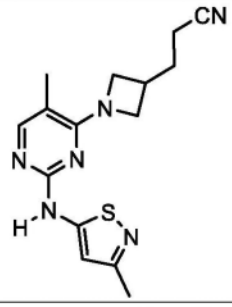
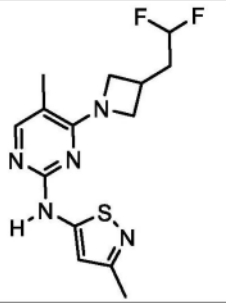
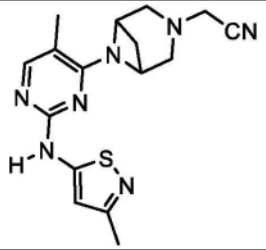
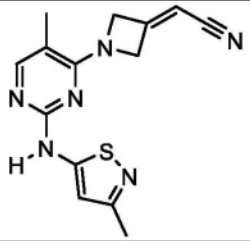
[0377]

E117-A		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E117-B		<100 nM TYK2 <50 nM JAK1
E117-C		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E117-E		<5 nM TYK2 <5 nM JAK1
E117-G		<5 nM TYK2 <5 nM JAK1

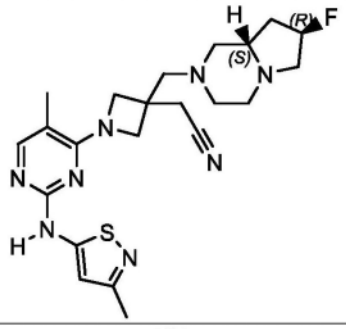
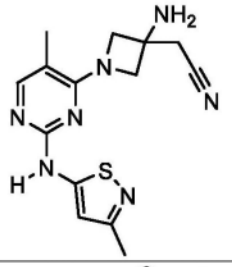
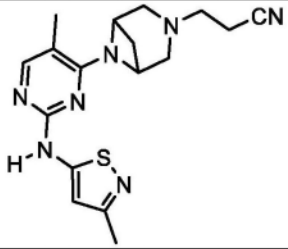
[0378]

E117-J		<5 nM TYK2 <5 nM JAK1
E117-N		<5 nM TYK2 <10 nM JAK1
E117-P		<5 nM TYK2 <10 nM JAK1
E117-R		<5 nM TYK2 <10 nM JAK1

[0379]

E117-S		<10 nM TYK2 <25 nM JAK1
E117-T		<10 nM TYK2 <25 nM JAK1
E117-U		<10 nM TYK2 <25 nM JAK1
E117-V		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E117-X		<75 nM TYK2 <75 nM JAK1

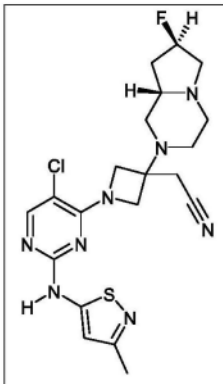
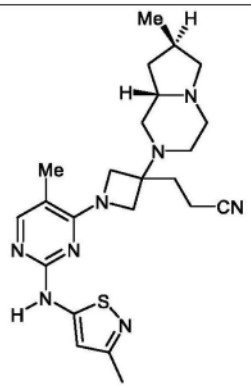
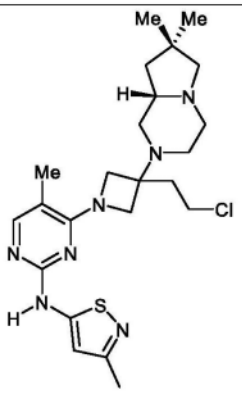
[0380]

E117-Y		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E117-AA		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1
E117-AD		<1 μM TYK2 <1 μM JAK1

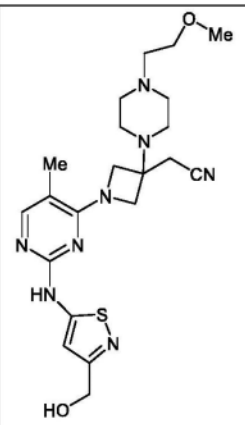
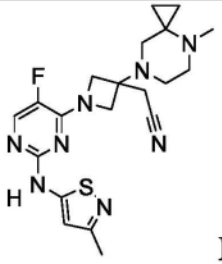
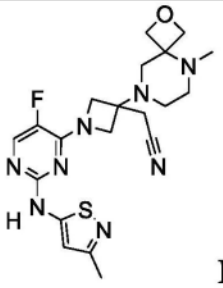
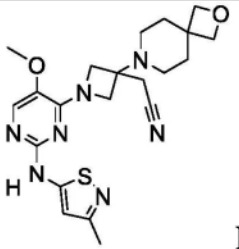
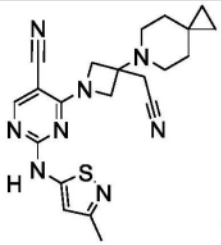
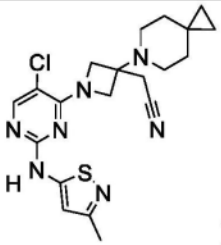
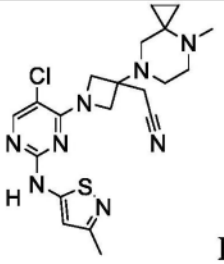
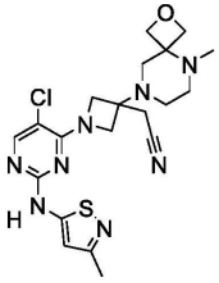
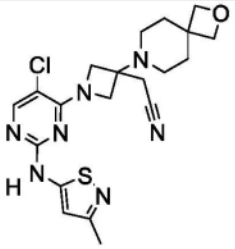
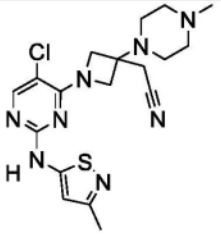
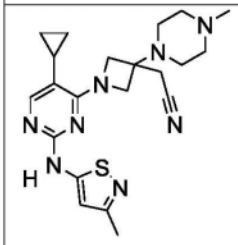
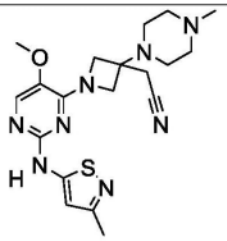
[0381] 使用大体上与上述相同的程序,并进行适当的修改,可制备化合物E118a-E150a。

[0382] 表19.

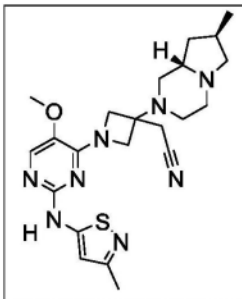
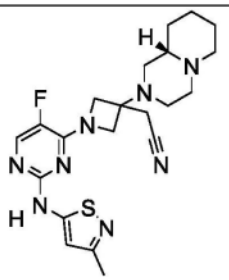
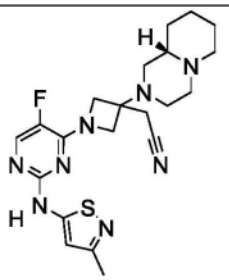
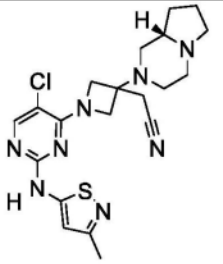
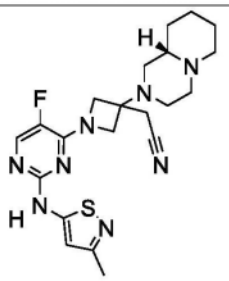
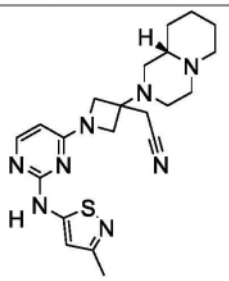
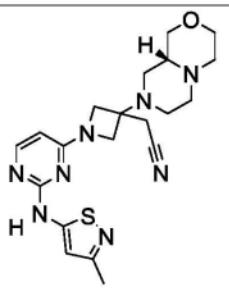
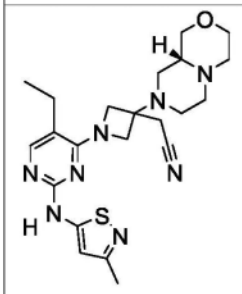
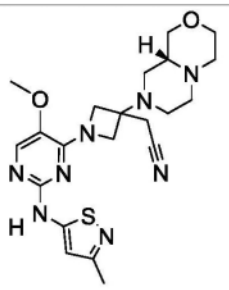
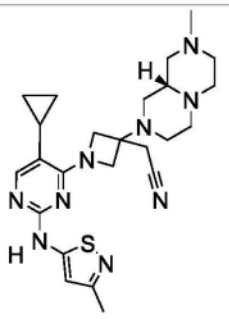
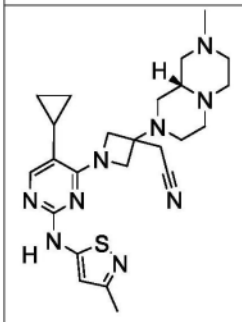
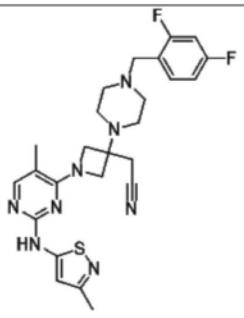
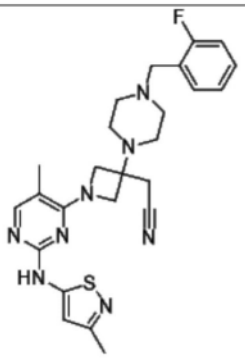
[0383]

 E118a	 E119a	 E120a

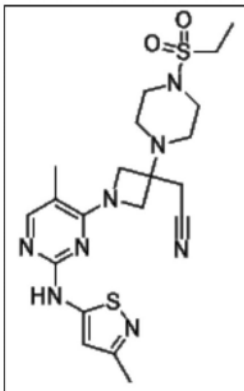
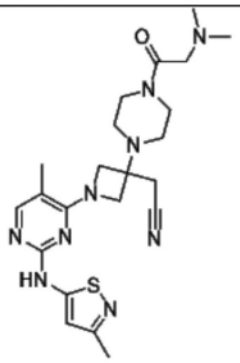
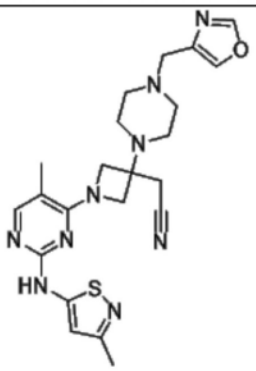
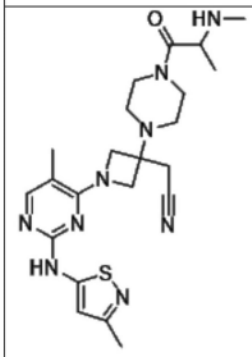
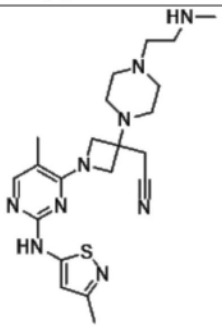
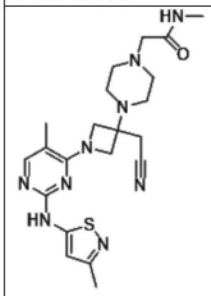
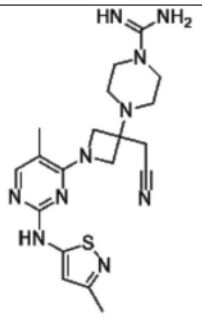
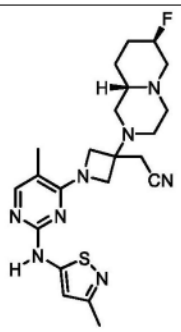
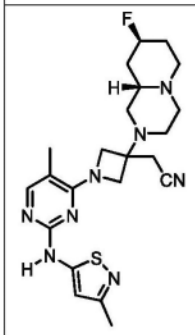
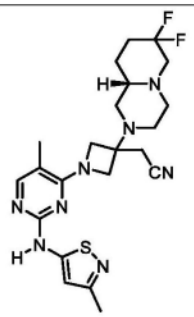
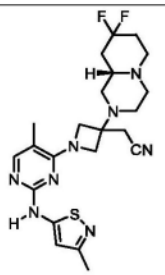
[0384]

	 E140a	
 E145a	 E146a	 E147a
 E148a	 E149a	 E150a
 E150A	 E150B	 E150C
 E150D		 E150G

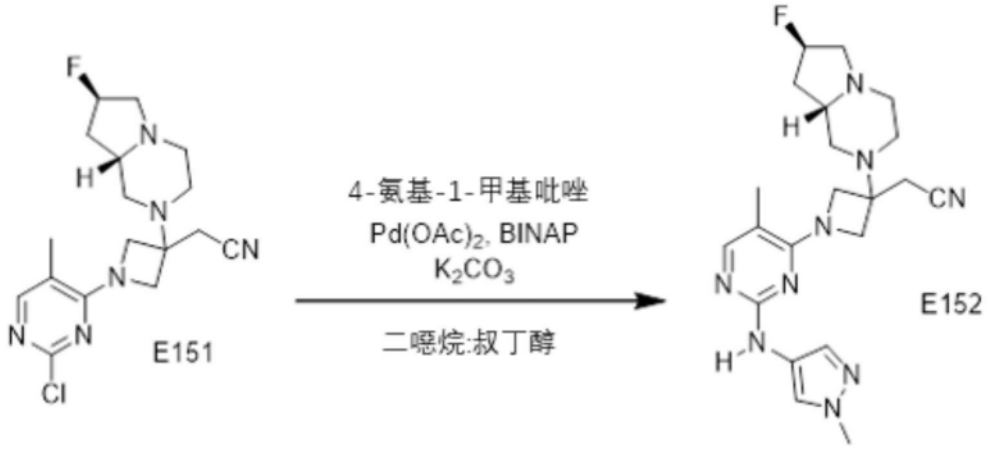
[0385]

 E150H	 E150J	 E150K
 E150L	 E150M	
	 E150Q	 E150R
 E150S	 E150T	 E150U
 E150V	 E150W	 E150X

[0386]

 E150Y	 E150Z	 E150AA
 E150AB		 E150AD
 E150AE	 E150AF	 E150AG
 E150AH	 E150AJ	 E150AK

[0387] 方案7.

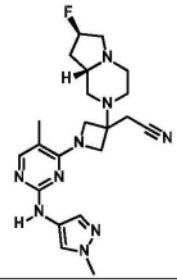
[0388] 

[0389] 2-(3-((7R,8aS)-7-氟六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E152)的制备:向在氮气下的2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-((7R,8aS)-7-氟六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(160mg,0.44mmol,1.0eq)中加入4-氨基-1-甲基吡唑盐酸盐(79mg,0.46mmol,1.05eq)、乙酸钯(II)(4.9mg,0.012mmol,5mol%)、BINAP(41mg,0.07mmol,15mol%)和碳酸钾(243mg,1.76mmol,4.0eq),然后加入二噁烷和叔丁醇(4mL,1:1)。将反应混合物于120℃加热过夜。将反应混合物倒到饱和碳酸氢钠/饱和氯化钠和CH_2Cl_2中。分离有机层,并用CH_2Cl_2萃取水层。合并有机层经硫酸钠干燥,然后过滤并蒸发。通过柱色谱法(Hex:EtOAc,然后CH_2Cl_2:MeOH)纯化粗残余物,以33%的收率得到2-(1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(哌啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯(61mg,0.14mmol)。

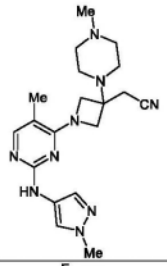
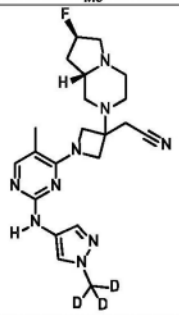
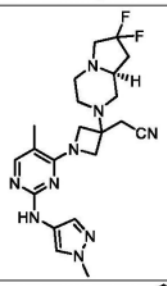
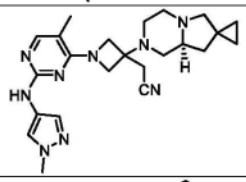
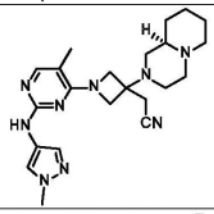
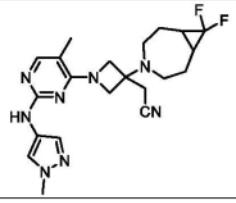
[0390] 使用相同的一般技术,合成表20的以下化合物。

[0391] 表20.吡唑

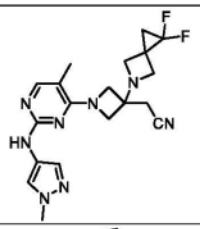
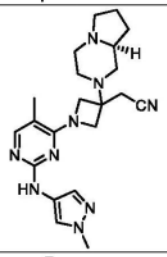
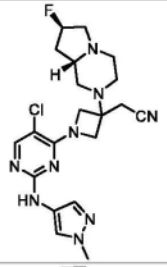
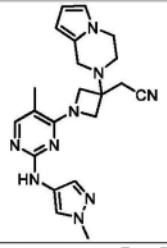
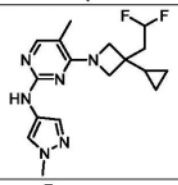
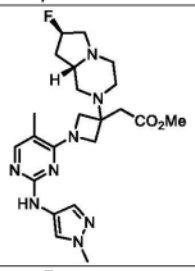
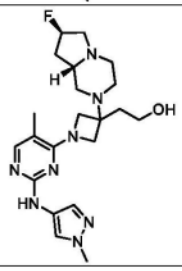
[0392]

E152a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

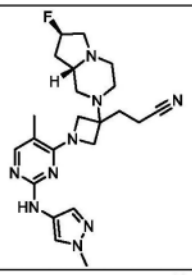
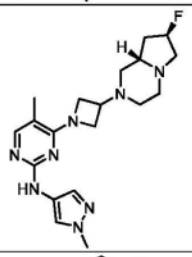
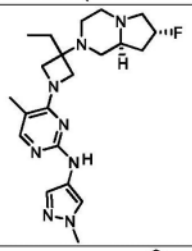
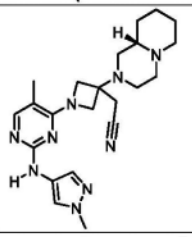
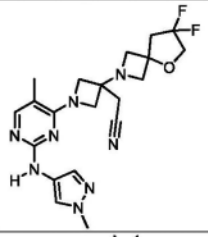
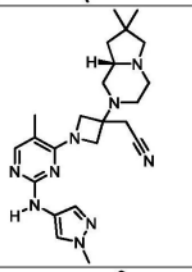
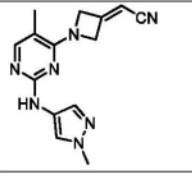
[0393]

E153a		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E156a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E157a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E158a		<20 nM TYK2 <10 nM JAK1
E159a		<100 nM TYK2 <120 nM JAK1
E160a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

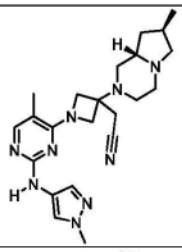
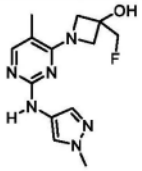
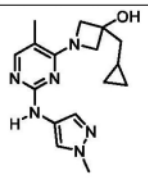
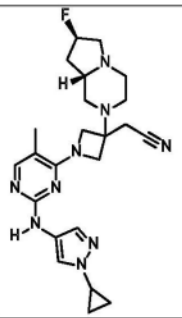
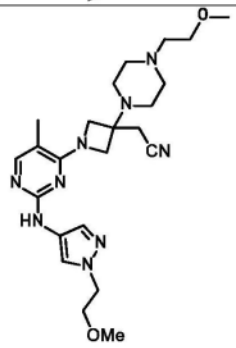
[0394]

