



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111646980 A

(43)申请公布日 2020.09.11

(21)申请号 202010629286.5

(22)申请日 2016.09.22

(30)优先权数据

62/232,629 2015.09.25 US

(62)分案原申请数据

201680055491.7 2016.09.22

(71)申请人 迪哲(江苏)医药有限公司

地址 214028 江苏省无锡市新吴区净慧东路汇融商务广场E楼(5号楼)4105室

(72)发明人 A·B·M·阿斯特兰

N·P·格林斯特 S·卡沃特卡尔

J·G·凯特勒 M·K·尼尔逊

L·L·拉斯顿 Q·苏

M·M·瓦斯宾德

J·J·温特-霍尔特 D·吴

W·杨 T·格雷库 J·麦卡贝

R·D·韦斯纳 C·E·丘阿基

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

代理人 孙倩 赵昊

(51)Int.Cl.

C07D 403/14(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

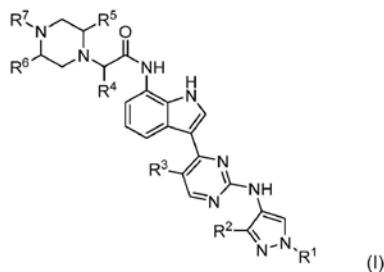
权利要求书1页 说明书107页 附图36页

(54)发明名称

用于抑制JAK的化合物和方法

(57)摘要

公开了例如用于治疗JAK相关病症诸如癌症、癌症恶病质或免疫病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、包含这样的化合物的药物组合物以及使用其的方法/用途:(I),其中R¹是甲基或乙基;R²选自甲基、乙基、甲氧基和乙氧基;R³选自氢、氯、氟、溴和甲基;R⁴选自甲基、乙基和-CH₂OCH₃;R⁵和R⁶各自单独地是甲基或氢;和R⁷选自甲基、乙基、-(CH₂)₂OH和-(CH₂)₂OCH₃。



CN 111646980 A

1. 化合物的溶剂合物形式,其中所述化合物是(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺或其药学上可接受的盐,其中所述溶剂合物形式是半EtOAc溶剂合物形式。

2. 如权利要求1所述的化合物的溶剂合物形式,其具有晶体结构。

3. 如权利要求1所述的化合物的溶剂合物形式,其是(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的半EtOAc溶剂合物形式。

4. 如权利要求3所述的化合物的溶剂合物形式,其具有包含至少一个、两个或三个表示为选自表20中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的具体峰的X射线粉末衍射(XRPD)图案。

5. 如权利要求3所述的化合物的溶剂合物形式,其具有包含至少一个表示为选自 18.6° 、 24.1° 、 25.8° 、 28.9° 、 32.1° 、 33.0° 、 36.5° 和 38.9° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的具体峰的XRPD图案。

6. 如权利要求3所述的化合物的溶剂合物形式,其具有包含至少三个表示为选自 18.6° 、 24.1° 、 25.8° 、 28.9° 、 32.1° 、 33.0° 、 36.5° 和 38.9° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的具体峰的XRPD图案。

7. 如权利要求3所述的化合物的溶剂合物形式,其具有包含表示为 $2\theta (\pm 0.2^\circ) = 18.6^\circ$ 、 24.1° 、 25.8° 、 28.9° 、 32.1° 、 33.0° 、 36.5° 和 38.9° 的峰的XRPD图案。

8. 如权利要求3所述的化合物的溶剂合物形式,其具有基本上类似于图7的XRPD图案。

9. 如权利要求3所述的化合物的溶剂合物形式,其具有包含吸热的DSC热分析图,去溶剂化开始于约 116°C 且峰值在约 119°C 。

10. 如权利要求3所述的化合物的溶剂合物形式,其具有当从约 25°C 加热到约 200°C 时表现出约8.0%质量损失的TGA热分析图。

11. 如权利要求3所述的化合物的溶剂合物形式,其具有基本上类似于图8的TGA热分析图。

12. 药物组合物,其包含:如权利要求1所述的化合物的溶剂合物形式,和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

用于抑制JAK的化合物和方法

[0001] 本申请是申请号为201680055491.7、申请日为2016年9月22日、发明名称为“用于抑制JAK的化合物和方法”的中国发明专利申请的分案申请,原申请为国际申请号为PCT/EP2016/072616的国家阶段申请,该国际申请要求申请日为2015年9月25日,申请号为62/232629的美国临时专利申请的优先权。上述所有申请均通过引用并入本申请。

[0002] 背景

[0003] JAK (Janus相关激酶) 家族由四种非受体酪氨酸激酶JAK1、JAK2、JAK3和Tyk2组成,其在细胞因子和生长因子介导的信号转导中起关键作用(Schindler C和Darnell JE Jr., *Annu.Rev.Biochem.* 1995;64:621-651)。与细胞表面受体结合的细胞因子和/或生长因子通过自体磷酸化促进受体相关JAK激酶的活化。活化的JAK直接使转录因子的STAT (信号转导子和转录活化子) 家族的成员 (STAT1、2、3、4、5a、5b和6) 磷酸化,促进它们易位至核以及靶基因的转录活化。

[0004] STAT家族成员 (特别是STAT3) 的组成性活化 (即酪氨酸磷酸化) 已经记录在宽范围的癌症和过度增殖性疾病中,并与若干癌症的不良预后相关 (Yu H, Jove R., *Nat.Rev.Cancer* 2004;4:97-105)。持续活化的STAT3已显示是致癌的 (Bromberg JF等人, *Cell* 1999;98:295-303), 并且驱动有助于癌症进展中的重要过程 (生存、增殖、侵袭、血管生成) 的细胞蛋白的表达 (Yu和Jove, 2004, 同上)。癌细胞中STAT3活化的一种常见机制是经由通过细胞因子 (通常为白介素-6 (IL-6) 细胞因子家族的成员) 的JAK/STAT3信号传导的自分泌或旁分泌刺激 (Grivennikov, S. 和Karin, M. *Cancer Cell* 2008;13:7-9; Bromberg J. 和Wang TC. *Cancer Cell* 2009;15:79-80)。这主要由JAK1介导,该关键的JAK激酶负责STAT3活化 (Guschin等人, *Embo J* 1995;14:1421-1429., Kim SM等人, *Mol.Cancer Ther.* 2012;11:2254-2264; Song等人, *Mol.Cancer Ther.* 2011;10:481-494)。也已经表明负调节蛋白诸如SOCS (细胞因子信号传导抑制剂) 或PIAS (活化的STAT的蛋白抑制剂) 蛋白的失活影响癌症中JAK/STAT信号传导途径的活化状态 (Mottok等人, *Blood* 2007;110:3387-90; Ogata等人, *Gastroenterology* 2006;131:179-193., Lee等人, *Mol.Cancer Ther.* 2006;5:8-19, Brantley等人, *Clin.Cancer Res.* 2008;14:4694-4704)。

[0005] 除了在多种人类肿瘤中JAK1/STAT3信号传导的基础活化之外,该途径也已表明作为响应癌症细胞中驱动子致癌途径 (诸如在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中的突变的表皮生长因子受体 (EGFR)) 或KRAS突变肿瘤中的MAPK途径的抑制的抗反馈机制被活化 (Lee等人, *Cancer Cell* 2014;26:207-221.; VanSchaeybroeck等人, *Cell reports* 2014;7:1940-1955)。因此JAK1的抑制可提供增强多种靶向癌症治疗的治疗益处的手段。

[0006] 此外,癌症恶病质是晚期癌症患者的死亡率增加和对化疗响应差的显著原因。已经显示通过JAK/STAT途径信号传导的炎性细胞因子 (诸如IL-6) 的升高的水平起到原因作用,表明JAK1抑制在改善癌症恶病质中的潜在益处。

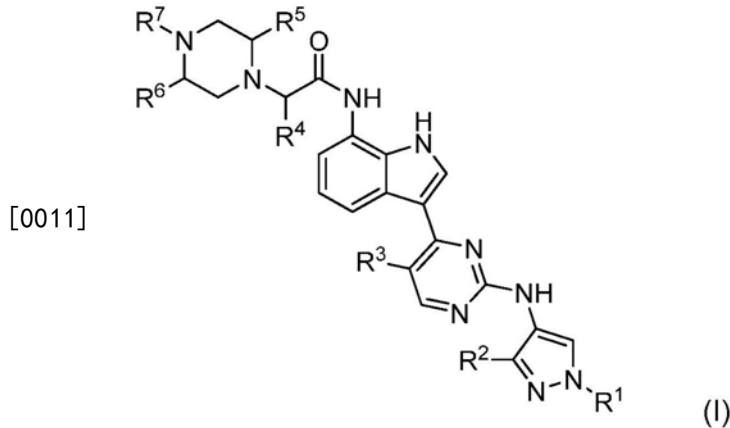
[0007] 基于JAK1在由II类细胞因子受体、 γ_c 受体亚基、gp130亚基和G-CSF介导的信号转导中发挥的关键作用、以及其在驱动免疫相关 γ_c 细胞因子活性中的优势,JAK1抑制可用于治疗许多免疫病症,诸如骨髓病症、类风湿性关节炎、牛皮癣、克罗恩病、狼疮和多发性硬化

症。

[0008] 概要

[0009] 总体而言, JAK在增殖性和免疫性疾病中的关键作用的观察结果突出显示了JAK抑制作为许多疾病和病症中的治疗药征的宽广潜力。因此, 公开了为JAK抑制剂的化合物。

[0010] 在一个实施方案中, 公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



[0012] 其中

[0013] R¹是甲基或乙基;

[0014] R²选自甲基、乙基、甲氧基和乙氧基;

[0015] R³选自氢、氯、氟、溴和甲基;

[0016] R⁴选自甲基、乙基和-CH₂OCH₃;

[0017] R⁵和R⁶各自单独地是甲基或氢; 和

[0018] R⁷选自甲基、乙基、-(CH₂)₂OH和-(CH₂)₂OCH₃。

[0019] 在一个实施方案中, 公开了一种药物组合物, 其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式以及药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体。

[0020] 在另一个实施方案中, 公开了治疗有需要的受试者中的JAK相关病症的方法, 其包括给予受试者有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0021] 在另一个实施方案中, 公开了用于治疗JAK相关病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0022] 在另一个实施方案中, 公开了用于治疗JAK相关病症的药物组合物, 其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0023] 在另一个实施方案中, 公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式在制造用于治疗JAK相关病症的药物中的用途。

[0024] 在另一个实施方案中, 公开了治疗有需要的受试者中的癌症的方法, 其包括将有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式与抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐联合给予受试者。

[0025] 在另一个实施方案中, 公开了用于治疗癌症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式, 其与抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐联合。

[0026] 在另一个实施方案中, 公开了用于治疗癌症的药物组合物, 其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式与抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐联合。

[0027] 在另一个实施方案中, 公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式与

抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐联合在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0028] 在另一个实施方案中,公开了治疗有需要的受试者中的癌症恶病质的方法,其包括给予受试者有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0029] 在另一个实施方案中,公开了用于治疗癌症恶病质的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0030] 在另一个实施方案中,公开了用于治疗癌症恶病质的药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0031] 在另一个实施方案中,公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式在制造用于治疗癌症恶病质的药物中的用途。

[0032] 在另一个实施方案中,公开了治疗有需要的受试者中的免疫病症的方法,其包括给予受试者有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0033] 在另一个实施方案中,公开了用于治疗免疫病症的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0034] 在另一个实施方案中,公开了用于治疗免疫病症的药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0035] 在另一个实施方案中,公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式在制造用于治疗免疫病症的药物中的用途。

[0036] 在另一个实施方案中,公开了抑制有需要的受试者中的JAK的方法,其包括给予受试者有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0037] 在另一个实施方案中,公开了用于抑制JAK的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0038] 在另一个实施方案中,公开了用于抑制JAK的药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0039] 在另一个实施方案中,公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐或固体形式在制造用于抑制JAK的药物中的用途。

[0040] 附图简述

[0041] 图1示出了形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的粉末X射线衍射图。

[0042] 图2示出了形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的差示扫描量热法(DSC)和热重分析法(TGA)迹线。

[0043] 图3示出了形式B(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的粉末X射线衍射图。

[0044] 图4示出了形式B(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的差示扫描量热法(DSC)和热重分析法(TGA)迹线。

[0045] 图5示出了形式C(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的粉末X射线衍射图。

[0046] 图6示出了形式C(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-

4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的差示扫描量热法(DSC)和热重分析法(TGA)迹线。

[0047] 图7示出了形式D(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的粉末X射线衍射图。

[0048] 图8示出了形式D(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的差示扫描量热法(DSC)和热重分析法(TGA)迹线。

[0049] 图9示出了形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐的粉末X射线衍射图。

[0050] 图10示出了形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐的差示扫描量热法(DSC)和热重分析法(TGA)迹线。

[0051] 图11示出了形式B(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐的粉末X射线衍射图。

[0052] 图12示出了形式B(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐的差示扫描量热法(DSC)和热重分析法(TGA)迹线。

[0053] 图13示出了形式C(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐的粉末X射线衍射图。

[0054] 图14示出了形式D(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐的粉末X射线衍射图。

[0055] 图15示出了形式E(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐的粉末X射线衍射图。

[0056] 图16示出了(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐氯化物盐的粉末X射线衍射图。

[0057] 图17示出了(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺萘二磺酸盐的粉末X射线衍射图。

[0058] 图18示出了(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺苯均三酸盐的粉末X射线衍射图。

[0059] 图19说明了在用以下物质处理之后的NCI-H1975肿瘤体积:溶媒、作为单剂给予的奥斯替尼(osimertinib)(2.5mg/kg QD)、作为单剂的实施例32(12.5mg/kg BID、25mg/kg BID或50mg/kg BID)、以及奥斯替尼(2.5mg/kg QD)与实施例32(12.5mg/kg BID、25mg/kg BID或50mg/kg BID)联合。●代表溶媒;■代表作为单剂给予的奥斯替尼;▲代表作为单剂给予的实施例32(50mg/kg BID);◆代表作为单剂给予的实施例32(25mg/kg BID);●代表作为单剂给予的实施例32(12.5mg/kg BID);▲代表奥斯替尼与实施例32(50mg/kg BID)联合给予;◆代表奥斯替尼与实施例32(25mg/kg BID)联合给予;并且●代表奥斯替尼与实施例32(12.5mg/kg BID)联合给予。

[0060] 图20说明了在用以下物质处理之后的体重:溶媒、作为单剂的奥斯替尼(2.5mg/kg

QD)、作为单剂的实施例32 (12.5mg/kg BID、25mg/kg BID或50mg/kg BID), 和奥斯替尼 (2.5mg/kg QD) 与实施例32 (12.5mg/kg BID、25mg/kg BID或50mg/kg BID) 联合。●代表溶媒; ■代表作为单剂给予的奥斯替尼; ▲代表作为单剂给予的实施例32 (50mg/kg BID); ▼代表作为单剂给予的实施例32 (25mg/kg BID); ◆代表作为单剂给予的实施例32 (12.5mg/kg BID); ☐代表实施例32 (50mg/kg BID) 与奥斯替尼联合给予; ▲代表实施例32 (25mg/kg BID) 与奥斯替尼联合给予; 并且 ▼代表实施例32 (12.5mg/kg BID) 与奥斯替尼联合给予。

[0061] 图21说明了在用以下物质处理之后NCI-H1975肿瘤中pSTAT3的敲低(knockdown): 溶媒、作为单剂的AZD1480、作为单剂的奥斯替尼 (2.5mg/kg QD)、作为单剂的实施例32 (12.5mg/kg BID、25mg/kg BID或50mg/kg BID) 和奥斯替尼 (2.5mg/kg QD) 与实施例32 (12.5mg/kg BID、25mg/kg BID或50mg/kg BID) 联合给予。◆代表pSTAT3且条形代表实施例32的血浆水平。

[0062] 图22说明了在用以下物质处理之后PC-9肿瘤体积: 溶媒、作为单剂给予的吉非替尼 (gefitinib) (易瑞沙(IRESSA)[®], 6.25mg/kg QD)、和吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD) 与实施例32 (12.5mg/kg BID、50mg/kg BID和50mg/kg BID 2天用/5天停/周给药) 联合给予。●代表溶媒; ■代表作为单剂给予的吉非替尼(IRESSA[®]); ▲代表吉非替尼 (IRESSA[®])与实施例32 (50mg/kg BID) 联合给予; ◆代表吉非替尼(IRESSA[®])与实施例32 (12.5mg/kg BID) 联合给予; 和 ☐代表吉非替尼(IRESSA[®])与实施例32 (50mg/kg BID) 联合给予 (2天用/5天停/周给药)。

[0063] 图23说明了在用以下物质处理之后的体重: 溶媒、作为单剂给予的吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD)、和吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD) 与实施例32 (12.5mg/kg BID、50mg/kg BID和50mg/kg 2天用/5天停/周给药) 联合给予。●代表溶媒; ■代表作为单剂给予的吉非替尼(IRESSA[®]); ▲代表吉非替尼(IRESSA[®])与实施例32 (50mg/kg BID) 联合给予; ▼代表吉非替尼(IRESSA[®])与实施例32 (12.5mg/kg BID) 联合给予; 和 ◆代表吉非替尼(IRESSA[®])与实施例32 (50mg/kg BID) 联合给予 (2天用/5天停/周给药)。

[0064] 图24说明了在用以下物质处理之后PC-9肿瘤中pSTAT3的敲低: 溶媒、作为单剂给予的吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD)、和吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD) 与实施例32 (12.5mg/kg BID和50mg/kg BID) 联合给予。

[0065] 图25说明了在用以下物质处理之后NCI-H1650肿瘤体积: 溶媒、作为单剂给予的吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD)、作为单剂给予的实施例32 (25mg/kg BID或50mg/kg BID)、和吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD) 与实施例32 (25mg/kg BID或50mg/kg BID) 联合给予。●代表溶媒; ■代表作为单剂给予的吉非替尼(IRESSA[®]); ▲代表作为单剂给

予的实施例32 (25mg/kg BID) ; ◆代表作为单剂给予的实施例32 (50mg/kg BID) ; ▲代表吉非替尼 (IRESSA[®]) 与实施例32 (25mg/kg BID) 联合给予 ; 和 ◇代表吉非替尼 (IRESSA[®]) 与实施例32 (50mg/kg BID) 联合给予。

[0066] 图26说明了在用以下物质处理之后的体重: 溶媒、作为单剂给予的吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD)、作为单剂给予的实施例32 (25mg/kg BID或50mg/kg BID)、和吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD) 与实施例32 (25mg/kg BID或50mg/kg BID) 联合给予。

●代表溶媒; ■代表作为单剂给予的吉非替尼 (IRESSA[®]); ▲代表作为单剂给予的实施例32 (25mg/kg BID); ▼代表作为单剂给予的实施例32 (50mg/kg BID); ◆代表吉非替尼 (IRESSA[®]) 与实施例32 (25mg/kg BID) 联合给予; 和 ◇代表吉非替尼 (IRESSA[®]) 与实施例32 (50mg/kg BID) 联合给予。

[0067] 图27说明了在用以下物质处理之后NCI-H1650肿瘤中pSTAT3的敲低: 溶媒、作为单剂给予的AZD1408、作为单剂给予的吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD)、作为单剂给予的实施例32 (25mg/kg BID或50mg/kg BID)、和联合给予的吉非替尼 (IRESSA[®], 6.25mg/kg QD) 与实施例32 (25mg/kg BID或50mg/kg BID)。◆代表pSTAT且条形代表实施例32的血浆水平。

[0068] 图28说明了在用以下物质处理之后LG1049肿瘤体积: 溶媒 (●); 奥斯替尼 (25mg/kg QD) 作为单剂给予28天 (■); 实施例32 (25mg/kg BID) 作为单剂给予18天 (▲); 奥斯替尼 (25mg/kg QD) 与实施例32 (25mg/kg BID) 联合给予给药7天, 然后3天用/4天停/周直到第28天 (▲)。▲代表用该联合处理28天, 随后用单独的实施例32 (25mg/kg BID) 3天用/4天停/周直到研究结束的小鼠。

[0069] 图29说明了在用以下物质处理之后的体重、在处理之后的LG1049肿瘤体积: 溶媒 (●); 奥斯替尼 (25mg/kg QD) 作为单剂给予28天 (■); 作为单剂给予的实施例32 (25mg/kg BID) (▲); 奥斯替尼 (25mg/kg QD) 与实施例32 (25mg/kg BID) 联合给予给药7天, 然后3天用/4天停/周直到第28天 (▲)。▲代表用该联合处理28天, 随后用单独的实施例32 (25mg/kg BID) 3天用/4天停/周直到研究结束的小鼠。

[0070] 图30说明了在用以下物质处理5天之后LG1049肿瘤中pSTAT3和pEGFR的敲低: 溶媒; 作为单剂给予的奥斯替尼 (25mg/kg QD); 作为单剂给予的实施例32 (25mg/kg BID)、和联合给予的奥斯替尼 (25mg/kg QD) 与实施例32 (25mg/kg BID)。

[0071] 图31说明了在用以下物质处理之后的NCI-H1975肿瘤体积: 溶媒; 作为单剂给予的实施例32; 作为单剂给予的奥斯替尼; 和与奥斯替尼联合给予的实施例32。图31A说明了在连续用以下物质给药之后随时间推移的肿瘤体积: 溶媒历时19天 (●); 作为单剂给予的实施例32 (50mg/kg BID) 历时19天 (▲); 作为单剂给予的奥斯替尼 (2.5mg/kg QD) 历时26天

(■);联合给予的奥斯替尼(2.5mg/kg QD)与实施例32(12.5mg/kg BID)给药26天(▲);和联合给予的奥斯替尼(2.5mg/kg QD)与实施例32(50mg/kg BID)给药26天(▽)。图31B说明了在用以下物质给药之后随时间推移的肿瘤体积:溶媒历时19天(●);作为单剂给予的实施例32(50mg/kg BID)历时19天(▲);作为单剂给予的奥斯替尼(2.5mg/kg QD)历时26天(■);奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予26天)与实施例32(25mg/kg BID)(给药7天)联合(▲);和奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予26天)与实施例32(50mg/kg BID)(给药7天)联合(▽)。图31C说明了在用以下物质给药之后随时间推移的肿瘤体积:溶媒历时19天(●);作为单剂的实施例32(50mg/kg BID)历时19天(▲);作为单剂给予的奥斯替尼(2.5mg/kg QD)历时26天(■);奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予29天)与实施例32(25mg/kg BID)(7天用/7天停/两周给药)联合(▲);和奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予29天)与实施例32(50mg/kg BID)(7天用/7天停/两周给药)联合(▽)。图31D说明了在用以下物质给药之后随时间推移的肿瘤体积:溶媒历时19天(●);作为单剂给予的实施例32(50mg/kg BID)历时19天(▲);作为单剂给予的奥斯替尼(2.5mg/kg QD)历时26天(■);奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予29天)与实施例32(25mg/kg BID)(4天用/3天停/周给药)联合(▲);和奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予29天)与实施例32(50mg/kg BID)(4天用/3天停/周给药)联合(▽)。图31E说明了在用以下物质给药之后随时间推移的肿瘤体积:溶媒历时19天(●);实施例32(50mg/kg BID)历时19天(▲);奥斯替尼(2.5mg/kg QD)给药26天(■);奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给药29天)与实施例32(25mg/kg BID)(2天用/5天停/周给药)联合(▲);和奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给药29天)与实施例32(50mg/kg BID)(2天用/5天停/周给药)联合(▽)。

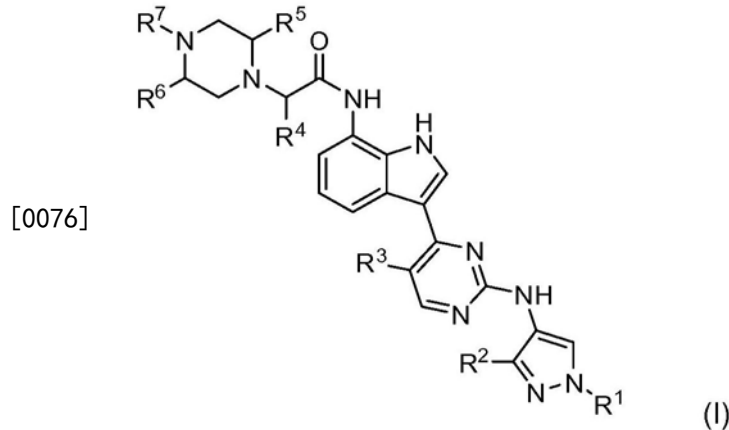
[0072] 图32说明了在用以下物质处理之后随时间推移的体重:溶媒、作为单剂的实施例32、作为单剂的奥斯替尼、和实施例32与奥斯替尼联合。●代表溶媒给药19天;■代表奥斯替尼(2.5mg/kg QD)给药26天;◆代表实施例32(50mg/kg BID)给药19天;▲代表联合给予的奥斯替尼(2.5mg/kg QD)与实施例32(12.5mg/kg BID)给药26天;●代表联合给予的奥斯替尼(2.5mg/kg QD)与实施例32(50mg/kg BID)给药26天;▼代表奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予26天)与实施例32(25mg/kg BID)(给药7天)联合;○代表奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予26天)与实施例32(50mg/kg BID)(给药7天)联合;□代表奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予29天)与实施例32(50mg/kg BID)(7天用/7天停历时1周给药)联合;◇代表奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予29天)与实施例32(50mg/kg BID)(7天用/7天停历时2周给药)联合;▲代表奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予29天)与实施例32(25mg/kg BID)(4天用/3天停历时1周给药)联合;○代表奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予29天)与实施例32(50mg/kg BID)(4天用/3天停历时1周给药)联合;▽代表奥斯替尼(2.5mg/kg QD)(给予29天)与实施例32

(25mg/kg BID) (2天用/5天停历时1周给药) 联合;和■代表奥斯替尼(2.5mg/kg QD) (给予29天) 与实施例32(50mg/kg BID) (2天用/5天停历时1周给药) 联合。

[0073] 详述

[0074] 化合物

[0075] 在一个实施方案中,公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



[0077] 其中

[0078] R¹是甲基或乙基;

[0079] R²选自甲基、乙基、甲氧基和乙氧基;

[0080] R³选自氢、氯、氟、溴和甲基;

[0081] R⁴选自甲基、乙基和-CH₂OCH₃;

[0082] R⁵和R⁶各自单独地是甲基或氢;和

[0083] R⁷选自甲基、乙基、-(CH₂)₂OH和-(CH₂)₂OCH₃。

[0084] 在一些实施方案中,R¹是甲基;R²是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基;R³是氢、氟、甲基、氯或溴;R⁴是甲基、乙基或-CH₂OCH₃;R⁵是氢或甲基;R⁶是氢或甲基;且R⁷是甲基、-(CH₂)₂OCH₃、乙基或-(CH₂)₂OH。

[0085] 在一些实施方案中,R¹是乙基;R²是甲氧基或乙氧基;R³是甲基;R⁴是甲基;R⁵是氢;R⁶是氢且R⁷是甲基。

[0086] 在一些实施方案中,R²是甲氧基;R¹是甲基或乙基;R³是氢、氟、甲基、氯或溴;R⁴是甲基、乙基或-CH₂OCH₃;R⁵是氢或甲基;R⁶是氢或甲基;且R⁷是甲基、乙基、-(CH₂)₂OCH₃或-(CH₂)₂OH。

[0087] 在一些实施方案中,R²是乙氧基;R¹是甲基或乙基;R³是氟、甲基或氯;R⁴是甲基、乙基或-CH₂OCH₃;R⁵是甲基或氢;R⁶是甲基或氢;且R⁷是乙基、甲基或-(CH₂)₂OCH₃。

[0088] 在一些实施方案中,R²是甲基;R¹是甲基;R³是氢、甲基或氟;R⁴是甲基、乙基或-CH₂OCH₃;R⁵是氢;R⁶是氢且R⁷是甲基。

[0089] 在一些实施方案中,R²是乙基;R¹是甲基;R³是甲基;R⁴是甲基;R⁵是氢;R⁶是氢且R⁷是甲基。

[0090] 在一些实施方案中,R³是氢;R¹是甲基;R²是甲氧基或乙氧基;R⁴是甲基、乙基或-CH₂OCH₃;R⁵是甲基或氢;R⁶是氢或甲基且R⁷是甲基、-(CH₂)₂OCH₃或乙基。

[0091] 在一些实施方案中,R³是氟;R¹是甲基;R²是甲氧基或乙氧基;R⁴是甲基、乙基或-

CH_2OCH_3 ; R^5 是氢或甲基; R^6 是氢或甲基且 R^7 是甲基、乙基或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 。

[0092] 在一些实施方案中, R^3 是甲基; R^1 是甲基或乙基; R^2 是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基; R^4 是甲基、乙基或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^5 是氢或甲基; R^6 是氢或甲基且 R^7 是甲基、乙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 。

[0093] 在一些实施方案中, R^3 是氯; R^1 是甲基; R^2 是甲氧基或乙氧基; R^4 是甲基; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0094] 在一些实施方案中, R^3 是溴; R^1 是甲基; R^2 是甲氧基; R^4 是甲基; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0095] 在一些实施方案中, R^4 是甲基; R^1 是甲基或乙基; R^2 是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基; R^3 是氢、氟、甲基、氯或溴; R^5 是氢或甲基; R^6 是氢或甲基且 R^7 是甲基、乙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 。

[0096] 在一些实施方案中, R^4 是乙基; R^1 是甲基; R^2 是甲氧基、甲基或乙氧基; R^3 是甲基、氢或氟; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0097] 在一些实施方案中, R^4 是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^1 是甲基; R^2 是甲氧基、甲基或乙氧基; R^3 是甲基、氟或氢; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0098] 在一些实施方案中, R^5 是氢; R^1 是甲基或乙基; R^2 是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基; R^3 是氢、氟、甲基、氯或溴; R^4 是甲基、乙基或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^6 是氢或甲基且 R^7 是甲基、乙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 。

[0099] 在一些实施方案中, R^5 是甲基; R^1 是甲基; R^2 是甲氧基或乙氧基; R^3 是氢、氟或甲基; R^4 是甲基; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0100] 在一些实施方案中, R^6 是氢; R^1 是甲基或乙基; R^2 是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基; R^3 是氢、氟、甲基、氯或溴; R^4 是甲基、乙基或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^5 是氢或甲基且 R^7 是甲基、乙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 。

[0101] 在一些实施方案中, R^6 是甲基; R^1 是甲基; R^2 是甲氧基或乙氧基; R^3 是氟、甲基或氢; R^4 是甲基; R^5 是氢且 R^7 是甲基。

[0102] 在一些实施方案中, R^7 是甲基; R^1 是甲基或乙基; R^2 是甲基、乙基、甲氧基或乙氧基; R^3 是氢、氯、氟、溴或甲基; R^4 是甲基、乙基或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^5 是氢或甲基; 且 R^6 是氢或甲基。

[0103] 在一些实施方案中, R^7 是乙基; R^1 是甲基; R^2 是甲氧基或乙氧基; R^3 是氟、甲基或氢; R^4 是甲基; R^5 是氢且 R^6 是氢。

[0104] 在一些实施方案中, R^7 是 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; R^1 是甲基; R^2 是甲氧基或乙氧基; R^3 是氟、甲基或氢; R^4 是甲基; R^5 是氢且 R^6 是氢。

[0105] 在一些实施方案中, R^7 是 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; R^1 是甲基; R^2 是甲氧基; R^3 是甲基; R^4 是甲基; R^5 是氢且 R^6 是氢。

[0106] 在一些实施方案中, R^1 是甲基; R^2 是甲氧基; R^3 是氢; R^4 是甲基; R^5 是甲基; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0107] 在一些实施方案中, R^1 是甲基; R^2 是甲氧基; R^3 是氟; R^4 是甲基; R^5 是氢; R^6 是甲基且 R^7 是甲基。

[0108] 在一些实施方案中, R^1 是甲基; R^2 是甲氧基; R^3 是氟; R^4 是甲基; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 。

- [0109] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氟; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷是乙基。
- [0110] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氟; R⁴是甲基; R⁵是甲基; R⁶是氢且R⁷是甲基。
- [0111] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是氟; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷是乙基。
- [0112] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是氟; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷是-(CH₂)₂OCH₃。
- [0113] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是氟; R⁴是甲基; R⁵是甲基; R⁶是氢且R⁷是甲基。
- [0114] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是氟; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是甲基且R⁷是甲基。
- [0115] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是氟; R⁴是甲基; R⁵是甲基; R⁶是氢且R⁷是甲基。
- [0116] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是甲基且R⁷是甲基。
- [0117] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷是-(CH₂)₂OH。
- [0118] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷是乙基。
- [0119] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷是-(CH₂)₂OCH₃。
- [0120] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是甲基; R⁶是氢且R⁷是甲基。
- [0121] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷是乙基。
- [0122] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷是-(CH₂)₂OCH₃。
- [0123] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是甲基; R⁶是氢且R⁷是甲基。
- [0124] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是甲基且R⁷是甲基。
- [0125] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氟; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷是甲基。
- [0126] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氢; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是甲基且R⁷是甲基。
- [0127] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氢; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷是-(CH₂)₂OCH₃。
- [0128] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氢; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且R⁷

是乙基。

[0129] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氢; R⁴是甲基; R⁵是甲基; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0130] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氢; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是甲基且 R⁷是甲基。

[0131] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是甲基且 R⁷是甲基。

[0132] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氢; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0133] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0134] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0135] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氯; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0136] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是溴; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0137] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是氟; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0138] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙氧基; R³是氯; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0139] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲基; R³是氢; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0140] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是甲基; R⁴是乙基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0141] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是甲基; R⁴是-CH₂OCH₃; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0142] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氢; R⁴是乙基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0143] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲基; R³是氟; R⁴是乙基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0144] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲氧基; R³是氟; R⁴是乙基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0145] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲基; R³是氟; R⁴是-CH₂OCH₃; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0146] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是乙基; R³是甲基; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0147] 在一些实施方案中, R¹是甲基; R²是甲基; R³是氟; R⁴是甲基; R⁵是氢; R⁶是氢且 R⁷是甲基。

[0148] 在一些实施方案中, R^1 是甲基; R^2 是甲基; R^3 是氢; R^4 是甲基; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0149] 在一些实施方案中, R^1 是乙基; R^2 是甲氧基; R^3 是甲基; R^4 是甲基; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

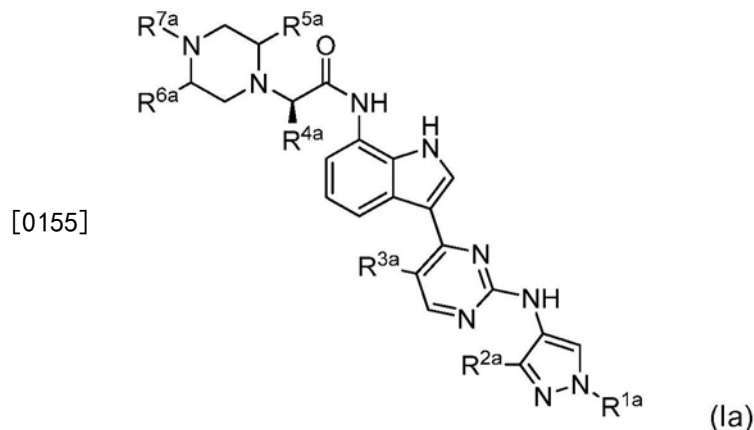
[0150] 在一些实施方案中, R^1 是乙基; R^2 是乙氧基; R^3 是甲基; R^4 是甲基; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0151] 在一些实施方案中, R^1 是甲基; R^2 是甲氧基; R^3 是氢; R^4 是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0152] 在一些实施方案中, R^1 是甲基; R^2 是乙氧基; R^3 是甲基; R^4 是乙基; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0153] 在一些实施方案中, R^1 是甲基; R^2 是乙氧基; R^3 是甲基; R^4 是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^5 是氢; R^6 是氢且 R^7 是甲基。

[0154] 在一个实施方案中, 式 (I) 化合物是式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0156] 其中

[0157] R^{1a} 是甲基或乙基;

[0158] R^{2a} 选自甲基、乙基、甲氧基和乙氧基;

[0159] R^{3a} 选自氢、氯、氟、溴和甲基;

[0160] R^{4a} 选自甲基、乙基和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

[0161] R^{5a} 和 R^{6a} 各自单独地是甲基或氢; 和

[0162] R^{7a} 选自甲基、乙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 。

[0163] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基; R^{3a} 是氢、氟、甲基、氯或溴; R^{4a} 是甲基、乙基或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^{5a} 是氢或甲基; R^{6a} 是氢或甲基; 且 R^{7a} 是甲基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、乙基或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 。

[0164] 在一些实施方案中, R^{1a} 是乙基; R^{2a} 是甲氧基或乙氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0165] 在一些实施方案中, R^{2a} 是甲氧基; R^{1a} 是甲基或乙基; R^{3a} 是氢、氟、甲基、氯或溴; R^{4a} 是甲基、乙基或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^{5a} 是氢或甲基; R^{6a} 是氢或甲基; 且 R^{7a} 是甲基、乙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 。

[0166] 在一些实施方案中, R^{2a} 是乙氧基; R^{1a} 是甲基或乙基; R^{3a} 是氟、甲基或氯; R^{4a} 是甲基、乙基或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^{5a} 是甲基或氢; R^{6a} 是甲基或氢; 且 R^{7a} 是乙基、甲基或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 。

[0167] 在一些实施方案中, R^{2a} 是甲基; R^{1a} 是甲基; R^{3a} 是氢、甲基或氟; R^{4a} 是甲基、乙基或- CH_2OCH_3 ; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0168] 在一些实施方案中, R^{2a} 是乙基; R^{1a} 是甲基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0169] 在一些实施方案中, R^{3a} 是氢; R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基或甲基; R^{4a} 是甲基、乙基或- CH_2OCH_3 ; R^{5a} 是甲基或氢; R^{6a} 是氢或甲基且 R^{7a} 是甲基、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 或乙基。

[0170] 在一些实施方案中, R^{3a} 是氟; R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基或乙氧基; R^{4a} 是甲基、乙基或- CH_2OCH_3 ; R^{5a} 是氢或甲基; R^{6a} 是氢或甲基且 R^{7a} 是甲基、乙基或 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。

[0171] 在一些实施方案中, R^{3a} 是甲基; R^{1a} 是甲基或乙基; R^{2a} 是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基; R^{4a} 是甲基、乙基或 $-CH_2OCH_3$; R^{5a} 是氢或甲基; R^{6a} 是氢或甲基且 R^{7a} 是甲基、乙基、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 或 $-(CH_2)_2OH$ 。

[0172] 在一些实施方案中, R^{3a} 是氯; R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基或乙氧基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0173] 在一些实施方案中, R^{3a} 是溴; R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0174] 在一些实施方案中, R^{4a} 是甲基; R^{1a} 是甲基或乙基; R^{2a} 是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基; R^{3a} 是氢、氟、甲基、氯或溴; R^{5a} 是氢或甲基; R^{6a} 是氢或甲基且 R^{7a} 是甲基、乙基、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 或 $-(CH_2)_2OH$ 。

[0175] 在一些实施方案中, R^{4a} 是乙基; R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基、甲基或乙氧基; R^{3a} 是甲基、氢或氟; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0176] 在一些实施方案中, R^{4a} 是 $-CH_2OCH_3$; R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基、甲基或乙氧基; R^{3a} 是甲基、氟或氢; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0177] 在一些实施方案中, R^{5a} 是氢; R^{1a} 是甲基或乙基; R^{2a} 是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基; R^{3a} 是氢、氟、甲基、氯或溴; R^{4a} 是甲基、乙基或 $-CH_2OCH_3$; R^{6a} 是氢或甲基且 R^{7a} 是甲基、乙基、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 或 $-(CH_2)_2OH$ 。

[0178] 在一些实施方案中, R^{5a} 是甲基; R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基或乙氧基; R^{3a} 是氢、氟或甲基; R^{4a} 是甲基; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0179] 在一些实施方案中, R^{6a} 是氢; R^{1a} 是甲基或乙基; R^{2a} 是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基; R^{3a} 是氢、氟、甲基、氯或溴; R^{4a} 是甲基、乙基或 $-CH_2OCH_3$; R^{5a} 是氢或甲基且 R^{7a} 是甲基、乙基、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 或 $-(CH_2)_2OH$ 。

[0180] 在一些实施方案中, R^{6a} 是甲基; R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基或乙氧基; R^{3a} 是氟、甲基或氢; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0181] 在一些实施方案中, R^{7a} 是甲基; R^{1a} 是甲基或乙基; R^{2a} 是甲基、乙基、甲氧基或乙氧基; R^{3a} 是氢、氯、氟、溴或甲基; R^{4a} 是甲基、乙基或 $-CH_2OCH_3$; R^{5a} 是氢或甲基; 且 R^{6a} 是氢或甲基。

[0182] 在一些实施方案中, R^{7a} 是乙基; R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基或乙氧基; R^{3a} 是氟、甲基或氢; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢且 R^{6a} 是氢。

[0183] 在一些实施方案中, R^{7a} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$; R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基或乙氧基; R^{3a} 是氟、甲基或氢; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢且 R^{6a} 是氢。

[0184] 在一些实施方案中, R^{7a} 是 $-(CH_2)_2OH$; R^{1a} 是甲基, R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢且 R^{6a} 是氢。

[0185] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是氢; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是甲基; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0186] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是甲基和 R^{7a} 是甲基。

[0187] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。

[0188] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是乙基。

[0189] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是甲基; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0190] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是乙基。

[0191] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。

[0192] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是甲基; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0193] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是甲基和 R^{7a} 是甲基。

[0194] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是甲基; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0195] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是甲基和 R^{7a} 是甲基。

[0196] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是 $-(CH_2)_2OH$ 。

[0197] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是乙基。

[0198] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。

[0199] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是甲基; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0200] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是乙基。

[0201] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。

[0202] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是甲基; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0203] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是

甲基和R^{7a}是甲基。

[0204] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是氟;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0205] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是氢;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是甲基和R^{7a}是甲基。

[0206] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是氢;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是-(CH₂)₂OCH₃。

[0207] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是氢;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是乙基。

[0208] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是氢;R^{4a}是甲基;R^{5a}是甲基;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0209] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是氢;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是甲基和R^{7a}是甲基。

[0210] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是乙氧基;R^{3a}是甲基;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是甲基和R^{7a}是甲基。

[0211] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是氢;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0212] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是甲基;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0213] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是乙氧基;R^{3a}是甲基;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0214] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是氯;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0215] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是溴;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0216] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是乙氧基;R^{3a}是氟;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0217] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是乙氧基;R^{3a}是氯;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0218] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲基;R^{3a}是氢;R^{4a}是甲基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0219] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是甲基;R^{4a}是乙基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0220] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是甲基;R^{4a}是-CH₂OCH₃;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0221] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲氧基;R^{3a}是氢;R^{4a}是乙基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0222] 在一些实施方案中,R^{1a}是甲基;R^{2a}是甲基;R^{3a}是氟;R^{4a}是乙基;R^{5a}是氢;R^{6a}是氢且R^{7a}是甲基。

[0223] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是乙基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0224] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0225] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0226] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲基; R^{3a} 是氟; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0227] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲基; R^{3a} 是氢; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0228] 在一些实施方案中, R^{1a} 是乙基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

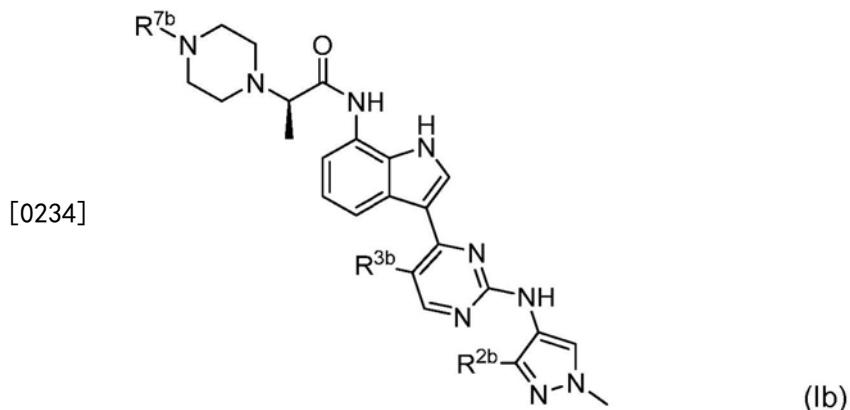
[0229] 在一些实施方案中, R^{1a} 是乙基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是甲基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0230] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是甲氧基; R^{3a} 是氢; R^{4a} 是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0231] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是乙基; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0232] 在一些实施方案中, R^{1a} 是甲基; R^{2a} 是乙氧基; R^{3a} 是甲基; R^{4a} 是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^{5a} 是氢; R^{6a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0233] 在一个实施方案中, 式 (I) 化合物是式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0235] 其中

[0236] R^{2b} 选自甲基、乙基、甲氧基和乙氧基;

[0237] R^{3b} 选自氢、氯、氟、溴和甲基; 和

[0238] R^{7b} 选自甲基、乙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 。

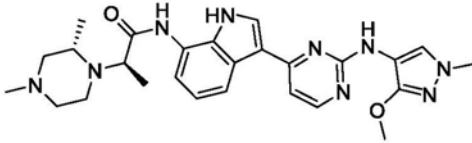
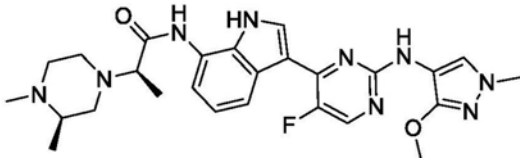
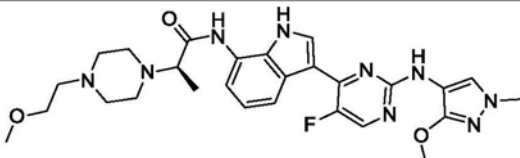
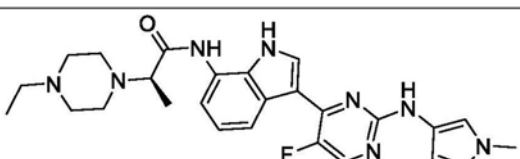
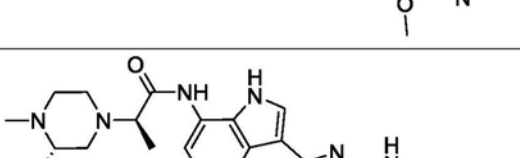
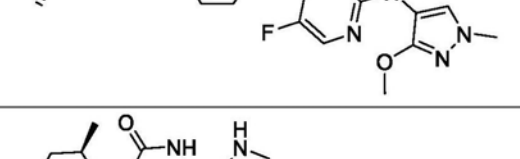
[0239] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是氢、氟、甲基、氯或溴; 且 R^{7b} 是甲基、乙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 。

[0240] 在一些实施方案中, R^{2b} 是乙氧基; R^{3b} 是氟、甲基或氯; 且 R^{7b} 是乙基、甲基或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 。

