

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021年3月25日 (25.03.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/051899 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/14 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) A61K 31/438 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/095605

(22) 国际申请日: 2020年6月11日 (11.06.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910872780.1 2019年9月16日 (16.09.2019) CN

(71) 申请人: 维眸生物科技(上海)有限公司
(VIVAVISION (SHANGHAI) LTD) [CN/CN]; 中国
上海市中国(上海)自由贸易试验区爱迪生路334
号5幢207、209室, Shanghai 2000000 (CN)。

(72) 发明人: 沈旺 (SHEN, Wang); 中国上海市中国
(上海)自由贸易试验区爱迪生路334号5
幢207、209室, Shanghai 200000 (CN)。 刘鹏飞
(LIU, Pengfei); 中国上海市中国(上海)自由
贸易试验区爱迪生路334号5幢207、209室, Shanghai
200000 (CN)。 白如璠 (BAI, Rujun); 中国上海
市中国(上海)自由贸易试验区爱迪生路334
号5幢207、209室, Shanghai 200000 (CN)。 刘
宇飞 (LIU, Yufei); 中国上海市中国(上海)自

由贸易试验区爱迪生路334号5幢207、209室,
Shanghai 200000 (CN)。 罗秋平 (LUO, Qiuping);
中国上海市中国(上海)自由贸易试验区爱
迪生路334号5幢207、209室, Shanghai 200000
(CN)。 柯平波 (KE, Pingbo); 中国上海市中国
(上海)自由贸易试验区爱迪生路334号5
幢207、209室, Shanghai 200000 (CN)。 龚燕川
(GONG, Yanchuan); 中国上海市中国(上海)自
由贸易试验区爱迪生路334号5幢207、209室5
幢207、209室, Shanghai 200000 (CN)。

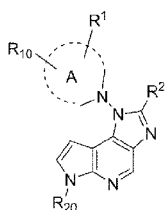
(74) 代理人: 上海精晟知识产权代理有限公司
(SHANGHAI CPTO INTELLECTUAL PROPERTY
AGENCY CO. LTD); 中国上海市杨浦区控江路
1555号A座1105室, Shanghai 200092 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) Title: CYANO-SUBSTITUTED CYCLIC HYDRAZINE DERIVATIVE AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种氰基取代的环胍衍生物及其应用



(57) Abstract: The present invention provides a cyano-substituted cyclic hydrazine derivative, comprising: a compound represented by the following structural formula or a stereoisomer, a geometric isomer, a tautomer, a racemate, a hydrate, a solvate, a metabolite, and a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof. The compound is used for prevention, treatment or alleviation of autoimmune diseases or proliferative diseases in patients, and/or for inhibiting or modulating protein kinase activity.

(57) 摘要: 本发明提供了一种氰基取代的环胍衍生物, 其特征在于: 为由如下结构式所示的化合物或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 消旋体, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物以及药学上可接受的盐或前药; 该化合物被用于预防、处理、治疗或减轻患者自体免疫疾病或增殖性疾病, 和/或用于抑制或调节蛋白激酶活性。



WO 2021/051899 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括经修改的权利要求及声明(条约第19条(1))。

一种氟基取代的环胍衍生物及其应用

技术领域

本发明属于药物合成领域，具体地说，本发明涉及一种 JAK 酶抑制剂及其制备方法和用途。

背景技术

蛋白激酶(Protein kinases)是一类催化蛋白质磷酸化反应的酶，是调节细胞信号包括细胞增殖和细胞分化中关键因素，包括细胞生长、存活、分化、器官形成、形态发生、新血管形成、组织修复和再生等。

许多细胞因子如干扰素 (IFN) 家族、糖蛋白130 (gp130) 家族、 γ -C 家族 (常见伽马链, CD132 家族) 及单链家族的信号传导涉及 Janus 激酶家族 (JAK)，及 JAK 激酶下游的信号转导和转录激活因子 (STAT)。目前，有四种已知的哺乳动物 JAK 家族成员：JAK1 (亦称 Janus 激酶-1)、JAK2 (亦称 Janus 激酶-2)、JAK3 (Janus 激酶-3) 和 TYK2 (亦称蛋白质-酪氨酸激酶 2)。

在 JAK 激酶水平下的阻断信号转导为炎症性疾病、自身免疫病、骨髓增殖性疾病和癌症的治疗方法的开发提供了前景。JAK 激酶的抑制也有助于皮肤免疫疾病如银屑病和皮肤敏化的治疗。已经上市的托伐替尼 (Tofacitinib) 和巴瑞克替尼 (Baricitinib)，用于治疗类风湿性关节炎；以及鲁索替尼 (ruxolitinib)，用于治疗骨髓纤维化以及急性移植物抗宿主病。

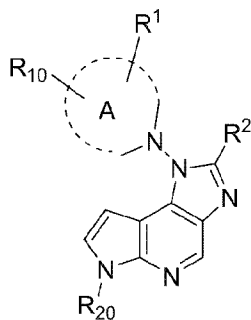
然而，目前已有的一些 JAK 酶抑制剂也存在一些明显的毒副作用。JAK 抑制剂会引起的免疫相关的副作用：感染，包括肺炎、病毒感染 (如带状疱疹感染)、细菌感染、放线菌感染 (分枝杆菌感染)、真菌感染、免疫力下降 (如 NK 细胞减少) 以及贫血。但也有一些非免疫的副作用，如肺栓塞 (可能致死)。研究表明，目前已有的 JAK 抑制剂对 JAK 家族激酶成员没有选择性，其肺栓塞的副作用与 JAK2 的抑制有关。

综上所述，目前本领域迫切需要研发出 Janus 激酶或相关激酶的抑制剂，尤其是对 JAK1 具有高选择性的抑制剂。

发明内容

本发明的目的在于提供一种新型的对 JAK1 激酶有高活性，对 JAK2 激酶有较好选择性的抑制剂及其制备方法和用途。

本发明提供了一种氟基取代的环胍衍生物，其特征在于：为由如下结构式所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，消旋体，水合物，溶剂化物，代谢产物以及药学上可接受的盐或前药：



其中，环 A 为杂环基、稠合杂环基、螺杂环基；

上述 R¹ 为相同或不相同的一个或多个取代基；

上述 R¹ 选自氢、羟基、卤素、氨基、氟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基；

上述 R₁₀ 选自氟基或末端为氟基的基团；该末端为氟基的基团可以为饱和或不饱和的任意形式；

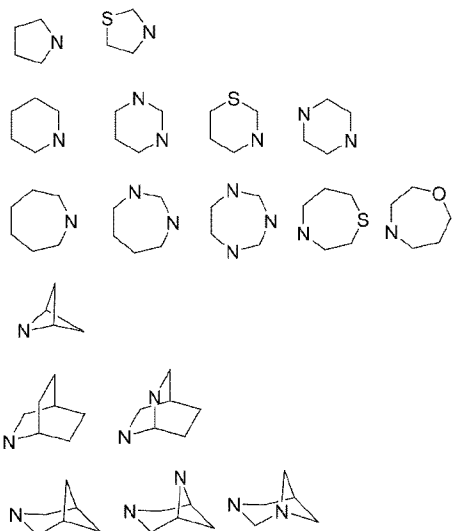
R² 选自氢、羟基、卤素、硝基、氨基、取代的胺基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基；

