



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102372717 A

(43) 申请公布日 2012.03.14

(21) 申请号 201010257786.7

(22) 申请日 2010.08.20

(71) 申请人 和记黄埔医药(上海)有限公司

地址 201203 上海市浦东新区蔡伦路 720 弄
4 号

(72) 发明人 苏慰国 邓伟 李金水 纪建国

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 黄革生 贾士聪

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/635 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书 5 页 说明书 74 页

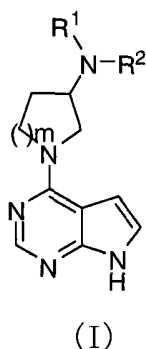
(54) 发明名称

吡咯并嘧啶类化合物及其用途

(57) 摘要

本发明提供了吡咯并嘧啶类化合物及其用途。具体地,本发明提供了一类具有 JAK 激酶抑制活性的吡咯并嘧啶类化合物。本发明还提供了含有所述吡咯并嘧啶类化合物的药物组合物及其在治疗炎症性疾病和癌症等疾病中的应用。

1. 结构式 (I) 的至少一种化合物：



和 / 或其至少一种药学上可接受的盐，

其中

R^1 选自氢、烷基、环烷基和杂环基，

R^2 选自烷基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^f$ ，和 $-S(O)_nNR^cR^d$ ，

或者 R^1 和 R^2 ，及与之链接的 N 原子一起，形成一个可被任选取代的 3- 到 7- 元的杂环，此杂环另外还任选地包含 1 个或 2 个杂原子，而且此杂环可以进一步任选地被并到一个任选取代的杂芳基或任选取代的芳环；

并且上述 R^1 和 R^2 中的任一个烷基、芳基、环烷基、杂环基和杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代，这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^eS(O)_nR^f$ 、 $-NR^eS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ ；

m 和 n 独立的选自 0、1 和 2；

对上述的每一个， R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f ，可各自独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环，

或者 R^c 和 R^d ，及与之链接的氮原子一起，形成一个杂环，此杂环可被一个或多个选自卤素、低级烷基、羟基、和低级烷氧基的基团任选取代，此杂环还可另外任选地包含 1 到 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子；并且

如果 m 是 1， R^1 和 R^2 不能同时是甲基，或者

当 m 是 1 并且 R^1 是氢或乙基时， R^2 不是乙酰基。

2. 如权利要求 1 所述的至少一种化合物，和 / 或至少一种药学上可接受的盐，其中 m 是 1。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的至少一种化合物，和 / 或至少一种药学上可接受的盐，其中 R^1 选自烷基和环烷基，每一个烷基和环烷基可任选的被一到多个基团所取代，这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^eS(O)_nR^f$ 、 $-NR^eS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

4. 如权利要求 1 到 3 任一项所述的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐,其中 R^2 为芳基或杂芳基,每一个芳基或杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^eS(O)_nR^f$ 、 $-NR^eS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

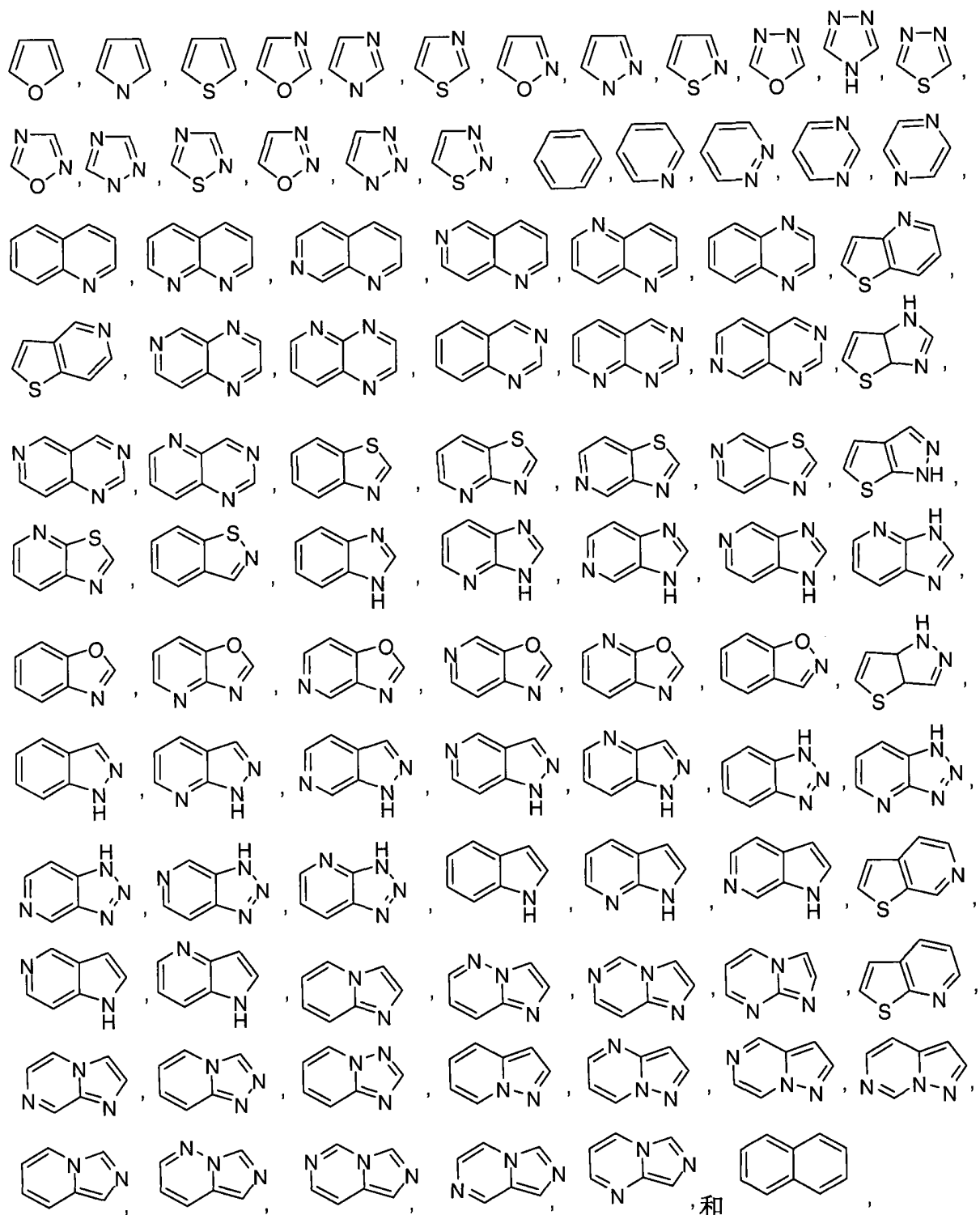
5. 如权利要求 1 到 3 任一项所述的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐,其中 R^2 为烷基或环烷基,每一个烷基或环烷基可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^eS(O)_nR^f$ 、 $-NR^eS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

6. 如权利要求 1 到 3 任一项所述的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、或 $-S(O)_nNR^cR^d$,

每一个 R^a 、 R^c 和 R^d 独立的选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基,

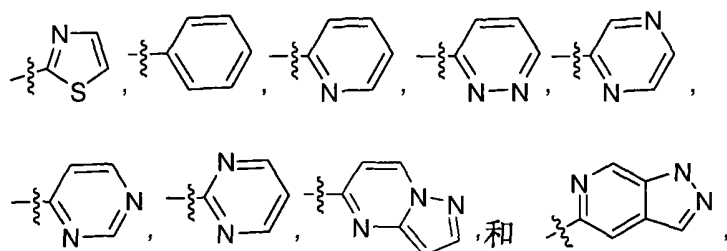
或者 R^c 和 R^d ,及与之链接的氮原子一起,形成一个杂环,这个杂环可被一个或多个选自卤素、低级烷基、羟基、和低级烷氧基的基团任选地取代,这个杂环还可进一步任选地包含 1 到 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子。

7. 如权利要求 1 到 4 任一项所述的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐,其中 R^2 是选自下面的芳基或杂芳基,




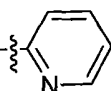
每一个芳基或杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^eR^d$ 、 $-NR^eC(O)R^a$ 、 $-NR^eC(O)OR^b$ 、 $-NR^eC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^eS(O)_nR^f$ 、 $-NR^eS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

8. 如权利要求 7 所述的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐,其中 R^2 是选自下面的芳基或杂芳基,



每一个芳基或杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(O)_nR^f$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

9. 如权利要求 8 所述的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐,其中 R^2 为 , 其可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(O)_nR^f$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

10. 如权利要求 8 所述的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐,其中 R^2 为 , 其可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(O)_nR^f$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

11. 如权利要求 1 到 10 任一项所述的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐,其中 R^1 选自 C_{1-3} 的烷基、烯丙基、炔丙基和环丙基,每一个 C_{1-3} 的烷基、烯丙基、炔丙基和环丙基可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(O)_nR^f$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

12. 如权利要求 11 所述的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐,其中 R^1 是甲基。

13. 如权利要求 1 到 12 任一项所述的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐,其中与 $-N(R^1)(R^2)$ 基团相连的碳原子的绝对立体化学是 R- 构型。

14. 选自化合物 1 到 260 的至少一种化合物,和 / 或至少一种药学上可接受的盐。

15. 一种组合物,包含至少一种权利要求 1 到 14 任一项所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体。

16. 一种用于抑制选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶的活性的药物，其特征在于，包含有效量的权利要求 1 所述的至少一种化合物和 / 或其至少一种药学上可接受的盐。

17. 一种权利要求 1 到 14 任一项所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐的用途，其特征在于，用于制备抑制选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶的活性的药物。

18. 一种权利要求 1 到 14 任一项所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐的用途，其特征在于，用于制备治疗炎症性疾病或癌症的药物。

19. 如权利要求 17 所述的用途，其特征在于，所述的癌症是与选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶的活性有关的癌症。

20. 一种权利要求 1 到 14 任一项所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐的用途，其特征在于，用于制备癌症的药物，并且该药物与其他的抗癌症制剂联合应用或者所述的药物含有其他的抗癌症制剂，用于治疗与选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶的活性有关的癌症。

吡咯并嘧啶类化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物领域,更具体地,本发明涉及一类具有 JAK 激酶抑制活性的吡咯并嘧啶类化合物及其用途。

背景技术

[0002] JAK (Janus kinase) 家族属于非受体型酪氨酸激酶。特定细胞因子与细胞表面受体结合,激活 JAK,随后引发一系列胞内信号级联反应。JAK 激酶家族以及信号转导和转录活化因子 (Signal Transducers and Activators of Transcription, STATs) 参与了众多细胞因子的信号传导过程。

[0003] JAK/STAT 信号通路在许多炎症疾病相关,例如:呼吸道炎症、多发性硬化症、风湿性关节炎、哮喘、肠炎、过敏、自身免疫性疾病及其他炎症反应。JAK/STAT 信号通路,如 JAK3/STAT 信号通路,也与某些癌症疾病相关。

[0004] 因此,许多 JAK 激酶抑制剂被发现或研究用于治疗或预防炎症、癌症相关疾病。

[0005] JAK 激酶家族对于那些参与免疫应答的细胞,在调节依赖于细胞因子的增殖和细胞功能过程中起着重要作用。哺乳动物中,JAK 激酶家族包含 4 个亚型,分别为:JAK1、JAK2、JAK3、TYK2。JAK 激酶分子量为 120 ~ 140kDa,由 7 个保守 JAK 同源域组成,其中一个是具有催化功能的激酶域,另一个为假激酶域,具有调节功能和 / 或作为 STATs 的结合位点 (Scott, Godshall et al. Clin. Diagn. Lab. Immunol, 9(6):1153-1159, 2002)。JAK1、JAK2 和 TYK2 表达相对较为广泛,研究认为,JAK3 主要表达于自然杀伤细胞 (NK) 和非休眠 T 细胞中,可能参与淋巴活化过程 (Kawamura, M., D.W. McVicar, et al. "Molecular cloning of L-JAK, a Janus family protein-tyrosine kinase expressed in natural killer cells and activated leukocytes." Proc Natl Acad Sci USA 91(14):6374-8, 1994)。

[0006] JAK/STAT 信号通路在许多炎症疾病的发病机理中起着重要作用,如哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管炎、其他类似的下呼吸道疾病 ("JAK-STAT signaling in asthma." J Clin Invest 109(10):1279-83, 2002)。JAK/STAT 信号通路同样与某些眼部炎症疾病相关,如虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、结膜炎、慢性过敏等。因此抑制 JAK 激酶对于这类疾病是有治疗作用的。

[0007] 同样,抑制 JAK 激酶对于那些患有皮肤炎症 (如牛皮癣、皮肤敏感症) 的病人应该也有治疗效果。对于寻常型牛皮癣 (最常见的一种牛皮癣症),一般公认,活化的 T 淋巴细胞对于病症治疗及其相关斑块修护是很重要的 (Gottlieb, A.B., et al, Nat Rev Drug Disc., 4:19-34, 2005)。牛皮癣斑会产生明显的免疫浸润 (包括白细胞和单核细胞),也会生成伴有角质层增生的多表皮层。虽然目前对于牛皮癣发病时,免疫细胞的初始活化机理仍不清楚,但有报道提出,其治疗除了与各种趋化因子和生长因子有关外,还依赖于大量的炎性细胞因子 (JCI, 113:1664-1675, 2004),包括 IL-2、-4、-6、-7、-12、-15、-18、-23 及 GM-CSF、IFN γ 在内的诸多细胞因子,都要通过 JAK 激酶转导信号 (Adv Pharmacol. 47:113-74, 2000)。因此阻断 JAK 激酶的信号转导通路,对于治疗患有牛皮癣或其他皮肤免疫

疾病的病人是有帮助的。

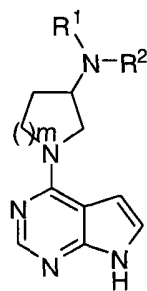
[0008] 在酶水平阻断 JAK 的信号转导,同样也可以用于治疗人类癌症。能够激活信号转导因子 gp130 的白介素 6 (IL-6) 家族的细胞因子,是多发性骨髓瘤细胞的主要生存和生长因子,而 gp130 的下游信号转导过程则包括了 JAK1、JAK2、TYK2 和下游因子 STAT3 及 MAPK 通路,当用 JAK2 抑制剂 AG490 与 IL-6 依赖的多发性骨髓瘤细胞作用后,JAK2 激酶活性、ERK2 和 STAT3 磷酸化同时被抑制,细胞增殖也被抑制,并导致细胞凋亡 (De Vos, J., M. Jourdan, et al. Br J Haematol 109 (4) :823-8, 2000)。不过,在某些情况下,AG490 可以诱导肿瘤细胞休眠,保护它们避免死亡。

[0009] 有研究指出,抑制 JAK2 激酶活性对于治疗骨髓性增殖疾病 (MPD) 是有益的 (Levin, et al., Cancer Cell, vol. 7 :387-397, 2005)。MPD 包括红细胞增多症 (PV),血小板增多症 (ET),骨髓髓细胞样化生并发骨髓纤维化 (MMM),慢性粒细胞白血病 (CML),慢性粒单核细胞白血病 (CMML),高嗜酸性细胞增多综合症 (HES),系统性肥大细胞疾病 (SMCD) 等。一般认为 MPD 是由于造血干细胞的体内突变造成,但疾病形成的基因机理仍不清楚,不过有研究发现,大多数 PV 病人和相当数量的 ET 和 MMM 病人造血细胞的 JAK2 激酶存在周期性的体内变异。也有研究指出,利用小分子抑制剂抑制 JAK2V617F 激酶可以抑制造血细胞增殖,提示 JAK2 激酶是治疗 PV、ET、MMM 类疾病的潜在靶点。

发明内容

[0010] 本发明提供了结构式 (I) 的至少一种化合物:

[0011]



(I)

[0012] 和 / 或其至少一种药学上可接受的盐,

[0013] 其中

[0014] R^1 选自氢、烷基、环烷基和杂环基,

[0015] R^2 选自烷基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^f$, 和 $-S(O)_nNR^eR^d$,

[0016] 或者 R^1 和 R^2 , 及与之链接的 N 原子一起, 形成一个可被任选取代的 3- 到 7- 元的杂环, 此杂环另外还任选地包含 1 个或 2 个杂原子, 而且此杂环可以进一步任选地被并到一个任选取代的杂芳基或任选取代的芳环;

[0017] 并且上述 R^1 和 R^2 中的任一个烷基、芳基、环烷基、杂环基和杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代, 这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^eR^d$ 、 $-NR^eC(O)R^a$ 、 $-NR^eC(O)$

OR^b 、 $-NR^cC(O)NR^d$ 、 $-NR^eS(O)_nR^f$ 、 $-NR^eS(O)_nNR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^d$ ；

[0018] m 和 n 独立的选自 0、1 和 2；

[0019] 对上述的每一个， R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 可各自独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环，

[0020] 或者 R^c 和 R^d ，及与之链接的氮原子一起，形成一个杂环，此杂环可被一个或多个选自卤素、低级烷基、羟基、和低级烷氧基的基团任选取代，此杂环还可另外任选地包含 1 到 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子；并且

[0021] 如果 m 是 1， R^1 和 R^2 不能同时是甲基，或者

[0022] 当 m 是 1 并且 R^1 是氢或乙基时， R^2 不是乙酰基。

[0023] 本发明还提供了一种组合物，包含至少一种所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐，以及至少一种药学上可接受的载体。

[0024] 本发明还提供了一种抑制选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶的活性的方法，包括将有效量的至少一种所述的化合物和 / 或其至少一种药学上可接受的盐与至少一种激酶接触。在另一优选例中，所述的方法是非治疗性的或治疗性的。

[0025] 本发明还提供了一种治疗对抑制选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶有效的炎症性疾病的方法，包括给予所需个体有效量的至少所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐。

[0026] 本发明还提供了一种治疗与选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶有关的癌症的方法，包括给予所需个体有效量的至少一种所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐。

[0027] 本发明还提供了一种用于抑制选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶的活性的药物（组合物），包含有效量的所述的至少一种本发明所述的化合物和 / 或其至少一种药学上可接受的盐。

[0028] 本发明还提供了一种本发明所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐的用途，其中用于制备抑制选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶的活性的药物。

[0029] 本发明还提供了一种本发明所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐的用途，其中用于制备治疗炎症性疾病或癌症的药物。在另一优选例中，所述的癌症是与选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶的活性有关的癌症。

[0030] 本发明还提供了一种本发明所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐的用途，其中被用于制备癌症的药物，并且该药物与其他的抗癌剂联合应用，用于治疗与选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶的活性有关的癌症；或者所述的药物含有其他的抗癌剂。

[0031] 本发明还提供了一种治疗对抑制选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶有效的癌症的方法，包括：

[0032] 给予所需个体有效量的至少一种本发明所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐，以及

[0033] 给予所需个体一定量的抗癌剂（或抗肿瘤制剂），其中所述的抗癌剂不同于本发明所述的化合物和 / 或其药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0034] 本说明书所用的下列单词、短语和符号,除非另有说明,一般按如下定义。下列说明缩写和术语在整文中表示的意义:

[0035] 不在两个字母和符号之间的短线“-”表示取代基连接的位点。例如, $-\text{CONH}_2$ 通过碳原子与别的基团相连。

[0036] 术语“烷基”指的是含有 1-10 个碳原子的直链或支链烷烃。例如,烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。“低级烷基”是指含有 1-4 个碳原子的直链或支链烷烃。

[0037] 术语“烷氧基”指的是通过一个氧原子连接的直链或支链烷烃基团,例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧以及类似的基团。烷氧基通常有通过氧桥链接的 1-6 个碳原子。“低级烷氧基”指的是直链或支链烷氧基,其中烷基部分包括 1-4 个碳原子。

[0038] 术语“烯基”指的是含有一个或一个以上 $\text{C}=\text{C}$ 双键、碳原子数在 2-10 之间的直链或支链烷烃。例如,烯基包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基。

[0039] 术语“炔基”指的是含一个或一个以上 $\text{C}\equiv\text{C}$ 叁键、碳原子数在 2-10 之间的直链或支链烷烃。例如,炔基包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基。

[0040] 术语“环烷基”指的是含有 3-12 碳原子的饱和或部分不饱和的环状烷烃。例如,环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。环可以是饱和的,也可以含有一个或多个双键(即部分不饱和),但不是完全共轭的。

[0041] “芳基”包括:

[0042] 5-6 元的碳芳香环,如,苯;

[0043] 双环,其中至少有一个环是碳芳香环,如,萘,茚和 1,2,3,4-四氢喹啉;以及

[0044] 三环,其中至少有一个环是碳芳香环,如,芴。

[0045] 例如,芳基包括含 5-6 元的碳芳香环并一个 5-7 元杂环,这个杂环包含一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子,条件是连接点在碳芳香环上。通过取代的苯的衍生物且环上原子有自由价态的形成二价自由基,其命名为取代的亚苯基自由基。由命名以“基”结尾的单价多环烃自由基通过减少一个自由价态的氢原子衍生而来的二价自由基,其命名就是在相应的单价自由基的后面加上“亚基”,例如,有两个连接点的萘基被称为亚萘基。但是,芳基不包含、也不通过任何方式与下面分别定义的杂环芳基重叠。因此,在此定义,如果一个或多个碳芳香环与一个杂芳香环并环,由此产生的环系统是芳杂环基,而不是芳基。

[0046] 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0047] 术语“芳杂基”指的是:

[0048] 5-8 元的单环芳烃,含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子,如 1-4 个杂原子,在一些实施方案中,为 1-3 个杂原子,环上其它原子是碳原子;

[0049] 8-12 元的双环芳烃,含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子,如 1-4 个杂原子,在一些实施方案中,是 1-3 个杂原子,环上其它原子是碳原子;其中至少有一个环是芳香环;以及

[0050] 11-14 元的三环芳烃, 含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子, 如 1-4 个杂原子, 在一些实施方案中, 是 1-3 个杂原子, 环上其它原子是碳原子; 其中至少有一个环是芳香环。

[0051] 例如, 芳杂基包括一个 5-7 元的杂芳香环并一个 5-7 元的环烷基。对于这样的双环并起来的杂芳基, 其中只有一个环含有一个或多个杂原子, 链接位点在杂芳香环上。

[0052] 当芳杂基上的硫原子和氧原子总数超过 1 时, 这些杂原子不会一一相邻。在一些实施方案中, 硫原子和氧原子在芳杂基中的总数不超过 2。在一些实施方案中, 硫原子和氧原子在芳杂基中的总数不超过 1。

[0053] 芳杂基的例子, 包括但不限于, (连接点优先标记为 1), 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-噻啶基、3,5-噻啶基、1-吡唑基、2,3-吡唑基、2,4-咪唑基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑、四唑基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、二氢吲哚基、哒嗪基、三氮唑基、喹啉基、吡唑基和 5,6,7,8-四氢异喹啉基。

[0054] 由命名以“基”结尾的一价自由基通过减少一个自由价态的氢原子衍生而来的二价芳杂环基自由基, 其命名是通过在相应的一价自由基名称后面加上“亚基”。例如, 吡啶基有两个连接位点则称为亚吡啶基。芳杂基不包括、也不与前面所述的芳基重叠。

[0055] 取代的芳杂基也包括被一个或多个氧 (-O-) 取代芳杂环基, 如 N-氧吡啶基。

[0056] 术语“杂环基”指的是通常为 3-7 元的单环脂肪环, 其包括至少 2 个碳原子和 1-3 个杂原子, 杂原子独立的选自氧、硫和氮, 以及包括前面所述至少一个杂原子的组合。“杂环基”也包括一个 5-7 元含一个或多个氮、氧或硫杂原子的杂环并一个 5-6 元的碳芳香环, 条件是连接位点在杂环上。杂环可以是饱和的, 也可以有一个或多个双键 (即部分不饱和)。杂环基可能被氧代取代。与其他原子的链接位点可以是碳原子或杂原子。“杂环基”不同于前面所述的“杂芳基”。

[0057] 相应的杂环基包括, 例如 (连接位点优先标记为 1)、1-吡咯基、2-吡咯基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基和 2,5-哌嗪基。吗啉基也是这样设计的, 包括 2-吗啉基和 3-吗啉基 (氧原子优先记为 1)。取代的杂环基也包括有一个或一个以上氧代基团的环, 例如, N-氧哌啶基、N-氧吗啉基、1-氧代-1-硫代吗啉基和 1,1-二氧化-1-硫代吗啉基。