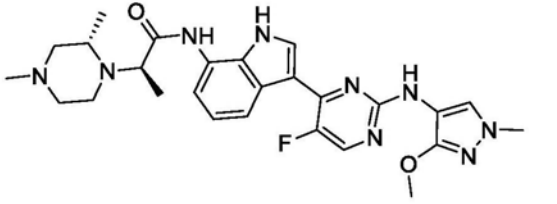
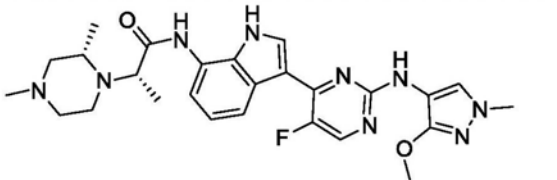
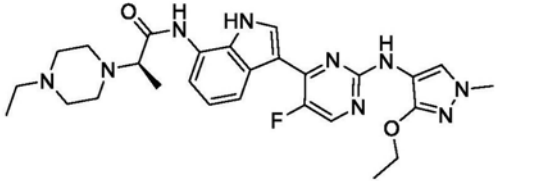
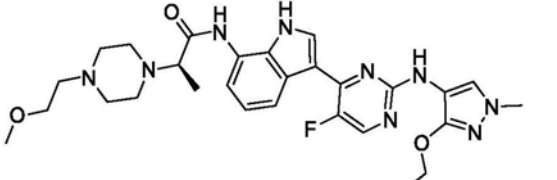
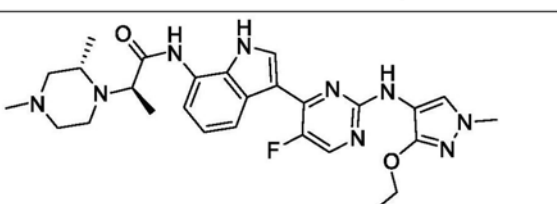
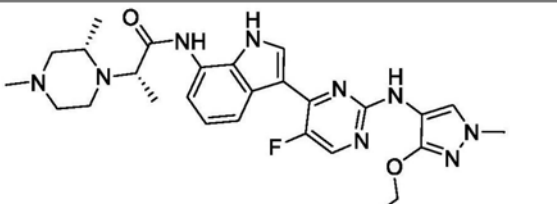
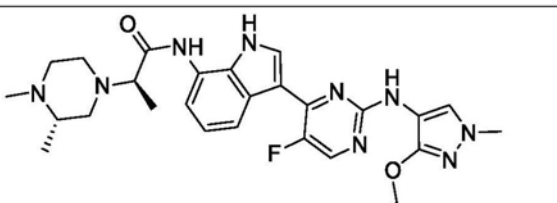
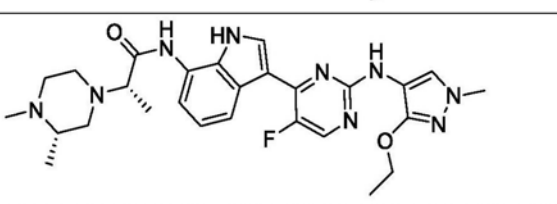
[0241] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲基; R^{3b} 是氢、甲基或氟; 且 R^{7b} 是甲基。

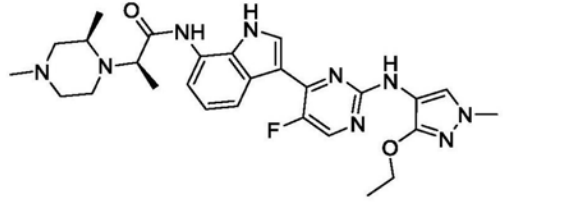
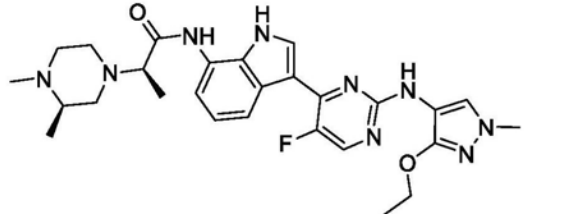
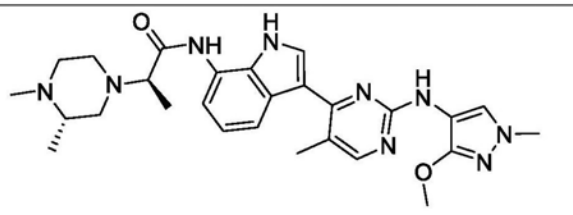
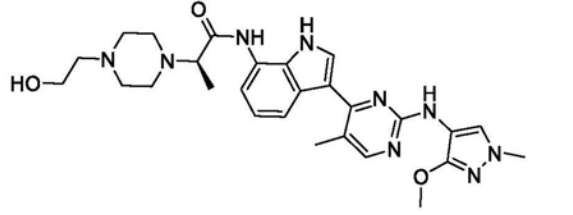
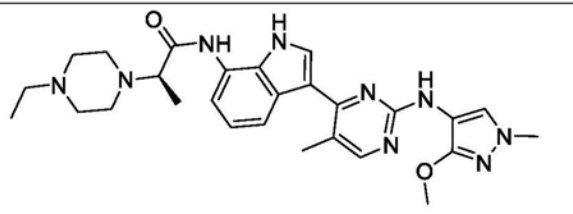
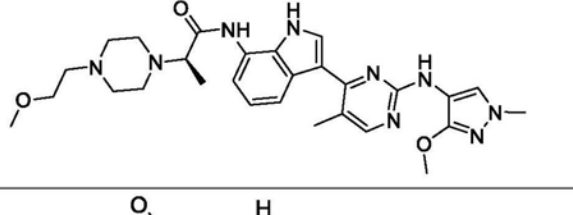
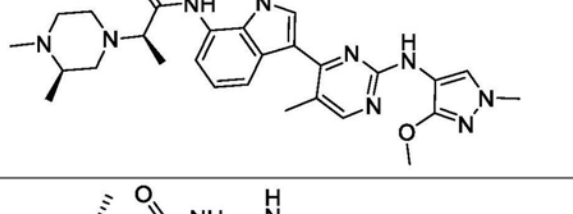
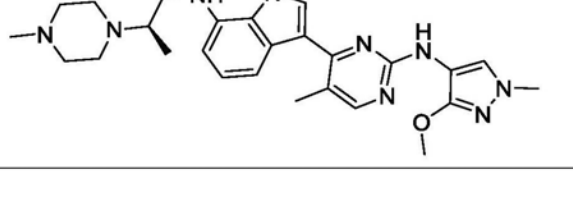
- [0242] 在一些实施方案中, R^{2b} 是乙基; R^{3b} 是甲基; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0243] 在一些实施方案中, R^{3b} 是氢; R^{2b} 是甲氧基或甲基; 且 R^{7b} 是甲基、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 或乙基。
- [0244] 在一些实施方案中, R^{3b} 是氟; R^{2b} 是甲氧基或乙氧基; R^{7b} 是甲基、乙基或 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。
- [0245] 在一些实施方案中, R^{3b} 是甲基; R^{2b} 是甲氧基、乙氧基、甲基或乙基; 且 R^{7b} 是甲基、乙基、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 或 $-(CH_2)_2OH$ 。
- [0246] 在一些实施方案中, R^{3b} 是氯; R^{2b} 是甲氧基或乙氧基; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0247] 在一些实施方案中, R^{3b} 是溴; R^{2b} 是甲氧基; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0248] 在一些实施方案中, R^{7b} 是甲基; R^{2b} 是甲基、乙基、甲氧基或乙氧基; 且 R^{3b} 是氢、氯、氟、溴或甲基。
- [0249] 在一些实施方案中, R^{7b} 是乙基; R^{2b} 是甲氧基或乙氧基; 且 R^{3b} 是氟、甲基或氢。
- [0250] 在一些实施方案中, R^{7b} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$; R^{2b} 是甲氧基或乙氧基; 且 R^{3b} 是氟、甲基或氢。
- [0251] 在一些实施方案中, R^{7b} 是 $-(CH_2)_2OH$; R^{2b} 是甲氧基; 且 R^{3a} 是甲基。
- [0252] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是氟; 且 R^{7b} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。
- [0253] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是氟; 且 R^{7a} 是乙基。
- [0254] 在一些实施方案中, R^{2b} 是乙氧基; R^{3b} 是氟; 且 R^{7a} 是乙基。
- [0255] 在一些实施方案中, R^{2b} 是乙氧基; R^{3b} 是氟; 且 R^{7b} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。
- [0256] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是甲基; 且 R^{7b} 是 $-(CH_2)_2OH$ 。
- [0257] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是甲基; 且 R^{7b} 是乙基。
- [0258] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是甲基; 且 R^{7b} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。
- [0259] 在一些实施方案中, R^{2b} 是乙氧基; R^{3b} 是甲基; 且 R^{7b} 是乙基。
- [0260] 在一些实施方案中, R^{2b} 是乙氧基; R^{3b} 是甲基; 且 R^{7b} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。
- [0261] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是氟; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0262] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是氢; 且 R^{7b} 是 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。
- [0263] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是氢; 且 R^{7b} 是乙基。
- [0264] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是氢; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0265] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是甲基; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0266] 在一些实施方案中, R^{2b} 是乙氧基; R^{3b} 是甲基; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0267] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是氯; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0268] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲氧基; R^{3b} 是溴; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0269] 在一些实施方案中, R^{2b} 是乙氧基; R^{3b} 是氟; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0270] 在一些实施方案中, R^{2b} 是乙氧基; R^{3b} 是氯; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0271] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲基; R^{3b} 是氢; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0272] 在一些实施方案中, R^{2b} 是乙基; R^{3b} 是甲基; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0273] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲基; R^{3b} 是氟; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0274] 在一些实施方案中, R^{2b} 是甲基; R^{3b} 是氢; 且 R^{7b} 是甲基。
- [0275] 在一些实施方案中, 公开了表1化合物或其药学上可接受的盐:

[0276] 表1

实施例编号	化学结构	名称
实施例 1		(2R)-2-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 2		(2R)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 3		(2R)-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺
实施例 4		(2R)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 5		(2R)-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 6		(2R)-2-[(2R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺

[0277]

实施例 7a		(2R)-2-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 7b		(2S)-2-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 8		(2R)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 9		(2R)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺
[0278] 实施例 10a		(2R)-2-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 10b		(2S)-2-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 11a		(2R)-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 11b		(2S)-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺

实施例 12		(2R)-2-[(2R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 13		(2R)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 14		(2R)-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 15		(2R)-2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 16		(2R)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 17		(2R)-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 18		(2R)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 19		(2R)-2-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺

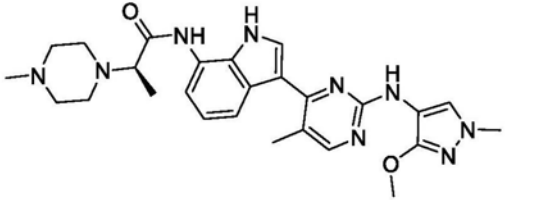
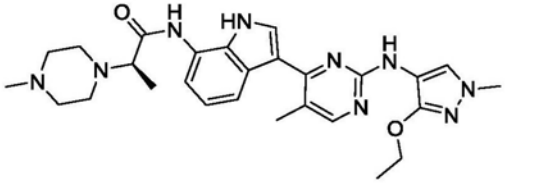
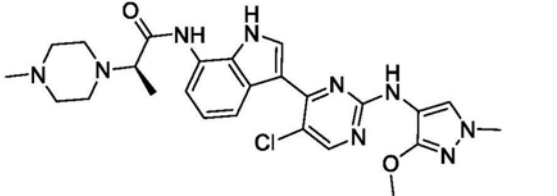
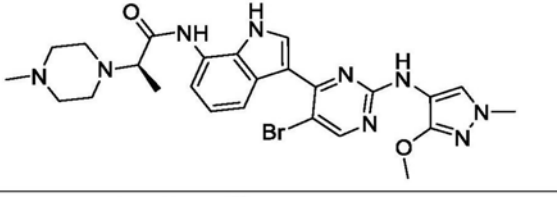
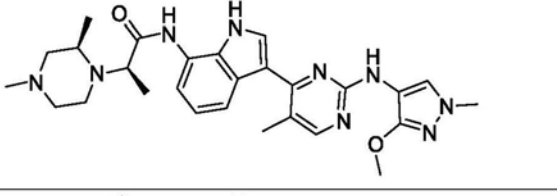
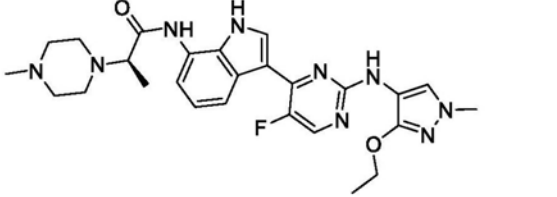
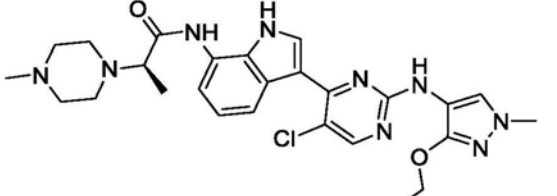
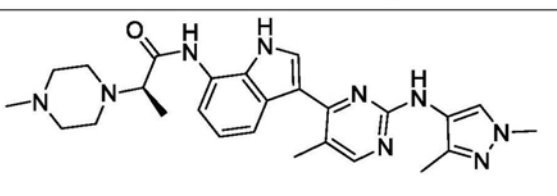
[0279]

[0280]

实施例 20		(2R)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 21		(2R)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺
实施例 22		(2R)-2-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 23		(2R)-2-[(2R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 24		(2R)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 25		(2R)-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 26		(2R)-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺

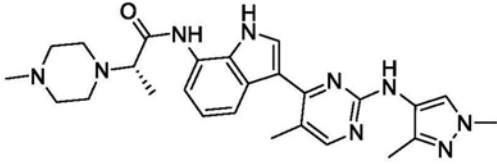
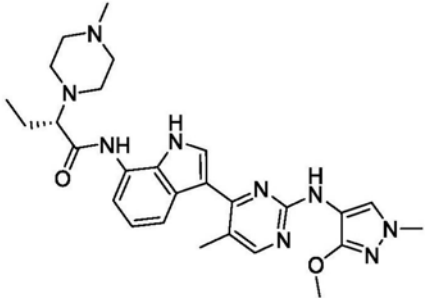
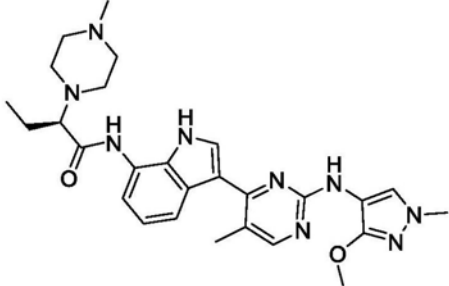
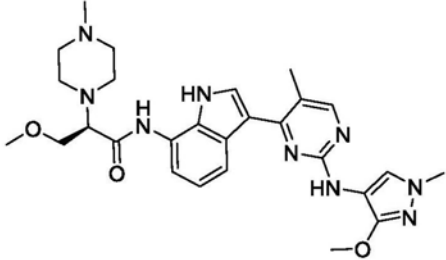
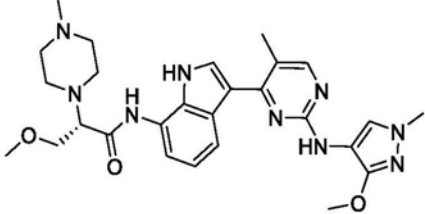
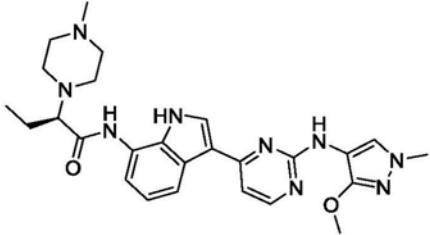
实施例 27		(2R)-2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 28		(2R)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 29		(2R)-2-[(2R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 30		(2R)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 31a		(2R)-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 31b		(2S)-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 32		(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 33		(2S)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0281]

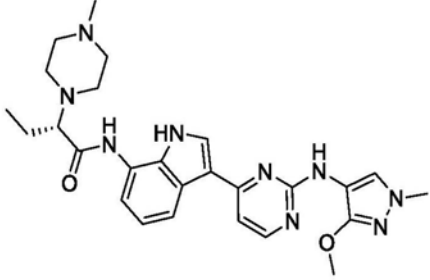
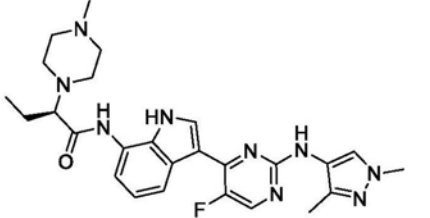
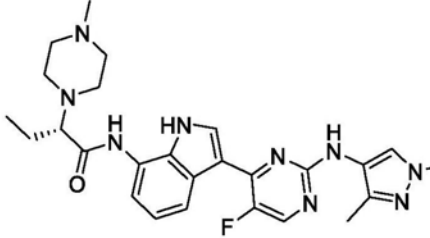
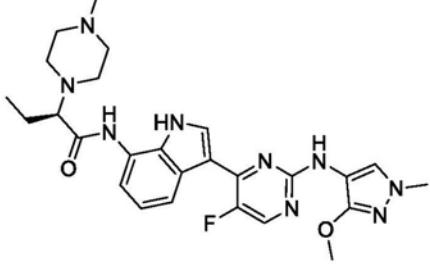
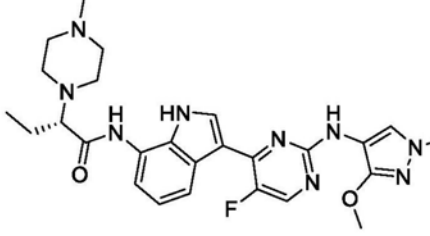
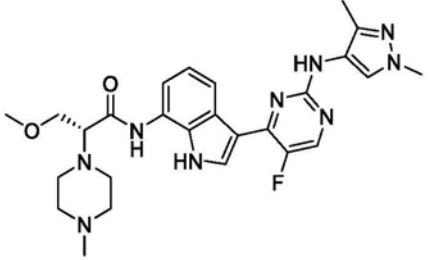
实施例 34		(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 35		(2R)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 36		(2R)-N-(3-{5-氯-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 37		(2R)-N-(3-{5-溴-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 38		(2R)-2-[(2R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺
实施例 39		(2R)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 40		(2R)-N-(3-{5-氯-2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 41		(2R)-N-(3-{2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0282]

[0283]

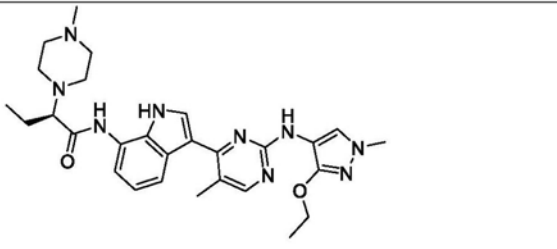
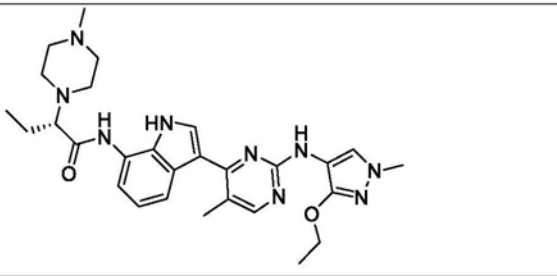
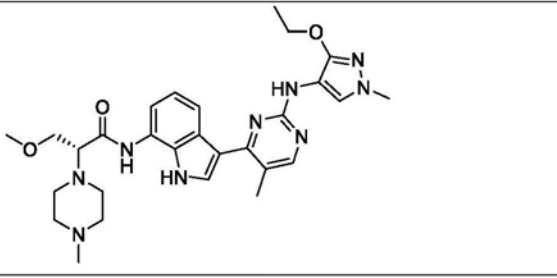
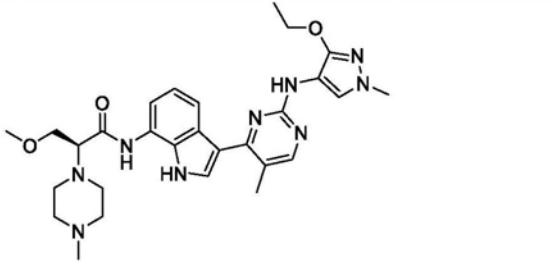
实施例 42		(2S)-N-(3-{2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 43		(2S)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺
实施例 44		(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺
实施例 45		(2R)-3-甲氧基-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 46		(2S)-3-甲氧基-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 47		(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺

[0284]

实施例 48		(2S)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺
实施例 49		(2R)-N-(3-{2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺
实施例 50		(2S)-N-(3-{2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺
实施例 51		(2R)-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺
实施例 52		(2S)-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺
实施例 53		(2R)-N-(3-{2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0285]

实施例 54		(2S)-N-(3-{2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 55		(2R)-N-(3-{2-[(3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 56		(2R)-N-(3-{2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 57		(2R)-N-(3-{2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 58		(2R)-N-(3-{2-[(1-乙基-3-甲氧基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 59		(2R)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 60		(2R)-3-甲氧基-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
实施例 61		(2S)-3-甲氧基-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

实施例 62		(2R)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基咪唑-1-基)丁酰胺	
实施例 63		(2S)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基咪唑-1-基)丁酰胺	
[0286]	实施例 64		(2R)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基咪唑-1-基)丙酰胺
实施例 65		(2S)-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基咪唑-4-基}-1H-咪唑-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基咪唑-1-基)丙酰胺	

[0287] 在一个方面,公开的化合物可通过实施例中描述的任何方法获得。在一个实施方案中,所公开的是实施例中描述的中间体化合物。

[0288] 用语“药学上可接受的盐”包括保留式(I)、(Ia)、(Ib)和表1化合物的生物学有效性和性质的酸加成盐或碱盐,其通常不是生物学上或其他方面不合宜的。在许多情况下,由于存在氨基和/或羧基或与其类似的基团,式(I)、(Ia)、(Ib)和表1能够形成酸和/或碱盐。

[0289] 药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐(盐酸化物)、氯茶碱盐(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘二磺酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、碱式水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、苯均三酸盐和三氟乙酸盐。可以衍生出盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、苯均三酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、萘二磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、三氟乙酸、磺基水杨酸等。

[0290] 药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。可以衍生出盐的无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表第I至XII列的金属。在某些实施方案中,所述盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别合适的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。可以衍生出盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺;取代的胺包括天然存在的取代的胺;环胺;碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苜星、胆碱、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0291] 式(I)、(Ia)、(Ib)和表1化合物的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由碱性或酸性部分合成。通常,这样的盐可以通过如下制备:使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适合的碱(如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 或 K^+ 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的合适的酸反应。这样的反应通常在水中或在有机溶剂中或在这两者的混合物中进行。通常,在可行的情况下,使用非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是合宜的。其它合适的盐的列举可以在例如《雷明顿药物科学》(“Remington’s Pharmaceutical Sciences”),第20版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)和Stahl和Wermuth的《药用盐手册:性质、选择和使用》(“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”) (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)中找到。

[0292] 本文给出的任何式还旨在表示式(I)、(Ia)、(Ib)和表1化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式子描述的结构,不同之处在于一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子置换。可结合到式(I)、(Ia)、(Ib)和表1化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。式(I)、(Ia)、(Ib)和表1化合物可以包括其中存在诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的放射性同位素的各种同位素标记化合物。式(I)、(Ia)和(Ib)的同位素标记化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术来制备,或通过与随附实施例中描述的方法类似的方法,使用适当的同位素标记试剂代替之前使用的未标记试剂来制备。

[0293] 式(I)、(Ia)、(Ib)和表1化合物可以具有不同的异构形式。用语“光学异构体”或“立体异构体”是指对于给定的式(I)、(Ia)、(Ib)和表1化合物可存在的各种立体异构构型中的任一种。应理解,取代基可以连接在碳原子的手性中心,因此公开的化合物包括对映异构体、非对映异构体和外消旋体。术语“对映异构体”包括为彼此不可重叠的镜像的立体异构体对。对映异构体对的1:1混合物是外消旋混合物。在适合的情况下,该术语用于标明外消旋混合物。术语“非对映体”或“非对映异构体”包括具有至少两个不对称原子但彼此不为镜像的立体异构体。绝对立体化学根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统来规定。当化合物为纯对映体时,每个手性中心处的立体化学可以由R或S规定。绝对构型未知的拆分化合物可以根据它们在钠D线的波长处使平面偏振光旋转的方向(右旋或左旋)标明为(+)或(-)。式(I)、(Ia)、(Ib)和表1的某些化合物包含一个或多个不对称中心或轴,因此可以产生对映异构体、非对映异构体或在绝对立体化学方面可以定义为(R)-或(S)-的其它立体异构形式。本公开意在包括所有这类可能的异构体,包括外消旋混合物、光学纯形式和中间体混合物。光学活性的(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或者使用本领域公知的常规技术诸如手性HPLC来拆分。

[0294] 固体形式

[0295] 在一些实施方案中,公开了式(I)、(Ia)和(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐的固体形式。术语“固体形式”包括式(I)、(Ia)和(Ib)化合物的多晶型物、晶体盐、溶剂合物、水合物和非晶形式。在一些实施方案中,公开了(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺或其药学上可接受的盐的固体形式。术语“多晶型物”包括具有相同化学组成但不同分子堆积的结晶物质。术语“晶体盐”包括具有相同化学物质的晶体结构,但是在晶体结构的分子堆积中结合了酸或碱加成盐。术语“溶剂合物”包括相同化学物质的晶体结构,但是在晶体结构的分子堆积中结合了溶剂分子。术语“水合物”包括相同化学物质的晶体结构,但在晶体结构的分子堆积中结合了水分子。用语“非晶形式”包括相同分子物质的化合物,但不具有相同分子物质的晶体结构(例如多晶型物、晶体盐、溶剂合物或水合物)的分子次序。

[0296] 通常已知固体物质可以使用常规技术例如X射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重分析法(TGA)、漫反射红外傅里叶变换(DRIFT)光谱学、近红外(NIR)光谱学、溶液和/或固态核磁共振光谱学来表征。这样的固体物质的水含量可以通过Karl Fischer分析法确定。

[0297] 本文所述的固体形式提供了与图中所示的XRPD图案基本上相同的XRPD图案,并且具有如本文所包括的表中所示的各种 2θ (2θ)值。本领域技术人员将理解,可以获得具有一个或多个测量误差的XRPD图案或衍射图,该误差取决于记录条件(诸如所使用的设备或机器)。类似地,通常已知,XRPD图案中的强度可以根据测量条件或样品制备,作为优先取向的结果而波动。XRPD领域的技术人员将进一步认识到,峰的相对强度还可能受到例如尺寸超过 $30\mu\text{m}$ 的晶粒和不统一的长径比的影响。本领域技术人员理解,反射的位置可能受到样品在衍射仪中所处的精确高度以及衍射仪的零点校准的影响。样品的表面平面度也可能具有小的影响。

[0298] 作为这些考虑的结果,所呈现的衍射图案数据不能视为绝对值(Jenkins, R& Snyder, R. L.《X射线粉末衍射学介绍》(‘Introduction to X-Ray Powder Diffractometry’) John Wiley&Sons 1996; Bunn, C.W. (1948),《化学结晶学》(‘Chemical Crystallography’), Clarendon Press, London; Klug, H.P.& Alexander, L.E. (1974),《X射线衍射规程》(‘X-Ray Diffraction Procedures’))。还应该理解的是,本文中涵盖的固体形式不限于提供与图中所示的XRPD图案相同的XRPD图案的那些固体形式,提供与图中所示的那些基本相同的XRPD图案的任何固体形式均落入相应实施方案的范围。XRPD领域的技术人员能够判断XRPD图案的基本一致。通常,XRPD中衍射角的测量误差约为 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$,当考虑图中X射线粉末衍射图案时以及当读取包含在本文包括的表中的数据时,应考虑这种程度的测量误差。

[0299] 本领域技术人员还理解,在具体化合物的DSC热分析图中观察到的值或值范围将显示不同纯度批次之间的变化。因此,虽然对于一种化合物而言该范围可能小,但对于其他化合物,该范围可能相当大。通常,DSC热事件中的衍射角的测量误差大约为 $\pm 5^\circ\text{C}$,并且在考虑本文包括的DSC数据时应该考虑这种程度的测量误差。TGA热分析图显示出类似的变化,使得本领域技术人员认识到,在判断TGA热分析图的基本一致时,应该考虑测量误差。

[0300] 在一些实施方案中,公开了(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺或其药学上可接受的盐的固

体形式。

[0301] 在一些实施方案中,公开了(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺或其药学上可接受的盐的非晶形式。

[0302] 形式A

[0303] 在一些实施方案中,公开了形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺。

[0304] 在一些实施方案中,形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有包含至少一个表示为选自表17中所列出峰的 2θ ($\pm 0.2^\circ$)的峰的XRPD图案。

[0305] 在一些实施方案中,形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有基本上类似于图1的XRPD图案。

[0306] 在一些实施方案中,形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有包含吸热的DSC热分析图,去溶剂化开始于约 110°C 且峰值在约 113°C 。

[0307] 在一些实施方案中,形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有基本上类似于图2的DSC热分析图。

[0308] 在一些实施方案中,形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有当从约 25°C 加热到约 150°C 时表现出约7.8%质量损失的TGA热分析图。

[0309] 在一些实施方案中,形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有基本上类似于图2的TGA热分析图。

[0310] 形式B

[0311] 在一些实施方案中,公开了形式B(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺。

[0312] 在一些实施方案中,形式B(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有包含至少一个表示为选自表18中所列出峰的 2θ ($\pm 0.2^\circ$)的峰的XRPD图案。

[0313] 在一些实施方案中,形式B(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有基本上类似于图3的XRPD图案。

[0314] 在一些实施方案中,形式B(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有包含吸热的DSC热分析图,去溶剂化开始于约 112°C 且峰值在约 117°C 。

[0315] 在一些实施方案中,形式B(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有基本上类似于图4的DSC

热分析图。

[0316] 在一些实施方案中,形式B (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有当从约25°C加热到约200°C时表现出约10.0%质量损失的TGA热分析图。

[0317] 在一些实施方案中,形式B (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有基本上类似于图4的TGA热分析图。

[0318] 形式C

[0319] 在一些实施方案中,公开了形式C (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺。

[0320] 在一些实施方案中,形式C (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有包含至少一个表示为选自表19中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0321] 在一些实施方案中,形式C (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有基本上类似于图5的XRPD图案。

[0322] 在一些实施方案中,形式C (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有包含吸热的DSC热分析图,去溶剂化开始于约112°C且峰值在约114°C。

[0323] 在一些实施方案中,形式C (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有基本上类似于图6的DSC热分析图。

[0324] 在一些实施方案中,形式C (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有当从约25°C加热到约175°C时表现出约9.2%质量损失的TGA热分析图。

[0325] 在一些实施方案中,形式C (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有基本上类似于图6的TGA热分析图。

[0326] 形式D

[0327] 在一些实施方案中,公开了形式D (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺。

[0328] 在一些实施方案中,形式D (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有包含至少一个表示为在约 21.8° 处的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0329] 在一些实施方案中,形式D (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有包含至少一个表示为在约 6.4° 处的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0330] 在一些实施方案中,形式D (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺具有包含至少一个表示为在

约 16.6° 处的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0331] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为在约 8.9° 处的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0332] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为在约 8.1° 处的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0333] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 和 6.4° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0334] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 和 16.6° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0335] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 和 8.9° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0336] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 和 8.1° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0337] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 6.4° 和 16.6° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0338] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 6.4° 和 8.9° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0339] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 6.4° 和 8.1° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0340] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 16.6° 和 8.9° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0341] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 16.6° 和 8.1° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0342] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 8.1° 和 8.9° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0343] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选

自约 21.8° 、 6.4° 和 16.6° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0344] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 、 6.4° 和 8.9° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0345] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 、 6.4° 和 8.1° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0346] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 、 16.6° 和 8.9° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0347] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 、 16.6° 和 8.1° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0348] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 、 8.9° 和 8.1° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0349] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 16.6° 、 8.9° 和 8.1° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0350] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 、 6.4° 、 16.6° 和 8.9° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0351] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 、 6.4° 、 16.6° 和 8.1° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0352] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 6.4° 、 16.6° 、 8.9° 和 8.1° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0353] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自约 21.8° 、 6.4° 、 16.6° 、 8.9° 和 8.1° 的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0354] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含至少一个表示为选自表20中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0355] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有基本上类似于图7的XRPD图案。

[0356] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N- (3- {2- [(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有包含吸热的DSC热分析

图,去溶剂化开始于约116℃且峰值在约119℃。

[0357] 在一些实施方案中,形式D (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有基本上类似于图8的DSC热分析图。

[0358] 在一些实施方案中,形式D (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有当从约25℃加热到约200℃时表现出约8.0%质量损失的TGA热分析图。

[0359] 在一些实施方案中,形式D (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺具有基本上类似于图8的TGA热分析图。

[0360] 形式A-糖精盐

[0361] 在一些实施方案中,公开了形式A (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐。

[0362] 在一些实施方案中,形式A (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有包含至少一个表示为选自表21中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0363] 在一些实施方案中,形式A (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有基本上类似于图9的XRPD图案。

[0364] 在一些实施方案中,形式A (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有包含吸热的DSC热分析图,熔点开始于约163℃且峰值在约169℃。

[0365] 在一些实施方案中,形式A (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有基本上类似于图10的DSC热分析图。

[0366] 在一些实施方案中,形式A (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有当从约25℃加热到约150℃时表现出约3.1%质量损失的TGA热分析图。

[0367] 在一些实施方案中,形式A (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有基本上类似于图10的TGA热分析图。

[0368] 形式B-糖精盐

[0369] 在一些实施方案中,公开了形式B (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐。

[0370] 在一些实施方案中,形式B (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有包含至少一个表示为选自表22中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0371] 在一些实施方案中,形式B (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有基本上类似于图

11的XRPD图案。

[0372] 在一些实施方案中,形式B (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有DSC热分析图,其包含具有在约53°C处的宽去溶剂化峰的吸热,以及在约153°C处开始且峰值在162°C处和在约176°C处开始且峰值在约182°C处的两个吸热事件。

[0373] 在一些实施方案中,形式B (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有基本上类似于图12的DSC热分析图。

[0374] 在一些实施方案中,形式B (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有当从约25°C加热到约100°C时表现出约2.7%质量损失的TGA热分析图。

[0375] 在一些实施方案中,形式B (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有基本上类似于图12的TGA热分析图。

[0376] 形式C-糖精盐

[0377] 在一些实施方案中,公开了形式C (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐。

[0378] 在一些实施方案中,形式C (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有包含至少一个表示为选自表23中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0379] 在一些实施方案中,形式C (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有基本上类似于图13的XRPD图案。

[0380] 形式D-糖精盐

[0381] 在一些实施方案中,公开了形式D (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐。

[0382] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有包含至少一个表示为选自表24中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0383] 在一些实施方案中,形式D (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有基本上类似于图14的XRPD图案。

[0384] 形式E-糖精盐

[0385] 在一些实施方案中,公开了形式E (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐。

[0386] 在一些实施方案中,形式E (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有包含至少一个表示为选自表25中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0387] 在一些实施方案中,形式E (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐具有基本上类似于图15的XRPD图案。

基]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐具有基本上类似于图15的XRPD图案。

[0388] 盐酸化物糖精盐

[0389] 在一些实施方案中,公开了(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺盐酸化物糖精盐。

[0390] 在一些实施方案中,(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺盐酸化物糖精盐具有包含至少一个表示为选自表26中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0391] 在一些实施方案中,(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺盐酸化物糖精盐具有基本上类似于图16的XRPD图案。

[0392] 萘二磺酸盐

[0393] 在一些实施方案中,公开了(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺萘二磺酸盐。

[0394] 在一些实施方案中,(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺盐酸化物萘二磺酸盐具有包含至少一个表示为选自表27中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0395] 在一些实施方案中,(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺萘二磺酸盐具有基本上类似于图17的XRPD图案。

[0396] 苯均三酸盐

[0397] 在一些实施方案中,公开了(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺苯均三酸盐。

[0398] 在一些实施方案中,(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺盐酸化物苯均三酸盐具有包含至少一个表示为选自表28中所列出峰的 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰的XRPD图案。

[0399] 在一些实施方案中,(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺苯均三酸盐具有基本上类似于图18的XRPD图案。

[0400] 药物组合物

[0401] 在一些实施方案中,公开了包含式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药物组合物。

[0402] 用语“药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂”包括在合理医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触、而没有如本领域技术人员所确定的过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0403] 所公开的组合物可以是适于以下的形式:用于口服(例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散粉末剂或颗粒剂、糖浆剂或酞剂),用于局部使用(例如,作为乳膏、软膏、凝胶、或水性或油性溶液剂或混悬剂),用于吸入给药(例如,作为细分散的粉末或液体气溶胶),用于吹入给药(例如作为细分散的粉末),或者用于肠胃外给药(例如,作

为用于静脉内、皮下、肌内或肌内给药的无菌水性或油性溶液或作为用于直肠给药的栓剂)。

[0404] 所公开的组合物可以使用本领域公知的常规药物赋形剂通过常规程序获得。因此,意图用于口服使用的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0405] 用于片剂制剂的适合的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂诸如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙;造粒剂和崩解剂诸如玉米淀粉或藻酸;粘合剂诸如淀粉;润滑剂诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯;和抗氧化剂,诸如抗坏血酸。片剂制剂可以不包衣或包衣,以改变它们的崩解和活性成分随后在胃肠道内的吸收,或者使用本领域公知的常规包衣剂和程序改善它们的稳定性和/或外观。

[0406] 用于口服使用的组合物可以是硬明胶胶囊的形式,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合;或者作为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油诸如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0407] 水性混悬剂通常包含细粉形式或纳米或微米化颗粒形式的活性成分以及一种或多种以下物质:悬浮剂诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂诸如卵磷脂,或环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧亚乙基硬脂酸酯),或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物诸如聚氧亚乙基山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七烷基亚乙氧基鲸蜡醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物诸如聚氧亚乙基山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物诸如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性混悬剂还可以包含一种或多种以下物质:防腐剂,诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯;抗氧化剂诸如抗坏血酸;着色剂;调味剂;和/或甜味剂诸如蔗糖、糖精或阿斯巴甜。

[0408] 油性混悬剂可以通过将活性成分悬浮在植物油诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中或矿物油诸如液体石蜡中来配制。油性混悬剂也可包含增稠剂诸如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂诸如上面列出的那些,并可加入调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂诸如抗坏血酸来防腐。

[0409] 适用于通过加入水制备水性混悬剂的可分散粉末剂和颗粒剂通常包含活性成分以及分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂。适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂上面已经提到的那些为例。也可以存在另外的赋形剂诸如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0410] 药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,诸如橄榄油或花生油,或矿物油诸如液体石蜡或任何这些的混合物。合适的乳化剂可以例如是天然存在的胶,诸如阿拉伯胶或黄耆胶、天然存在的磷脂诸如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如脱水山梨糖醇单油酸酯)以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物诸如聚氧亚乙基脱水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可以包含甜味剂、调味剂和防腐剂。

[0411] 糖浆剂和酏剂可以用甜味剂诸如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿斯巴甜或蔗糖配制,并且还可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂和/或着色剂。

[0412] 药物组合物还可以是无菌可注射水性或油性混悬剂的形式,其可以根据已知程序

使用一种或多种上文已提及的适当分散剂或润湿剂和悬浮剂进行配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。

[0413] 用于吸入给药的组合物可以是常规加压气溶胶的形式，其布置成以包含细分散固体或液滴的气溶胶的形式分配活性成分。可以使用常规气溶胶推进剂诸如挥发性氟化烃或烃，并且气溶胶装置方便地布置成分配计量量的活性成分。

[0414] 关于制剂的更多信息，读者可参阅《综合药用化学》(Comprehensive Medicinal Chemistry) (Corwin Hansch;编辑委员会主席), Pergamon Press 1990, 第5卷的第25.2章。

[0415] 与一种或多种赋形剂组合以产生单剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体给药途径而必要地变化。关于给药途径和剂量方案的更多信息，读者可参阅《综合药用化学》(Comprehensive Medicinal Chemistry) (Corwin Hansch;编辑委员会主席), Pergamon Press 1990, 第5卷的第25.3章。

[0416] 式(I)、(Ia)、(Ib)和表1化合物可以一天一次、两次、三次或在24小时内根据医疗需要多次给予。本领域技术人员将能够容易地基于受试者确定每次单独给药的量。在一些实施方案中，式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物以一剂型给药。在一些实施方案中，式(I)、(Ia)、(Ib)或表的化合物以多剂型给药。

[0417] 方法

[0418] 在一个方面，公开了用于治疗有需要的受试者中的JAK相关病症的方法，其包括给予受试者有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0419] 在一个方面，公开了用于治疗JAK相关病症的式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0420] 在一个方面，公开了式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式在制造用于治疗JAK相关病症的药物中的用途。

[0421] 在一个方面，公开了用于治疗JAK相关病症的药物组合物，其包含式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0422] 用语“JAK相关病症”包括癌症、癌症恶病质和免疫病症。

[0423] 术语“癌症”包括具有以下情况的癌症：(i) EGFR相关的病因，诸如非小细胞肺癌(NSCLC)、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)和结肠直肠癌；(ii) 并激活RAS家族突变，诸如NSCLC、胰腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、甲状腺癌、膀胱癌、胆管癌和白血病；(iii) HER2扩增或突变，诸如乳腺癌、胃癌、肺癌；(iv) ALK基因活化，诸如肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤；(v) MET扩增或突变，诸如NSCLC、胃癌、结肠直肠癌、乳头状肾细胞癌；和(vi) FGFR相关的病因，诸如乳腺癌、胃癌、子宫内膜癌、肺癌。在一些实施方案中，所述癌症是胰腺癌、胃肠癌、乳腺癌、妇科癌(例如，卵巢癌或子宫颈癌)、膀胱癌、SCHN、非小细胞肺癌或小细胞肺癌。在一些实施方案中，所述癌症已经转移。

[0424] 在一个方面，公开了用于治疗有需要的受试者中的癌症的方法，其包括将有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式与抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐联合给予受试者。

[0425] 在一个方面，公开了用于治疗癌症的式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式，与抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐联合。

[0426] 在一个方面,公开了式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式与抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐联合,在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0427] 在一个方面,公开了用于治疗癌症的药物组合物,其包含式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式,与抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐联合。

[0428] 用语“与……联合”包括将式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐与抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐依次、单独或同时给予。在一些方面,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐与抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐在相同的制剂(例如固定剂量制剂)中给予。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐与抗癌治疗剂或其药学上可接受的盐在分开的制剂中给予,并且基本上同时、依次或单独给予。在一些实施方案中,将式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐连续给予1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周或1个月。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐间歇地给予,例如给药7天接着7天清除期(例如7天用/7天停),给药1天接着6天清除期(例如1天用/6天停),给药2天接着5天清除期(2天用/5天停),给药3天接着4天清除期(例如3天用/4天停),给药4天接着3天清除期(例如,4天用/3天停),给药5天接着2天清除期(5天用/2天停),或者给药6天接着1天清除期(6天用/1天停)。

[0429] 用语“抗癌治疗剂”包括例如EGFR抑制剂、MAPK通路抑制剂、Raf抑制剂、HER2抑制剂、FGFR抑制剂、抗代谢药、烷化剂和抗有丝分裂剂及其药学上可接受的盐。

[0430] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与一种或多种EGFR抑制剂联合给予。EGFR抑制剂的实例包括EGFR抗体、ABX-EGF、抗EGFR免疫脂质体、EGF-疫苗、EMD-7200、**ERBITUX®**(西妥昔单抗)、HR3、IgA抗体、**IRESSA®**(吉非替尼)、**TARCEVA®**(厄洛替尼或OSI-774)、TP-38、EGFR融合蛋白、**TYKERB®**(拉帕替尼(lapatinib))、TAGRISSO™(奥斯替尼或AZD9291)、**GILOTRIF®**(阿法替尼(afatinib))、C0-1686、WZ4002、PD153035、PF 00299804等。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与奥斯替尼联合给予。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与吉非替尼联合给予。

[0431] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与一种或多种MAPK通路抑制剂联合给予。MAPK通路抑制剂包括:MEK抑制剂诸如司美替尼(Selumetinib)、**Mekinist®**(曲美替尼(trametinib))、考比替尼(Cobimetinib)、PD0325901、Pimasertib、MEK162、Refametinib等;Raf和B-Raf抑制剂,包括维罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)、Encorafenib(LGX818)等。

[0432] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与一种或多种HER2抑制剂联合给予。HER2抑制剂包括:CP-724-714、CI-1033(卡奈替尼(canertinib))、**HERCEPTIN®**(曲妥珠单抗(trastuzumab))、**TYKERB®**(拉帕替尼(lapatinib))、**OMNITARG®**(2C4,petuzumab)、TAK-165、GW-572016(洛那法尼(ionafarnib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2疫苗)、APC-8024(HER-2疫苗)、抗HER/2neu双特异性抗体、B7.her2IgG3、AS HER2双功能双特异性抗体、mAB AR-209、mAB 2B-1等。

[0433] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与一种或多种ALK抑制剂联合给予。ALK抑制剂包括克唑替尼(crizotinib)、色瑞替尼(ceritinib)等。

[0434] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与一种或多种FGFR抑制剂联合给予。FGFR抑制剂包括AZD4547、BJG398、多韦替尼(Dovitinib)、Lucitanib、MGFR1877S、FP-1039等。

[0435] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与一种或多种MET抑制剂联合给予。MET抑制剂包括沃利替尼(Savolitinib)、Onartuzumab、Rilotumumab、卡博替尼(Cabozantinib)、Tivantinib、LY2875358、Ficlatuzumab、Foretinib、克唑替尼(Crizotinib)、INC280、AMG337、MSC2156119J等。

[0436] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与一种或多种抗代谢药联合给予。抗代谢药包括ALIMTA®(培美曲塞二钠LY231514,MTA)、5-阿扎胞苷、XELODA®(卡培他滨)、卡莫氟、LEUSTAT®(克拉屈滨)、氟达拉滨(clofarabine)、阿糖胞苷、阿糖胞苷烷磷酸酯(cytarabine ocfosfate)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、地西他滨、去铁胺(deferoxamine)、去氧氟尿苷、依氟鸟氨酸、EICAR(5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲酰胺)、依诺他滨(enocitabine)、乙炔基胞嘧啶、氟达拉滨、单独或与亚叶酸(leucovorin)联合的5-氟尿嘧啶、GEMZAR®(吉西他滨)、羟基脲、ALKERAN®(美法仑)、巯基嘌呤、6-巯基嘌呤核苷、甲氨蝶呤、麦考酚酸、奈拉滨、诺拉曲塞、烷磷酸酯(ocfosfate)、pelitrexol、喷司他丁、pemextred、雷替曲塞(raltitrexed)、利巴韦林、triapine、三甲曲沙、S-1、噻唑呋林(tiazofurin)、替加氟、TS-1、阿糖腺苷、UFT等。