E161a		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E162a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E163a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E164a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E165a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E166a		<200 nM TYK2 <1 μM JAK1
E167a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1

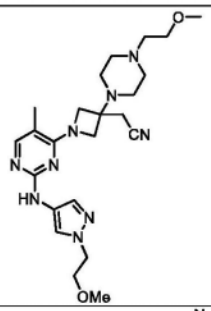
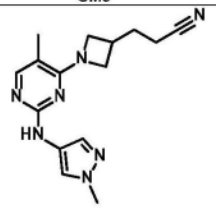
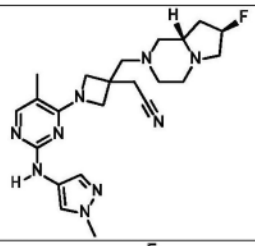
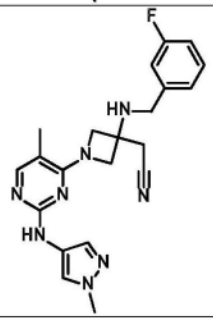
[0395]

E168a		<20 nM TYK2 <20 nM JAK1
E169a		<120 nM TYK2 <250 nM JAK1
E170a		<100 nM TYK2 <50 nM JAK1
E171a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E172a		<100 nM TYK2 <100 nM JAK1
E173a		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E174a		<200 nM TYK2 <100 nM JAK1

[0396]

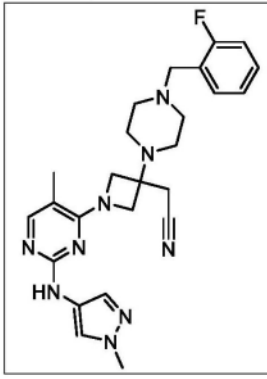
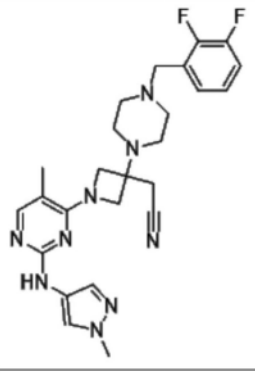
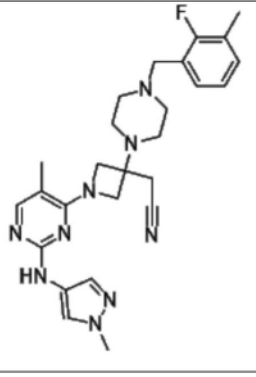
E175a		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E175-A		<120 nM TYK2 <100 nM JAK1
E175-B		<200 nM TYK2 <200 nM JAK1
E175-C		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E175-D		<120 nM TYK2 <120 nM JAK1

[0397]

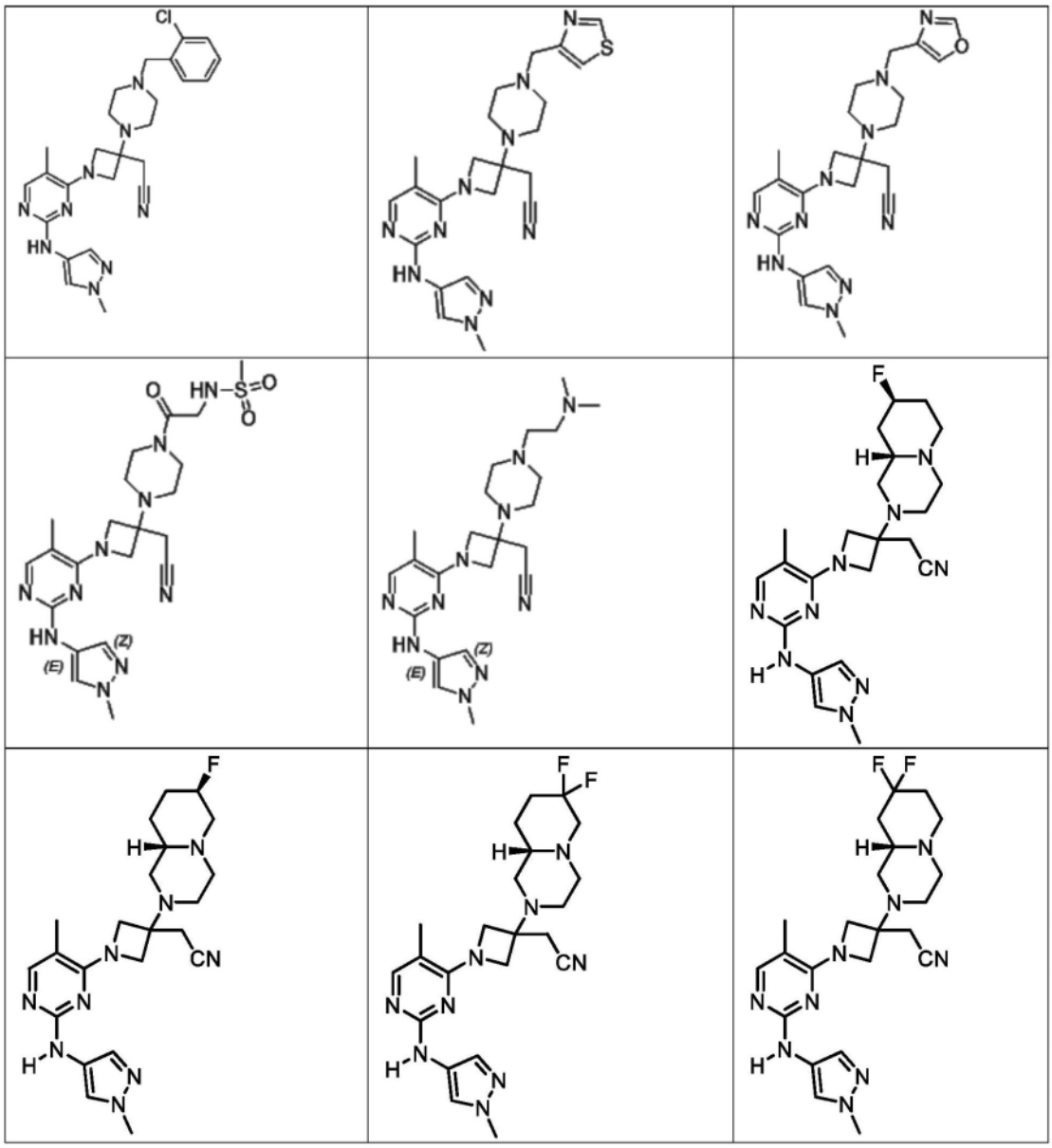
E175-E		<200 nM TYK2 <200 nM JAK1
E175-H		<100 nM TYK2 <50 nM JAK1
E175-I		
E175-J		

[0398] 表21.

[0399]

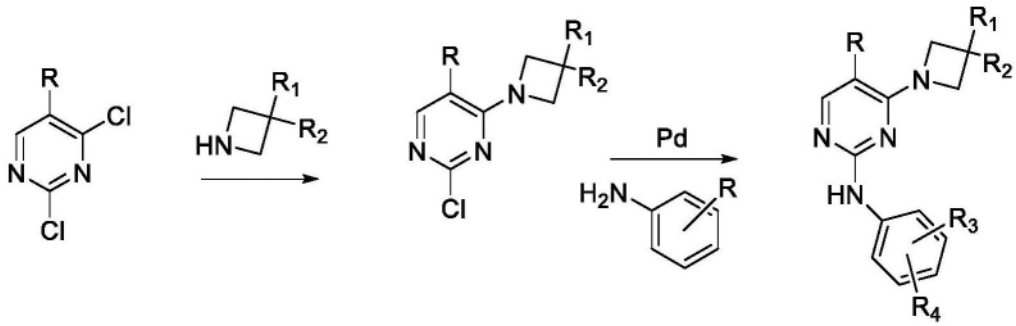
		

[0400]

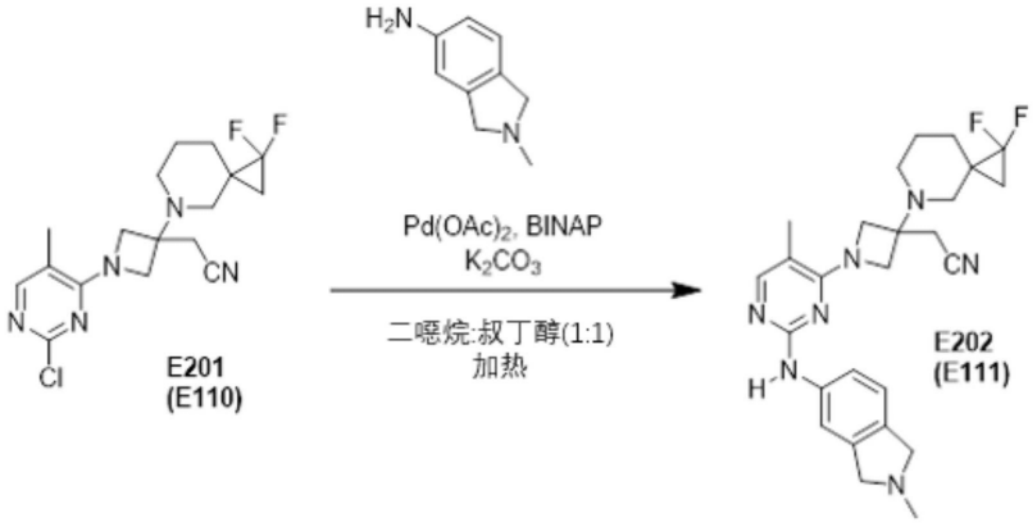


[0401] 一般方案2芳基和杂芳基化合物的制备。

[0402]



[0403] 方案8.

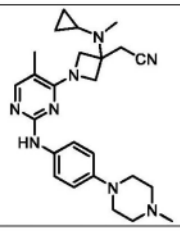
[0404] 

[0405] 2-(3-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-1-(5-甲基-2-((2-甲基异吲哚啉-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E202)的制备:向在氮气下的2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E201),58mg,0.16mmol,1.0eq)中加入2-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-胺二盐酸盐(37mg,0.17mmol,1.05eq)、乙酸钯(II)(2.2mg,0.01mmol,5mol%)、BINAP(15mg,0.02mmol,15mol%)和碳酸钾(231mg,0.63mmol,4.0eq),然后加入二噁烷和叔丁醇(1.6mL,1:1)。将反应混合物于100℃加热过夜。将反应混合物倒到饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯中。分离有机层,并用3:1的CH_2Cl_2/异丙醇(IPA)萃取水层。合并有机层经硫酸钠干燥,然后过滤并蒸发。通过柱色谱法(已烷:EtOAc,然后CH_2Cl_2:EtOH)纯化粗残余物,以33%的收率得到2-(3-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-1-(5-甲基-2-((2-甲基异吲哚啉-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E202,25mg,0.05mmol)。

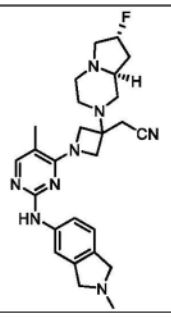
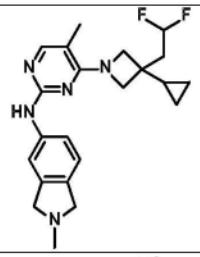
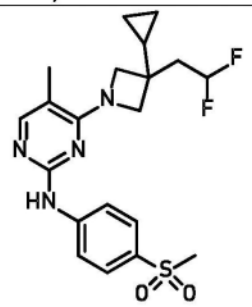
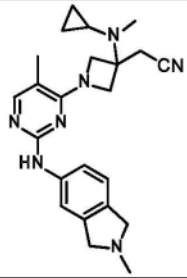
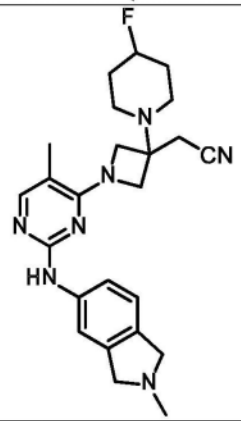
[0406] 使用上面针对方案1-3阐述的那些的程序并替换适当的起始材料,合成化合物E203-E218(表22)并可合成E219-E268(表23)。

[0407] 表22.

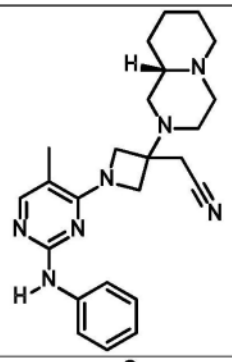
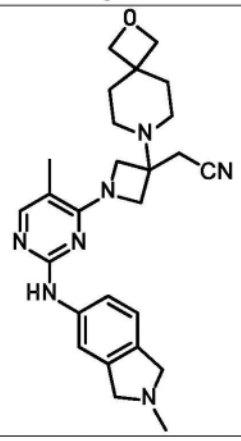
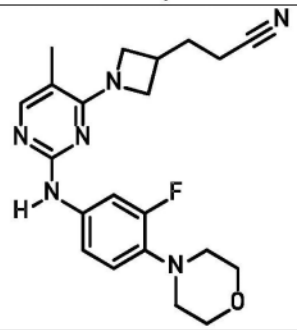
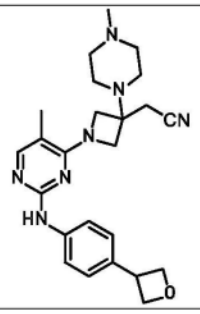
[0408]

E213		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1

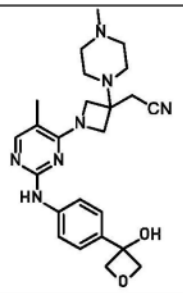
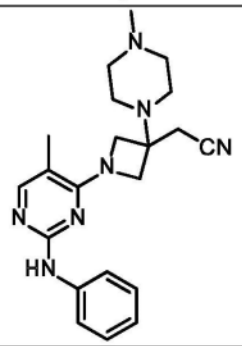
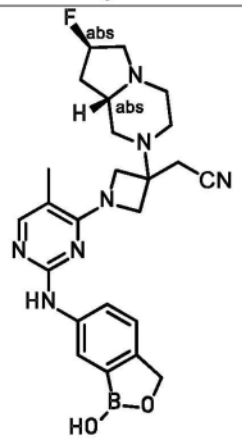
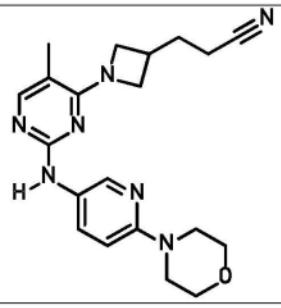
[0409]

E216		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E216-A		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E216-B		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E216-C		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E216-E		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1

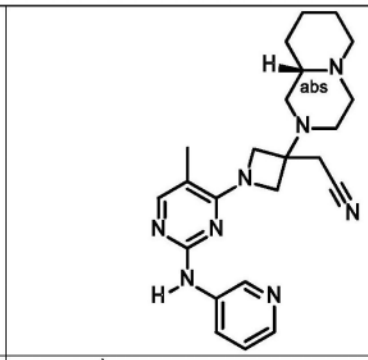
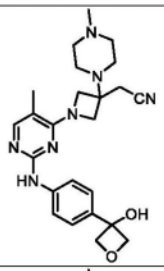
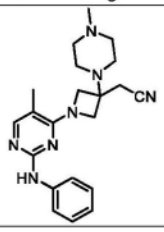
[0410]

E216-F		<10 nM TYK2 <20 nM JAK1
E216-G		<10 nM TYK2 <10 nM JAK1
E216-K		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E216-L		<20 nM TYK2 <50 nM JAK1

[0411]

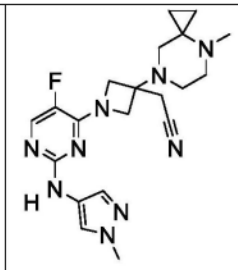
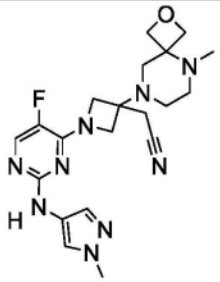
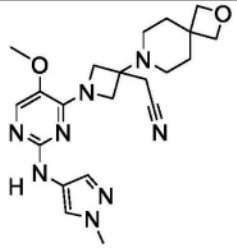
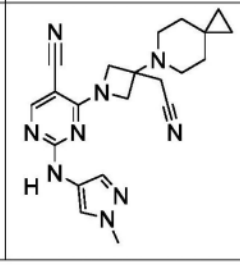
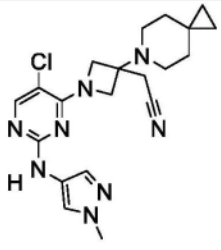
E135		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E216-N		<30 nM TYK2 <70 nM JAK1
E216-O		<30 nM TYK2 <120 nM JAK1
E216-S		<100 nM TYK2 <100 nM JAK1

[0412]

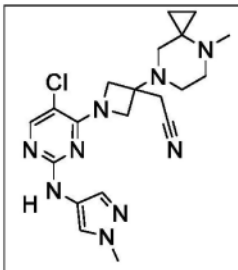
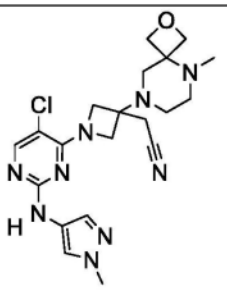
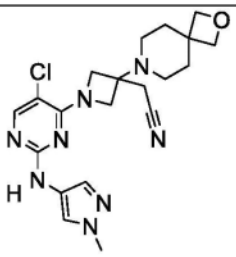
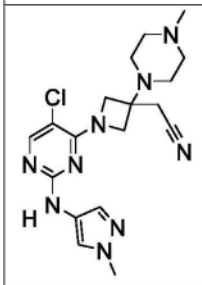
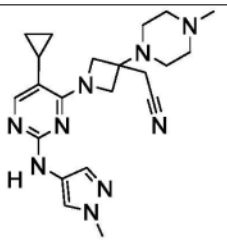
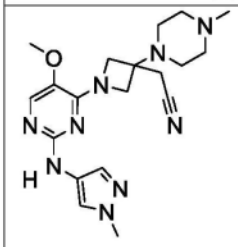
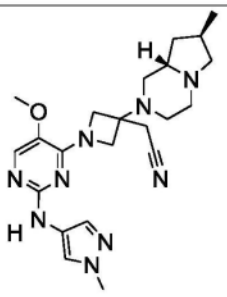
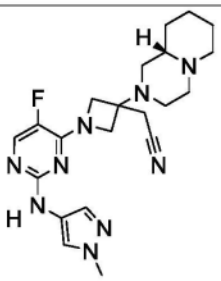
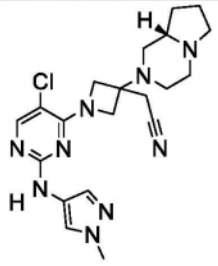
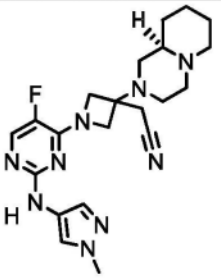
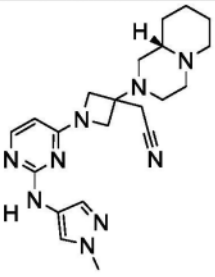
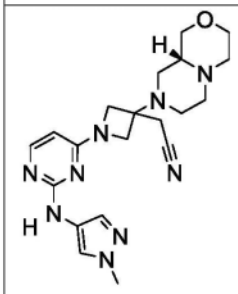
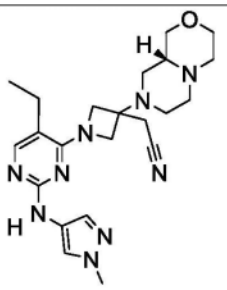
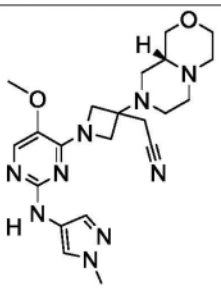
E216-T		<50 nM TYK2 <50 nM JAK1
E135		<10 nM TYK2 <50 nM JAK1
E216-V		<50 nM TYK2 <100 nM JAK1

[0413] 表23.