[0058] 所谓“任选 (option)”、“任选的 (optional)”或“任选地 (optionally)”的意思是后续描述的事件或情形可能会也可能不会发生, 并且该描述包括事物或情形发生和不发生两种情况。例如, “被任选取代的烷基”包括下文定义的“烷基”和“取代烷基”。关于任一基团包含一个或多个取代基, 本领域一般技术人员均可理解, 但不包括不实际的高位阻、合成上不可行的和 (或) 内在不稳定的取代基。

[0059] 所用的术语“取代的”是指在特定的原子或基团中的一个或多个氢原子被从指定范围选出的基团替换, 前提是特定原子的价态正常。当取代基是氧代 (例如: =O) 即意味着指定原子上的两个氢被取代了。只要组合能得到稳定的化合物或有用的合成中间体, 取代基的组合和 / 或变化是允许的。稳定的化合物或稳定的结构意味着它稳定到能从反应混合物中分离出来, 并至少在随后的制剂过程中有实用价值。除特别说明, 取代基被命名进母核结构。例如, 简单的说, 当环烷基烷基是作为一个可能的取代基, 母核上这个取代基的连接位点在烷基上。

[0060] 在一些实施方案中, “被一个或多个基团取代”是指在特定的原子或基团中的两个

氢原子分别被指定范围的基团中选出的相同或不同的基团替换。在一些实施方案中,“被一个或多个基团取代”是指在特定的原子或基团中的三个氢原子分别被指定范围的基团中选出的相同或不同的基团替换。在一些实施方案中,“被一个或多个基团取代”是指在特定的原子或基团中的四个氢原子分别被指定范围的基团中选出的相同或不同的基团替换。

[0061] 所述化合物,包括但不限于,它们的光学异构体,如对映异构体和非对映异构体,对映异构体的混合物,包括外消旋体,非对映异构体的混合物,及其他本领域技术人员通过常规实验能够合成的混合物。在这些情况下,单一对映体或非对映体,例如具有光学活性的结构,可通过不对称合成或由外消旋混合物或非对映体混合物拆分得到。对于消旋混合物或非对映体混合物的拆分,可以用传统的方法分离,例如使用拆分试剂结晶;也可以用色谱法分离,例如手性高效液相色谱(HPLC)柱。另外,这类化合物包含 Z- 和 E- 型(或顺-和反-式)的含 C=C 双键化合物。本文所述化合物存在各种互变异构体,术语“化合物”包括该化合物的所有互变异构形式。这里化合物也包括其不同的晶体形式,包含多晶和包合物。同样,术语“盐”也包括了本领域技术人员通过常规实验能够合成的该化合物的盐的所有异构体、消旋体、其他混合物、Z- 和 E- 型、互变异构体和晶体形式。

[0062] 术语“药学上可接受的盐”包括但不限于与无机酸形成的盐,如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐、及其类似盐;也包括与有机酸形成的盐,如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、乳酸盐、磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐和链烷酸盐如醋酸盐, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 其中 n 是 0-4 的盐,及其类似盐。类似地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0063] 此外,如果所述的化合物是一种与酸形成的盐,其游离碱可以通过碱化该盐溶液获得。相反地,如果化合物是游离碱,则其盐特别是药学上可接受的盐可以通过由碱制酸的常规程序制得,即将游离碱溶于合适的有机溶剂后用酸处理。本领域一般技术人员可识别各种可能用来制备无毒的药学上可接受的盐的合成方法。

[0064] “溶剂化物”如“水合物”,是由溶剂和化合物互相作用形成。术语“化合物”,应该包括了化合物的溶剂化物(包括化合物的水合物)。同样,“盐”也包括了盐的溶剂化物(如盐的水合物)。合适的溶剂化物是药学上可接受的,例如水合物,它包括了单水合物和半水合物。

[0065] “螯合物”,是由化合物与金属离子在两个(或更多的)点配位而成。术语“化合物”应该包括化合物的螯合物。同样,“盐”也包括盐的螯合物。

[0066] “非共价复合物”是由一个化合物和另一分子通过非共价键相互作用形成的。例如,复合物可以通过范德华力、氢键和静电相互作用(也称为离子键)形成。这些非共价复合物也包含在术语“化合物”的概念中。

[0067] 术语“氢键”是指电负性原子(也称为氢键受体)和一个连接在另一相对电负性原子上的氢原子(也称为氢键给体)作用的形式。合适的氢键给体和受体见于各种著名的药物化学书籍(G. C. Pimentel 和 A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor and O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", *Accounts of Chemical Research*, 17, pp. 320-326 (1984))。

[0068] 本文使用的术语“基团”,“基”或“片段”为同义词,用于代表功能基团或连接于某

一根键的片段或其他分子片段。

[0069] 术语“活性成分”表示一种具有生物活性的化学物质。在一些方案中，“活性成分”是一种具有医药效用的化学物质。

[0070] “处理”、“给予治疗”、“治疗”或“减缓”指的是给予一患有某种疾病、具有一种疾病的症状、或有易患一种疾病体质的个体所述的至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐,用以治愈、治疗、缓和、纾解、改变、医治、改善、改良或是影响一种疾病、一种的症状、或易患一种疾病的体质。在一些实施方案中,一种疾病可能是癌症 (或肿瘤)。在一些实施方案中,一种疾病可能是炎症性疾病。

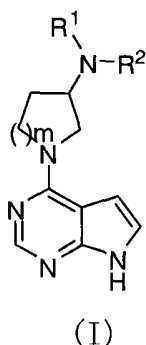
[0071] 术语“有效量”指的是,所述至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐对于能有效“治疗”个体的一种疾病或不适的用量。如果是癌症时,有效量可引起前面定义“处理”、“治疗”和“减缓”中所述个体任何一种可见的或可检测的变化。例如,有效量能减少癌症或肿瘤细胞的数目;缩小肿瘤的大小;抑制或阻止肿瘤细胞向周边器官的侵入,例如,肿瘤蔓延入软组织或骨骼中;抑制或阻止肿瘤的转移;抑制或阻止肿瘤的生长;一定程度上减轻一种或多种与癌症相关的症状;减少发病率和死亡率;提高生活质量;或者是上述效果的结合。有效量可以是通过抑制 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶的活性来减少疾病症状的用量。对于癌症治疗,体内实验的效果可以通过评估如存活期、疾病进展时间 (Time toDisease Progression, TTP)、反应率 (Response Rates, RR)、持续反应期和 / 或生活质量来测量。专业人员已经意识到,有效量可以随着给药的途径、赋形剂的剂量、以及与其他药物的合用而变化。

[0072] 术语“有效量”还可指所述的至少一种化合物和 / 或其至少一种药学上可接受的盐能够有效抑制 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶的量。

[0073] 术语“抑制”指的是一种生物活动或生物过程的基础活性的降低。“抑制 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶的活性”指的是相对于在没有所述至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐时 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶的活性,由所述至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐直接或间接的作用导致 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶的活性降低。活性的降低可以是所述的至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐与 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶直接的相互作用引起的,或者是由于所述至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐与其他一种或多种因子的相互作用进而最终影响了 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶的活性引起的。例如,所述的至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐,可通过直接与 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶结合而降低其活性,可通过直接或间接地影响其它因素来降低 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶活性,或通过直接或间接得降低细胞或器官中 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶的数量,来降低 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 中至少一种激酶的活性。

[0074] 本发明提供了结构式 (I) 的至少一种化合物:

[0075]



[0076] 和 / 或其至少一种药学上可接受的盐,

[0077] 其中

[0078] R^1 选自氢、烷基、环烷基和杂环基,

[0079] R^2 选自烷基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)_nR^f$, 和 $-S(O)_nNR^cR^d$,

[0080] 或者 R^1 和 R^2 , 及与之链接的 N 原子一起, 形成一个可被任选取代的 3- 到 7- 元的杂环, 此杂环另外还任选地包含 1 个或 2 个杂原子, 而且此杂环可以进一步任选地被并到一个任选取代的杂芳基或任选取代的芳环;

[0081] 并且上述 R^1 和 R^2 中的任一个烷基、芳基、环烷基、杂环基和杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代, 这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(O)_nR^f$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$;

[0082] m 和 n 独立的选自 0、1 和 2;

[0083] 对上述的每一个, R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环,

[0084] 或者 R^c 和 R^d , 及与之链接的氮原子一起, 形成一个杂环, 此杂环可被一个或多个选自卤素、低级烷基、羟基、和低级烷氧基的基团任选取代, 此杂环还可另外任选地包含 1 到 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子; 并且

[0085] 如果 m 是 1, R^1 和 R^2 不能同时是甲基, 或者

[0086] 当 m 是 1, 并且 R^1 是氢或乙基, R^2 不是乙酰基。

[0087] 在一些实施方案中, m 是 1。

[0088] 在一些实施方案中, R^1 选自烷基和环烷基, 每一个烷基和环烷基可任选的被一到多个基团所取代, 这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(O)_nR^f$ 、 $-R^cS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

[0089] 在一些实施方案中, R^2 为芳基或杂芳基, 每一个芳基或杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代, 这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)$

OR^b 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_n\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^f$ 、和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 。

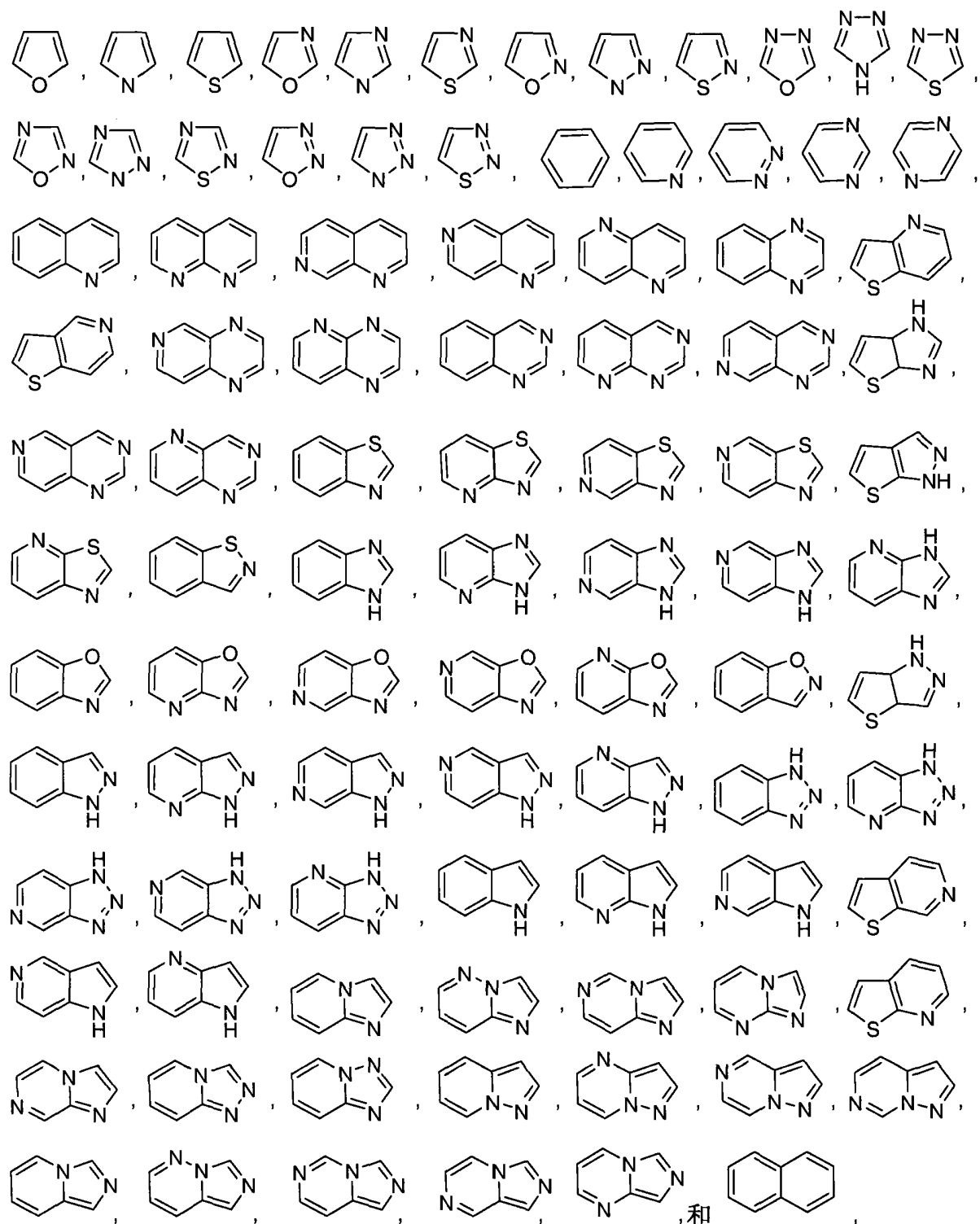
[0090] 在一些实施方案中, R^2 为烷基或环烷基, 每一个烷基或环烷基可以任选地被一到多个基团所取代, 这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_n\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^f$ 、和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^c\text{R}^d$ 。

[0091] 在一些实施方案中, R^2 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^c\text{R}^d$, 其中每一个 R^a 、 R^c 和 R^d 独立的选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;

[0092] 或者 R^c 和 R^d , 及与之链接的氮原子一起, 形成一个杂环, 这个杂环可被一个或多个选自卤素、低级烷基、羟基、和低级烷氧基的基团任选地取代, 这个杂环还可进一步任选地包含 1 到 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子。

[0093] 在一些实施方案中, R^2 是选自下面的芳基或杂芳基,

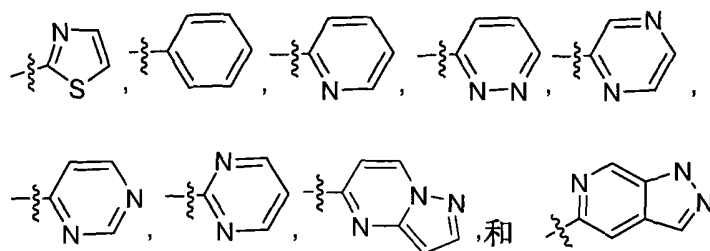
[0094]



[0095] 其中每一个芳基或杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代, 这些基团选自任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(O)_nR^f$ 、 $-NR^cS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

[0096] 在一些实施方案中, R^2 是选自下面的芳基或杂芳基,

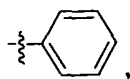
[0097]



[0098] 其中每一个芳基或杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任取代的低级烷基、任取代的芳基、任取代的烯基、任取代的炔基、任取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任取代的卤代烷基、任取代的杂环基、任取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^eS(O)_nR^f$ 、 $-NR^eS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

[0099] 在一些实施方案中, R^2 是

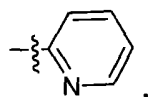
[0100]



[0101] 其中每一个芳基或杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任取代的低级烷基、任取代的芳基、任取代的烯基、任取代的炔基、任取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任取代的卤代烷基、任取代的杂环基、任取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^eS(O)_nR^f$ 、 $-NR^eS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

[0102] 在一些实施方案中, R^2 是

[0103]



[0104] 其中每一个芳基或杂芳基可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任取代的低级烷基、任取代的芳基、任取代的烯基、任取代的炔基、任取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任取代的卤代烷基、任取代的杂环基、任取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^eS(O)_nR^f$ 、 $-NR^eS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

[0105] 在一些实施方案中, R^1 选自 C_{1-3} 的烷基、烯丙基、炔丙基和环丙基,每一个 C_{1-3} 的烷基、烯丙基、炔丙基和环丙基可以任选地被一到多个基团所取代,这些基团选自任取代的低级烷基、任取代的芳基、任取代的烯基、任取代的炔基、任取代的环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、卤素、任取代的卤代烷基、任取代的杂环基、任取代的杂芳基、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^eS(O)_nR^f$ 、 $-NR^eS(O)_nNR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^b$ 、 $-S(O)_nR^f$ 、和 $-S(O)_nNR^cR^d$ 。

[0106] 在一些实施方案中, R^1 是甲基。

[0107] 在一些实施方案中,与 $-N(R^1)(R^2)$ 基团相连的碳原子的绝对立体化学是 R- 构型。

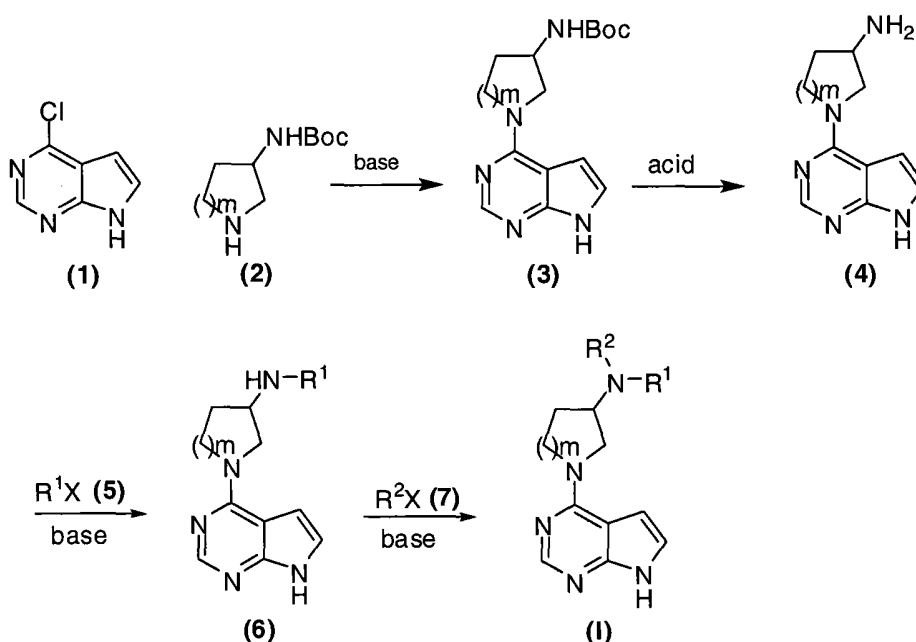
[0108] 本发明还提供了选自化合物 1-260 的至少一种化合物和 / 或其至少一种药学上可接受的盐。

[0109] 本发明所述的化合物和 / 或其药学可接受的盐都可以用商业上可获得的原料、通

过已知的方法、结合本发明所公开的内容合成得到。下面的两个路线中显示了大部分化合物的合成方法。

[0110] 反应路线 I

[0111]

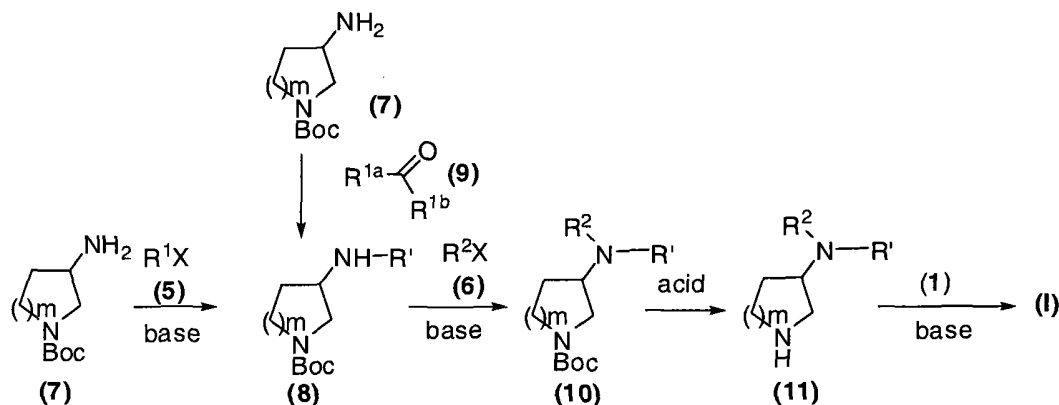


[0112] 在本反应式和以下各反应式中，“base”表示碱，“acid”表示酸。

[0113] 如反应路线 I 所示,化合物 (1) 与化合物 (2) (m 如前所述) 在碱 (如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaH 、 Et_3N 、 $DIPEA$, 但不限于此) 的存在下,反应可以得到化合物 (3)。在酸 (盐酸或三氟醋酸, 但不限于此) 的作用下脱除保护基得到化合物 (4), 继续在碱 (如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaH 、 $t-BuONa$ 、 $t-BuOK$ 、 Et_3N 、 $DIPEA$, 但不限于此) 的存在下,先后与 R^1X 和 R^2X (X 是 Cl 、 Br 、 I , R^1 和 R^2 如前所述) 反应得到化合物 (I)。当 R^1 或 R^2 是芳基或杂芳基取代时,使用钯试剂 (如 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$, 但不限于此) 和配体 (如 Ph_3P 、 $t-Bu_3P$ 、 $BINAP$ 、 $dppf$ 、1,3-双(2,6-二丙苯基)-1H-氯化咪唑鎓, 但不限于此) 作为催化剂可以提高反应收率。

[0114] 反应路线 II

[0115]

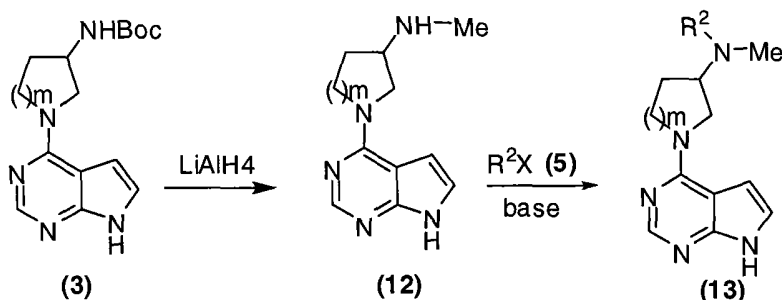


[0116] 如反应路线 II 所示,化合物 (7) (m 见定义) 与化合物 (5) 在如反应路线 I 所示条件下反应得到化合物 (8), 化合物 (8) 也可以通过化合物 (7) 与化合物 (9) 反应制得 (R^{1a} 和

R^{1b} 可以为氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基, 或 R^{1a} 、 R^{1b} 、连同所连接的碳原子形成一个烷基环或杂烷基环。化合物 (8) 与化合物 (6) 在反应路线 I 所示条件下反应得到化合物 (10), 在酸 (盐酸或三氟醋酸, 但不限于此) 的作用下脱除保护基得到化合物 (11), 继续在碱 (如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaH 、 $t-BuONa$ 、 $t-BuOK$ 、 Et_3N 、 $DIPEA$, 但不限于此) 的存在下, 与化合物 (1) 反应得到化合物 (I)。在必要的情况下, 使用钯试剂 (如 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$, 但不限于此) 和配体 (如 Ph_3P 、 $t-Bu_3P$ 、 $BINAP$ 、 $Xantphos$ 、 $dppf$ 、1,3-双(2,6-二丙苯基)-1H-氯化咪唑鎓, 但不限于此) 作为催化剂可以提高反应收率。

[0117] 反应路线 III

[0118]



[0119] 如反应路线 III 所示, 化合物 (3) 与氢化铝锂反应得到化合物 (12), 继续与化合物 (5) 在反应路线 I 所示类似条件下反应得到化合物 (13)。

[0120] 所得的化合物可以进一步通过对外周位置进行修饰而获得本发明的其他目标化合物。所述的合成化学改造是现有技术中公知的技术, 如 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers(1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons(1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1995) 及其后续的版本中都有公开。

[0121] 在使用前, 所述的至少一种化合物和 / 或至少一种药物上可接受的盐可以通过柱层析、高效液相色谱、结晶或其他适当的条件进行纯化。

[0122] 本发明还提供了一种组合物, 包含所述的至少一种化合物和 / 或其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的载体。

[0123] 包括所述的至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐的组合物, 可以口服、非肠道式、吸入剂喷雾、或是植入式贮器等方式给药。这里用到的术语“非肠道式”, 指的是包括皮下、皮内、静脉、肌肉、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、脊椎内、患处内、以及颅内注射或输注技术。

[0124] 口服用的组合物可以是任何一种可接受的口服剂型, 包括但不限于: 片剂、胶囊、乳剂、以及水相悬浮剂、分散剂以及溶液。常用的片剂载体包括乳糖和玉米淀粉。片剂中也常加入如硬脂酸镁之类的润滑剂。以胶囊形式口服时, 有效的稀释剂可包括乳糖以及干燥的玉米淀粉。当口服水相悬浮液或乳剂提供口服时, 可用乳化剂或悬浮剂使活性成分悬浮或溶解于一油相中。若有需要, 还可添加一定的甜味、香料、或色素。