[0437] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与一种或多种烷化剂联合给予。烷化剂包括六甲蜜胺、AMD-473、AP-5280、阿帕麟醌(apaziquone)、苯达莫司汀(bendamustine)、brostallicin、白消安、顺铂、卡铂、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(BCNU)、苯丁酸氮芥、CLORETAZINE®(拉莫司汀,VNP 40101M)、环磷酰胺、达卡巴嗪(decarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷酰胺(glufosfamide)、异环磷酰胺、KW-2170、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、马磷酰胺(mafosfamide)、美法仑、二溴甘露醇、尼莫司汀(nimustine)、氮芥氮氧化物、亚硝基脲、奥沙利铂、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、塞替派(thiotepa)、TREANDA®(苯达莫司汀)、苏消胺(treosulfan)、rofosfamide等。

[0438] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物与一种或多种抗有丝分裂剂联合给予。抗有丝分裂剂包括巴巴布林、埃坡霉素D(KOS-862)、N-(2-((4-羟基苯基)氨基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺酰胺、伊沙匹隆(BMS 247550)、紫杉醇、TAXOTERE®(多西他赛)、PNU100940(109881)、帕土匹龙(patupilone)、XRP-9881(拉罗他赛)、长春氟宁、ZK-EPO(合成埃坡霉素)等。

[0439] 用语“癌症恶病质”包括:其症状包括宿主组织消耗、厌食、虚弱和异常宿主中间代谢的综合征。在一些实施方案中,患有癌症恶病质的受试者患有胰腺癌或上消化道癌症,例如食管癌、胃癌(stomach cancer)、胃癌(gastric cancer)、肝癌、胆囊癌、神经内分泌癌或巴雷特食管癌。在一些实施方案中,患有癌症恶病质的受试者具有晚期癌症。

[0440] 在一个方面,公开了用于治疗有需要的受试者中的癌症恶病质的方法,其包括给予受试者有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0441] 在一个方面,公开了用于治疗癌症恶病质的式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物或其药

学上可接受的盐或固体形式。

[0442] 在一个方面，公开了式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式在制造用于治疗癌症恶病质的药物中的用途。

[0443] 在一个方面，公开了用于治疗癌症恶病质的药物组合物，其包含式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0444] 用语“免疫病症”包括例如骨髓病症（例如骨髓纤维化和真性红细胞增多症）、类风湿性关节炎、银屑病、肠易激综合征 (IBD)、克罗恩氏病、狼疮、多发性硬化症、哮喘、自身免疫性甲状腺病症（例如，桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病或产后甲状腺炎）、溃疡性结肠炎、斑秃、白癜风和肌炎。

[0445] 在一个方面，公开了用于治疗有需要的受试者中的免疫病症的方法，其包括给予受试者有效量的式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0446] 在一个方面，公开了用于治疗免疫病症的式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0447] 在一个方面，公开了式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式在制造用于治疗免疫病症的药物中的用途。

[0448] 在一个方面，公开了用于治疗免疫病症的药物组合物，其包含式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0449] 在一个方面，公开了用于在有需要的受试者中抑制JAK的方法，其包括给予受试者有效量的式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0450] 在一个方面，公开了用于抑制JAK的式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0451] 在一个方面，公开了式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式在制造用于抑制JAK的药物中的用途。

[0452] 在一个方面，公开了用于抑制JAK的药物组合物，其包含式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物或其药学上可接受的盐或固体形式。

[0453] 术语“JAK”包括Janus激酶家族，其是细胞内非受体酪氨酸激酶，其通过JAK-STAT途径转导细胞因子介导的信号。术语JAK包括JAK1、JAK2和JAK3。在一些实施方案中，式 (I)、(Ia) 和 (Ib) 的化合物是JAK1、JAK2和/或JAK3的选择性抑制剂。用语“选择性抑制剂”包括相对于其他JAK家族成员对一个或两个JAK家族成员具有更大抑制作用（如例如通过更低的IC₅₀所证明）的化合物。例如，JAK1选择性抑制剂对JAK1比对JAK2和JAK3表现出更大的抑制作用；JAK2选择性抑制剂对JAK2比对JAK1和JAK3表现出更大的抑制作用；JAK3选择性抑制剂对JAK3比对JAK1和JAK2表现出更大的抑制作用；JAK1/2选择性抑制剂对JAK1和JAK2比对JAK3表现出更大的抑制作用；JAK1/3选择性抑制剂对JAK1和JAK3比对JAK2表现出更大的抑制作用；而JAK2/3选择性抑制剂对JAK2和JAK3比对JAK1表现出更大的抑制作用。在一些实施方案中，式 (I)、(Ia) 和 (Ib) 的化合物是JAK1选择性抑制剂。在一些实施方案中，式 (I)、(Ia) 和 (Ib) 的化合物是JAK1/2选择性抑制剂。

[0454] 用语“有效量”包括将在受试者中引起生物学或医学应答的式 (I)、(Ia)、(Ib) 或表1化合物的量，所述应答例如为：与JAK、癌症或免疫病症相关的酶或蛋白活性的减少或抑制；改善癌症或免疫病症的症状；或减慢或延迟癌症或免疫病症的进展。在一些实施方案

中,用语“有效量”包括式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物的量,其在给予受试者时有效地至少部分缓解、抑制和/或改善癌症或免疫病症或抑制JAK,和/或减少或抑制受试者中肿瘤的生长或癌细胞的增殖。

[0455] 术语“受试者”包括温血哺乳动物,例如灵长类、狗、猫、兔、大鼠和小鼠。在一些实施方案中,受试者是灵长类动物,例如人。在一些实施方案中,受试者患有癌症或免疫病症。在一些实施方案中,受试者需要治疗(例如,受试者将在生物学或医学上受益于该治疗)。在一些实施方案中,受试者患有癌症恶病质。在一些实施方案中,受试者患有癌症。在一些实施方案中,受试者患有癌症恶病质。在一些实施方案中,受试者患有免疫病症。在一些实施方案中,受试者可能具有炎性生物标志物(例如血清系统性C-反应性蛋白(CRP)、IL-6、TNF α 、IL-1、降钙素原和IL-8)升高的血液水平。在一些实施方案中,受试者可能患有高STAT-3阳性肿瘤。在一些实施方案中,受试者患有EGFR-M阳性癌症(例如非小细胞肺癌)。在一些实施方案中,EGFR-M阳性癌症主要有T790M阳性突变。在一些实施方案中,EGFR-M阳性癌症主要有T790M阴性突变。在一些实施方案中,受试者患有KRAS突变型癌症(例如,KRAS突变的非小细胞肺癌)。在一些实施方案中,受试者患有转移性胰腺癌、转移性胃肠癌、转移性乳腺癌、转移性妇科癌症(例如转移性卵巢癌或转移性子宫颈癌)、转移性膀胱癌、转移性鳞状细胞头颈癌(SCHN)、转移性非小细胞肺癌、转移性血液学癌症(例如非霍奇金淋巴瘤)或转移性小细胞肺癌。在一些实施方案中,患有癌症的受试者可能显示免疫炎症证据,所述免疫炎症证据包括例如PDL1、干扰素 γ 、肿瘤浸润白细胞的存在和表明增加的I型或II型干扰素信号的基因表达特征、异常水平的肿瘤抑制细胞诸如调节性T淋巴细胞或骨髓衍生细胞、异常水平的粒细胞或指示粒细胞存在的蛋白。

[0456] 用语“抑制(inhibit)”、“抑制(inhibition)”或“抑制(inhibiting)”包括生物学活性或过程的基线活性的降低。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)或表1化合物抑制JAK。。

[0457] 用语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”包括降低或抑制受试者中与JAK、癌症或免疫病症相关的酶或蛋白活性,改善受试者中的癌症或免疫病症的一种或多种症状,或减慢或延迟受试者中的癌症或免疫病症的进展。用语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”还包括降低或抑制受试者中的肿瘤生长或癌细胞增殖。

实施例

[0458] 可以通过参考以下非限制性实施例来进一步限定本公开的各方面,所述非限制性实施例详细描述了本公开的某些化合物和中间体的制备以及使用本公开的化合物的方法。对于本领域技术人员而言显而易见的是,可以在不脱离本公开的范围的情况下对材料和方法两者实行许多修改。

[0459] 除非另有说明,否则:

[0460] (i) 所有合成在环境温度下进行,即在17至25 $^{\circ}$ C的范围内并在惰性气体诸如氮气气氛下进行,除非另有说明;

[0461] (ii) 蒸发通过旋转蒸发或使用Genevac设备或Biotage v10蒸发器在真空中进行,并且在通过过滤除去残余固体之后进行后处理程序;

[0462] (iii) 使用预装填的RediSep Rf Gold™硅胶柱(20-40 μm ,球形颗粒), GraceResolv™柱(Davisil®硅胶)或Silicycle柱(40-63 μm)在自动Teledyne Isco CombiFlash®Rf或Teledyne Isco CombiFlash® Companion®上进行快速色谱纯化。

[0463] (iv) 制备型色谱在具有UV收集的Gilson制备型HPLC仪器上进行;或者,制备型色谱在具有MS-和UV-触发收集的Waters AutoPurification HPLC-MS仪器上进行;

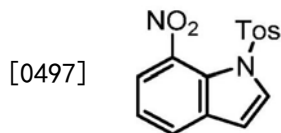
[0464] (v) 手性制备型色谱在具有UV收集的Gilson仪器(233注射器/级分收集器,333&334泵,155UV检测器)或用Gilson 305注射泵送运行的Varian Prep Star仪器(2xSD1泵,325UV检测器,701级分收集器)上进行;或者,手性制备型色谱在具有MS-和UV-触发收集的Waters Prep 100SFC-MS仪器或具有UV收集的Thar MultiGram III SFC仪器上进行。

[0465] (vi) 产率(如果存在)不一定是最大可达到产率;

[0466] (vii) 通常,式I的终产物的结构通过核磁共振(NMR)光谱学确认;在 δ 标度上测量NMR化学位移值[使用Bruker Avance 500(500MHz)、Bruker Avance 400(400MHz)、Bruker Avance 300(300MHz)或Bruker DRX(300MHz)仪器确定质子磁共振光谱];除非另有说明,否则在环境温度下进行测量;已使用以下缩写:s,单峰;d,二重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;dd,双二重峰;ddd,双双二重峰;dt,双三重峰;bs,宽信号。

[0467] (viii) 通常,式I的终产物还通过液相色谱-质谱法(LCMS或UPLC)表征;UPLC如下进行:使用配备有Waters SQ质谱仪(柱温40 $^{\circ}\text{C}$,UV=220-300nm或190-400nm,质谱=具有正/负切换的ESI)的Waters UPLC,以1mL/分钟的流速使用经1.50分钟(包括平衡回到起始条件等的总运行时间为1.70分钟)从97%A+3%B至3%A+97%B的溶剂体系,其中A=0.1%甲酸或0.05%三氟乙酸水溶液(用于酸性工作)或0.1%氢氧化铵水溶液(用于碱性工作)且B=乙腈。对于酸性分析,使用的柱是Waters Acquity HSS T3(1.8 μm ,2.1x50mm),对于碱性分析,使用的柱是Waters Acquity BEH C18(1.7 μm ,2.1x50mm)。或者,UPLC如下进行:使用配备有Waters SQ质谱仪(柱温30 $^{\circ}\text{C}$,UV=210-400nm,质谱=具有正/负切换的ESI)的Waters UPLC,以1mL/分钟的流速使用经1.5分钟(包括平衡回到起始条件的总运行时间为2分钟)从2至98%B的溶剂梯度,其中A=0.1%甲酸水溶液和B=0.1%甲酸的乙腈溶液(用于酸性工作)或A=0.1%氢氧化铵水溶液和B=乙腈(用于碱性工作)。对于酸性分析,使用的柱是Waters Acquity HSS T3(1.8 μm ,2.1x30mm),对于碱性分析,使用的柱是Waters Acquity BEH C18(1.7 μm ,2.1x30mm);LCMS如下进行:使用配备有Waters ZQ ESCi质谱仪和Phenomenex Gemini-NXC18(5 μm ,110A,2.1x50mm柱)的Waters Alliance HT(2795),以1.1mL/分钟的流速经4分钟(包括0.5分钟保留)从95%A至95%B,其中A=0.1%甲酸和B=0.1%甲酸的乙腈溶液(用于酸性工作)或A=0.1%氢氧化铵水溶液并且B=乙腈(用于碱性工作)。此外,LCMS如下进行:使用配备有Shimadzu LCMS-2020质谱仪和Waters HSS C18(1.8 μm ,2.1x50mm)或Shim-pack XR-ODS(2.2 μm ,3.0x50mm)或Phenomenex Gemini-NX C18(3 μm ,3.0x50mm)柱的Shimadzu UFLC,以0.7mL/min(对于Waters HSS C18柱)、1.0mL/min(对于Shim-pack XR-ODS柱)或1.2mL/min(对于Phenomenex Gemini-NX C18)的流速经2.2分钟(包括0.6分钟保留)从95%A至95%B,其中A=0.1%甲酸水溶液或0.05%三氟乙酸水溶液(用于酸性工作)或0.1%氢氧化铵水溶液或6.5mM碳酸铵水溶液(用于碱性工作)且B=乙腈。除非另有说明,否则所记录的分子离子对应于[M+H]⁺;对于具有多种同位素模式的分子(Br、Cl等),除非另有说明,否则所记录的值是对最小同位素质量获得的值。

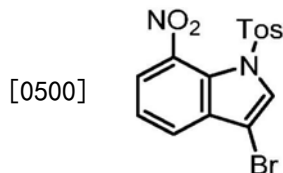
- [0468] (ix) 离子交换纯化通常使用SCX-2 (Biotage) 柱进行。
- [0469] (x) 通过薄层色谱、质谱、LCMS、UPLC/MS、HPLC (高效液相色谱) 和/或NMR分析评价中间体纯度；
- [0470] (xi) 使用了以下缩写：
- [0471] ACN 乙腈
- [0472] BID 每天两次
- [0473] BSA 牛血清白蛋白
- [0474] DCM 二氯甲烷
- [0475] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0476] DMSO 二甲基亚砷
- [0477] dpfp 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
- [0478] EA 乙酸乙酯
- [0479] ee 对映体过量
- [0480] equiv 当量
- [0481] e.r. 对映体比率
- [0482] EtOH 乙醇
- [0483] HATU (1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)
- [0484] HCl 盐酸
- [0485] HPMC 羟丙基甲基纤维素
- [0486] IPA 异丙醇
- [0487] NaOH 氢氧化钠
- [0488] NSCLC 非小细胞肺癌
- [0489] QD 一天四次
- [0490] TBME 叔丁基甲基醚
- [0491] TEA 三乙胺
- [0492] TFA 三氟乙酸
- [0493] THF 四氢呋喃
- [0494] Tos 对甲苯磺酰基
- [0495] Xantphos 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
- [0496] 中间体1:1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-7-硝基-1H-吡啶



[0498] 在25°C、空气下经5分钟将NaOH (599g, 14986.55mmol) 在水 (1500mL) 中的溶液加入搅拌的7-硝基-1H-吡啶 (243g, 1498.65mmol) 和硫酸氢四丁基铵 (50.9g, 149.87mmol) 在DCM (3000mL) 中的混合物中。将得到的化合物在25°C下搅拌20分钟。在空气下加入4-甲基苯基磺酰氯 (371g, 1948.25mmol), 得到的混合物在25°C下搅拌16小时。用DCM (2L) 稀释反应混合物, 并依次用水 (500mLx2)、10%K₂CO₃水溶液 (500mLx2) 和1M HCl (500mLx2) 和饱和NaCl

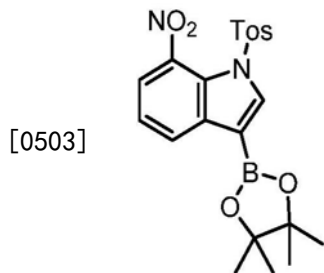
(500mLx2) 洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。当留下约200mL DCM时,加入500mL EA。在减压下除去溶剂。当留下约200mL EA时,加入1000mL TBME。沉淀物通过过滤收集,用TBME (1L) 洗涤并在真空下干燥,得到白色固体形式的1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吡啶 (402g, 85%, 中间体1), 其不经进一步纯化即使用; ¹H NMRδ (DMSO-d₆, 300MHz) 2.39 (3H, s), 7.09 (1H, d), 7.40-7.55 (3H, m), 7.75-7.85 (3H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.06 (1H, d); m/z (ES+), [M+H]⁺=317。

[0499] 中间体2: 3-溴-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吡啶



[0501] 在80℃下将溴 (81mL, 1580mmol) 逐滴加入在CCl₄ (1000mL) 中的1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吡啶 (50g, 158mmol, 中间体1) 中。将所得溶液在80℃下搅拌6小时。将混合物冷却至室温,浓缩并用乙酸乙酯洗涤残余物,得到棕色固体形式的3-溴-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吡啶 (53g, 85%, 中间体2); ¹H NMRδ (DMSO-d₆, 300MHz) 2.41 (3H, s), 7.55-7.62 (2H, m), 7.57 (1H, t), 7.85-7.92 (3H, m), 7.96 (1H, d), 8.49 (1H, s); m/z (ES-), [M-H]⁻=393。

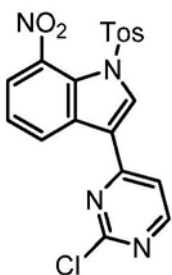
[0502] 中间体3: 1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶



[0504] 用氮气将3-溴-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吡啶 (200g, 506mmol, 中间体2)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (193g, 759mmol)、乙酸钾 (99g, 1012mmol) 和PdCl₂(dppf) (18.5g, 25.3mmol) 在1,4-二氧六环 (1500mL) 中的溶液脱气三次,然后将反应混合物在90℃下搅拌8小时。将混合物冷却至室温并浓缩。固体用水处理并过滤。用甲醇洗涤并真空干燥,得到灰色固体形式的1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (150g, 67%, 中间体3); ¹H NMRδ (氯仿-d, 400MHz) 1.41 (12H, s), 2.47 (3H, s), 7.38-7.43 (3H, m), 7.66 (1H, d), 7.87 (2H, d), 8.24 (1H, s), 8.29-8.32 (1H, d); m/z (ES+), [M+H]⁺=443。

[0505] 中间体4: 3-(2-氯-4-嘧啶基)-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吡啶

[0506]



[0507] 在80℃、氮气下将1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚 (15g, 33.9mmol, 中间体3)、2,4-二氯嘧啶 (6.6g, 44.1mmol)、碳酸钾 (14.1g, 101.7mmol) 和PdCl₂(dppf) (2.5g, 3.4mmol) 在二氧六环 (200mL) 和水 (40mL) 中搅拌12小时。减压除去溶剂。水层用THF (4x100mL) 萃取并浓缩, 得到棕色固体形式的3-(2-氯-4-嘧啶基)-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吲哚 (12g, 83%, 中间体4), 其不经进一步纯化即使用; ¹H NMRδ (DMSO-d₆, 300MHz) 2.42 (3H, s), 7.52 (2H, d), 7.68 (1H, t), 7.98 (3H, m), 8.31 (1H, d), 8.85-8.90 (2H, m), 9.30 (1H, s); m/z (ES⁺), [M+H]⁺=429。

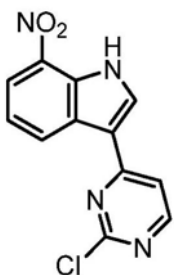
[0508] 使用指明的二氯嘧啶重复上述程序以获得表2中所描述的中间体5-8:

[0509] 表2

中间体	二氯嘧啶	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产 率%
5 3-(2-氯-5-氟-4-嘧啶基)-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吲哚		DMSO-d ₆ 2.43 (3H, s), 7.52 (2H, d), 7.70 (1H, t), 8.00 (3H, m), 8.76 (1H, s), 8.82 (1H, d), 9.04 (1H, d)	447	76
6 3-(2-氯-5-甲基-4-嘧啶基)-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吲哚		DMSO-d ₆ 2.47 (3H, s), 2.50 (3H, s), 7.56 (2H, d), 7.68 (1H, dd), 7.97 (2H, d), 8.04 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.68 (1H, s), 8.85 (1H, s)	443	83
7 3-(2,5-二氯-4-嘧啶基)-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吲哚		DMSO-d ₆ 2.40 (3H, s), 7.52 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.91 (2H, d), 8.00 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.88 (1H, s), 9.06 (1H, s)	463	82
8 3-(5-溴-2-氯-4-嘧啶基)-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-7-硝基-1H-吲哚		DMSO-d ₆ 2.38 (3H, s), 7.46 (2H, d), 7.62 (1H, t), 7.88 (2H, d), 7.95 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.88 (1H, s), 9.16 (1H, s)	509	51

[0511] 中间体9: 3-(2-氯-4-嘧啶基)-7-硝基-1H-吲哚

[0512]



[0513] 在50℃下将3-(2-氯-4-咪唑基)-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-7-硝基-1H-吡啶 (1g, 2.3mmol, 中间体4) 和氢氧化钠 (1.86g, 46.6mmol) 在THF (10mL) 和水 (5mL) 中搅拌2小时。减压去除溶剂。粗产物通过快速硅胶色谱纯化, 洗脱梯度为0-10% 甲醇在乙酸乙酯中。将纯级分蒸发至于干以获得黄色固体形式的3-(2-氯-4-咪唑基)-7-硝基-1H-吡啶 (0.52g, 81%, 中间体9)。¹H NMR δ (DMSO-d₆, 300MHz) 7.45 (1H, t), 8.10 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.66 (1H, s), 8.94 (1H, d), 12.70 (1H, s); m/z (ES⁺), [M+H]⁺=275。

[0514] 使用指明的起始中间体重复上述程序以获得表3中所描述的中间体10-13:

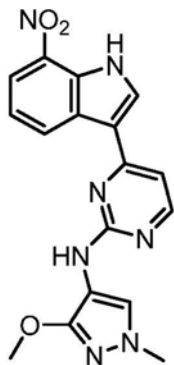
[0515] 表3

[0516]

中间体	起始中间体	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
10 3-(2-氯-5-氟-4-咪唑基)-7-硝基-1H-吡啶	5	DMSO-d ₆ 7.42 (1H, t), 8.14 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.69 (1H, d), 8.92 (1H, d) 12.72 (1H, s)	293	89
11 3-(2-氯-5-甲基-4-咪唑基)-7-硝基-1H-吡啶	6	DMSO-d ₆ 2.52 (3H, s), 7.46 (1H, t), 8.20 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.89 (1H, d), 12.65 (1H, s)	289	77
12 3-(2,5-二氯-4-咪唑基)-7-硝基-1H-吡啶	7	DMSO-d ₆ 7.50 (1H, t), 8.24 (1H, d), 8.65 (1H, m), 8.89 (1H, s), 8.92 (1H, d), 12.78 (1H, s)	309	70
13 3-(5-溴-2-氯-4-咪唑基)-7-硝基-1H-吡啶	8	DMSO-d ₆ 7.48 (1H, t), 8.25 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.97 (1H, d), 12.77 (1H, s)	355	80

[0517] 中间体14:N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(7-硝基-1H-吡啶-3-基) 咪唑啉-2-胺

[0518]



[0519] 将3-(2-氯-4-嘧啶基)-7-硝基-1H-吲哚 (300mg, 1.1mmol, 中间体9)、3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-胺二盐酸盐 (328mg, 1.64mmol) 和4-甲基苯磺酸一水合物 (623mg, 3.28mmol) 溶解在异丙醇 (16mL) 中并密封在微波管中。反应在微波反应器中在130℃下加热2小时并冷却至室温。将反应减压浓缩并随后过滤以得到黄色固体形式的N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(7-硝基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺 (300mg, 75%, 中间体14) 并不经进一步纯化直接用于下一步骤;¹H NMR δ (DMSO-d₆, 300MHz) 3.77 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.39-7.49 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.25-8.43 (2H, m), 8.71 (1H, d), 9.33 (1H, brs), 10.26 (1H, br s), 12.91 (1H, s); m/z (ES⁺), [M+H]⁺=366。

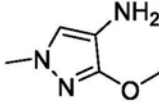
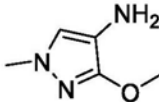
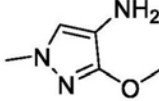
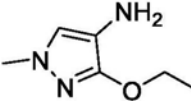
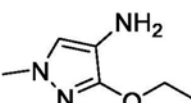
[0520] 使用指明的氨基吡唑和起始中间体重复上述程序以获得表4中所描述的中间体15-22:

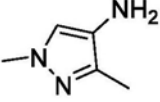
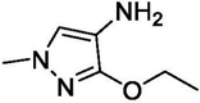
[0521] 表4

[0522]

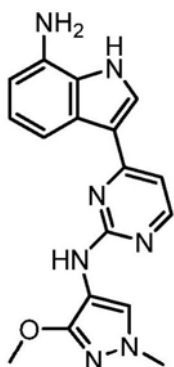
中间体	起始中间体	氨基吡唑	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
15 5-氟-N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(7-硝基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺	10		DMSO-d ₆ 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.32 (1H, t), 7.68 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.17 - 8.27 (1H, m), 8.37 (1H, d), 8.55 (1H, s), 12.52 (1H, s)	384	84

[0523]

中间体	起始中间体	氨基吡唑	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
16 N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-4-(7-硝基-1H-吡啶-3-基)-2-嘧啶胺	11		DMSO-d6 2.36 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.26 (1H, t), 7.65 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.15 - 8.23 (2H, m), 8.93 (1H, br s), 12.35 (1H, br s)	380	95
17 5-氯-N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(7-硝基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	12		未得到	400	55
18 5-溴-N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(7-硝基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	13		未得到	444	80
19 N-(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟-4-(7-硝基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	10		DMSO-d6 1.25 (3H, t), 3.73 (3H, s), 4.18 (2H, q), 7.20 - 7.53 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.11 - 8.30 (2H, m), 8.35 (1H, d), 8.43 (1H, s), 9.04 (1H, s)	398	74
20 N-(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-4-(7-硝基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	11		DMSO-d6 1.25 (3H, t), 2.36 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.16 (2H, q), 7.27 (1H, t), 7.64 (1H, s), 7.95 - 8.15 (2H, m), 8.20 (2H, m), 8.94 (1H, br s), 12.35 (1H, s)	394	74

中间体	起始中间体	氨基吡唑	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
21 N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-4-(7-硝基-1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-胺	11		DMSO-d6 2.09 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.19 - 8.33 (3H, m), 9.66 (1H, s), 12.79 (1H, s)	364	62
22 5-氯-N-(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(7-硝基-1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-胺	12		未得到	414	100

[0524] 中间体23: 3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-胺



[0525] 在25℃、氮气下将铁(0.46g, 8.2mmol)加入在THF(100mL)和水(50mL)中的N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(7-硝基-1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-胺(0.6g, 1.6mmol, 中间体14)和氯化铵(0.88g, 16.4mmol)中。所得混合物在80℃下搅拌2小时。使反应混合物过滤通过硅藻土。减压去除溶剂且粗产物通过快速C18硅胶色谱纯化, 洗脱梯度30-80%甲醇在水中。将纯级分蒸发至干以获得黄色固体形式的3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-胺(0.41g, 74%, 中间体23); ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 3.68 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.40 (1H, d), 6.82 (1H, t), 7.05 (1H, d), 7.60-7.73 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.10-8.21 (2H, m), 11.29 (1H, s); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 336。

[0526] 使用指明的起始中间体重复上述程序以获得表5中所描述的中间体24-31:

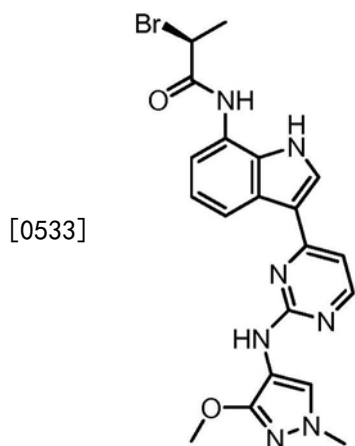
[0527] 表5

[0530]

中间体	起始中间体	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
24 3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-胺	15	DMSO-d6 3.71 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.44 (1H, d), 6.83 (1H, t), 7.67 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.04 - 8.10 (1H, m), 8.19 - 8.26 (2H, m), 11.48 (1H, s)	354	79
25 3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-胺	16	DMSO-d6 2.32 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.10 (2H, br s), 6.40 (1H, dd), 6.79 (1H, t), 7.68 (2H, s), 7.81 - 7.92 (2H, m), 8.11 (1H, s), 11.23 (1H, s)	350	61
26 3-{5-氯-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-胺	17	DMSO-d6 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.40 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.88 (1H, s), 7.55 - 7.60 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.35 (2H, s), 11.41 (1H, s)	370	67
27 3-{5-溴-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-胺	18	DMSO-d6 3.63 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.40 (1H, d), 6.90 (1H, t), 7.60 - 7.65 (2H, m), 8.37 (2H, s), 8.43 (1H, d), 11.37 (1H, s)	414	92
28 3-{2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-胺	21	未得到	334	70

中间体	起始中间体	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
29 3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-1 <i>H</i> -吡啶-7-胺	19	DMSO-d ₆ 1.25 (3H, t), 3.68 (3H, s), 4.14 (2H, q), 5.15 (2H, s), 6.43 (1H, d), 6.82 (1H, t), 7.64 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.01 - 8.17 (2H, m), 8.22 (1H, d), 11.46 (1H, s)	368	67
30 3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1 <i>H</i> -吡啶-7-胺	20	Methanol-d ₄ 1.38 (3H, t), 2.39 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.26 (2H, q), 6.64 (1H, d), 6.96 (1H, t), 7.74 (3H, m), 8.14 (1H, s) - 未观察到四个可交换的质子	364	93
31 3-{5-氯-2-[(3-乙氧基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1 <i>H</i> -吡啶-7-胺	22	未得到	384	56

[0532] 中间体32: (2*S*)-2-溴-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1*H*-吡啶-7-基)丙酰胺



[0534] 在-50℃、氮气下经30分钟将1-丙烷膦酸环酐(25.6g, 40.3mmol)逐滴加入在乙酸乙酯(100mL)中的3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1*H*-吡啶-7-胺(4.5g, 13.4mmol, 中间体23)、(S)-2-溴丙酸(4.1g, 26.8mmol)和吡啶(3.3mL, 40.3mmol)中。在-50℃下将所得混合物搅拌1小时。让反应温热至-15℃并搅拌16小时。用冰水(100mL)猝灭反应混合物,用乙酸乙酯(3x200mL)萃取,干燥有机层,过滤并蒸发以获得棕褐色固体。粗产物通过快速硅胶色谱纯化,洗脱梯度100-0%石油醚在乙酸乙酯中。将纯级分蒸发至干以获得黄色固体形式的(2*S*)-2-溴-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1*H*-吡啶-7-基)丙酰胺(4.9g, 78%, 中间体32); ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 1.76 (3H, d), 3.60 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.83 (1H, q), 7.01-7.16 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.71 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.27 (1H, s), 10.12 (1H, s), 11.26 (1H, s); m/z (ES

+) , [M+H]⁺ = 470。

[0535] 使用指明的起始中间体重复上述程序以获得表6中所描述的中间体33-36:

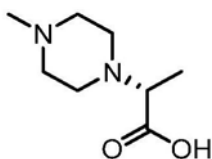
[0536] 表6

中间体	起始中间体	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
33 (2S)-2-溴-N-(3-{5-氟-2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺	24	DMSO-d6 1.85 (3H, d), 3.72 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.81 (1H, q), 7.09 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.67 (1H, s), 8.19 (1H, t), 8.29 (1H, d), 8.39 (2H, d), 10.22 (1H, s), 11.43 (1H, s)	490	94
34 (2S)-2-溴-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺	25	DMSO-d6 1.84 (3H, d), 2.33 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.80 (1H, q), 7.03 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.26 (1H, s), 10.14 (1H, s), 11.22 (1H, s)	484	66
35 (2S)-2-溴-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺	29	DMSO-d6 1.24 (3H, t), 1.84 (3H, d), 3.70 (3H, s), 4.14 (2H, q), 4.80 (1H, q), 7.07 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.18 (1H, t), 8.28 (3H, d), 10.21 (1H, s), 11.27 - 11.63 (1H, m)	502	86

中间体	起始中间体	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
36 (2S)-2-溴-N-(3-{2-[(3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)丙酰胺	30	DMSO-d6 1.30 (3H, t), 1.86 (3H, d), 2.35 (3H, s), 3.60 - 3.65 (1H, m), 3.68 (3H, s), 4.11 (2H, q), 4.84 (1H, q), 7.03 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.15 (1H, s), 11.23 (1H, s)	500 (Br 同位素值)	62

[0539] 中间体37: (R)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸二盐酸盐

[0540]

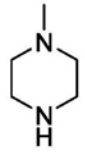
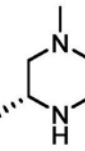


[0541] 在-78℃下经1小时将三氟甲磺酸酐(53.6mL, 317mmol)逐滴加入在DCM(500mL)中

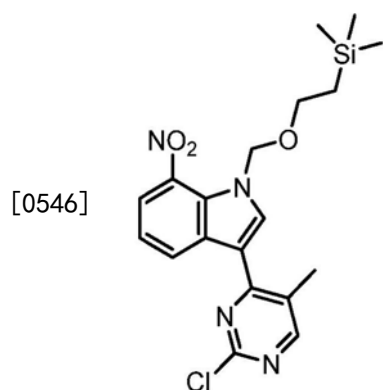
的(S)-2-羟基丙酸甲酯(30g, 288mmol)和2,6-二甲基吡啶(37mL, 317mmol)中。在-78℃下将所得溶液搅拌0.5小时。随后将溶液温热至室温1小时。有机相用1N HCl(水溶液)(2x100mL)洗涤并经硫酸钠干燥,随后过滤并蒸发。将残余物溶解在DCM(500mL)中,冷却至0℃,然后缓慢加入1-甲基哌嗪(65g, 646mmol)。在0℃下逐滴加入在水(700mL)中的碳酸钾(212g, 1537mmol)。溶液在25℃下搅拌过夜,然后用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到黄色油。在25℃下一次性加入6N HCl水溶液(270mL, 1625mmol)并且所得混合物在110℃下搅拌18小时。将溶液蒸发并且产物用乙腈(200mL)洗涤,得到灰白色固体。将该固体悬浮在异丙醇(1000mL)中并在100℃下搅拌3小时,随后在室温下搅拌16小时。通过过滤收集沉淀物,用异丙醇(150mL)洗涤并真空干燥,得到白色固体形式的(2R)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸二盐酸盐(15g, 48%, 中间体37); $^1\text{H NMR } \delta$ (D₂O, 400MHz) 1.51 (3H, d), 2.94 (3H, s), 3.48-4.13 (9H, m); m/z (ES⁺), [M+H]⁺=173。

[0542] 使用指明的2-羟基丙酸酯和哌嗪重复上述程序以获得表7中所描述的中间体38和39:

[0543] 表7

中间体	哌嗪	羟基丙酸酯	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
[0544] 38 (2S)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸二盐酸盐		(R)-2-羟基丙酸甲酯	DMSO-d ₆ 1.54 (3H, d), 2.83 (3H, s), 3.69 (8H, d), 4.30 (1H, s), 11.84 (1H, s)	173	100
39 (2R)-2-[(2R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]丙酸二盐酸盐		(S)-2-羟基丙酸甲酯	Methanol-d ₄ 1.26 (3H, d), 1.43 (3H, d), 2.90 (4H, s), 3.05 - 3.21 (2H, m), 3.34 - 3.40 (2H, m), 3.42 - 3.49 (1H, m), 3.53 (1H, br s), 4.07 (1H, q)	187	95

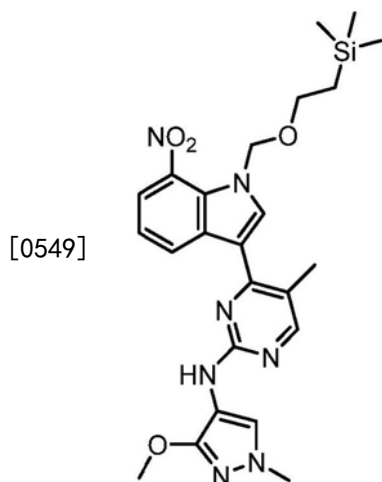
[0545] 中间体40: 3-(2-氯-5-甲基-4-嘧啶基)-7-硝基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶



[0547] 在0℃下将氢化钠(60%在矿物油中的分散体)(1.3g, 33mmol)分批加入搅拌的3-(2-氯-5-甲基-4-嘧啶基)-7-硝基-1H-吡啶(6.4g, 22mmol, 中间体11)在无水THF(150mL)中的悬浮液中。在搅拌25分钟之后,快速滴加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(4.1mL,

23mmol)。在5分钟之后,去除冷却浴并且让反应在环境温度下搅拌1.5小时。加入另外的氯化钠(60%在矿物油中的分散体)(130mg,3.3mmol)和(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(0.4mL,2.3mmol)。将反应搅拌另外的40分钟,随后用饱和NaHCO₃水溶液猝灭,浅黄色混合物用醚稀释。将层分离,水层用醚萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发。将残余物溶解在氯仿中并使用5-45%乙酸乙酯-己烷作为洗脱剂进行硅胶色谱,获得黄色固体形式的3-(2-氯-5-甲基-4-嘧啶基)-7-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶(9.2g,100%,中间体40)。¹H NMR δ (DMSO-d₆,400MHz)-0.16(9H,s),0.60-0.73(2H,m),2.51-2.52(3H,m),3.11-3.22(2H,m),5.72(2H,s),7.48(1H,t),7.94(1H,dd),8.57(1H,s),8.64(1H,s),8.84(1H,dd);m/z(ES+),[M+H]⁺=419。

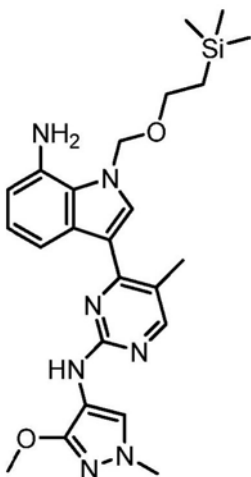
[0548] 中间体41:N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-4-(7-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



[0550] 在氮气下将二氧六环和水的混合物(10:1,44mL)加入3-(2-氯-5-甲基-4-嘧啶基)-7-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶(1.59g,3.8mmol,中间体40)、3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-胺二盐酸盐(1.7g,10.4mmol)、乙酸铯(II)(0.085g,0.4mmol)、Xantphos(0.22g,0.4mmol)和碳酸铯(4.95g,15.2mmol)的混合物中。随后在氮气下将混合物在110℃下加热3.5小时。让混合物冷却到环境温度,用乙酸乙酯稀释,过滤通过硅藻土并浓缩。所得胶状物使用30-100%乙酸乙酯-己烷作为洗脱剂进行硅胶色谱以获得浅黄色固体形式的N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-4-(7-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(1.3g,67%,中间体41);¹H NMR δ (DMSO-d₆,400MHz)-0.17(9H,s),0.60-0.74(2H,m),2.35(3H,s),3.05-3.20(2H,m),3.68(3H,s),3.79(3H,s),5.69(2H,s),7.23-7.36(1H,m),7.65(1H,s),7.86(1H,d),8.19(1H,br s),8.23(1H,s),8.35(1H,s),8.67-9.02(1H,m);m/z(ES+),[M+H]⁺=510。

[0551] 中间体42:3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-7-胺

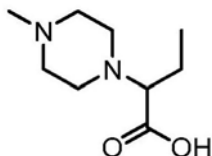
[0552]



[0553] 在环境温度、10%钯/碳 (w/w) (0.26g, 0.25mmol) 存在下, 对N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-4-(7-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺 (1.26g, 2.5mmol, 中间体41) 在甲醇-乙酸乙酯 (1:1, 20mL) 中的混合物在大气压下进行氢化23小时。浆料用乙酸乙酯稀释并过滤通过硅藻土, 随后浓缩以获得浅黄色固体形式的3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-7-胺 (1.1g, 93%, 中间体42); $^1\text{H NMR}\delta$ (DMSO-d₆, 400MHz) -0.05 (9H, s), 0.86-0.96 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.51-3.62 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.97-5.05 (2H, m), 5.72 (2H, s), 6.53 (1H, d), 6.83 (1H, t), 7.65 (1H, s), 7.70 (1H, br s), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.13 (1H, s); m/z (ES⁺), [M+H]⁺=480。

[0554] 中间体43: 2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酸

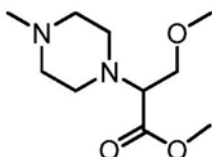
[0555]



[0556] 在0℃、氮气下经30分钟将2-溴丁酸乙酯 (30g, 154mmol) 逐滴加入在THF (500mL) 中的1-甲基哌嗪 (61.6g, 615mmol) 中。所得混合物在25℃下搅拌12小时。减压去除溶剂。用饱和碳酸钾水溶液使混合物为碱性并用乙酸乙酯 (3x150mL) 萃取。将合并的有机层蒸发以获得黄色油, 在0℃在空气下经10分钟将该黄色油逐滴加入6N HCl水溶液 (200mL, 1200mmol) 中。得到的混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温, 随后用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤。减压去除水以获得白色固体形式的2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酸盐酸盐 (35g, 96%, 中间体43), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤; $^1\text{H NMR}\delta$ (DMSO-d₆, 300MHz) 0.93 (3H, t), 1.76-2.09 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.29-3.69 (8H, m), 3.99 (1H, br s), 11.84 (1H, s); m/z (ES⁺), [M+H]⁺=187。

[0557] 中间体44: 3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸甲酯

[0558]

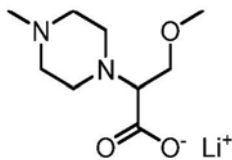


[0559] 在氮气气氛下将碳酸钾 (1.38g, 10.1mmol) 加入搅拌的1-甲基哌嗪 (0.93mL,

8.3mmol) 和2-溴-3-甲氧基丙酸甲酯(1.7g, 8.6mmol) 在乙腈(20mL) 中的溶液中。随后将浅黄色混合物温热至60°C 21小时。将反应冷却至环境温度, 用乙酸乙酯稀释并过滤。浓缩获得橙色油形式的3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酸甲酯(1.69g, 94%), 其不经进一步纯化即使用; $^1\text{H NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 2.12 (3H, s), 2.20-2.36 (4H, m), 2.48-2.56 (5H, m), 3.21-3.25 (3H, s), 3.39 (1H, dd), 3.48-3.53 (1H, m), 3.63 (3H, s); m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=217$ 。

[0560] 中间体45: 3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酸锂

[0561]



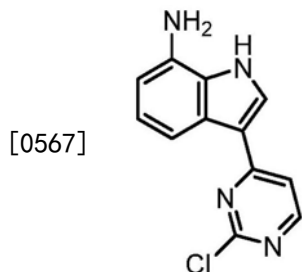
[0562] 在环境温度下将氢氧化锂(52mg, 2.2mmol) 在水(3mL) 中的溶液加入搅拌的3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酸甲酯(0.47g, 2.2mmol, 中间体44) 在THF(3mL) 中的溶液中。在搅拌21小时之后, 使反应温热至40°C 22小时。加入几滴甲醇, 使淡黄色溶液澄清并继续加热。2小时之后, 加入另外的氢氧化锂(16mg, 0.7mmol) 并让反应搅拌4天。减压去除溶剂, 并将水溶液冻干以获得灰白色固体形式的3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酸锂(0.45g, 98%); $^1\text{H NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 2.10 (3H, s), 2.27 (4H, br s), 2.51-2.60 (4H, m), 2.87 (1H, t), 3.19 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m); m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=203$ 。

[0563] 使用指明的起始中间体重复对实施例32所描述的的程序以获得表8中所描述的中间体46和47:

[0564] 表8

中间体	起始中间体	NMR δ (400 MHz)	m/z [M+H] +	产 率%
<p>46</p> <p><i>N</i>-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1-{2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]乙基}-1<i>H</i>-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺</p>	42 和 43	DMSO-d6 -0.07 (9H, s), 0.86 (2H, dd), 0.98 (3H, t), 1.68 - 1.84 (2H, m), 2.33 (4H, s), 2.80 (2H, br s), 3.07 (3H, m), 3.17 (4H, s), 3.40 - 3.52 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.66 - 5.75 (2H, m), 7.10 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.05 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 8.18 (1H, s), 9.33 (1H, br s), 9.72 (1H, s)	648	81
<p>47</p> <p>3-甲氧基-<i>N</i>-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1<i>H</i>-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺</p>	42 和 45	DMSO-d6 -0.08 (9H, s), 0.83 - 0.94 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.58 - 3.14 (11H, m), 3.41 - 3.51 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.70 - 3.86 (6H, m), 5.64 - 5.86 (3H, m), 7.09 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.64 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.30 (1H, br s), 9.36 (1H, br s), 9.84 (1H, s)	664	82

[0566] 中间体48: 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-7-胺



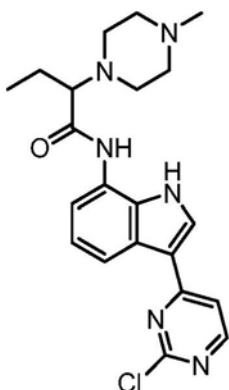
[0568] 在25℃、氮气下将氯化铵 (7.8g, 146mmol) 加入在THF (200mL) 和水 (100mL) 中的3-(2-氯-4-嘧啶基)-7-硝基-1*H*-吡啶 (4g, 14.6mmol, 中间体9) 和铁 (4.1g, 72mmol) 中。得到的混合物在80℃下搅拌12小时。反应混合物过滤通过硅藻土。分离有机相, 水相用THF (2x100mL) 萃取。合并有机相并且浓缩以获得绿色固体形式的3-(2-氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶-7-胺 (3g, 84%, 中间体48); ^1H NMR δ (DMSO-d6, 400MHz) 5.42 (2H, s), 6.44 (1H, d), 6.91 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.78-7.91 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.45 (1H, d) -NH质子不明显; m/z (ES+), [M+MeCN] $^+$ =286。

[0569] 使用指明的起始中间体重复用于中间体48的上述程序以获得表9中所描述的中间体49和50:

[0570] 表9

中间体	起始中间体	NMR δ (400 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产 率%
49 3-(2-氯-5-甲基嘧啶 -4-基)-1H-咪唑-7-胺	11	DMSO-d ₆ 2.50 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.47 (1H, dd), 6.92 (1H, t), 7.76 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.45 (1H, s), 11.71 (1H, d)	259	80
50 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4- 基)-1H-咪唑-7-胺	10	甲醇-d ₄ 6.68 (1H, dd), 7.06 (1H, t), 8.04 (1H, dd), 8.18 (1H, d), 8.39 (1H, d) - 未观察到三个可交换的质子	263	79