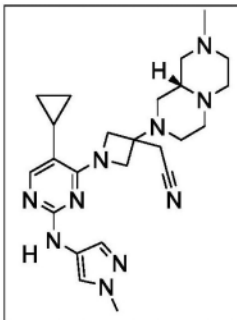
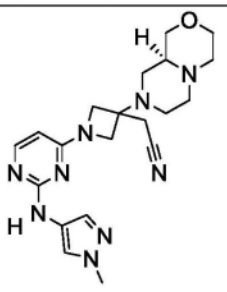
[0414]

	 E231	 E232
 E233	 E234	 E235

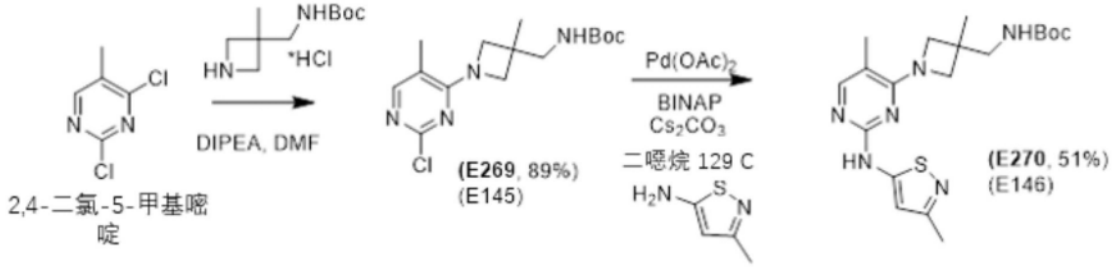
[0415]

 E236	 E237	 E238
 E239	 E240	
 E242	 E243	 E244
 E246	 E247	 E250
 E251	 E252	 E253

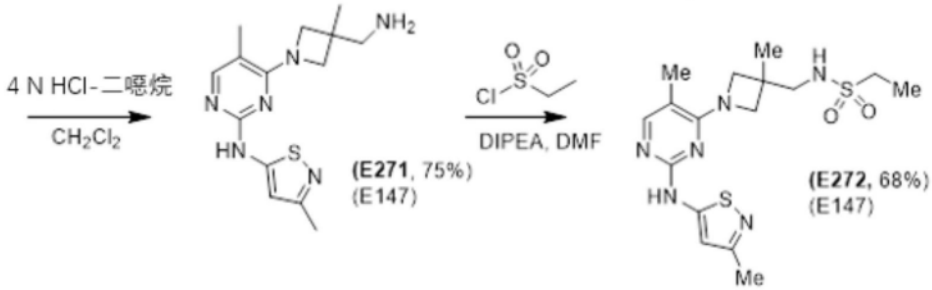
[0416]

 E254	 E255	

[0417] 方案9.



[0418]



[0419] ((1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E269)的制备。向在DMF(3.9mL)中的2,4-二氯-5-甲基嘧啶(196mg,1.2mmol)中加入((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(1.05eq)和DIPEA(2eq)并将溶液加热至50℃。2小时后冷却溶液并用EtOAc和$NaHCO_3$萃取。干燥(Na_2SO_4)有机物,过滤并蒸发。柱色谱法(0-100%EtOAc-己烷)得到纯的((1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E269,89%)。

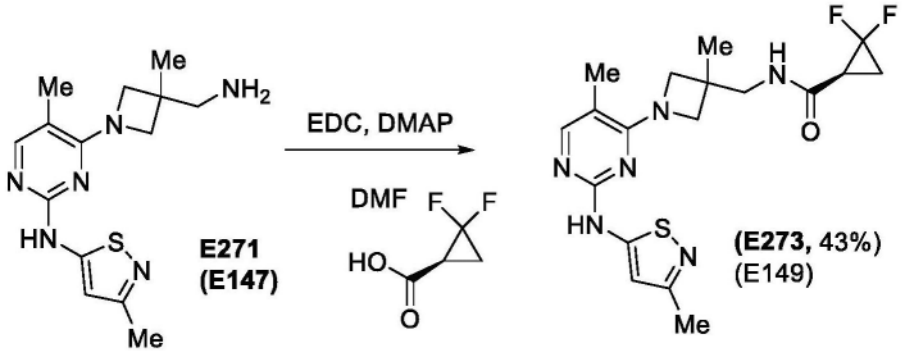
[0420] ((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E270)的制备。向压力管中在二噁烷(6.9mL)中的((1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E269,104mg,0.32mmol)中加入3-甲基异噻唑-5-胺(37.5mg,0.33mmol)、BINAP(39.8mg,0.06mmol)、Cs_2CO_3(156mg,0.48mmol)和$Pd(OAc)_2$(7.1mg,0.03mmol))并将混合物用N_2鼓泡1分钟。给压力管盖上盖并加热至129℃保持1.5-2小时,冷却,并用EtOAc和$NaHCO_3$(饱和)萃取混合物,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(0-5%MeOH-CH_2Cl_2)得到纯的((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(E270,51%)。

[0421] N-(4-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基异噻唑-5-胺(E271)的制备。向在CH_2Cl_2(0.9mL)中的((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(27067mg,0.17mmol)中加入HCl(4N,在二噁烷中,0.33mL,1.33mmol),将溶液搅拌3小时并蒸发。将化合物溶于水和2-甲基-THF中。加入$NaHCO_3$(饱和)和K_2CO_3直至pH 10(pH试纸)并用2-甲基THF萃取水相。加入NaCl并用2-甲基THF进一步萃取混合物。柱色谱法(0-90%(EtOH/10%2N NH_3-MeOH)-CH_2Cl_2)得到纯的N-(4-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基异噻唑-5-胺(E271,39mg,75%)。

[0422] N-((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)乙磺酰胺(E272)的制备。向在CH_2Cl_2(4mL)和DMF(0.2mL)中的N-(4-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基异噻唑-5-胺(E271,17mg,0.06mmol)中加入DIPEA(9.7μL,0.06mmol)并将反应冷却至0℃。加入乙磺酰氯并将反应温

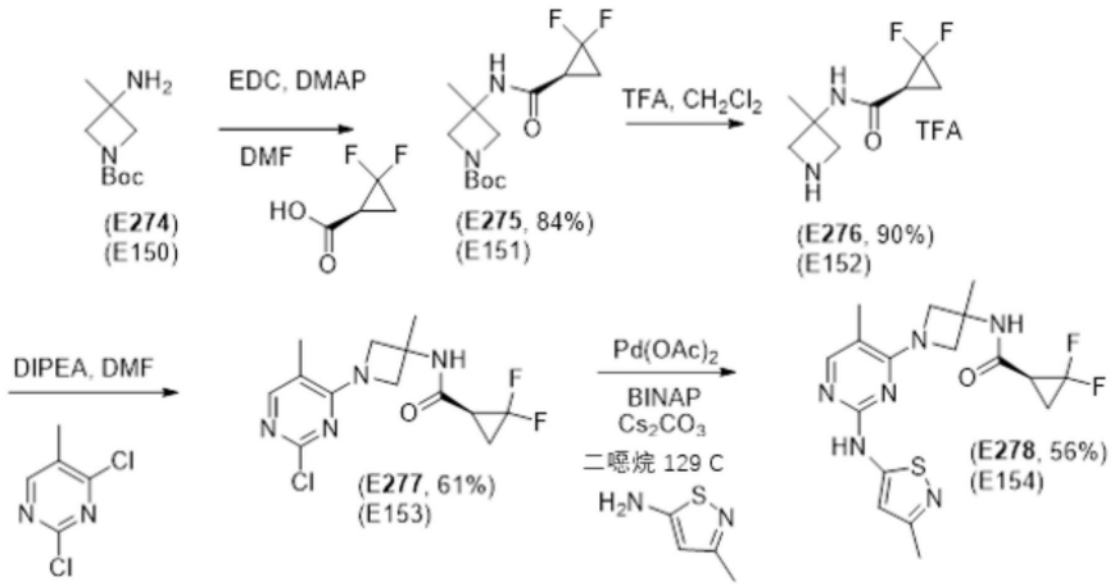
热至室温。用EtOAc萃取反应,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(0-10%MeOH-CH_2Cl_2)得到纯的N-((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)乙磺酰胺(27215.1mg,68%)。

[0423] 方案10.

[0424] 

[0425] (S)-2,2-二氟-N-((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)环丙烷-1-甲酰胺(E273)的制备。向在DMF(0.35mL)中的N-(4-(3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-3-甲基异噻唑-5-胺(E271,20.4mg,0.07mmol)中加入(S)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸(9.8mg,0.08mmol)、EDC(22mg,0.11mmol)、DMAP(1.6mg,0.01mmol)并将溶液于室温搅拌过夜。将反应混合物倒到EtOAc/$NaHCO_3$(饱和)中并用EtOAc萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(0-10%MeOH-CH_2Cl_2)得到纯的(S)-2,2-二氟-N-((3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)环丙烷-1-甲酰胺(E273,11.5mg,43%)。

[0426] 方案11.

[0427] 

[0428] (S)-3-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E275)的制备。向在DMF(7mL)中的3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E274,400mg,2.1mmol)中加入(S)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酸(313mg,2.6mmol)、EDC(659mg,3.4mmol)和DMAP(52mg,0.4mmol)并将溶液于室温搅拌过夜。将反应混合物倒到EtOAc和HCL(1N)中并用EtOAc萃取,干燥(Na_2So_4)并过滤。柱色谱法(0-50%EtoAc-己烷)得到纯的(S)-3-(2,2-二氟

环丙烷-1-甲酰氨基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E275,519mg,84%)。

[0429] (S)-2,2-二氟-N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺三氟乙酸盐(E276)的制备。向在CH_2Cl_2(13mL)中的(S)-3-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰氨基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E275,519mg,1.79mmol)中加入TFA(2mL)并将溶液搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物与甲苯共沸,得到(S)-2,2-二氟-N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺三氟乙酸盐(E276,492mg,90%)。

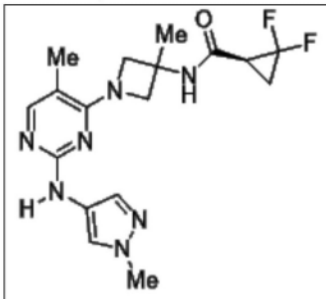
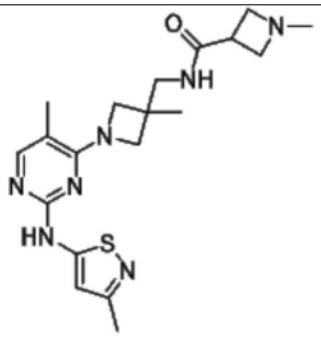
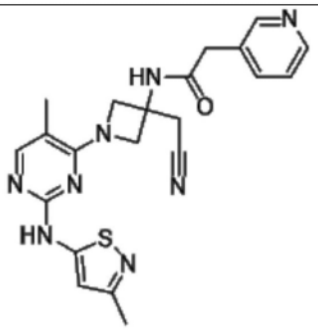
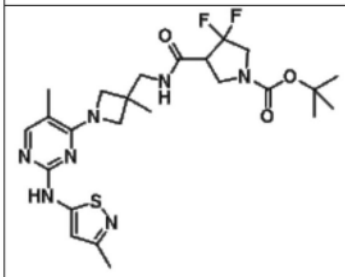
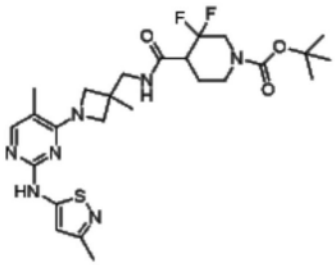
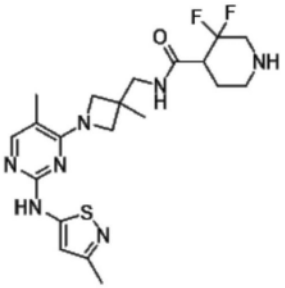
[0430] N-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(E277)的制备。向在DMF(5.2mL)中的(S)-2,2-二氟-N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺三氟乙酸盐(E276,492mg,1.6mmol)中加入DIPEA(0.57mL,3.2mmol)和2,4-二氯-5-甲基嘧啶(264mg,1.6mmol)并将溶液加热至30℃过夜。冷却反应混合物并倒到EtOAc和$NaHCO_3$(饱和)中并用EtOAc萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。自动柱(0-80%EtOAc-己烷)给出纯的N-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(E277,315mg,61%)

[0431] 2,2-二氟-N-(3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(E278)的制备。向压力管中在二噁烷(4.9mL)中的2,2-二氟-N-(3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(E277,73mg,0.23mmol)中加入3-甲基异噻唑-5-胺(27.4mg,0.24mmol)、BINAP(28.4mg,0.05mmol)、Cs_2CO_3(111mg,0.34mmol)和$Pd(OAc)_2$(5.1mg,0.02mmol))并将混合物用N_2鼓泡1分钟。给压力管盖上盖并加热至129℃保持1.5-2小时,冷却,并用EtOAc和$NaHCO_3$(饱和)萃取混合物,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(0-5%MeOH-CH_2Cl_2)得到纯的2,2-二氟-N-(3-甲基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)环丙烷-1-甲酰胺(E278,50mg,56%)。

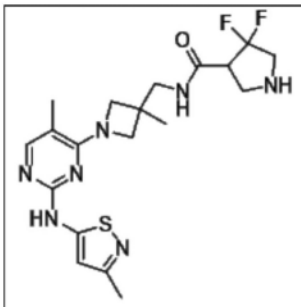
[0432] 使用上述方案S1-S4,并进行合适的修改,合成以下化合物。

[0433] 表24.

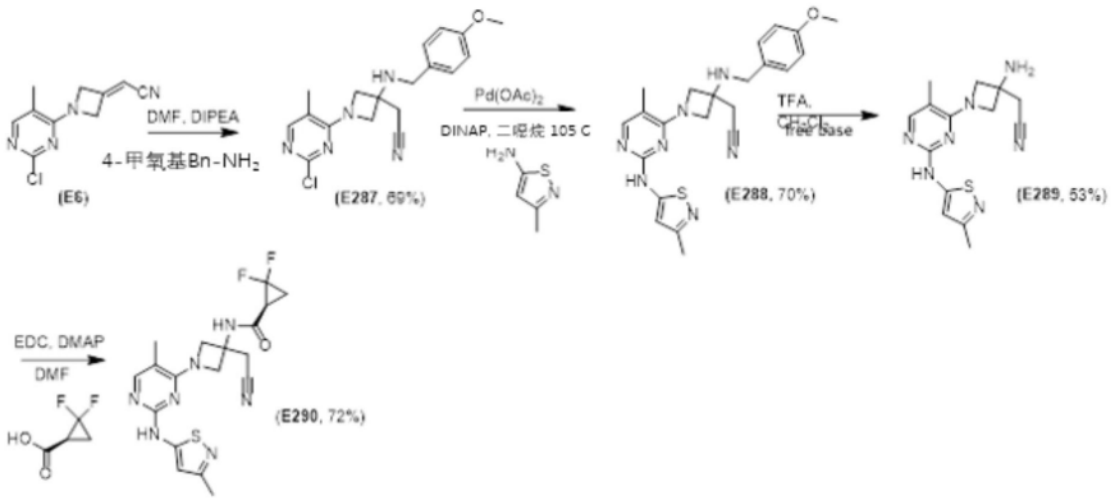
[0434]

 <10 nM TYK2 <5 nM JAK1 E279	 <400 nM TYK2 <400 nM JAK1 E280	 <50 nM TYK2 <100 nM JAK1 E281
 <100 nM TYK2 <100 nM JAK1 E283	 <200 nM TYK2 <100 nM JAK1 E284	 <150 nM TYK2 <100 nM JAK1 E285

[0435]

 <50 nM TYK2 <50 nM JAK1 E286		

[0436] 方案12.

[0437] 

[0438] 2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-((4-甲氧基苄基)氨基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E287)的制备。向在DMF(3.7mL)中的2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-亚基)乙腈(E6,250mg,1.1mmol)中加入4-甲氧基苄胺(163μL,1.25mmol)和DIPEA(177μL,1.0mmol)并将溶液于室温搅拌过夜。分两份加入另外的4-甲氧基苄胺(146μL,1.1mmol)和DIPEA(78μL,0.46mmol)并继续搅拌30小时。用EtOAc和$NaHCO_3$(饱和)萃取反应,然后用NaCl(饱和)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(Teledyne,12g gold小柱,0-5%MeOH-CH_2Cl_2)得到纯的2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-((4-甲氧基苄基)氨基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E287,69%)

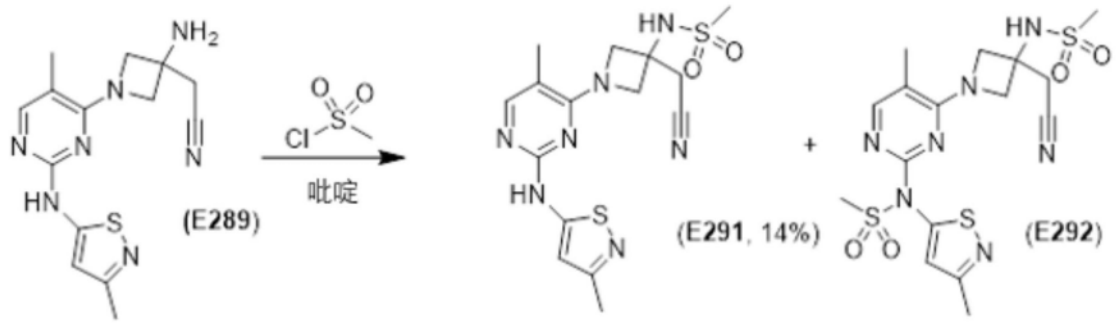
[0439] 2-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E288)的制备。向压力管中的2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-((4-甲氧基苄基)氨基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E287,279mg,0.78)、3-甲基异噻唑-5-胺(120mg,1.1mmol)、Cs_2CO_3(381mg,1.17mmol)、BINAP(97mg,0.16mmol)和$Pd(OAc)_2$(17.5mg,0.08mmol)中加入1,4-二噁烷(10.4mL)并将密封管加热至105℃保持4小时。冷却反应并用EtOAc和水萃取。然后用NaCl(饱和)萃取有机物,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(Teledyne,12g Gold小柱,0-8%MeOH-CH_2Cl_2)得到纯的2-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E288,239mg,70%)。

[0440] 2-(3-氨基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备。(E289)。向在CH_2Cl_2(3.4mL)中的2-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E288,239mg,0.56mmol)中加入TFA(2.7mL)并将溶液加热至50℃过夜。蒸发溶剂并与甲苯共沸。残余物用2-甲基THF和NaHCO3(饱和)萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(Teledyne,4g小柱,0-20%MeOH-CH_2Cl_2)得到纯的2-(3-氨基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈。(E289,92mg,53%)。

[0441] (S)-N-(3-(氰基甲基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(E290)的制备。向在DMF(0.35mL)中的2-(3-氨基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E289,26mg,0.08mmol)中加入EDC*HCl(26mg,0.13mmol)、DMAP(2mg,0.016mmol)和(S)-2,2-二氟

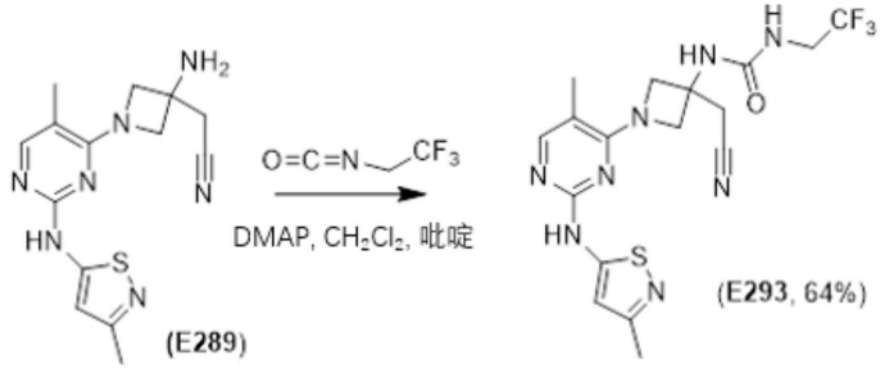
环丙烷-1-甲酸(12mg,0.099mmol)并将溶液于室温搅拌过夜。用$NaHCO_3$(饱和)和EtOAc萃取反应混合物,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(Teledyne,4g小柱,0-10%MeOH-CH_2Cl_2)得到纯的(S)-N-(3-(氰基甲基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(E290,25.1mg,72%)。

[0442] 方案13.