[0125] 无菌可注射组合物 (如水状或油状悬浮液) 可按照任何一种已知技术, 使用适合的分散剂或润湿剂 (如: Tween 80) 以及悬浮剂来完成制备。无菌可注射组合物也可制备

成无菌的可注射溶液或悬浮液,溶于一无毒性的可用于非肠道式的稀释剂或溶剂中,例如,1,3-丁二醇溶液。在可接受的载体与溶剂中,可使用的是甘露糖醇、水、林格尔氏液、以及生理盐水。此外,无菌的低沸点油,如合成的单-或双-酸甘油酯,通常为溶剂或悬浮介质。脂肪酸,例如油酸以及其甘油酯衍生物,以及天然的药学可接受的油脂,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是聚乙氧基化的形态,常用于制备可注射溶液。这些油溶液或悬浮液亦可含有一长链的醇类稀释剂、分散剂、或羧甲基纤维素、或其类似的分散剂。

[0126] 一吸入剂组合物可依相关已知的药物配方技术而制得,且可制备于生理盐水中,再添加苯甲醇或其他合适的防腐剂、增加生物利用度之吸收促进剂、氟碳、以及/或本技术领域其他已知之增溶剂或分散剂。

[0127] 用于皮肤的组合物可配方为油脂、霜剂、乳液、软膏、以及类似的产品。用于组合物的合适载体可包括:植物或矿物油、白矿脂(一种白色软石蜡)、支链脂肪或油脂、动物脂肪、以及高分子量的醇类(大于12个碳)。较佳的载体可以为活性成分能溶解于其中者。此外,在添加增加颜色或香味成分之外,亦可依需要加入乳化剂、增溶剂、稀释剂、以及抗氧化剂。而外皮渗透促进剂也可添加于这些典型配方中。这类促进剂的例子可见于美国专利3,989,816和4,444,762。

[0128] 霜剂配方可将矿物油、自体乳化之蜂蜡、以及水混合后之混合物,其中混合之活性成分系溶解于一小量的油脂中,例如杏仁油,再掺杂于其中。此类乳液的一范例是包括约40重量份的水、约20重量份的蜂蜡、约40重量份的矿物油、以及约1重量份的杏仁油。软膏可混合一活性成分溶于一植物油中(例如杏仁油)、以及温的软石蜡,并让混合物冷却而制备。这类软膏的一范例,是包括约30%重量百分比的杏仁油和约70%重量百分比的白软石蜡。

[0129] “药学上可接受的载体”,指的是能与组合物中的活性成分相容,甚至在一些优选方式中能稳定活性成分,而且不能对于欲治疗的个体有危害。例如,环糊精(能与所述至少一种化合物和/或至少一种药学上可接受的盐形成特定的、溶解性更强的复合物)之类的增溶剂,可作为医药用的载体来传送活性化合物。其他载体的例子包括胶态二氧化硅、硬脂酸镁、纤维素、十二烷基硫酸钠、以及色素如D&C黄色10号(D&C Yellow#10)。

[0130] 合适的体外实验可用于早期评价所述至少一种化合物和/或至少一种药学上可接受的盐抑制JAK1、JAK2、JAK3和TYK2中至少一种激酶的活性的效果,其治疗癌症或炎症性疾病的效果可进一步通过体内实验检验。例如,所述化合物和/或药学上可接受的盐可给予有癌症或炎症性疾病的动物(如小鼠模型),然后检测其治疗效果。根据上述结果,还可以决定其对动物(如,人)适合的剂量和给药方式。

[0131] 本发明还提供了一种抑制JAK1、JAK2、JAK3和TYK2中至少一种激酶的活性的方法,该方法包括有效量的至少一种所述的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与至少一种激酶接触。

[0132] 所述的至少一种化合物和/或至少一种药学上可接受的盐可用来达到一种有益的治疗或预防效果,例如,在患有癌症的个体中。这里所用的术语“癌症”指的是细胞紊乱,其特征为不可控或不可调的细胞增殖、细胞分化的减少、不恰当的侵入周围组织的能力、和/或在异常部位建立新的生长的能力。术语“癌症(或肿瘤)”,包括但不限于实体肿瘤和血液肿瘤。术语“癌症”包含皮肤、组织、器官、骨骼、软骨、血液和血管的疾病。术语“癌症”

进一步包含原发癌症和转移性癌。

[0133] 实体癌症的非限定性例子包括胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌（包括转移性乳腺癌）、前列腺癌（包括雄激素依赖的和非雄激素依赖的前列腺癌）、肾癌（包括转移性的肾细胞癌）、肝细胞癌、肺癌（包括非小细胞肺癌（non-small cell lungcancer, NSCLC）、细支气管肺泡癌（bronchioloalveolar careinoma(BAC)）和肺腺癌）、卵巢癌（包括进展性表皮癌或进展性原发性腹膜癌）、宫颈癌、胃癌、食管癌、头颈癌（包括头颈部鳞状细胞癌）、皮肤癌（包括恶性黑色素瘤）、神经内分泌系统癌症（包括转移性神经内分泌瘤）、脑瘤（包括例如神经胶质瘤、间变性少突胶质细胞瘤、成人多形性胶质母细胞瘤）、骨癌、软组织肉瘤、和甲状腺癌。

[0134] 血液癌症的非限定性例子包括急性髓细胞性白血病（acute myeloid leukemia(AML)）、慢性髓细胞性白血病（chronic myelogenous leukemia(CML)）（包括加速期的慢性髓细胞性白血病和急变期的慢性髓细胞性白血病（CML-BP)）、急性淋巴细胞性白血病（acute lymphoblastic leukemia(ALL)）、慢性淋巴细胞性白血病（chronic lymphocytic leukemia(CLL)）、何杰金氏病（Hodgkin's disease(HD)）、非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma(NHL)）（包括滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤）、B细胞淋巴瘤（B-cell lymphoma）、T细胞淋巴瘤（T-celllymphoma）、多发性骨髓瘤（multiple myeloma(MM)）、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia）、骨髓增生异常综合症（myelodysplasticsyndromes(MDS)）（包括难治性贫血（refractory anemia(RA)）、RAR型贫血（refractory anemia with ringed siderblasts(RARS)）、过量芽细胞顽固性贫血（refractory anemia with excess blasts(RAEB)），和过量芽细胞顽固性贫血合并急性转化（RAEB in transformation(RAEB-T)）、以及骨髓增生综合症。

[0135] 在一些实施方案中，能够治疗的癌症的例子，包括但不限于，肺癌、头颈癌、结肠直肠癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌、肾癌、肝癌、脑癌、骨癌和白血病。

[0136] 所述的至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐可用来达到一种有益的治疗或预防效果，例如，在患有炎症性疾病的个体中。术语“炎症性疾病”指得是病例状态导致的炎症反应，尤其是由于嗜中性粒细胞趋化引起的。炎症性疾病的例子包括炎性皮肤病（包括银屑病（psoriasis）和遗传性过敏性皮炎（atopicdermatitis））、系统性硬皮病（systemic scleroderma）和硬化症（sclerosis）、与炎症肠病（inflammatory bowel disease, IBD, 包括克隆氏病（Crohn's disease）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis））有关的反应、缺血再灌注损伤包括手术引起组织再灌注损伤，心肌缺血如心肌梗死，心脏骤停，心脏术后再灌注和缩窄后经皮冠状动脉成形术中激活交感神经所致的冠脉血管的异常收缩反应、腹主动脉瘤手术组织再灌注损伤；中风继发脑水肿，头外伤（cranial trauma）、血量减少性休克（hypovolemic shock）、窒息（asphyxia）、成人呼吸障碍综合症（adultrespiratory distress syndrome）、急性肺损伤（acute-lung injury）、Behcet's 疾病、皮炎（dermatomyositis）、多发性肌炎（polymyositis）；多发性硬皮病（multiple sclerosis, MS）、皮炎（dermatitis）、脑膜炎（meningitis）、脑炎（encephalitis）、葡萄膜炎（uveitis）、骨关节炎（osteoarthritis）、狼疮肾炎（lupus nephritis）；自身免疫性疾病如风湿性关节炎（rheumatoid arthritis, RA）、Sjorgen's 综合症、脉管炎（vasculitis）；涉及疾病白细胞渗出性疾病；败血症或创伤继发中枢神经系统（CNS）炎症

疾病,多器官损伤综合征;酒精性肝炎;细菌性肺炎;

[0137] 抗原-抗体综合接到的疾病包括血管球性肾炎 (glomerulonephritis)、脓血症 (sepsis)、结节病 (sarcoidosis);组织或器官移植引起的免疫病理反应;肺部炎症,包括胸膜炎 (pleurisy)、齿槽炎 (alveolitis)、脉管炎 (vasculitis)、肺炎 (pneumonia)、慢性支气管炎 (chronic bronchitis)、支气管扩张 (bronchiectasis)、弥散性泛细支气管炎 (diffuse panbronchiolitis)、超敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis)、先天性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、以及囊肿性纤维化 (cystic fibrosis) 等。优选的适应症包括,但不限于,慢性炎症、自身免疫性糖尿病、风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、风湿性脊椎炎 (rheumatoid spondylitis)、痛风性关节炎 (gouty arthritis) 和其他的关节炎、多发性硬皮病 (multiple sclerosis, MS)、哮喘 (asthma)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus)、成人呼吸障碍综合症 (adult respiratory distress syndrome)、Behcet's 病、银屑病 (psoriasis)、慢性肺部炎性疾病、移植引起的宿主反应、Crohn's 病、炎性肠病 (ulcerative colitis)、炎性肠炎 (inflammatory bowel disease, IBD)、Alzheimer's 病、麻痹症 (pyresis) 以及任一种与炎症或相关症状有关的疾病。

[0138] 所述的至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐可用来达到一种有益的治疗或预防效果,例如,在患有自身免疫性疾病的个体中。术语“自体免疫疾病”是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病。自身免疫性疾病包括,但不限于,狼疮 (lupus)、肌无力 (myasthenia gravis)、多发性硬皮病 (multiple sclerosis, MS)、风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、银屑病 (psoriasis)、炎性肠病 (inflammatory bowel disease)、哮喘 (asthma) 和特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura) 以及骨髓增生性疾病如骨髓纤维变性 (myelofibrosis)、真性红细胞增多症 / 原发性血小板增多症性等骨髓纤维化疾病 (PV/ET)

[0139] 在一些实施方案中,所述的至少一种化合物和 / 至少一种药学上可接受的盐,可与其他治疗制剂联合用药。在一些实施方案中,其他的治疗制剂是一种具有被治疗的疾病或症状的病人通常服用的制剂。例如,根据所治疗的疾病或症状,其他治疗制剂可以是抗免疫制剂或抗肿瘤制剂。所述的至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐,可与其他的治疗制剂以单一剂量的形式服用,或以分开的剂量形式服用。当以分开的剂量形式服用时,其他的治疗制剂可以在所述至少一种化合物和 / 或至少一种药学上可接受的盐服用之前、同时或之后服用。

[0140] 在一些实施方案中,所述的至少一种化合物和 / 或其至少一种药学上可接受的盐,可与一种抗免疫制剂联合用药。抗免疫制剂的非限定性例子包括肾上腺皮质激素类药物 (如氟替卡松丙酸酯 (fluticasone propionate)、二丙酸氯地米松 (beclomethasone dipropionate)、糠酸莫米松 (mometasone furoate)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide) 或布地缩松 (budesonide))、疾病修饰剂 (如抗疟药、氨甲喋呤 (methotrexate)、水杨酸偶氮磺胺吡啶 (sulfasalazine)、马沙拉嗪 (mesalamine)、咪唑硫嘌呤 (azathioprine)、6-巯基嘌呤 (6-mercaptopurine)、甲硝哒唑 (metronidazole)、静脉注射或口服的金,或者 D-青霉胺 (D-penicillamine)) 非甾体抗炎药 (如,对乙酰氨基酚 (acetaminophen)、阿司匹林 (aspirin)、水杨酸钠 (sodium salicylate)、

咳乐钠 (sodium cromoglycate)、水杨酸镁 (magnesiumsalicylate)、胆碱水杨酸镁 (choline magnesium salicylate)、双水杨酸 (salicylsalicylic acid)、布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、双氯芬酸 (diclofenac)、二氟苯水杨酸 (diflunisal)、乙哌乙酸 (etodolac)、非诺洛芬钙 (fenoprofen calcium)、非诺洛芬 (fluriprofen)、吡罗昔康 (piroxicam)、消炎痛 (indomethac in)、酮洛芬 (ketoprofen)、酮咯酸氨丁三醇 (ketorolactromethamine)、甲氯灭酸的结合碱 (meclofenamate)、甲氯灭酸钠 (meclofenamatesodium)、甲氯灭酸 (mefenamic acid)、萘普酮, (nabumetone)、苯噁丙酸 (oxaprozin)、丁基苯基硝酮 (phenyl butyl nitrone) (PB)、舒林酸 (sulindac)、或甲苯酰吡啶乙酸 (tolmetin)) ;COX-2 抑制剂、细胞因子合成 / 释放抑制剂 (如抗细胞因子抗体、抗细胞因子受体抗体,等。)

[0141] 在一些实施方案中,所述的至少一种化合物和 / 至少一种药学上可接受的盐,可与其他抗癌制剂联合用药。这里所用的术语“抗癌制剂”指得是任何一种用于癌症患者治疗癌症的制剂。抗癌制剂的非限定性例子包括:放疗制剂、免疫疗法制剂、DNA 损伤的化疗制剂和干扰细胞复制的化疗制剂。

[0142] DNA 损伤的化疗制剂的非限定性例子包括,局部异构酶 I 的抑制剂 (如,依立替康 (irinotecan)、托泊替康 (topotecan) 和喜树碱 (camptothecin) 以及他们的类似物、代谢物,以及阿霉素 (doxorubicin));局部异构酶 II 抑制剂 (如,依托泊苷 (etoposide)、替尼泊苷 (teniposide)、和道诺霉素 (daunorubicin));烷化剂 (如,左旋溶肉瘤素 (melphalan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、白消安 (busulfan)、三胺硫磷 (thiotepa)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、亚硝基脲氮芥 (carmustine)、环己亚硝脲 (lomustine)、甲基环己亚硝脲 (semustine)、链脲霉素 (streptozocin)、氨烯咪胺 (decarbazine)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、丝裂霉素 C (mitomycin C) 和环磷酰胺 (cyclophosphamide));DNA 插入剂 (如,顺铂 (cisplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin) 和卡波铂 (carboplatin));DNA 插入剂和自由基产生剂如博来霉素 (bleomycin);以及核苷模仿剂 (如 5- 氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、卡培他滨 (capecitabine)、2,2- 二氟脱氧胞嘧啶核苷 (gemcitabine)、氟达拉滨 (fludarabine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、巯基嘌呤 (mercaptopurine)、硫鸟嘌呤 (thioguanine)、喷司他丁 (pentostatin) 和羟基脲 (hydroxyurea))。

[0143] 干扰细胞复制的化疗制剂包括:紫杉醇 (paclitaxel)、紫杉萜 (docetaxel),及有关的类似物;长春新碱 (vincristine)、长春灭瘟碱 (vinblastin),及有关的类似物;镇静剂 (thalidomide) 及有关的类似物 (如:CC-5013 和 CC-4047);蛋白酪氨酸激酶抑制剂 (如,甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate) 和格非替尼 (gefitinib));蛋白酶体抑制剂 (如,硼替佐米 (bortezomib));NF- κ B 抑制剂,包括 κ B 激酶抑制剂;与肿瘤中过度表达的蛋白结合,从而下调细胞复制的抗体, (如曲妥单抗 (trastuzumab)、利妥昔单抗 (rituximab)、西妥昔单抗 (cetuximab) 和贝伐单抗 (bevacizuma));以及其他的蛋白或酶抑制剂,已知这些蛋白或酶在肿瘤中会被调高、过度表达或激活,对这些蛋白或酶的抑制能够抑制细胞复制。

[0144] 下述实施例应确定为纯粹地作为示例,而不应当是以任何方式对本发明的限制。用到的数据 (如,量、温度等) 力争保证其准确性,但是也会有一些实验误差和偏移。除非另外说明,份数是重量份数,百分比是重量百分比。温度为摄氏温度,压力为或接近大气压。

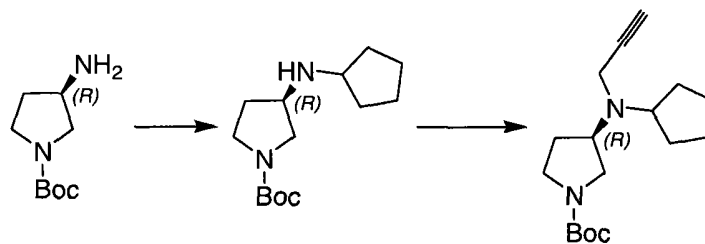
所有质谱数据均由安捷伦 (Agilent) 6120 和 1100 测得。本发明所用的所有试剂 (除了中间体) 均为商业渠道获得。所有化合物的名字 (除了试剂) 由软件 Chemdraw 8.0 产生。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。

[0145] 以下实施例中, 使用到的缩写列表:

| | | |
|--------|---|--|
| [0146] | AIBN | N, N' - 二偶氮异丁腈 |
| [0147] | BINAP | 2, 2' - 双 - (二苯膦基) - 1, 1' - 联萘 |
| [0148] | Boc | 叔丁氧羰基 |
| [0149] | Boc ₂ O | 二碳酸二叔丁酯 |
| [0150] | i-BuNO ₂ | 亚硝酸异丁酯 |
| [0151] | BTC | 二 (三氯甲基) 碳酸酯 (三光气) |
| [0152] | DCM | 二氯甲烷 |
| [0153] | DIPEA | N, N- 二异丙基乙基胺 |
| [0154] | DMF | N, N- 二甲基甲酰胺 |
| [0155] | DMAP | 4- 二甲氨基吡啶 |
| [0156] | DPPA | 叠氮化磷酸二苯酯 |
| [0157] | DBU | 1, 8- 二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯 |
| [0158] | Et ₃ N | 三乙基胺 |
| [0159] | H | 小时 |
| [0160] | HATU | 2- (7- 偶氮苯并三氮唑) -N, N, N', N' - 四甲基脒六氟磷酸酯 |
| [0161] | HMTA | 六亚甲基四胺 |
| [0162] | HOAc | 乙酸 |
| [0163] | Lawesson's reagent | 劳森试剂: 2, 4- 双 (4- 甲氧苯基) -2, 4- 二硫氧基 -1, 3, 2, 4- 二硫磷 |
| [0164] | mL | 毫升 |
| [0165] | min | 分钟 |
| [0166] | MeOH | 甲醇 |
| [0167] | MsCl | 甲烷磺酰氯 |
| [0168] | NBS | N- 溴代丁二酰亚胺 |
| [0169] | PE | 石油醚 |
| [0170] | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ | 二 (三苯基) 膦二氯化钯 |
| [0171] | Pd(dppf)Cl ₂ CH ₂ Cl ₂ | [1, 1' - 双 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯二氯甲烷络合物 |
| [0172] | Pd ₂ (dba) ₃ | 三 (二亚苄基丙酮) 二钯 |
| [0173] | Pd(PPh ₃) ₄ | 四 (三苯基膦) 钯 |
| [0174] | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ | 双 (三苯基膦) 二氯化钯 |
| [0175] | PPh ₃ | 三苯基膦 |
| [0176] | THF | 四氢呋喃 |
| [0177] | TFA | 三氟乙酸 |
| [0178] | TBTU | O- 苄并三氮唑 -N, N, N', N' - 四甲基脒四氟硼酸酯 |
| [0179] | 中间体 1 | |

[0180] (R)-3-(N-环戊基, N-(炔丙-基)氨基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0181]



[0182] (A) (R)-3-(环戊氨基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0183] 将 (R)-3-氨基吡咯烷-1-碳酸叔丁酯 (1.0g, 5.3mmol) 和环戊酮 (451mg, 5.3mmol) 溶于四氢呋喃 (20mL) 中, 分批缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.13g, 5.3mmol) 并于室温下搅拌过夜。反应液中加入 20mL 水, 以二氯甲烷萃取 (3x 20mL)。有机相合并, 饱和食盐水洗涤 (3 x 5mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂后得到目标产物。MS(m/z): 255(M+H)⁺

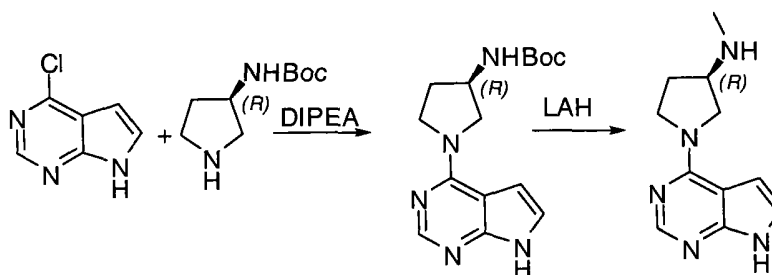
[0184] (B) (R)-3-(N-环戊基, N-(炔丙-基)氨基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0185] 于 3mL 乙腈中分别加入 (R)-3-(环戊氨基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯 (200mg, 0.78mmol)、3-溴丙炔 (140mg, 1.18mmol) 和碳酸钾 (217mg, 1.57mmol), 并回流过夜。将反应液冷至室温、浓缩至干, 残余物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 4/1) 得到目标产物。MS(m/z): 293(M+H)⁺。

[0186] 中间体 2

[0187] (R)-N-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺

[0188]



[0189] (A) (R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-碳酸叔丁酯

[0190] 将 (R)-吡咯烷-3-碳酸叔丁酯 (250mg, 1.34mmol)、4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (206mg, 1.34mmol)、DIPEA (0.35mL, 2.01mmol) 溶于 3mL 乙醇, 加热至回流反应 16 小时, 减压蒸除溶剂, 残留物溶解于 15mL 乙酸乙酯, 过滤, 滤液以饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到 360mg 产物 (收率 88%)。

[0191] MS(m/z): 304(M+H)⁺

[0192] (B) (R)-N-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺

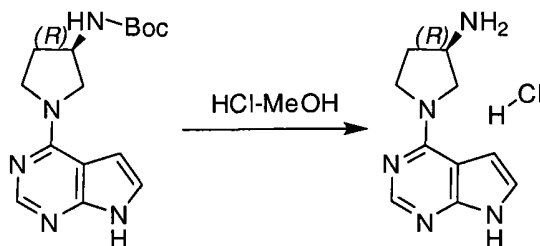
[0193] 0℃氮气保护下, 将氢化铝锂 (143mg, 3.76mmol) 缓慢滴入 (R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-碳酸叔丁酯 (380mg, 1.34mmol) 的干燥四氢呋喃溶液中, 升温至 65℃继续反应 2 小时。冷却至 0℃, 倒入 15%氢氧化钠溶液, 过滤除去固体物, 滤液浓缩, 残留物通过制备薄层纯化得到目标物 178mg (收率 66%)。

[0194] MS(m/z): 218(M+H)⁺。

[0195] 中间体 3

[0196] (R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-氨基盐酸盐

[0197]

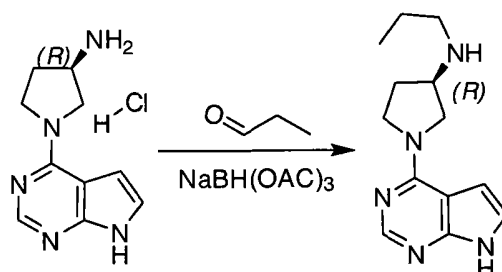


[0198] 于氯化氢气体的甲醇溶液 (6N, 5mL) 中加入 (R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-氨基碳酸叔丁酯 (600mg, 1.97mmol), 室温下搅拌 2 小时。将反应液溶剂蒸除得到目标产物的盐酸盐。MS (m/z): 204 (M+H)⁺。

[0199] 中间体 4

[0200] (R)-N-丙基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺

[0201]