[0572] 中间体51:N-[3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-咪唑-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺



[0573]

[0574] 在0℃、氮气下经10分钟将1-丙烷膦酸环酐(7.8g, 12.3mmol)逐滴加入在DMF(100mL)中的3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-咪唑-7-胺(1g, 4.1mmol, 中间体48)、2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酸二盐酸盐(1.3g, 4.9mmol, 中间体43)和吡啶(2mL, 25mmol)中。所得混合物在25℃下搅拌2小时。减压去除溶剂,粗产物通过使用在水中的0-100%甲醇的反相硅胶(C18)色谱纯化,以获得黄色固体形式的N-[3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-咪唑-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺(0.24g, 14%, 中间体51); ¹HNMR δ (甲醇-d₄, 300MHz) 1.08 (3H, t), 1.79-2.02 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.58 (4H, s), 2.84 (4H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 7.25 (2H, m), 7.77 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.37 (1H, dd), 8.44 (1H, d) -两个可交换的质子未观察到; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 413。

[0575] 使用指明的起始中间体重复用于中间体51的上述程序以获得表10中所描述的中间体52-55:

[0576] 表10

中间体	起始中间体	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产 率%
52 <i>N</i> -[3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺	50 和 43	未得到	431	89
53 <i>N</i> -[3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-7-基]-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺	50 和 45	DMSO-d ₆ 2.27 (3H, s), 2.41 (4H, br s), 2.64 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.50 - 3.73 (2H, m), 3.79 (1H, dd), 7.23 (1H, t), 7.59 (1H, dd), 8.29 - 8.44 (2H, m), 8.71 (1H, d), 9.97 (1H, s), 11.85 (1H, s)	447	47
54^{1,2} (<i>R</i>)- <i>N</i> -[3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺	49 和 37	DMSO-d ₆ 1.28 (3H, d), 2.24 (3H, s), 2.51 - 2.71 (11H, m), 3.39 (1H, m), 7.18 (1H, t), 7.50 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.52 (1H, s), 9.76 (1H, s), 11.69 (1H, s)	413	81
中间体	起始中间体	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产 率%
55³ (<i>R</i>)- <i>N</i> -[3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺	50 和 37	DMSO-d ₆ 1.27 (3H, d), 2.27 (3H, s), 2.35 - 2.68 (8H, m), 3.39 (1H, q), 7.24 (1H, t), 7.53 (1H, d), 8.34 - 8.37 (2H, m), 8.72 (1H, d), 9.83 (1H, s), 11.90 (1H, s)	417	79

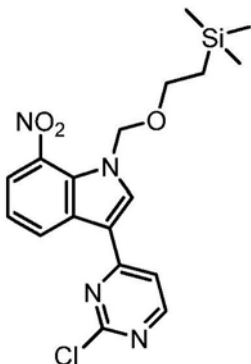
[0579] ¹H NMR分析使用Bruker Avance 400 (400MHz) 光谱仪进行。

[0580] ²指明的氨基酸(1.5当量)和7-氨基-咪唑中间体在室温下在DMF中在HATU(2当量)和二异丙基乙胺(4当量)存在下反应。

[0581] ³指明的氨基酸(1.3当量)和7-氨基-咪唑中间体在室温下在DMF中在HATU(1.5当量)和二异丙基乙胺(5当量)存在下反应。

[0582] 中间体56:3-(2-氯嘧啶-4-基)-7-硝基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1*H*-咪唑

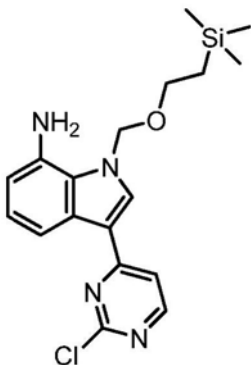
[0583]



[0584] 将3-(2-氯嘧啶-4-基)-7-硝基-1H-吡唑(4.4g, 16mmol, 中间体9)溶解于THF(60mL)并冷却至0℃。随后加入氢化钠(1.2g, 29mmol), 将反应混合物温热至室温。随后缓慢加入(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(4.3mL, 24mmol), 将反应混合物搅拌1.5小时。用碳酸氢钠水溶液猝灭反应混合物, 并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到红色油状的粗产物, 该粗产物经硅胶柱色谱使用0-40%乙酸乙酯-己烷作为洗脱剂纯化, 获得黄色固体形式的3-(2-氯嘧啶-4-基)-7-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(5.7g, 88%, 中间体56); $^1\text{H NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 300MHz) -0.16 (9H, s), 0.67 (2H, t), 3.19 (2H, t), 5.66 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.88-8.01 (2H, m), 8.71 (1H, d), 8.88 (1H, s), 8.91 (1H, s); m/z (ES+), $[M+H]^+ = 405$ 。

[0585] 中间体57: 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-7-胺

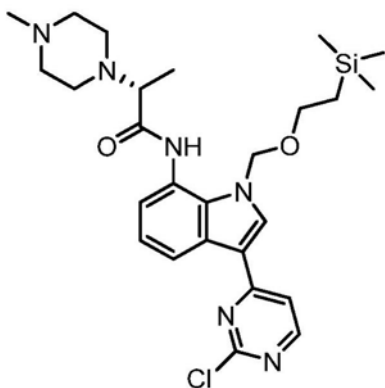
[0586]



[0587] 将3-(2-氯嘧啶-4-基)-7-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(5.7g, 14.1mmol, 中间体56)溶解在甲醇(47mL)、THF(47mL)和水(47mL)中。随后将溶液加热到60℃并加入氯化铵(32.8g, 612mmol), 随后加入铁(34.4g, 617mmol)。然后将溶液在60℃下搅拌2小时。将反应混合物在水和乙醚之间分配。萃取有机层并合并, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得黄色油形式的3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-7-胺(5.2g, 98%, 中间体57); $^1\text{H NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 300MHz) -0.04 (9H, m), 0.92 (2H, t), 3.60 (2H, t), 5.15 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.59-6.62 (1H, m), 7.00 (1H, t), 7.70 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, d); m/z (ES+), $[M+H]^+ = 375$ 。

[0588] 中间体58: (2R)-N-[3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0589]



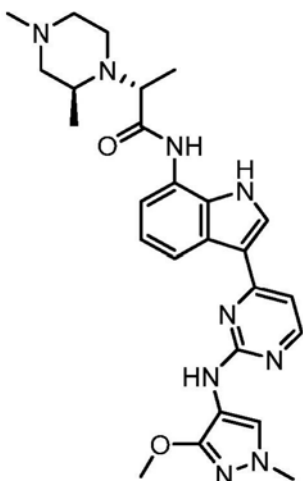
[0590] 将(R)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸二盐酸盐(2.45g,10mmol,中间体37)溶解于DMF(15mL)中并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(1.3g,8mmol)。放出气体,在室温、氮气下将反应混合物搅拌直到反应混合物变均匀。随后加入在DMSO(11mL)中的3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-7-胺(1.5g,4mmol,中间体57),反应混合物搅拌过夜。用10%碳酸钾溶液猝灭反应并用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱使用100%乙酸乙酯然后0-20%甲醇-DCM作为洗脱剂纯化,获得黄色固体形式的(2R)-N-[3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(0.92g,43%,中间体58);¹H NMR δ (氯仿-d, 300MHz)-0.10(9H,s),0.96-1.08(2H,m),1.40(3H,d),2.36(3H,m),2.47-2.92(8H,m),3.27(1H,q),3.51-3.64(2H,m),5.54-5.79(2H,m),7.36(1H,t),7.58(1H,d),7.79(1H,d),7.96(1H,s),8.12(1H,d),8.54(1H,d),9.72(1H,br s);m/z(ES+),[M+H]⁺=529。

[0591] 中间体59:(2R)-N-[3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0592] 将(2R)-N-[3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(0.38g,0.7mmol,中间体58)溶解在DMSO(7mL)中并加入氟化铯(0.32g,2.1mmol)。随后反应混合物在100°C下加热并使其搅拌2小时。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。分离有机层并且用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以获得黄色固体形式的(2R)-N-[3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(0.17g,59%);¹H NMR δ (氯仿-d, 300MHz)1.43(3H,d),2.32-3.02(11H,m),3.39(1H,m),6.84(1H,m),7.22-7.25(1H,m),7.52(1H,d),8.03(1H,d),8.34(1H,d),8.47(1H,d),9.81(1H,br.s),11.58(1H,br s);m/z(ES+),[M+H]⁺=399。

[0593] 实施例1:(2R)-2-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)丙酰胺

[0594]

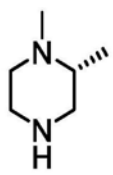
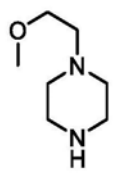
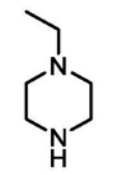
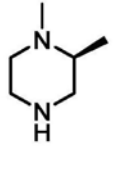
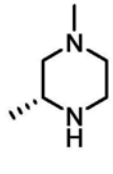
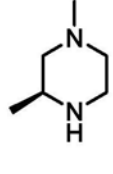


[0595] 在0℃下将(S)-1,3-二甲基哌嗪二盐酸盐(0.16g,0.85mmol)一次性加入在DMF(2mL)中的(2S)-2-溴-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡咯-7-基) 丙酰胺(0.2g,0.43mmol,中间体32)和碳酸钾(0.24g,1.7mmol)中。将所得溶液在25℃下搅拌16小时。粗产物通过制备型HPLC(X Bridge C18,5 μ m,19x150mm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:乙腈;流速:20mL/min;梯度:10min内20%B-70%B;254nm)纯化,获得白色固体形式的(2R)-2-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡咯-7-基) 丙酰胺(49mg,23%,实施例1);¹H NMR δ (甲醇-d₄,400MHz) 1.15(3H,d),1.43(3H,d),2.06(1H,t),2.32(3H,s),2.41(1H,m),2.75-2.92(3H,m),3.01(2H,m),3.79-3.83(4H,m),3.94(3H,s),7.12-7.19(3H,dt),7.73(1H,s),8.09(1H,s),8.19(1H,d),8.27(1H,s);m/z(ES⁺),[M+H]⁺=504;手性HPLC(ChiralPak ADH,5 μ m,0.46x10cm,流动相:1:1己烷(用0.1%TEA改性)和乙醇,1.0mL/min下)表明e.r.为99:1,保留时间=9.24min。

[0596] 使用指明的哌嗪和起始中间体重复用于实施例1的上述程序以得到表11中所描述的化合物:

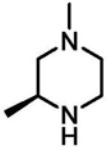
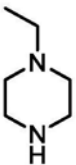
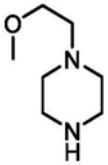
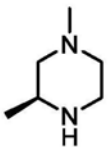
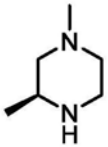
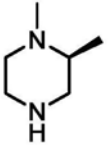
[0597] 表11

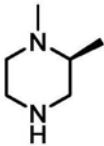
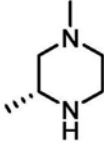
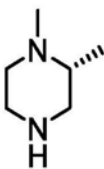
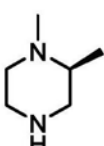
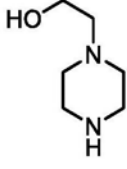
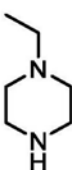
实施例	起始中间体	哌嗪	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] +	产率%
[0598]					

实施例	起始中间体	哌嗪	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] +	产率%
2	33		甲醇-d4 1.14 (3H, d), 1.42 (3H, d), 2.26 - 2.38 (5H, m), 2.52 (2H, m), 2.86 - 3.01 (3H, m), 3.39 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.10 - 7.22 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.14 (2H, dd), 8.42 (1H, s)	522	47
3 ¹	33		甲醇-d4 1.42 (3H, d), 2.61 - 2.84 (10H, m), 3.36 (4H, s), 3.58 (2H, t), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.10 - 7.22 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.14 (2H, dd), 8.42 (1H, s)	552	70
4 ¹	33		甲醇-d4 1.15 (3H, t), 1.43 (3H, d), 2.51 (2H, q), 2.56 - 2.90 (8H, m), 3.34 - 3.45 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.10 - 7.22 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.14 (2H, dd), 8.42 (1H, s)	522	62
5	33		甲醇-d4 1.14 (3H, d), 1.42 (3H, dd), 2.18 (1H, t), 2.36 (4H, s), 2.50 (1H, m), 2.61 - 2.72 (1H, m), 2.86 - 3.00 (3H, m), 3.33 - 3.44 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.10 - 7.22 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.14 (2H, dd), 8.42 (1H, s)	522	60
6	33		甲醇-d4 1.23 (3H, d), 1.30 (3H, d), 2.20 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.42 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.06 (1H, m), 7.07 - 7.20 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.14 (2H, dd), 8.43 (1H, s)	522	22
7a ²	33		甲醇-d4 1.17 (3H, d), 1.45 (3H, d), 2.10 (1H, t), 2.33 (3H, s), 2.41 (1H, s), 2.72 - 2.96 (3H, m), 3.02 (2H, m), 3.73 - 3.87 (4H, m), 3.92 (3H, s), 7.16 (2H, d), 7.69 (1H, s), 8.15 (2H, dd), 8.43 (1H, s)	522	35

[0599]

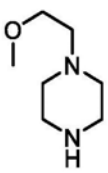
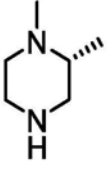
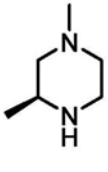
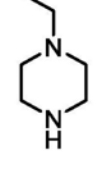
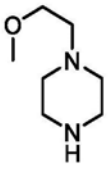
[0600]

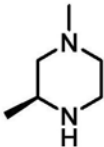
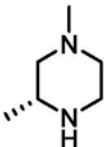
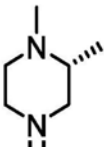
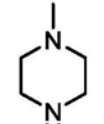
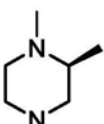
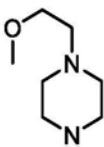
实施例	起始中间体	哌嗪	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] +	产率%
7b ²	33		甲醇-d ₄ 1.23 (3H, d), 1.31 (3H, d), 2.17 (1H, m), 2.34 (4H, m), 2.60 - 2.94 (5H, m), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.07 (1H, d), 7.13 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.15 (2H, dd), 8.44 (1H, s)	522	15
8 ¹	35		甲醇-d ₄ 1.13 (3H, t), 1.32 (3H, t), 1.42 (3H, d), 2.49 (2H, d), 2.55 - 2.94 (8H, m), 3.40 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.23 (2H, q), 7.08 - 7.21 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.13 (2H, dd), 8.41 (1H, d)	536	62
9 ¹	35		甲醇-d ₄ 1.32 (3H, t), 1.41 (3H, d), 2.52 - 2.95 (10H, m), 3.33 - 3.44 (4H, m), 3.56 (2H, t), 3.77 (3H, s), 4.23 (2H, q), 7.04 - 7.26 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.12 (2H, dd), 8.41 (1H, m)	566	57
10a ³	35		甲醇-d ₄ 1.19 (3H, d), 1.34 (3H, t), 1.46 (3H, d), 2.25 (1H, t), 2.44 (3H, s), 2.58 (1H, m), 2.85 - 3.02 (3H, m), 3.03 - 3.13 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 - 3.90 (1H, m), 4.25 (2H, q), 7.09 - 7.20 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.15 (2H, dd), 8.43 (1H, s)	536	51
10b ³	35		甲醇-d ₄ 1.19 - 1.40 (9H, m), 2.17 (1H, t), 2.34 (4H, s), 2.60 - 2.91 (5H, m), 3.79 (3H, s), 4.06 (1H, m), 4.25 (2H, q), 7.06 - 7.22 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.14 (2H, dd), 8.44 (1H, d)	536	12
11a ⁴	35		甲醇-d ₄ 1.13 (3H, d), 1.32 (3H, t), 1.41 (3H, d), 2.16 (1H, t), 2.33 (4H, s), 2.47 (1H, td), 2.65 (1H, td), 2.81 - 2.99 (3H, m), 3.32 - 3.43 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.23 (2H, q), 7.07 - 7.22 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.13 (2H, dd), 8.41 (1H, d)	536	84

实施例	起始中间体	哌嗪	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] +	产率%
11b ⁴	35		甲醇-d ₄ 1.11 (3H, d), 1.32 (3H, t), 1.40 (3H, d), 2.22 - 2.37 (5H, m), 2.42 - 2.59 (2H, m), 2.84 - 3.02 (3H, m), 3.31 - 3.44 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.23 (2H, q), 7.07 - 7.22 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.13 (2H, dd), 8.41 (1H, s)	536	12
12	35		甲醇-d ₄ 1.21 (3H, d), 1.26 - 1.38 (6H, m), 2.16 (1H, t), 2.33 (4H, s), 2.57 - 2.95 (5H, m), 3.77 (3H, s), 4.04 (1H, q), 4.23 (2H, q), 6.91 - 7.22 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.12 (2H, dd), 8.42 (1H, d)	536	33
13	35		甲醇-d ₄ 1.11 (3H, d), 1.32 (3H, t), 1.40 (3H, d), 2.22 - 2.40 (5H, m), 2.42 - 2.59 (2H, m), 2.90 (3H, dd), 3.35 - 3.42 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.23 (2H, q), 7.06 - 7.21 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.13 (2H, dd), 8.42 (1H, br s)	536	88
14 ⁵	34		甲醇-d ₄ 1.13 (3H, d), 1.41 (3H, d), 2.16 (1H, t), 2.36 (6H, d), 2.54 - 2.41 (1H, m), 2.66 (1H, t), 2.91 (3H, q), 3.72 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.21 - 7.04 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.20 (1H, d)	518	19
15	34		DMSO-d ₆ 1.26 (3H, d), 2.33 (3H, s), 2.35 - 2.78 (10H, m), 3.33 - 3.35 (1H, m), 3.42 - 3.65 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.36 (1H, s), 7.00 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.16 (1H, br s), 9.65 (1H, s), 11.28 (1H, s)	534	39
16	34		氯仿-d 1.17 (3H, t), 1.40 (3H, d), 2.35 (3H, s), 2.39 - 3.02 (10H, m), 3.37 (1H, d), 3.70 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.52 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.14 - 8.30 (2H, m), 9.78 (1H, s), 11.17 (1H, s)	518	75

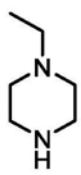
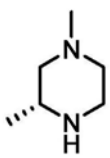
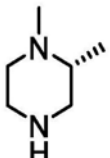
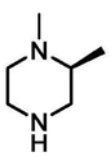
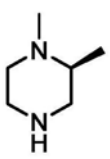
[0601]

[0602]

实施例	起始中间体	哌嗪	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] +	产率%
17	34		甲醇-d4 1.40 (3H, d), 2.35 (3H, s), 2.75 (10H, m), 3.37 (4H, s), 3.57 (2H, t), 3.70 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.81 (1H, s), 8.17 - 8.32 (2H, m), 9.80 (1H, s), 11.17 (1H, s)	548	78
18	34		甲醇-d4 1.25 (3H, s), 1.39 (3H, d), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, d), 2.62 (3H, s), 2.94 (3H, d), 3.45 (1H, s), 3.70 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.82 - 7.19 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.81 (1H, s), 8.13 - 8.37 (2H, m), 9.68 (1H, s), 11.19 (1H, s)	518	22
19	34		甲醇-d4 1.11 (3H, d), 1.39 (3H, d), 1.95 - 2.11 (1H, m), 2.31 (7H, d), 2.61 - 2.89 (3H, m), 2.92 - 3.07 (2H, m), 3.68 (4H, s), 3.88 (3H, s), 6.98 - 7.17 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.09 (2H, s)	518	6
20	36		DMSO-d6 0.98 (3H, t), 1.20 - 1.31 (6H, m), 2.31-2.78 (13H, m), 3.31 (1H, s), 3.65 (3H, s), 4.15 (2H, q), 7.00 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.86 - 7.98 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.22 (1H, s), 9.66 (1H, s), 11.30 (1H, s)	532	44
21	36		DMSO-d6 1.20 - 1.31 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.45 - 2.70 (10 H, m), 3.21 (3H, s), 3.26 - 3.30 (1H, m), 3.41 (2H, t), 3.65 (3H, s), 4.15 (2H, q), 7.00 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.86 - 7.99 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.22 (1H, s), 9.65 (1H, s), 11.29 (1H, s)	562	62

实施例	起始中间体	哌嗪	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] +	产率%
22	36		氯仿-d 1.13 (3H, d), 1.44-1.62 (6H, m), 2.13 - 2.24 (1H, m), 2.25 - 2.63 (6H, m), 2.64 - 2.68 (2H, m), 2.71 - 2.83 (1H, m), 2.84 - 2.98 (3H, m), 3.53 (1H, s), 3.72 (3H, s), 4.32 (2H, q), 6.63 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.17 (1H, t), 7.34 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.25 (2H, t), 11.18 (1H, s)	532	28
23	36		甲醇-d4 1.20 - 1.43 (9H, m), 2.19 (1H, t), 2.38 (7H, d), 2.66 - 2.90 (5H, m), 3.73 (3H, s), 4.02 - 4.14 (1H, m), 4.26 (2H, q), 7.12 (2H, d), 7.73 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.13 - 8.27 (2H, m)	532	12
24	36		甲醇-d4 1.14 (3H, d), 1.29 - 1.47 (6H, m), 2.28 - 2.45 (8H, m), 2.52 (2H, t), 2.86 - 3.04 (3H, m), 3.40 (1H, d), 3.73 (3H, d), 4.26 (2H, q), 7.15 (2H, dt), 7.73 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.13 - 8.27 (2H, m)	532	46
25	33		甲醇-d4 1.42 (3H, d), 2.34 (3H, s), 2.48 - 2.89 (8H, m), 3.40 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.10 - 7.22 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.14 (2H, dd), 8.42 (1H, br s)	508	72
26	32		甲醇-d4 1.14 (3H, d), 1.41 (3H, d), 2.15 - 2.18 (1H, m), 2.36 (4H, m), 2.50 - 2.53 (1H, m), 2.64 - 2.71 (1H, m), 2.88 - 2.94 (3H, m), 3.40 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.12 - 7.17 (3H, m), 7.73 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.29 (1H, br s)	504	56
27 ¹	32		甲醇-d4 1.38 (3H, d), 2.59 - 2.78 (10H, m), 3.33 (3H, s), 3.38 (1H, m), 3.52 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.09 - 7.13 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.25 (1H, br s)	534	45

[0603]

实施例	起始中间体	哌嗪	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] +	产率%
28	32		甲醇-d4 1.08 (3H, t), 1.38 (3H, d), 2.43 - 2.51 (1H, q), 2.61 - 2.77 (8H, m), 3.37 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.08 - 7.13 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.24 (1H, br s)	504	54
29	32		甲醇-d4 1.14 (3H, d), 1.19 (3H, d), 2.08 - 2.15 (1H, m), 2.29 - 2.41(4H, m), 2.60 - 2.83 (5H, m), 3.75 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.02 (1H, m), 7.08 - 7.14 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.24 (1H, d)	504	43
[0604] 30 ⁶	32		甲醇-d4 1.12 (3H, d), 1.40 (3H, d), 2.27 - 2.48 (5H, m), 2.51- 2.57 (2H, m), 2.88 - 2.99 (3H, m), 3.40 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.12 - 7.17 (3H, m), 7.73 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.29 (1H, s) - 未观察到两个可交换的质子	504	42
31a ⁷	36		甲醇-d4 1.15 (3H, d), 1.31 - 1.48 (6H, m), 2.16 - 2.24 (1H, m), 2.38 (6H, d),), 2.52 - 2.56 (1H, m), 2.65-2.69 (1H, m), 2.92 - 2.99 (3H, m), 3.33 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.86 (2H, q), 7.17 (2H, m),), 7.73 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.21 (1H, d) -) - 未观察到两个可交换的质子	532	22
31b ⁷	36		甲醇-d4 1.14 (d, 3H), 1.30-1.50 (m, 6H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.41(s, 3H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.85-3.10 (m, 3H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.05-7.25 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (d, 1H)	532	33

[0605] ¹按照实施例1的程序将合适的哌嗪和2-溴-乙酰胺中间体在DMF中混合。未使用碳酸钾。

[0606] ²所指明的哌嗪和2-溴乙酰胺中间体在实施例1程序所述的条件下反应。基于制备型手性HPLC的手性纯化使用Lux Cellulose-4柱(用在0.2% IPA改性的异己烷中的50% EtOH等度洗脱),获得实施例7a(作为第二洗脱峰分离,保留时间=9.45分钟)和实施例7b

(作为第一洗脱峰分离,保留时间=7.54分钟)。对映异构体的立体化学归属基于反应的主要产物形成来进行,并且通过在酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性验证,如实施例66中所示。

[0607] ³所指明的哌嗪和2-溴乙酰胺中间体在实施例1程序所述的条件下反应。粗产物通过制备型手性HPLC在Lux Cellulose-4柱上用25%EtOH作为洗脱剂等度洗脱来纯化,获得实施例10a(第一洗脱峰,保留时间=5.02分钟)和实施例10b(第二洗脱峰,保留时间=6.68分钟)。对映异构体的立体化学归属基于反应的主要产物形成来进行,并且通过在酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性验证,如实施例66中所示。

[0608] ⁴所指明的哌嗪和2-溴乙酰胺中间体在实施例1程序所述的条件下反应。粗产物通过制备型手性HPLC(ADH柱,用在异己烷(用0.2%IPA改性)中的50%EtOH作为洗脱剂等度洗脱)纯化,得到实施例11a(第一洗脱峰,保留时间=3.61分钟)和实施例11b(第二洗脱峰,保留时间=4.60分钟)。对映异构体的立体化学归属基于反应的主要产物形成来进行,并且通过在酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性验证,如实施例66中所示。

[0609] ⁵合适的哌嗪(2当量)和外消旋的2-溴-乙酰胺中间体(1当量)在氧化银(4当量)存在下在1,4-二氧六环中混合。进行手性HPLC分离(ChiralPak IA柱,用在正己烷(用0.1%二乙胺改性)中的50%EtOH作为洗脱剂等度洗脱),得到实施例14(保留时间=3.99分钟)。

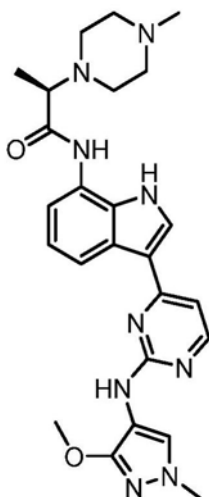
[0610] 对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行,如实施例66中所示。

[0611] ⁶通过手性HPLC分析(ChiralPak IA-3,3 μ m,0.46x5cm,流动相:50%乙醇在己烷(用0.2%IPA改性)中,1.0mL/min下)确定e.r.为94:6,保留时间=2.99min。

[0612] ⁷所指明的哌嗪和外消旋的2-溴-乙酰胺中间体在室温下在氧化银(8.0当量)存在下在1,4-二氧六环中反应2小时。粗产物通过制备型手性HPLC(Chiralpak IB柱,用在EtOH(用0.1%TEA改性)中的50%己烷作为洗脱剂等度洗脱)纯化,得到作为第一洗脱峰分离的实施例31a(分析型手性HPLC:Chiralpak IA,5 μ 硅胶,0.46x25cm柱,己烷(0.1%TEA):EtOH(60:40)1.0mL/min下作为洗脱剂,保留时间=8.18min)和作为第二洗脱峰分离的实施例31b(分析型手性HPLC:Chiralpak IA,5 μ 硅胶,0.46x25cm柱,己烷(0.1%TEA):EtOH(60:40)1.0mL/min下作为洗脱剂,保留时间=9.55min)。对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行,如实施例66中所示。

[0613] 实施例32: (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[0614]



[0615] 将3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吲哚-7-胺(180mg, 0.54mmol, 中间体23)、(R)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸二盐酸盐(158mg, 0.64mmol, 中间体37)和HATU(408mg, 1.1mmol)在THF(5mL)中一起搅拌得到橙色溶液。在25℃下加入二异丙基乙胺(0.38mL, 2.2mmol)。所得悬浮液在25℃下搅拌3小时。反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和Na₂CO₃水溶液(50mL)、水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层干燥、过滤并蒸发,得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC(XSelect CSH Prep C180BD柱, 5μm, 19x150mm)纯化,使用在0.03%氨水溶液中的梯度30-70%乙腈作为洗脱剂。将包含所需化合物的级分蒸发至干,获得白色固体形式的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吲哚-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(125mg, 48%, 实施例32); ¹H NMRδ(DMSO, 400MHz) 1.26(3H, d), 2.16(3H, s), 2.25-2.45(4H, m), 2.51-2.70(4H, m), 3.71(3H, s), 3.80(3H, s), 7.05(1H, t), 7.13(1H, d), 7.38(1H, d), 7.70(1H, s), 8.16-8.31(4H, m), 9.62(1H, s), 11.35(1H, s)-该酰胺的α-质子被残余水峰掩蔽; m/z(ES⁺), [M+H]⁺=490。

[0616] 使用指明的中间体重复用于实施例32的上述程序以获得表12中所描述的实施例33-42:

[0617] 表12

[0618]	实施例	起始中间体	NMR δ (400 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产 率%
--------	-----	-------	-----------------	---------------------------	---------

实施例	起始中间体	NMR δ (400 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产 率%
33	25 和 38	DMSO-d ₆ 与 D ₂ O 1.28 (3H, d), 2.27 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.85 - 3.34 (8H, m), 3.44 (1H, q), 3.63 (3H, s), 3.74 (3H, s), 7.04 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.08 (2H, s), 8.26 (1H, s) - 未观察到两个可交换的质子	504	13
34	25 和 37	DMSO-d ₆ 1.26 (3H, d), 2.16 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.38 (4H, s), 2.57 - 2.62 (4H, m), 3.33 (1H, q), 3.67 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.00 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.96 (2H, t), 8.14 (1H, s), 8.22 (1H, s), 9.65 (1H, s), 11.28 (1H, s)	504	72
35	30 和 37	甲醇-d ₄ 1.34 (3H, t), 1.40 (3H, d), 2.32 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.50 - 2.80 (8H, m), 3.38 (1H, q), 3.69 (3H, s), 4.34 (2H, q), 7.05 - 7.20 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.17 (1H, d)-未观察到三个可交换的质子	518	16
36	26 和 37	DMSO-d ₆ 1.26 (3H, d), 2.27 (3H, s), 2.24 - 2.52 (4H, m), 2.53 - 2.70 (4H, m), 3.30 - 3.36 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.69 (1H, s), 11.42 (1H, s)	524	48
37	27 和 37	DMSO-d ₆ 1.26 (3H, d), 2.17 (3H, s), 2.23 - 2.45 (4H, m), 2.46 - 2.71 (4H, m), 3.30 - 3.32 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.01 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.64 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.45 - 8.56 (2H, m), 9.70 (1H, s), 11.36 (1H, s)	568	49
38	25 和 39	氯仿-d 1.19 (3H, d), 1.35 (3H, d), 2.10 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.38 (6H, m), 2.69 (2H, t), 2.89 (3H, m), 3.72 (3H, s), 3.91 (1H, q), 4.00 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.80 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.06 - 8.36 (2H, m), 9.88 (1H, s), 11.15 (1H, s)	518	19

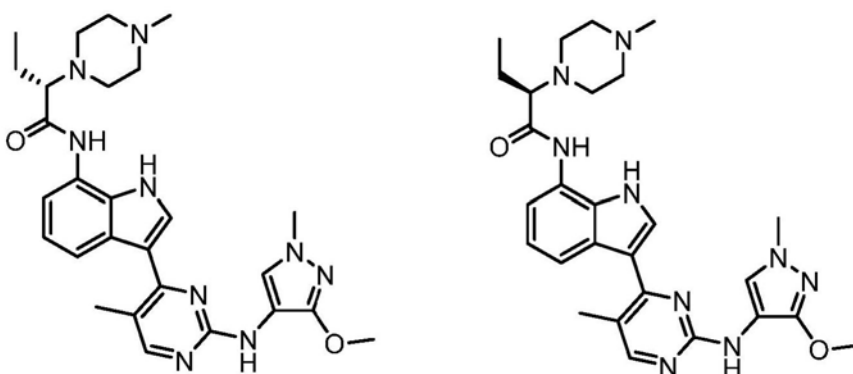
[0619]

[0620]

实施例	起始中间体	NMR δ (400 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
39	29 和 37	甲醇-d4 1.34 (3H, t), 1.43 (3H, d), 2.35 (3H, s), 2.50 - 2.85 (8H, m), 3.41 (1H, q), 3.79 (3H, s), 4.24 (2H, q), 7.10 - 7.22 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.43 (1H, s)-未观察到三个可交换的质子	522	25
40	31 和 37	甲醇-d4 1.33 (3H, t), 1.42 (3H, d), 2.35 (3H, s), 2.63 - 2.71 (4H, m), 2.77 - 2.81 (4H, m), 3.42 (1H, q), 3.76 (3H, s), 4.26 (2H, q), 7.10 - 7.20 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.28 (2H, m), 8.48 (1H, m)-未观察到三个可交换的质子	538	22
41	28 和 37	氯仿-d 1.41 (3H, d), 2.29 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.67 - 2.80 (8H, m), 3.38 (1H, q), 3.80 (3H, s), 6.42 (1H, s), 6.82 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.69 (1H, d), 7.88 (1H, s), 8.21 (2H, m), 9.74 (1H, s), 11.18 (1H, s)	488	36
42	28 和 38	DMSO-d6 1.27 (3H, d), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40 (4H, s), 2.57 - 2.63 (4H, m), 3.72 (3H, s), 7.03 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.97 (1H, d), 8.19 (2H, m), 8.37 (1H, s), 9.68 (1H, s), 11.33 (1H, s)	488	4

[0621] 实施例43和44: (2S)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺和(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺

[0622]



[0623] 实施例 43

实施例 44

[0624] 将氟化铯 (143mg, 0.94mmol) 加入搅拌的N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)乙基)-1H-吡啶-7-

基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺 (203mg, 0.31mmol, 中间体46) 在无水DMSO (3mL) 中的溶液中。将混合物在氮气、80℃下加热4小时, 随后让其冷却至环境温度。反应用乙酸乙酯稀释并随后用水稀释, 分离各相。水相用乙酸乙酯萃取, 随后将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。所得残余物经历硅胶色谱, 使用5-20% 甲醇-DCM作为洗脱剂, 得到浅棕褐色固体 (101mg)。手性分离通过手性HPLC: Chiralpak ID, 4.6x50mm, 3, 50% 己烷50% 1:1 甲醇-乙醇 (用0.1% 二乙胺改性) 进行, 得到 (2S)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丁酰胺 (17mg, 11%, 实施例43); 手性HPLC: >99:1 e.r., 保留时间=2.34min; ¹H NMRδ (二氯甲烷-d₂, 400MHz) 1.09 (3H, t), 1.84-1.93 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.51 (4H, br s), 2.67 (2H, br s), 2.75 (2H, m), 3.03 (1H, t), 3.67 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.49 (1H, s), 6.82 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.72 (1H, d), 7.79 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.24 (1H, d), 9.62 (1H, s), 11.06 (1H, br s); m/z (ES+) [M+H]⁺=518; 随后得到 (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基]-5-甲基嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丁酰胺 (18mg, 11%, 实施例44); 手性HPLC: ~99:5 e.r., 保留时间=2.78min; ¹H NMRδ (二氯甲烷-d₂, 400MHz) 1.09 (3H, t), 1.84-1.93 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.51 (4H, br s), 2.67 (2H, br s), 2.75 (2H, m), 3.03 (1H, t), 3.67 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.49 (1H, s), 6.82 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.72 (1H, d), 7.79 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.24 (1H, d), 9.62 (1H, s), 11.06 (1H, br s); m/z (ES+) [M+H]⁺=518。对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行, 如实施例66中所示。

[0625] 使用指明的起始中间体重复用于实施例43和44的上述程序以获得表13中所描述的实施例45和46:

[0626] 表13

[0627]

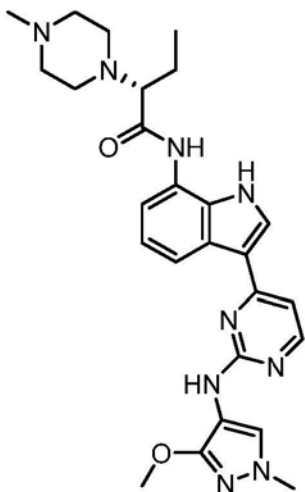
实施例	起始 中间体	NMR δ (400 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
45 ¹	47	甲醇-d ₄ 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.58 (4H, br s), 2.81 (2H, br s), 2.86 - 2.99 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.70 (3H, s), 3.79 - 3.87 (1H, m), 3.88 - 3.96 (4H, m), 7.06 - 7.12 (1H, m), 7.13 - 7.18 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, d)-未观察到三个可交换的质子	534	26
46 ¹	47	甲醇-d ₄ 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.58 (4H, br s), 2.81 (2H, br s), 2.86 - 2.99 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.70 (3H, s), 3.79 - 3.87 (1H, m), 3.88 - 3.96 (4H, m), 7.06 - 7.12 (1H, m), 7.13 - 7.18 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, d)-未观察到三个可交换的质子	534	28

[0628] ¹手性分离通过制备型手性-SFC (Chiralcel OD, 5μm, 4.6x100mm) 进行, 在40℃下

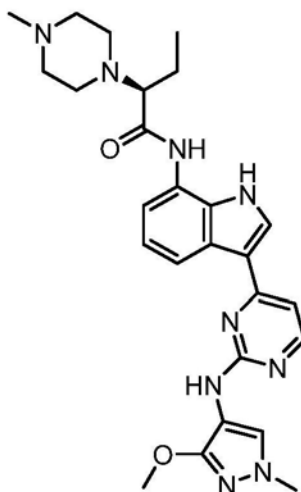
用5mL/min的35%MeOH(用0.1%二甲基乙胺改性)作为洗脱剂,得到实施例46(第一洗脱峰,保留时间=2.54min)和实施例45(第二洗脱峰,保留时间=3.10min)。对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行,如实施例66中所示。

[0629] 实施例47和48: (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺和(2S)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺

[0630]



实施例 47



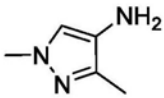
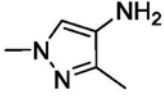
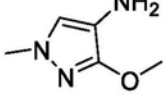
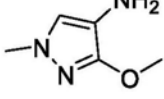
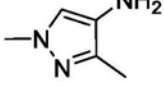
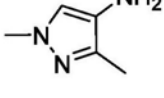
实施例 48

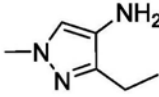
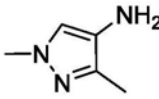
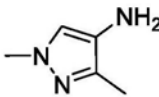
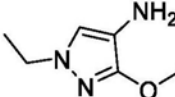
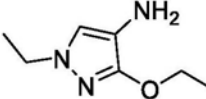
[0631] 将N-[3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺(0.22g, 0.53mmol, 中间体51)、3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-胺二盐酸盐(0.16g, 0.8mmol)和4-甲基苯磺酸一水合物(0.2g, 1.1mmol)溶解于异丙醇(6mL)中并密封在微波管中。将反应在120℃下在微波反应器中加热2小时并冷却至室温。粗产物通过制备型HPLC(XBridgePrep C180BD柱, 5 μ 硅胶, 19x150mm)纯化, 使用水(含有0.2%甲酸)和乙腈的极性渐减的混合物作为洗脱剂。将含有所需化合物的级分蒸发至干, 获得白色固体形式的外消旋的N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺(90mg, 34%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺=504。产物在IC-3柱上通过制备型手性HPLC纯化, 用在异己烷(用0.2%异丙醇改性)中的30%乙醇作为洗脱剂等度洗脱。将含有所需化合物的级分蒸发至干, 首先获得白色固体形式的(2S)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺(32mg, 35%, 实施例48); ¹H NMR δ (甲醇-d₄, 300MHz) 1.08 (3H, t), 1.89 (2H, dt), 2.33 (3H, s), 2.59 (4H, br s), 2.83 (4H, br s), 3.21 (1H, dd), 3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.10-7.27 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.30 (1H, s) -未观察到三个可交换的质子; m/z (ES⁺), [M+H]⁺=504; 手性HPLC: 100% ee, 保留时间=4.48min; 随后获得白色固体形式的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺(32mg, 35%, 实施例47); ¹H NMR δ (甲醇-d₄, 300MHz) 1.08 (3H, t), 1.89 (2H, dt), 2.33 (3H, s), 2.59 (4H, br s), 2.83 (4H, br s), 3.21 (1H, dd), 3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.10-7.27 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.30 (1H, s) -未观察到三个可交换的质子; m/z (ES⁺), [M+H]⁺=504; 手性HPLC: 100% ee, 保留时间=5.69min。对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行, 如实施例66中所示。

[0632] 使用指明的起始中间体和氨基吡唑重复用于实施例47和48的上述程序以获得表14中所描述的实施例49-59:

[0633] 表14

[0634]

实施例	起始中间体	氨基吡唑	NMR δ (400 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
49 ¹	52		甲醇-d4 1.07 (3H, t), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.33 (3H, d), 2.59 (4H, s), 2.83 (4H, d), 3.20 (1H, dd), 3.88 (3H, s), 7.12 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.74 (1H, s), 8.16 (2H, d), 8.37 (1H, s)-未观察到三个可交换的质子	506	38
50 ¹	52		甲醇-d4 1.07 (3H, t), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.33 (3H, d), 2.59 (4H, s), 2.83 (4H, d), 3.20 (1H, dd), 3.88 (3H, s), 7.12 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.74 (1H, s), 8.16 (2H, d), 8.37 (1H, s)-未观察到三个可交换的质子	506	38
51 ^{2,3}	52		DMSO-d6 0.92 (3H, t), 1.65 - 1.82 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.34 (4H, m), 2.65 (4H, m), 3.16 (1H, t), 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.05 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.66 (1H, s), 8.16 (1H, t), 8.23 - 8.35 (3H, m), 9.75 (1H, s), 11.36 (1H, s)	522	48
52 ^{2,3}	52		DMSO-d6 0.92 (3H, t), 1.65 - 1.82 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.34 (4H, m), 2.65 (4H, m), 3.16 (1H, t), 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.05 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.66 (1H, s), 8.16 (1H, t), 8.23 - 8.35 (3H, m), 9.75 (1H, s), 11.36 (1H, s)	522	47
53 ⁴	53		甲醇-d4 2.21 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.61 (4H, m), 2.83 (2H, s), 2.93 (2H, s), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.80 - 3.92 (4H, m), 3.95 (1H, m), 7.08 - 7.21 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.15 (2H, t), 8.38 (1H, s)-未观察到三个可交换的质子	522	26
54 ⁴	53		甲醇-d4 2.21 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.61 (4H, m), 2.83 (2H, s), 2.93 (2H, s), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.80 - 3.92 (4H, m), 3.95 (1H, m), 7.08 - 7.21 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.15 (2H, t), 8.38 (1H, s)-未观察到三个可交换的质子	522	26

实施 例	起始 中间 体	氨基吡唑	NMR δ (400 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产 率%
55 ^{3,5}	54		甲醇-d4 1.31 (3H, t), 1.42 (3H, d), 2.26 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.52 - 2.70 (6H, m), 2.73 - 2.88 (4H, m), 3.40 - 3.42 (1H, m), 3.85 (3H, s), 7.06 - 7.18 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.14-8.19 (2H, m)-未观察到三个可交换的质子	502	19
56 ⁵	55		甲醇-d4 1.43 (3H, d), 2.21 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.51 - 2.91 (8H, m), 3.41 (1H, q), 3.88 (3H, s), 7.07 - 7.21 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.15 (2H, dd), 8.37 (1H, s)-未观察到三个可交换的质子	492	17
[0635] 57 ⁵	59		DMSO-d6 1.27 (3H, d), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 - 2.75 (8H, m), 3.25 - 3.41 (1H, m), 3.77 (3H, s), 7.07 (1H, t), 7.14 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.08 - 8.36 (3H, m), 8.47 (1H, s), 9.63 (1H, s), 11.36 (1H, br s)	474	60
58 ⁵	54		二氯甲烷-d2 1.17 - 1.44 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.57 - 2.90 (8H, m), 3.37 (1H, q), 3.80 - 4.08 (5H, m), 6.65 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, d), 9.62 (1H, s), 11.23 (1H, s)	518	50
59 ⁵	54		氯仿-d 1.36 - 1.50 (9H, m), 2.36 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.55 - 2.90 (8H, m), 3.36 (1H, m), 3.95 (2H, q), 4.32 (2H, q), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, d), 7.13 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.13 - 8.40 (2H, m), 9.78 (1H, s), 11.17 (1H, br s)	532	82

[0636] ¹手性分离通过手性HPLC (Chiralcel OD-H柱, 用在己烷中的10% IPA/己烷等度洗脱) 进行, 得到作为第一洗脱峰分离的实施例50 (分析型手性HPLC: Chiralpak OD-H 5 μ 硅胶, 0.46x10cm柱, 己烷 (用0.2% IPA改性): EtOH (90:10) 1.0mL/min下作为洗脱剂, 保留时间=9.02min) 和作为第二洗脱峰分离的实施例49 (分析型手性HPLC: Chiralpak OD-H 5 μ 硅胶, 0.46x10cm柱, 己烷 (用0.2% IPA改性): EtOH (90:10) 1.0mL/min下作为洗脱剂, 保留时间=11.35min)。对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行, 如实施例66中所示。

[0637] ²手性分离通过制备型手性HPLC (Chiralcel OD-H, 20x250mm柱, 用在己烷 (用0.2% 二乙胺改性) 中的10% 乙醇20mL/min下作为洗脱剂等度洗脱) 进行, 得到实施例52 (第

一洗脱峰,保留时间=15.87min)和实施例51(第二洗脱峰,保留时间=21.29min)。对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行,如实施例66中所示。

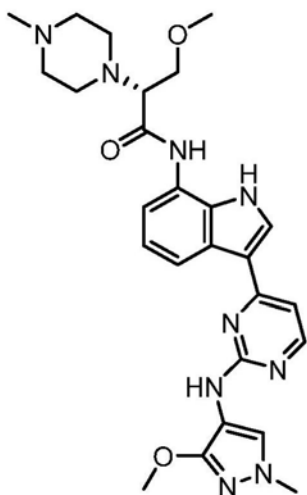
[0638] ³H NMR分析使用Bruker Avance 300(300MHz)光谱仪进行。