[0443] 

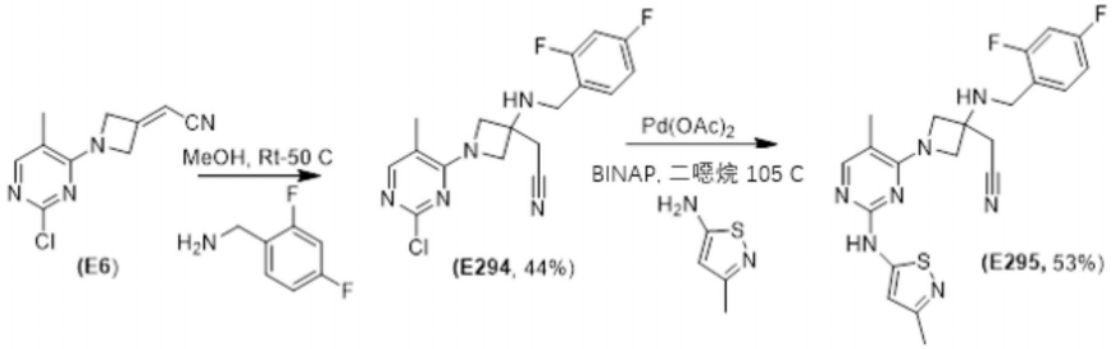
[0444] N-(3-(氰基甲基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲磺酰胺(E291)的制备。向在吡啶(0.5mL)中的2-(3-氨基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E289,27mg,0.08mmol)中加入甲磺酰氯(7.1μμL,0.092mmol)并于室温搅拌溶液。加入另外的甲磺酰氯(6.5μL)并于室温搅拌反应混合物。用EtOAc和$NaHCO_3$(饱和)萃取反应,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(Teledyne,4g gold小柱,0-10%MeOH-CH_2Cl_2)得到纯的N-(3-(氰基甲基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲磺酰胺(E291,4.6mg,14%)和副产物E292。

[0445] 方案14.

[0446] 

[0447] 1-(3-(氰基甲基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲(E293)的制备。向在CH_2Cl_2(0.3mL)和吡啶(0.2mL)中的2-(3-氨基-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E289,25mg,0.08mmol)中加入DMAP(1-2mg,0.006mmol)和1,1,1-三氟-2-异氰酸乙酯(11.9mg,0.095mmol)并于室温搅拌反应。2.5小时后加入另外的1,1,1-三氟-2-异氰酸乙酯(30.6mg,分批)并于室温搅拌溶液。用EtOAc和$NaHCO_3$(饱和)萃取反应,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(Teledyne,4g,0-10%MeOH-CH_2Cl_2)得到1-(3-(氰基甲基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲(E293,22.4mg,64%)。

[0448] 方案15.

[0449] 

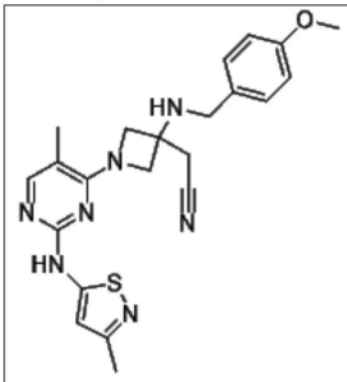
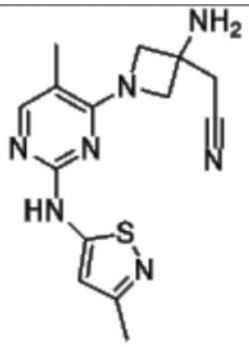
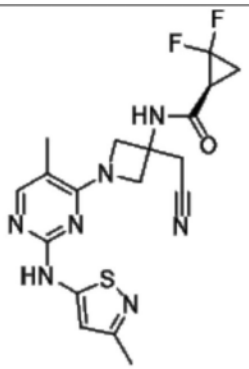
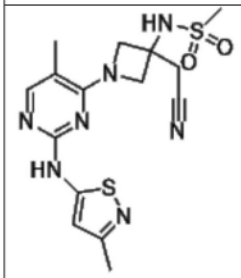
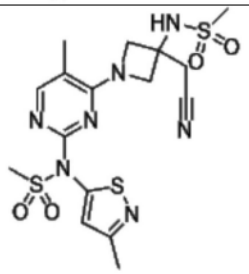
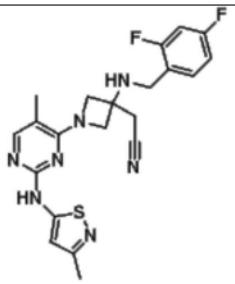
[0450] 2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-((2,4-二氟苄基)氨基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E294)的制备。向在MeOH(1.8mL)和DMF(0.5mL)中的2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-亚基)乙腈(E6,131mg,0.59mmol)中加入(2,4-二氟苯基)甲胺(180mg,1.25mmol)和DIPEA(113μL,0.65mmol)并将溶液于50℃搅拌过夜。将反应冷却至室温并用EtOAc和$NaHCO_3$(饱和)萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(Teledyne,12g gold小柱,0-5%MeOH-CH_2Cl_2)得到2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-((2,4-二氟苄基)氨基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E294,94.3mg,44%)

[0451] 2-(3-((2,4-二氟苄基)氨基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E295)的制备。向压力管中的2-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-((2,4-二氟苄基)氨基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E294,68mg,0.19mm01)、3-甲基异噻唑-5-胺(32mg,0.28mmol)、Cs_2CO_3(91mg,0.28mmol)、BINAP(23mg,0.04mmol)和$Pd(OAc)_2$(4.2mg,0.02mmil)中加入1,4-二噁烷(2.5mL)并将溶液用N_2鼓泡(1分钟),然后密封并加热至15℃保持4小时。冷却反应并用EtOAc和水萃取。然后用NaCl(,饱和)萃取有机物,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。柱色谱法(Teledyne,12gGold小柱,0-100%EtOAc-已烷)得到纯的2-(3-((2,4-二氟苄基)氨基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基异噻唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(E295,44mg,53%)。

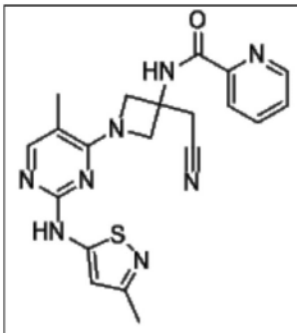
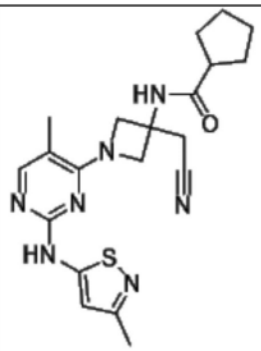
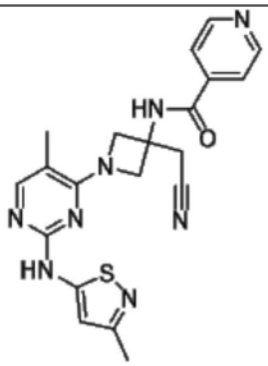
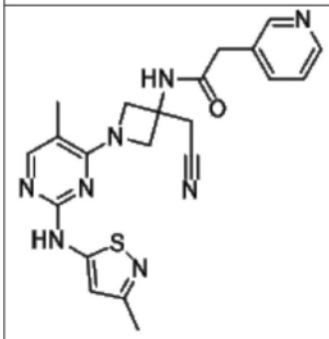
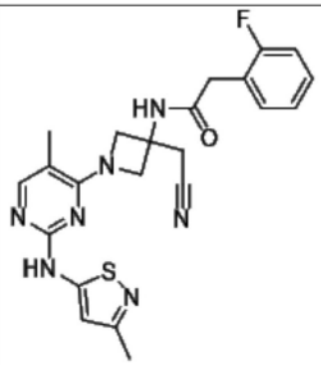
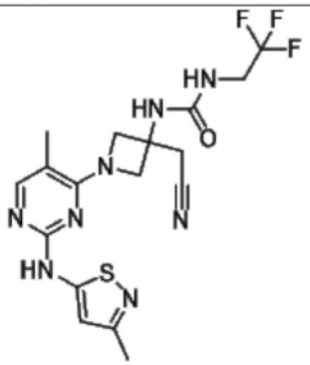
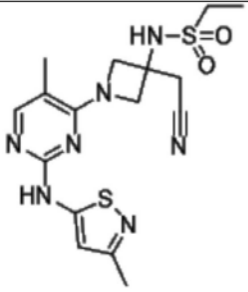
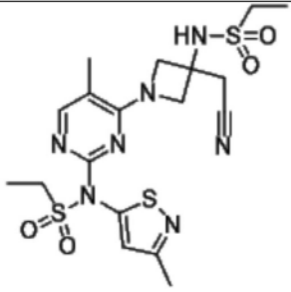
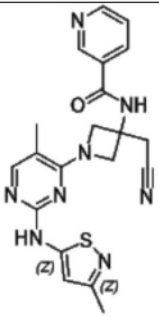
[0452] 使用上述方案中概述的技术,并进行合适的修改,制备或可制备表25和表26的化合物。

[0453] 表25.

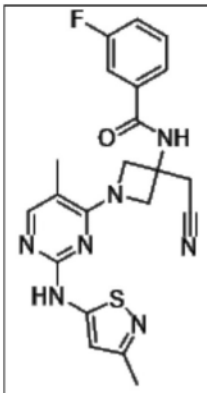
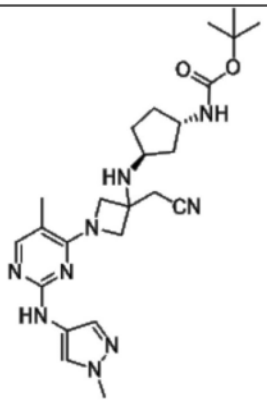
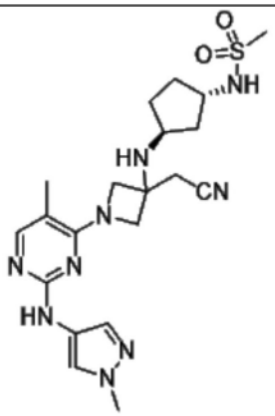
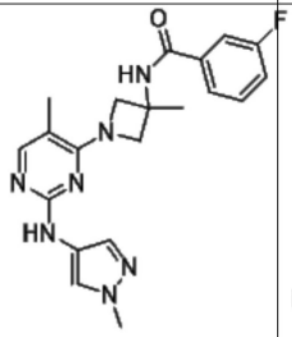
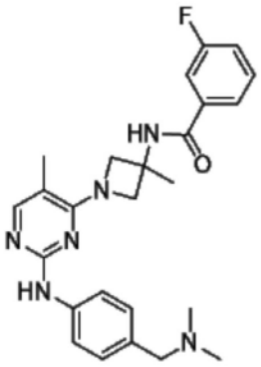
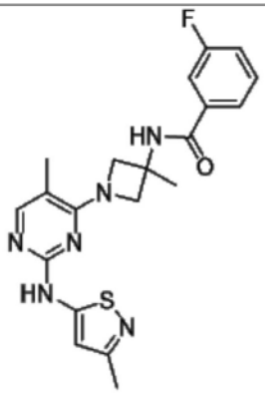
[0454]

 <50 nM TYK2 <50 nM JAK1 **E288**	 <100 nM TYK2 <150 nM JAK1 **E289**	 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1 **E290**
 <10 nM TYK2 <20 nM JAK1 **E291**	 <1000 nM TYK2 <5000 nM JAK1 **E292**	 <10 nM TYK2 <20 nM JAK1 **E295**

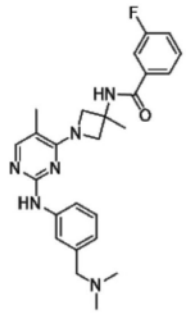
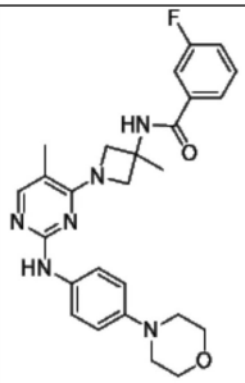
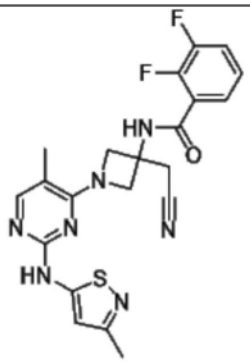
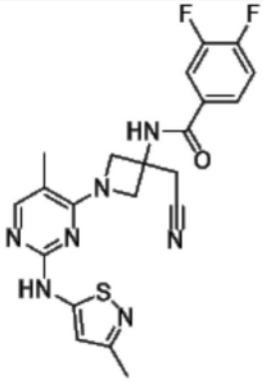
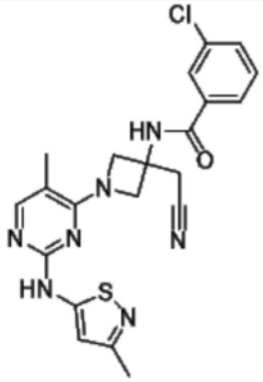
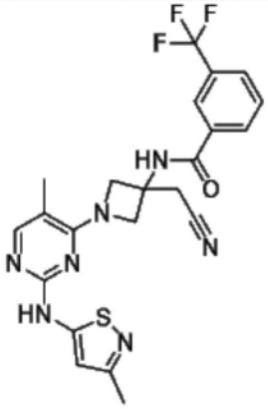
[0455]

 <20 nM TYK2 <20 nM JAK1 **E296**	 <20 nM TYK2 <50 nM JAK1 **E297**	 <50 nM TYK2 <50 nM JAK1 **E298**
 <50 nM TYK2 <100 nM JAK1 **E299**	 <20 nM TYK2 <20 nM JAK1 **E300**	 <20 nM TYK2 <20 nM JAK1 **E293**
 <20 nM TYK2 <50 nM JAK1 **E301**	 <1000 nM TYK2 <5000 nM JAK1 **E302**	 <30 nM TYK2 <20 nM JAK1 **E303**

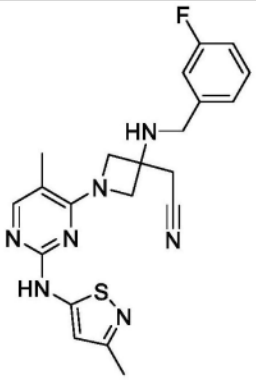
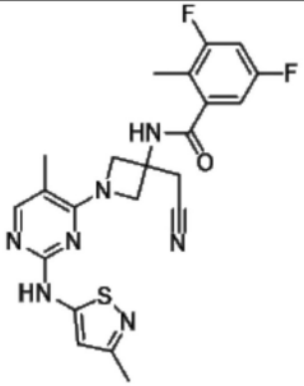
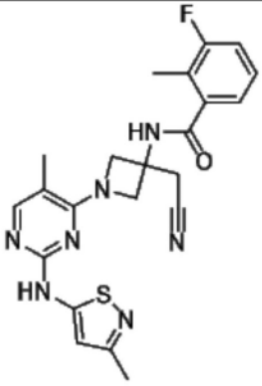
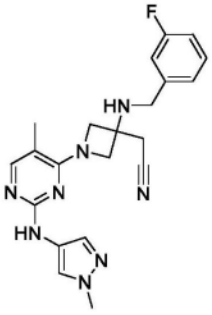
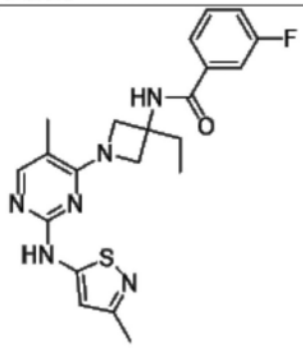
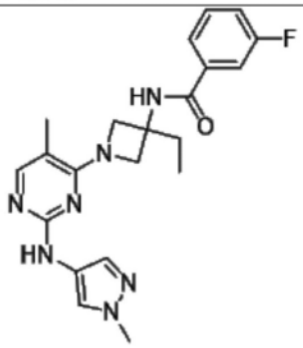
[0456]

 <10 nM TYK2 <10 nM JAK1 **E304**	 >2000 nM TYK2 >1500 nM JAK1 **E305**	 <60 nM TYK2 < 120 nM JAK1 **E306**
 < 100 nM TYK2 < 20 nM JAK1 **E307**	 < 50 nM TYK2 < 100 nM JAK1 **E308**	 < 20 nM TYK2 < 10 nM JAK1 **E309**

[0457]

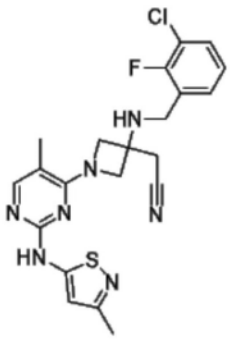
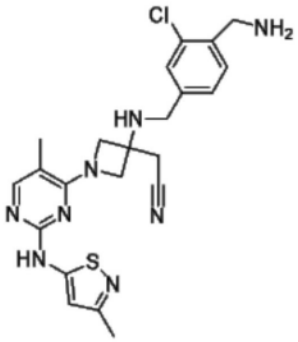
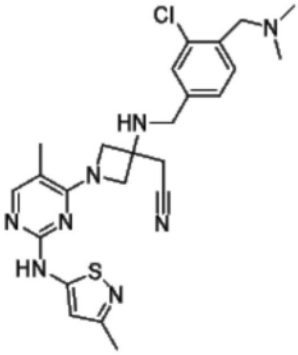
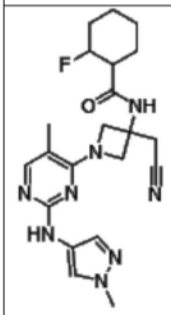
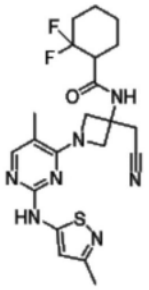
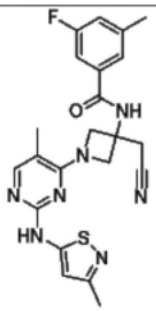
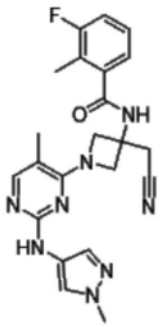
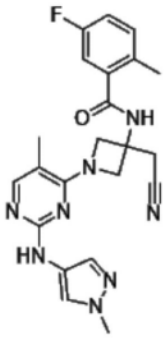
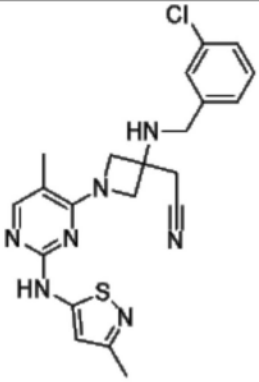
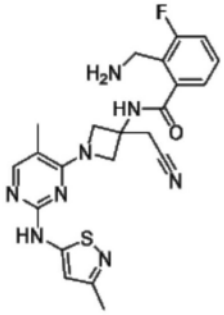
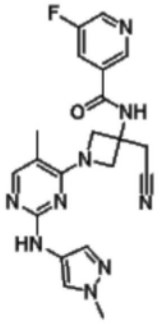
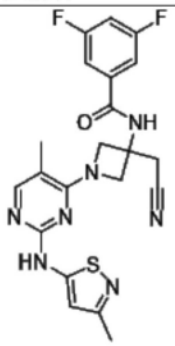
 < 50 nM TYK2 < 20 nM JAK1 **E310**	 < 50 nM TYK2 < 50 nM JAK1 **E311**	 < 10 nM TYK2 < 10 nM JAK1 **E312**
 < 50 nM TYK2 < 20 nM JAK1 **E313**	 < 10 nM TYK2 < 10 nM JAK1 **E314**	 < 20 nM TYK2 < 10 nM JAK1 **E315**