R₂₀ 选自氢、氨基保护基。

上述环 A 最优选为：由 4-9 个原子构成的杂环基、或由 6-12 个原子构成的稠合杂双环基，或由 6-12 个原子构成的螺杂双环；

其中，杂原子为 1-3 个，选自氮、氧或硫。

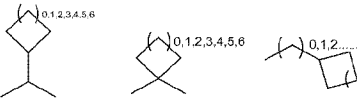
上述环 A 可以为如下结构所示的结构或其类似结构：



在本发明中取代或未取代的烷基指：

上述未取代的烷基一般为碳原子数不大于 6 的支链烷基或支链烷基；

上述取代的烷基指烷基碳链上的氢原子中的一个或一个以上为其他基团所取代，此处所指的其他基团

可以为环烷基（以类似于  的形式进行取代，该环烷基环上的任何氢原子还可以为卤素、氰基、烷基、羟基、羧基等基团所取代）、杂环烷基（即、在前述的环烷基的基础上，其烷基环上的至少一个碳原子为氧、硫、氮所替代）、卤素（F, Cl, Br, I）、羧基、氰基（-CN）、磺酰基（-SO₂R_a, R_a为烷基、芳基等）、炔基（-C≡CH, -C≡CR_b, R_b为烷基、芳基等）、酰胺基（-C(O)NR_xR_y, R_xR_y为烷基、芳基等）、酯基（-C(O)O-R₂, R₂为烷基、芳基等）、芳基、杂芳基等等基团；

在本发明中取代或未取代的环烷基指：

上述未取代的环烷基一般为碳原子数为 3-8 的环烷基；

上述取代的环烷基指环环上的一个或多个氢原子为其他基团所取代，此处所指的其他基团可以为烷基、取代的烷基（同上）、卤素（F, Cl, Br, I）、羧基、氰基（-CN）、磺酰基（-SO₂R_a, R_a为氢、烷基、芳基等）、炔基（-C≡CH, -C≡CR_b, R_b为烷基、芳基等）、酰胺基（-C(O)NR_xR_y, R_xR_y为烷基、芳基等）、酯基（-C(O)O-R₂, R₂为烷基、芳基等）、芳基、杂芳基等等基团。

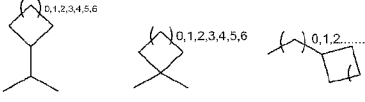
在本发明中取代或未取代的杂烷基指：指在上述取代或未取代的烷基的基础上，其碳链上的一个或多个碳原子为氧、硫、氮所替代。

在本发明中取代或未取代的杂环烷基指：指在上述取代或未取代的环烷基的基础上，其环上的一个或多个碳原子为氧、硫、氮所替代。

在本发明中取代或未取代的烷氧基指：

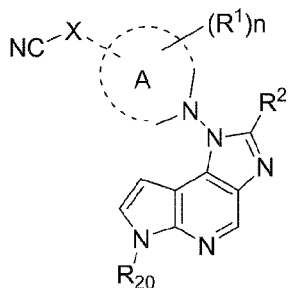
上述未取代的烷氧基一般为碳原子数不大于 6 的支链烷氧基或支链烷氧基；

上述取代的烷氧基指烷基碳链上的氢原子中的一个或一个以上为其他基团所取代，此处所指的其他基

团可以为环烷基（以类似于  的形式进行取代，该环烷基环上的任何氢原子还可以为卤素、氰基、烷基、羟基、羧基等基团所取代）、杂环烷基（即、在前述的环烷基的基础上，其烷基环上的至少一个碳原子为氧、硫、氮所替代）、卤素（F, Cl, Br, I）、羧基、氰基（-CN）、磺酰基（-SO₂R_a, R_a为氢、烷基、芳基等）、炔基（-C≡CH, -C≡CR_b, R_b为烷基、芳基等）、酰胺基（-C(O)NR_xR_y, R_xR_y为烷基、芳基等）、酯基（-C(O)O-R₂, R₂为烷基、芳基等）、芳基、杂芳基等等基团。

在本发明中取代的胺基指：胺基(-NH₂)上的氢原子中的一个或一个以上为其他基团所取代，此处所指的其他基团可以为烷基、环烷基、酰胺基、酯基等等基团。

进一步地，本发明提供一种氰基取代的环胍衍生物，其特征还在于，为如下结构所示的化合物：



其中，n选自于1-3的自然数；

上述X选自取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的杂亚烷基、-(CH₂)_mN(R₃)-、-(CH₂)_mC(O)N(R₃)-、-(CH₂)_mC(O)-；

X跟环A的连接键为单键或双键；

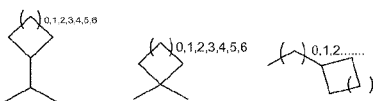
R₃选自氢，取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基；

m选自于1-3的自然数。

在本发明中取代或未取代的亚烷基指：

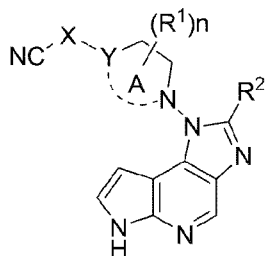
上述未取代的亚烷基指-(CH₂)_m-的形式；

上述取代的亚烷基指-(CH₂)_m-碳链上的一个或一个以上的氢原子为其他基团所取代，该其他基团可以

为烷基、环烷基（以类似于  0,1,2,3,4,5,6 等的形式进行取代，该环烷基环上的任何氢原子还可以为卤素、氰基、烷基、羟基、羧基等基团所取代）、杂环烷基（即、在前述的环烷基的基础上，其烷基环上的至少一个碳原子为氧、硫、氮所替代）、卤素（F, Cl, Br, I）、羧基、氰基（-CN）、磺酰基（-SO₂R_a, R_a为氢、烷基、芳基等）、炔基（-C≡CH, -C≡CR_b, R_b为烷基、芳基等）、酰胺基（-C(O)NR_xR_y, R_xR_y为烷基、芳基等）、酯基（-C(O)O-R₂, R₂为烷基、芳基等）、芳基、杂芳基等等基团。

在本发明中取代或未取代的杂亚烷基指：上述未取代的亚烷基上的一个或几个碳原子为氧、硫、氮所替代。

进一步地，本发明提供一种氰基取代的环胍衍生物，其特征还在于，为如下结构所示的化合物：

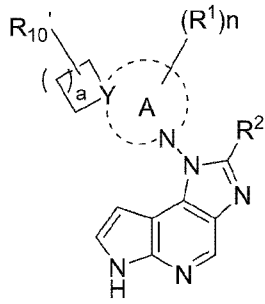


其中A, X, R¹, 和R²如上定义；

Y选自CR⁴, N；

R⁴选自氢、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基。

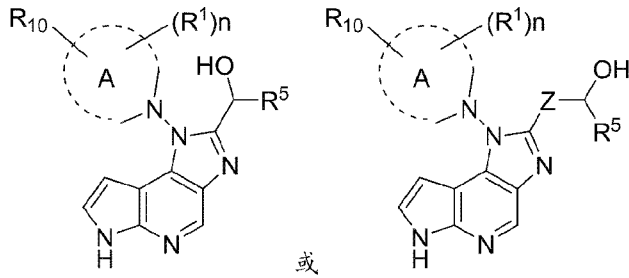
进一步地，本发明提供一种氰基取代的环胍衍生物，其特征还在于，为如下结构所示的化合物：



其中，上述 a 为 0, 1, 2, 3;