[0639] ⁴手性分离通过制备型手性HPLC(Chiralcel IC柱,用在己烷中的40%乙醇作为洗脱剂等度洗脱)进行,得到作为第一洗脱峰分离的实施例54(分析型手性HPLC:Lux Cellulose-4 3 μ 硅胶,0.46x5cm柱,己烷(用0.1%TEA改性):EtOH(60:40)1.0mL/min下作为洗脱剂,保留时间=2.69min)和作为第二洗脱峰分离的实施例53(分析型手性HPLC:Lux Cellulose-4 3 μ 硅胶,0.46x5cm柱,己烷(用0.1%TEA改性):EtOH(60:40)1.0mL/min下作为洗脱剂,保留时间=3.62min)。对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行,如实施例66中所示。

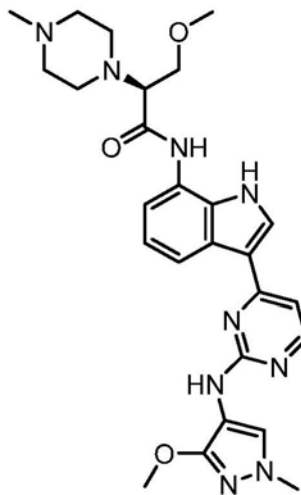
[0640] ⁵使用对映异构纯的起始物质-终产物不经历手性HPLC纯化。

[0641] 实施例60和61:(2R)-3-甲氧基-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺和(2S)-3-甲氧基-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0642]



实施例 60



实施例 61

[0643] 在25 $^{\circ}$ C、氮气下将二异丙基乙胺(1.25mL,7.2mmol)加入在DMF(18mL)中的3-(2-((3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-胺(0.4g,1.2mmol,中间体23)、3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸锂(0.72g,3.6mmol,中间体45)和HATU(1.4g,3.6mmol)中。将得到的混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。粗产物通过制备型HPLC(XBridge Prep C180BD柱,5 μ 硅胶,19mm直径,150mm长度)纯化,使用水(含有0.2%氨)和乙腈的极性渐减的混合物作为洗脱剂。将包含所需化合物的级分蒸发至干,得到白色固体形式的外消旋的3-甲氧基-N-(3-(2-((3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(0.15g,24%);m/z(ES⁺),[M+H]⁺=520。粗产物通过制备型手性HPLC在Lux Cellulose-4柱上纯化,用在异己烷(用0.1%三乙胺改性)中的50%乙醇作为洗脱剂等度洗脱。将包含所需化合物的级分蒸发至干,首先得到白色固体形式的(2S)-3-甲氧基-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-

(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺 (53mg, 35%, 实施例61); $^1\text{H NMR}$ δ (甲醇- d_4 , 300MHz) 2.33 (3H, s), 2.60 (4H, s), 2.78-2.99 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.76-4.00 (8H, m), 7.08-7.22 (3H, m), 7.72 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.30 (1H, s) -未观察到三个可交换的质子; m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=520$; 手性HPLC: 100% ee, $R_t=4.072\text{min}$; 随后得到白色固体形式的 (2R)-3-甲氧基-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-咪唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺 (57mg, 36%, 实施例60); $^1\text{H NMR}$ δ (甲醇- d_4 , 300MHz) 2.30 (3H, s), 2.57 (4H, s), 2.87-2.80 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.47 (1H, t), 3.75-3.98 (8H, m), 7.04-7.18 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.26 (1H, s) -未观察到三个可交换的质子; m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=520$; 手性HPLC: 99.2% ee, $R_t=5.376\text{min}$ 。对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行, 如实施例66中所示。

[0644] 使用指明的起始中间体重复用于实施例60和61的上述程序以获得表15中所描述的化合物:

[0645] 表15

实施例	起始中间体	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
[0646] 62 ¹	30 和 43	DMSO- d_6 0.86 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.38 - 1.88 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.26 (7H, m), 2.45 - 2.74 (4H, m), 3.12 (1H, t), 3.59 (3H, s), 4.09 (2H, q), 6.93 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.18 (1H, br s), 9.58 (1H, s), 11.13 (1H, s)	532	24

实施例	起始中间体	NMR δ (300 MHz)	m/z [M+H] ⁺	产率%
63 ¹	30 和 43	DMSO-d ₆ 0.86 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.45 – 1.76 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.26 (7H, s) 2.54 – 2.73 (4H, m), 3.10 (1H, t), 3.59 (3H, s), 4.09 (2H, q), 6.94 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.18 (1H, br s) 9.55 (1H, s), 11.10 (1H, s)	532	16
[0647] 64 ²	30 和 45	DMSO-d ₆ 1.19 (3H, t), 2.10 (3H, s), 2.33 – 2.38 (7H, m), 2.56 – 2.72 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.64 (1H, t), 3.69 – 3.73 (5H, m), 4.09 (2H, q), 6.94 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.91(1H, d), 8.08 (1H, s), 8.18 (1H, br s), 9.69 (1H, s), 11.08 (1H, br s)	548	32
65 ²	30 和 45	DMSO-d ₆ 1.27 (3H, t), 2.15 (3H, s), 2.34 – 2.38 (7H, m), 2.60 – 2.76 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.69 (1H, t), 3.68 – 3.73 (5H, m), 4.16 (2H, q), 6.96 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, br s), 9.71 (1H, br s), 11.10 (1H, br s)	548	30

[0648] ¹手性分离通过制备型手性SFC (Chiralcel OD, 5 μ m, 21x250mm) 进行, 在40 $^{\circ}$ C下使用20%MeOH(用0.1%二甲基乙胺改性) 75mL/min下等度洗脱, 得到实施例63(第一洗脱峰, 保留时间=7.89分钟) 和实施例62(第二洗脱峰, 保留时间=8.81分钟)。对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行, 如实施例66中所示。

[0649] ²手性分离通过制备型手性SFC (Chiralcel OD, 5 μ m, 21x250mm) 进行, 在40 $^{\circ}$ C下使用25%MeOH(用0.1%二甲基乙胺改性) 75mL/min下等度洗脱, 得到实施例65(第一洗脱峰, 保留时间=4.84分钟) 和实施例64(第二洗脱峰, 保留时间=5.95分钟)。对映异构体的立体化学归属基于酶抑制研究中对抗JAK1的生物活性进行, 如实施例66中所示。

[0650] 实施例66: 酶抑制研究

[0651] 酶抑制研究在50mM HEPES pH 7.3、1mM DTT、0.01% Tween® 20、50 μ g/mL BSA和10mM MgCl₂的缓冲条件下使用重组体JAK1(氨基酸866-1154, Life Technologies, #PV4774, Carlsbad, CA)、JAK2(氨基酸831-1132) 或JAK3(氨基酸781-1124) 进行。JAK酶在昆虫细胞中作为N-末端GST融合表达, 并通过谷胱甘肽亲和性和尺寸排阻色谱法纯化。在以30、3、0.3、0.03、0.003和0 μ M最终测试浓度给予的抑制剂的存在下, 酶在其相应的ATP K_m (JAK1: 55 μ M, JAK2: 15 μ M, JAK3: 3 μ M) 和5mM的生理学ATP浓度的接近高端处进行测定。对于JAK1, 将6nM酶(对于K_m ATP测定) 或4nM酶(对于高ATP测定) 与1.5 μ M肽底物(FITC-C6-KKHTDDGYPMSPGVA-NH₂ (SEQ ID NO:1), Intonation, Boston, MA) 一起温育。对于JAK2, 将0.8nM酶(对于K_m ATP测定) 或0.3nM酶(对于高ATP测定) 与1.5 μ M肽底物5FAM-

GEEPLYWSFPAKKK-NH₂ (SEQ ID NO:2), Intonation, Boston, MA) 一起温育。对于 JAK3, 将 0.2 nM 酶 (对于 K_m ATP 测定) 或 0.1 nM 酶 (对于高 ATP 测定) 与 1.5 μM 肽底物 (5FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂ (SEQ ID NO:2), Intonation, Boston, MA) 一起温育。将磷酸化和未磷酸化的肽分开并通过 Caliper LC3000 系统 (Caliper Life Sciences, MA) 定量以计算抑制百分数。该测定的结果示于表 16 中, 表明式 (I)、(Ia)、(Ib) 和表 1 化合物表现出相对于 JAK2 而言优先抑制 JAK1 (在许多情况下, 证明抑制 JAK1 相对于抑制 JAK2 超过 100 倍的选择性)。

[0652] 实施例 67: 细胞 pSTAT3 测定

[0653] 将 NCI-H1975 细胞在 30 μL 介质 (RPMI, 10% FBS, 补充有 L-谷氨酰胺) 中以 5,000 个细胞/孔接种于 Costar#3701 96 或 384 孔组织培养处理板, 并在 5% CO₂、37°C 下温育过夜。按照制造商的说明使用 Cell Signaling Technology#7146B Pathscan 97 phospho STAT3 抗体对试剂盒对 phospho STAT3 信号进行定量。

[0654] 将化合物给予细胞并在 5% CO₂、37°C 下温育 2 小时, 然后抽取培养基和化合物, 细胞用 35 μL 冷 1x Cell Signaling Lysis 缓冲液溶解并在 4°C 下冷藏 1-2 小时。在 4°C 下将溶解产物在 STAT3 捕获板上温育过夜, 用 Tris 缓冲的盐水 (含有 0.05% Tween® 20 (TBST)) 洗涤 3 次, 随后施用 98 phospho STAT 检测抗体 2 小时。随后用 TBST 洗涤 3 次, 施用 HRP-第二抗体 2 小时。在另外洗涤之后, 使用 TMB 和 Stop 溶液检测信号并使用 Tecan Infinite M100 在 450 nm 处读数。通过使用 Microsoft Excel 的 4.2.2 版 Xlfit4 将磷光体信号的抑制百分比相对于未处理样品 (最大信号) 和阳性对照物处理的样品 (最大抑制/最小信号) 绘图, 来计算 IC₅₀ 值 (导致 50% 抑制的浓度)。该测定的结果示于表 16, 证明了在 NCI-H1975 细胞中 STAT3 磷酸化的细胞抑制与 JAK1 酶抑制之间的良好关联性。

[0655] 表 16

[0656]

实施例	JAK1 (IC ₅₀ , μM)	JAK2 (IC ₅₀ , μM)	JAK3 (IC ₅₀ , μM)	NCI-H1975 pSTAT3 (IC ₅₀ , μM)
1	0.847	>30	>30	0.643
2	0.085	12.8	>30	0.227
3	0.191	26.8	>30	0.302
4	0.043	6.57	>30	0.0986
5	0.024	10.4	>30	0.0872
6	0.030	9.62	>30	0.111
7a	0.359	>30	>30	0.509
7b	3.60	>30	>30	>3
8	0.110	23.6	>30	0.191
9	0.426	>30	>30	0.594
10a	0.846	>30	>30	0.531
10b	7.60	>30	>30	>3
11a	0.040	>30	>30	0.209
11b	1.85	>30	>30	2.28
12	0.068	22.6	>30	0.246
13	0.166	>30	>30	0.222
14	0.009	6.39	>30	0.0703
15	0.007	2.53	>30	0.131
16	0.019	6.24	>30	0.105
17	0.107	18.1	>30	0.229
18	0.057	17.3	>30	0.175
19	0.296	>30	>30	0.470
20	0.051	17.2	>30	0.184
21	0.184	>30	>30	0.703
22	0.490	>30	>30	0.550
23	0.029	25.7	>30	0.410
24	0.113	>30	>30	0.370
25	0.019	6.62	>30	0.115
26	0.069	16.7	>30	0.256
27	0.575	>30	>30	0.609
28	0.106	11.8	>30	0.100
29	0.097	20.4	>30	0.227
30	0.304	>30	>30	0.359
31a	0.015	19.8	>30	0.153
31b	0.454	>30	>30	0.330

	32	0.073	>14.7	>30	0.161
	33	0.272	>30	>30	0.308
	34	0.010	5.37	>30	0.128
	35	0.020	17.0	>30	0.153
	36	0.007	1.76	19.1	0.0579
	37	0.008	1.58	15.4	0.0942
	38	0.013	6.48	>30	0.108
	39	0.055	25.5	>30	0.191
	40	0.024	8.93	>30	0.160
	41	<0.005	2.58	>30	0.0923
	42	0.106	21.1	>30	0.172
	43	0.079	21.1	>30	0.176
	44	<0.004	1.95	>30	0.0577
	45	<0.003	0.790	>30	0.0603
	46	0.986	>30	>30	1.28
	47	0.013	6.95	>30	0.136
[0657]	48	1.21	>30	>30	0.863
	49	<0.004	1.77	>30	0.0751
	50	0.265	24.1	>30	0.999
	51	<0.003	3.19	>30	0.111
	52	0.296	>30	>30	0.548
	53	<0.003	0.322	>30	0.0566
	54	1.67	>30	>30	>3
	55	0.027	4.22	>30	0.116
	56	0.028	5.15	>30	0.126
	57	0.069	9.26	>30	0.155
	58	0.017	8.85	>30	0.106
	59	0.069	>30	>30	0.245
	60	0.004	1.53	>30	0.0973
	61	2.90	>30	>30	1.27
	62	<0.006	5.01	>30	0.104
	63	0.192	>30	>30	0.433
	64	<0.005	2.04	>30	0.112
	65	2.53	>30	>30	1.03

[0658] 实施例68: (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的固体形式

[0659] 方法

[0660] X射线粉末衍射 (XRPD) 分析

[0661] XRPD分析使用Bruker D4 (或D8) 衍射仪进行, 该衍射仪可商购自Bruker AXS IncTM (Madison, Wisconsin)。通过将用于分析的物质的样品 (约20mg) 安装在单硅晶片座 (例如 Bruker 硅零背景X射线衍射样品固定器) 上并借助于显微镜载片将样品铺展成薄层来获得 XRPD 光谱。样品以每分钟30转旋转 (以改善计数统计学), 并用由在40kV和40mA下操作的长

细聚焦铜管产生的波长为1.5406埃(即,约1.54埃)的X射线照射。以 θ - θ 模式在5度(或2度)至40度 2θ 的范围内,将样品每0.02度 2θ 增量(连续扫描模式)暴露1秒。D4的运行时间为约17分钟,D8的运行时间为约15分钟。

[0662] XRPD 2θ 值可能在合理范围内变化,例如在 $\pm 0.2^\circ$ 范围内,并且当测定基本相同的晶型时,由于多种原因(包括例如优先取向),XRPD强度可能发生变化。XRPD的原理描述在出版物例如Giacovazzo,C.等人(1995),《结晶学基础》(Fundamentals of Crystallography),Oxford University Press;Jenkins,R.和Snyder,R.L.(1996),《X射线粉末衍射仪介绍》(Introduction to X-Ray Powder Diffractometry),John Wiley&Sons,New York;和Klug,H.P.&Alexander,L.E.(1974),《X射线衍射规程》(X-ray Diffraction Procedures),John Wiley and Sons,New York中。

[0663] DSC分析

[0664] DSC分析使用可得自TA INSTRUMENTS®(New Castle,Delaware)的Q SERIES™ Q1000 DSC量热计在根据标准方法制备的样品上进行。将样品(约2mg)称量到铝样品盘中并转移到DSC。仪器用50mL/min的氮气吹扫并在22°C和300°C之间收集数据,使用10°C/分钟的动态加热速率。使用标准软件例如来自TA INSTRUMENTS®的Universal v.4.5A分析热数据。

[0665] 热重分析(TGA)

[0666] TGA使用可得自TA Instruments INSTRUMENTS®(New Castle,Delaware)的Q SERIES™ Q5000热重分析仪在按照标准方法制备的样品上进行。将样品(约5mg)放入铝样品盘中并转移到TGA炉。仪器用50mL/min的氮气吹扫并在25°C和300°C之间收集数据,使用10°C/分钟的动态加热速率。使用标准软件例如来自TA INSTRUMENTS®的Universal v.4.5A分析热数据。

[0667] 实施例68A:形式A(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0668] 方法1:在4mL小瓶中将50mg灰白色非晶形的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺溶解于0.4ml TBME中。在30分钟之后固体从溶液沉淀出来。在环境条件下将浆料搅拌过夜。通过XRPD分析鉴定得到的白色固体物质为形式A。

[0669] 方法2:将500mg非晶形的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺和约50mg得自方法1的晶种在20mL小瓶中混合。往该混合物中加入5mL TBME以形成浆料。将该浆料在环境条件下搅拌过夜,形成均匀的浆料。将浆料过滤,得到的固体用TBME洗涤并在空气中干燥。得到498mg白色结晶固体并通过XRPD分析鉴定为形式A。

[0670] 形式A(方法2)通过XRPD分析,结果如下制成表格(表17)并示于图1。

[0671] 表17

[0672]

角度(20±0.2°)	强度(%)
21.6	100.0
6.4	74.9
16.4	56.5
8.7	54.2
20.4	45.8
7.9	42.8
22.2	36.2
18.8	34.6
16.8	29.6
9.3	29.2
20.1	26.3
16.1	24.5
19.8	23.2
26.5	22.1
13.8	20.9

	19.2	20.8
	13.2	19.5
	12.0	17.2
	23.8	16.9
	21.1	15.4
	25.4	14.3
	28.5	14.3
	12.9	13.7
	8.3	12.7
	10.9	11.7
	25.9	11.7
	24.4	11.5
	22.7	11.4
[0673]	32.0	10.9
	15.7	10.7
	14.8	10.1
	25.0	9.2
	27.0	8.7
	9.9	8.2
	11.6	8.2
	29.2	7.7
	29.9	7.6
	17.4	7.4
	17.8	7.4
	27.8	7.2
	30.2	6.8
	32.6	6.2
	31.1	5.5

[0674] 通过热技术分析形式A(方法2)。DSC分析表明形式A具有去溶剂化的吸热事件,开始于110℃,峰值在113℃。TGA表明在从约25℃加热至约150℃时形式A表现出约7.8%的质量损失。形式A的代表性DSC/TGA热分析图显示于图2中。

[0675] 实施例68B:形式B(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0676] 将约100mg浅黄色非晶形的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺悬浮在具有形式B晶种的0.5mL甲苯中。在室温下将浆料搅拌过夜。将浆料蒸发并在环境条件下干燥。得到白色结晶固体并通过XRPD鉴定为形式B。

[0677] 形式B通过XRPD分析,结果如下制成表格(表18)并示于图3。

[0678] 表18

[0679]	角度($2\theta \pm 0.2^\circ$)	强度(%)
--------	-------------------------------	-------

21.6	100.0
6.3	93.7
8.8	72.2
19.0	53.5
8.0	53.1
16.3	47.3
9.5	43.4
22.4	41.2
20.4	34.8
19.7	30.2
13.9	27.1
26.4	26.7
28.6	25.2
16.7	24.7
15.9	19.5
10.8	19.0
11.9	18.5
13.4	18.4
23.9	17.6
31.8	15.8
24.4	14.7
25.5	14.6
25.1	14.3
28.1	13.5
32.7	12.9
14.6	12.6
29.8	11.9
37.5	11.7
29.3	10.6
15.0	10.4

[0680] 形式B的单晶从甲苯溶液的缓慢蒸发得到。单晶结构分析证实形式B为半甲苯溶剂合物形式。结晶学数据：空间群三斜P1，晶胞尺寸：

$$a = 14.1919(8) \text{ \AA}, b = 14.2964(8) \text{ \AA}, c = 14.7632(8) \text{ \AA}, \alpha = 82.283(1)^\circ, \beta = 77.596(1)^\circ, \gamma = 85.567(1)^\circ, V = 2895.3(3) \text{ \AA}^3。$$

[0681] 通过热技术分析形式B。DSC分析表明形式B具有去溶剂化的吸热事件，开始于112℃，峰值为117℃。TGA表明在从约25℃加热至约200℃时形式B表现出约10.0%的质量损失。形式B的代表性DSC/TGA热分析图显示于图4中。

[0682] 实施例68C：形式C(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-

4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0683] 将约100mg非晶形的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺溶解于1mL乙酸异丙酯中,产生澄清的溶液。将溶液置于冷冻器中过夜,沉淀出固体。将浆料在室温下搅拌4小时以获得在浆料中的白色固体。将浆料蒸发并在环境条件下干燥。得到白色结晶固体并通过XRPD鉴定为形式C。

[0684] 形式C通过XRPD分析,结果如下制成表格(表19)并示于图5。

[0685] 表19

角度(20±0.2°)	强度(%)
8.7	100.0
21.5	68.0
6.3	58.6
16.3	53.8
22.2	31.5
18.9	30.3
7.9	28.3
20.4	26.3
13.8	22.0
19.7	21.5
26.4	19.3
9.3	18.1
16.6	12.6
23.6	12.1
19.9	11.8
11.9	11.3
13.2	11.1

[0686]

[0687]	28.4	11.1
	25.3	10.7
	16.0	9.3
	18.4	8.9
	31.8	8.1
	26.0	8.0
	24.2	7.9
	10.7	6.8
	17.5	6.8
	20.9	6.6
	12.8	6.3
	29.8	6.0
	15.7	5.8
	26.9	5.8
	14.7	5.5

[0688] 通过热技术分析形式C。DSC分析表明形式C具有去溶剂化的吸热事件,开始于112℃,峰值为114℃。TGA表明在从约25℃加热至约175℃时形式C表现出约9.2%的质量损失。形式C的代表性DSC/TGA热分析图显示于图6中。

[0689] 实施例68D:形式D(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[0690] 方法1:将约100mg浅黄色非晶形的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺溶解于1ml EtOAC,获得澄清溶液。将溶液置于冷冻器中过夜,沉淀出固体。将浆料在室温下搅拌4小时,获得在浆料中的白色固体。将浆料蒸发并在环境条件下干燥。得到灰白色结晶固体并通过XRPD分析鉴定为形式D。

[0691] 方法2:将5.01g浅棕色非晶形的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺溶解于10mL的EtOAC,获得浅棕色溶液和棕色凝胶。加入来自方法1的0.10g(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺-形式D晶种,溶液在5分钟内变成湿饼状物。加入10mL EtOAc以形成浆料。将浆料在环境条件下搅拌过夜。棕色凝胶消失,获得灰白色固体与棕色溶液的浆料。将浆料过滤,并且固体用EtOAc洗涤两次。将灰白色固体在环境条件下干燥。得到4.78g灰白色的结晶固体,通过XRPD分析鉴定为形式D。

[0692] 形式D(方法2)通过XRPD分析,结果如下制成表格(表20)并示于图7。

[0693] 表20

[0694]

角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)	强度 (%)
21.8	100.0
6.4	74.8
16.6	59.2

8.9	50.1
22.5	48.3
8.1	43.0
19.1	40.4
19.9	40.0
20.6	36.8
26.6	30.2
9.5	26.6
16.0	24.8
14.0	20.9
24.1	19.8
28.9	19.2
18.6	19.0
13.4	18.8
25.8	17.1
25.4	15.4
26.3	14.8
32.1	13.5
10.9	12.6
12.1	12.2
14.8	12.2
28.4	11.9
30.0	11.4
33.0	11.4
38.9	10.2
36.5	10.1
15.2	9.3

[0695] 形式D的单晶从EtOAc溶液的缓慢蒸发得到。单晶结构分析证实形式D为半EtOAc溶剂合物形式。结晶学数据：空间群三斜P1，晶胞尺寸：

$$a = 14.051(2) \text{ \AA}, b = 14.289(2) \text{ \AA}, c = 14.756(2) \text{ \AA}, \alpha = 81.174(5)^\circ, \beta = 77.476(5)^\circ, \gamma = 85.331(6)^\circ, V = 2854.5(8) \text{ \AA}^3.$$

[0696] 通过热技术分析形式D。DSC分析表明形式D具有去溶剂化的吸热事件，开始于116℃，峰值为119℃。TGA表明在从约25℃加热至约200℃时形式D表现约8.0%的质量损失。形式D的代表性DSC/TGA热分析图显示于图8中。

[0697] 实施例68E：形式A (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐

[0698] 将25.1mg (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺 (0.05mmol) 溶解在1mL MeOH中，加入2.0mL

(0.10mmol) 0.05M糖精MeOH溶液, 获得浅黄色溶液。往该溶液中加入1mL ACN, 得到的溶液在环境条件下蒸发。获得部分黄色的结晶物质。将约10mg所得物质溶解在2mL ACN中并且缓慢地蒸发所得黄色溶液以得到黄色针状结晶, 通过XRPD分析鉴定为形式A (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基}-1H-吡唑-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐。

[0699] 该糖精盐的形式A通过XRPD分析, 结果如下制成表格(表21) 并示于图9。

[0700] 表21

角度(2θ±0.2°)	强度(%)
14.4	100.0
10.7	52.0
7.1	48.1
21.4	44.3
10.1	42.1
8.5	38.9
8.2	36.5
17.3	36.5
16.3	27.3
9.4	26.0
11.6	25.2
17.8	23.0
20.8	22.5
20.1	18.2
18.5	16.8
18.8	16.7
25.4	16.3
24.9	15.9
21.8	15.6
27.4	15.2
27.8	15.2
26.7	13.9
24.4	13.6
23.4	13.4
15.4	13.3
28.9	13.1
30.4	12.2
35.3	11.9
31.1	11.2
12.5	11.1
19.4	10.5

[0703] 通过热技术分析该糖精盐的形式A。DSC分析表明形式A具有熔点的吸热事件, 开始

于163℃,峰值为169℃。TGA表明在从约25℃加热至约150℃时形式A表现出约3.1%的质量损失。形式D的代表性DSC/TGA热分析图显示于图10中。

[0704] 实施例68F:形式B (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐

[0705] 将246mg浅黄色的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(0.5mmol)和184mg(1.0mmol)糖精溶解在3mL乙腈和1mL MeOH中,得到澄清的黄色溶液。将溶液蒸发以具有约1.0mL溶剂并沉淀出黄色结晶物质。将悬浮液搅拌30分钟并过滤。将固体在环境条件下干燥。得到黄色结晶物质并通过XRPD鉴定为形式B (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐。

[0706] 该糖精盐的形式B通过XRPD分析,结果如下制成表格(表22)并示于图11。

[0707] 表22

[0708]

角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)	强度 (%)
6.6	100.0
13.4	99.8
25.3	85.8
18.1	82.7
8.0	76.8
17.2	71.0
9.1	65.3
21.8	64.2
9.9	64.0
26.0	58.9
16.4	58.7
26.4	57.9
21.3	57.3
20.2	54.5
27.9	48.6
14.7	48.1
16.2	47.6
24.1	46.8
20.4	45.0
23.0	45.0
24.7	43.3
18.7	42.4
11.0	39.9
15.2	39.2
15.7	35.1
29.7	34.4

[0709] 通过热技术分析该糖精盐的形式B。DSC分析表明形式B具有峰值为53℃的去溶剂化的宽吸热事件,随后是两个吸热事件,一个开始于153℃且峰值为162℃,另一个开始于176℃且峰值为182℃。TGA表明在从约25℃加热至约100℃时形式B表现出约2.7%的质量损失。形式B的代表性DSC/TGA热分析图显示于图12中。

[0710] 实施例68G:形式C (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐

[0711] 将约200mg形式B (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐在丙酮中浆化3天,在环境条件下蒸发得到的浆料。得到黄色晶体物质,通过XRPD鉴定为形式C (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐。

[0712] 该糖精盐的形式C通过XRPD分析,结果如下制成表格(表23)并示于图13。

[0713] 表23

[0714]

角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)	强度 (%)
5.5	100.0
17.0	82.5
26.3	82.0
8.2	80.3
14.9	76.9
24.9	73.4
16.0	72.9
14.4	70.6
18.1	57.6
12.4	55.8
9.4	53.0
20.7	52.4
28.0	46.8
19.2	46.6
19.8	45.3
21.5	43.0
23.8	40.2
15.4	36.7
13.4	33.1
22.8	32.6
29.8	28.0

[0715] 实施例68H:形式D (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐

[0716] 将约15mg形式B或形式C的 (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐在0.5mL水中浆化。所

得浆料在样品架中干燥并通过XRPD分析测定,鉴定为形式D (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐。

[0717] 该糖精盐的形式D通过XRPD分析,结果如下制成表格(表24)并示于图14。

[0718] 表24

[0719]

角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)	强度 (%)
19.2	100.0
5.4	96.7
20.1	95.7
6.8	93.7
15.4	83.0
7.7	74.1
20.8	72.1
13.8	66.8
17.3	61.4
13.4	58.5
23.1	58.3
10.4	43.4
9.3	42.5
14.3	33.4
16.9	30.9
11.5	27.2
27.2	22.8
26.2	21.1

[0720] 实施例68I:形式E (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐

[0721] 将约15mg形式C (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐在0.5mL EtOH中浆化。得到的浆料在环境条件下蒸发。得到黄色粉末,通过XRPD分析鉴定为形式E (2R) -N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -1H-吡啶-7-基) -2-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺糖精盐。

[0722] 该糖精盐的形式E通过XRPD分析,结果如下制成表格(表25)并示于图15。

[0723] 表25

[0724]

角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)	强度 (%)
15.4	100.0
19.3	96.9
5.5	86.4
14.7	78.5
23.2	76.8

6.7	73.3
20.1	71.0
7.8	66.8
26.3	58.4
17.7	53.3
25.2	53.0
18.2	52.5
24.6	52.0
24.0	50.3
13.5	50.1
27.3	49.4
9.3	45.7
17.1	44.5
21.4	42.1
16.4	37.2
29.2	33.9
11.8	33.5

[0725] 实施例68J: (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐酸化物盐

[0726] 将249mg (0.50mmol) (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺溶解在4mL MeOH中以得到浅棕色溶液。加入0.5ml 1N HCl水溶液(0.50mmol),溶液的颜色变黄。往该黄色溶液中加入0.5mmol糖精,糖精逐渐地溶解在溶液中,产生黄色溶液。将溶液在环境条件下蒸发至干。得到的固体在4mL丙酮中浆化过夜,随后过滤并用丙酮洗涤。黄色固体在空气中干燥,通过XRPD分析鉴定为(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺糖精盐酸化物盐。

[0727] 该糖精盐酸化物盐通过XRPD分析,结果如下制成表格(表26)并示于图16。

[0728] 表26

	角度(20±0.2°)	强度(%)
	13.7	100.0
	20.2	84.0
	26.0	82.7
	17.3	80.8
	8.4	59.9
	25.4	57.4
	20.6	54.8
	27.6	53.9
	10.6	52.1
	26.6	49.4
	18.4	48.5
	20.9	47.1
	24.3	44.8
[0729]	15.0	43.9
	15.7	42.3
	12.9	39.7
	25.1	39.3
	18.8	39.2
	12.5	37.7
	22.6	36.2
	16.1	33.1
	29.4	33.1
	23.3	32.9
	27.2	32.9
	28.9	32.3
	21.7	31.0
	21.2	27.1
	32.0	26.3
	22.2	22.9
	32.8	21.5
[0730]	33.6	21.1
	29.9	19.7
	30.5	19.6
	31.2	18.8

[0731] 实施例68K: (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺萘二磺酸盐

[0732] 将35.8mg灰白色非晶形的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺溶解在0.8mL EtOH:水混合物(70:30)中,并将29.02mg萘二磺酸四水合物溶解在0.5mL相同的溶剂中。将该抗衡离子溶液逐滴加入(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡

噪-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的溶液中,得到黄色沉淀物。在环境条件下将浆料搅拌过夜。过滤浆料以得到晶体物质。

[0733] 该苯二磺酸盐通过XRPD分析,结果如下制成表格(表27)并示于图17。

[0734] 表27

角度(2 θ ±0.2°)	强度(%)
5.2	100.0
10.4	78.5
7.8	74.0
18.3	68.1
17.3	64.1
15.0	59.3
22.1	58.7
25.6	58.7
20.9	58.2
15.6	57.4
20.3	56.3
16.9	52.9
16.1	51.1
26.5	46.9
24.2	46.6
21.2	46.6

[0735]

24.0	44.2
27.5	42.7
23.2	42.5
19.9	41.6
14.2	39.0
7.2	38.4
12.1	32.2
13.5	32.2
11.3	31.0
30.6	24.3
31.2	23.8

[0736]

[0737] 实施例68L: (2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺苯均三酸盐

[0738] 将30mg灰白色非晶形的(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺溶解于0.5mL EtOH:水混合物(70:30)中,然后将14.16mg苯均三酸溶解在0.6mL相同的溶剂中。将该抗衡离子溶液逐滴加入(2R)-N-(3-{2-[(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺溶液中。得到的溶液经历缓慢蒸发并通过离心分离。

[0739] 该苯均三酸盐通过XRPD分析,结果如下制成表格(表28)并示于图18。

[0740] 表28

[0741]

角度(20±0.2°)	强度(%)
4.2	100.0
12.4	66.3
7.8	63.0
25.1	27.8
24.9	27.3
2.1	20.6
27.5	19.1
12.1	16.3
15.7	16.2
10.6	14.4
26.1	13.8

	16.5	13.2
	15.9	12.8
	8.3	12.6
	19.8	11.8
	20.7	11.8
	25.7	11.4
	29.1	11.0
	8.7	10.7
	22.1	10.4
	17.5	10.0
	23.0	9.9
	19.2	9.0
	13.9	9.0
	23.5	8.9
	23.8	8.9
	28.1	8.2
[0742]	26.9	8.1
	21.2	7.6
	14.3	7.4
	18.2	7.4
	22.7	7.4
	15.2	7.3
	17.0	6.9
	37.7	6.5
	18.6	6.3
	33.2	6.1
	34.3	6.1
	39.3	5.6
	39.3	5.4
	30.6	5.3
	11.3	5.0
	31.2	4.9

[0743] 实施例69:实施例32与奥斯替尼联合-在H1975异种移植模型中的体内效力和药效动力学

[0744] 概述:NCI-H1975肿瘤异种移植物在雌性裸小鼠皮下生长。小鼠通过口服给予溶媒、实施例32、EGFR抑制剂奥斯替尼(AZD9291, TAGRISSO™) (一种T790M突变EGFR的不可逆抑制剂) 或实施例32与奥斯替尼的联合来处理。在处理开始时(移植后10天)的平均肿瘤大小为189mm³。肿瘤体积每周测定两次。另外的小鼠用相同剂量的实施例32和奥斯替尼处理,在处理一天后收获肿瘤和血浆,用于分析肿瘤中的pSTAT3 (Y705) 水平和血浆中的药物水平。

[0745] 与单独用奥斯替尼处理相比,实施例32与奥斯替尼的联合导致增强的抗肿瘤活性。在单独用实施例32处理之后,未观察到显著的抗肿瘤活性。与通过实施例32敲低pSTAT3

相关的该联合的增强的抗肿瘤活性,与JAK/STAT信号传导在逃避pEGFR抑制中的作用一致。

[0746] 奥斯替尼,一种T790M突变EGFR的不可逆抑制剂,克服了在肺癌中T790M介导的对EGFR抑制剂诸如吉非替尼和厄洛替尼的耐药性。进行该研究,以在带有皮下NCI-H1975肿瘤异种移植物的老鼠中评价实施例32增强对奥斯替尼的抗肿瘤响应的能力。在NCI-H1975肿瘤中的EGFR基因在L858R处突变,而且还包含T790M耐药性突变。

[0747] 材料和方法:以 3×10^6 细胞/小鼠将NCI-H1975细胞(在EGFR基因中具有L858R和T790M突变的人NSCLC细胞系)肿瘤细胞皮下植入雌性NCr裸小鼠(Taconic Laboratories)中。在细胞移植之后十天,将小鼠随机分成10组(6-8只小鼠/组,平均肿瘤体积 189mm^3 ,范围 $152-250 \text{mm}^3$),并口服给予溶媒(20% captisol)、作为单剂的实施例32(12.5mg/kg、25mg/kg、50mg/kg)、作为单剂的奥斯替尼(2.5mg/kg)或实施例32与奥斯替尼的联合(奥斯替尼2.5mg/kg,实施例32 12.5mg/kg、25mg/kg和50mg/kg)中任一历时18天。一些未随机分到这些组中的肿瘤植入的小鼠用这些化合物处理一天以进行药代动力学和药效动力学分析(收集肿瘤和血浆用于分析血浆中的药物水平以及肿瘤溶解产物中pSTAT3(Y705)的水平,样品在上午给药之后2、8和24小时收集)。肿瘤长度和宽度由卡尺测量,并使用公式:体积=(长度 \times 宽度 2) $\times \pi/6$ 计算肿瘤体积。实施例32在水中配制,用甲磺酸调节至pH 2。奥斯替尼在0.5%HPMC水溶液中配制。所有制剂通过口服管饲以体积为5ml/kg给予。奥斯替尼一天一次(QD)给药(上午),实施例32一天两次(BID)给药(上午和下午,隔开8小时)。在联合给予奥斯替尼与实施例32的组中,奥斯替尼的上午给药发生在实施例32给药之前3小时,以使暴露相互作用最小化。AZD1480(5-氯-N2-[(1S)-1-(5-氟-2-嘧啶基)乙基]-N4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2,4-嘧啶二胺,参见U.S.专利申请公开号US20080287475),一种JAK1/2抑制剂和在药代动力学/药效动力学实验中100%pSTAT3敲低的阳性对照物,在0.5%HPMC/0.1% Tween® 80水溶液中配制,并通过口服管饲以体积为5ml/kg给予。使用夹心ELISA(PathScan Phospho-STAT3夹心ELISA试剂盒,CST#7146B)测定肿瘤溶解产物中的Y705磷酸化STAT3(pSTAT3)水平。血浆中的药物水平通过LC/MS使用线性离子阱四极LC/MS/MS质谱仪(QTRAP 5500型1024945-BB,AB Sciex Instruments)测定,并在Waters Xbridge C18柱上分离。

[0748] 结果:与单独用奥斯替尼处理相比,实施例32的加入增强了奥斯替尼的抗肿瘤活性。作为单剂给予的实施例32相对于溶媒对照处理仅有弱的抗肿瘤活性(图19)。随着实施例32剂量的增加(12.5mg/kg升至50mg/kg),抗肿瘤活性的增强增加。在处理的一天,与单剂奥斯替尼相比,所有联合处理的肿瘤生长抑制在统计学上是显著的($p < 0.05$) (表29)。所有处理均良好耐受,在处理过程中没有观察到显著重量损失(图20)或其他外在迹象。随着实施例32的剂量增加,观察到pSTAT3敲低的剂量依赖性增加(图21),这与血浆中实施例32的渐增水平有关。

[0749] 表29. 处理18天之后,奥斯替尼与实施例32联合的抗肿瘤活性的p值

处理	对比奥斯替尼单剂 ^a	对比溶媒对照物 ^b
奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD	---	0.0002
奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 12.5 mg/kg BID	0.0027	< 0.0001
奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 25 mg/kg BID	< 0.0001	< 0.0001
奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 50 mg/kg BID	< 0.0001	< 0.0001

[0751] ^a双侧试验

[0752] ^b单侧试验

[0753] 结论: 奥斯替尼与实施例32的联合比单剂奥斯替尼提高的抗肿瘤活性、以及与通过实施例32敲低pSTAT3的相关性, 与在该非小细胞肺癌模型中STAT3信号传导在逃避或抵抗EGFR抑制中的作用一致。该结论通过在实施例32的剂量范围内增加的pSTAT3敲低与增加的联合抗肿瘤活性的相关性得到进一步支持。该结果支持了在T790M EGFR突变NSCLC中STAT3信号传导的抑制可以增强EGFR抑制剂的抗肿瘤活性的假设。

[0754] 实施例70: 实施例32与吉非替尼联合-在PC-9异种移植模型中的体内效力和药效动力学

[0755] 概述: PC9肿瘤异种移植物在雌性裸小鼠皮下生长。小鼠通过口服给予溶媒、实施例32、EGFR抑制剂吉非替尼或实施例32与吉非替尼的联合来处理。在处理开始时的平均肿瘤大小为240mm³。肿瘤体积一周测定两次。在处理结束时 (21天), 收获肿瘤用于分析pSTAT3 (Y705) 水平。

[0756] 与单独用吉非替尼处理相比, 实施例32与吉非替尼的联合致增强的抗肿瘤活性。与通过实施例32敲低pSTAT3相关的该联合的增强的抗肿瘤活性, 与JAK/STAT信号传导在逃避pEGFR抑制中的作用一致。

[0757] 吉非替尼是一种突变EGFR抑制剂, 在EGFR中带有de119和L858R突变的非小细胞肺癌患者中具有活性。进行该研究, 以在带有皮下PC-9肿瘤异种移植物的鼠中评价实施例32增强吉非替尼的抗肿瘤响应的能力。在PC-9肿瘤中的EGFR基因包含de119突变。

[0758] 材料和方法: 以2x10⁶细胞/小鼠将PC-9细胞 (具有EGFR de119突变的人NSCLC细胞系) 皮下植入雌性CB17-SCID小鼠 (Charles River Laboratories) 中。在细胞移植之后32天, 将小鼠随机分成5组 (7只小鼠/组, 平均肿瘤体积240mm³, 范围204-298mm³)。小鼠口服给予溶媒 (1% Tween®80, QD)、作为单剂的吉非替尼或吉非替尼与实施例32的联合中任一历时21天, 剂量和日程在图22和23中指明。在处理的最后一天, 收集肿瘤 (在上午给药之后2、8和24小时) 用于分析肿瘤溶解产物中的pSTAT3 (Y705) 水平。肿瘤长度和宽度由卡尺测量, 并使用公式: 体积 = (长度 × 宽度²) * π / 6 计算肿瘤体积。实施例32在水中配制, 用甲磺酸调节至pH 2。吉非替尼在1% Tween®80水溶液中配制。所有制剂通过口服管饲以体积为5ml/kg给予。吉非替尼一天一次 (QD) 给药 (上午), 实施例32一天两次 (BID) 给药 (上午和下午, 隔开8小时)。在联合给予吉非替尼与实施例32的组中, 吉非替尼的上午给药发生在实施例32给药之前 (两者相隔小于10分钟)。通过Western印迹分析 (4-12% tris-glyc PAGE凝胶并半干转移至PVDF膜; 用Cell Signaling Technologies (CST) #9145第一抗体和CST#7074山羊抗-

兔HRP-连接的第二抗体进行pSTAT3的免疫印迹;用CST#3700第一抗体和CST#7076山羊抗-小鼠HRP-连接的第二抗体进行 β -肌动蛋白的免疫印迹),测定肿瘤溶解产物(在上午给药之后2、8和24小时收集)中的Y705磷酸化STAT3(pSTAT3)水平,使用ImageQuantLAS 4000捕集电致化学发光,并用ImageQuant TL软件分析。

[0759] 结果:与用吉非替尼处理相比,实施例32的加入增强了吉非替尼(易瑞沙)的抗肿瘤活性(图22)。对于用吉非替尼和实施例32联合的处理,随着实施例32剂量的增加(12.5mg/kg至50mg/kg),抗肿瘤活性的增强增加。当实施例32(2天用/5天停,周循环给药)与吉非替尼(每天给药)联合时,抗肿瘤活性类似于实施例32(12.5mg/kg,一周给药7天)与吉非替尼联合的抗肿瘤活性。在处理的最后一天,与单剂吉非替尼相比,吉非替尼与50mg/kg实施例32联合的肿瘤生长抑制在统计学上是显著的($p < 0.05$) (表30)。吉非替尼与实施例32(每日12.5mg/kg)联合以及与实施例32(50mg/kg,2天用/5天停给药)联合具有比单剂吉非替尼更高的活性,但是没有得到非常好的统计学显著性。所有处理均良好耐受,在处理过程中没有观察到显著重量损失(图23)或其他外在迹象。随着实施例32的剂量增加,观察到pSTAT3敲低过程中剂量依赖性增加(图24)。

[0760] 表30处理36天之后,吉非替尼与实施例32联合的抗肿瘤活性的p值

处理	对比吉非替尼单剂 ^a	对比溶媒对照物 ^b
吉非替尼, 6.25 mg/kg QD	---	< 0.0001
吉非替尼, 6.25 mg/kg QD + 实施例 32, 12.5 mg/kg BID	0.1263	< 0.0001
吉非替尼, 6.25 mg/kg QD + 实施例 32, 50 mg/kg BID	0.0006	< 0.0001
吉非替尼, 6.25 mg/kg QD + 实施例 32, 50 mg/kg BID, 2 天用/5 天停/周	0.0685	< 0.0001

[0761] ^a双侧试验

[0762] ^b单侧试验

[0763] 结论:实施例32与吉非替尼的联合比单剂吉非替尼提高的抗肿瘤活性、以及与通过实施例32敲低pSTAT3的相关性,与在该非小细胞肺癌模型中STAT3信号传导在逃避或抵抗EGFR抑制中的作用一致。该结论通过在实施例32的剂量范围(12.5至50mg/kg)内增加的pSTAT3敲低与增加的联合抗肿瘤活性的相关性得到进一步支持。该结果支持了在EGFR基因中带有外显子19删除的NSCLC肿瘤中STAT3信号传导的抑制可以增强EGFR抑制剂的抗肿瘤活性的假设。

[0764] 实施例71:实施例32与吉非替尼联合-在H1650异种移植模型中的体内效力和药效动力学

[0765] 概述:NCI-H1650肿瘤异种移植在雌性裸小鼠皮下生长。小鼠通过口服给予溶媒、实施例32、EGFR抑制剂吉非替尼或实施例32与吉非替尼的联合来处理。在处理开始时的平均肿瘤大小为257mm³。肿瘤体积每周测定两次。另外的带肿瘤的小鼠用相同剂量的实施例32和吉非替尼处理,在处理一天之后收获肿瘤和血浆用于分析肿瘤中的pSTAT3水平和血浆中的药物水平。

[0767] 与单独用吉非替尼处理相比,实施例32与吉非替尼的联合导致增强的抗肿瘤活性。与通过实施例32敲低pSTAT3相关的该联合的增强的抗肿瘤活性,与JAK/STAT信号传导在逃避pEGFR抑制中的作用一致。

[0768] 吉非替尼是一种突变EGFR抑制剂,在EGFR中带有del19和L858R突变的非小细胞肺癌患者中具有活性。进行该研究以在带有皮下NCI-H1650肿瘤异种移植物的老鼠中评价实施例32增强吉非替尼的抗肿瘤响应的能力。在NCI-H1650肿瘤中的EGFR基因包含del19突变。

[0769] 材料和方法:以 5×10^6 细胞/小鼠将NCI-H1650细胞(具有EGFR del19突变的人NSCLC细胞系)皮下植入雌性CB17-SCID小鼠(Charles River Laboratories)中。在细胞移植之后23天,将小鼠随机分成6组(9只小鼠/组,平均肿瘤体积 257mm^3 ,范围 $205\text{--}303 \text{mm}^3$)。小鼠口服给予溶媒(1% Tween®80, QD)、作为单剂的吉非替尼、作为单剂的实施例32或吉非替尼与实施例32的联合中任一历时21天,剂量和日程在图25和26中指明。肿瘤长度和宽度由卡尺测量,并使用公式:体积=(长度 \times 宽度²) $\times \pi/6$ 计算肿瘤体积。实施例32在水中配制,用甲磺酸调节至pH 2。吉非替尼在1% Tween®80水溶液中配制。所有制剂通过口服管饲以体积为5ml/kg给予。吉非替尼一天一次(QD)给药(上午),实施例32一天两次(BID)给药(上午和下午,隔开8小时)。在联合给予吉非替尼与实施例32的组中,吉非替尼的上午给药发生在实施例32给药之前(两者相隔小于10分钟)。另外的携带肿瘤的老鼠用相同剂量的实施例32和吉非替尼处理,在处理一天之后收获肿瘤和血浆用于分析肿瘤中的pSTAT3水平和血浆中的药物水平。AZD1480(5-氯-N²-[(1S)-1-(5-氟-2-嘧啶基)乙基]-N⁴-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2,4-嘧啶二胺,参见U.S. 专利申请公开号US20080287475),一种JAK1/2抑制剂和在药代动力学/药效动力学实验中100% pSTAT3敲低的阳性对照物,在0.5% HPMC/0.1% Tween®80水溶液中配制,并通过口服管饲以体积为5ml/kg给予。通过Western印迹分析(4-12% tris-glycine PAGE凝胶并半干转移至PVDF膜;用Cell Signaling