[0458]

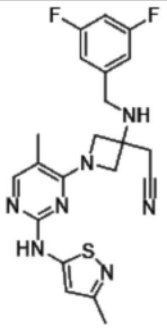
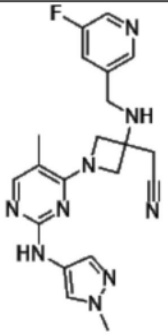
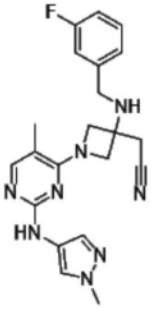
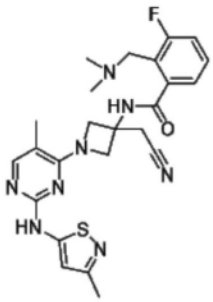
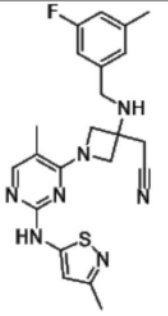
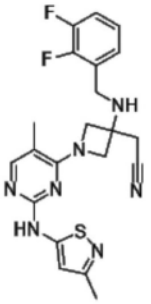
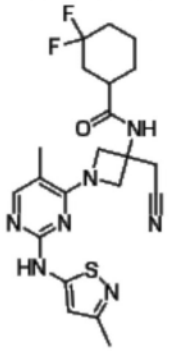
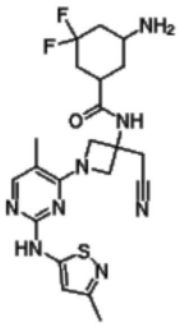
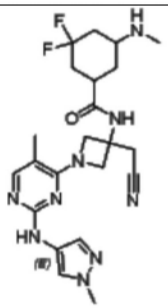
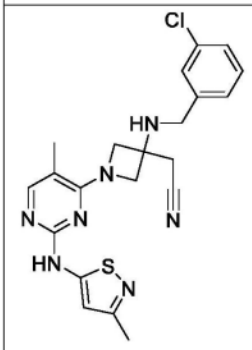
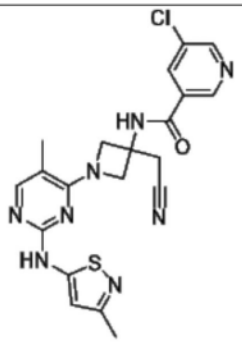
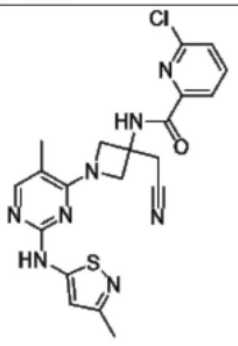
 < 10 nM TYK2 < 10 nM JAK1 **E316**	 < 20 nM TYK2 < 30 nM JAK1 **E317**	 < 30 nM TYK2 < 50 nM JAK1 **E318**
 < 30 nM TYK2 < 20 nM JAK1 **E318A**	 < 10 nM TYK2 < 10 nM JAK1 **E318B**	 < 50 nM TYK2 < 10 nM JAK1 **E318C**

[0459] 表26.

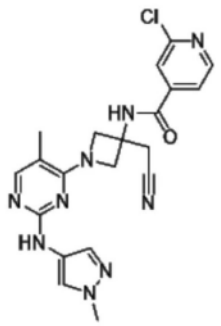
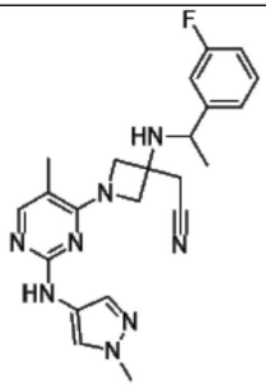
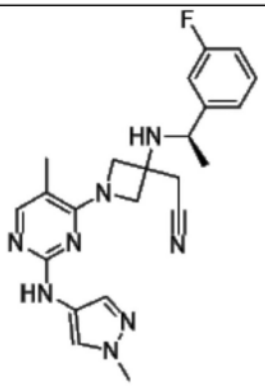
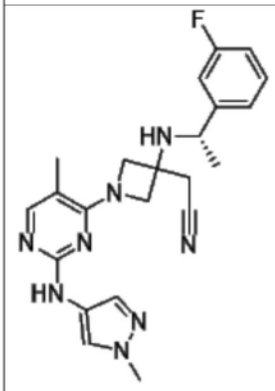
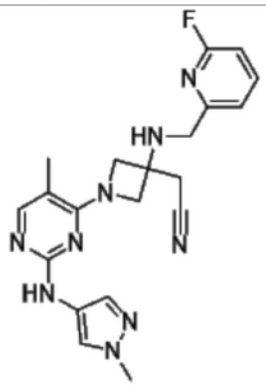
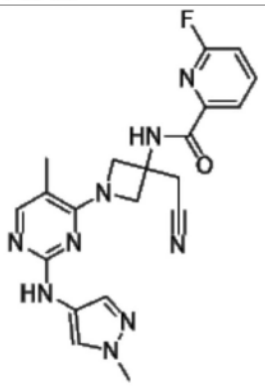
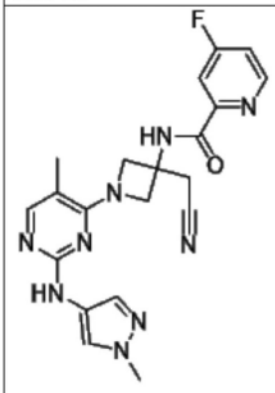
[0460]

 **E319**	 **E320**	 **E321**
 **E322**	 **E323**	 **E324**
 **E325**	 **E326**	 **E327**
 **E328**	 **E329**	 **E330**

[0461]

 E331	 E332	 E333
 E334	 E335	 E336
 E337	 E338	 E339
 E340	 E341	 E342

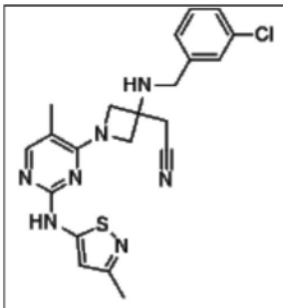
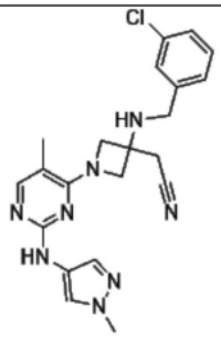
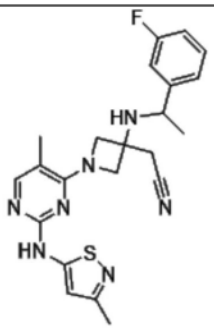
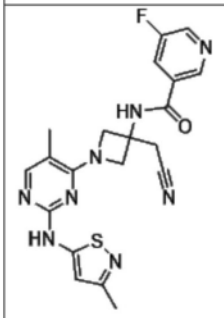
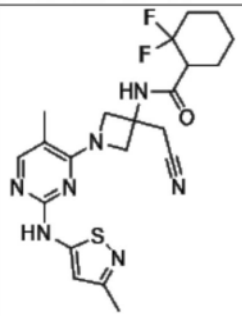
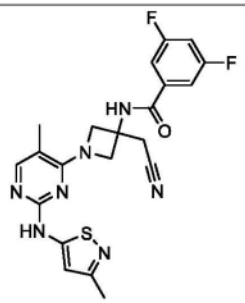
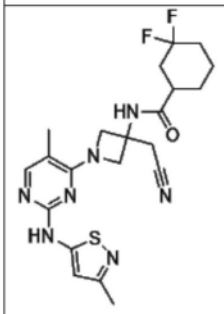
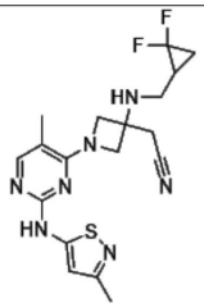
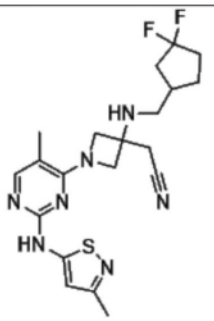
[0462]

 E343	 E344	 E345
 E346	 E347	 E348
 E349		

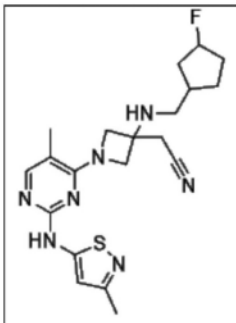
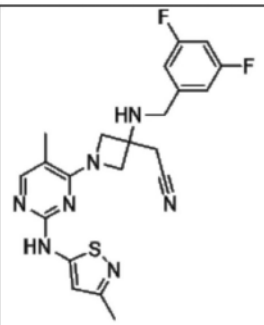
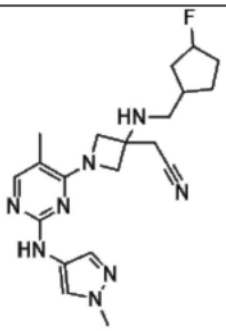
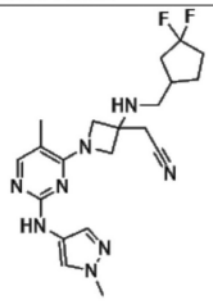
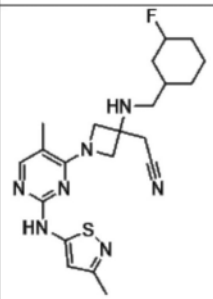
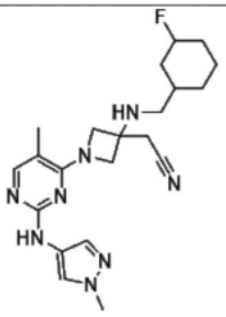
[0463] 根据本文描述的程序制备的另外的化合物包括表27的化合物或其药学上可接受的盐。

[0464] 表27.

[0465]

 **E350** <10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 **E351** <50 nM TYK2 <20 nM JAK1	 **E352** <50 nM TYK2 <100 nM JAK1
 **E353** <50 nM TYK2 <20 nM JAK1	 **E354** <50 nM TYK2 <50 nM JAK1	 **E355** <10 nM TYK2 <10 nM JAK1
 **E356** <10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 **E357** <10 nM TYK2 <20 nM JAK1	 **E358** <10 nM TYK2 <10 nM JAK1

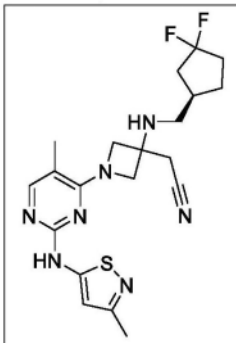
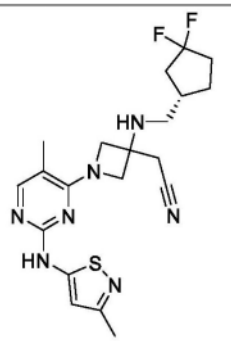
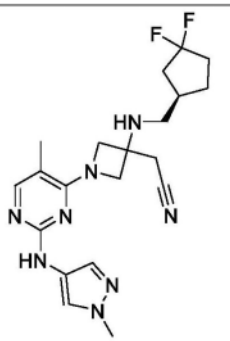
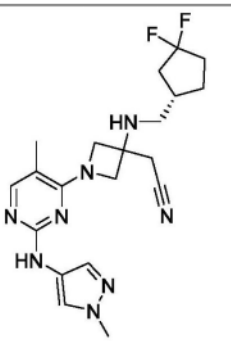
[0466]

 **E359** <10 nM TYK2 <10 nM JAK1	 **E360**	 **E361**
 **E362**	 **E363**	 **E364**

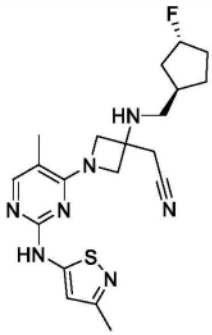
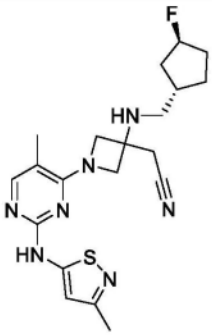
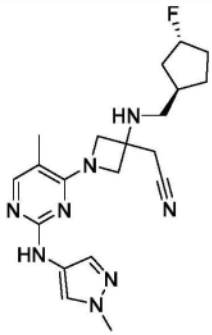
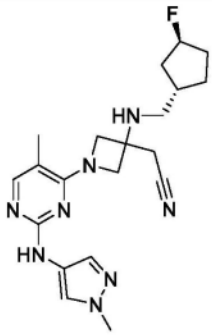
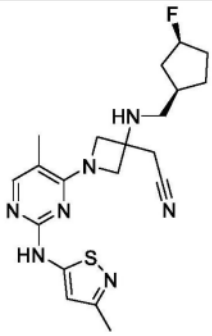
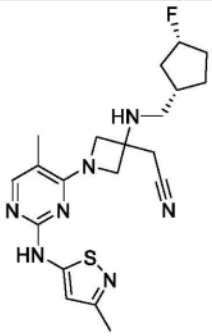
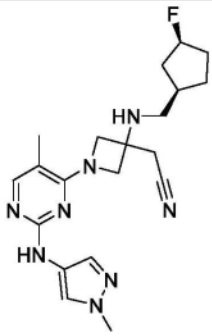
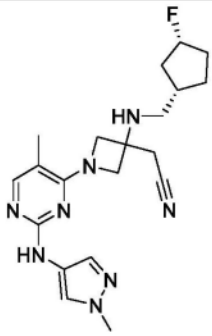
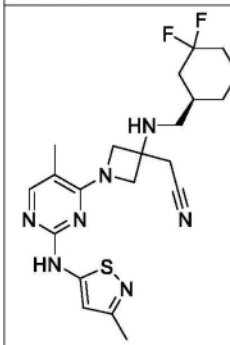
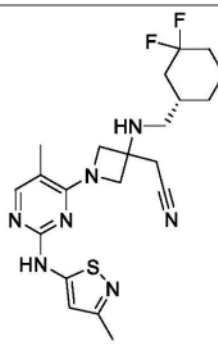
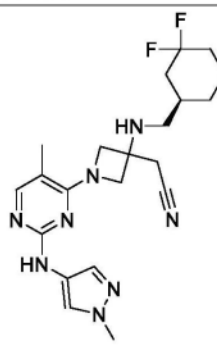
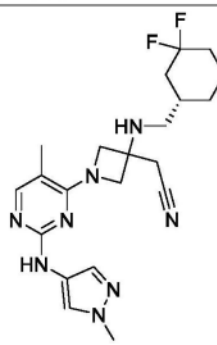
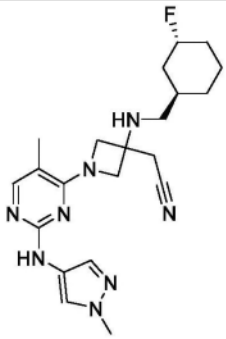
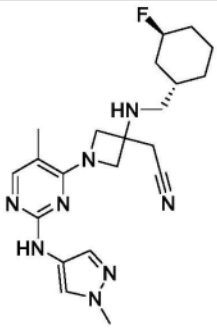
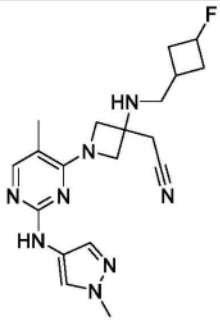
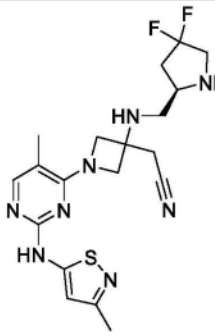
[0467] 可以根据本文描述的程序制备的另外的化合物包括表28的化合物或其药学上可接受的盐。

[0468] 表28.