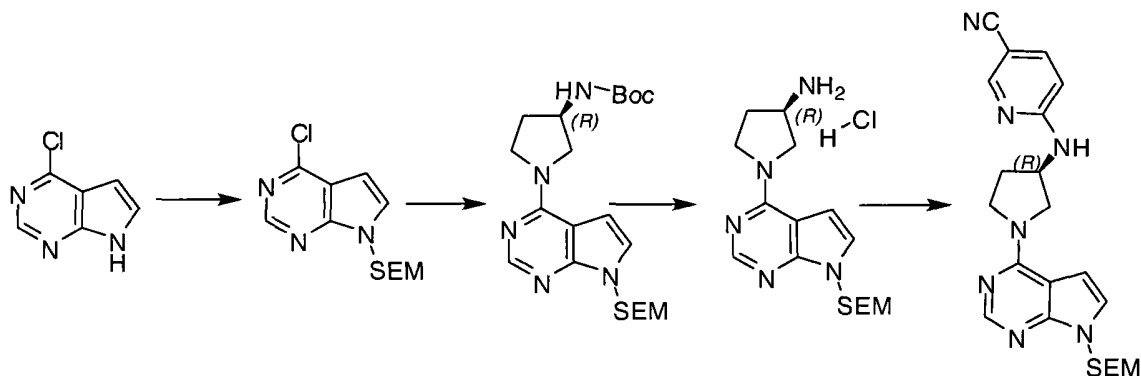


[0202] 于 5mL 四氢呋喃中依次分别加入 (R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺盐酸盐 (50mg, 0.24mmol)、丙醛 (15mg, 0.26mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (61mg, 1.2mmol), 在室温下搅拌 20 分钟。反应液中加入 2mL 水, 以乙酸乙酯萃取 (3 x 10mL)。有机相合并, 饱和食盐水洗涤 (3 x 5mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂得到目标产物。MS (m/z): 246 (M+H)⁺。

[0203] 中间体 5

[0204] (R)-6-(1-(7-((2-(三乙基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-氨基)-烟腈

[0205]



[0206] (A)-4-氯-7-((2-(三乙基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0207] 0℃下, 于 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (5g, 32.6mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶

液中加入 NaH(30%, 4g, 50.0mmol) 并搅拌 1 小时, 随后加入 [2-(氯甲氧基) 乙基] 三甲基硅烷 (15g, 90.0mmol)。加毕将反应液升至室温并搅拌 3 小时。加入 5mL 水, 以乙酸乙酯萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂。残余物经硅胶柱层析得到目标产物。MS(m/z): 284 (M+H)⁺ (³⁵Cl), 286 (M+H)⁺ (³⁷Cl)。

[0208] (B) (R)-1-(7-((2-三乙基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-吡咯烷-3-氨基碳酸叔丁酯

[0209] 于 20mL 乙醇中分别加入 4-氯-7-((2-三乙基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (900mg, 3.17mmol)、(R)-吡咯烷-3-氨基碳酸叔丁酯 (709mg, 3.80mmol) 和 DIPEA (618mg, 4.75mmol), 回流 3 小时。将反应液冷至室温, 蒸除溶剂后加入乙酸乙酯 (100mL), 饱和食盐水洗涤 (3 x 10mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂得到目标产物。MS(m/z): 434 (M+H)⁺。

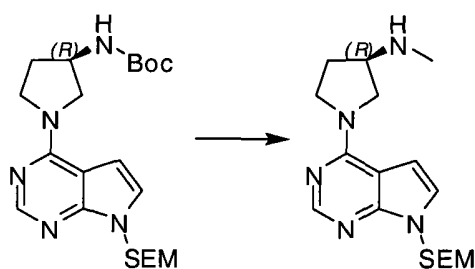
[0210] (C) (R)-6-(1-(7-((2-(三乙基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-吡咯烷-3-氨基)-烟腈

[0211] 于氯化氢气体的甲醇溶液 (6N, 5mL) 中加入 (R)-1-(7-((2-三乙基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-吡咯烷-3-氨基碳酸叔丁酯 (700mg, 1.61mmol), 室温下搅拌 3 小时。反应液蒸除溶剂后, 残余物溶于 DMSO (3mL) 中, 加入 6-氯-3-氰基吡啶 (323mg, 2.41mmol)、碘化钾 (10mg, 0.06mmol) 和 DIPEA (311mg, 2.41mmol), 于 120℃ 搅拌 14 小时。冷至室温, 加入水 (20mL), 乙酸乙酯萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗涤 (3 x 40mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂。残余物经硅胶柱层析得到目标产物。MS(m/z): 436 (M+H)⁺。

[0212] 中间体 6

[0213] (R)-N-甲基-1-(7-((2-(三甲基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-吡咯烷-3-胺

[0214]

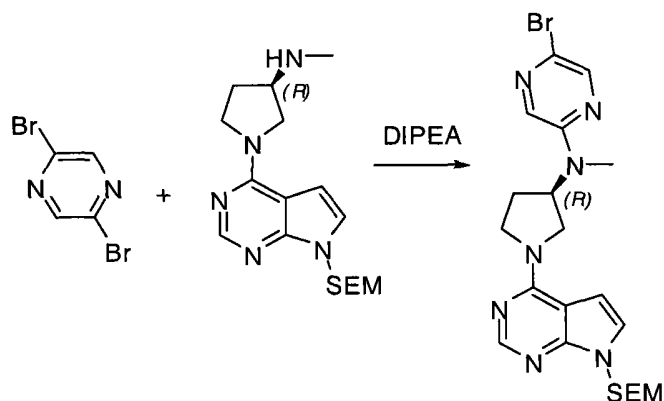


[0215] 以 (R)-1-(7-((2-(三甲基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-吡咯烷-3-碳酸叔丁酯为原料, 采用类似中间体 2B 的合成方法制得。MS(m/z): 348 (M+H)⁺。

[0216] 中间体 7

[0217] (R)-5-溴-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-吡咯烷-3-吡嗪-2-胺

[0218]



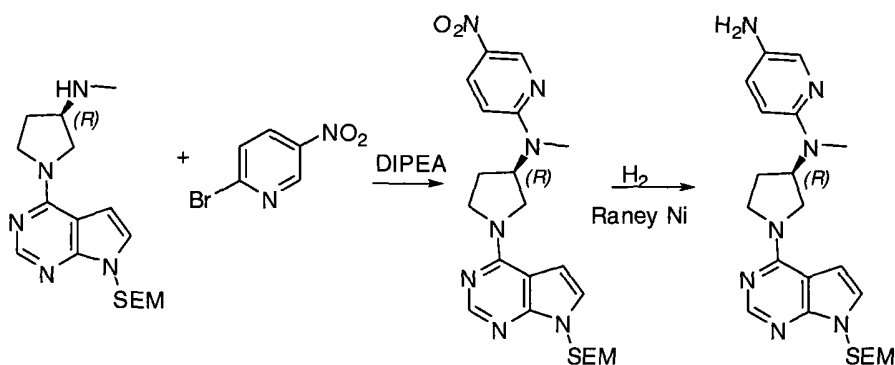
[0219] 将 0.575mmol (R)-N-甲基-1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺和 0.689mmol 2,5-二溴吡啶 2ml 溶于 NMP, 再加入 2.876mmol DIPEA, 在微波条件下于 200℃ 反应 45 分钟。冷却, 倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 减压浓缩后经柱层析纯化得目标化合物 (收率 57.5%)。

[0220] MS(m/z): 504 (M+H)⁺, 506 (M+H)⁺。

[0221] 中间体 8

[0222] (R)-N²-甲基-N²-{1-[7-(2-三甲基硅基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}-吡啶-2,5-二胺

[0223]



[0224] (A) (R)-甲基-(5-硝基吡啶-2-基)-{1-[7-(2-三甲基硅基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}-胺

[0225] (R)-甲基-{1-[7-(2-三甲基硅基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}-胺 (10mmol)、DIPEA (20mmol) 和 2-溴-5-硝基吡啶 (11mmol) 溶于 50ml DMF 中, 100℃ 搅拌反应 24 小时, 冷至室温后倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相合并水洗, 饱和食盐水洗, 减压浓缩至干, 残余物柱层分离得目标化合物。MS(m/z): 470 (M+H)⁺。

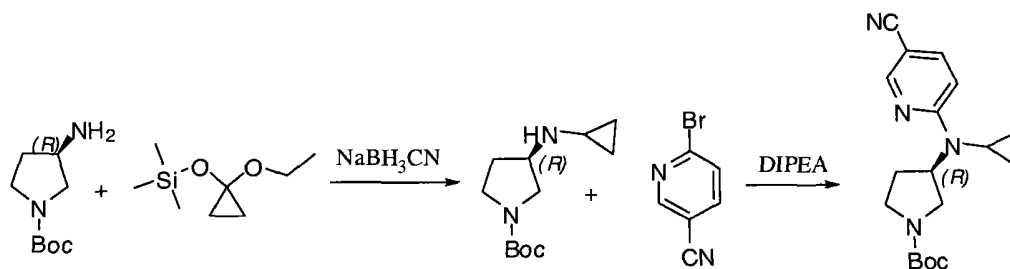
[0226] (B) (R)-N²-甲基-N²-{1-[7-(2-三甲基硅基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}-吡啶-2,5-二胺

[0227] 在 10mmol (R)-甲基-(5-硝基吡啶-2-基)-{1-[7-(2-三甲基硅基-乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基}-胺的 100ml 甲醇溶液中加入雷尼镍, 氢气置换后常压室温反应 18 小时。过滤洗涤, 减压浓缩得目标化合物。MS(m/z): 440 (M+H)⁺。

[0228] 中间体 9

[0229] (R)-3-((5-氰基吡啶-2-基)(环丙基)氨基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0230]



[0231] (A) (R)-3-((环丙胺基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0232] 于 (R)-3-氨基吡咯烷-1-碳酸叔丁酯 (400mg, 2.15mmol) 和 (1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷 (1500mg, 8.60mmol) 的甲醇 (30mL) 溶液中加入氰基硼氢化钠 (569mg, 8.60mmol) 及醋酸 (0.2mL), 回流 10 小时。将反应液浓缩后加入水 (20mL), 以乙酸乙酯萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗涤 (3x 30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂后得到目标产物。MS(m/z): 227 (M+H)⁺。

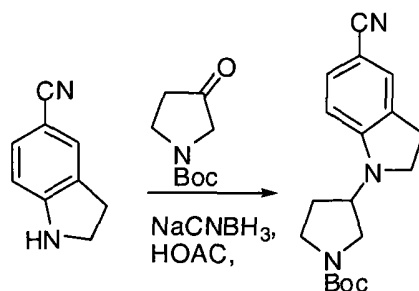
[0233] (B) (R)-3-((5-氰基吡啶-2-)(环丙基)氨基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0234] 以 (R)-3-((环丙基)氨基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯和 6-溴烟腈为原料, 合成方法参见中间体 2(A) 的制备过程。MS(m/z): 329 (M+H)⁺。

[0235] 中间体 10

[0236] 3-((5-氰基吡啶-1-))吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0237]

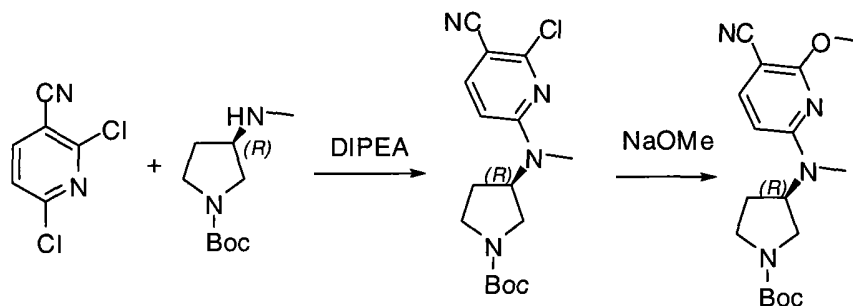


[0238] 5-氰基吡咯 (110mg, 0.75mmol) 溶解在 2.5ml 甲醇中, 室温下依次加入 1-叔丁基氧羰基-3-酮基吡咯 (166mg, 0.90mmol) 和乙酸 (0.11mg, 1.88mmol), 搅拌反应 10 分钟后, 加入氰基硼氢化钠 (57mg, 0.90mmol), 继续搅拌两天。减压去除甲醇, 残余物用乙酸乙酯稀释, 依次用 1 摩尔 / 升 NaOH 溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 抽干备用 MS(m/z): 314 (M+H)⁺。

[0239] 中间体 11

[0240] (R)-3-((5-氰基-6-甲氧基吡啶-2-)(甲胺基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0241]



[0242] (A) (R)-3-((6-氯-5-氰基吡啶-2-)(甲胺基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

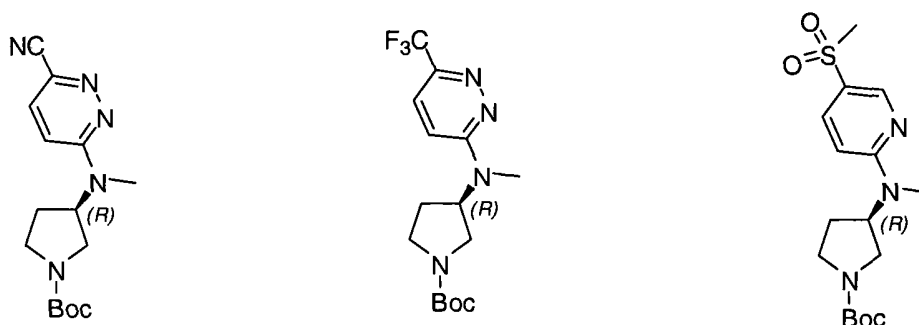
[0243] 在 10ml DMF 中依次加入 2.2mmol 2,6-二氯-3-氰基吡啶和 10mmol DIPEA, 以及 (R)-1-Boc-3-甲胺基吡咯烷, 反应液在 100℃ 反应过夜。结束后, 反应液用乙酸乙酯稀释, 水洗涤 3 次, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得到目标产物 MS(m/z): 237 (M+H)⁺。

[0244] (B) (R)-3-((5-氰基-6-甲氧基吡啶-2-)-甲胺基) 吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0245] 将 0.9mmol 金属钠加入到 2ml 甲醇中, 待无气泡放出后, 将其缓慢加入溶解有 0.45mmol (R)-3-((6-氯-5-氰基吡啶-2-)-甲胺基) 吡咯烷-1-碳酸叔丁酯的 20ml 甲醇溶液中, 室温搅拌 3 小时后升温至 50℃, 搅拌 2 小时后加热至回流, 反应过夜。结束后, 体系浓缩并用乙酸乙酯稀释, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 得到目标产物 MS(m/z): 333 (M+H)⁺。

[0246] 下列中间体 12-14 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考中间体 11(A)

[0247]



[0248] 中间体 12 中间体 13 中间体 14

[0249] 中间体 12: (R)-3-((6-氰基吡啶-3-)-甲胺基) 吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

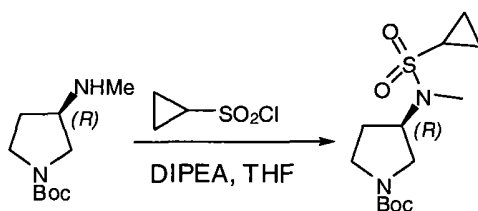
[0250] 中间体 13: (R)-3-((6-三氟甲基吡啶-3-)-甲胺基) 吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0251] 中间体 14: (R)-3-((5-甲磺基吡啶-2-)-甲胺基) 吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0252] 中间体 15

[0253] (R)-3-(N-甲基环丙基磺酰胺基) 吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0254]

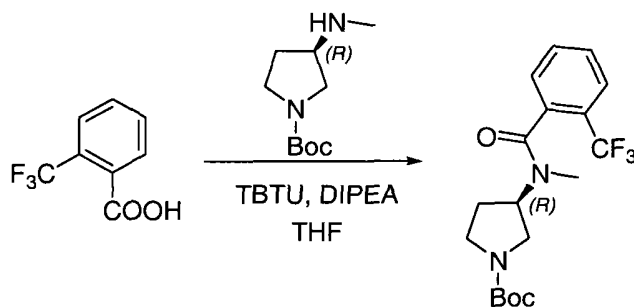


[0255] 室温下, 将环丙磺酰氯 (77mg, 0.55mmol) 缓慢滴入溶有 (R)-3-(甲胺基) 吡咯烷-1-碳酸叔丁酯 (100mg, 0.5mmol) 和 DIPEA (0.10ml, 0.60mmol) 的四氢呋喃溶液中, 继续搅拌过夜, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 减压浓缩得到粗产物, 不经纯化直接进行下一步反应。MS(m/z): 305 (M+H)⁺。

[0256] 中间体 16

[0257] (R)-3-(N-甲基环丙基磺酰胺基) 吡咯烷-1-碳酸叔丁酯

[0258]

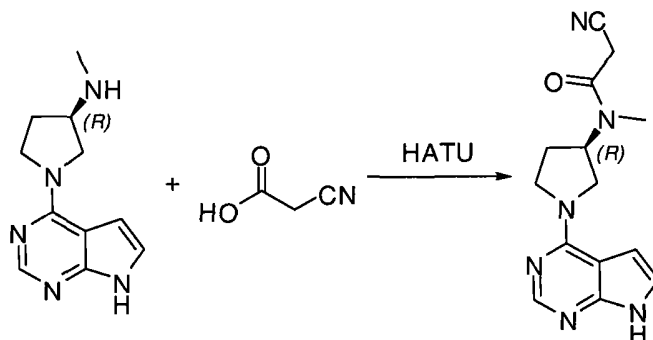


[0259] 将 1mmol 2-(三氟甲基)苯甲酸缓慢滴入溶解有 1.2mmol TBTU、2mmol DIPEA、1mmol (R)-3-(甲胺基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯的四氢呋喃溶液中,反应液室温搅拌过夜,浓缩后,加入水,乙酸乙酯萃取,浓缩后得到粗品,不经纯化直接进行下一步反应 MS(m/z): 273 (M+H-BOC)⁺。

[0260] 实施例 1: 化合物 1-260 的合成

[0261] 化合物 1

[0262] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2-氰基-N-甲基乙酰胺
[0263]



[0264] 将 (R)-N-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺 (75mg, 0.345mmol) 和 氰基乙酸 (35mg, 0.414mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中,加入 HATU (157mg, 0.414mmol) 和 DIPEA (0.12mL, 0.69mmol), 室温下搅拌 20 小时。将析出的固体过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤并减压干燥,得到目标产物 (45mg, 46%)。MS(m/z): 285 (M+H)⁺。

[0265] 化合物 2-8 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备,具体合成方法可参考化合物 1。

[0266]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|-----|--------------------------------|-----|-----|--------------------------------|
| 2 | | 285 | 6 | | 311 |

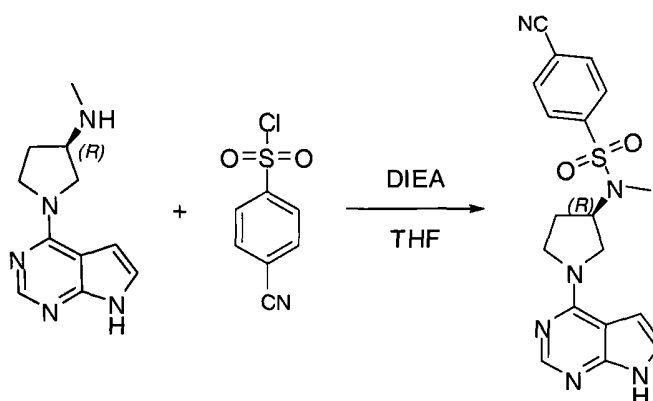
[0267]

| | | | | | |
|---|--|-----|---|--|-----|
| 3 | | 288 | 7 | | 299 |
| 4 | | 290 | 8 | | 347 |
| 5 | | 323 | | | |

[0268] 化合物 9

[0269] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-4-氰基-N-甲基苯磺酰胺

[0270]

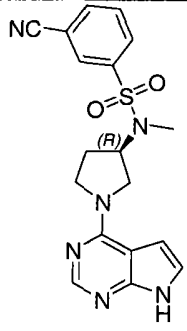
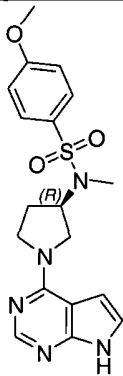
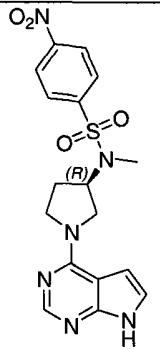
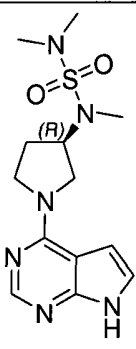
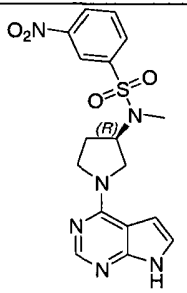
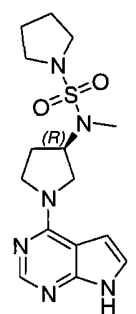


[0271] 于 (R)-N-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺 (30mg, 0.138mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入 4-氰基苯磺酰氯 (42mg, 0.208mmol) 和 DIPEA (36mg, 0.28mmol), 室温下搅拌半小时。加入水稀释, 以乙酸乙酯萃取。有机相合并,

无水硫酸钠干燥,过滤并蒸除溶剂。残余物经硅胶制备板分离纯化得到目标产物(13.6mg, 26%)。MS(m/z):383(M+H)⁺。

[0272] 化合物 10-15 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备,具体合成方法可参考化合物 9。

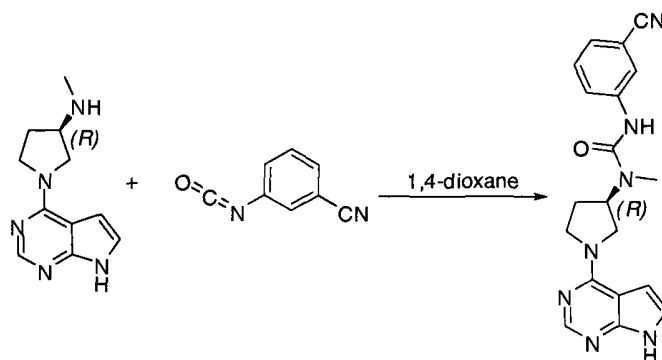
[0273]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|-----------------------------------|-----|---|--------------------------------|
| 10 |  | 383 | 13 |  | 388 |
| 11 |  | 403 | 14 |  | 325 |
| 12 |  | 403 | 15 |  | 351 |

[0274] 化合物 16

[0275] (R)-1-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-3-(3-氰基苯基)-1-甲基脲

[0276]



[0277] 式中,“1,4-dioxane”表示 1,4-二氧六环。

[0278] 于 1mL 1,4-二氧六环中加入 (R)-N-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺 (50mg, 0.230mmol) 和 3-氰基苯异氰酸酯 (37mg, 0.257mmol) 并回流过夜。将反应液蒸除溶剂后,残留物经硅胶快速柱层析得到目标产物。362(M+H)⁺。

[0279] 化合物 17 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备,具体合成方法可参考化合物 16。

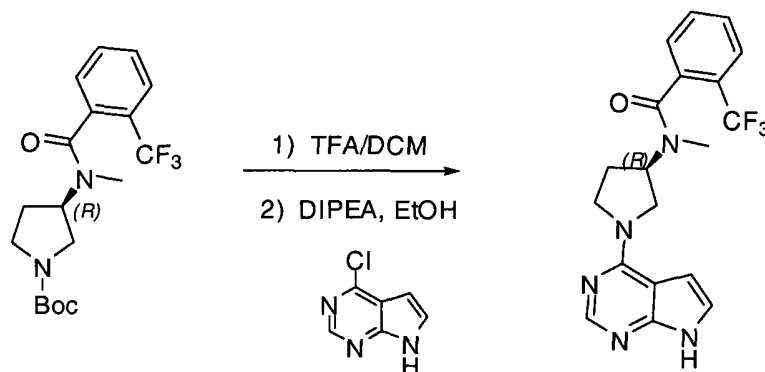
[0280]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|-----|--------------------------------|
| 17 | | 362 |

[0281] 化合物 18

[0282] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基-2-(三氟乙基)苯甲酰胺

[0283]



[0284] 1mmol (R)-3-(N-甲基-2-(三氟乙基)苯甲酰基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯溶解于 2ml 三氟醋酸和 2ml 二氯甲烷混合溶液中, 室温搅拌 2 小时, 浓缩, 加水稀释, 以碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 9 左右, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 得到 (R)-N-甲基-N-(吡咯烷-3-)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺粗品。