上述 R₁₀ 选自末端为氰基的基团。

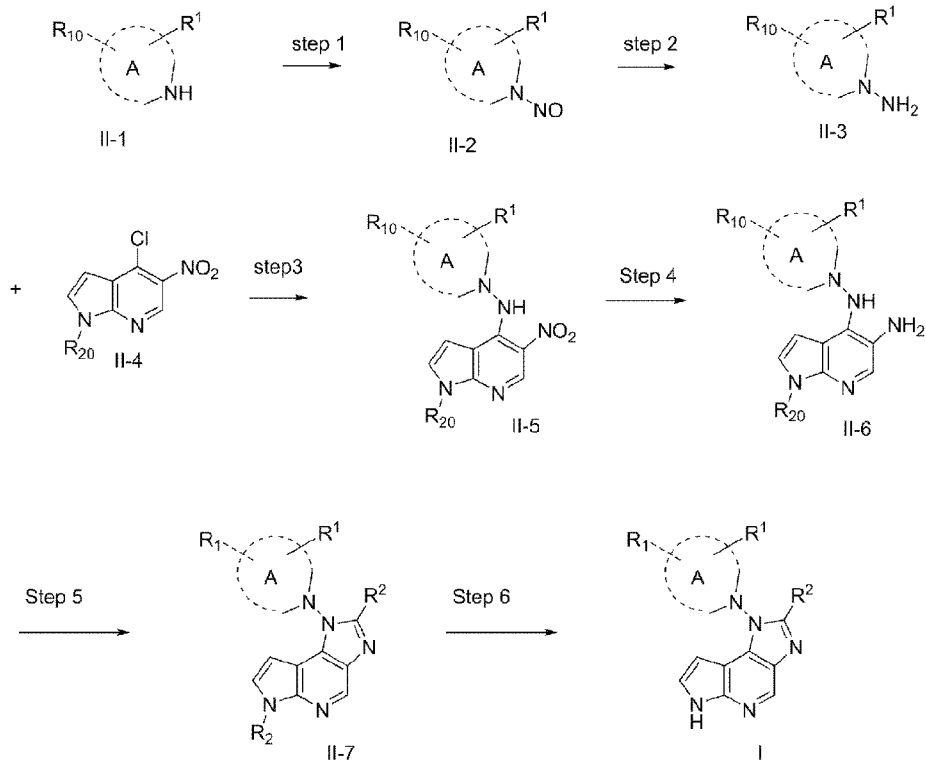
进一步地，本发明提供一种氨基取代的环胍衍生物，其特征还在于，为如下结构所示的化合物：



其中，Z 选自取代或未取代的亚烷基；

R⁵ 选自氢、取代或未取代的烷基，取代或未取代的杂烷基。

此外，本发明还提供了上述一种氨基取代的环胍衍生物的制备方法，其特征在于，具体反应方程式如下：



具体由如下工艺步骤制造而成：

S1、以 II-1 为原料，其上的 NH 基团被亚硝基化形成亚硝基产物 II-2；

S2、亚硝基产物 II-2 经还原反应转化成化合物 II-3；

S3、将化合物 II-3 与化合物 II-4，在碱性条件下反应，得到化合物 II-5；

S4、化合物 II-5 中的硝基用氢化还原成氨基得到化合物 II-6；

S5、化合物 II-6 经关环反应获得化合物 II-7；

S6、化合物 II-7 脱保护得到目标产物。

上述反应的具体过程可以为：如式 II-1 显示的化合物可以从直接够得，或通过已知的常见合成方法获得。式 II-1 可以被亚硝基化， HNO_2 (NaNO_2 加酸获得)，或烷基亚硝酸酯（如亚硝酸丁酯，亚硝酸异戊酯）来产生“N”亚硝基产物 II-2。铁粉，或锌粉，或催化氢化可以讲中间产物 II-2 转化成 II-3。II-3 和 II-4 (Ar 选择自苯基或苄基，合成见 Kulagowski, J J; et al.; Journal of Medicinal Chemistry (2012) 55, 5901) 在碱性条件下反应（干燥的 Na_2CO_3 ，无水 DMF，加热）得到化合物 II-5。化合物 II-5 中的硝基用氢化 (Pt-C, 1 大气压的氢气) 还原成氨基得到 II-6。关环反应可以通过多种已知条件来实现，常见条件有 II-6 和原酸三酯 ($\text{R}^2(\text{OMe})_3$ ，如原乙酸三乙酯) 在酸性条件下反应；或 II-6 和酰胺用三乙基氧四氟硼酸或其它鎓盐脱水得到。最后，氢氧化钠水溶液脱保护生成式 I 所显示的化合物。

另外，本发明还提供了一种药物组合物，其特征在于：包含上述氨基取代的环胍衍生物和药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂或媒介物中的至少一种；

其中，上述氨基取代的环胍衍生物的用量为药物组合物总质量的 0.01-99.9%。

进一步地，本发明还提供了一种药物组合物，其特征还在于：还包含附加治疗剂；

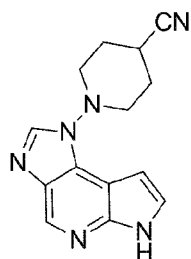
上述附加治疗剂选自抗炎药、免疫调节剂或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的活性剂、用于治疗糖尿病活性剂和用于治疗自体免疫疾病的活性剂。

另外，本发明所提供的化合物或药物组合物，具有如下用途，其特征在于：用于预防、处理、治疗或减轻患者自体免疫疾病或增殖性疾病，和/或用于抑制或调节蛋白激酶活性。

其中，自体免疫疾病可以是类风湿性关节炎，银肩病，I 型糖尿病，因器官移植导致的并发症，异物移植，糖尿病，癌症，哮喘，特应性皮炎，自身免疫性甲状腺病，溃疡性结肠炎，克罗恩病，白血病和淋巴瘤；狼疮，多发性硬化，肌肉缩性侧索硬化，

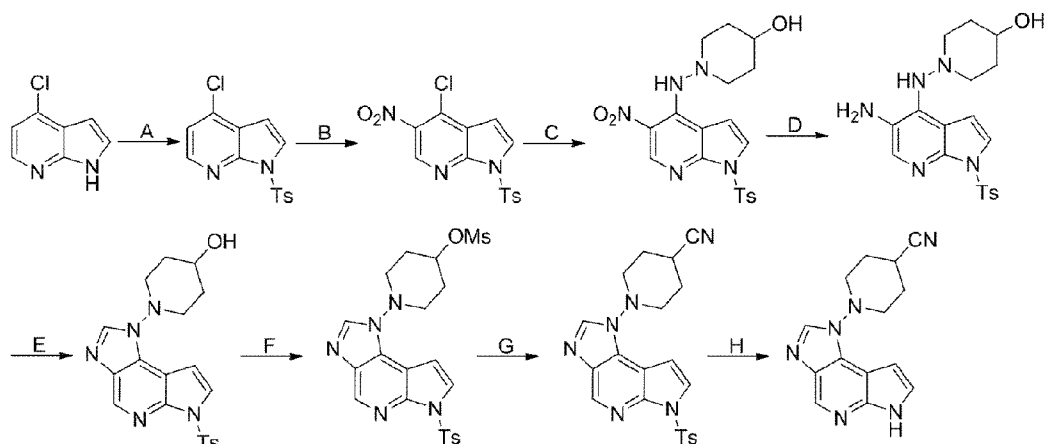
具体实施方式

实施例 1



1-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-4-甲腈

具体实施方式如下所示：



步骤 A:

将4-氯-7-氮杂吡啶 (50.0 g, 327.8 mmol) 溶解在1 L二氯甲烷中, 然后在0 °C下, 分别加入三乙胺 (66.3 g, 655.6 mmol), 对甲苯磺酰氯 (64.4 g, 37.6 mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (0.4 g, 3.3 mmol), 然后在室温下搅拌16小时。反应结束后, 加入500 mL水洗涤, 分出有机相, 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得到化合物4-氯-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (99.8 g, 产率99%)。

步骤 B:

将化合物4-氯-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (50.0 g, 163.0 mmol) 溶解在600 mL二氯甲烷中。在0 °C下, 加入四丁基硝酸铵 (74.4 g, 244.5 mmol) 和三氟乙酸酐 (53.1 g, 252.6 mmol), 然后氮气保护下室温反应20小时。反应结束后, 加500 mL饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 分离有机相, 并用1.2 L二氯甲烷分两次萃取水相。合并有机相, 用适量的水和饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸, 得到的浆状物用80 mL乙酸乙酯超声打浆, 过滤, 干燥滤饼得到化合物4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (30.1 g, 产率52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。

步骤 C:

将化合物4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (1.58 g, 4.5 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (1.75 g, 13.5 mmol) 和1-氨基-4-吡啶醇 (0.58 g, 5.0 mmol) 加入到50 mL异丙醇中 (悬浊液)。在95 °C搅拌反应16小时。反应完成后, 冷却至室温, 加入50 mL水, 用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-醇 (0.91 g, 产率47%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 432.2 (M+1)。

步骤 D:

将化合物1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-醇 (0.91 g, 2.1 mmol) 加至15 mL乙醇和5 mL水的混合液中 (悬浊液), 然后依次加入氯化铵固体 (0.45 g, 8.4 mmol) 和铁粉 (0.59 g, 10.5 mmol)。升温至80 °C搅拌4.5小时。反应完成后, 过滤反应液, 并用适量乙酸乙酯洗涤滤渣。减压浓缩滤液, 硅胶柱柱层析得化合物1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-醇 (0.75 g, 产率88%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 402.2 (M+1)。

步骤 E:

将化合物1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-醇 (750 mg, 1.87 mmol) 溶解在10 mL乙酸中, 加入原甲酸三乙酯 (2.77 g, 18.7 mmol), 升温至116 °C搅拌反应0.5小时。反应完成后减压浓缩, 硅胶柱柱层析得化合物1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1 (6*H*)-基)吡啶-4-醇 (453 mg, 产率59%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 412.2 (M+1)。

步骤 F:

将化合物1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1 (6*H*)-基)吡啶-4-醇 (150 mg, 0.36 mmol) 溶解在10 mL二氯甲烷中, 加入甲基磺酰氯 (82 mg, 0.72 mmol) 和三乙胺 (109 mg, 1.08 mmol), 室温下搅拌反应1小时。反应完成后减压浓缩, 硅胶柱柱层析得化合物1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1 (6*H*)-基)吡啶-4-基甲基磺酸酯 (144 mg, 产率82%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 490.2 (M+1)。

步骤 G:

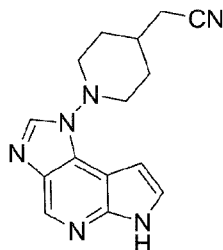
将化合物1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1 (6*H*)-基)吡啶-4-基甲基磺酸酯 (95 mg, 0.19 mmol) 溶解在5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入氯化钠 (82 mg, 1.67 mmol), 升温至80 °C, 氮气保护下搅拌反应16小时。反应完成后加入适量氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3×20 mL)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 得化合物1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1 (6*H*)-基)吡啶-4-甲腈 (42 mg, 产率50%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 421.2 (M+1)。

步骤 H:

将化合物1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1 (6*H*)-基)吡啶-4-甲腈 (42 mg, 0.1 mmol) 溶解在8 mL甲醇中, 加入叔丁醇钾 (56 mg, 0.5 mmol), 室温搅拌反应6小时。反应完成后用乙酸调pH至7-8, 减压浓缩, 高效液相制备得化合物1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1 (6*H*)-基)吡啶-4-甲腈。

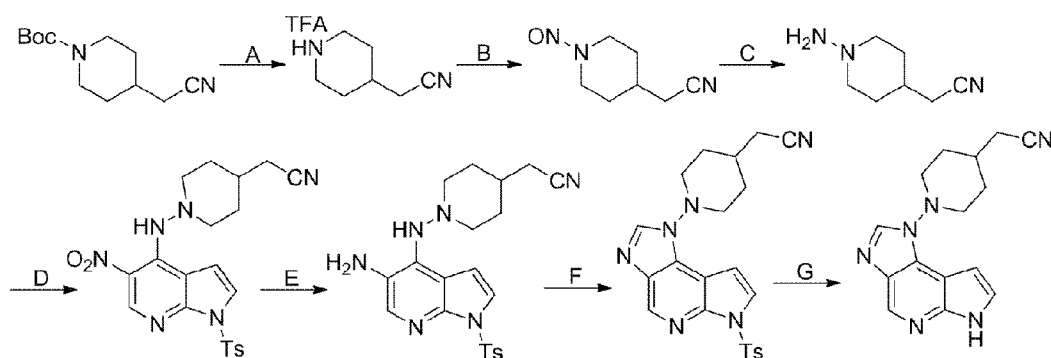
啉-4-甲腈 (12 mg, 产率45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.84 (dd, *J* = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H). LCMS ESI (+)*m/z*: 267.2 (M+1).

实施例 2



2-(1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈

具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将 1-*Boc*-4-氯基甲基哌啶 (5.0 g, 22.3 mmol) 溶解在 20 mL 二氯甲烷中, 在 0 °C 下, 缓慢加入三氟乙酸 20 mL。然后室温搅拌 2 小时。反应完成后减压浓缩得到化合物 4-氯基甲基哌啶三氟乙酸盐 (5.53 g, 产率 100%)。

步骤 B:

将化合物 4-氯基甲基哌啶三氟乙酸盐 (5.53 g, 20.0 mmol)、亚硝酸钠 (2.76 g, 40.0 mmol) 溶解在 30 mL 水中, 0 °C 下缓慢滴加乙酸 5.0 mL。在 35 °C 搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应液用碳酸钠调 pH 至 8, 用 250 mL 乙酸乙酯分五次萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得化合物 1-亚硝基-4-氯基甲基哌啶 (5.3 g, 产率 70%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 154.1 (M+1)。

步骤 C:

将化合物 1-亚硝基-4-氯基甲基哌啶 (5.2 g, 20.0 mmol) 溶解在 15 mL 甲醇中, 加入锌粉 (3.92 g, 60.0 mmol), 0 °C 下缓慢滴加乙酸 15 mL。滴加完成后在 30 °C 搅拌反应 3 小时。反应完成后将反应液过滤, 旋蒸滤液得化合物 1-氨基-4-氯基甲基哌啶 (5.3 g, 产率 60%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 140.1 (M+1)。

步骤 D:

将化合物 4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (3.51 g, 10.0 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (7.75 g, 60.0 mmol) 和 1-氨基-4-氯基甲基哌啶 (2.09 g, 15.0 mmol) 加入到 200 mL 异丙醇中 (悬浊液)。在 95 °C 下搅拌反应 16 小时。反应完成后, 冷却至室温, 加入 200 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (3 × 250 mL), 合并有机相, 用 300 mL 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸, 硅胶柱层析纯化得到化合物 2-(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (2.02 g, 产率 44%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 455.1 (M+1)。

步骤 E:

将化合物 2-(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (1.37 g, 3.0 mmol) 加至 60 mL 乙醇和 20 mL 水的混合液中 (悬浊液), 然后依次加入氯化铵固体 (0.64 g, 12.0

mmol) 和铁粉 (0.67 g, 12.0 mmol)。升温至 80 °C 搅拌 2.5 小时。反应完成后, 过滤反应液, 并用 50 mL 乙酸乙酯洗涤滤渣。滤液加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (3×70 mL)。合并有机相, 用 150 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液得到化合物 2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (1.02 g, 产率 80%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 425.1 (M+1)。

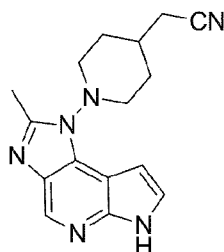
步骤 F:

将化合物 2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (424 mg, 1.0 mmol) 溶解在 10 mL 乙酸中, 加入原甲酸三乙酯 (1.48 g, 10 mmol), 升温至 116 °C 搅拌反应 0.5 小时。反应完成后减压浓缩, 硅胶柱层析得化合物 2-(1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (256 mg, 产率 59%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 435.2 (M+1)。

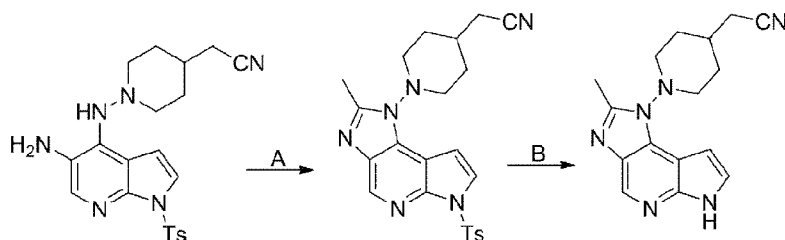
步骤 G:

将化合物 2-(1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (95 mg, 0.2 mmol) 溶解在 10 mL 四氢呋喃中, 加入 60% 的钠氢 (40 mg, 1.0 mmol), 室温下搅拌反应 6 小时。反应完成后用乙酸调 pH 至 7-8, 减压浓缩, 硅胶柱层析和高效液相制备得化合物 2-(1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (24 mg, 产率 42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.07 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.56 - 3.19 (m, 4H), 2.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.13 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 2H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 281.2 (M+1)。

实施例 3



2-(1-(4-氨基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

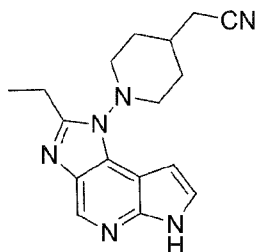
将三乙基氧膦四氯化硼 (190 mg, 1.0 mmol) 和乙酰胺 (59 mg, 1.0 mmol) 溶解在 10 mL 四氢呋喃中, 室温下搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到无色油状物, 将其溶解在 5 mL 无水乙醇, 加至溶解化合物 2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (212 mg, 0.5 mmol) 的 5 mL 无水乙醇中。升温至 75 °C 搅拌反应 1 小时。反应完成后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL), 合并有机相, 用 50 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱层析得化合物 2-(1-(2-甲基-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (180 mg, 产率 80%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 448.1 (M+1)。

步骤 B:

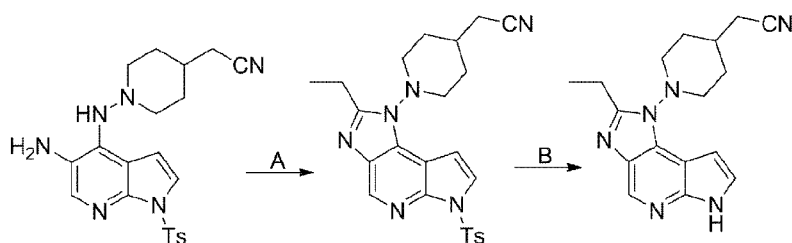
将化合物 2-(1-(2-甲基-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (180 mg, 0.4 mmol) 溶解在 9 mL 甲醇中, 加入 1 N 氢氧化钠水溶液 4 mL, 室温搅拌反应 16 小时。反应完成后用乙酸调 pH 至 7-8, 减压浓缩, 硅胶柱层析和高效液相制备得到化合物 2-(1-(2-甲

基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈(70 mg, 产率60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.48 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 3.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 295.2(M+1)。

实施例4



2-(1-(2-乙基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈
具体实施方式如下所示:



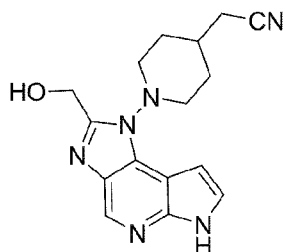
步骤 A:

将三乙基氧硼四氟化硼(190 mg, 1.0 mmol)和丙酰胺(73 mg, 1.0 mmol)溶解在10 mL四氢呋喃中, 室温下搅拌反应2小时。减压浓缩得到无色油状物, 将其溶解在5 mL无水乙醇, 加至溶解化合物2-(1-(5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈(212 mg, 0.5 mmol)的5 mL无水乙醇中。升温至75 °C搅拌反应1小时。反应完成后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 加入30 mL水, 用乙酸乙酯萃取(3×30 mL), 合并有机相, 用50 mL饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱柱层析得化合物2-(1-(2-乙基-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈(180 mg, 产率78%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 462.1 (M+1)。

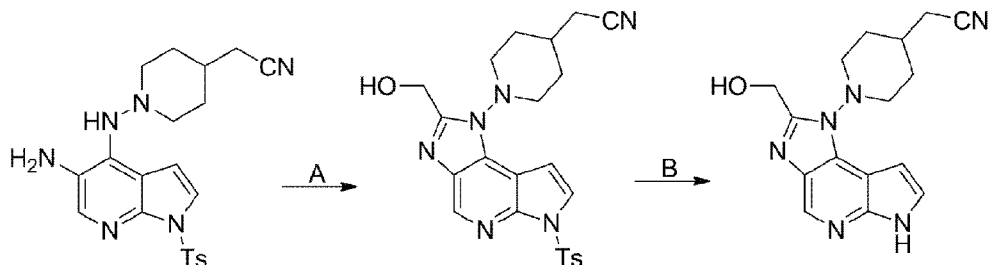
步骤 B:

将化合物2-(1-(2-乙基-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈(180 mg, 0.39 mmol)溶解在9 mL甲醇中, 加入1 N氢氧化钠水溶液4 mL, 室温搅拌反应16小时。反应完成后用乙酸调pH至7-8, 减压浓缩, 硅胶柱柱层析和高效液相制备得到化合物2-(1-(2-乙基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈(75 mg, 产率62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.48 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 3.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.92 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 309.2(M+1)。

实施例5



2-(1-(2-(羟甲基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈
具体实施方式如下所示:



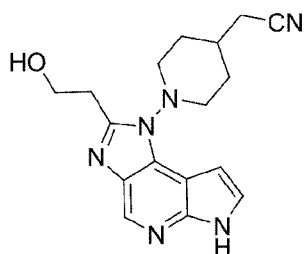
步骤 A:

将三乙基氧膦四氯化硼 (135 mg, 0.71 mmol) 和羟基乙酰胺 (53 mg, 0.71 mmol) 溶解在 10 mL 四氢呋喃中, 室温下搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到无色油状物, 将其溶解在 5 mL 无水乙醇, 加至溶解化合物 2-(1-(5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (100 mg, 0.24 mmol) 的 5 mL 无水乙醇中。升温至 75 °C 搅拌反应 1 小时。反应完成后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL), 合并有机相, 用 50 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱层析得化合物 2-(1-(2-(羟甲基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (80 mg, 产率 72%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 465.1 (M+1)。

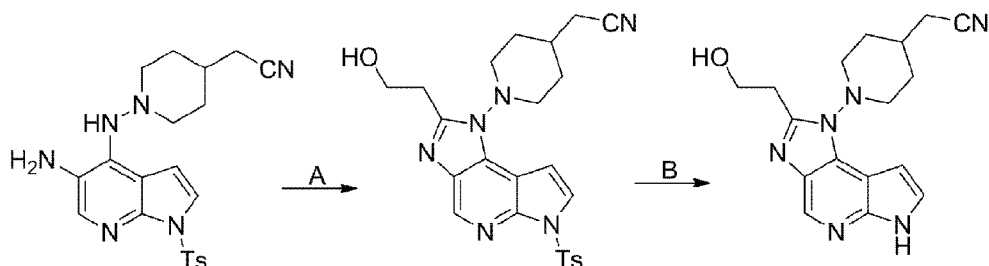
步骤 B:

将化合物 2-(1-(2-(羟甲基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (80 mg, 0.17 mmol) 溶解在 9 mL 甲醇中, 加入 1 N 氢氧化钠水溶液 3 mL, 室温搅拌反应 16 小时。反应完成后用乙酸调 pH 至 7 - 8, 减压浓缩, 硅胶柱层析和高效液相制备得到化合物 2-(1-(2-(羟甲基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (20 mg, 产率 38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.16 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.15 (dd, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 311.2 (M+1)。

实施例 6



2-(1-(2-(2-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

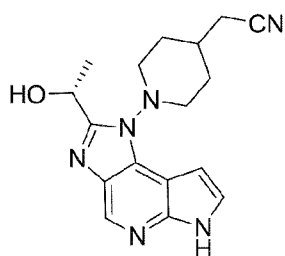
将三乙基氧膦四氯化硼 (135 mg, 0.71 mmol) 和 3-羟基丙酰胺 (64 mg, 0.71 mmol) 溶解在 10 mL 四氢呋喃中, 室温下搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到无色油状物, 将其溶解在 5 mL 无水乙醇, 加至溶解化合

物2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (100 mg, 0.24 mmol) 的5 mL无水乙醇中。升温至75 °C搅拌反应1小时。反应完成后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 加入30 mL水, 用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL), 合并有机相, 用50 mL饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱柱层析得化合物2-(1-(2-(羟乙基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (60 mg, 产率52%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 479.1(M+1)。