[0770] Technologies (CST) #9145第一抗体和CST#7074山羊抗-兔HRP-连接的第二抗体进行pSTAT3的免疫印迹;用CST#2118第一抗体和CST#7074山羊抗-兔HRP-连接的第二抗体进行GAPDH的免疫印迹),测定肿瘤溶解产物(在上午给药之后2、8和24小时收集)中的Y705磷酸化STAT3(pSTAT3)水平,使用ImageQuant LAS 4000捕集电致化学发光,并用ImageQuant TL软件分析。血浆中的药物水平通过LC/MS使用线性离子阱四极LC/MS/MS质谱仪(QTRAP 5500型1024945-BB, AB Sciex Instruments)测定,并在Waters Xbridge C18柱上分离。

[0771] 结果:与单剂吉非替尼相比,实施例32的加入增强了吉非替尼的抗肿瘤活性(图25)。作为单剂给予的实施例32仅有普通的抗肿瘤活性。对于用吉非替尼与实施例32联合的处理,随着实施例32剂量的增加(25mg/kg至50mg/kg),抗肿瘤活性的增强增加。在处理的最后一天,与单剂吉非替尼相比,吉非替尼与25或50mg/kg实施例32联合的肿瘤生长抑制在统计学上是显著的($p < 0.05$) (表31)。所有处理均良好耐受,在处理过程中没有观察到显著重量损失(图26)或其他外在迹象。在处理一天之后测定,用作为单剂和联合的实施例32观察到pSTAT3的敲低(图27)。

[0772] 表31处理21天之后,吉非替尼与实施例32联合的抗肿瘤活性的p值

	处理	对比吉非替尼单剂 ^a	对比溶媒对照物 ^b
[0773]	吉非替尼, 6.25 mg/kg QD	---	< 0.0001
	实施例 32, 25 mg/kg BID	0.0314	0.0002
	实施例 32, 50 mg/kg BID	0.282	< 0.0001
	吉非替尼, 6.25 mg/kg QD + 实施例 32, 25 mg/kg BID	< 0.0001	< 0.0001
	吉非替尼, 6.25 mg/kg QD + 实施例 32, 50 mg/kg BID	< 0.0001	< 0.0001

[0774] ^a双侧试验

[0775] ^b单侧试验

[0776] 结论: 实施例32与吉非替尼的联合比单剂吉非替尼提高的抗肿瘤活性、以及与通过实施例32敲低pSTAT3的相关性, 与在该非小细胞肺癌模型中STAT3信号传导在逃避或抵抗EGFR抑制中的作用一致。该结果支持了在EGFR基因中带有del19突变的NSCLC肿瘤中STAT3信号传导的抑制可以增强EGFR抑制剂的抗肿瘤活性的假设。

[0777] 实施例72: 实施例32与奥斯替尼联合-在LG1049PDX异种移植模型中的体内效力和药效动力学

[0778] 概述: LG1049非小细胞肺癌PDX肿瘤异种移植在雌性NSG小鼠皮下生长。小鼠通过口服给予溶媒、作为单剂的实施例32、作为单剂的EGFR抑制剂奥斯替尼(一种T790M突变EGFR的不可逆抑制剂)或实施例32与奥斯替尼的联合来处理。在处理开始时的平均肿瘤大小为189mm³。肿瘤体积每周测定两次。带有LG1049肿瘤的一组小鼠处理5天并收获肿瘤用于分析pSTAT3 (Y705) 和pEGFR水平。

[0779] 与单独用奥斯替尼处理相比, 实施例32与奥斯替尼的联合导致增强的肿瘤消退。在单独用实施例32处理之后, 未观察到显著的抗肿瘤活性。28天后停止处理时, 在已用作为单剂的奥斯替尼处理或者用奥斯替尼与实施例32联合处理的小鼠中, 肿瘤快速重新生长。当继续进行实施例32处理时, 肿瘤也重新生长, 但是更慢。取自处理了5天的小鼠的肿瘤的分析证实了pSTAT3和pEGFR分别被实施例32和奥斯替尼稳健地敲低。

[0780] 奥斯替尼, 一种T790M突变EGFR的不可逆抑制剂, 克服了在肺癌中T790M介导的对EGFR抑制剂诸如吉非替尼和厄洛替尼的耐药性。进行该研究以在带有皮下LG1049肿瘤异种移植的小鼠中评价实施例32增强奥斯替尼的抗肿瘤响应的能力。LG1049是非小细胞肺癌(NSCLC) 主要肿瘤异种移植(PDX) 模型, 其中EGFR基因包含T790M耐药性突变。

[0781] 材料和方法: 将LG1049肿瘤片段皮下植入雌性NSG小鼠(JAX物料编号005557) 中。一旦肿瘤体积达到约125-275mm³时, 将小鼠随机分为5组(10只小鼠/组, 平均肿瘤体积189mm³, 范围138-253mm³)。小鼠口服给予溶媒、作为单剂的实施例32、作为单剂的奥斯替尼或实施例32与奥斯替尼的联合中任一历时28天(单剂实施例32历时18天), 剂量和日程在图28和29中指明。在接受实施例32与奥斯替尼联合的两组中的一组中, 实施例32处理继续额外的14天。带有肿瘤的一组小鼠用溶媒、作为单剂的实施例32、作为单剂的奥斯替尼或实施例32和奥斯替尼的联合处理5天, 收集肿瘤用于分析肿瘤溶解产物中的pSTAT3 (Y705) 和pEGFR水平。肿瘤长度和宽度由卡尺测量, 并使用公式: 体积 = (长度 × 宽度²) * π / 6 计算肿瘤体积。实施例32在水中配制, 用甲磺酸调节至pH 2。奥斯替尼在0.5% HPMC水溶液中配制。所有制剂通过口服管饲以体积为5ml/kg给予。奥斯替尼一天一次(QD) 给药(上午),

实施例32一天两次 (BID) 给药 (上午和下午, 隔开8小时)。在联合给予实施例32与奥斯替尼的组中, 奥斯替尼的上午给药发生在实施例32给药之前 (两者间隔小于10分钟)。通过Western印迹分析 (4-12% tris-glyc PAGE凝胶并半干转移至PVDF膜; 用Cell Signaling Technologies (CST) #9145第一抗体和CST#7074山羊抗-兔HRP-连接的第二抗体进行pSTAT3的免疫印迹; 用Epitomics#1124第一抗体和CST#7074山羊抗-兔HRP-连接的第二抗体进行pEGFR pY1173的免疫印迹; 用CST#2118第一抗体和CST#7074山羊抗-兔HRP-连接的第二抗体进行GAPDH的免疫印迹) 测定肿瘤溶解产物中的磷酸化STAT3和磷酸化EGFR水平, 使用ImageQuant LAS 4000捕集电致化学发光, 并用ImageQuant TL软件分析。

[0782] 结果: 与单独用奥斯替尼处理相比, 加入实施例32增强了由奥斯替尼诱导的肿瘤消退。相对于溶媒对照处理而言, 作为单剂给予的实施例32不具有显著的活性 (图28)。当在给药 (奥斯替尼组以及实施例32与奥斯替尼联合组) 28天之后停止处理时, 肿瘤重新生长。当奥斯替尼处理继续另外的14天 (联合组之一) 时, 肿瘤也重新生长, 但是更慢。用溶媒或单独的实施例32处理的小鼠经历明显的重量损失 (图29), 表明重量损失由肿瘤生长造成。实施例32单剂组由于过量的重量损失早早终止。在该模型的其他实验中发现肿瘤依赖性重量损失。在肿瘤消退的处理组 (作为单剂的奥斯替尼, 以及实施例32与奥斯替尼联合) 中无显著的重量损失, 这与重量损失依赖于肿瘤生长一致。

[0783] 在最终给药4小时后测得, 在该实验中使用的实施例32和奥斯替尼的剂量和日程在处理5天后导致稳健的pSTAT3和pEGFR的敲低 (图30)。

[0784] 结论: 实施例32与奥斯替尼的联合比单剂奥斯替尼提高的抗肿瘤活性、以及与通过实施例32敲低pSTAT3的相关性, 与在该EGFR T790M突变非小细胞肺癌模型中STAT3信号传导在逃避或抵抗EGFR抑制中的作用一致。该结果支持了在T790M EGFR突变NSCLC中STAT3信号传导的抑制可以增强EGFR抑制剂的抗肿瘤活性的假设。

[0785] 实施例73: 实施例32与奥斯替尼联合-在H1975异种移植模型中间歇的实施例32给药日程的体内效力

[0786] 概述: NCI-H1975肿瘤异种移植在雌性裸小鼠皮下生长。小鼠通过以不同的间歇给药日程口服给予溶媒、作为单剂的实施例32、作为单剂的EGFR抑制剂奥斯替尼 (一种T790M突变EGFR的不可逆抑制剂) 或奥斯替尼与实施例32的联合来处理。在处理开始时的平均肿瘤大小为185mm³。肿瘤体积每周测定两次。

[0787] 与单独用奥斯替尼处理相比, 实施例32与奥斯替尼的联合在所测试的所有处理日程中导致增强的抗肿瘤活性。存在不太密集的给药日程减少效力的趋势。该联合的增强的抗肿瘤活性、以及更大效力与实施例32的更密集的给药日程的相关性, 与JAK/STAT信号传导在逃避pEGFR抑制中的作用一致。

[0788] 进行该研究, 以在带有皮下NCI-H1975肿瘤异种移植的小鼠中评价实施例32增强奥斯替尼的抗肿瘤响应的能力, 并研究保持该联合活性所需的实施例32的目标作用范围的频率。在NCI-H1975肿瘤中的EGFR基因在L858R处突变而且还包含T790M耐药性突变。

[0789] 材料和方法: 以 3×10^6 细胞/小鼠将NCI-H1975细胞 (在EGFR基因中具有L858R和T790M突变的人NSCLC细胞系) 皮下植入雌性NCr裸小鼠 (Taconic Laboratories) 中。在细胞移植之后9天, 将小鼠随机分成13组 (8只小鼠/组, 平均肿瘤体积185mm³, 范围127-327mm³) 并以图31A-31E中指明的实施例32的不同剂量和日程口服给予溶媒、作为单剂的实施例32、作

为单剂的奥斯替尼或实施例32与奥斯替尼的联合中任一历时19-29天(更好的响应组给药时间更长)。肿瘤长度和宽度由卡尺测量,并使用公式:体积=(长度×宽度²)*π/6计算肿瘤体积。实施例32在水中配制,用甲磺酸调节至pH 2。奥斯替尼在0.5%HPMC水溶液中配制。所有制剂通过口服管饲以体积为5ml/kg给予。奥斯替尼一天一次(QD)给药(上午),实施例32一天两次(BID)给药(上午和下午,隔开8小时)。在联合给予奥斯替尼与实施例32的组中,奥斯替尼的上午给药在实施例32给药之前3小时给予,以使暴露相互作用最小化。

[0790] 结果:与单独用奥斯替尼处理相比,加入实施例32增强了奥斯替尼的抗肿瘤活性。相对于溶媒对照处理而言,作为单剂给予的实施例32不具有显著的活性(图31A-31E)。对于实施例32与奥斯替尼的联合处理,在较高的实施例32剂量下抗肿瘤活性的增强更大(50mg/kg BID对比25mg/kg BID)。虽然奥斯替尼活性的增强随着实施例32日程密度减小(每日>4天用/3天停>7天用/7天停>2天用/5天停>仅最初7天)而降低,在处理26天之后实施例32的所有日程的差别在统计学上是显著的,例外是仅最初7天给予实施例32的组(表32)。所有处理均良好耐受,在处理过程中没有观察到显著重量损失(图32)或其他外在迹象。

[0791] 表32. 处理26天之后,AZD9291与JAK1抑制剂联合的抗肿瘤活性的p值

	处理	对比奥斯替尼单剂 ^a
	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD	---
	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 12.5 mg/kg BID, 每天	0.0156
[0792]	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 50 mg/kg BID, 每天	< 0.0001
	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 25 mg/kg BID, 4 天用/3 天停	0.0002
	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 50 mg/kg BID, 4 天用/3 天停	< 0.0001
	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 25 mg/kg BID, 7 天用/7 天停	0.0079
	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 50 mg/kg BID, 7 天用/7 天停	0.0002
[0793]	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 25 mg/kg BID, 2 天用/5 天停	0.0391
	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 50 mg/kg BID, 2 天用/5 天停	0.0010
	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 25 mg/kg BID, 仅最初 7 天	0.4744
	奥斯替尼, 2.5 mg/kg QD + 实施例 32, 50 mg/kg BID, 仅最初 7 天	0.4101

[0794] ^a双侧试验

[0795] 结论:实施例32与奥斯替尼的联合比单剂实施例32增加的抗肿瘤活性与在该非小细胞肺癌模型中STAT3信号传导在逃避或抵抗EGFR抑制中的作用一致。该结果支持了在T790M EGFR突变NSCLC中STAT3信号传导的抑制可以增强EGFR抑制剂的抗肿瘤活性的假设。

甚至当实施例32非频繁地以2天用/5天停(即,仅周循环的第1和第2天)给予,仍然观察到显著的联合活性,表明奥斯替尼活性的增强可以仅用pSTAT3信号传导的间歇抑制来实现。