[0285] 将所得粗产物 (1mmol)、0.8mmol 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、2mmol DIPEA 溶解于 3ml 乙醇, 反应液室温搅拌过夜, 浓缩, 粗品经快速柱层析分离得到目标物 (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)-N-甲基-2-(三氟乙基)苯甲酰胺。
MS (m/z): 390 (M+H)⁺。

[0286] 化合物 19-22 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 18。

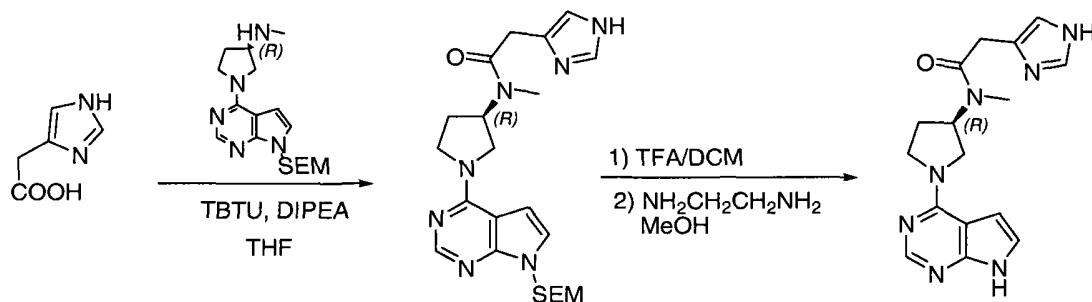
[0287]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|-----|--------------------------------|-----|-----|--------------------------------|
| 19 | | 300 | 21 | | 418 |
| 20 | | 361 | 22 | | 393 |

[0288] 化合物 23

[0289] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)-2-(1H-咪唑-4-)-N-甲基乙酰胺

[0290]



[0291] (A) (R)-2-(1H-咪唑-4-)-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)-吡咯烷-3-)-乙酰胺

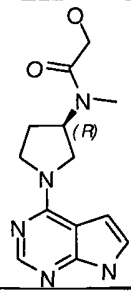
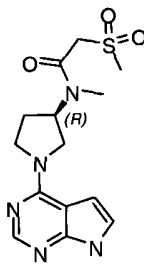
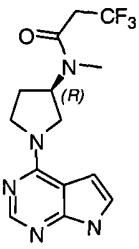
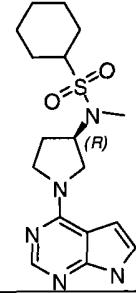
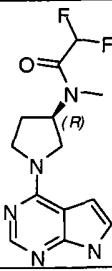
[0292] 将 0.29mmol 2-(1H-咪唑-4-)-乙酸缓慢滴入含有 (R)-N-甲基-1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)-吡咯烷-3-)-胺、0.35mmol TBTU、0.58mmol DIPEA 的四氢呋喃溶液中,室温搅拌过夜。反应液浓缩后,加水稀释,乙酸乙酯萃取,干燥,浓缩,快速柱层析分离得到产物。

[0293] (B) (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)-吡咯烷-3-)-2-(1H-咪唑-4-)-N-甲基乙酰胺

[0294] 将 0.11mmol (R)-2-(1H-咪唑-4-)-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)-吡咯烷-3-)-乙酰胺溶解于 1ml 三氟醋酸和 2ml 二氯甲烷混合溶液中,室温搅拌 1.5 小时,减压蒸除溶剂,残留物溶解于 2ml 甲醇中,加入 0.2ml 乙二胺,室温搅拌过夜。反应液浓缩,残留物经快速柱层析分离得到目标物。MS (m/z): 326 (M+H)⁺。

[0295] 化合物 24-28 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备,具体合成方法可参考化合物 23。

[0296]

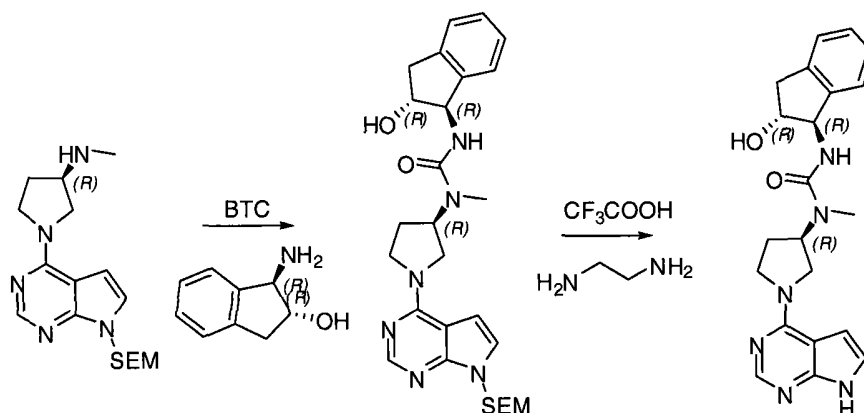
| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|-----|---|--------------------------------|
| 24 |  | 276 | 27 |  | 338 |
| 25 |  | 328 | 28 |  | 364 |
| 26 |  | 296 | | | |

[0297]

[0298] 化合物 29

[0299] 1-((R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)-3-((1R,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-)-1-甲基脒

[0300]



[0301] (A) 3-((1R,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-)-1-甲基-1-((R)-1-(7-((2-(三甲基硅)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)脒

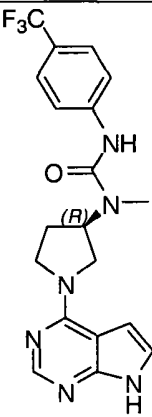
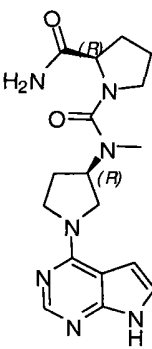
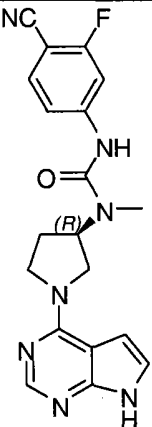
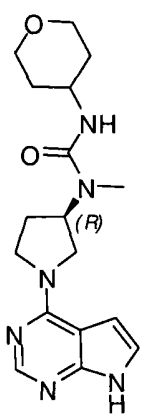
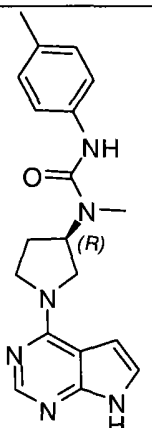
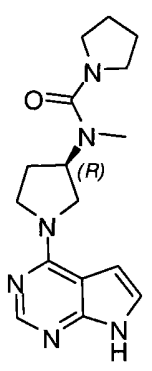
[0302] 将 0.29mmol (R)-N-甲基-1-(7-((2-(三甲基硅)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-胺溶解于 2ml 四氢呋喃中, 冷却至 0℃, 滴加 BTC, 加入 0.35mmol DIPEA, 混合液在 0℃ 搅拌 30 分钟, 升至室温继续搅拌 3 小时, 再次冷却至 0℃, 加入 0.35mmol (1R,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-醇, 在室温下搅拌反应 24 小时, 反应液浓缩后以制备薄层分离, 得到产物。

[0303] (B) 1-((R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)-3-((1R,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-)-1-甲基脒

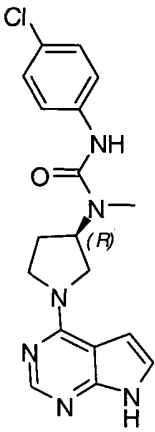
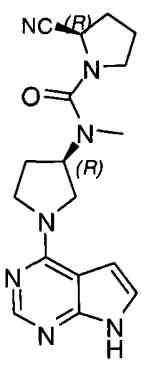
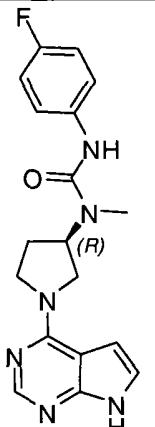
[0304] 3-((1R,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-)-1-甲基-1-((R)-1-(7-((2-(三甲基硅)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)脒为原料, 合成方法参见化合物 23(B) 的制备过程。MS(m/z): 393(M+H)⁺。

[0305] 化合物 30-38 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 29。

[0306]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|-----|---|--------------------------------|
| 30 |  | 405 | 35 |  | 358 |
| 31 |  | 380 | 36 |  | 345 |
| 32 |  | 351 | 37 |  | 315 |

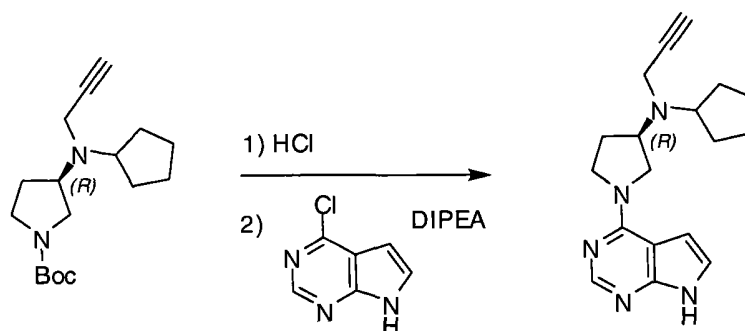
[0307]

| | | | | | |
|----|--|-----|----|--|-----|
| 33 |  | 371 | 38 |  | 340 |
| 34 |  | 355 | | | |

[0308] 化合物 39

[0309] (R)-N-环戊基-N-(炔丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺

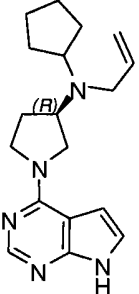
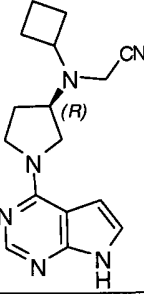
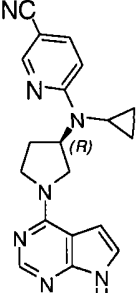
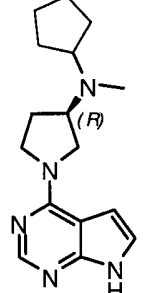
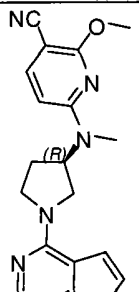
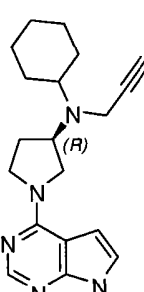
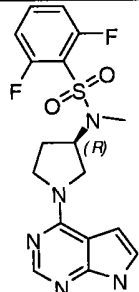
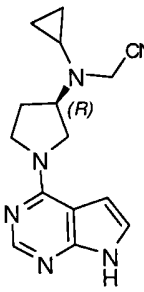
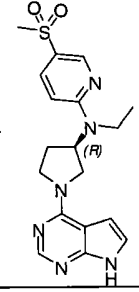
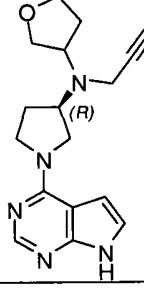
[0310]



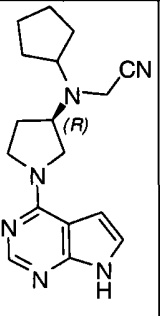
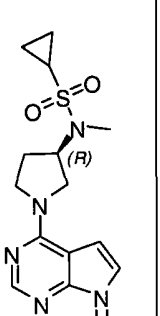
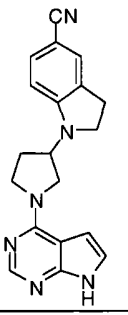
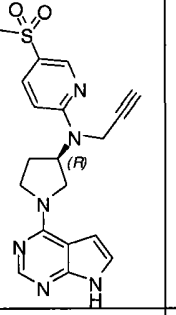
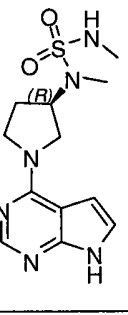
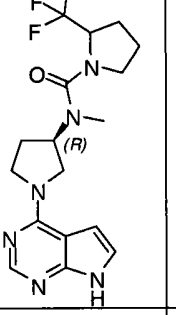
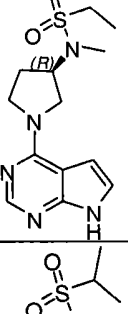
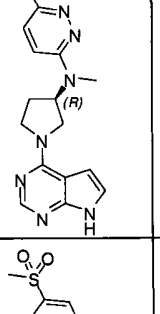
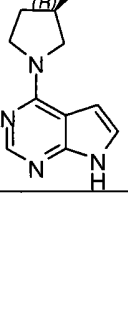
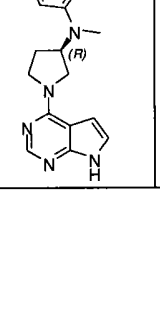
[0311] 于 1mL 氯化氢的甲醇溶液 (6N) 中加入 (R)-3-(N-环戊基, N-炔丙基) 氨基) 吡咯烷-1-碳酸叔丁酯 (80mg, 0.27mmol), 室温下搅拌 2 小时。将反应液蒸除溶剂后加入乙醇 (3mL)、4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (42mg, 0.27mmol) 和 DIPEA (53mg, 0.41mmol) 并回流过夜。蒸除溶剂后, 残余物用 HPLC 制备柱分离纯化得到目标产物。MS(m/z): 310 (M+H)⁺。

[0312] 化合物 40-62 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 39。

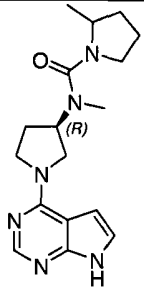
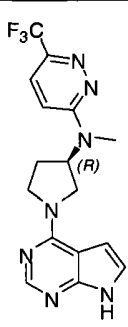
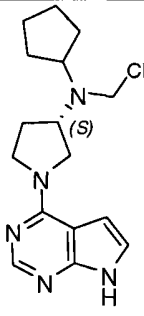
[0313]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|-----|---|--------------------------------|
| 40 |  | 312 | 52 |  | 297 |
| 41 |  | 346 | 53 |  | 286 |
| 42 |  | 350 | 54 |  | 324 |
| 43 |  | 394 | 55 |  | 283 |
| 44 |  | 387 | 56 |  | 312 |

[0314]

| | | | | | |
|----|---|-----|----|---|-----|
| 45 |  | 311 | 57 |  | 322 |
| 46 |  | 331 | 58 |  | 397 |
| 47 |  | 311 | 59 |  | 383 |
| 48 |  | 310 | 60 |  | 321 |
| 49 |  | 324 | 61 |  | 373 |

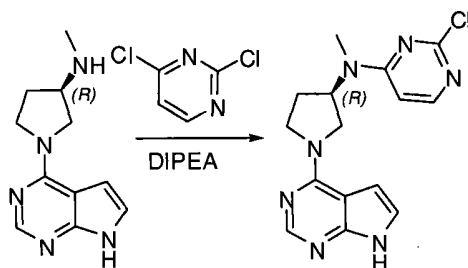
[0315]

| | | | | | |
|----|---|-----|----|--|-----|
| 50 |  | 329 | 62 |  | 364 |
| 51 |  | 311 | | | |

[0316] 化合物 63

[0317] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2-氯-N-甲基嘧啶-4-胺

[0318]



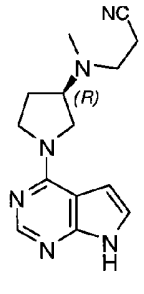
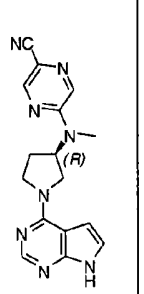
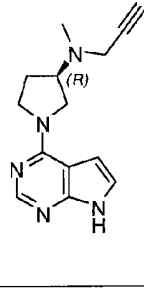
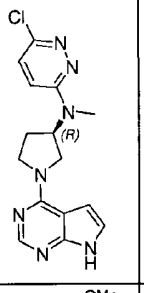
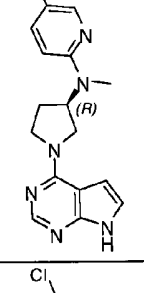
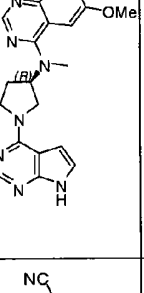
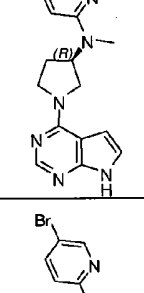
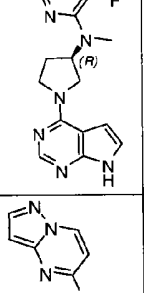
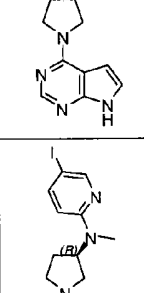
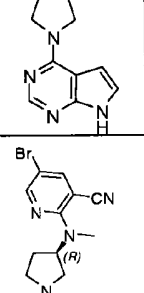


[0319] 将 (R)-N-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺 (0.20g, 0.92mmol)、2,4-二氯嘧啶 (0.18g, 1.21mmol) 和 DIPEA (0.25g, 1.94mmol) 溶于 DMF (6mL) 中, 于 110℃ 下搅拌 16 小时。反应液中加入 5mL 水, 以乙酸乙酯萃取 (2 x 8mL)。有机相合并, 饱和食盐水洗涤 (2 x 30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂。残余物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 12/1) 纯化得到目标化合物。MS (m/z) : 330 (M+H)⁺。

[0320] 化合物 64-102 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 63。

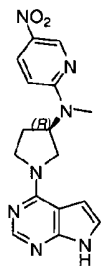
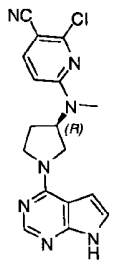
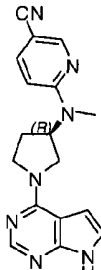
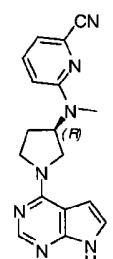
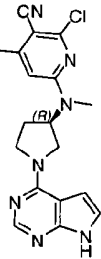
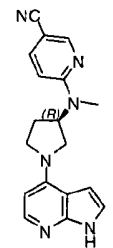
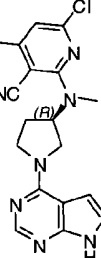
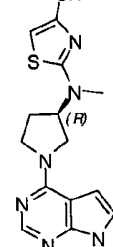
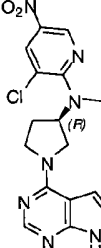
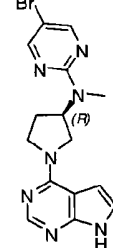
[0321]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|-----|--------------------------------|-----|-----|--------------------------------|
|-----|-----|--------------------------------|-----|-----|--------------------------------|

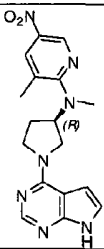
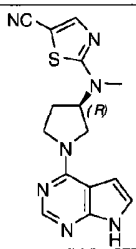
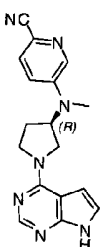
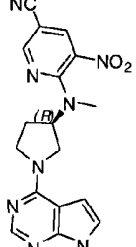
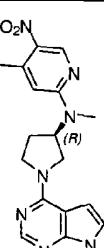
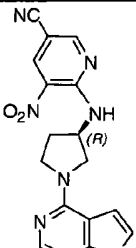
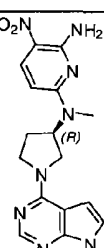
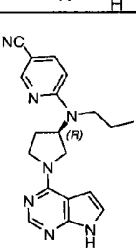
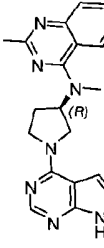
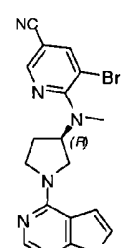
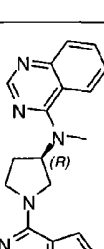
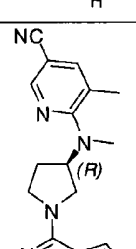
[0322]

| | | | | | |
|----|---|--|----|--|--|
| 64 |  | 271 | 84 |  | 321 |
| 65 |  | 256 | 85 |  | 330 (³⁵ Cl) 332 (³⁷ Cl) |
| 66 |  | 313 | 86 |  | 406 |
| 67 |  | 329 (³⁵ Cl) 331 (³⁷ Cl) | 87 |  | 372 (³⁵ Cl) 374 (³⁷ Cl) |
| 68 |  | 373 (⁷⁹ Br) 375 (⁸¹ Br) | 88 |  | 335 |
| 69 |  | 421 | 89 |  | 398 (⁷⁹ Br) 400 (⁸¹ Br) |

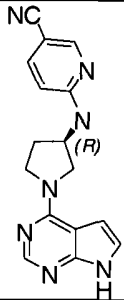
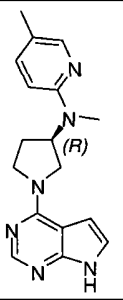
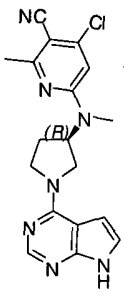
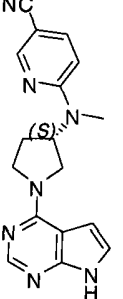
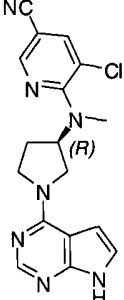
[0323]

| | | | | | |
|----|---|--|----|--|--|
| 70 |  | 340 | 90 |  | 354 (³⁵ Cl) 356 (³⁷ Cl) |
| 71 |  | 320 | 91 |  | 320 |
| 72 |  | 368 (³⁵ Cl) 370 (³⁷ Cl) | 92 |  | 319 |
| 73 |  | 368 (³⁵ Cl) 370 (³⁷ Cl) | 93 |  | 326 |
| 74 |  | 374 (³⁵ Cl) 376 (³⁷ Cl) | 94 |  | 374 (⁷⁹ Br) 376 (⁸¹ Br) |

[0324]

| | | | | | |
|----|---|--|-----|--|--|
| 75 |  | 354 | 95 |  | 326 |
| 76 |  | 320 | 96 |  | 365 |
| 77 |  | 354 | 97 |  | 351 |
| 78 |  | 355 | 98 |  | 348 |
| 79 |  | 380 (³⁵ Cl) 382 (³⁷ Cl) | 99 |  | 398 (⁷⁹ Br) 400 (⁸¹ Br) |
| 80 |  | 346 | 100 |  | 334 |

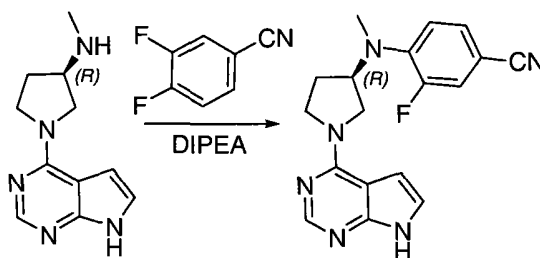
[0325]

| | | | | | |
|----|--|--|-----|---|-----|
| 81 |  | 306 | 101 |  | 309 |
| 82 |  | 368 (^{35}Cl) 370 (^{37}Cl) | 102 |  | 320 |
| 83 |  | 354 (^{35}Cl) 356 (^{37}Cl) | | | |

[0326] 化合物 103

[0327] (R)-4-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-3-氟苯甲腈

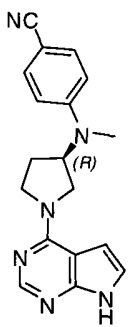
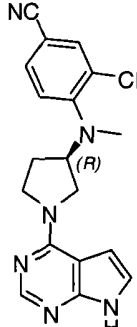
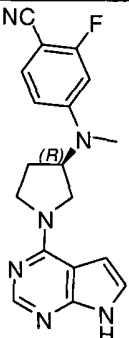
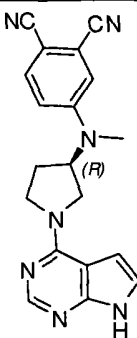
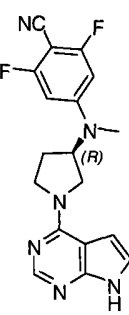
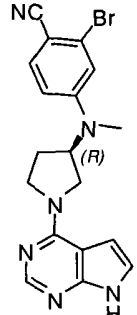
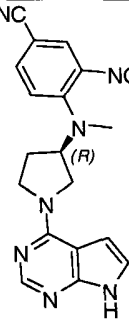
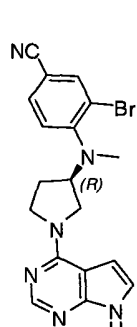
[0328]