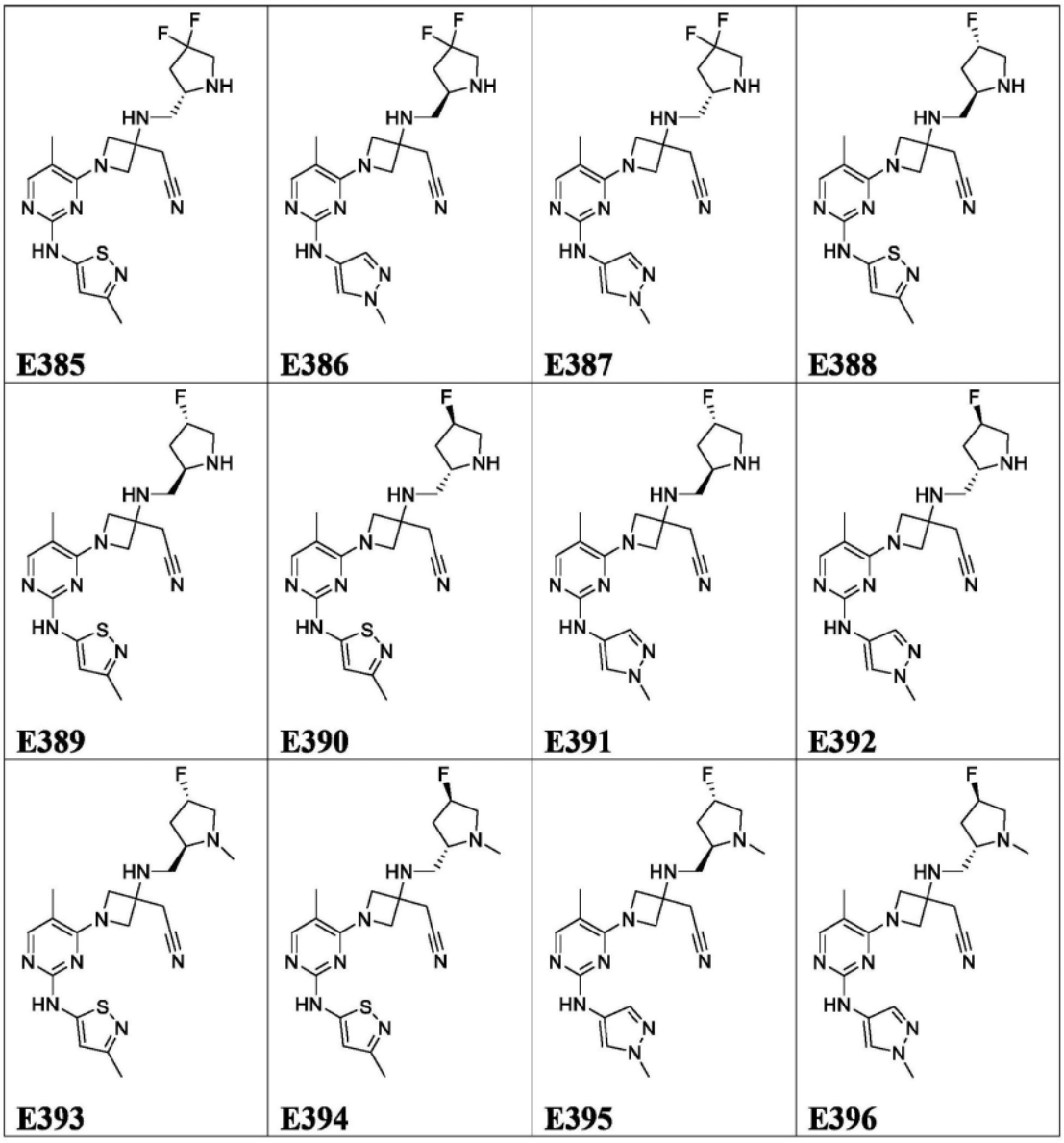
[0469]

 **E365**	 **E366**	 **E367**	 **E368**

[0470]

 E369	 E370	 E371	 E372
 E373	 E374	 E375	 E376
 E377	 E378	 E379	 E380
 E381	 E382	 E383	 E384

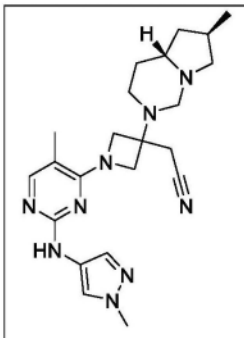
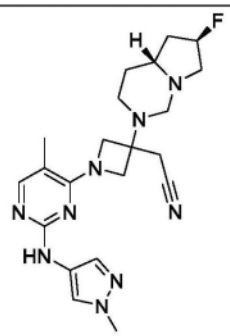
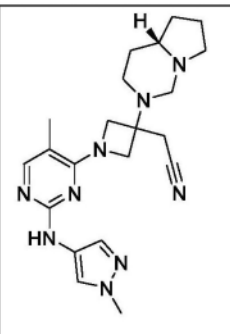
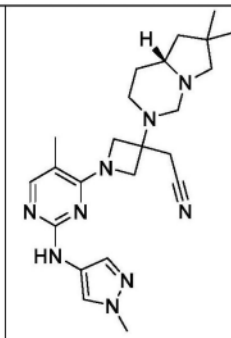
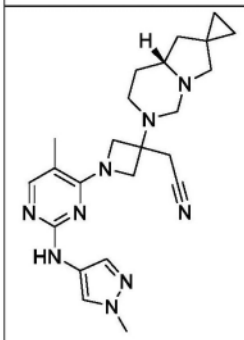
[0471]



[0472] 可以根据本文描述的程序制备的另外的化合物包括表29的化合物或其药学上可接受的盐。

[0473] 表29.

[0474]

 E397	 E398	 E399	 E400
 E401			

[0475] 异构体

[0476] 本文描述的化合物可以以一种或多种特定的几何形式、光学形式、对映异构形式、非对映异构形式、差向异构形式、阻转异构(atropic)形式、立体异构体形式、互变异构形式、构象异构(conformational)形式或端基异构(anomeric)形式存在,包括但不限于,顺式-和反式-形式;E-和Z-形式;c-、t-和r-形式;内(endo-)和外(exo-)形式;R-、S-和内消旋-形式;D-和L-形式;d-和l-形式;(+)和(-)形式;酮-、烯醇-和烯醇盐-形式;顺(syn)-和反-(anti-)形式;顺错-(synclinal-)和反错-(anticlinal)形式;α-和β-形式;轴(axial)和平展(equatorial)形式;船式-、椅式-、扭式-、信封式-和半椅式;及它们的组合,下文统称为“异构体”(或“异构体形式”)。

[0477] 在一个实施方案中,本文描述的化合物可以是本文描述的立体异构体的对映异构富集异构体。例如,所述化合物可以具有至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的对映体过量。当在本文中使用时,对映异构体是指分子结构彼此具有镜像关系的一对化学化合物中的任一个。

[0478] 在一个实施方案中,本文公开的化合物的制剂富含具有与选定立体中心对应的选定立体化学(例如,R或S)的化合物异构体。例如,所述化合物具有对应于具有至少约60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的选定立体中心的选定立体化学的化合物的纯度。

[0479] 在一个实施方案中,本文描述的组合物包括富含在选定立体中心处具有选定立体化学(例如,R或S)的一种或多种结构的本文公开的化合物的制剂。示例性的R/S构型可以是本文描述的实例中提供的那些。

[0480] 如本文所用,“富集制剂”对于在主题化合物内的一种、两种、三种或更多种选定立

体中心的选定立体构型是富集的。示例性的选定立体中心及其示例性立体构型可选自本文,例如在本文描述的实例中提供的那些。富集指的是制剂中例如至少60%的化合物分子具有选定立体中心的选定立体化学。在一个实施方案中,其为至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。富集是指主题分子的水平,并且除非另外指明,否则不表示过程限制。

[0481] 化合物可以通过立体选择性合成或通过拆分以外消旋形式或作为单独的对映异构体或非对映异构体制备。例如,可以通过标准技术将化合物拆分成它们的组分对映异构体或非对映异构体,如通过与光学活性碱形成盐来形成立体异构体对,然后进行分级结晶和游离酸的再生。还可以通过形成立体异构酯或酰胺、然后进行色谱分离并除去手性助剂来拆分化合物。或者,可以使用手性色谱柱拆分化合物。对映异构体也可以使用脂肪酶从相应酯的外消旋物的动力学拆分中获得。

[0482] 除下文针对互变异构形式讨论的之外,特别从本文所用的术语"异构体"中排除的是结构(或构成)异构体(即,原子间的连接不同而不仅仅是原子在空间中的位置不同的异构体)。例如,提及甲氧基基团-OCH_3不应被解释为提及其结构异构体羟甲基基团-CH_2OH。类似地,提及邻氯苯基不应被解释为提及其结构异构体间氯苯基。然而,提及一类结构可以包括属于该类的结构异构形式(例如,C_3-烷基或丙基包括正丙基和异丙基;C_4-烷基或丁基包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;甲氧基苯基包括邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基和对甲氧基苯基)。

[0483] 上述排除不涉及互变异构形式,例如,酮形式、烯醇形式和烯醇盐形式,如在例如以下互变异构对中:酮/烯醇、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟基偶氮和硝基/酸式硝基。

[0484] 注意,术语"异构体"中特别包括的是具有一个或多个同位素取代的化合物。例如,H可以是任何同位素形式,包括^{1}H、^{2}H(D)和^{3}H(T);C可以是任何同位素形式,包括^{12}C、^{13}C和^{14}C;O可以是任何同位素形式,包括^{16}O和^{18}O;等等。

[0485] 因此,本文描述的化合物还包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子被替换为具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于自然界中主要发现的原子质量或质量数的原子。适合包含在本文描述的化合物中的同位素的实例包括但不限于^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{36}Cl、^{18}F、^{123}I、^{125}I、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P和^{35}S。在一些实施方案中,同位素标记的化合物可用于药物或底物组织分布研究中。在另一个实施方案中,用较重的同位素如氘取代提供了更大的代谢稳定性(例如,增加的体内半衰期或减少的剂量需求)。在还另一个实施方案中,用正电子发射同位素如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究中以检查底物受体占用。同位素标记的化合物通过任何合适的方法或通过使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的非标记试剂的过程来制备。

[0486] 在一些实施方案中,本文描述的化合物通过其他手段来标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0487] 盐

[0488] 本文描述的化合物可呈盐的形式,例如药学上可接受的盐。术语"药学上可接受的盐"包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,具体取决于本文描述的化合物上存在的特定取代基。通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物,可以再生出化合

物的中性形式。化合物的母体形式在某些物理性质方面与各种盐形式不同,如在极性溶剂中的溶解度方面,但就本公开的目的而言,盐与化合物的母体形式在其他方面等同。药学上可接受的盐的实例在Berge等人,1977,“Pharmaceutically Acceptable Salts.”J.Pharm.Sci.第66卷,第1-19页中有讨论。在一个实施方案中,化合物以单盐形式存在。在实施方案中,化合物以二盐形式存在。

[0489] 例如,如果化合物是阴离子的,或者具有可以是阴离子的官能团(例如,-COOH可以是-COO^-),则可以与合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子如Na^+和K^+,碱土阳离子如$Ca2^+$和Mg^{2+},以及其他阳离子。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即,NH_4^+)和取代的铵离子(例如,$NH_3R_1^+$、$NH_2R_2^+$、NHR_3^+、NR_4^+)。一些合适的取代的铵离子的实例为衍生自以下的那些:乙胺、二乙胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇以及二元氨基酸如赖氨酸和精氨酸。

[0490] 如果化合物是阳离子的,或者具有可以是阳离子的官能团(例如,-NH_2可以是-NH_3^+),则可以与合适的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些:硼酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[0491] 合适的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸和戊酸。合适的聚合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合酸的那些:单宁酸、羧甲基纤维素。

[0492] 除非另有说明,否则提及特定化合物也包括其盐形式。

[0493] 化学保护形式

[0494] 以化学保护形式制备、纯化和/或处理活性化合物可能是方便或期望的。术语“化学保护形式”在本文中以常规化学意义使用,并且涉及其中一个或多个反应性官能团被保护以免于在特定条件(例如,pH、温度、辐射、溶剂等)下发生不期望的化学反应的化合物。在实践中,采用众所周知的化学方法来使原本将反应性的官能团可逆地成为在特定条件下非反应性的。在化学保护形式中,一个或多个反应性官能团呈受保护基团或保护基团的形式(也称为被掩蔽基团或掩蔽基团,或被阻隔基团或阻隔基团)。通过保护反应性官能团,可以在不影响受保护基团的情况下进行涉及其他未受保护的反应性官能团的反应;通常在后续步骤中,可以在基本上不影响分子的其余部分的情况下除去保护基团。参见例如Protective Groups in Organic Synthesis(T.Green和P.Wuts;第3版;John Wiley and Sons,1999)。除非另有说明,否则提及特定化合物还包括其化学保护形式。

[0495] 各种这样的“保护”、“阻隔”或“掩蔽”方法被广泛使用并且在有机合成中是众所周知的。例如,可以使具有两个非等价反应性官能团(两者在特定条件下都是反应性的)的化合物衍生化以使其中一个官能团“受到保护”并因此在所述特定条件下是非反应性的;如此受保护后,该化合物可以用作有效地仅具有一个反应性官能团的反应物。在完成所需反应(涉及另一官能团)后,受保护基团可以被“脱保护”以使其恢复其原始官能度。

[0496] 羟基基团可以作为醚(-IR)或酯(-OC(I)R)而被保护,例如作为:叔丁基醚;苄基

醚、二苯甲基醚(二苯基甲基醚)或三苯甲基醚(三苯基甲基醚);三甲基甲硅烷基醚或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰酯(-OC(O)CH_3,-OAc)。

[0497] 醛或酮基团可以分别以缩醛(RCH(OR)$_2$)或缩酮($R_2C(OR)_2$)形式被保护,其中羰基基团(R_2C=O)通过与例如伯醇反应而转化为二醚($R_2C(OR)_2$)。在存在酸的情况下,通过使用大量过量的水来水解容易使醛或酮基团再生。

[0498] 胺基团可以例如以酰胺(-NRC(O)R)或氨基甲酸酯(-NRC(O)OR)形式被保护,例如,作为:甲基酰胺(-NHC(O)CH_3);苄氧基酰胺(-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$,-NH-Cbz);作为叔丁氧基酰胺(-NHC(O)OC$(CH_3)_3$,-NH-Boc);2-联苯-2-丙氧基酰胺(-NHCO(O)C$(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$,-NH-Bpoc);作为9-芴基甲氧基酰胺(-NH-Fmoc);作为6-硝基藜芦氧基酰胺(-NH-Nvoc);作为2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺(-NH-Teoc);作为2,2,2-三氯乙氧基酰胺(-NH-Troc);作为烯丙氧基酰胺(-NH-Alloc);作为2(-苯基磺酰基)乙氧基酰胺(-NH-Psec);或者,在合适的情况下(例如,环胺),作为硝基氧自由基(>N-O<<)。

[0499] 羧酸基团可以以酯形式被保护,例如作为:烷基酯(例如,甲酯;叔丁酯);卤代烷基酯(例如,卤代烷基酯);三烷基甲硅烷基烷基酯;或芳基烷基酯(例如,苄基酯;硝基苄基酯);或作为酰胺,例如作为甲基酰胺。

[0500] 硫醇基团可以以硫醚(-SR)形式被保护,例如,作为:苄基硫醚;乙酰氨基甲基醚(-S-CH_2NHC(O)CH_3)。

[0501] 前药和其他修饰

[0502] 除盐形式外,本公开还可提供呈前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是那些在生理条件下容易发生化学变化以提供本文所述化合物的化合物。前药可通过化学或生物化学方法在离体环境中转化为本公开的化合物。例如,当将前药置于具有或不具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库(transdermal patch reservoir)中时,其可缓慢转化为本公开的化合物。

[0503] 还可通过附加适当的官能团来修饰本文所述的化合物以增强选择性生物学性质。这些修饰是本领域已知的,并且包括增加到给定生物系统(例如,血液、淋巴系统、中枢神经系统)中的生物渗透、增加口服可用性、增加溶解度以允许通过注射施用、改变代谢和/或改变排泄速率的那些修饰。这些修饰的实例包括但不限于用聚乙二醇酯化、用新戊酸盐或脂肪酸取代基衍生化、转化成氨基甲酸酯、芳环的羟基化和芳环中的杂原子取代。

[0504] 使用方法和活性

[0505] 如本文所公开的化合物和包含它们的组合物具有激酶抑制活性,因此可用于调制激酶的作用,并且用于治疗和/或预防受激酶影响的疾病或病患。上述化合物和组合物可以用于调制(例如,影响或抑制)激酶在体外细胞中或活体体内细胞中的作用。具体地,在一个实施方案中,提供了一种调制激酶的作用的方法,其包括:对培养基(如测定培养基)应用有效抑制量的如本文所公开的化合物,或在体外细胞中或在活体体内细胞中使有效抑制量的如本文所公开的化合物与细胞接触。在另一个实施方案中,提供了一种抑制激酶的作用的方法,其包括:对培养基(如测定培养基)应用有效抑制量的如本文所公开的化合物,或在体外细胞中或在活体体内细胞中使有效抑制量的如本文所公开的化合物与细胞接触。在一个实施方案中,被抑制的激酶为JAK(例如,JAK2)激酶。

[0506] JAK抑制剂可用于治疗各种与JAK相关联的疾病或病患。与JAK相关联的疾病的实

例包括涉及免疫系统的疾病,包括例如器官移植排斥(例如,同种异体移植排斥和移植物抗宿主病)。与JAK相关联的疾病或病患的其他实例包括自身免疫性疾病如斑秃、普秃、真性红细胞增多症、白癜风、多发性硬化症、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、银屑病关节炎、I型糖尿病、狼疮、银屑病、炎症性肠疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病(Crohn's disease)、重症肌无力、免疫球蛋白肾病变、心肌炎、自身免疫性甲状腺病患、慢性阻塞性肺病(COPD)等。在一些实施方案中,自身免疫性疾病为关节炎。

[0507] 与JAK相关联的疾病或病患的其他实例包括过敏性病患如哮喘、食物过敏、湿疹性皮炎、接触性皮炎、特应性皮炎(特应性湿疹)和鼻炎。与JAK相关联的疾病或病患的其他实例包括病毒性疾病如爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein Barr Virus,EBV)、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘带状疱疹病毒(Varicella-Zoster Virus,VZV)和人类乳头瘤病毒(HPV)。

[0508] 与JAK相关联的疾病或病患的其他实例包括特征在于以下的那些:实体肿瘤(例如,前列腺癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、卡斯尔曼氏病(Castleman's disease)、子宫平滑肌肉瘤、黑色素瘤等)、血液癌症(例如,淋巴瘤、白血病如急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性髓系白血病(AML)或多发性骨髓瘤)及皮肤癌如皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)及皮肤B细胞淋巴瘤。示例CTCL包括塞扎莱综合征(Sezary syndrome)和蕈样肉芽肿。与JAK相关联的疾病或病患的其他实例包括肺动脉高压。

[0509] 与JAK相关联的疾病或病患的其他实例包括与炎症相关联的癌症。在一些实施方案中,癌症与炎症性肠疾病相关联。在一些实施方案中,炎症性肠疾病为溃疡性结肠炎。在一些实施方案中,炎症性肠疾病为克罗恩氏病。在一些实施方案中,与炎症相关联的癌症为与结肠炎相关联的癌症。在一些实施方案中,与炎症相关联的癌症为结肠癌或结肠直肠癌。在一些实施方案中,癌症为胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、腺癌、小肠癌、血液癌症或直肠癌。

[0510] 本公开的化合物在抑制细胞、组织或受试者(诸如人)中激酶的方法中具有应用,所述方法包括使细胞与有效于调制、特别是抑制激酶的活性的量的一种或多种本公开的化合物接触。在一个实施方案中,将化合物以药学上可接受的组合物施用,如在药学上可接受的载体中或与药学上可接受的载体一起。

[0511] 在另一个实施方案中,本公开的化合物用于调制细胞中激酶的作用的方法中,所述方法包括使细胞与有效于调制细胞中激酶的作用的量的一种或多种本公开的化合物接触。在一个实施方案中,将本公开的化合物以药学上可接受的组合物施用,如在药学上可接受的载体中或与药学上可接受的载体一起。

[0512] 本公开的化合物可用于治疗或预防的眼部疾病或病患包括与激酶活性相关联的任何疾病或病患或受激酶影响的疾病或病患。这些类型的疾病或病患的实例包括炎症性疾病、自身免疫性疾病、眼部炎症性病患如非感染性葡萄膜炎、脉络膜视网膜炎、虹膜炎、无菌性结膜炎、角膜炎、表层巩膜炎、干眼病、睑板腺功能障碍、过敏性结膜炎、MGD、损伤相关眼部炎症或干眼综合征、原发性和继发性干燥综合征、发红、睑缘炎、干燥性角结膜炎、眼充血、黄斑变性(湿性和干性)、糖尿病性视网膜病变、DME、RVO、后葡萄膜炎、视网膜炎症、基因疗法载体例如,病毒载体)引起的炎症、移植物抗宿主病、Thygeson浅层点状角膜炎(TSPK)

或其组合、神经退行性疾病或病患如阿尔茨海默氏病;眼部疾病,如糖尿病性眼病、湿性年龄相关性黄斑变性或干性年龄相关性黄斑变性、炎症性眼病、视网膜退化和青光眼;心血管疾病;和癌症。另外的实例包括骨病患、肥胖症、肝病、肾病、胰腺炎、胃紊乱、高血压、生育控制、毛发生长病患、鼻塞、神经源性膀胱病患、胃肠道病患、皮肤病患和呼吸道适应症。

[0513] 在一些实施方案中,本公开的化合物将与一种或多种另外的治疗剂联合施用。另外的治疗剂的合适类别包括但不限于:皮质类固醇、其他JAK抑制剂、IKK抑制剂、ROCK抑制剂、β阻滞剂、α-激动剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素样化合物、缩瞳剂或胆碱能剂、肾上腺素化合物、或神经保护化合物或其他抗炎症性化合物。本公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂的联合施用可作为混合物在单一药物组合物中同时施用,或者本公开的化合物和一种或多种另外的治疗剂可以化学方式彼此直接缀合或通过连接基团缀合使得在暴露于生理条件时两种治疗剂的缀合被裂解。