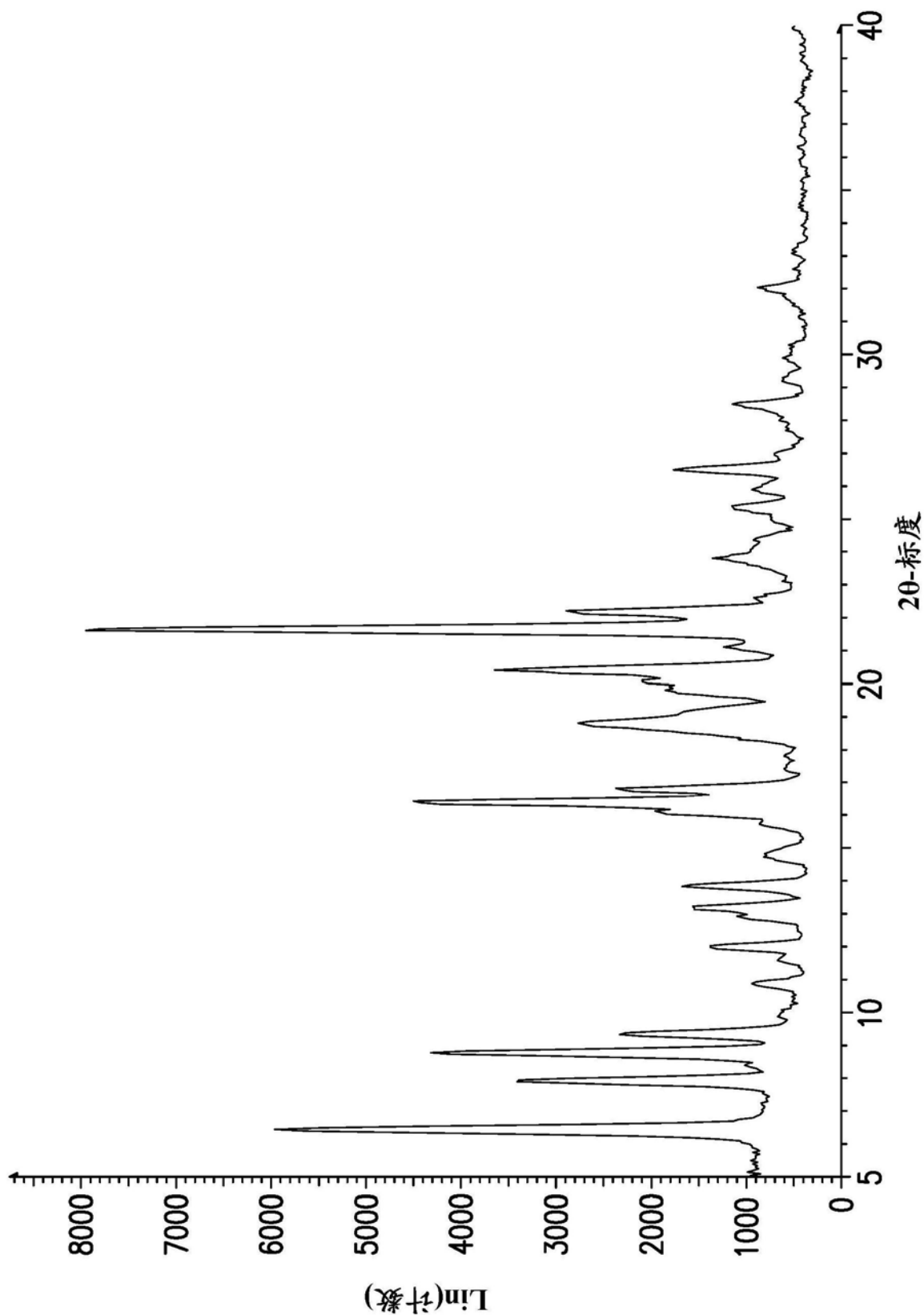


图1

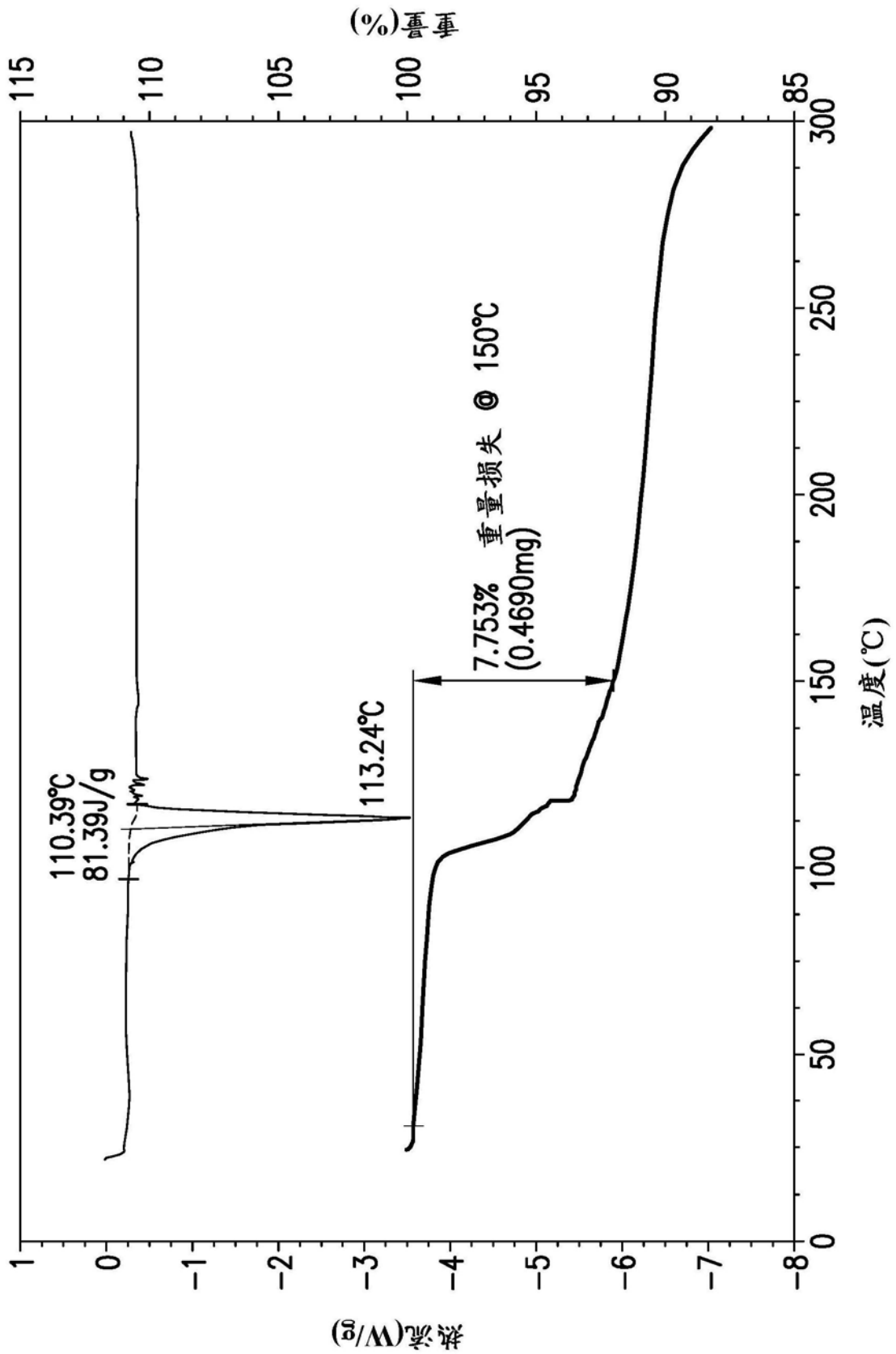


图2

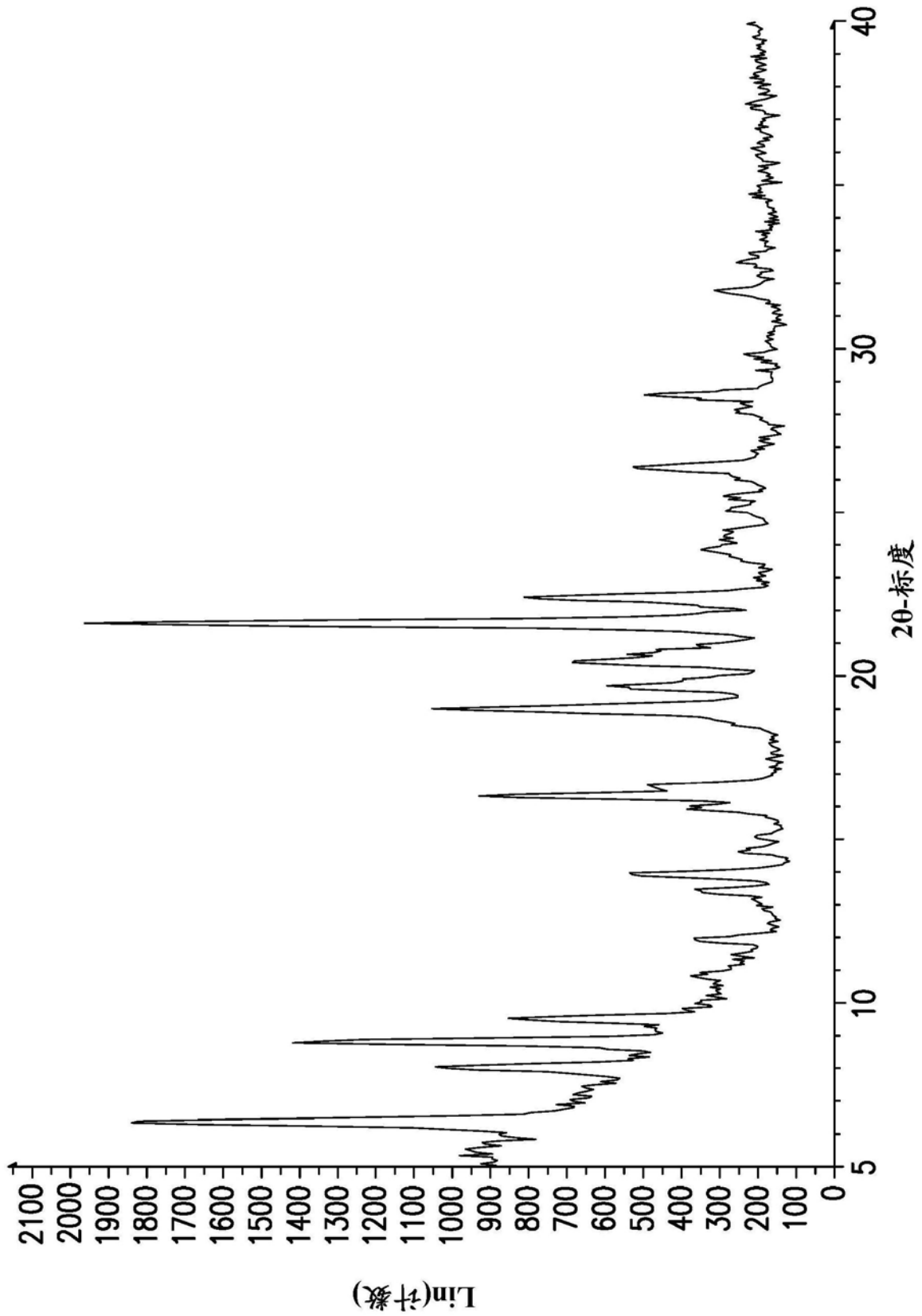


图3

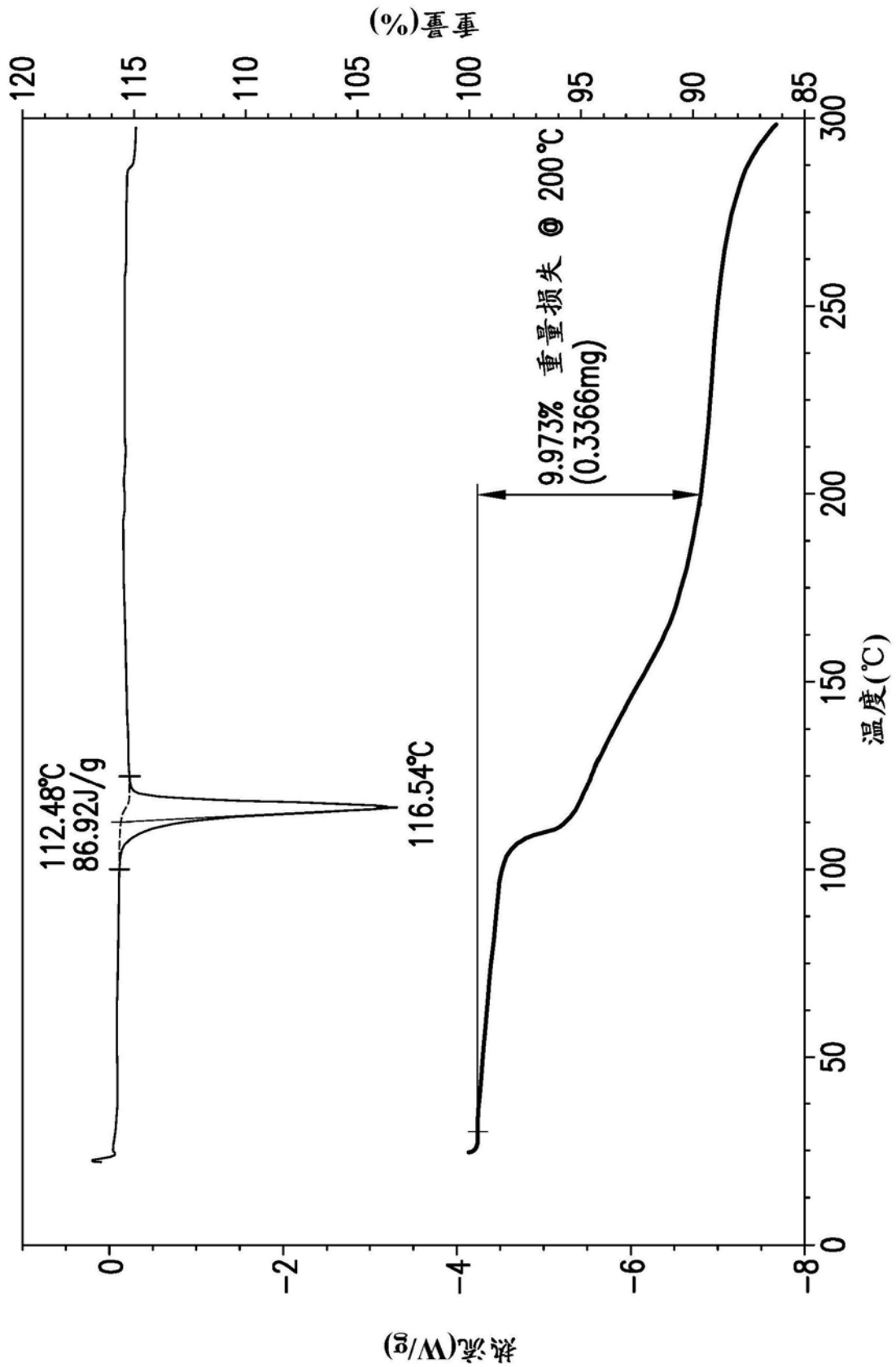


图4

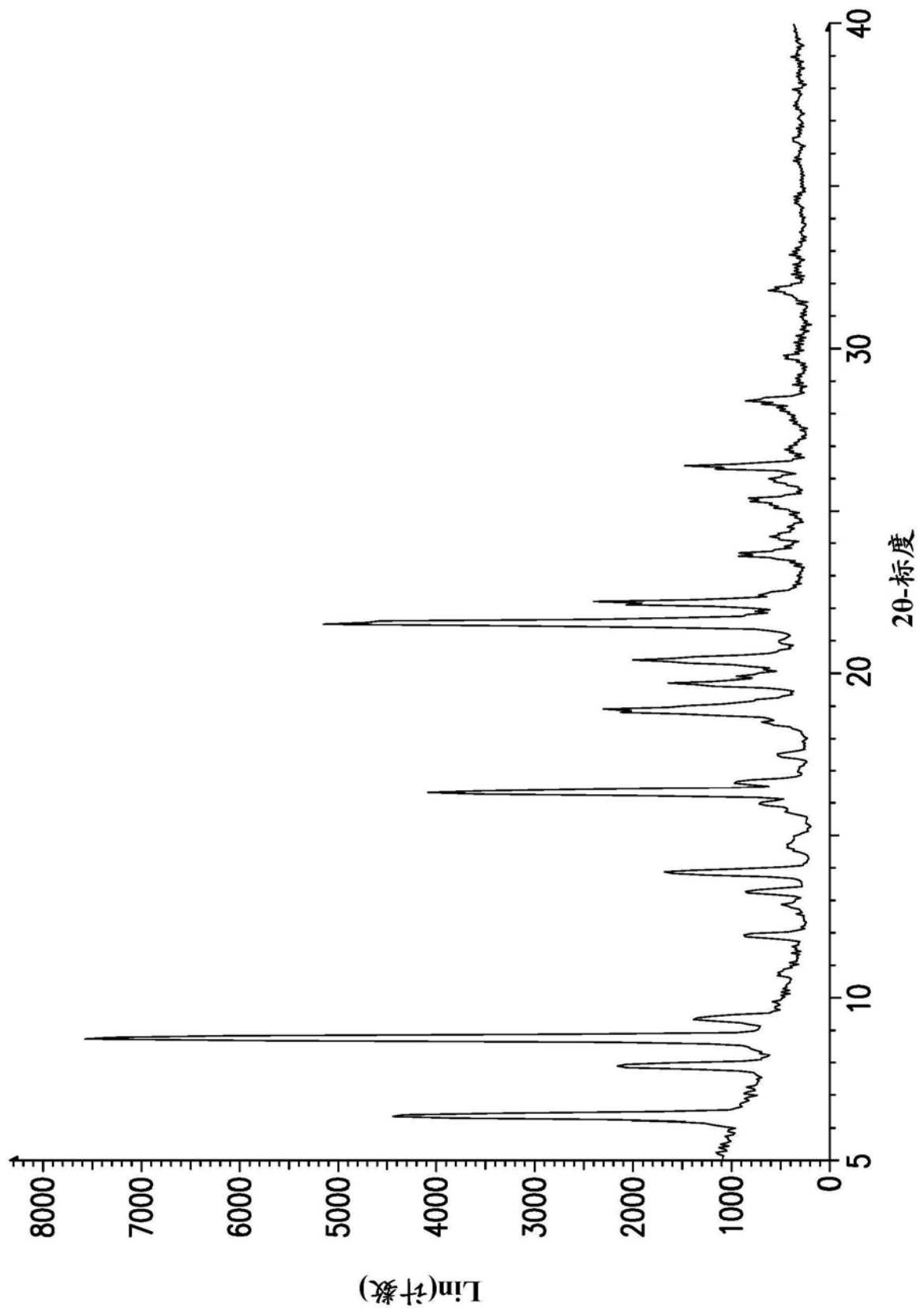


图5

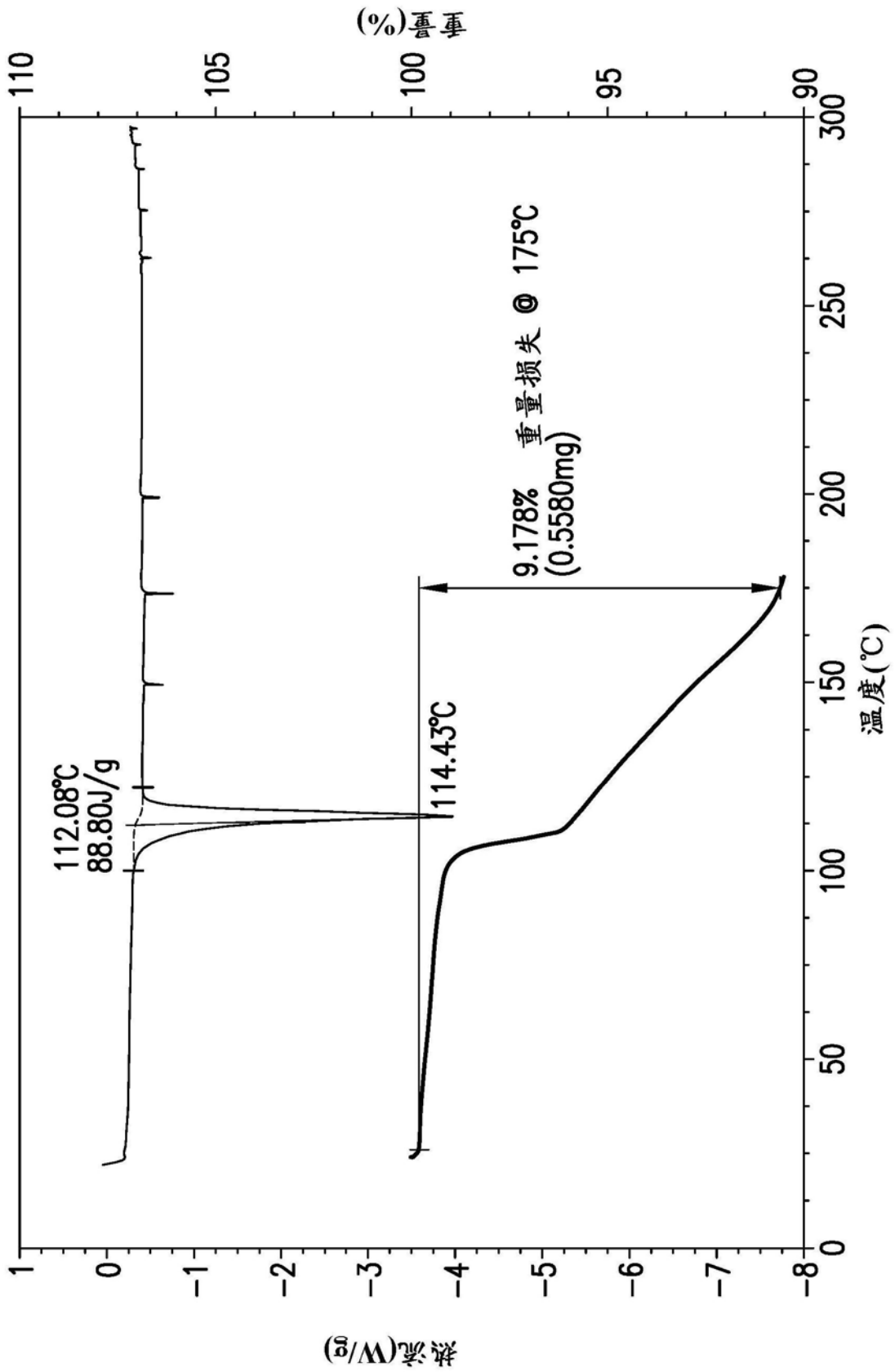


图6

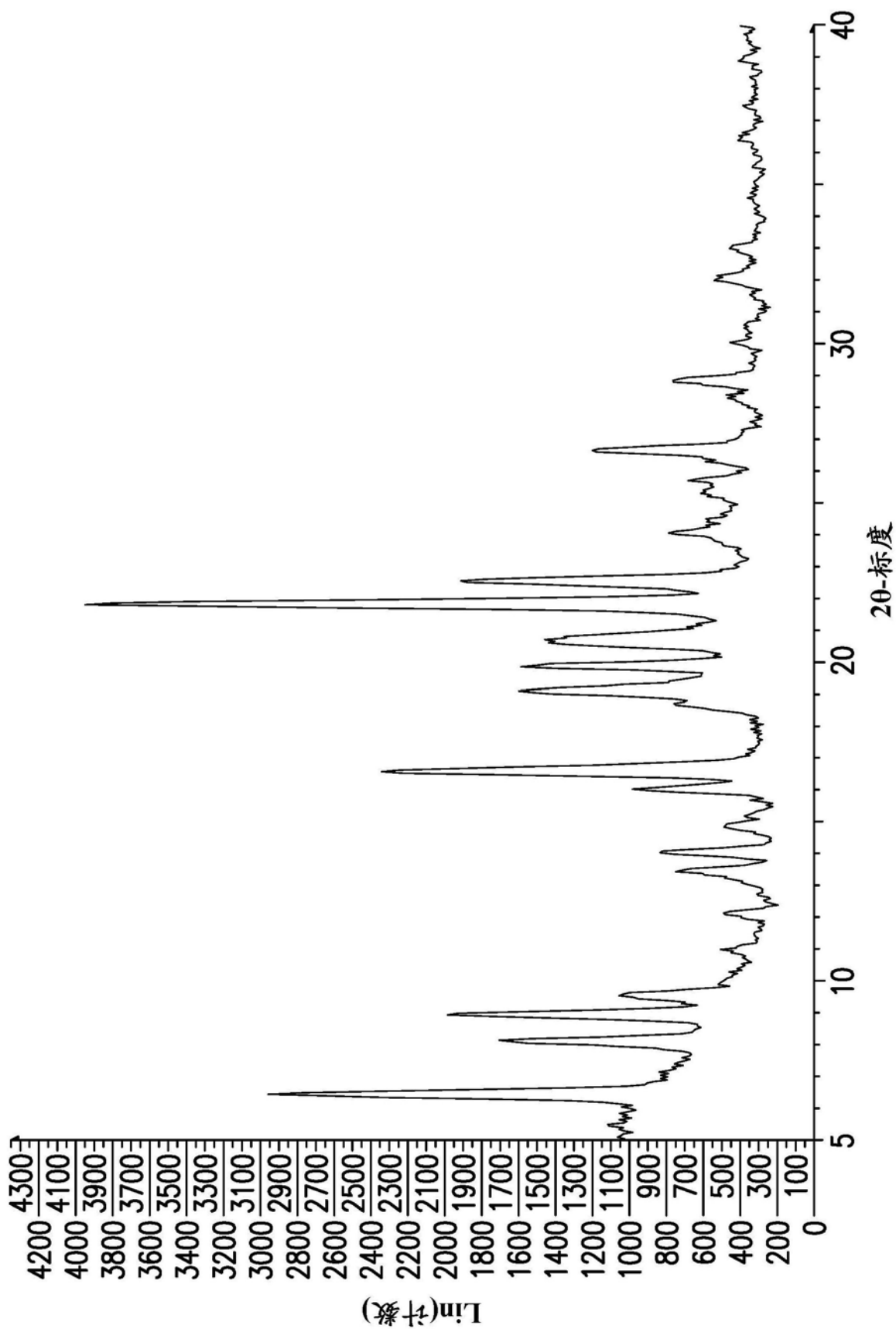


图7

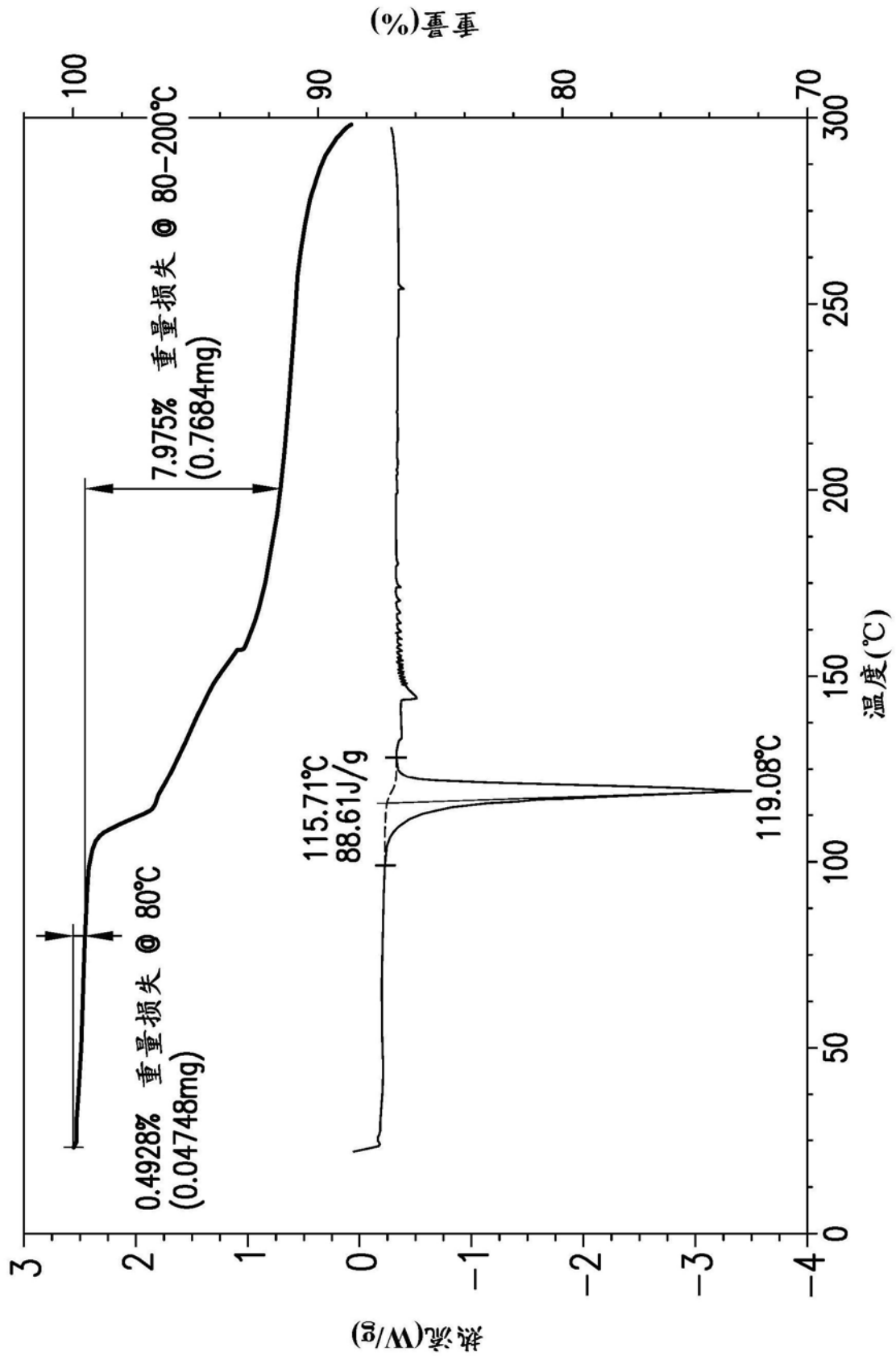


图8

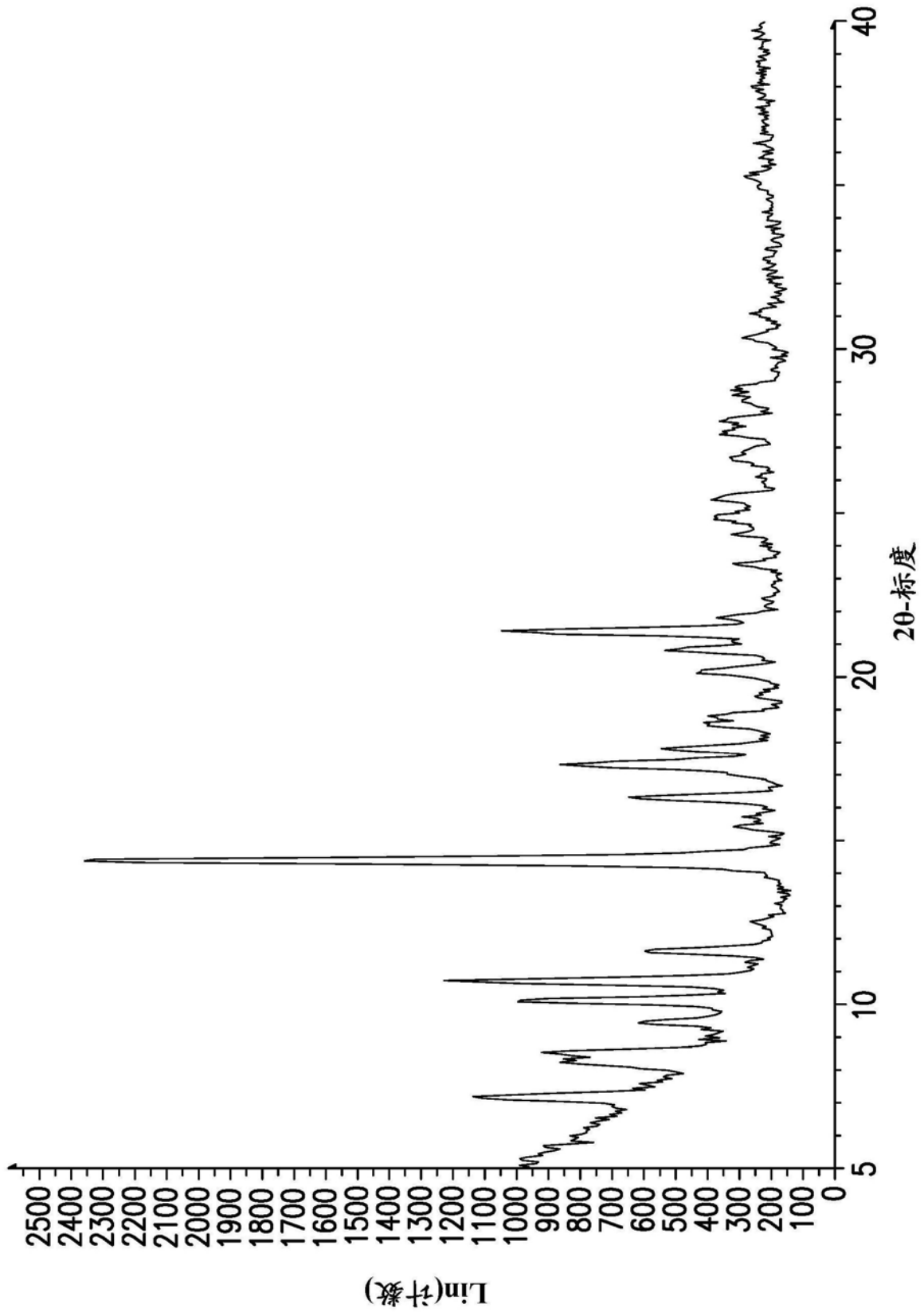


图9

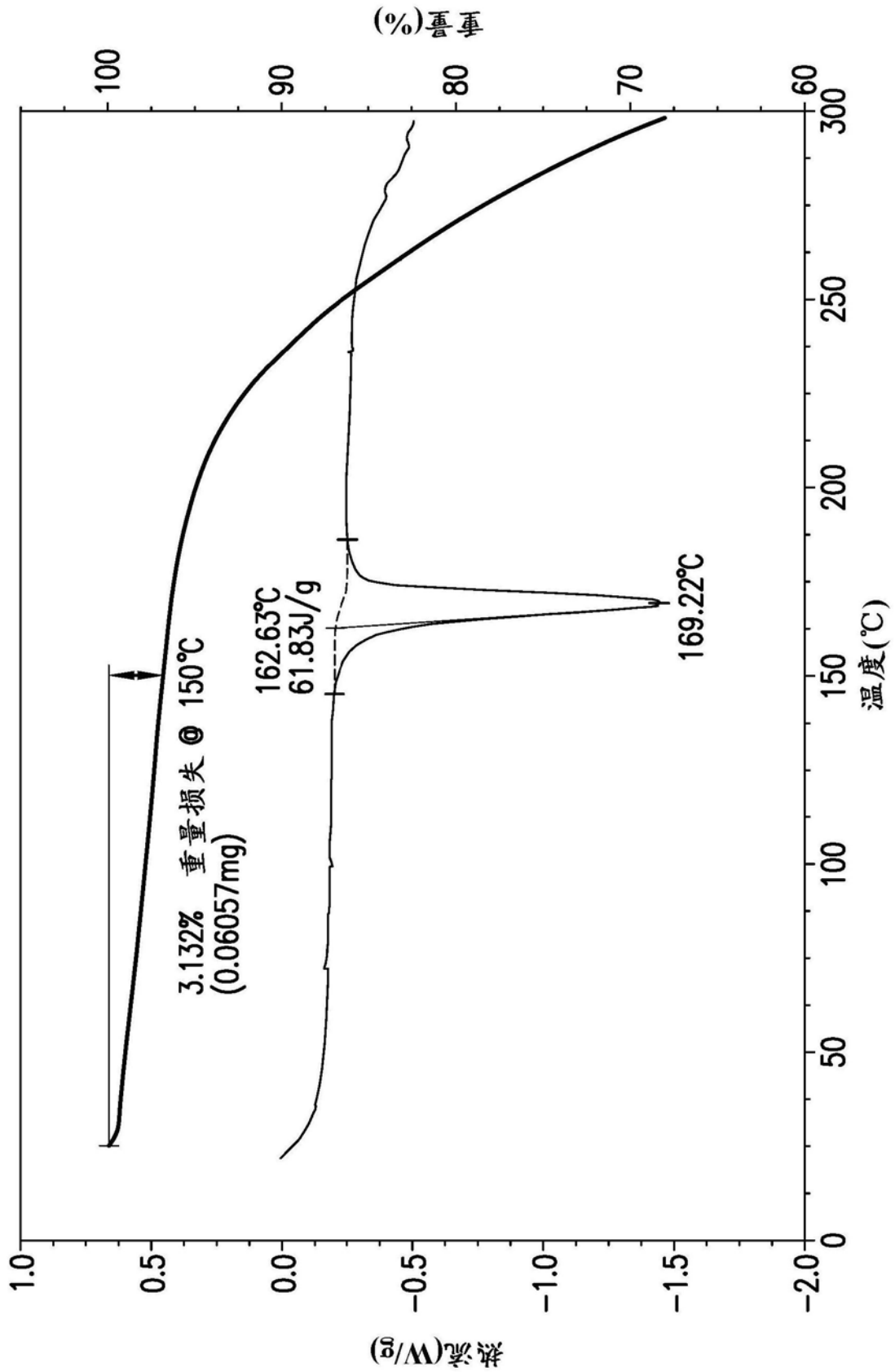


图10

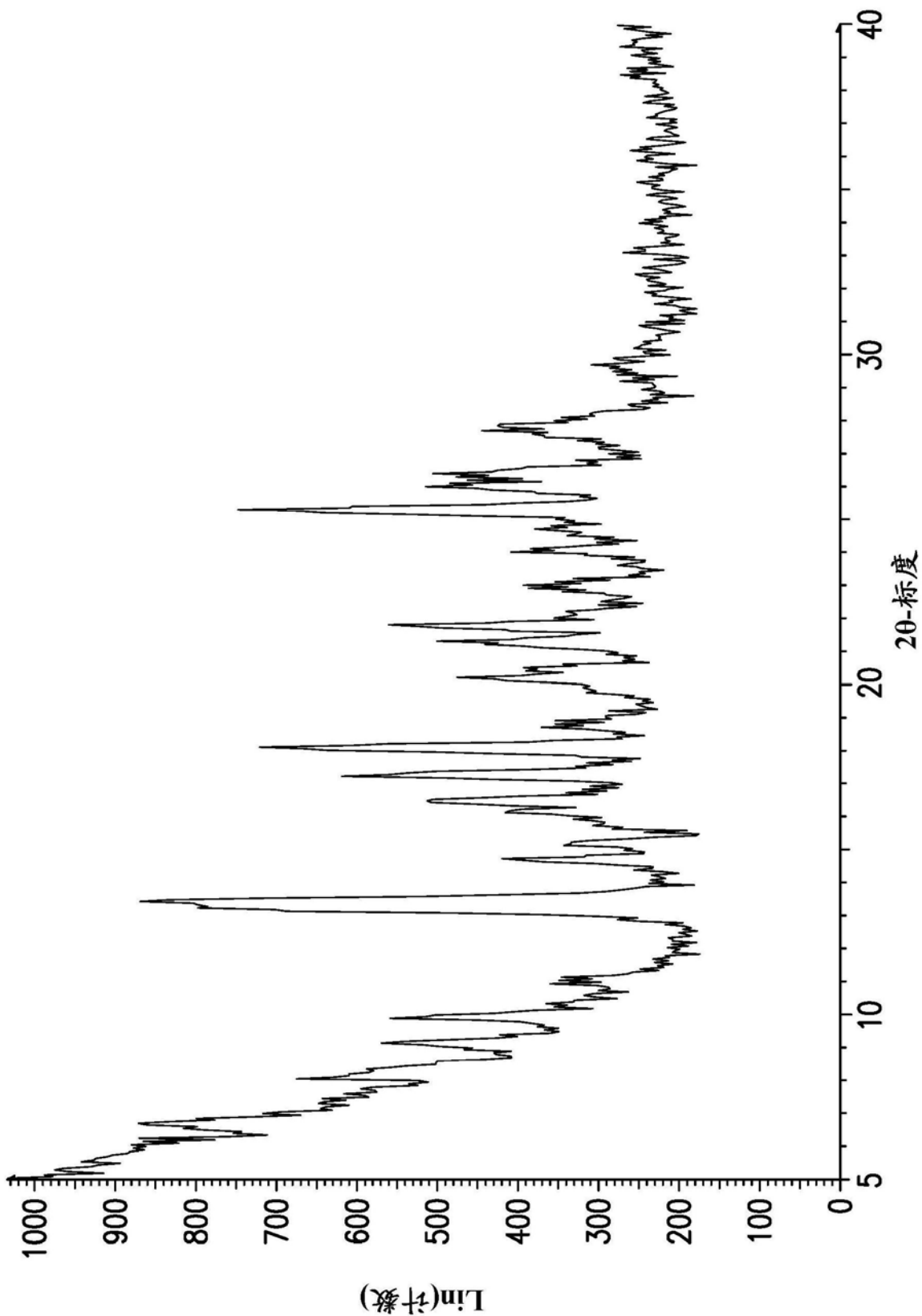


图11

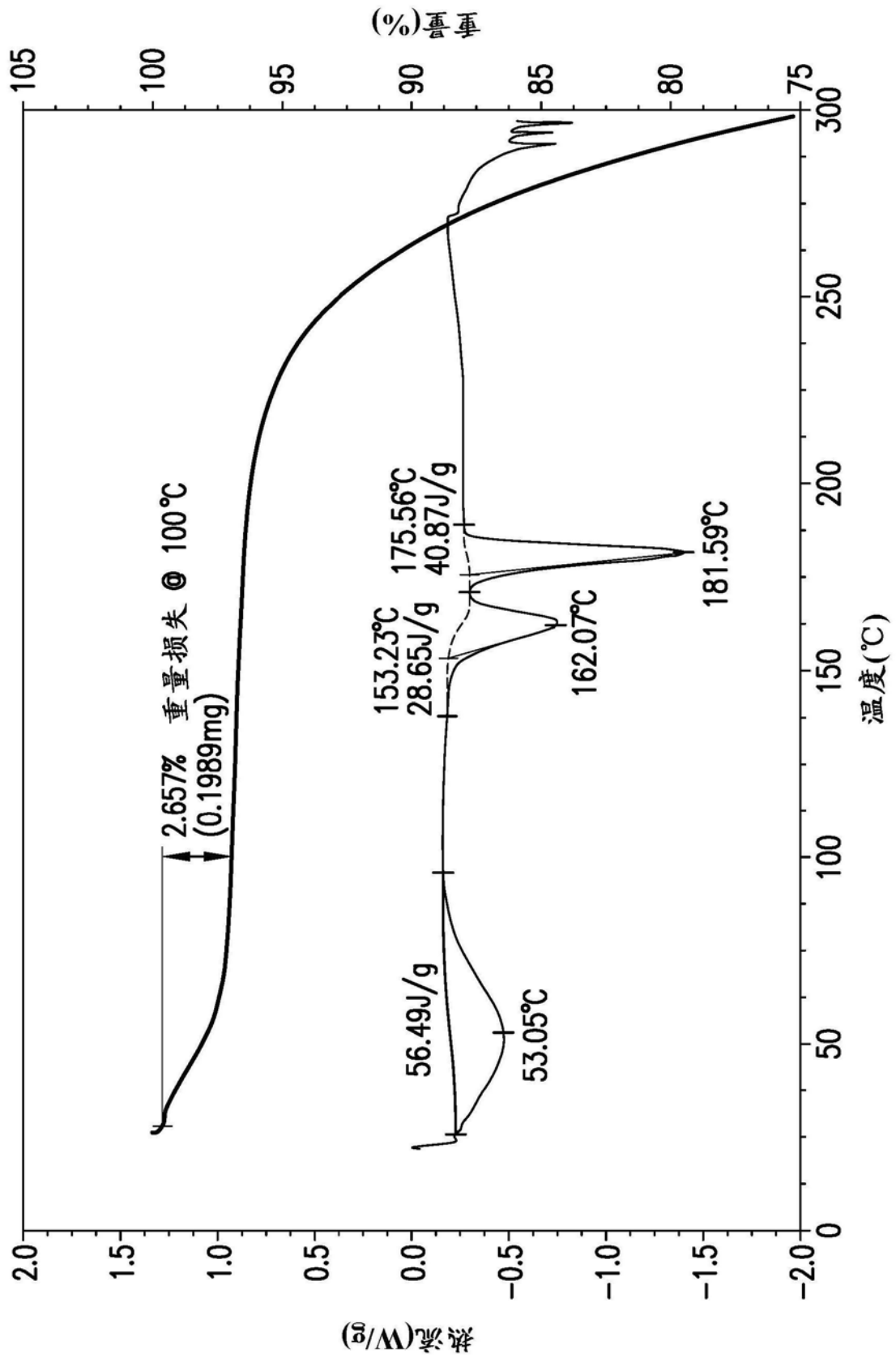


图12

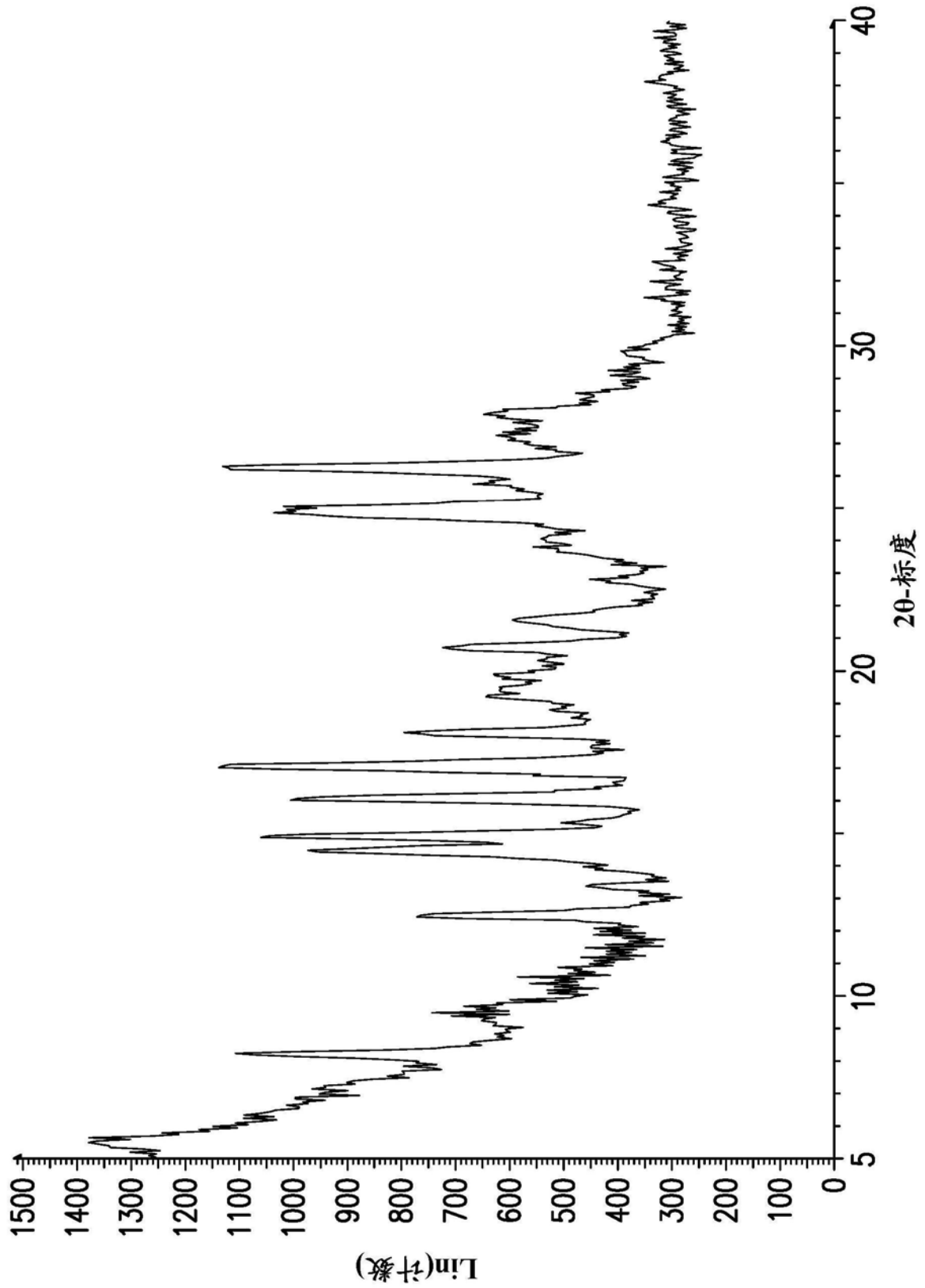


图13

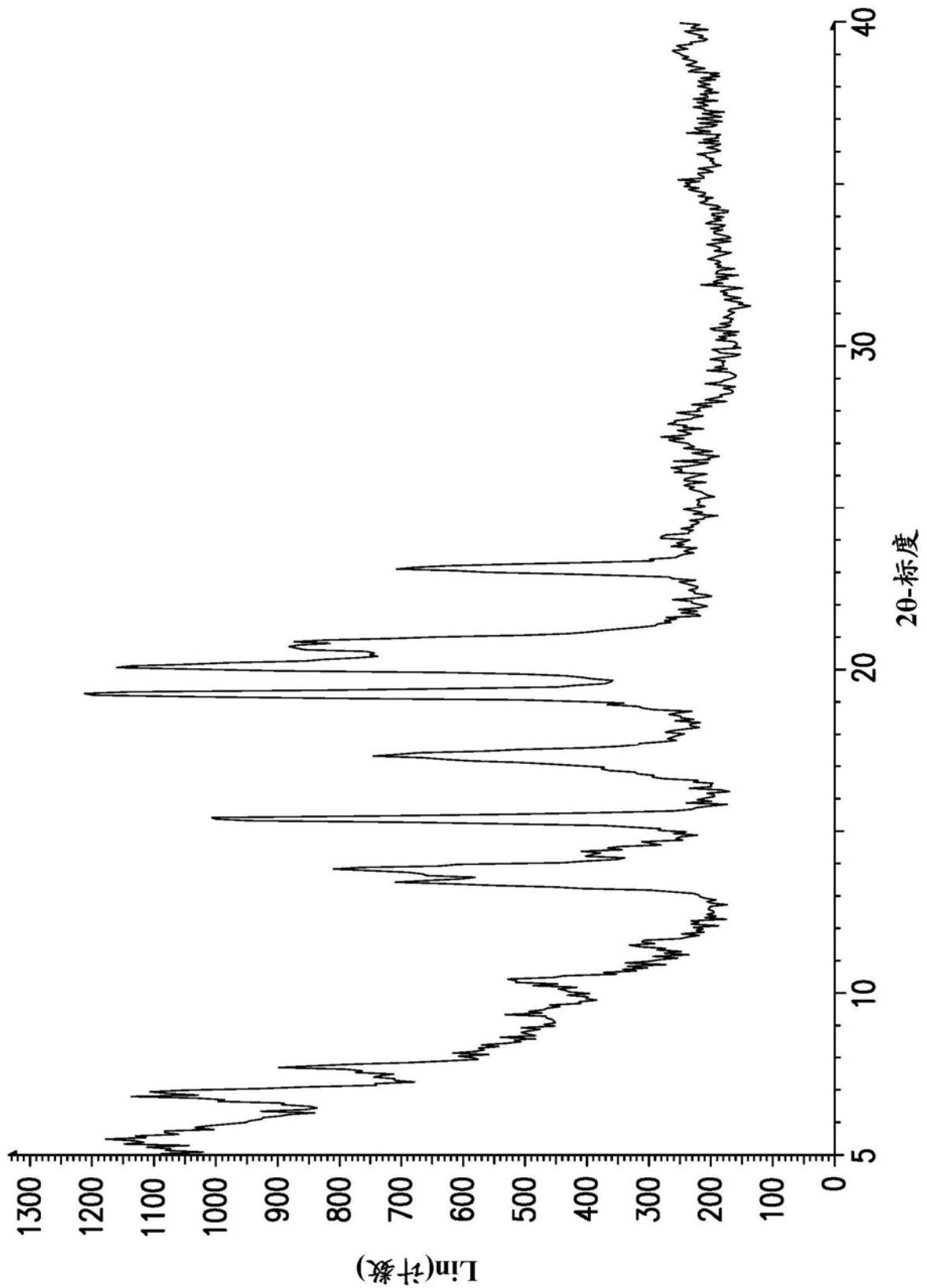


图14

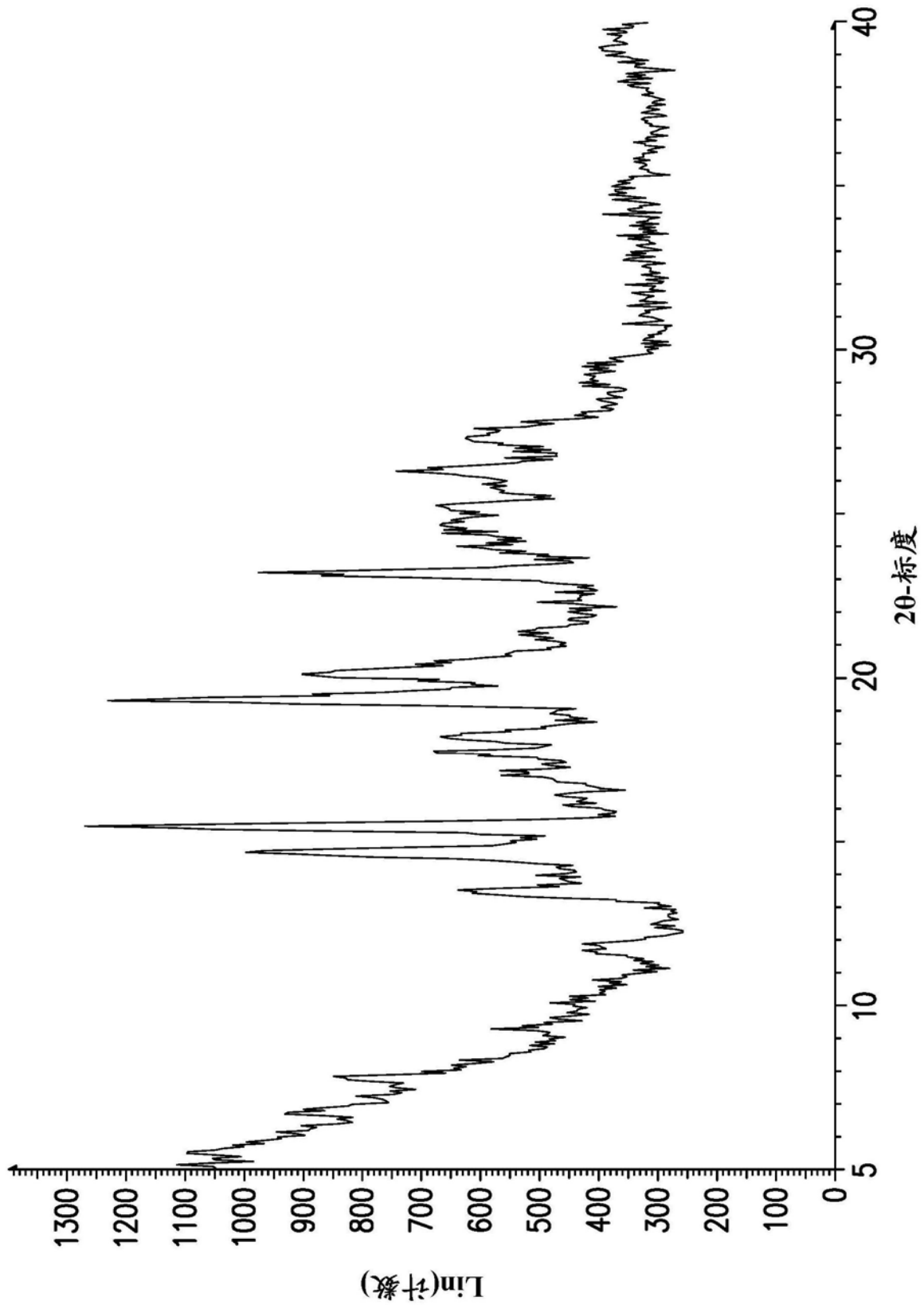


图15

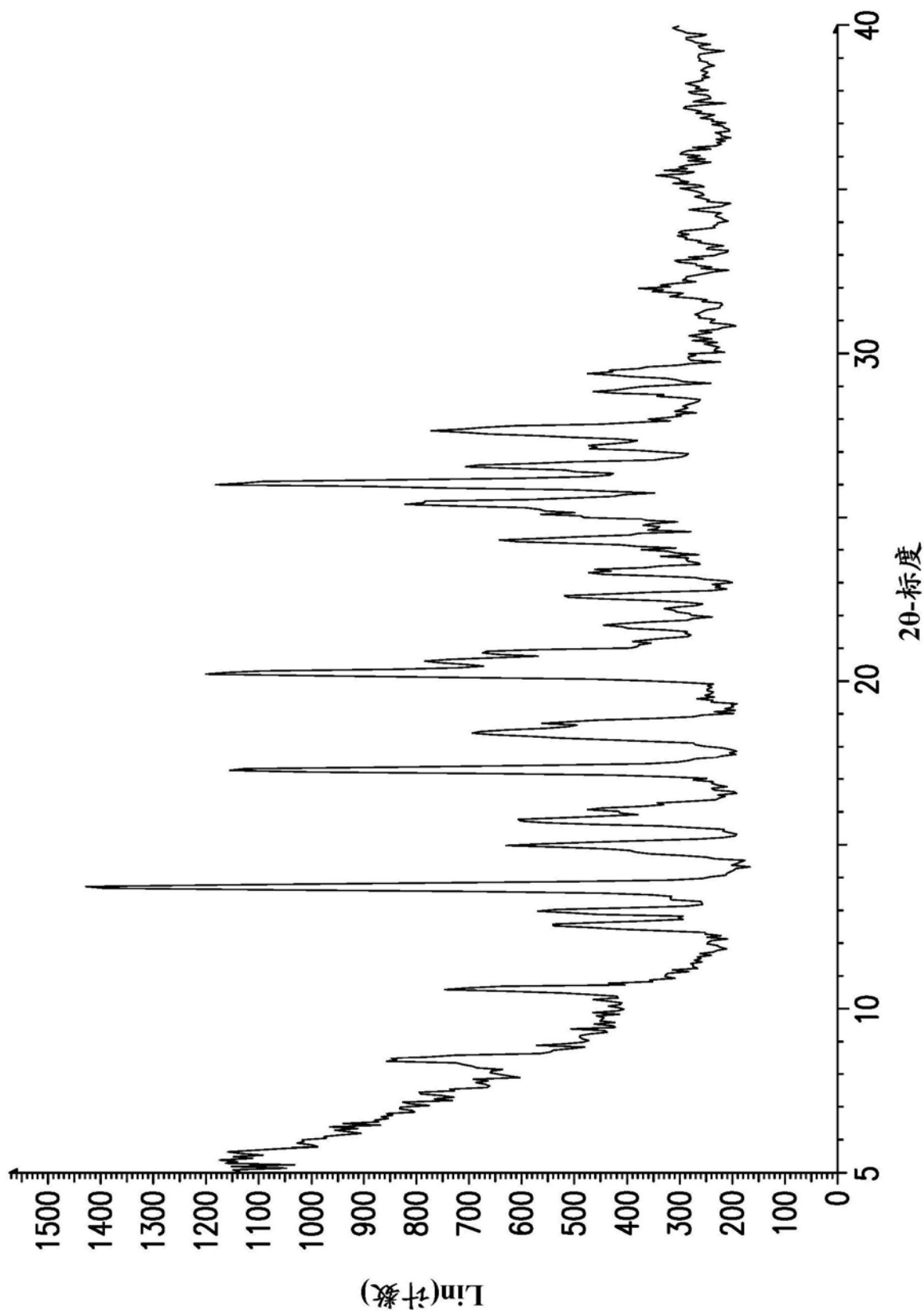


图16

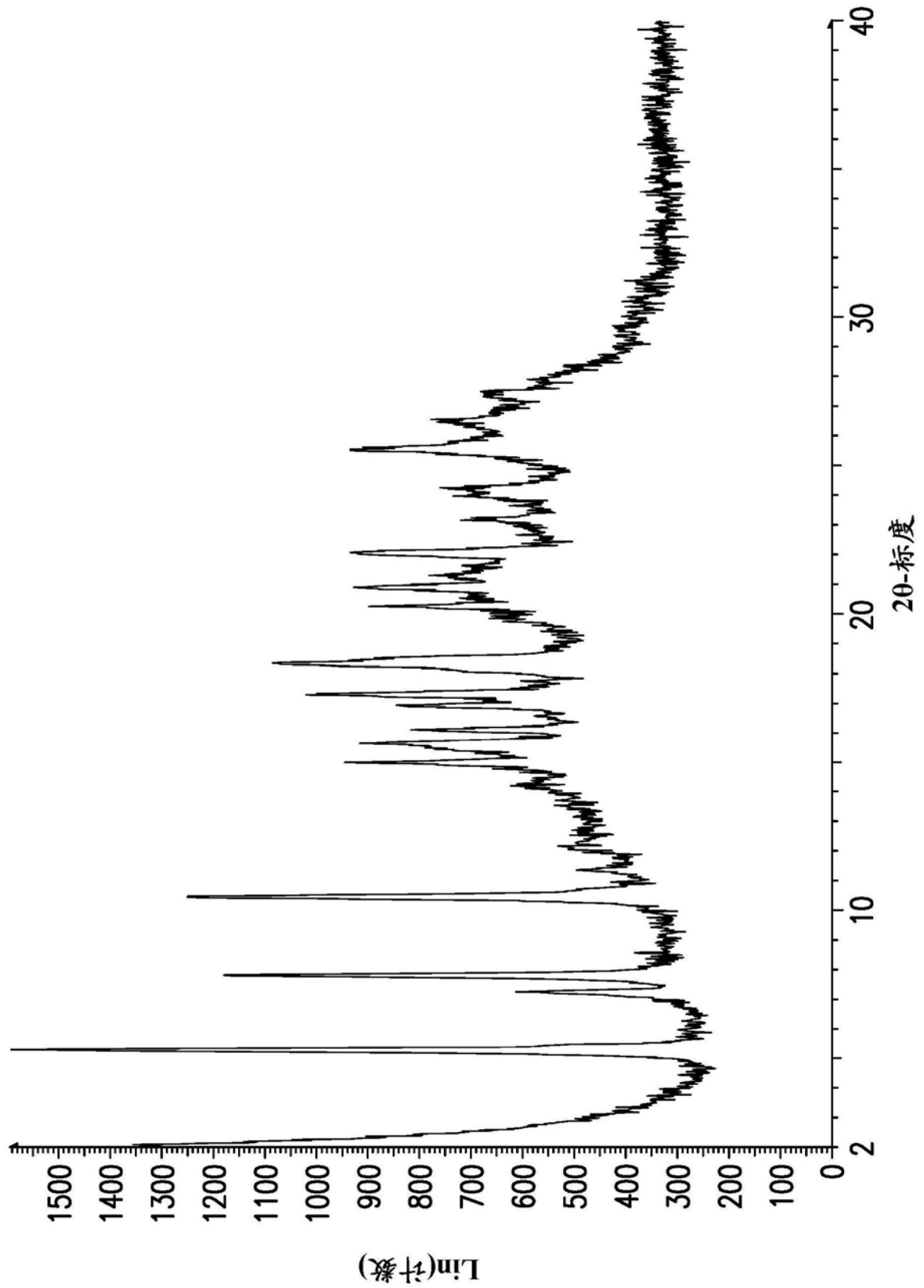


图17

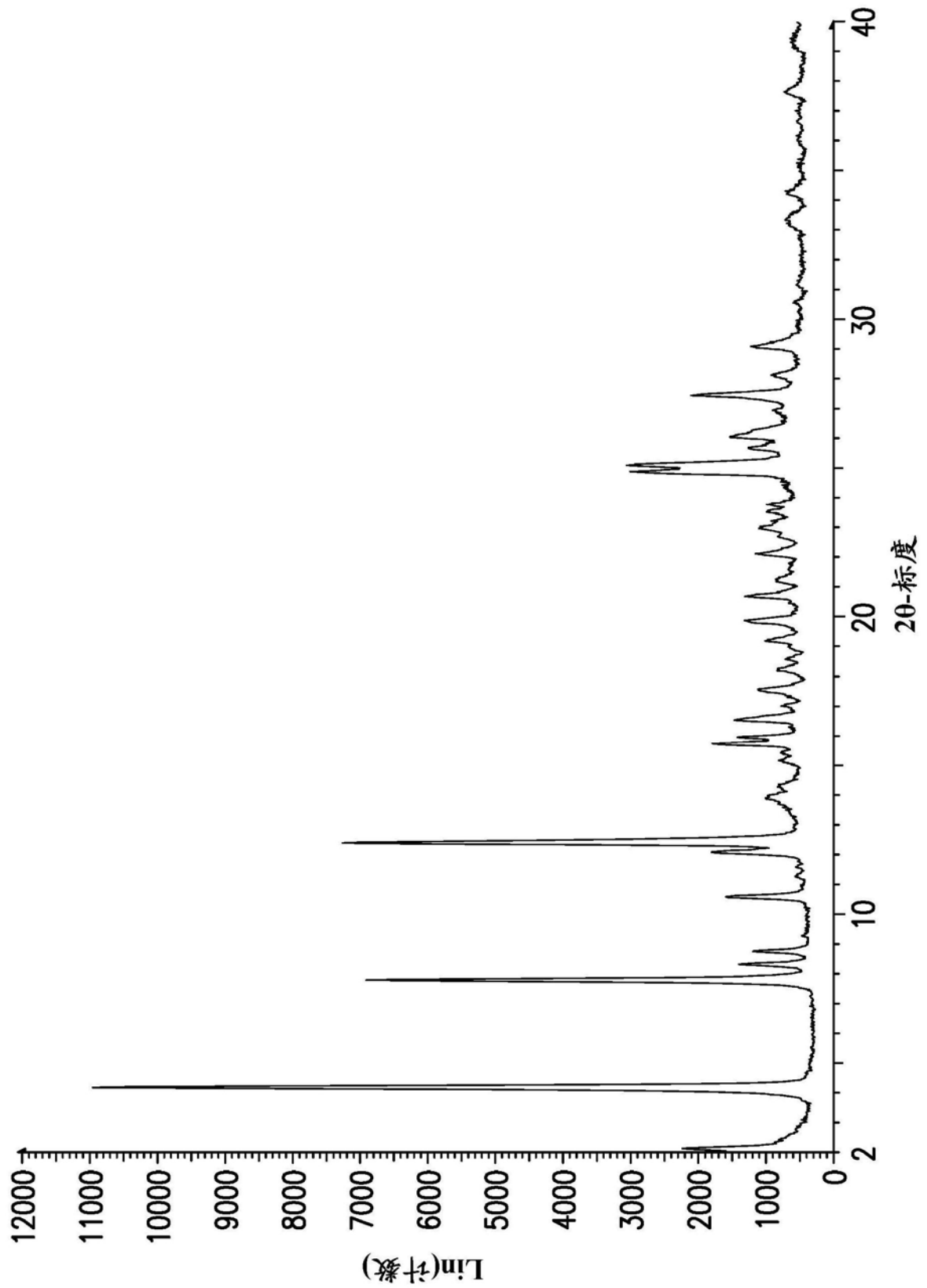


图18