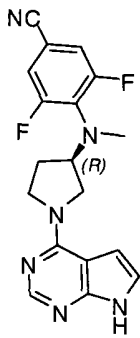
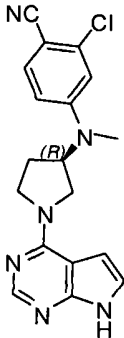
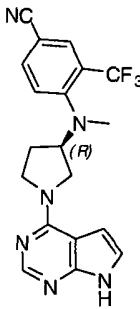
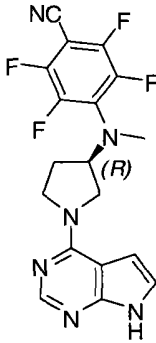
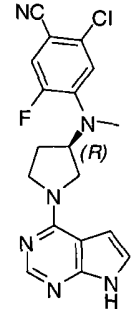
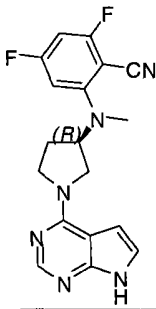
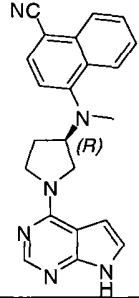
[0329] 将 (R)-N-甲基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺 (0.50g, 2.3mmol)、3,4-二氟苯甲腈 (0.48g, 3.45mmol) 和 DIPEA (0.59g, 4.6mmol) 混合于 DMSO (10mL) 中, 于 90℃ 下搅拌过夜。反应液中加入水 (50mL), 以乙酸乙酯萃取 (2 x 50mL)。有机相合并, 饱和食盐水洗涤 (2 x 50mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂。残余物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇/氨水 = 60/1/0.3) 纯化得到目标产物 (0.404g, 52%)。MS (m/z): 337 (M+H)⁺。

[0330] 化合物 104-118 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 103。

[0331]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|-----|--|--|
| 104 |  | 319 | 112 |  | 353 (³⁵ Cl) 355 (³⁷ Cl) |
| 105 |  | 337 | 113 |  | 344 |
| 106 |  | 355 | 114 |  | 397 (⁷⁹ Br) 399 (⁸¹ Br) |
| 107 |  | 364 | 115 |  | 397 (⁷⁹ Br) 399 (⁸¹ Br) |

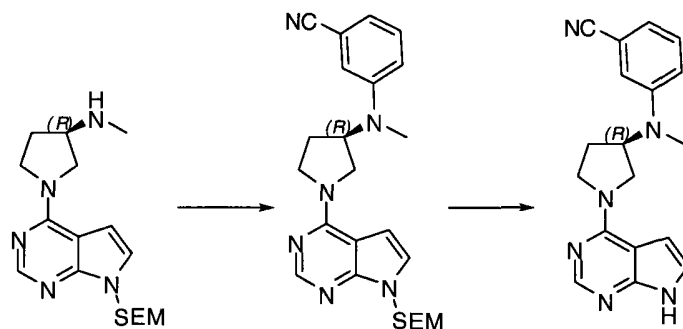
[0332]

| | | | | | |
|-----|---|--|-----|--|--|
| 108 |  | 355 | 116 |  | 353 (³⁵ Cl) 355 (³⁷ Cl) |
| 109 |  | 387 | 117 |  | 391 |
| 110 |  | 371 (³⁵ Cl) 373 (³⁷ Cl) | 118 |  | 355 |
| 111 |  | 369 | | | |

[0333] 化合物 119

[0334] (R)-3-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)苯甲腈

[0335]



[0336] (A) (R)-3-((1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))氨基)苯甲腈

[0337] 将 (R)-N-甲基-N-(4-((1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))胺 (50mg, 0.14mmol)、3-溴苯甲腈 (39mg, 0.21mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1mg, 0.002mmol)、BINAP (5mg, 0.008mmol) 和叔丁醇钠 (27mg, 0.28mmol) 混合于甲苯 (2mL) 中, 在氮气保护下回流反应 6 小时。将反应液冷至室温, 加水稀释, 以乙酸乙酯 (50mL) 萃取。有机相用饱和食盐水洗涤 (3 x 10mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂。残余物用硅胶制备板分离纯化 (DCM/MeOH = 20/1) 得到目标产物。MS (m/z): 449 (M+H)⁺。

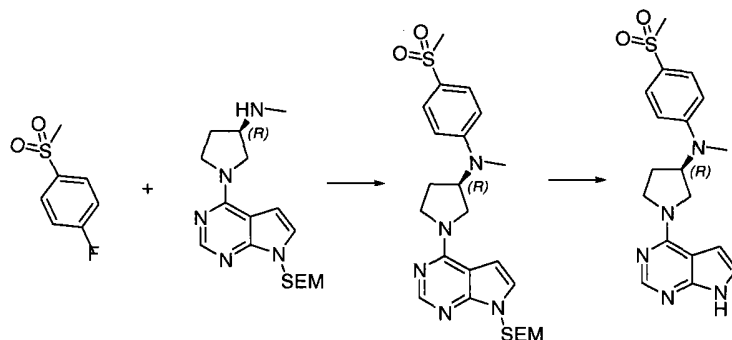
[0338] (B) (R)-3-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))((甲基)氨基)苯甲腈

[0339] 以 (R)-3-((1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))氨基)苯甲腈为原料, 合成方法参见化合物 23(B) 的制备过程。MS (m/z): 319 (M+H)⁺。

[0340] 化合物 120

[0341] (R)-N-甲基-N-(4-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))胺

[0342]



[0343] (A) (R)-N-甲基-N-(4-((1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))胺

[0344] 将 (R)-N-甲基-N-(4-((1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))胺 (100mg, 0.287mmol)、1-氟-4-((1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))胺 (150mg, 0.861mmol)、碳酸钾 (158mg, 1.142mmol) 溶解于 2mL DMF 中, 加热至 120℃ 反应过夜, 冷却, 倾入水中, 乙酸乙酯萃取, 浓缩, 制备薄层分离得到产物。

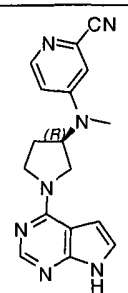
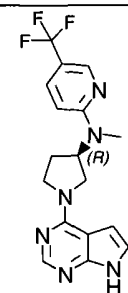
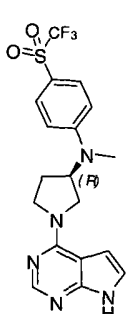
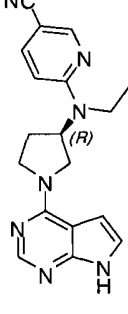
[0345] (B) (R)-N-甲基-N-(4-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))胺

[0346] (R)-N-甲基-N-(4-((1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))胺

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)-吡咯烷-3-胺为原料,合成方法参见化合物23(B)的制备过程。MS(m/z):372(M+H)⁺。

[0347] 化合物121-124可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备,具体合成方法可参考化合物120。

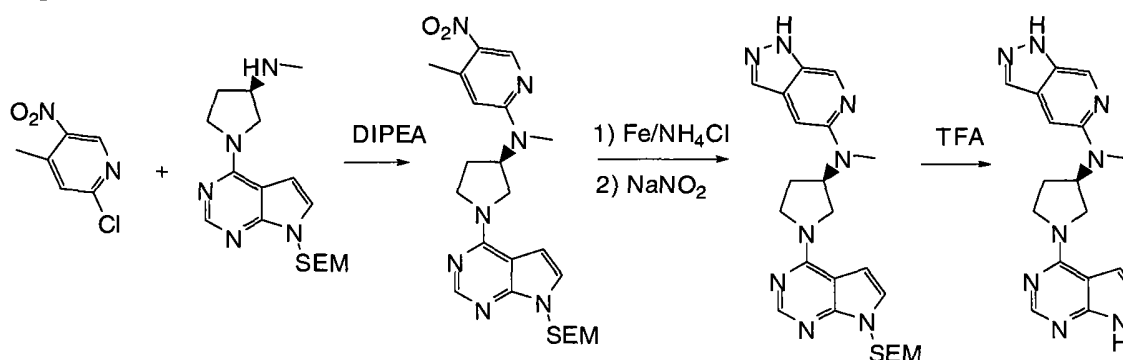
[0348]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|--|--------------------------------|-----|--|--------------------------------|
| 121 |  | 320 | 123 |  | 363 |
| 122 |  | 426 | 124 |  | 360 |

[0349] 化合物125

[0350] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)-吡咯烷-3-)-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-胺

[0351]



[0352] (A) (R)-N,4-二甲基-5-硝基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)-吡咯烷-3-)-吡啶-2-胺

[0353] 将0.287mmol(R)-N-甲基-1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)-吡咯烷-3-胺、0.347mmol2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶、1.435mmolDIPEA、1.5mlNMP混合置于反应瓶内,在微波条件下,于200℃反应30分钟,冷却至室温,倒入水中、

乙酸乙酯萃取,浓缩,柱层析纯化得到产物(收率 86.3%)。

[0354] (B) (R)-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-胺

[0355] 将 0.248mmol (R)-N,4-二甲基-5-硝基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))吡啶-2-胺溶于 20ml 乙醇和 5ml 水混合溶剂,加入 0.752mmol 铁粉和 1.495mmol NH_4Cl ,加热至回流反应 2 小时,冷却过滤,滤液浓缩得到的残留物溶解于 1.5ml 乙酸和 2.5ml 水混合溶剂,缓慢加入 0.304mmol NaNO_2 ,反应液室温搅拌过夜。加入氨水,乙酸乙酯萃取,浓缩,柱层析分离得到产物(收率 33.0%)。

[0356] (C) (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-胺

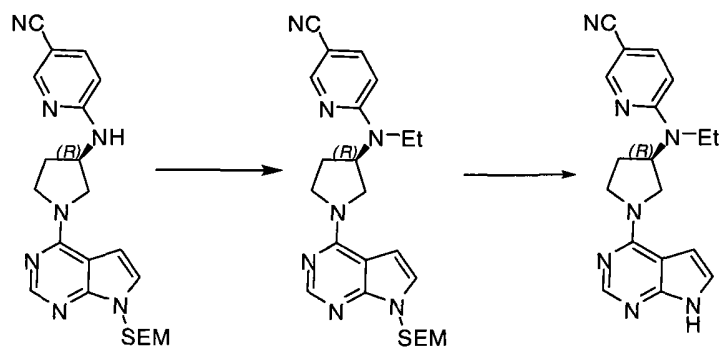
[0357] (R)-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-胺为原料,合成方法参见化合物 23(B) 的制备过程。

[0358] MS(m/z): 335 ($M+H$)⁺。

[0359] 化合物 126

[0360] (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)(乙基)氨基)-烟腈

[0361]



[0362] (A) (R)-6-(乙基(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))氨基)烟腈

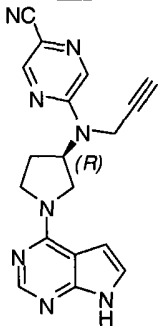
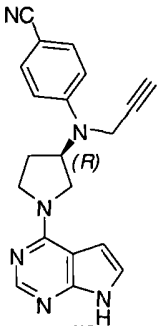
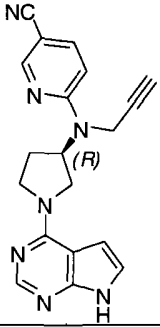
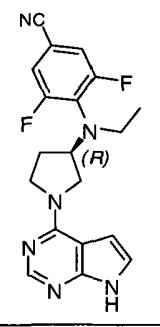
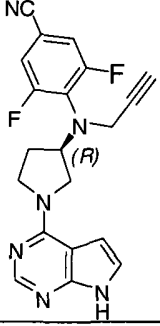
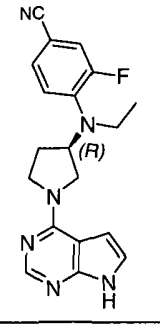
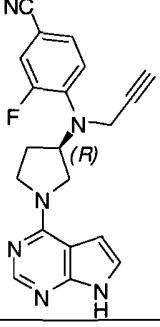
[0363] 0℃下,将 NaH(55mg, 2.3mmol) 分批加入 (R)-6-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-氨基)烟腈(200mg, 0.46mmol) 的 DMF(5.0mL) 溶液中。将反应液升至室温搅拌 30 分钟后,滴加溴乙烷(60mg, 0.55mmol) 并于室温下继续搅拌 30 分钟。加入饱和氯化铵水溶液(10mL) 中止反应,以乙酸乙酯(3 x 20mL) 萃取。将有机相合并,饱和食盐水洗涤,过滤并蒸除溶剂。残余物经硅胶柱层析分离纯化得到目标产物。MS(m/z): 464 ($M+H$)⁺。

[0364] (B) (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)(乙基)氨基)-苯甲腈

[0365] 以 (R)-6-(乙基(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))氨基)烟腈为原料,合成方法参见化合物 23(B) 的制备过。MS(m/z): 334 ($M+H$)⁺。

[0366] 化合物 127-133 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备,具体合成方法可参考化合物 126。

[0367]

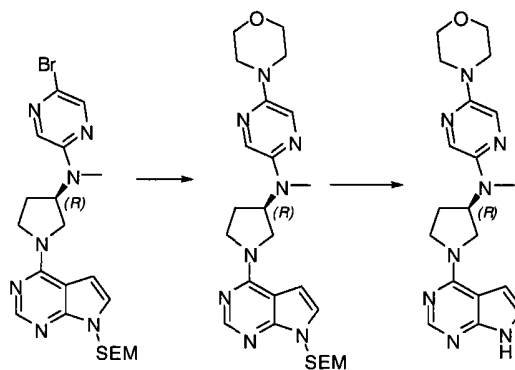
| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|-----|---|-----------------------------------|
| 127 |  | 345 | 131 |  | 343 |
| 128 |  | 344 | 132 |  | 369 |
| 129 |  | 379 | 133 |  | 351 |
| 130 |  | 361 | | | |

[0368]

[0369] 化合物 134

[0370] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-吗啡啉吡
 嗪-2-胺

[0371]



[0372] (A) (R)-N-甲基-5-吗啡啉-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))吡嗪-2-胺

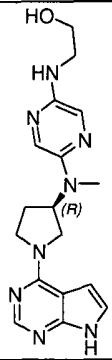
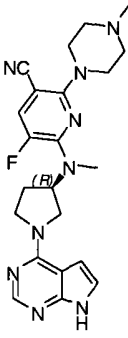
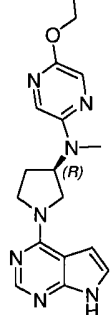
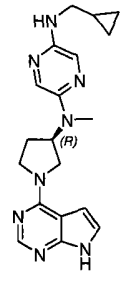
[0373] 将 0.099mmol (R)-5-溴-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))吡嗪-2-胺和 1.5ml 吗啡啉溶于 0.5ml NMP, 微波条件下, 于 195℃ 反应 2 小时。冷却, 倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 干燥, 浓缩后经柱层析纯化得产物 (66.6%)。

[0374] (B) (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)-N-甲基-5-吗啡啉吡嗪-2-胺

[0375] (R)-N-甲基-5-吗啡啉-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))吡嗪-2-胺为原料, 合成方法参见化合物 23(B) 的制备过程。MS(m/z): 381 (M+H)⁺。

[0376] 化合物 135-138 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 134。

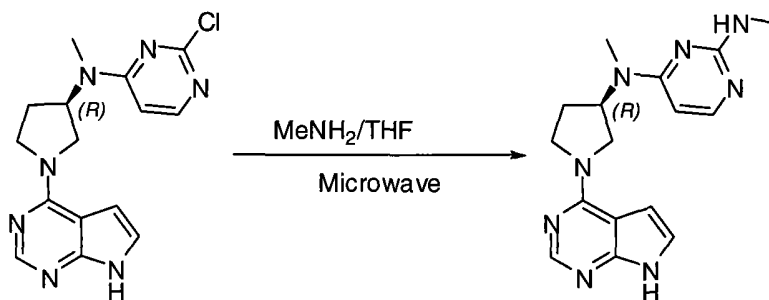
[0377]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|-----|---|--------------------------------|
| 135 |  | 355 | 137 |  | 436 |
| 136 |  | 340 | 138 |  | 365 |

[0378] 化合物 139

[0379] (R)-N⁴-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N², N⁴-二甲基嘧啶-2,4-二胺

[0380]

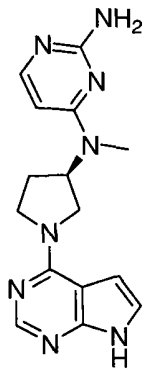
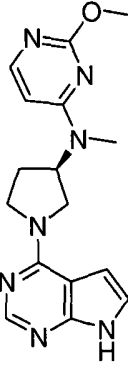


[0381] 式中,“microwave”表示微波反应器。

[0382] 将 (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2-氯-N-甲基嘧啶-4-胺 (26.0mg, 0.08mmol) 溶于甲胺的四氢呋喃溶液 (2.0M, 5.0mL, 10.0mmol) 中,在微波反应器 (Initator™ Biotage) 内于 110℃ 搅拌 45 分钟。反应液蒸除溶剂,残余物经硅胶柱层析纯化得到目标产物。MS (m/z) : 325 (M+H)⁺。

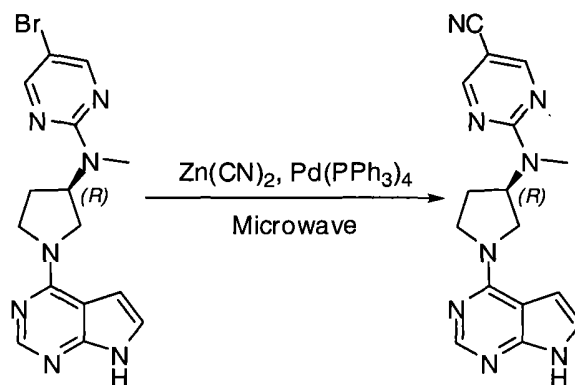
[0383] 化合物 140-141 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备,具体合成方法可参考化合物 139。

[0384]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|-----|---|--------------------------------|
| 140 |  | 311 | 141 |  | 326 |

[0385] 化合物 142

[0386] (R)-2-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基-5-氰基嘧啶
[0387]

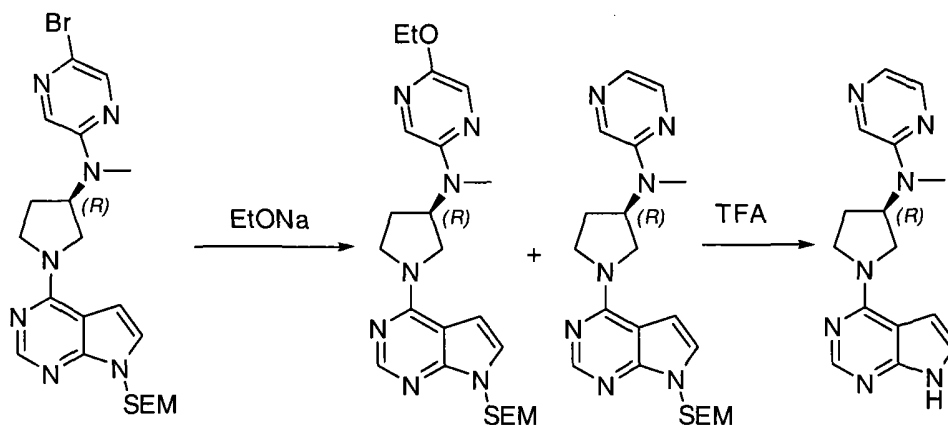


[0388] 式中，“microwave”表示微波反应器。

[0389] 将 (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-5-溴-N-甲基嘧啶-2-胺 (50.0mg, 0.134mmol)、氰化锌 (15.7mg, 0.134mmol)、四(三苯基膦)钯 (15.4mg, 0.0134mmol) 混合于 5mLDMF 中,在微波反应器 (Initator™ Biotage) 内于 120℃ 搅拌 40 分钟。反应液中加入 15mL 水,以乙酸乙酯 (20mL) 萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸除溶剂。残余物用硅胶制备板分离纯化得到目标产物。MS (m/z): 321 (M+H)⁺。

[0390] 化合物 143

[0391] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基吡嗪-2-胺
[0392]



[0393] (A) (R)-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))吡嗪-2-胺

[0394] 将(R)-5-溴-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))吡嗪-2-胺(55mg, 10mmol)、乙醇钠(680mg, 10mmol)溶于10.5ml乙醇, 加热至回流, 反应5天。冷却后加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离纯化(PE/EtOAc = 1/1)先后得到2个产物, 经结构确证, 分别为: 首先得到化合物136(R)-5-乙氧基-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))吡嗪-2-胺[MS(m/z): 470(M+1)⁺, 21mg, 41.1%), 然后得到化合物143(R)-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))吡嗪-2-胺(22mg, 47.8%) MS(m/z), 426(M+1)⁺

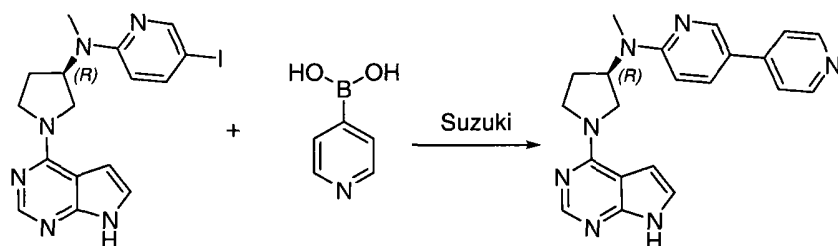
[0395] (B) (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)-N-甲基吡嗪-2-胺

[0396] (R)-N-甲基-N-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-))吡嗪-2-胺为原料, 合成方法参见化合物23(B)的制备过程。MS(m/z): 296(M+H)⁺。

[0397] 化合物144

[0398] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)-N-甲基-3,4'-联吡啶-6-胺

[0399]



[0400] 将(R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-))吡咯烷-3-)-5-碘-N-甲基吡嗪-2-胺(90.0mg, 0.21mmol)、吡啶-4-硼酸(28.4mg, 0.23mmol)、PdCl₂dppf·CH₂Cl₂(17.2mg, 0.02mmol)和碳酸钾(0.058g)混合于DMF(5.0mL)中, 在氮气保护下于110℃搅拌16小时。反应液冷至室温, 加入水(5.0mL), 以乙酸乙酯(3 x 10mL)萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗涤(3 x 5.0mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂。残余物经硅胶快速柱层析得到目标产物。MS(m/z): 372(M+H)⁺。

[0401] 化合物145-150可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进

行制备,具体合成方法可参考化合物 144。

[0402]

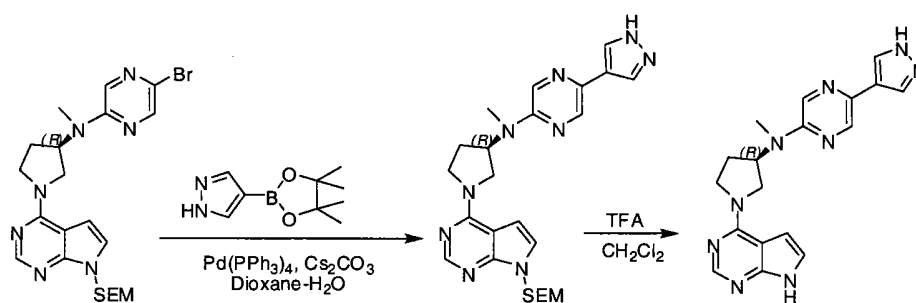
| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|-----|--------------------------------|-----|-----|--------------------------------|
| 145 | | 371 | 148 | | 420 |
| 146 | | 396 | 149 | | 375 |
| 147 | | 377 | 150 | | 361 |

[0403]

[0404] 化合物 151

[0405] N-((R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-胺

[0406]



[0407] 式中,“Dioxane”表示 1,4- 二氧六环。

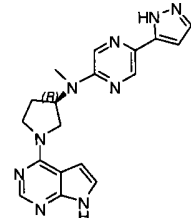
[0408] (A) (R)-N- 甲基 -5-(1H- 吡唑 -4-) -N-(1-(7-((2-(三甲基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-) 吡咯烷 -3-) 吡嗪 -2- 胺