[0514] β阻滞剂。这些化合物被认为通过减少房水的产生来降低眼内压(IOP)。实例包括左旋布诺洛尔(BETAGAN™)、噻吗洛尔(BETIMOL™,TIMOPTIC™)、倍他洛尔(BETOPTIC™)和美替洛尔(OPTIPRANOLOL™)。

[0515] α-激动剂。这些化合物被认为通过减少房水的产生并增加排水来降低IOP。实例包括安普乐定(IOPIDINE™)和溴莫尼定(ALPHAGAN™)。

[0516] 碳酸酐酶抑制剂。这些化合物被认为也通过减少房水的产生来降低IOP。实例包括多佐胺(TRUSOPT™)和布林佐胺(AZOPT™)。

[0517] 前列腺素样化合物。这些化合物被认为主要通过增加经由葡萄膜巩膜途径的房水流出来降低IOP。实例包括AR-102、拉坦前列素(XALATAN™)、比马前列素(LUMIGAN™)、他氟前列素(ZIOPTAN™)和曲伏前列素(TRAVATAN™)。

[0518] 缩瞳剂或胆碱能剂。这些试剂被认为通过使瞳孔收缩而起作用。实例包括毛果芸香碱(ISOPTO CARPINE™,PILOPINE™)和卡巴胆碱(ISOPTO CARBACHOL™)。

[0519] 肾上腺素和去甲肾上腺素化合物。这些化合物,诸如地匹福林(PROPINE™),被认为通过减少房水流出以及增加排液两者来发挥作用。

[0520] 神经保护化合物或抗炎症性化合物。这些化合物,诸如阿柏西普(EYLEA™),是视网膜病患如黄斑变性的治疗剂并被设计为抗-VEGF治疗剂或具有相似类型的抗生长或抗炎症性活性。

[0521] 皮质类固醇。这些化合物,诸如地塞米松,被认为通过减少经由核转录的炎症介质而发挥作用。

[0522] 因此,本文提供了在有需要的受试者中治疗眼部病患的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物、组合物或药物组合物。

[0523] 本文还提供了在有需要的受试者中减轻眼部炎症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物、组合物或药物组合物。

[0524] 在一个方面,本文提供了在有需要的受试者中治疗眼部病患的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0525] 在一些实施方案中,眼部疾病或病患为干眼。

[0526] 在一些实施方案中,眼部疾病或病患为睑板腺功能障碍(MGD)。

[0527] 在一些实施方案中,眼部疾病或病患为葡萄膜炎。

[0528] 在一些实施方案中,眼部疾病或病患为睑缘炎。

[0529] 在另一个方面,本文提供了在有需要的受试者中减轻炎症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0530] 在这些方面的一些实施方案中,将化合物或药物组合物局部施用于受试者的眼。

[0531] 在一些实施方案中,本文提供了在有需要的受试者中治疗眼部疾病或病患的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的式中之一的化合物或其药学上可接受的盐。

[0532] 在一些实施方案中,本文提供了在有需要的受试者中治疗眼部疾病或病患的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的表中的任何一个中提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0533] 在一些实施方案中,本文提供了在有需要的受试者中减轻干眼病(DED)或睑板腺功能障碍(MGD)的体征或症状的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的式中之一的化合物或其药学上可接受的盐。

[0534] 在一些实施方案中,本文提供了在有需要的受试者中降低眼内压的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的各种表中提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0535] 本公开的方法的一些实施方案还包括施用治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂为β阻滞剂、α-激动剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素或前列腺素样化合物、缩瞳剂或胆碱能剂、肾上腺素化合物、或神经保护化合物或抗炎症性化合物。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂为前列腺素或前列腺素样化合物。在一些实施方案中,前列腺素样化合物为AR-102、拉坦前列素、比马前列素、他氟前列素或曲伏前列素。在另一个实施方案中,另外的治疗剂为其他JAK抑制剂或皮质类固醇。如上所述,本公开的化合物可作为混合物在单一药物组合物中同时施用,或者以化学方式彼此直接缀合或经由连接基团缀合。

[0536] 本文还提供了在有需要的受试者中治疗自身免疫性疾病或病患的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物、组合物或药物组合物。

[0537] 在一些实施方案中,本文提供了在有需要的受试者中治疗自身免疫性疾病或病患的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的式中之一的化合物或其药学上可接受的盐。

[0538] 在一些实施方案中,本文提供了在有需要的受试者中治疗自身免疫性疾病或病患的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的表中的任何一个中提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0539] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病或病患为多发性硬化症、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、银屑病关节炎、I型糖尿病、狼疮、银屑病、炎症性肠疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、重症肌无力、免疫球蛋白肾病变、心肌炎、自身免疫性甲状腺病患或慢性阻塞性肺病。

[0540] 组合物和施用

[0541] 另外的一种或多种治疗剂可与本公开的化合物同时或顺序施用。顺序施用包括在本公开的化合物之前或之后施用。在一些实施方案中,另外的一种或多种治疗剂可与本公开的化合物在相同的组合物中施用。在其他实施方案中,在施用另外的治疗剂和本公开的

化合物之间可以存在时间间隔。

[0542] 在一些实施方案中,与本公开的化合物一起施用另外的治疗剂将使得较低剂量的其他治疗剂能够施用更长的时间。

[0543] 本文还提供了组合物,其包含本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本文提供的组合物为包含药学上可接受的载体的药物组合物。

[0544] 可以使用一种或多种生理学上可接受的载体或赋形剂以常规方式配制根据本公开使用的药物组合物。因此,化合物及其生理学上可接受的盐和溶剂化物可以被配制用于通过以下方式施用:例如,固体给药、滴眼液、在局部油基配制物中、注射(包括药物洗脱装置注射到整个身体或眼的特定组织中)、吸入(通过口或鼻)、植入物、或口服、含服、肠胃外或直肠施用。技术和配制物通常可见于"Remington's Pharmaceutical Sciences,"(Meade Publishing Co.,Easton,PA)中。

[0545] 本公开的化合物(组分A)施用的途径和组合物的形式决定了使用的载体(组分B)的类型。组合物可以呈适合于以下方式的多种形式,例如,使用溶液、悬浮液、纳米悬浮液、眼部脂质体递送系统或离子电渗疗法全身性施用(例如,口服、直肠、鼻、舌下、含服、植入物或肠胃外),或者眼部注射到眼的一个腔室中,诸如结膜下、视网膜下、眼球后、玻璃体内注射、前房内注射或注射到房水中,或者局部施用,例如局部应用于皮肤(包括眼睑)上或应用到眼中。

[0546] 用于全身性施用的载体通常包括以下中的至少之一:a)稀释剂,b)润滑剂,c)粘结剂,d)崩解剂,e)着色剂,f)调味剂,g)甜味剂,h)抗氧化剂,j)防腐剂,k)助流剂,m)溶剂,n)助悬剂,o)润湿剂,p)表面活性剂以及它们的组合等。所有载体在全身性组合物中是任选的。

[0547] 成分a)为稀释剂。用于固体剂型的合适稀释剂包括:糖,诸如葡萄糖、乳糖、右旋糖(dextrose)和蔗糖;二醇类,诸如丙二醇;碳酸钙;碳酸钠;糖醇,诸如丙三醇;甘露糖醇;和山梨糖醇。全身性或局部组合物中成分a)的量通常为约50%至约90%。

[0548] 成分b)为润滑剂。用于固体剂型的合适润滑剂由以下示例:固体润滑剂,包括:氧化硅、滑石、硬脂酸及其镁盐和钙盐、硫酸钙;和液体润滑剂,诸如聚乙二醇和植物油,诸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油。全身性或局部组合物中成分b)的量通常为约5%至约10%。

[0549] 成分c)为粘结剂。用于固体剂型的合适粘结剂包括:聚乙烯吡咯烷酮;镁铝硅酸盐;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;明胶;黄蓍胶;和纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠。全身性组合物中成分c)的量通常为约5%至约50%,并且在眼部固体剂量形式中最高至99%。

[0550] 成分d)为崩解剂。用于固体剂型的合适崩解剂包括:琼脂、海藻酸及其钠盐、泡腾混合物、交联羧甲纤维素钠(croscarmelose)、交联聚维酮(crospovidone)、羧甲基淀粉钠、羟基乙酸淀粉钠、粘土和离子交换树脂。全身性或局部组合物中成分d)的量通常为约0.1%至约10%。

[0551] 固体剂型的成分e)为着色剂,诸如FD&C染料。当使用时,全身性或局部组合物中成分e)的量通常为约0.005%至约0.1%。

[0552] 固体剂型的成分f)为调味剂,诸如薄荷醇、胡椒薄荷和水果调味剂。当使用时,全

身性或局部组合物中成分f)的量通常为约0.1％至约1.0％。

[0553] 固体剂型的成分g)为甜味剂,诸如阿斯巴甜和糖精。全身性或局部组合物中成分g)的量通常为约0.001％至约1％。

[0554] 成分h)为抗氧化剂,诸如丁基化羟基苯甲醚(“BHA”)、丁基化羟基甲苯(“BHT”)和维生素E。全身性或局部组合物中成分h)的量通常为约0.1％至约5％。

[0555] 成分j)为防腐剂,诸如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。全身性或局部组合物中成分j)的量通常为约0.01％至约5％。

[0556] 固体剂型的成分k)为助流剂,诸如二氧化硅。全身性或局部组合物中成分k)的量通常为约1％至约5％。

[0557] 成分m)为溶剂,诸如水、等渗盐水、油酸乙酯、丙三醇、羟基化蓖麻油、醇类(诸如乙醇)和磷酸盐缓冲溶液。全身性或局部组合物中成分m)的量通常为约0％至约100％。

[0558] 成分n)为助悬剂。合适的助悬剂包括Avicel RC-591(来自宾夕法尼亚州费城的FMC Corporation)和海藻酸钠。全身性或局部组合物中成分n)的量通常为约1％至约8％。

[0559] 成分o)为表面活性剂或渗透增强剂,诸如卵磷脂、聚山梨醇酯80和十二烷基硫酸钠以及来自特拉华州威尔明顿的Atlas Powder Company的TWEENS。合适的表面活性剂包括以下文献中公开的那些:C.T.F.A.Cosmetic Ingredient Handbook,1992,第587-592页;Remington′s Pharmaceutical Sciences,第15版,1975,第335-337页;和McCutcheon′s Volume 1,Emulsifiers&Detergents,1994,North American Edition,第236-239页。全身性或局部组合物中成分o)的量通常为约0.1％至约5％。

[0560] 尽管全身性组合物中组分A和B的量将根据制备的全身性组合物的类型、选择用于组分A的特定衍生物和组分B的成分而变化,但通常,全身性组合物包含0.01％至50％的组分A和50％至99.99％的组分B。

[0561] 用于肠胃外施用的组合物通常包含:A)0.1％至10％的本公开的化合物;和B)90％至99.9％的载体,该载体包含a)稀释剂和m)溶剂。在一个实施方案中,组分a)包含丙二醇,并且m)包含乙醇或油酸乙酯。

[0562] 用于口服施用的组合物可具有各种剂型。例如,固体形式包括片剂、胶囊剂、颗粒剂和散装粉末剂。这些口服剂型包含安全有效量、通常至少约5％、更特别是约25％至约50％的组分A)。口服剂量组合物还包含约50％至约95％的组分B),更特别是约50％至约75％。

[0563] 片剂可以是压制的、模制锭(tablet triturate)、肠溶包衣的、糖包衣的、薄膜包衣的或多重压制的。片剂通常包含组分A,和组分B——包含选自以下的成分的载体:a)稀释剂、b)润滑剂、c)粘结剂、d)崩解剂、e)着色剂、f)调味剂、g)甜味剂、k)助流剂和它们的组合。具体的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、甘露糖醇、乳糖和纤维素。具体的粘结剂包括淀粉、明胶和蔗糖。具体的崩解剂包括海藻酸和交联羧甲基纤维素。具体的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。具体的着色剂为FD&C染料,其可被加入以改善外观。咀嚼片优选含有:g)甜味剂,诸如阿斯巴甜和糖精;或f)调味剂,诸如薄荷醇、胡椒薄荷、水果调味剂或它们的组合。

[0564] 胶囊剂(包括植入物、定时释放和持续释放配制物)通常包含组分A和载体,该载体在包含明胶的胶囊中包含一种或多种上面公开的a)稀释剂。颗粒通常包含组分A,并且优选

还包含k)助流剂,诸如二氧化硅,以改善流动特性。植入物可以是可生物降解的或不可生物降解的类型。可以使用任何已知的生物相容性配制物来制备植入物。

[0565] 用于口腔组合物的载体中成分的选择取决于次要考虑因素,比如味道、成本和贮存稳定性,这些对于本公开的目的并不重要。本领域技术人员将知道如何选择适当的成分而无需过多的实验。

[0566] 固体组合物也可以通过常规方法包衣,通常用pH或时间依赖性包衣,使得组分A在所需应用附近的胃肠道中释放,或在不同的点和时间释放以延长所需的作用。包衣通常包含一种或多种选自以下的组分:醋酸邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、EUDRAGIT®包衣(可得自德国达姆施塔特的Rohm&Haas G.M.B.H.)、蜡和虫胶。

[0567] 用于口服施用的组合物也可具有液体形式。例如,合适的液体形式包括:水溶液、乳液、悬浮液、由非泡腾颗粒重构的溶液、由非泡腾颗粒重构的悬浮液、由泡腾颗粒重构的泡腾制剂、酏剂、酊剂、糖浆等。液体口服组合物通常包含组分A和组分B——即包含选自以下的成分的载体:a)稀释剂,e)着色剂,f)调味剂,g)甜味剂,j)防腐剂,m)溶剂,n)助悬剂,和o)表面活性剂。口服的液体组合物优选包含选自以下的一种或多种成分:e)着色剂,f)调味剂,和g)甜味剂。

[0568] 可用于实现主题化合物的全身性递送的其他组合物包括:注射剂型、舌下剂型、口颊剂型和鼻腔剂型。这样的组合物通常包含一种或多种可溶性填充物质,诸如a)稀释剂,包括蔗糖、山梨糖醇和甘露糖醇;和c)粘结剂,诸如金合欢、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。这样的组合物还可以包含:b)润滑剂,e)着色剂,f)调味剂,g)甜味剂,h)抗氧化剂和k)助流剂。

[0569] 在本公开的一个实施方案中,本公开的化合物被局部地施用。可局部施加到眼的局部组合物可以是本领域已知的任何形式,其非限制性实例包括溶解到滴眼液、悬浮液或纳米悬浮液、乳液或纳米乳液中,作为固体、可胶凝滴剂、喷雾剂、软膏剂或置于眼结膜穹窿或另一适当位置中的持续释放单元或非持续释放单元给药。

[0570] 可局部施加到皮肤的局部组合物可以呈任何形式,包括:固体、溶液、油、霜、软膏、凝胶、洗液、洗发水、免洗型和冲洗型护发素、乳、清洁剂、保湿剂、喷雾剂、皮肤贴剂等。局部组合物包含:组分A(上述化合物)和组分B(载体)。局部组合物的载体优选有助于化合物渗透到眼中。组分B还可以包含一种或多种任选的组分。

[0571] 根据本公开的化合物的有效量将随着以下各项的变化而变化:所治疗的具体病患、所治疗的患者的年龄和身体状况、病患的严重程度、治疗持续时间、同时治疗的性质、施用途径、所用的特定的药学上可接受的载体以及主治医师的知识和专长内的类似因素。例如,用于全身性施用的本公开的化合物的有效量为每天约0.01至约1000μg/kg体重,优选每天约0.1至约100μg/kg体重,最优选每天约1至约50μg/kg体重。基于药代动力学和透皮配制物领域的技术人员已知的技术,将透皮剂量设计成获得相似的血清或血浆水平。全身性施用的血浆水平预计在0.01至100ng/mL、更优选0.05至50ng/mL、最优选0.1至10ng/mL的范围内。虽然这些剂量基于每日施用速率,但本公开的化合物也可以以其他间隔施用,诸如每天两次、每周两次、每周一次或每月一次。本领域普通技术人员将能够计算其他施用间隔的合适有效量。

[0572] 本公开的化合物可用于减轻或减少眼部炎症的方法中。本公开的化合物可以以有效于减轻刺激或炎症的量施用于需要治疗的受试者。因此,这些化合物可用于治疗睑板腺功能障碍(MGD)。施用以治疗炎症的优选途径为局部施用。

[0573] 局部组合物中每种组分的确切量取决于各种因素。添加到局部组合物中的组分A的量取决于组分A的IC_{50}(通常以纳摩尔(nM)单位表示)。例如,如果药物的IC_{50}为1nM,则组分A的量将为约0.001%至约0.3%。如果药物的IC_{50}为10nM,则组分A)的量将为约0.01%至约1%。如果药物的IC_{50}为100nM,则组分A的量将为约0.1%至约10%。如果组分A的量在上面指定的范围之外(即,更低),则会降低治疗的功效。本领域技术人员理解如何计算和理解IC_{50}。组合物的其余部分(最高达100%)为组分B。

[0574] 与组分A结合使用的载体的量足以提供每单位剂量药物施用的实际量的组合物。用于制备可用于本公开的方法中的剂型的技术和组合物见述于以下参考文献中:Modern Pharmaceutics,第9和10章,Banker&Rhodes,eds.(1979);Lieberman等人,Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets(1981);和Ansel,Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,第2版,(1976)。

[0575] 组分B可以包含单一成分或两种或更多种成分的组合。在局部组合物中,组分B包含局部载体。合适的局部载体包括选自以下的一种或多种成分:磷酸盐缓冲盐水、等渗水、去离子水、单官能醇、对称醇类、芦荟凝胶、尿囊素、丙三醇、维生素A油和维生素E油、矿物油、丙二醇、PPG-2丙酸肉豆蔻酯、二甲基异山梨醇酯、蓖麻油、它们的组合等。更具体地,用于皮肤应用的载体包括丙二醇、二甲基异山梨醇酯和水,甚至更具体地,磷酸盐缓冲盐水、等渗水、去离子水、单官能醇和对称醇类。

[0576] 局部组合物的载体还可以包含选自以下的一种或多种成分:q)润肤剂,r)推进剂,s)溶剂,t)保湿剂,u)增稠剂,v)粉末,w)香料,x)颜料和y)防腐剂。

[0577] 成分q)为润肤剂。皮肤基局部组合物中成分q)的量通常为约5%至约95%。合适的润肤剂包括硬脂醇、单蓖麻油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、丙-1,2-二醇、丁-1,3-二醇、貂油、鲸蜡醇、异硬脂酸异丙酯、硬脂酸、棕榈酸异丁酯、异鲸蜡醇硬脂酸酯、油醇、月桂酸异丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、异鲸蜡醇、棕榈酸鲸蜡醇酯、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙酰化羊毛脂醇、石油、矿物油、肉豆蔻酸丁酯、异硬脂酸、棕榈酸、亚油酸异丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯以及它们的组合。具体的皮肤润肤剂包括硬脂醇和聚二甲基硅氧烷。

[0578] 成分r)为推进剂。局部组合物中成分r)的量通常为约0%至约95%。合适的推进剂包括丙烷、丁烷、异丁烷、二甲醚、二氧化碳、一氧化二氮以及它们的组合。

[0579] 成分s)为溶剂。局部组合物中成分s)的量通常为约0%至约95%。合适的溶剂包括水、乙醇、二氯甲烷、异丙醇、蓖麻油、乙二醇单乙醚、二乙二醇单丁醚、二乙二醇单乙醚、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、四氢呋喃以及它们的组合。具体的溶剂包括乙醇和同伦醇类(homotopic alcohols)。