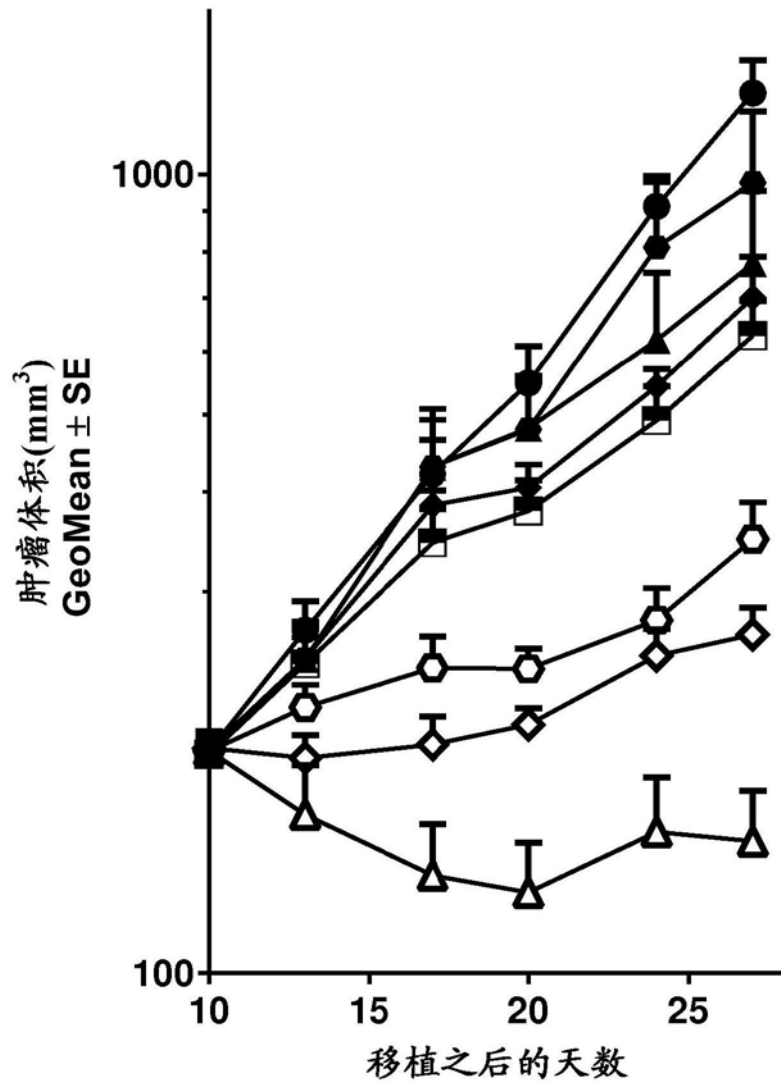


图19

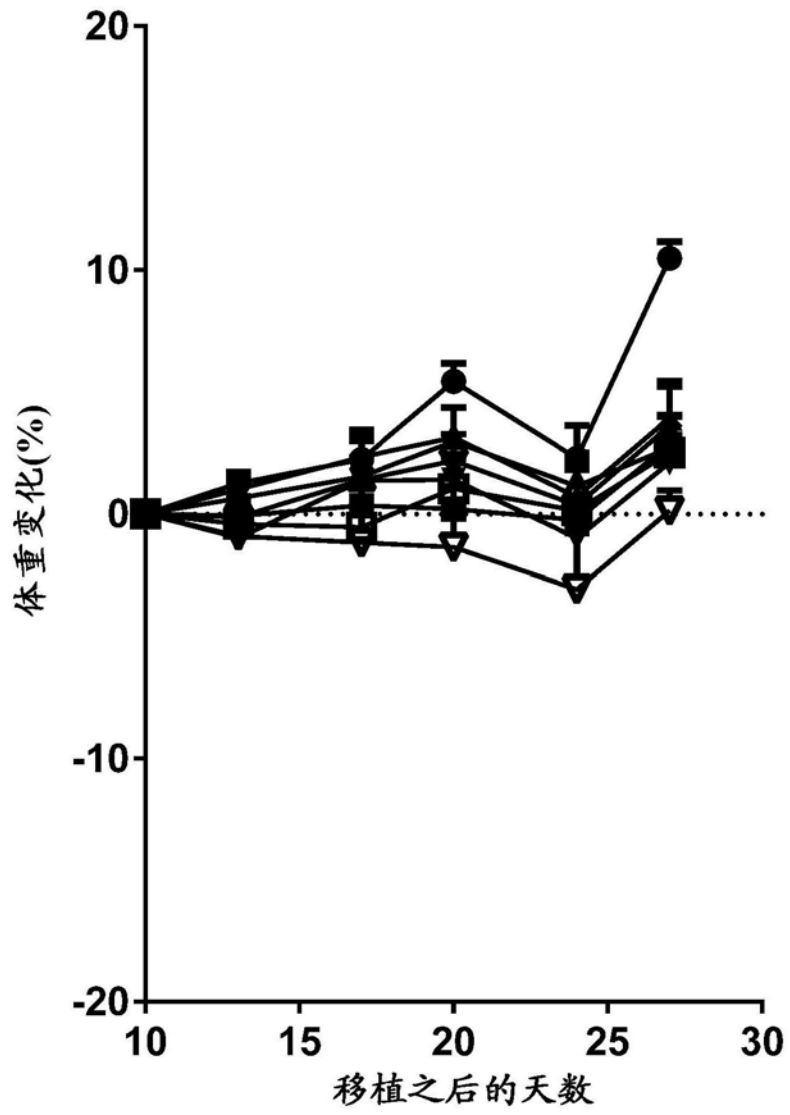


图20

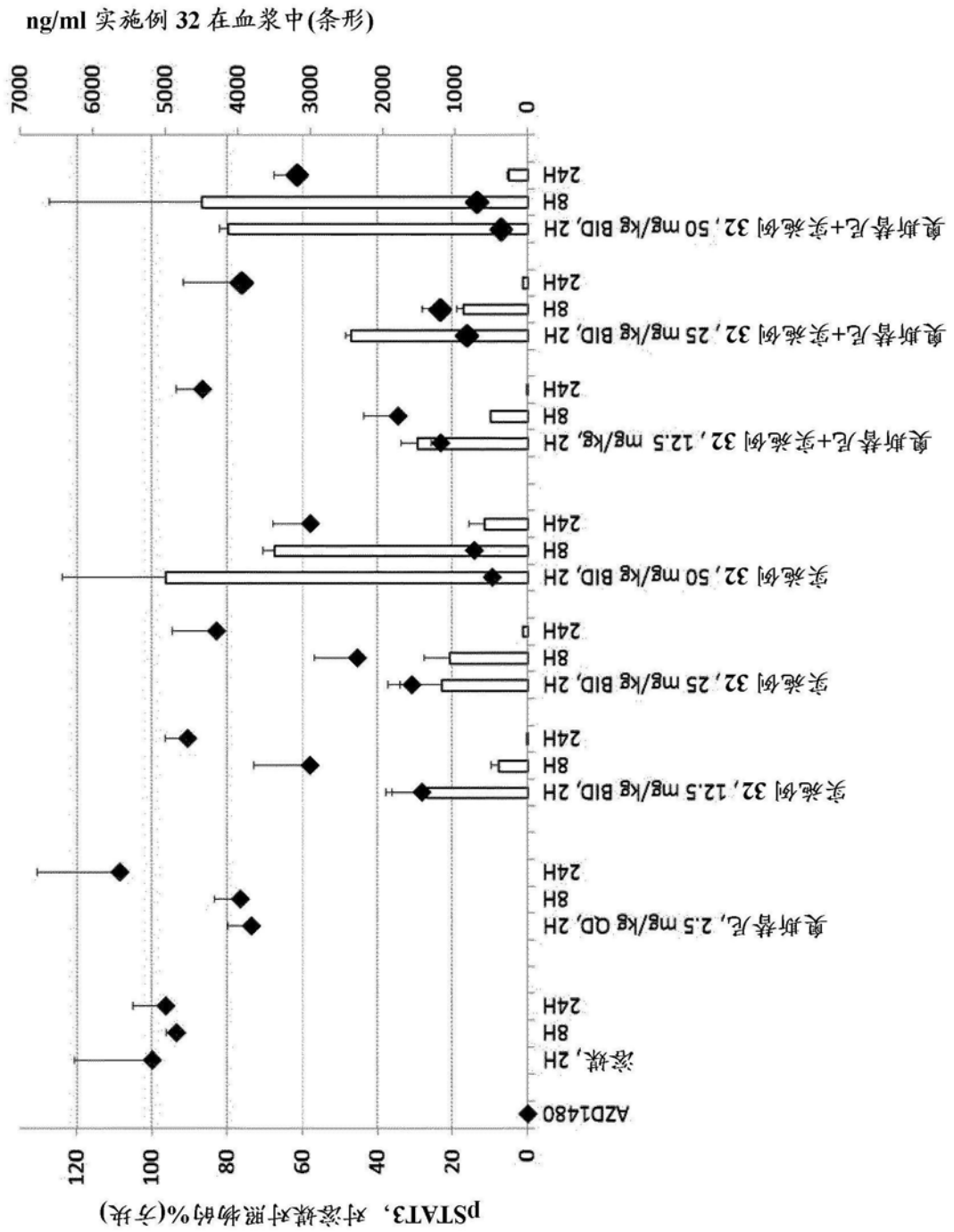


图21

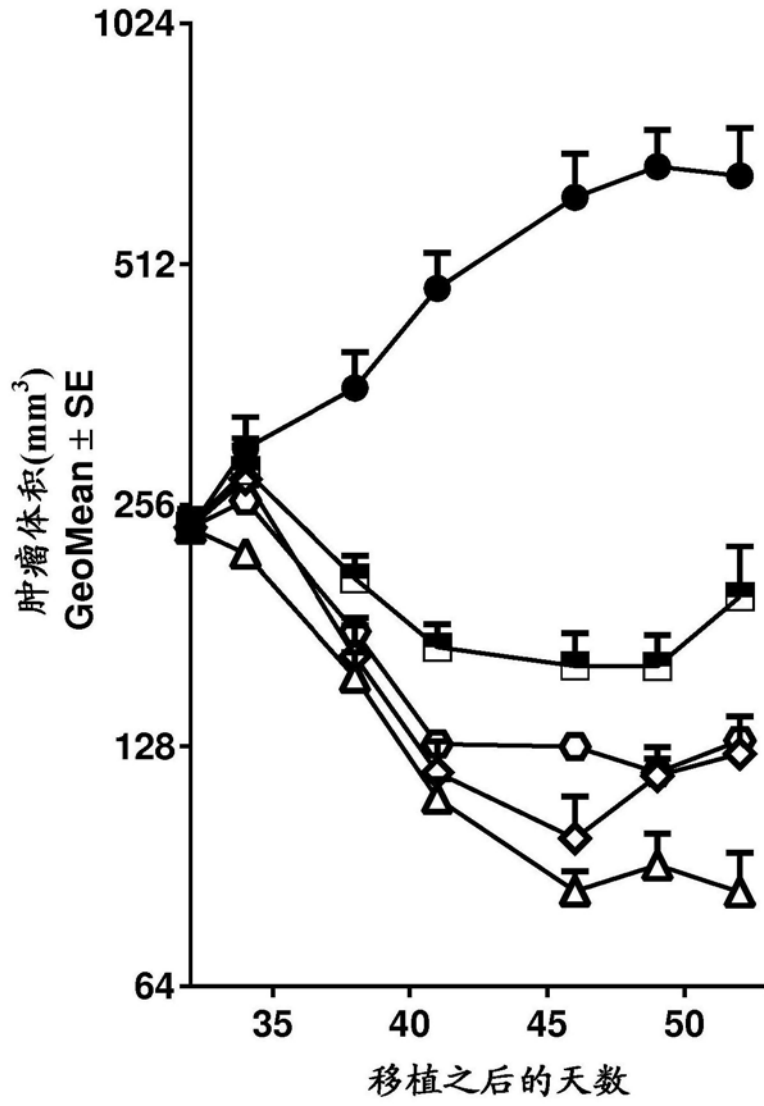


图22

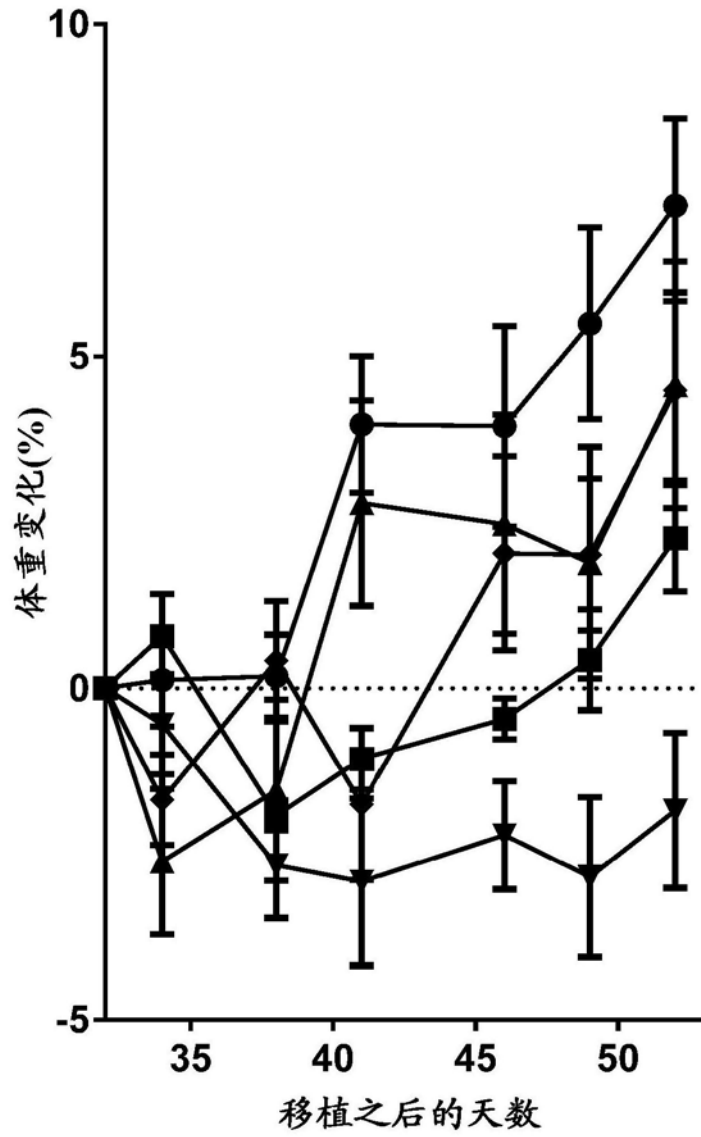


图23

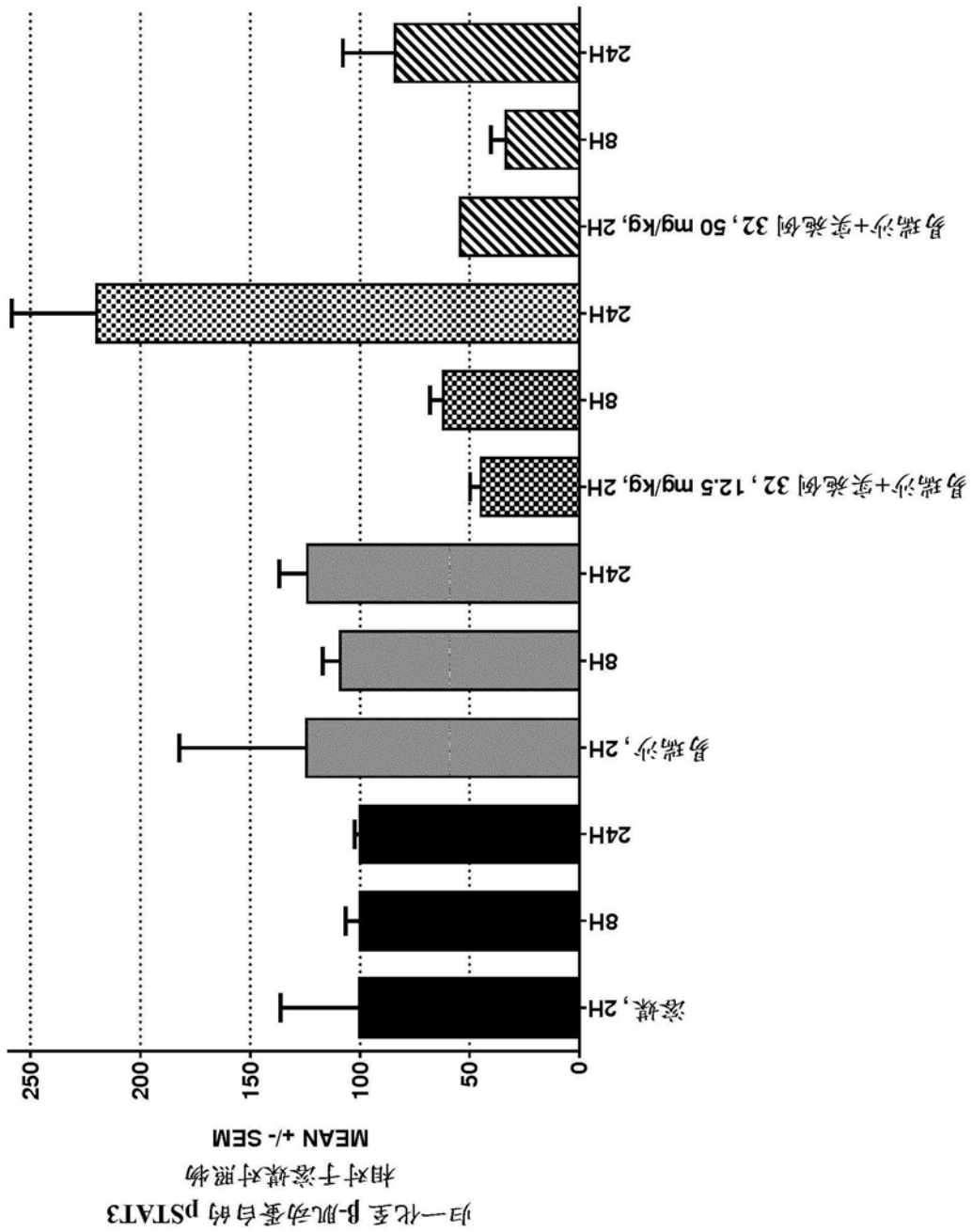


图24

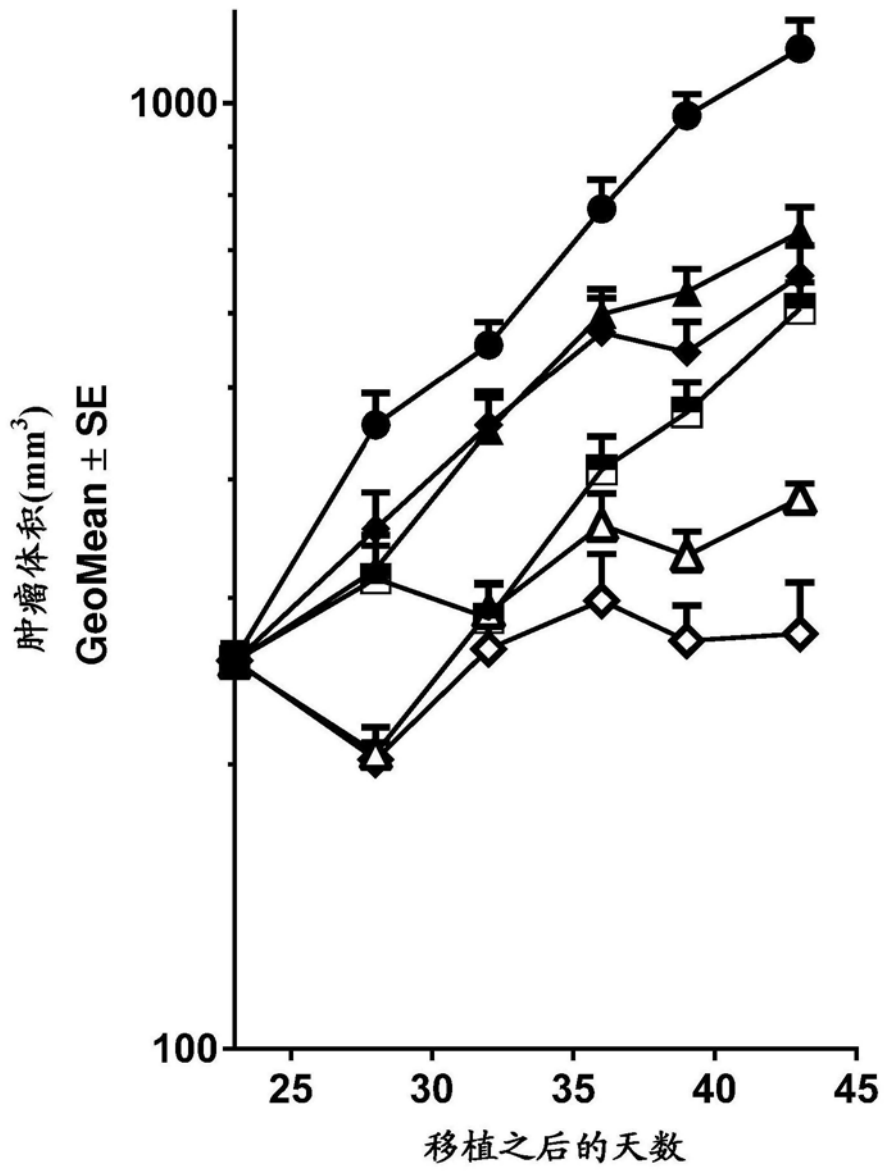


图25

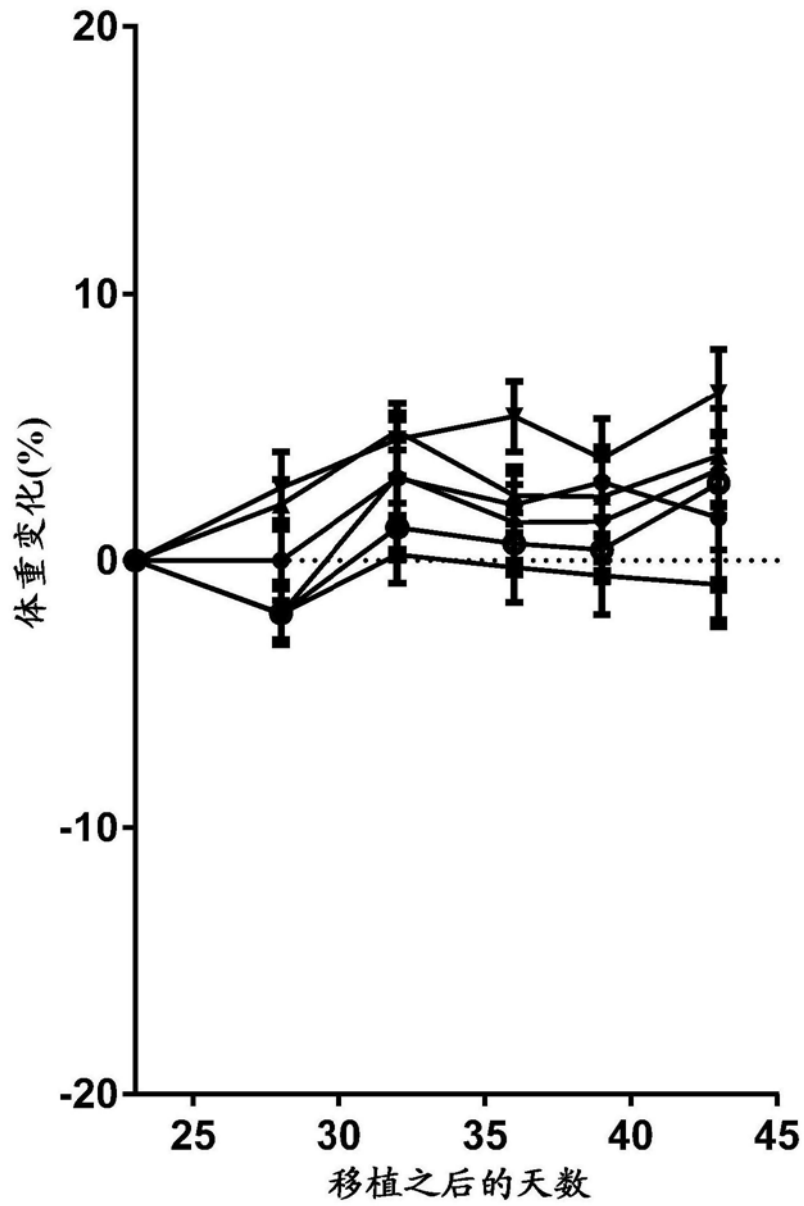


图26

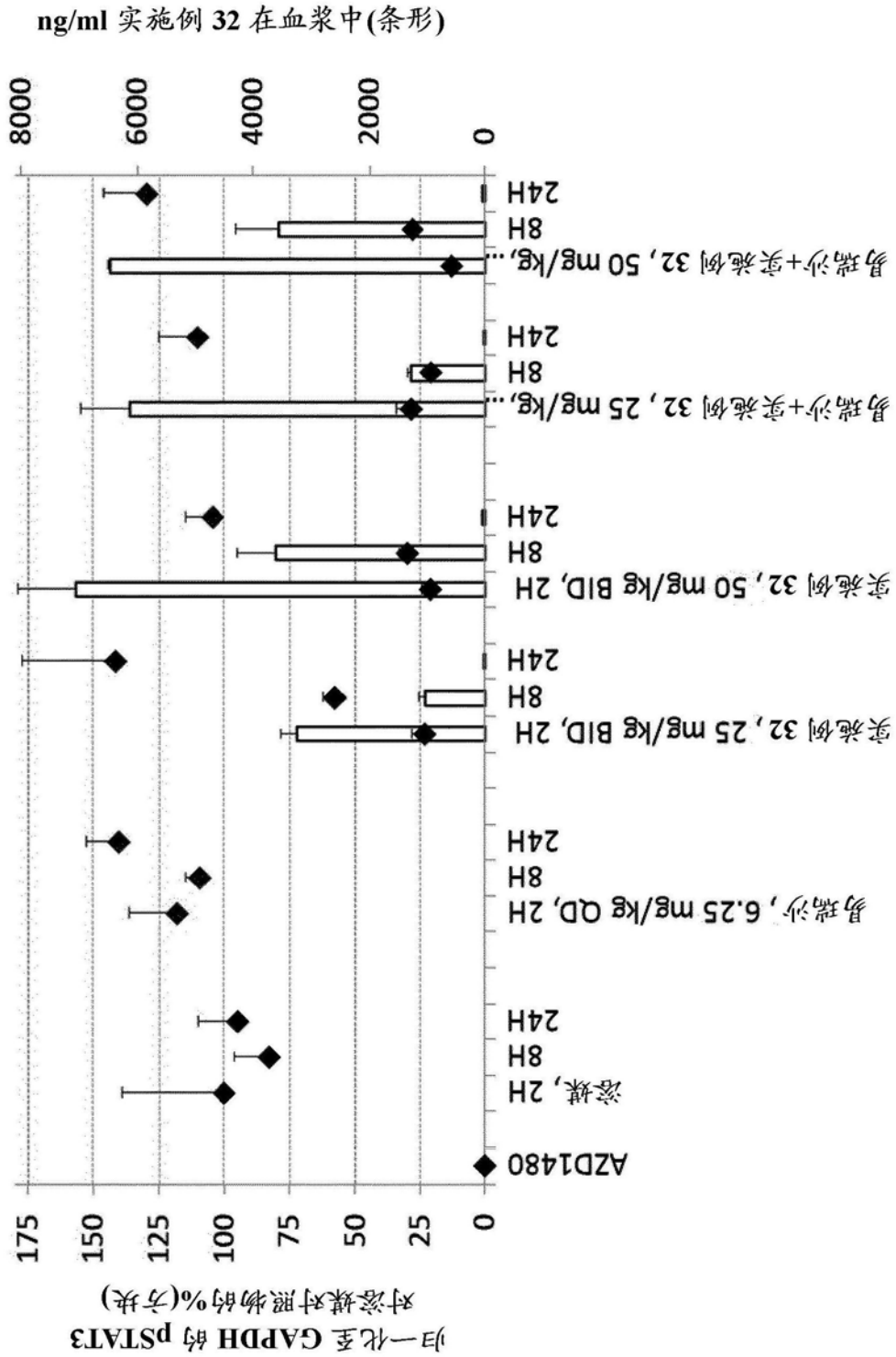


图27

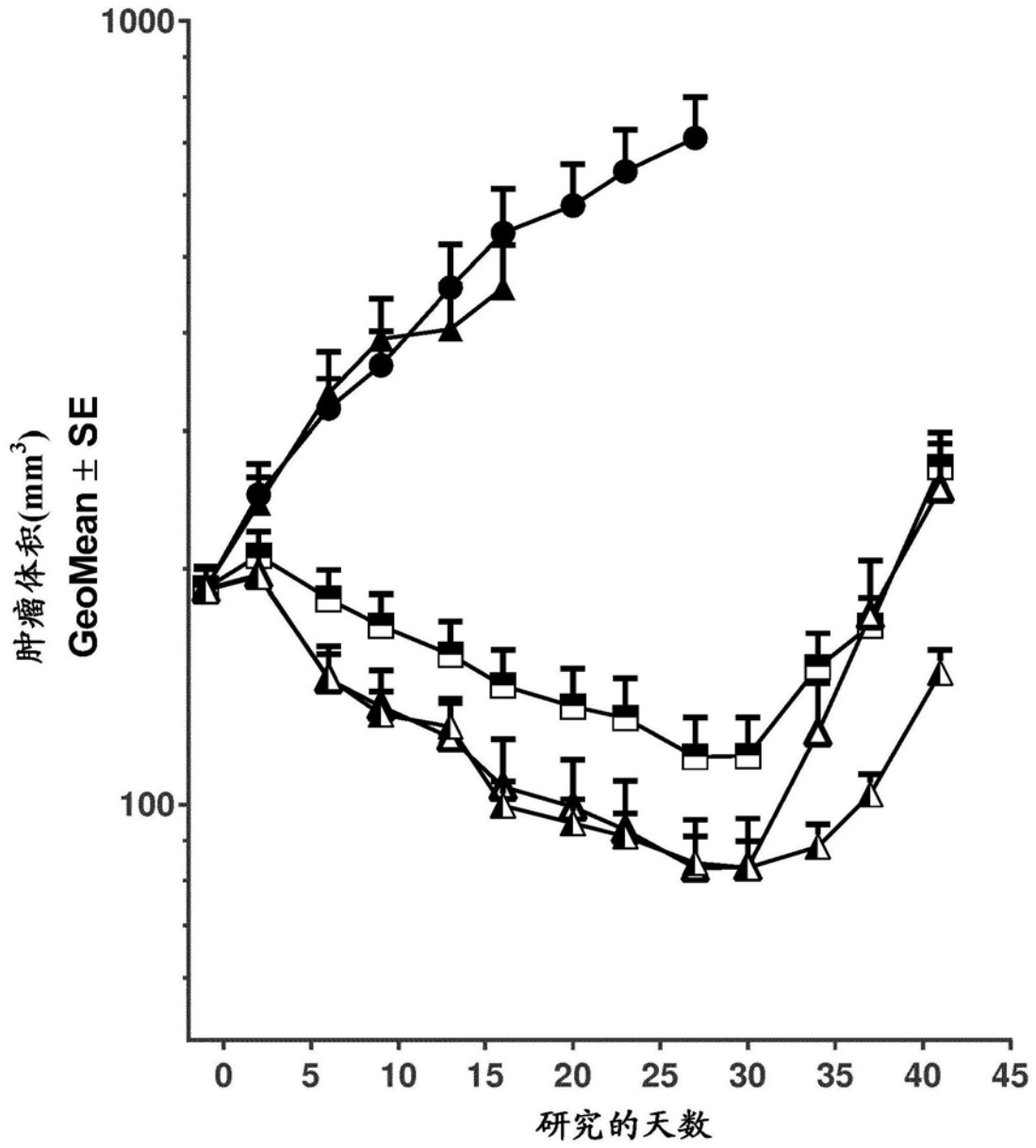


图28

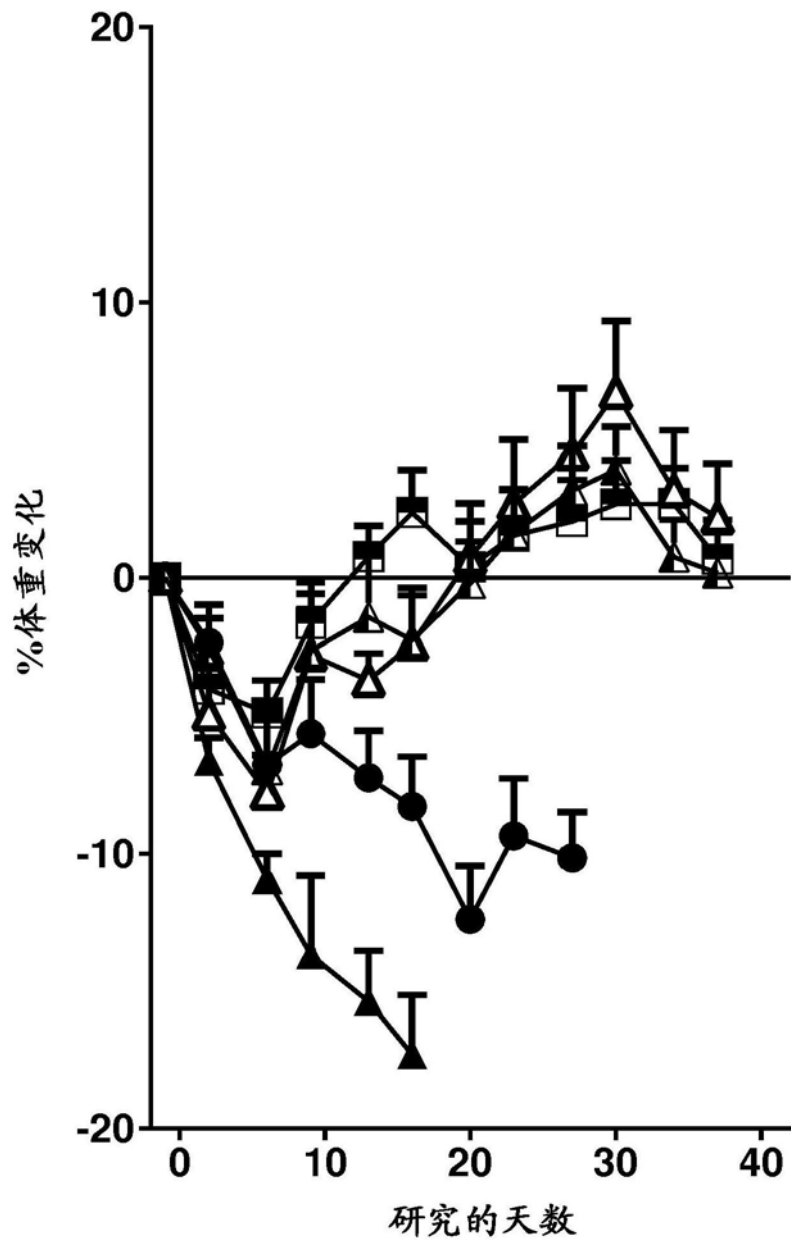


图29

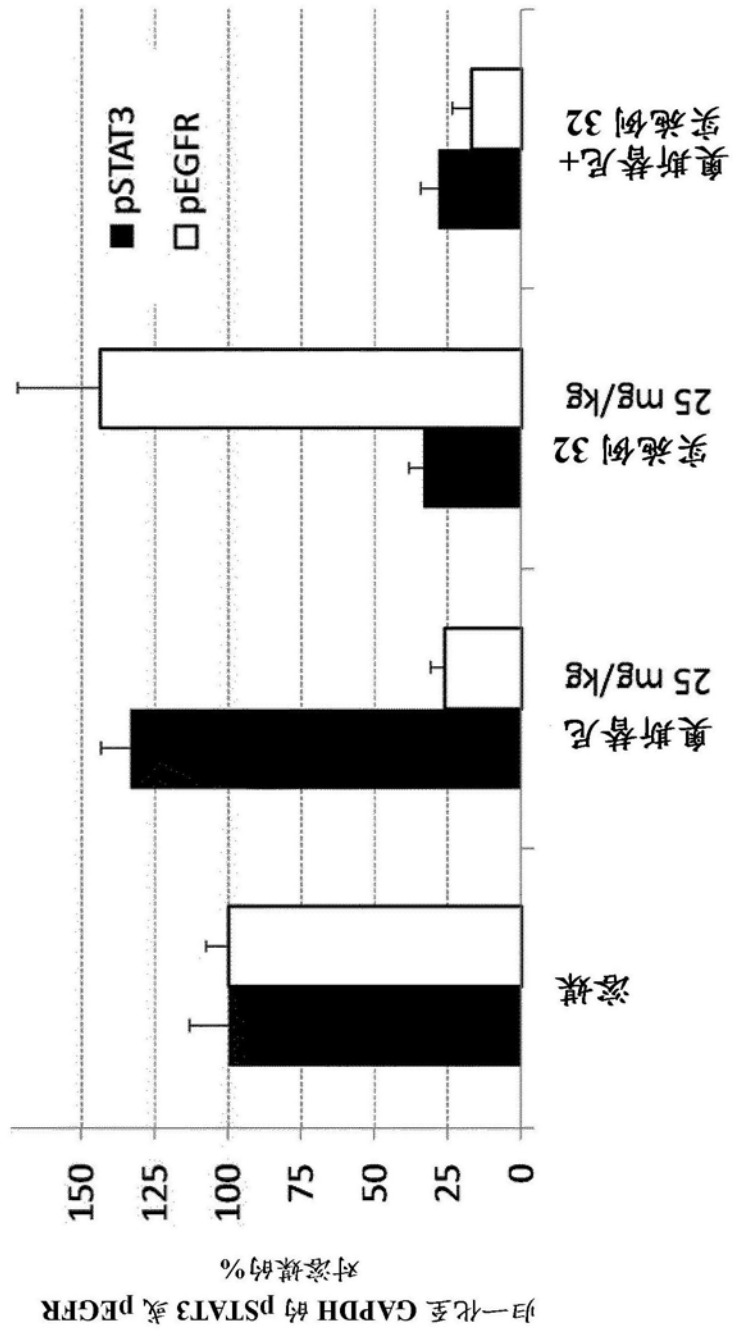


图30

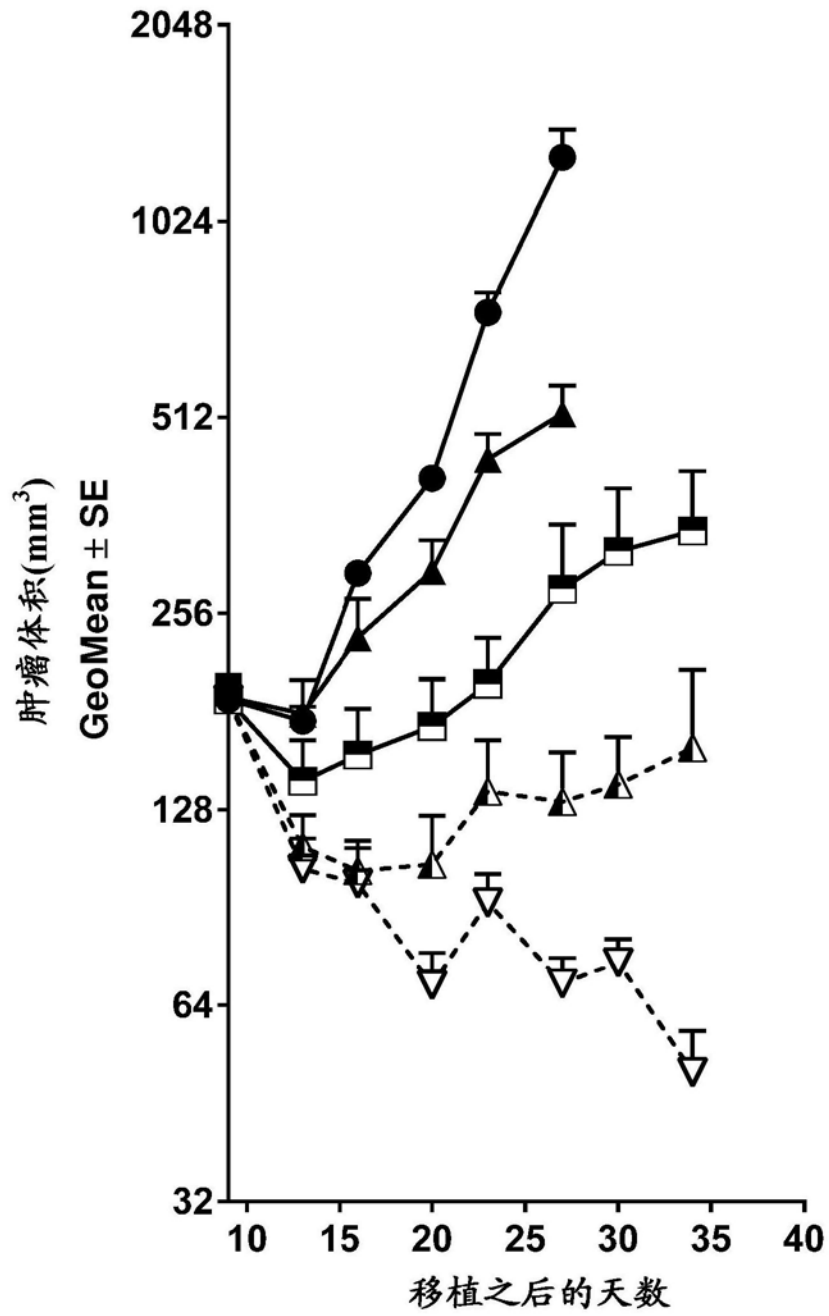


图31A

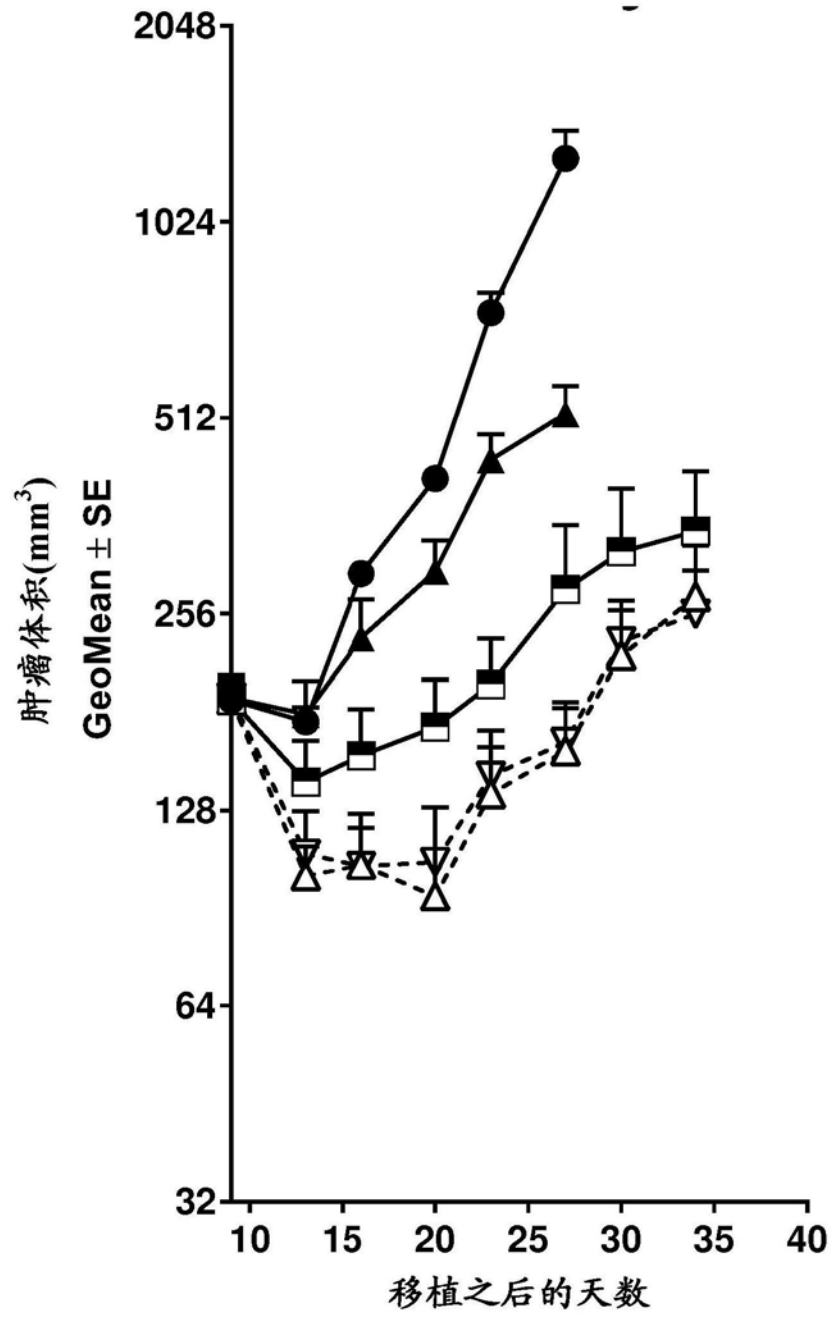


图31B

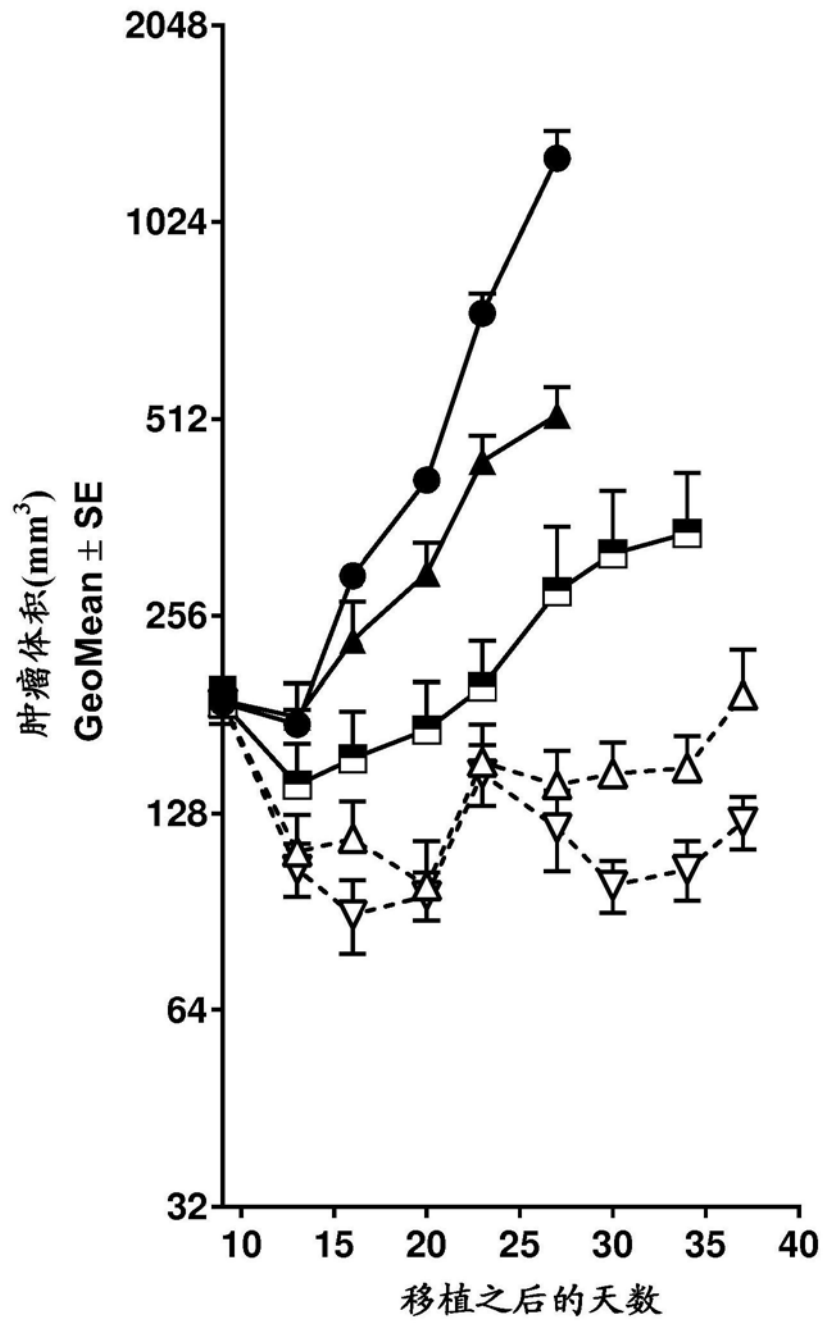


图31C

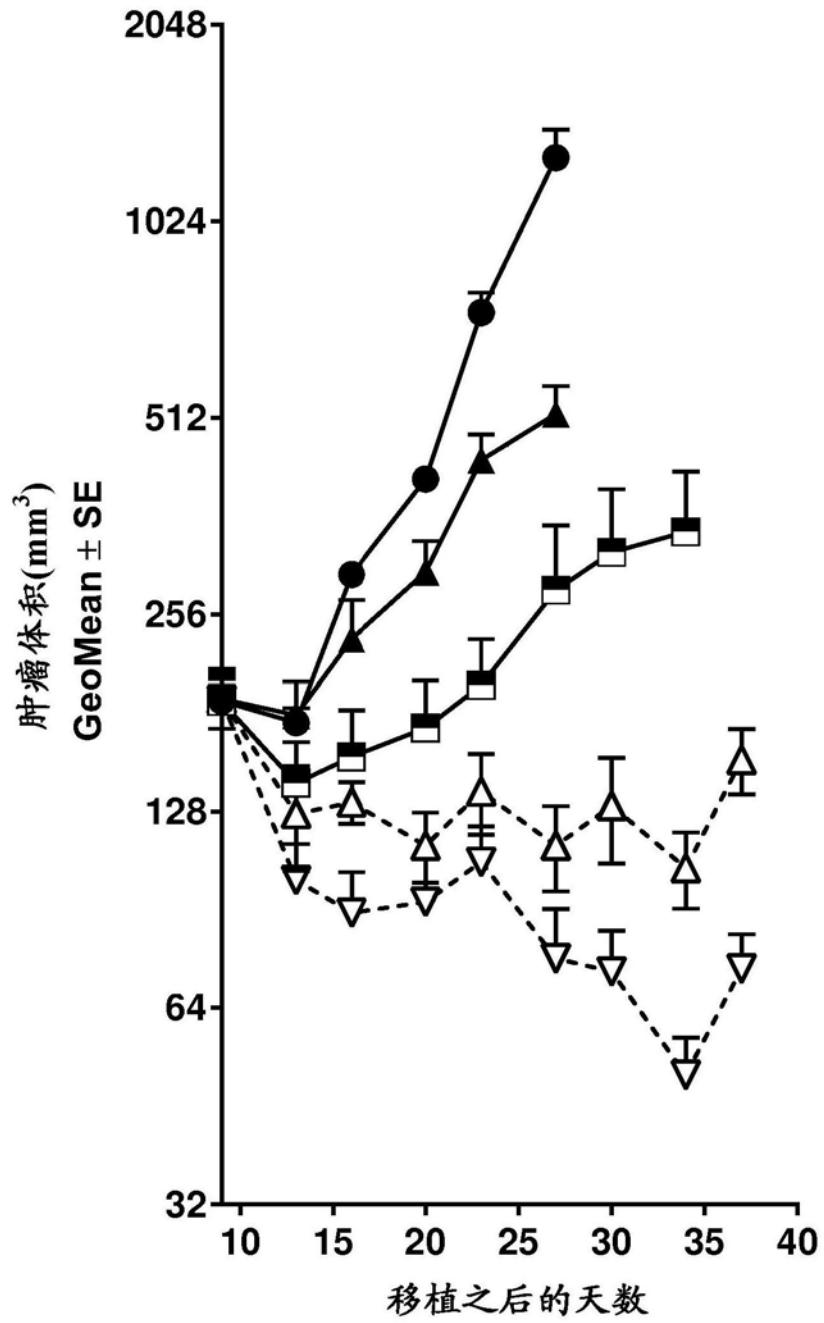


图31D

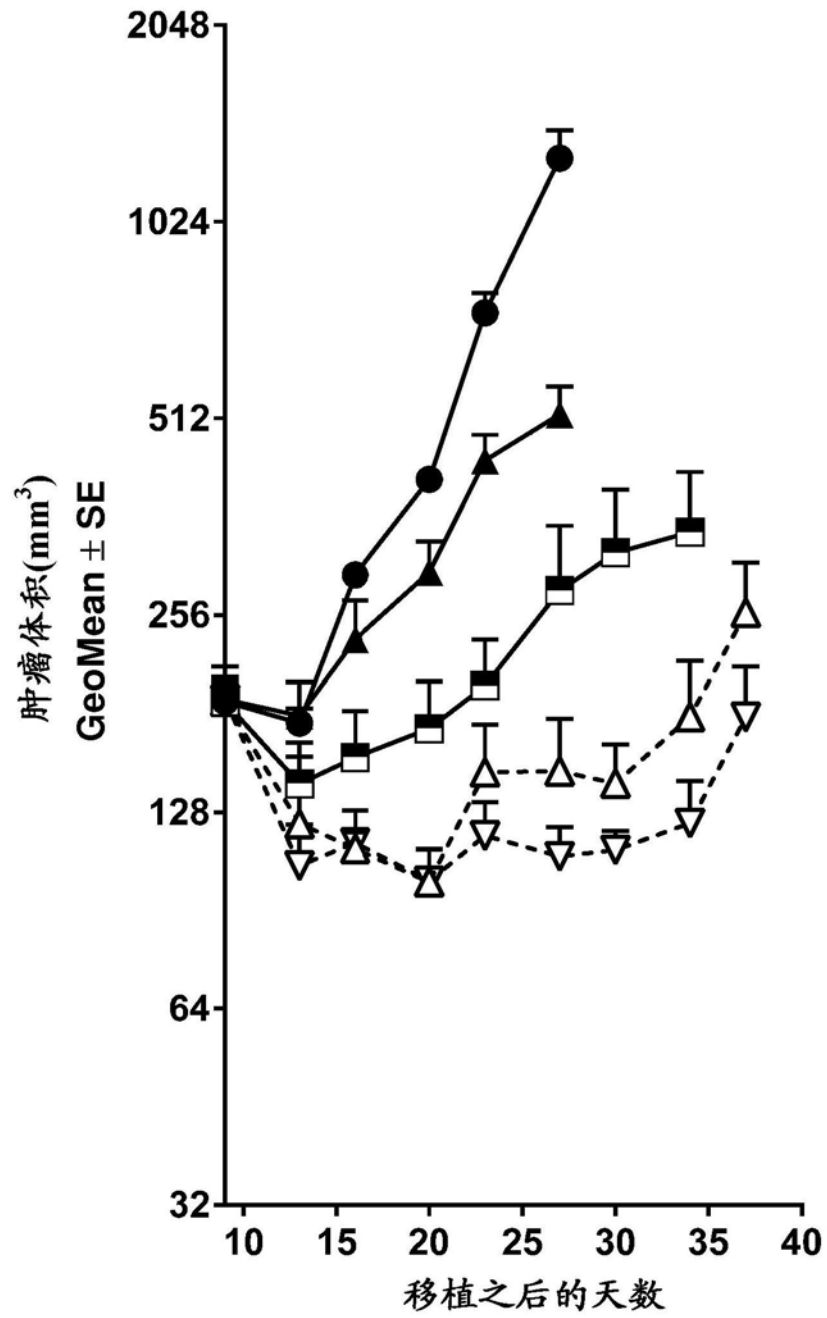


图31E

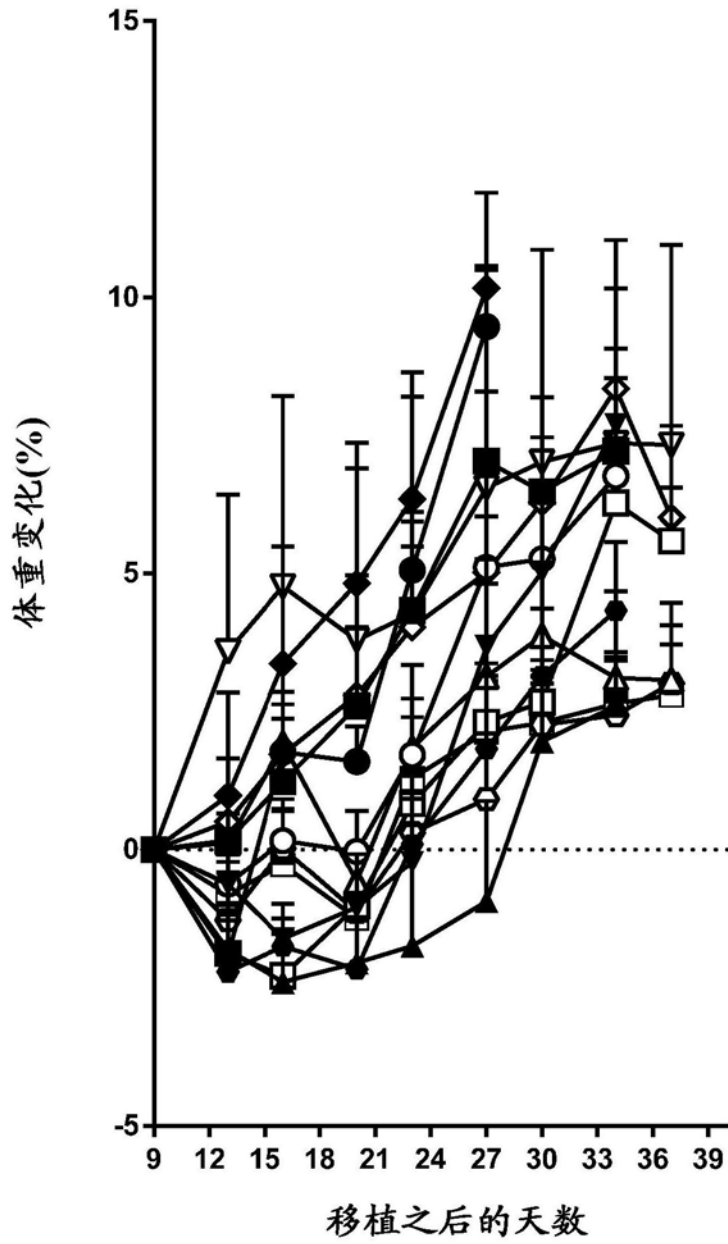


图32