[0409] 将 (R)-5- 溴 -N- 甲基 -N-(1-(7-((2-(三甲基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-) 吡咯烷 -3-) 吡嗪 -2- 胺 (64mg, 0.127mmol)、4- 吡唑硼酸噻哪醇酯 (37mg, 0.19mmol)、Pd(PPh₃)₄ (29mg, 0.0254mmol)、碳酸铯 (124mg, 0.381mmol)、1,4- 二氧六环 (3ml)、水 (0.3ml) 混合后, 氮气保护下加热至回流, 反应 14 小时。冷却至室温, 以乙酸乙酯和水稀释, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 快速柱层析分离纯化得到目标物。

[0410] (B) N-((R)-1-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-) 吡咯烷 -3-) -N- 甲基 -5-(1H- 吡唑 -4-) 吡嗪 -2- 胺

[0411] (R)-N- 甲基 -5-(1H- 吡唑 -4-) -N-(1-(7-((2-(三甲基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-) 吡咯烷 -3-) 吡嗪 -2- 胺为原料, 合成方法参见化合物 23(B) 的制备过程。MS(m/z): 362(M+H)⁺。

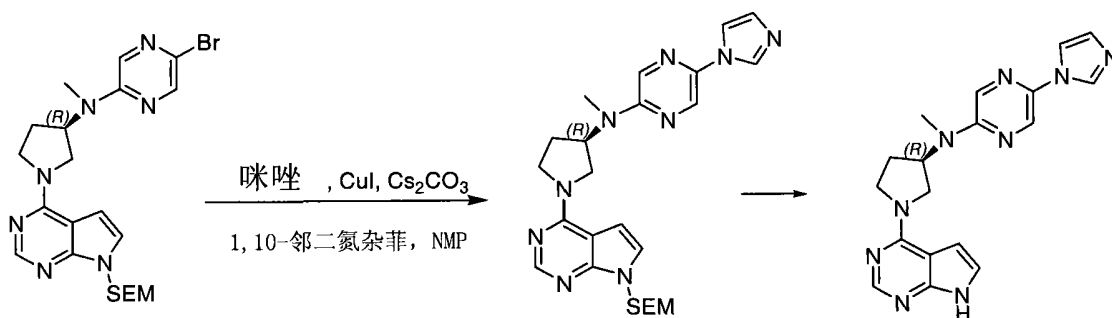
[0412] 化合物 152 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 151。

| 化合物 | 结构/式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|
| 152 |  | 362 |

[0414] 化合物 153

[0415] N-((R)-1-(7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-) 吡咯烷 -3-) -5-(1H- 咪唑 -1-) -N- 甲基吡嗪 -2- 胺

[0416]



[0417] (A) 5-(1H- 咪唑 -1-) -N- 甲基 -N-((R)-1-(7-((2-(三甲基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-) 吡咯烷 -3-) 吡嗪 -2- 胺

[0418] 将 (R)-5- 溴 -N- 甲基 -N-(1-(7-((2-(三甲基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-) 吡咯烷 -3-) 吡嗪 -2- 胺 (50mg, 0.0991mmol)、咪唑 (14mg, 0.198mmol)、

碘化亚铜 (9.4mg, 0.050mmol)、碳酸铯 (32mg, 0.0991mmol)、1,10-邻二氮杂菲 (9mg, 0.050mmol) 及 2mLNMP 混合置于微波管内, 在微波条件下, 于 180℃ 反应 45 分钟。反应完毕后以乙酸乙酯和水稀释, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 快速柱层析分离纯化得到棕色油状物 20mg (收率 41%)。

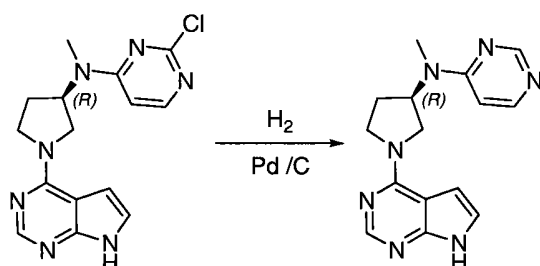
[0419] (B)N-((R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-5-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基吡嗪-2-胺

[0420] 5-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)吡嗪-2-胺为原料, 合成方法参见化合物 23(B) 的制备过程。MS(m/z): 362(M+H)⁺。

[0421] 化合物 154

[0422] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺

[0423]



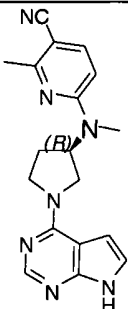
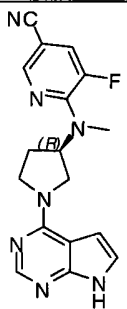
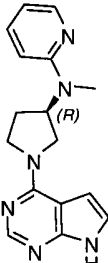
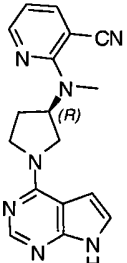
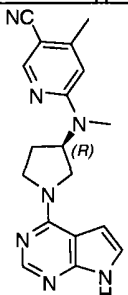
[0424] 将 (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2-氯-N-甲基嘧啶-4-胺 (30mg, 0.09mmol) 和钯碳 (10wt. %, 20.0mg) 混合于 3mL 甲醇中, 于室温下在常压氢气氛围中搅拌 4 小时。滤除钯碳, 将滤液蒸除溶剂。残余物用硅胶制备板分离纯化 (DCM/MeOH = 15/1) 得到目标产物。MS(m/z): 296(M+H)⁺。

[0425] 化合物 155-159 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 154。

[0426]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|-----|--------------------------------|-----|-----|--------------------------------|
|-----|-----|--------------------------------|-----|-----|--------------------------------|

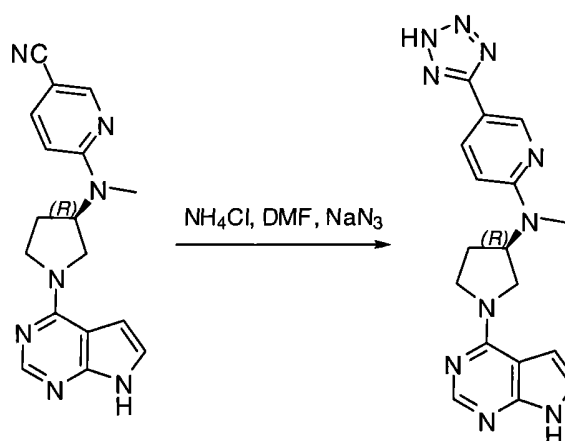
[0427]

| | | | | | |
|-----|--|-----|-----|---|-----|
| 155 |  | 334 | 158 |  | 338 |
| 156 |  | 295 | 159 |  | 320 |
| 157 |  | 334 | | | |

[0428] 化合物 160

[0429] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-(2H-四氮唑-5-基)吡啶-2-胺

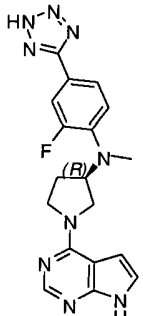
[0430]



[0431] 将 (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)烟腈 (100mg, 0.31mmol)、氯化铵 (84mg, 1.57mmol) 和叠氮化钠 (108mg, 1.66mmol) 混合于 DMF (5.0mL) 中, 于 120℃ 搅拌 16 小时。蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析纯化得到目标产物。MS (m/z): 363.0 (M+H)⁺。

[0432] 化合物 161 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 160。

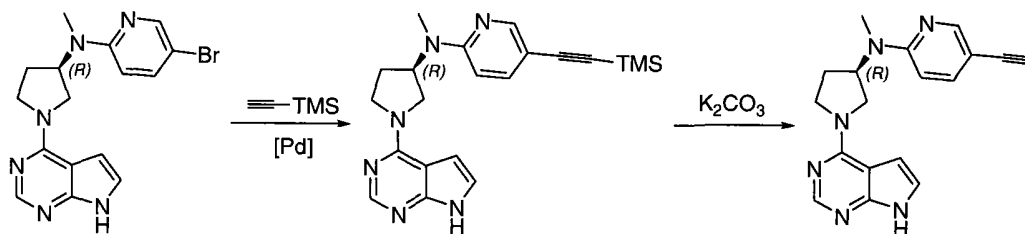
[0433]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|
| 161 |  | 380 |

[0434] 化合物 162

[0435] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-5-乙炔基-N-甲基吡啶-2-胺

[0436]



[0437] (A) (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-胺

[0438] 将 (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-5-溴-N-甲基吡啶-2-胺 (0.22g, 0.58mmol)、三甲基硅乙炔 (0.22mL, 1.6mmol)、三乙胺 (0.24mL, 1.5mmol)、碘化亚铜 (5.0mg, 0.03mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (8.0mg, 0.01mmol) 和 PPh₃ (3.0mg, 0.01mmol) 混合于 DMF (3.0mL) 中, 在氮气保护下于 90℃ 搅拌 4 小时。反应液冷至室温, 加入水 (3mL), 以乙酸乙酯 (2x 10mL) 萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗涤 (2 x 6mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂。残余物经硅胶柱层析纯化得到目标产物。MS (m/z): 295 (M+H)⁺。

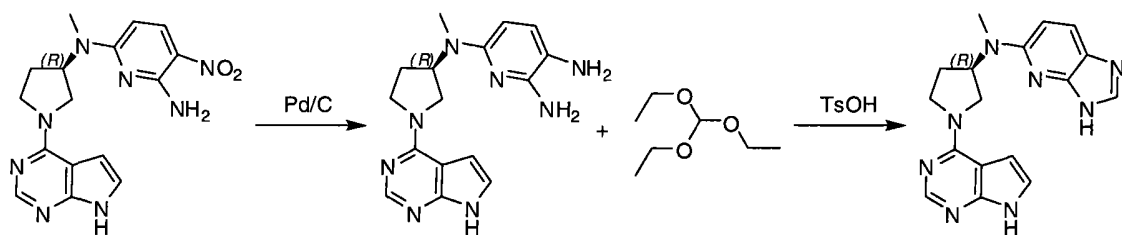
[0439] (B) (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-5-乙炔基-N-甲基吡啶-2-胺

[0440] 将 (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)吡啶-2-胺 (26mg, 0.06mmol) 和碳酸钾 (20.0mg) 混合于甲醇 (4.0mL) 中, 室温下搅拌 16 小时。蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析纯化得到目标产物。MS (m/z): 319 (M+H)⁺。

[0441] 化合物 163

[0442] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-胺

[0443]



[0444] (A) (R)-N²-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N²-甲基吡啶-2,5,6-三胺

[0445] 将 (R)-N²-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N²-甲基-5-硝基吡啶-2,6-二胺 (320mg, 0.90mmol) 和钯碳 (10wt. %, 100mg) 混合于 35mL 乙醇中, 于室温下在常压氢气氛围中搅拌 20 小时。滤除钯碳, 将滤液蒸除溶剂后得到目标产物。MS(m/z): 325(M+H)⁺。

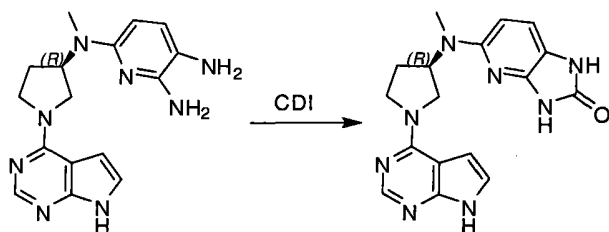
[0446] (B) (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-胺

[0447] 将 (R)-N²-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N²-甲基吡啶-2,5,6-三胺 (35mg, 0.11mmol)、原甲酸三乙酯 (0.58mL, 3.45mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (62mg, 0.33mmol) 混合于甲醇 (3.0mL) 中, 在微波反应器 (Initiator™ Biotage) 内于 150℃ 搅拌 5 分钟。将反应液溶剂蒸除, 残余物经硅胶柱层析纯化得到目标产物。MS(m/z): 335(M+H)⁺。

[0448] 化合物 164

[0449] (R)-5-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[0450]

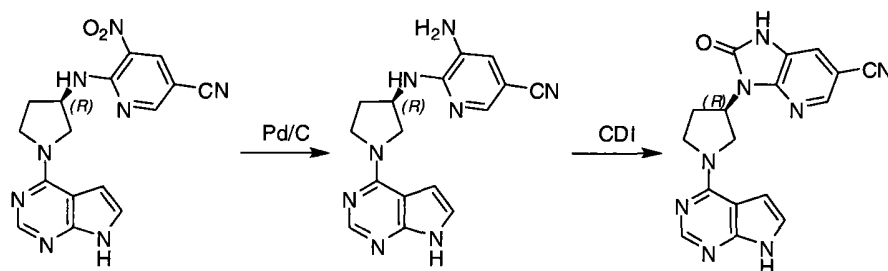


[0451] 将 (R)-N²-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N²-甲基吡啶-2,5,6-三胺 (35mg, 0.11mmol) 和 1,1'-二羰基咪唑 (21mg, 0.13mmol) 混合于四氢呋喃 (3.0mL) 中, 回流反应 1 小时。将反应液溶剂蒸除, 残余物经硅胶柱层析纯化得到目标产物。MS(m/z): 351(M+H)⁺。

[0452] 化合物 165

[0453] (R)-3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-6-氰基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0454]



[0455] (A) (R)-6-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-氨基)-5-氨基烟腈

[0456] 以 (R)-6-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-氨基)-5-硝基烟腈为原料,合成方法参见化合物 163(A) 的制备过程。MS(m/z):321(M+H)⁺。

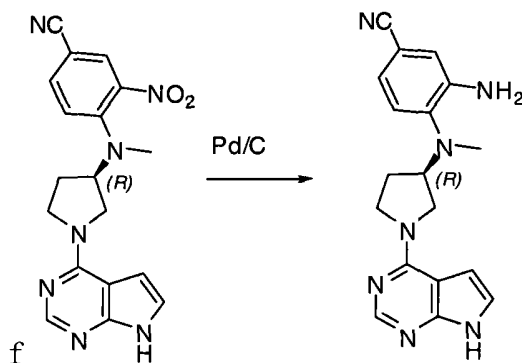
[0457] (B) (R)-3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-6-氰基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0458] 以 (R)-6-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-氨基)-5-氨基烟腈为原料,合成方法参见化合物 164 的制备过程。MS(m/z):347(M+H)⁺。

[0459] 化合物 166

[0460] (R)-4-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-3-氨基苯甲腈

[0461]

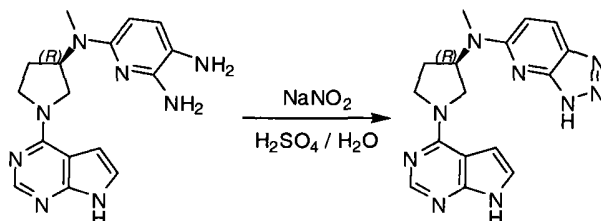


[0462] 以 (R)-4-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基)-3-硝基苯甲腈为原料,合成方法参见化合物 163(A) 的制备过程。MS(m/z):334(M+H)⁺。

[0463] 化合物 167

[0464] (R)-N-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基-3H-[1,2,3]三氮唑并[4,5-b]吡啶-5-胺

[0465]



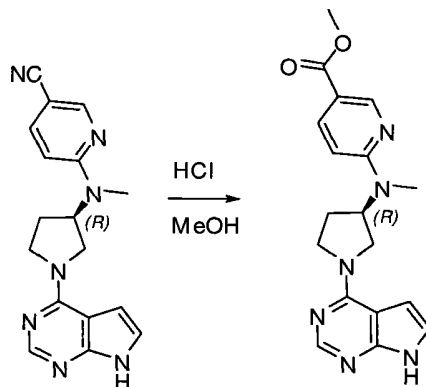
[0466] 于 (R)-N²-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N²-甲基吡啶-2,5,6-三胺 (50mg, 0.15mmol) 的 0.6mL 水溶液中加入浓硫酸 (23uL), 室温下搅拌 1 小时后冷却至 0℃, 加入亚硝酸钠 (17mg, 0.25mmol) 的 0.1mL 水溶液。反应液在 0℃ 下继续搅拌 1 小时, 用 10% 的碳酸氢钠水溶液调节至 pH = 5, 以乙酸乙酯 (3 x 10mL) 萃取。有机相合并, 饱和

食盐水洗涤 (2 x 10mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂。残余物经硅胶柱层析纯化得到目标产物。MS(m/z): 336 (M+H)⁺。

[0467] 化合物 168

[0468] (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)(甲基)氨基)烟酸甲酯

[0469]

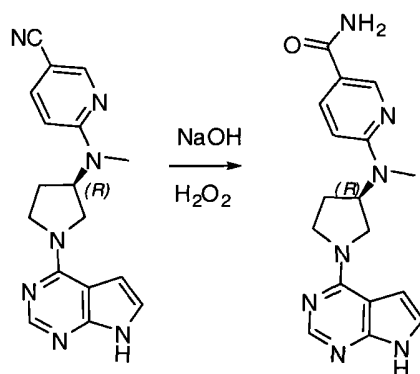


[0470] 于 5mL 氯化氢的甲醇溶液 (6M) 中加入 (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)(甲基)氨基)烟腈 (31.9mg, 0.1mmol), 65℃ 下搅拌 14 小时。将反应液溶剂蒸除, 残余物经硅胶柱层析纯化得到目标产物。MS(m/z): 353 (M+H)⁺。

[0471] 化合物 169

[0472] (r)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)(甲基)氨基)烟酰胺

[0473]

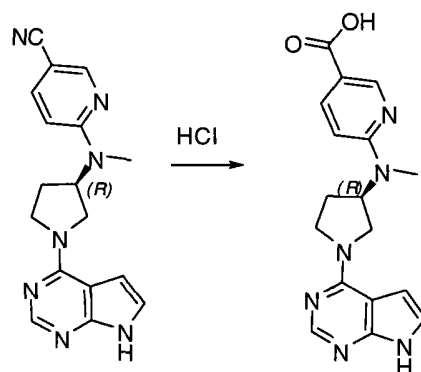


[0474] 将 (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)(甲基)氨基)烟腈 (31.9mg, 0.1mmol)、氢氧化钠水溶液 (1.0M, 0.7mL, 0.7mmol) 和过氧化氢水溶液 (30%, 0.3mL) 混合于甲醇 (1.0mL) 中, 室温下搅拌 2 小时后加入 10% 的 Na₂S₂O₃ 水溶液直到没有过氧化物被检测出为止。反应液浓缩后用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析纯化得到目标产物。MS(m/z): 338 (M+H)⁺。

[0475] 化合物 170

[0476] (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)(甲基)氨基)烟酸

[0477]

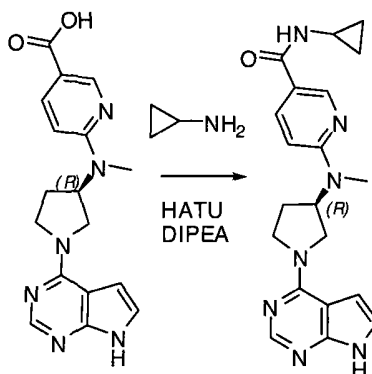


[0478] 于 (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)(甲基)氨基)烟腈 (160mg, 0.5mmol) 中加入浓盐酸 (5.0mL), 在 100℃ 下搅拌 14 小时。将反应液蒸除溶剂后得到目标产物。MS (m/z) : 339 (M+H)⁺。

[0479] 化合物 171

[0480] (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)(甲基)氨基)-N-环丙基烟酰胺

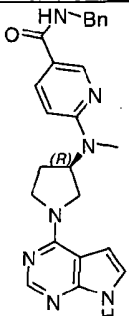
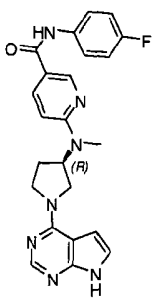
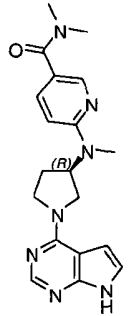
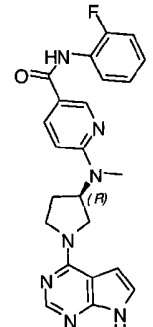
[0481]



[0482] 于 (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)(甲基)氨基)烟酸 (33.8mg, 0.1mmol) 的 DMF (2mL) 溶液中依次加入环丙胺 (5.71mg, 0.2mmol)、DIPEA (26mg, 0.2mmol) 和 HATU (38.0mg, 0.1mmol), 在室温下搅拌 16 小时。蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析纯化得到目标产物。MS (m/z) : 378 (M+H)⁺。

[0483] 化合物 172-209 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 171。

[0484]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|-----|--|--------------------------------|
| 172 |  | 428 | 191 |  | 432 |
| 173 |  | 366 | 192 |  | 432 |

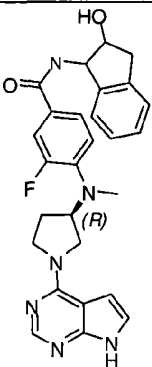
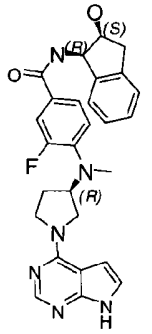
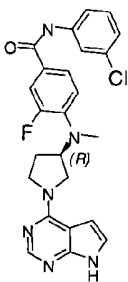
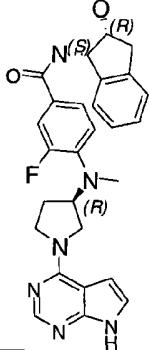
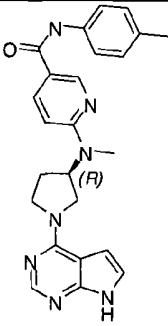
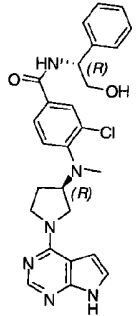
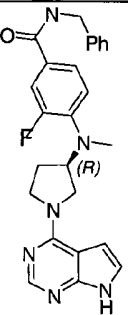
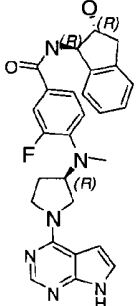
[0485]

| | | | | | |
|-----|--|-----|-----|--|--|
| 174 | | 458 | 193 | | 448 (³⁵ Cl) 450 (³⁷ Cl) |
| 175 | | 352 | 194 | | 422 |
| 176 | | 458 | 195 | | 442 |
| 177 | | 432 | 196 | | 444 |
| 178 | | 446 | 197 | | 428 |

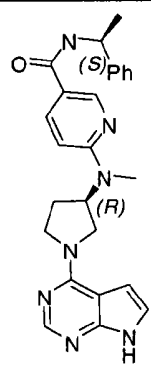
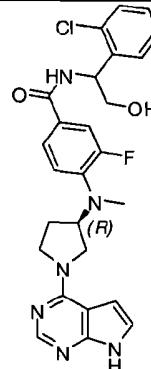
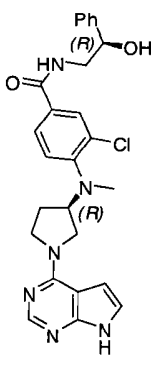
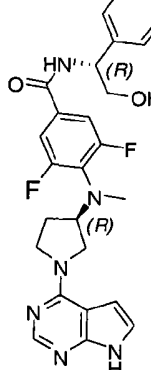
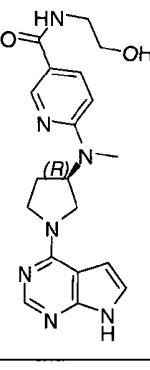
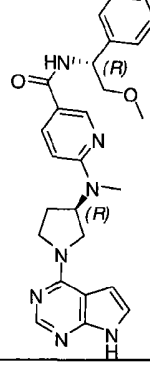
[0486]

| | | | | | |
|-----|--|-----|-----|--|--|
| 179 | | 475 | 198 | | 415 |
| 180 | | 441 | 199 | | 421 |
| 181 | | 414 | 200 | | 472 |
| 182 | | 459 | 201 | | 509 (³⁵ Cl) 511 (³⁷ Cl) |
| 183 | | 444 | 202 | | 475 |

[0487]

| | | | | | |
|-----|---|--|-----|--|--|
| 184 |  | 487 | 203 |  | 487 |
| 185 |  | 465 (³⁵ Cl) 467 (³⁷ Cl) | 204 |  | 487 |
| 186 |  | 428 | 205 |  | 491 (³⁵ Cl) 493 (³⁷ Cl) |
| 187 |  | 445 | 206 |  | 487 |