[0580] 成分t)为保湿剂。局部组合物中成分t)的量通常为0%至95%。合适的保湿剂包括丙三醇、山梨糖醇、2-吡咯烷酮-5-羧酸钠、可溶性胶原、邻苯二甲酸二丁酯、明胶以及它们的组合。具体的保湿剂包括丙三醇。

[0581] 成分u)为增稠剂。局部组合物中成分u)的量通常为约0％至约95％。

[0582] 成分v)为粉末。局部组合物中成分v)的量通常为0％至95％。合适的粉末包括β-环糊精、羟丙基环糊精、白垩、滑石、漂白土、高岭土、淀粉、树胶、胶体二氧化硅、聚丙烯酸钠、四烷基铵蒙皂石、三烷基芳基铵蒙皂石、化学改性的硅酸镁铝、有机改性的蒙脱土粘土、水合硅酸铝、气相二氧化硅、羧乙烯基聚合物、羧甲基纤维素钠、乙二醇单硬脂酸酯以及它们的组合。对于眼部应用,具体的粉末包括β-环糊精(诸如磺丁基醚β环糊精钠)、羟丙基环糊精(诸如(2-羟丙基)-β-环糊精)和聚丙烯酸钠。对于凝胶给药眼用配制物,可以使用聚丙烯酸钠。粉末可以用作渗透促进剂或增溶剂或稳定剂。

[0583] 成分w)为香料。局部组合物中成分w)的量通常为约0％至约1.5％,特别是约0.001％至约0.1％。对于眼部应用,通常不使用香料。

[0584] 成分x)为颜料。用于皮肤应用的合适颜料包括无机颜料、有机色淀颜料、珠光颜料以及它们的混合物。可用于本公开中的无机颜料包括选自以下的那些:金红石或锐钛矿二氧化钛,根据参考CI的颜色索引编码为CI 77,891;黑色、黄色、红色和棕色铁氧化物,根据参考CI编码为CI 77,499、77,492和77,491;锰紫(CI 77,742);群青蓝(CI 77,007);氧化铬(CI 77,288);铬水合物(CI 77,289);和铁蓝(CI 77,510)以及它们的混合物。

[0585] 可用于本公开中的有机颜料和色淀包括选自以下的那些:D&C红No.19(CI 45,170)、D&C红No.9(CI 15,585)、D&C红No.21(CI 45,380)、D&C橙No.4(CI 15,510)、D&C橙No.5(CI 45,370)、D&C红No.27(CI 45,410)、D&C红No.13(CI 15,630)、D&C红No.7(CI 15,850)、D&C红No.6(CI 15,850)、D&C黄No.5(CI 19,140)、D&C红No.36(CI 12,085)、D&C橙o.10(CI 45,425)、D&C黄No.6(CI 15,985)、D&C红No.30(CI 73,360)、D&C红No.3(CI 45,430)、基于胭脂虫胭脂红的染料或色淀(CI 75,570)以及它们的混合物。

[0586] 可用于本公开中的珠光颜料包括选自以下的那些:白色珠光颜料,诸如涂有氧化钛、氯氧化铋的云母;彩色珠光颜料,诸如涂有铁氧化物的钛云母、涂有铁蓝、氧化铬等的钛云母;具有上述类型的有机颜料的钛云母以及基于氯氧化铋的那些和它们的混合物。局部组合物中颜料的量通常为约0％至约10％。对于眼部应用,通常不使用颜料。

[0587] 在本公开的一个特别优选的实施方案中,制备了用于眼部施用的局部药物组合物,其通常包含组分A和B(载体),诸如纯化水,以及选自以下的一种或多种成分:y)糖或糖醇,诸如葡聚糖,特别是甘露糖醇和葡聚糖70;z)纤维素或其衍生物;aa)盐;bb)EDTA二钠(依地酸二钠);和cc)pH调节添加剂。

[0588] 适合用于眼部施用的局部药物组合物中的z)纤维素衍生物的实例包括:羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、和羟丙基甲基纤维素,特别是羟丙基甲基纤维素。

[0589] 适合用于眼部施用的局部药物组合物中的aa)盐的实例包括硼酸盐、磷酸一钠、磷酸二钠和磷酸三钠、氯化钠、氯化钾以及它们的组合。

[0590] cc)pH调节添加剂的实例包括足以将用于眼部施用的局部药物组合物的pH调节至4.5-7.5pH单位的范围的量的HCl或NaOH。

[0591] 组分A可以包含在试剂盒中,该试剂盒包含如本文所述的化合物、上述全身性或局部组合物或两者;以及使用该试剂盒为哺乳动物(特别是人)提供美容和医学病患的治疗的信息、说明或两者。信息和说明可以呈文字形式、图片形式或文字和图片两者的形式等。另外或在替代方案中,试剂盒可以包含药物、组合物或两者;以及关于药物或组合物的施用方

法的信息、说明或两者,优选地具有治疗或预防哺乳动物(例如,人)的美容和医学病患的有益效果。

[0592] 本公开通过以下示意性实施例进一步解释,这些实施例应被视为非限制性的。

[0593] 实施例

[0594] 实施例1:ROCK和JAK测定。

[0595] ROCK激酶抑制测定。

[0596] 最初将所有化合物制备成在无水二甲亚砜(DMSO)中的10mM储备液。将10mM溶液的20μl等分试样转移到96孔聚丙烯微量滴定板(Corning#3363)的第1列中的各个孔中,并用DMSO稀释,得到4mM的最终化合物浓度。然后将测试化合物在DMSO中按1:5连续稀释以获得11-点浓度响应,并在测定缓冲液中进一步稀释,使得所有化合物浓度达到在2.5%DMSO中100μM至10pM的最终范围。该测定在白色96孔、平底、半区、非结合测定板(Corning#3642)中在测定缓冲液中进行,该测定缓冲液由20mM HEPES(pH 7.5)、10mM $MgCl_2*6H_2O$、100μM正钒酸钠、0.05%CHAPS和0.1%牛血清白蛋白组成。将来自中间稀释板的每个孔的10μL等分试样的化合物和20μL含有受体底物(800nM RSK2肽KRRRLSSLRA(SEQ ID NO:1))、ROCK2酶(10nM)或ROCK1酶和1,4-二硫苏糖醇(DTT,2uM)的2X底物/酶溶液加到所有孔中。通过加入10μL的4x储备溶液ATP(2μM)启动反应。手动彻底混合反应物,盖上盖子并在室温下温育75分钟。根据制造商的说明,使用Promega的KINASE-GLO™发光激酶测定试剂盒定量蛋白激酶活性。将酶促反应终止后残留在测试孔中的ATP浓度与含有等量DMSO而不含抑制剂的对照孔(CTRL)进行比较。将测试孔和CTRL孔中的ATP浓度相对于含有完全抑制所研究的蛋白激酶的抑制剂浓度(,即,在温育过程中阻止任何ATP消耗的浓度)的孔中的背景(BKG)ATP浓度标准化。根据以下等式测定每种受试化合物浓度的对照百分比(POC)值:

[0597] POC=((测试孔值-BKG)/(CTRL-BKG))*100

[0598] 使用以下4参数逻辑曲线拟合算法计算IC_{50}值:

[0599] f(x)=(A+((B-A)/(1+((x/C)^D))))

[0600] 使用Cheng-Prusoff方程将IC_{50}值转换为K_i值:

[0601] $K_i=IC_{50}/(1+([ATP]/Km\ ATP]))$。

[0602] JAK激酶测定。

[0603] 除了底物和酶外,以与ROCK激酶测定中所描述的完全相同的方式制备化合物。JAK 2X底物/酶溶液由受体底物(800nM Abl肽EAIYAAPFAKKK(SEQ ID NO:2))、JAK1、TYK2、JAK2或JAK3酶(10nM)和DTT(2uM)组成。所有其他步骤和解决方案均与上述ROCK激酶测定相同。结果在上面的所有表格中示出。

[0604] 实施例2.PTM-HTM测定

[0605] 从新鲜获得的去核猪眼分离出猪眼小梁网细胞(PTM)。永生化人眼小梁网细胞(TM-1)通过威斯康星大学眼科学和视觉科学系Donna Peters的友好馈赠得到。将细胞接种到涂有纤维粘连蛋白的玻璃底96孔板上并让其附着过夜。除去培养基并替换为在含有1%胎牛血清的培养基中的测试化合物并温育不同时间。温育后,细胞被甲醛固定、Triton增溶并染色。用Alexa Fluor® 488鬼笔环肽(F-肌动蛋白)和Hoechst 33342(细胞核)染色PTM细胞。TM-1细胞先后用抗桩蛋白、Alexa Fluor® 488山羊抗小鼠IgG(粘着斑)和Hoechst 33342(细胞核)染色。所有染色试剂均通过Invitrogen获得。在具有20X物镜的INCell 2200

成像仪上收集图像。使用INCell Developer Toolbox,v1.9.3中开发的定制算法分析肌动蛋白纤维长度和粘着斑总面积。将收集的数据转换为对照(未处理的细胞)的百分比。使用S形剂量反应将曲线拟合至GraphPad Prizm中的数据,并将顶部和底部分别约束至100%和0%。

[0606] 实施例3.

[0607] 用于治疗炎症的局部眼部药物组合物通过常规方法制备并可以如表29中所示配制。

[0608] 表29.

[0609]

成分	量(重量%)
氮杂环丁烷	0.50
葡聚糖 70	0.1
羟丙基甲基纤维素	0.3
氯化钠	0.77
氯化钾	0.12

[0610]

EDTA 二钠	0.05
苯扎氯铵	0.01
HCl 和/或 NaOH	pH 4.5-6.5
纯化水	适量，至 100%

[0611] 本文提供的化合物用作氮杂环丁烷。当组合物每天一次局部施用于眼时,上述组合物减少患有MGD或DED的受试者的眼部炎症。

[0612] 实施例4.

[0613] 参考实施例一。针对青光眼测定的药理学活性。

[0614] 还可使用被设计用于测试主题化合物降低眼内压的能力的测定来证明对青光眼的药理学活性。这样的测定的实例见述于以下参考文献(以引用方式并入本文)中:C.Liljebris,G.Selen,B.Resul,J.Stjemschantz,and U.Hacksell,“Derivatives of1 7-phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin $F_{2\alpha}$ Isopropyl Ester:Potential Anti-glaucoma Agents”,Journal of Medicinal Chemistry 1995,38(2):289-304。

[0615] 虽然已经详细地并参考其具体实施方案描述了本公开,但对于本领域技术人员将显而易见的是,在不脱离本公开的精神和范围的情况下可以做出各种改变和修改。

[0616] 本文公开的替代要素或实施方案的分组可以单独地或与该组的其他成员或本文可见的其他要素以任意组合提及和要求保护。

[0617] 贯穿本申请引用的所有参考文献(包括文献参考文献、已授权专利、已公开的专利申请和共同未决的专利申请)的内容特此明确地全文并入本文。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语与本领域普通技术人员通常所知的含义一致。

[0618] 本领域技术人员应认识或者能够使用不超过常规的实验确定本文所述主题的具体实施方案的许多等同物。这样的等同物旨在为所附权利要求所涵盖。

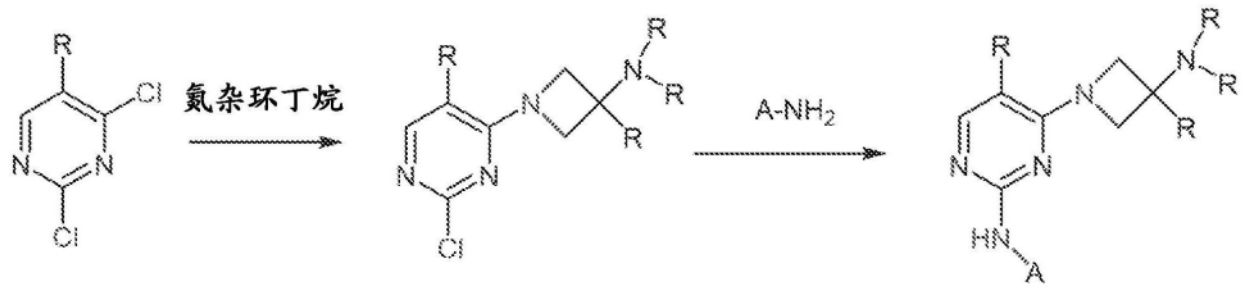

氮杂环丁烷
A-NH2

图1

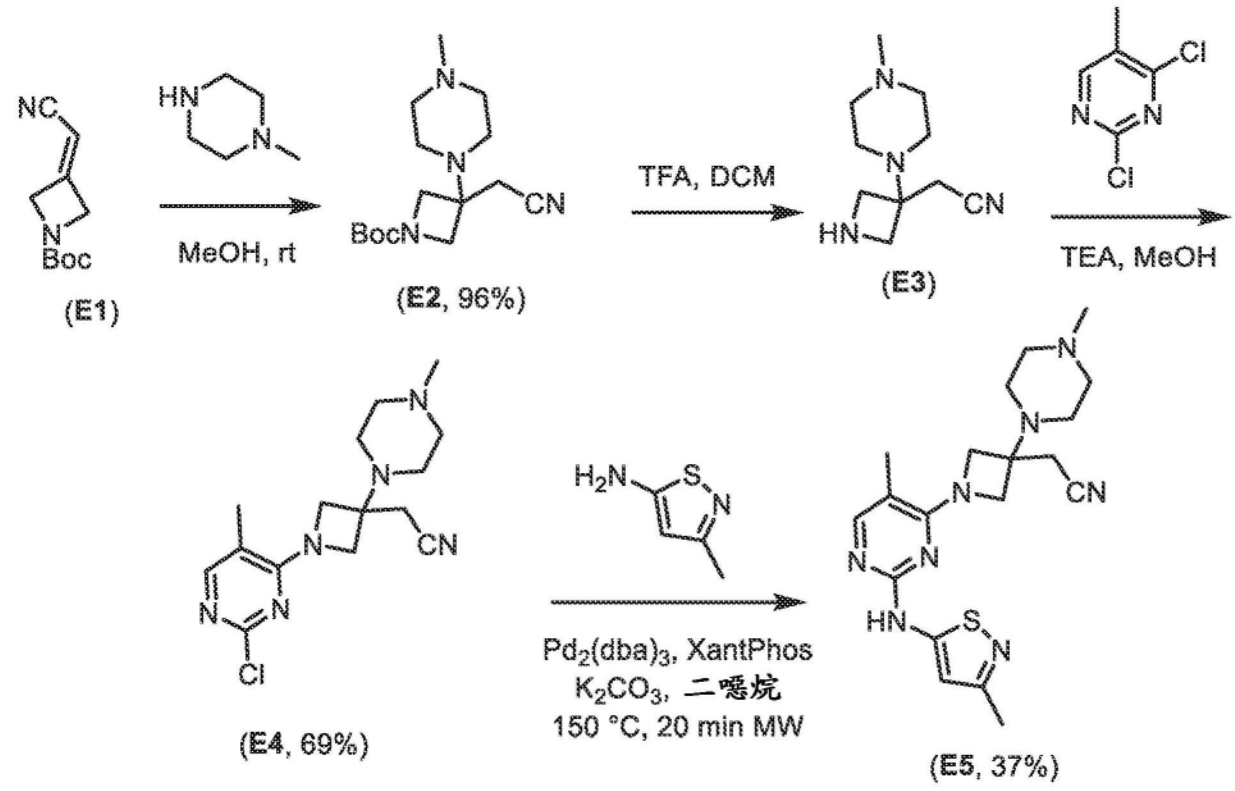

(E1)
MeOH, rt
(E2, 96%)
TFA, DCM
(E3)
TEA, MeOH
(E4, 69%)
Pd2(dba)3, XantPhos
K2CO3, 二噁烷
150 °C, 20 min MW
(E5, 37%)

图2

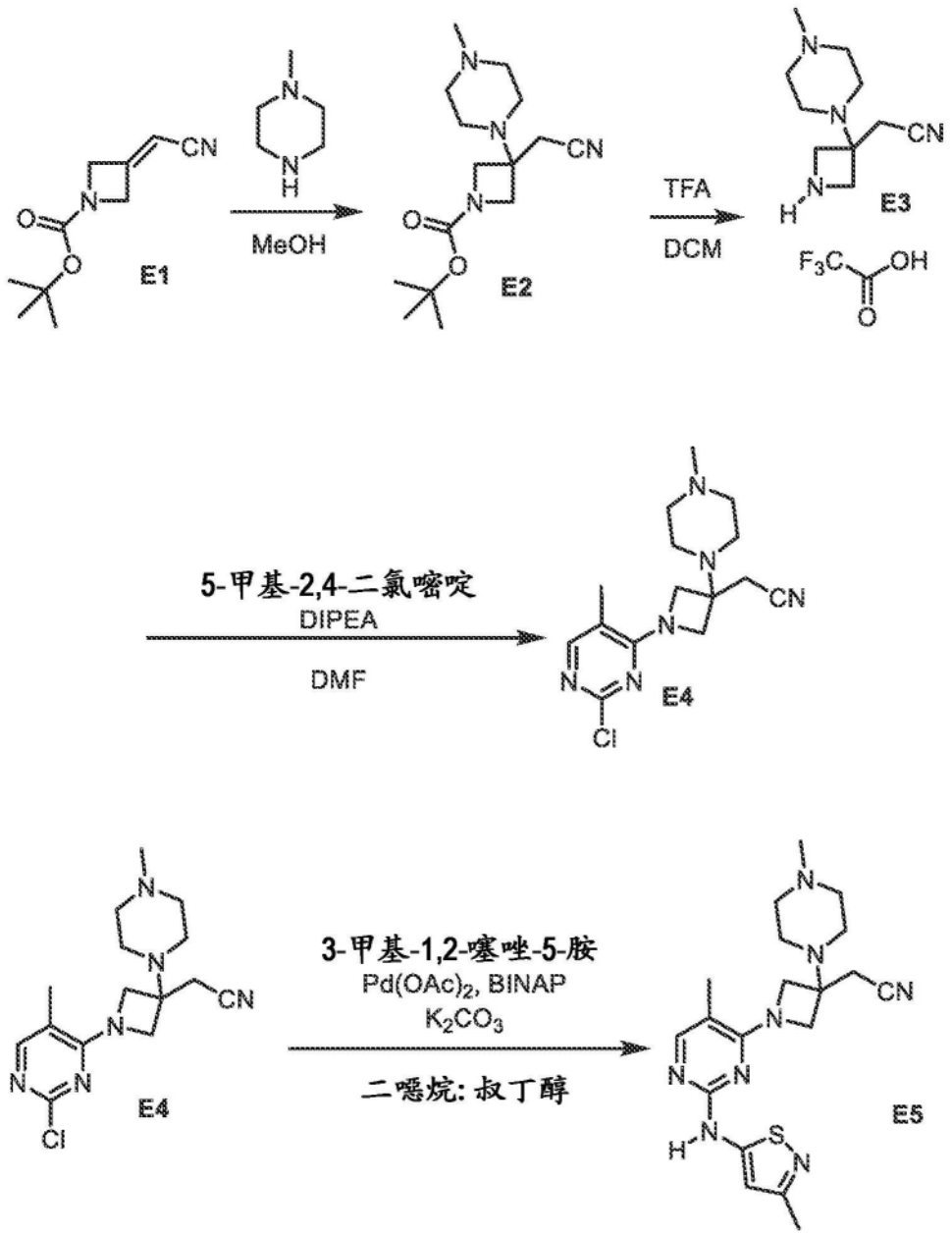

E1
MeOH
E2
TFA
DCM
E3
5-甲基-2,4-二氯嘧啶
DIPEA
DMF
E4
3-甲基-1,2-噻唑-5-胺
Pd(OAc)2, BINAP
K2CO3
二噁烷: 叔丁醇
E5

图3