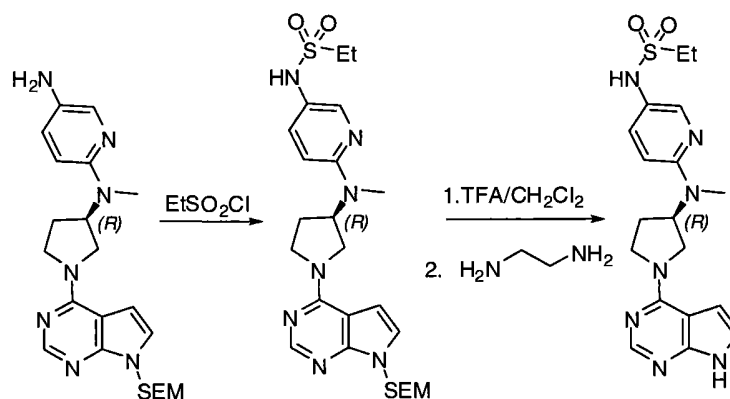
[0488]

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|---|--|
| 188 |  | 442 | 207 |  | 509 (³⁵ Cl) 511 (³⁷ Cl) |
| 189 |  | 491 (³⁵ Cl) 493 (³⁷ Cl) | 208 |  | 493 |
| 190 |  | 382 | 209 |  | 472 |

[0489] 化合物 210

[0490] (R)-N-(6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)甲胺基)吡啶-3-)乙基磺酰胺

[0491]



[0492] (A) (R)-N-(6-(甲基(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)氨基)吡啶-3-)乙基磺酰胺

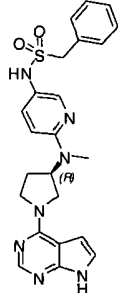
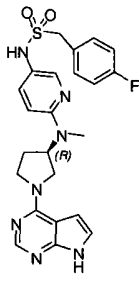
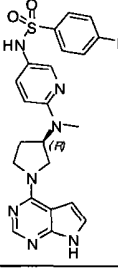
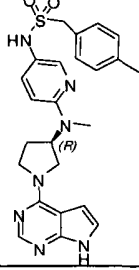
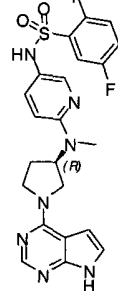
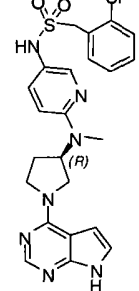
[0493] 室温下将 0.3mmol 乙基磺酰氯加入到溶解有 0.25mmol (R)-N² 甲基-N²(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)吡啶-2,5-二胺、0.3mmol 三乙胺、5ml 二氯甲烷的混合溶液中,室温搅拌 18 小时。反应液浓缩后薄层分离,得到紫色固体(收率 42%)。

[0494] (B) (R)-N-(6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)甲胺基)吡啶-3-)乙基磺酰胺

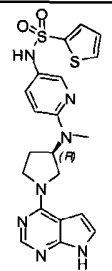
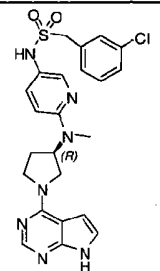
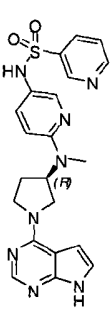
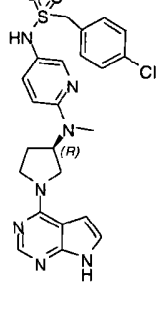
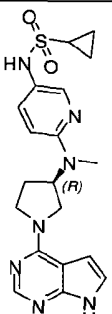
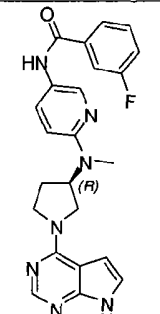
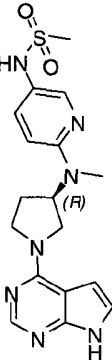
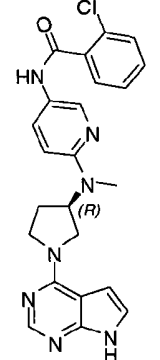
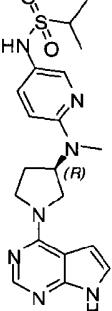
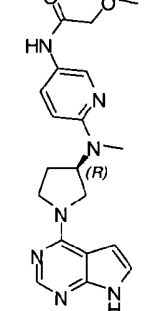
[0495] (R)-N-(6-(甲基(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-)吡咯烷-3-)氨基)吡啶-3-)乙基磺酰胺为原料,合成方法参见化合物 23(B) 的制备过程。MS(m/z):402(M+H)⁺。

[0496] 化合物 211-229 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备,具体合成方法可参考化合物 210。

[0497]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|-----|---|--------------------------------|
| 211 |  | 464 | 221 |  | 482 |
| 212 |  | 468 | 222 |  | 478 |
| 213 |  | 486 | 223 |  | 498 |

[0498]

| | | | | | |
|-----|---|-----|-----|---|-----|
| 214 |  | 456 | 224 |  | 498 |
| 215 |  | 451 | 225 |  | 498 |
| 216 |  | 414 | 226 |  | 432 |
| 217 |  | 388 | 227 |  | 448 |
| 218 |  | 416 | 228 |  | 382 |

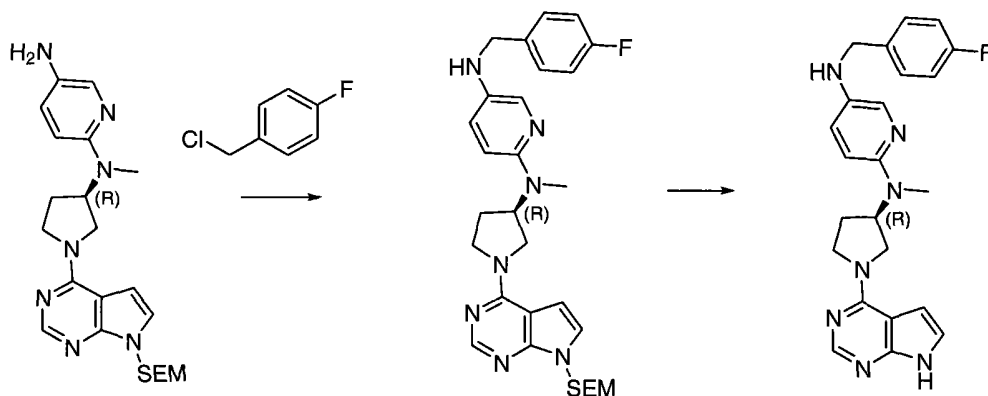
[0499]

| | | | | | |
|-----|--|-----|-----|--|-----|
| 219 | | 482 | 229 | | 378 |
| 220 | | 482 | | | |

[0500] 化合物 230

[0501] (R)-N⁵-(4-氟苄基)-N²-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N²-甲基吡啶-2,5-二胺

[0502]



[0503] (A) (R)-N⁵-(4-氟苄基)-N²-甲基-N²-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶-2,5-二胺

[0504] 将 0.20mmol (R)-N²-甲基-N²-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶-2,5-二胺、0.24mmol 碳酸钾和 0.24mmol 对氟氯苄溶于 5ml DMF 中,在 80℃ 下搅拌反应 18 小时,冷至室温后倒入水中,乙酸乙酯萃取,有机相合并水洗,饱和食盐水洗,减压浓缩至干,剩余物薄层分离得到紫色固体产物(收率 30%)。

[0505] (B) (R)-N⁵-(4-氟苄基)-N²-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-N²-甲基吡啶-2,5-二胺

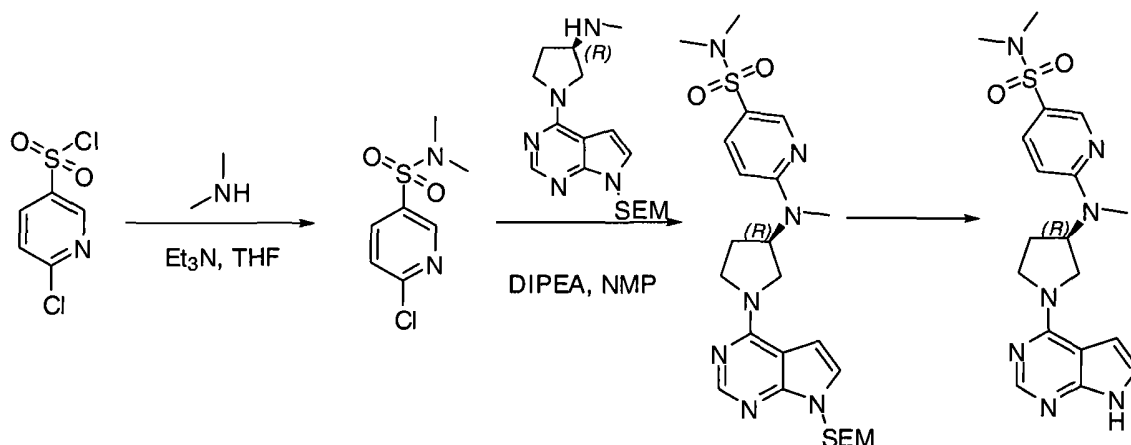
[0506] (R)-N⁵-(4-氟苄基)-N²-甲基-N²-(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶-2,5-二胺为原料,合成方法参见化合物 23(B) 的制备过程。MS(m/z):418(M+H)⁺。

[0507] 化合物 231

[0508] (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基)-N,N-二甲基吡

啉-3-磺酰胺

[0509]



[0510] (A) 6-氯-N,N-二甲基吡啉-3-磺酰胺

[0511] 在 2ml 四氢呋喃中依次加入 1mmol 6-氯吡啉-3-磺酰氯、2mmol 三乙胺和 2mmol 二甲胺, 反应液在室温下搅拌 30 分钟后结束。体系用乙酸乙酯稀释, 用饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩后以 95% 的收率得到粗产物 6-氯-N,N-二甲基吡啉-3-磺酰胺。

[0512] (B) (R)-N,N-二甲基-6-((甲基(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-3-磺酰胺

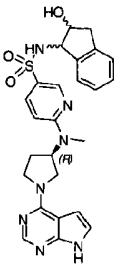
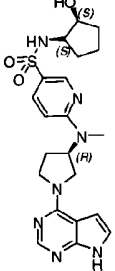
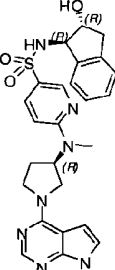
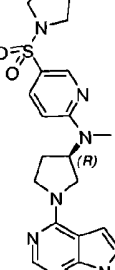
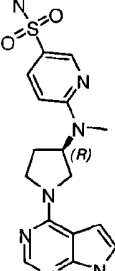
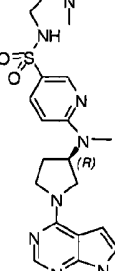
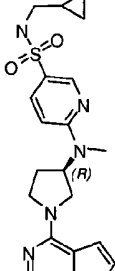
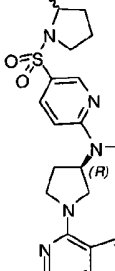
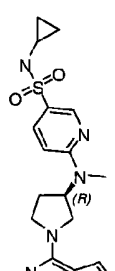
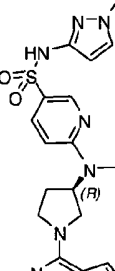
[0513] 室温下, 在 2ml N-甲基吡咯烷酮中依次加入 1mmol 6-氯-N,N-二甲基吡啉-3-磺酰胺、2.5mmol DIPEA 以及 0.5mmol (R)-N-甲基-1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-胺, 微波条件下 200℃ 反应 1 小时。反应结束后, 冷却至室温。体系用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩, 通过快速柱层析纯化以 8% 的收率得到目标产物。

[0514] (C) (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)甲氨基)-N,N-二甲基吡啶-3-磺酰胺

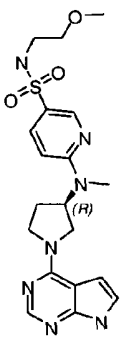
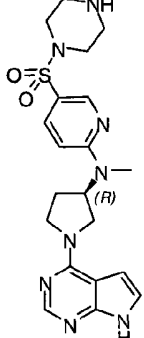
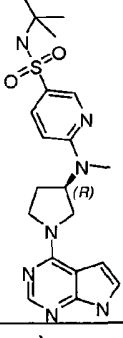
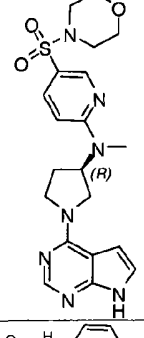
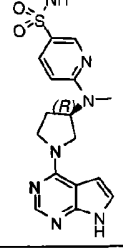
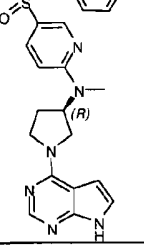
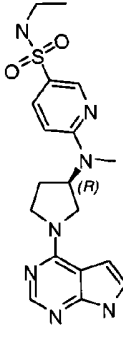
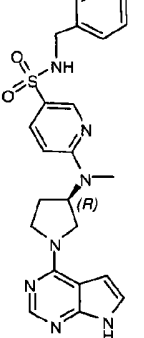
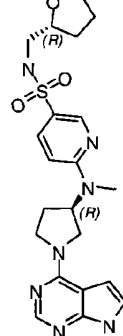
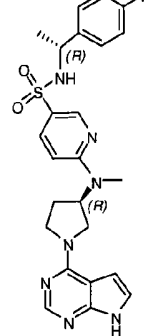
[0515] (R)-N,N-二甲基-6-((甲基(1-(7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-3-磺酰胺为原料, 合成方法参见化合物 23(B) 的制备过程。MS(m/z): 402(M+H)⁺。

[0516] 化合物 232-259 可由本领域专业技术人员以相应中间体和试剂在适当条件下进行制备, 具体合成方法可参考化合物 231。

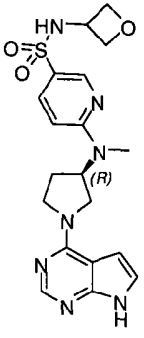
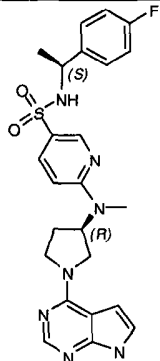
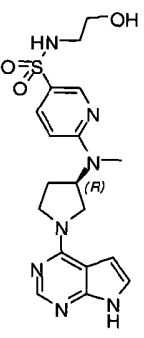
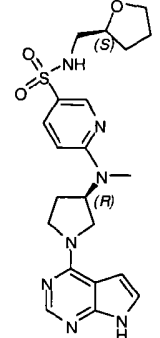
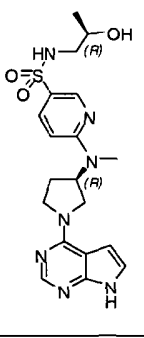
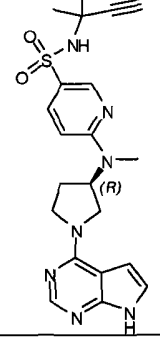
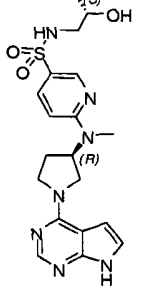
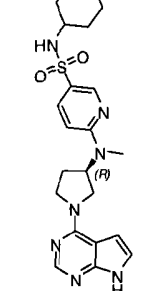
[0517]

| 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ | 化合物 | 结构式 | MS (m/z) (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------------------|-----|---|--------------------------------|
| 232 |  | 506 | 246 |  | 458 |
| 233 |  | 506 | 247 |  | 428 |
| 234 |  | 374 | 248 |  | 445 |
| 235 |  | 428 | 249 |  | 472 |
| 236 |  | 414 | 250 |  | 454 |

[0518]

| | | | | | |
|-----|---|-----|-----|--|-----|
| 237 |  | 432 | 251 |  | 443 |
| 238 |  | 430 | 252 |  | 444 |
| 239 |  | 388 | 253 |  | 468 |
| 240 |  | 402 | 254 |  | 482 |
| 241 |  | 458 | 255 |  | 496 |

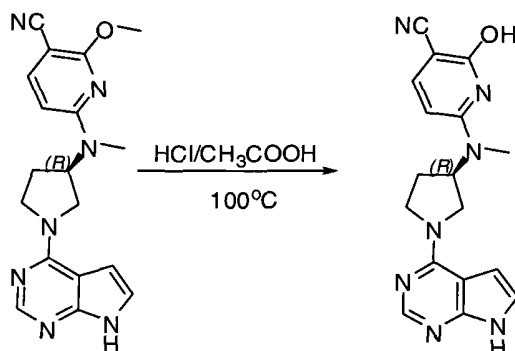
[0519]

| | | | | | |
|-----|---|-----|-----|--|-----|
| 242 |  | 430 | 256 |  | 496 |
| 243 |  | 418 | 257 |  | 458 |
| 244 |  | 432 | 258 |  | 440 |
| 245 |  | 432 | 259 |  | 458 |

[0520] 化合物 260

[0521] (R)-6-((1-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基)-2-羟基-3-氰基吡啶

[0522]



[0523] 在 0.4ml 浓盐酸和 2ml 冰醋酸的混合溶剂中溶解 0.43mmol 的 (R)-6-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)甲氨基)-2-甲氧基-3-氰基吡啶, 回流 7 小时。反应结束后, 冷却至室温, 通过硅胶快速柱层析和制备高效液相色谱纯化, 得到目标产物。MS(m/z): 336 (M+H)⁺。

[0524] 实施例 2

[0525] 酶活检测

[0526] 用 Z'-LYTE™ Kinase Assay Kit-Tyr 6 Peptide (Invitrogen, Cat. No. PV4122) 试剂盒分析 JAK1/2/3 激酶活性。用 Z'-LYTE™ Kinase Assay Kit-Tyr 3 Peptide (Invitrogen, Cat. No. PV3192) 试剂盒分析 TYK2 激酶活性。重组人 JAK1/2/3 或 TYK2 激酶购自 Invitrogen (Cat. No. PV4774/PV4210/PV3855/PV4790); 20 μL 总反应液如下, 包含 2.5 μL 溶于 4% DMSO 的测试化合物, 5 μL 酶/底物混合缓冲液 (包含 3.2, 0.04, 0.2, 8 μg/mL 重组人 JAK1/2/3 或 TYK2 激酶, 4 μM Tyr 6 或 Tyr 3 反应底物肽) 或 Tyr 6 或 Tyr 3 磷酸化底物缓冲液 (Invitrogen, Cat. No. PV3192, 用 1.33x 激酶缓冲液稀释), 2.5 μL ATP 溶液 (300/100/40/100 μM, JAK1/2/3 或 TYK2 激酶) 或 1.33x 激酶缓冲液 (Invitrogen, Cat. No. PV3189, 5x 激酶缓冲液, 用水稀释)。将反应孔中各组分 (总体积 10 μL) 在 384 孔板中充分混合后室温孵育 1 小时, 加入 5 μL Development 溶液 (对于 JAK1, JAK2, JAK3 反应, 将反应试剂 A (Development Reagent A, PV3297) 以 1:64 稀释于反应缓冲液 (Development Buffer) 中。对于 TYK2 反应, 将反应试剂 A (PV3192) 以 1:2048 稀释于反应缓冲液中), 充分混合后室温孵育 1 小时。最后加入 5 μL 终止液 (Invitrogen, Cat. No. PV3094) 终止反应。将反应孔中各组分充分混合后用 Wallac 1420 VICTOR3 Multilabel Counter 分别检测 coumarin (Ex 400nm, Em 445nm) 和 fluorescein (Ex 400nm, Em 520nm) 的荧光信号。所有化合物 3 倍稀释在 8 个浓度范围内被测 (1 μM ~ 0.0003 μM)。

[0527] 本发明公开的大部分化合物能够抑制 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶, IC₅₀ < 1.0 μM。

[0528] 实施例 3

[0529] 细胞检测

[0530] 为了检测 IL6 诱导的磷酸化 STAT3 水平, 将 HepG2 细胞 (SIBS) 重悬于无血清的 DMEM 培养基里, 按每孔 5.4 × 10³ 细胞接种于 96 孔板并在细胞培养箱孵育过夜。次日加各种浓度的化合物, 孵育 30 分钟后, 加终浓度为 10ng/ml 的人重组 IL6 刺激 15 分钟。随后用 2% 多聚甲醛于常温固定细胞 45 分钟, 冰冷甲醇再孵育 30 分钟后, PBS 洗涤, 细胞与兔抗磷酸化 STAT3 (Y705) (Cell Signaling Technologies) 一抗 4℃ 孵育过夜, 次日先洗涤, 后与羊

抗兔 IgG Alexa 488 二抗孵育 90 分钟。加 7.5uM 碘化丙啶（含 100g/ml RNaseA）避光染色 60 分钟，用 Acumen X3(TPPLabtech) 仪器读板。

[0531] 为了检测 IL3 诱导的磷酸化 STAT5 水平，将 TF1 细胞 (ATCC) 重悬于含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基里，按每孔 1×10^3 细胞接种于 96 孔板并在细胞培养箱孵育 3 小时。随后加各种浓度的化合物，孵育 30 分钟，加终浓度为 10ng/ml 的人重组 IL3 刺激 30 分钟。用 2% 多聚甲醛于常温固定细胞 45 分钟，冰冷甲醇再孵育 30 分钟后，PBS 洗涤，细胞与兔抗磷酸化 STAT5(Y694) (Cell SignalingTechnologies) 一抗 4℃ 孵育过夜，次日先洗涤，后与羊抗兔 IgG Alexa 488 二抗孵育 90 分钟。加 7.5uM 碘化丙啶（含 100g/ml RNaseA）避光染色 60 分钟，用 Acumen X3(TPP Labtech) 仪器读板。

[0532] 为了检测 IL4 诱导的磷酸化 STAT6 水平，将 Ramos 细胞 (ATCC) 重悬于含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基里，按每孔 1×10^3 细胞接种于 96 孔板并在细胞培养箱孵育 3 小时。随后加各种浓度的化合物，孵育 30 分钟，加终浓度为 10ng/ml 的人重组 IL3 刺激 30 分钟。用 2% 多聚甲醛于常温固定细胞 45 分钟，冰冷甲醇再孵育 30 分钟后，PBS 洗涤，细胞与兔抗磷酸化 STAT6(Y641) (Cell SignalingTechnologies) 一抗 4℃ 孵育过夜，次日先洗涤，后与羊抗兔 IgG Alexa 488 二抗孵育 90 分钟。加 7.5uM 碘化丙啶（含 100 μg/ml RNaseA）避光染色 60 分钟，用 Acumen X3(TPP Labtech) 仪器读板。

[0533] 抑制百分比用下面公式计算：

[0534] 抑制率 (%) = $100 - ((\text{抑制剂处理孔} - \text{细胞孔}) / (\text{刺激剂处理孔} - \text{细胞孔})) \times 100$

[0535] 这里：

[0536] 抑制剂处理孔代表同时有化合物和刺激剂 (IL-6, IL-3 或 IL-4) 处理的细胞活化百分比；细胞孔代表既无化合物又无刺激剂 (IL-6, IL-3 或 IL-4) 处理的细胞活化百分比；刺激剂处理孔代表只有刺激剂 (IL-6, IL-3 或 IL-4) 处理的细胞活化百分比。

[0537] 本发明公开的大部分化合物在细胞检测时能够抑制 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 激酶中至少一种激酶， $IC_{50} < 10.0 \mu M$ 。

[0538] 实施例 2 和 3 中测定的部分化合物的数据列于下表。

[0539]

| 化合物 编号 | JAK1 (酶, IC_{50} , μM) | JAK2 (酶, IC_{50} , μM) | JAK3 (酶, IC_{50} , μM) | pSTAT3 (IC_{50} , μM) | pSTAT5 (IC_{50} , μM) | pSTAT6 (IC_{50} , μM) |
|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 47 | 0.119 | 0.098 | 0.157 | 0.824 | 1.486 | 1.149 |
| 105 | 0.0140 | 0.0487 | 0.3594 | 0.009 | 1.680 | NT |
| 142 | 0.0094 | 0.055 | 0.497 | 0.065 | 3.066 | 0.3364 |
| 199 | 0.014 | 0.075 | 0.522 | 0.050 | 7.549 | NT |
| 206 | 0.002 | 0.0005 | 0.047 | 0.0239 | 0.6928 | 0.180 |
| 234 | 0.0051 | 0.0411 | 0.0863 | 0.337 | 0.857 | 0.385 |

[0540] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可

以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。