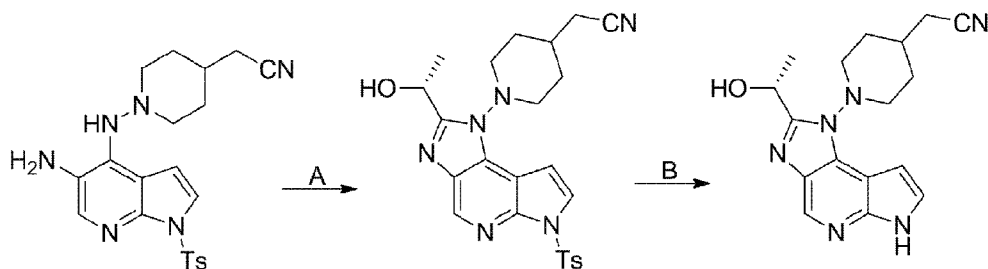
步骤 B:

将化合物2-(1-(2-(羟乙基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (60 mg, 0.13 mmol) 溶解在9 mL甲醇中, 加入1 N氢氧化钠水溶液3 mL, 室温搅拌反应16小时。反应完成后用乙酸调pH至7-8, 减压浓缩, 硅胶柱柱层析和高效液相制备得到化合物2-(1-(2-(羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (20 mg, 产率48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.80 (brs, 1H), 3.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 4H), 2.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 325.1(M+1)。

实施例 7



(*R*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

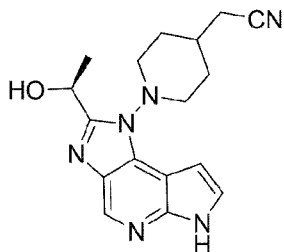
将三乙基氧膦四氟化硼 (251 mg, 1.32 mmol) 和*R*-乳酰胺 (118 mg, 1.32 mmol) 溶解在8 mL四氢呋喃中, 室温下搅拌反应2小时。减压浓缩得到无色油状物, 将其溶解在5 mL无水乙醇, 加至溶解化合物2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (189 mg, 0.44 mmol) 的5 mL无水乙醇中。升温至75 °C搅拌反应1小时。反应完成后用碳酸氢钠水溶液淬灭, 加入30 mL水, 用乙酸乙酯萃取 (3×30 mL), 合并有机相, 用50 mL饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱柱层析得化合物(*R*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (110 mg, 产率52%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 479.1(M+1)。

步骤 B:

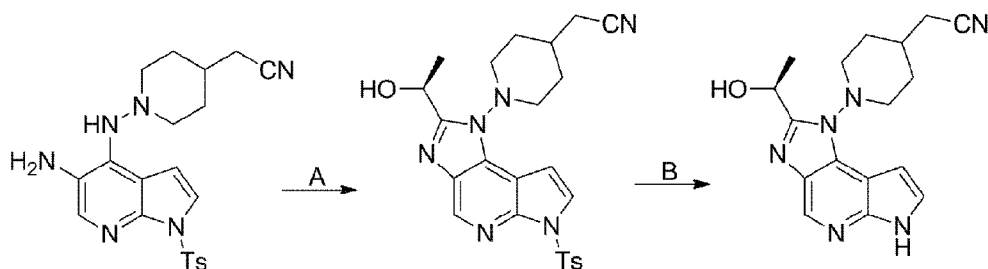
将化合物(*R*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (110 mg, 0.23 mmol) 溶解在9 mL甲醇中, 加入1 N氢氧化钠水溶液3 mL, 室温搅拌反应16小时。反应完成后用乙酸调pH至7-8, 减压浓缩, 硅胶柱柱层析和高效液相制备得化合物(*R*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (30 mg, 产率40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.16 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.15 (dd,

$J = 30.2, 10.0$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z : 325.0 (M+1).

实施例 8



(*S*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈
具体实施方式如下所示:



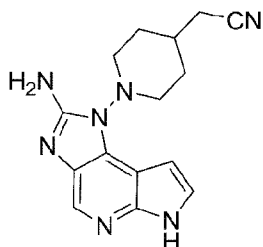
步骤 A:

将三乙基氧膦四氟化硼 (298 mg, 1.56 mmol) 和 *S*-乳酰胺 (140 mg, 1.56 mmol) 溶解在 10 mL 四氢呋喃中, 室温下搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到无色油状物, 将其溶解在 5 mL 无水乙醇中, 加至溶解化合物 2-(1-(5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (222 mg, 0.52 mmol) 的 5 mL 无水乙醇中。升温至 75 °C 搅拌反应 1 小时。反应完成后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (3 × 30 mL), 合并有机相, 用 50 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱层析得化合物 (*S*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (160 mg, 产率 64%)。LCMS ESI (+) m/z : 479.1 (M+1).

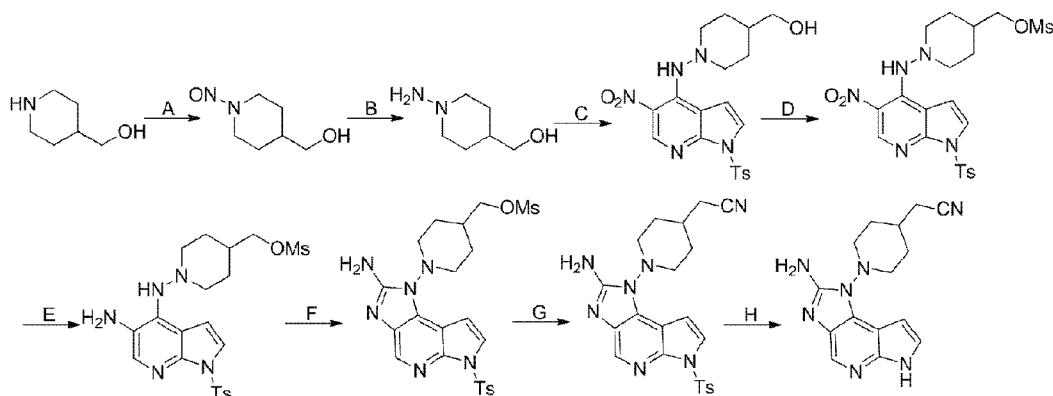
步骤 B:

将化合物 (*S*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (160 mg) 溶解在 9 mL 甲醇中, 加入 1 N 氢氧化钠水溶液 3 mL, 室温搅拌反应 16 小时。反应完成后用乙酸调 pH 至 7-8, 减压浓缩, 硅胶柱层析和高效液相制备得到化合物 (*S*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (44.6 mg, 产率 41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.16 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 30.2, 10.0$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z : 325.0 (M+1).

实施例 9



2-(1-(2-氨基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将4-羟甲基哌啶 (3.01 g, 26.1 mmol)、亚硝酸钠 (2.76 g, 40.0 mmol) 溶解在30 mL水中, 0 °C下缓慢滴加乙酸4.0 mL。在30 °C搅拌反应16小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至8, 用250 mL乙酸乙酯分五次萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸得到化合物1-亚硝基-4-羟甲基哌啶 (2.87 g, 产率76%)。LCMS ESI (+) m/z: 145.1 (M+1)。

步骤 B:

将化合物1-亚硝基-4-羟甲基哌啶 (2.87 g, 20.0 mmol) 溶解在15 mL甲醇中, 加入锌粉 (5.23 g, 80.0 mmol), 0 °C条件下缓慢滴加乙酸15mL。滴加完成后在室温搅拌反应16小时。反应液过滤, 旋蒸滤液得到粗品化合物1-氨基-4-羟甲基哌啶 (3.02 g, 产率65%)。LCMS ESI (+) m/z: 131.1 (M+1)。

步骤 C:

将化合物4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (2.32 g, 6.6 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (3.41 g, 26.4 mmol) 和1-氨基-4-羟甲基哌啶 (1.03 g, 7.9 mmol) 加入到60 mL异丙醇中 (悬液)。在95 °C下, 搅拌反应16小时。反应完成后, 冷却至室温, 加入100 mL水, 用乙酸乙酯萃取 (3×100 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲醇 (2.11 g, 产率71%)。LCMS ESI (+) m/z: 446.2 (M+1)。

步骤 D:

将化合物(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲醇 (1.5 g, 3.37 mmol) 溶解在30 mL无水二氯甲烷中, 在0 °C下, 加入三乙胺 (1.02 g, 10.1 mmol), 然后滴加甲磺酰氯 (465 mg, 4.06 mmol), 在氮气保护下, 室温反应18小时。反应结束后, 在0 °C下加水淬灭, 用二氯甲烷萃取 (3×80 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (1.6 g, 产率91%)。LCMS ESI (+) m/z: 524.1 (M+1)。

步骤 E:

将化合物(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (300 mg, 0.57 mmol), 铁粉 (193 mg, 3.44 mmol) 和氯化铵 (61 mg, 1.15 mmol) 悬浮在9 mL乙醇和3 mL水的混合溶液中, 在氮气保护下, 75 °C搅拌2小时。反应结束后, 过滤, 旋干, 纯化得到产物(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (85 mg, 产率30%)。LCMS ESI (+) m/z: 494.1 (M+1)。

步骤 F:

将化合物(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (80 mg, 0.16 mmol) 和溴化氰 (0.08 mL) 溶在10 mL甲醇中, 加入到封管中, 在30 °C下搅拌20小时。反应结束后, 旋干, 柱层析纯化得到产物(1-(2-氨基-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (90 mg, 产率100%)。LCMS ESI (+) m/z: 519.1 (M+1)。

步骤 G:

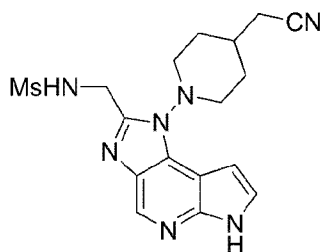
将化合物(1-(2-氨基-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (80 mg, 0.15 mmol), 三甲基氰硅烷 (31 mg, 0.31 mmol) 和碳酸钾溶在10 mL *N,N*-二甲基甲

酰胺中，在氮气保护下，室温搅拌 20 小时。反应结束后，加水 20 mL，用乙酸乙酯萃取 (3×20 mL)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，柱层析纯化得化合物 2-(1-(2-氨基-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (60 mg, 产率 87%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 450.1 (M+1)。

步骤 H:

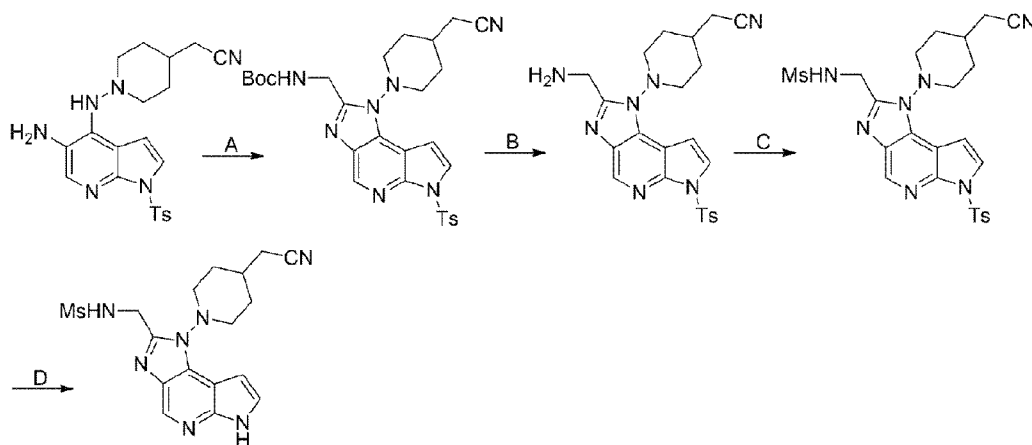
将化合物 2-(1-(2-氨基-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (60 mg, 0.13 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 和甲醇 (10 mL) 混合溶液中，加入碳酸钾 (301 mg, 2.18 mmol)，在氮气保护下，室温搅拌 18 小时。反应结束后，过滤，加水 20 mL，用乙酸乙酯萃取 (5×50 mL)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，纯化得化合物 2-(1-(2-氨基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)乙腈 (20 mg, 产率 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.49 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.68 (m, 2H)。LCMS ESI (+)*m/z*: 296.1 (M+1)。

实施例 10



N-((1-(4-(氰甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)甲磺酰胺

具体实施方式如下所示:



步骤 A:

氮气下将 *Boc*-甘氨酸酰胺 (328 mg, 1.88 mmol) 和三乙基氧鎓四氟硼酸加入 (358 mg, 1.88 mmol) 到 15 mL 无水四氢呋喃中，30°C 搅拌 2 小时。减压浓缩反应液。将残渣溶于 15 mL 乙醇，氮气下加入化合物 2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (160 mg, 0.38 mmol)，75°C 搅拌反应 1 小时。减压浓缩反应液。加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL)，搅拌 5 分钟。分离有机相，用 45 mL 乙酸乙酯萃取 3 次水相。合并有机相，10 mL 水洗，10 mL 饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，硅胶柱层析得化合物叔丁基-((1-(4-(氰甲基)哌啶-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸酯 (200 mg, 产率 94%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 564.2 (M+1)。

步骤 B:

将化合物叔丁基-((1-(4-(氰甲基)哌啶-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]

吡啶-2-基) 甲基) 氨基甲酸酯 (100 mg, 0.18 mmol) 溶解在 3 mL 二氯甲烷中, 在冰浴下滴加三氟乙酸 (1 mL)。在氮气保护下升至室温搅拌 4 小时。减压浓缩反应液。加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌 5 分钟。用 15 mL 二氯甲烷萃取 3 次。合并有机相, 用 5 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液得到化合物 2-(1-(2-(氯甲基)-6-对甲苯磺酰基咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基) 哌啶-4-基) 乙腈 (82 mg, 产率 100%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 464.1 (M+1)。

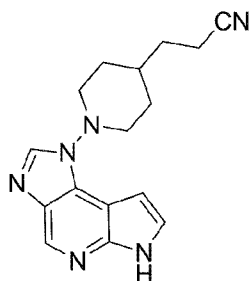
步骤 C:

将化合物 2-(1-(2-(氯甲基)-6-对甲苯磺酰基咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基) 哌啶-4-基) 乙腈 (82 mg, 0.06 mmol) 溶解在 3 mL 二氯甲烷中, 冰浴和氮气保护下加入三乙胺 (54 mg, 0.53 mmol) 和甲基磺酰氯 (30 mg, 0.27 mmol)。冰浴下搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL), 室温搅拌 30 分钟。用 15 mL 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 用 3 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析得化合物 *N*-((1-(4-(氯甲基) 哌啶-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基) 甲基) 甲磺酰胺 (30 mg, 产率 71%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 542.1 (M+1)。

步骤 D:

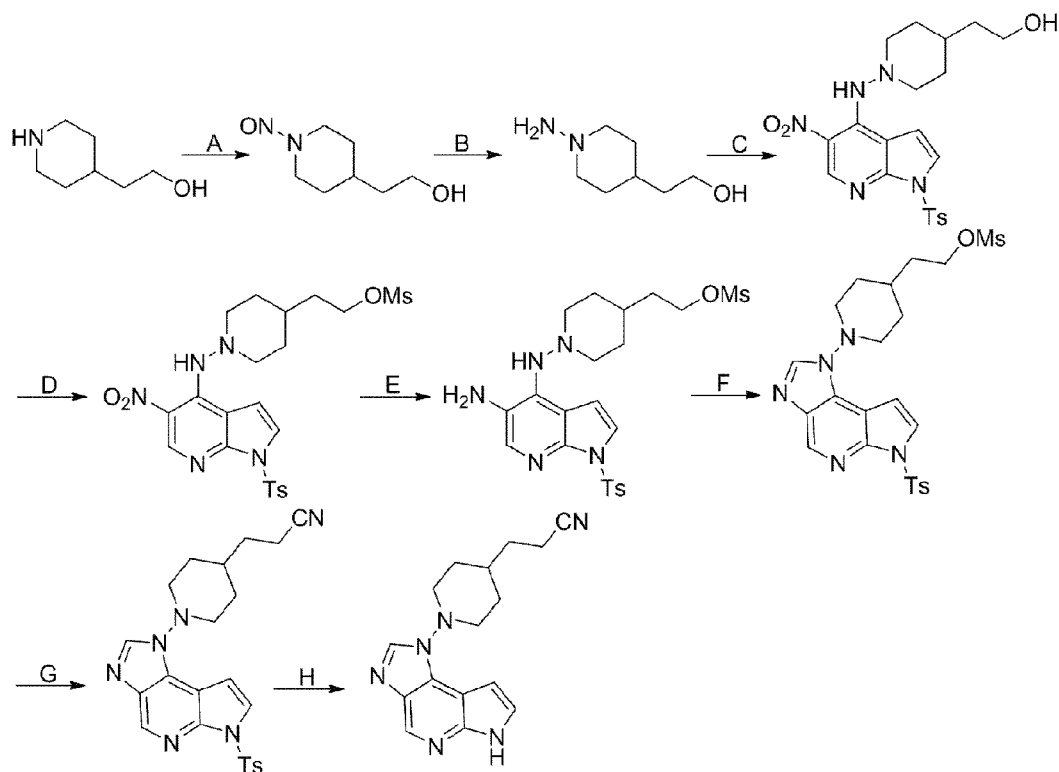
将化合物 *N*-((1-(4-(氯甲基) 哌啶-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基) 甲基) 甲磺酰胺 (16 mg, 0.03 mmol) 溶解在 3 mL 甲醇中, 加入 1 N 氢氧化钠溶液 (1 mL, 1.0 mmol)。35 °C 搅拌 6 小时。用 9 mL 水稀释反应液, 减压蒸除甲醇。用 15 mL 乙酸乙酯萃取残余物 3 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂。残余物用高效液相制备得化合物 *N*-((1-(4-(氯甲基) 哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基) 甲基) 甲磺酰胺 (48 mg, 产率 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 388.1 (M+1)。

实施例 11



2-(1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基) 哌啶-4-基) 丙腈

具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将4-哌啶乙醇 (21.1 g, 100 mmol) 溶解在200 mL水和90 mL乙酸中, 将亚硝酸钠 (41.4 g, 600 mmol) 溶解在200 mL水中。0 °C下将亚硝酸钠水溶液缓慢滴加至反应体系中, 并室温反应16小时。反应完成后用150 mL乙酸乙酯分三次萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 硅胶柱层析得到化合物1-亚硝基-4-哌啶乙醇 (9.5 g, 产率60%)。LCMS ESI (+) m/z: 159.1 (M+1)。

步骤 B:

将化合物1-亚硝基-4-哌啶乙醇 (8.0 g, 50.1 mmol) 溶解在40 mL甲醇中, 加入锌粉 (3.14 g, 48.0 mmol), 室温下滴加乙酸8 mL。滴加完成后30 °C搅拌反应15分钟。反应完成后过滤反应液, 旋蒸滤液得到粗品化合物1-氨基-4-哌啶乙醇 (4.37 g, 产率60%)。LCMS ESI (+) m/z: 145.1 (M+1)。

步骤 C:

将化合物4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (2.46 g, 7.0 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (4.5 g, 35.0 mmol) 和1-氨基-4-哌啶乙醇 (2.20 g, 10.0 mmol) 加入到200 mL异丙醇中 (悬浊液)。在95 °C下, 搅拌反应16小时。反应完成后, 冷却至室温, 加入300 mL水, 用乙酸乙酯萃取 (3×250 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物2-(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙醇 (1.97 g, 产率61%)。LCMS ESI (+) m/z: 460.2 (M+1)。

步骤 D:

将化合物2-(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙醇 (1.17 g, 2.55 mmol) 溶解在50 mL二氯甲烷中, 加入甲基磺酰氯 (876 mg, 7.65 mmol) 和三乙胺 (1.28 g, 12.75 mmol), 室温搅拌反应2小时。反应完成后减压浓缩得到粗品化合物2-(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙基甲磺酸酯 (1.37 g, 产率100%)。LCMS ESI (+) m/z: 518.2 (M+1)。

步骤 E:

将化合物2-(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙基甲磺酸酯 (1.37 g, 3.0 mmol) 加至45 mL 乙醇和15 mL水的混合溶中 (悬浊液), 然后依次加入氯化铵固体 (0.64 g, 12.0 mmol) 和铁粉 (0.67 g, 12.0 mmol)。升温至80 °C, 搅拌3小时。反应完成后, 过滤反应液, 并用适量乙酸乙酯洗涤滤渣。滤液中加入50 mL水, 用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙基甲磺酸酯 (1.26 g, 产率97%)。LCMS ESI (+) m/z: 430.2 (M+1)。

入60%的氯化钠(0.84 g, 21 mmol),在此温度下反应半小时,然后滴加含有4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.09 g, 10.5 mmol)的四氢锂铝溶液(10 mL),然后在氮气保护下,室温反应3小时。反应结束后,在0 °C下加水淬灭,用乙酸乙酯(240 mL)分三次萃取,干燥,旋干,纯化得到产物4-(氯基亚甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.2 g, 产率94%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.19 (s, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 4H), 2.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H)。

步骤B:

将叔丁醇钾(1.11 g, 9.9 mmol)溶解在20 mL二甲亚砜中,缓慢加入三甲基碘化亚砜(2.18 g, 9.9 mmol),室温反应1.5小时,往这个反应液里加入含有4-(氯基亚甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0 g, 9.0 mmol)的二甲亚砜溶液,氮气保护下升温到45 °C搅拌16小时。反应结束后,用氯化铵水溶液淬灭,用乙酸乙酯(240 mL)分三次萃取,干燥,旋干,纯化得到产物1-氯基-6-氮杂螺[2,4]辛烷-6-羧酸叔丁酯(1.8 g, 产率85%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 237.1 (M+1)。

步骤C:

将化合物1-氯基-6-氮杂螺[2,4]辛烷-6-羧酸叔丁酯(1.8 g, 7.6 mmol)溶解在20 mL二氯甲烷中,冰浴下,滴加三氟乙酸(2 mL),升温到75 °C搅拌18小时。反应结束后,旋干得到粗品产物6-氮杂-螺[2.5]辛烷-1-甲脒三氟乙酸盐(1.0 g, 产率97%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 137.1 (M+1)。

步骤D:

将化合物6-氮杂-螺[2.5]辛烷-1-甲脒三氟乙酸盐(1.0 g, 7.4 mmol)溶在10 mL水和1 mL冰醋酸中,冰浴下滴加含有亚硝酸钠(1.0 g, 14.7 mmol)的水溶液,室温搅拌20小时。反应结束后,用碳酸氢钠水溶液淬灭,用乙酸乙酯(240 mL)分三次萃取,旋干、纯化得化合物6-亚硝基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-1-甲脒(0.6 g, 产率50%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 166.1。

步骤E:

将6-亚硝基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-1-甲脒(0.3 g, 1.8 mmol),锌粉(1.17 g, 18 mmol)悬浮在甲醇(5 mL)和醋酸(0.5 mL)中,在氮气保护下,室温搅拌2小时。反应结束后,过滤,旋干得到产物6-氨基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲脒(274 mg, 产率100%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 152.1 (M+1)。

步骤F:

将化合物4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(634 mg, 1.8 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(2.32 g, 18 mmol)和6-氨基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲脒(274 mg, 1.8 mmol)加入到10 mL异丙醇中(悬浊液)。在95 °C下,搅拌反应18小时。反应完成后,冷却至室温,加入100 mL水,用乙酸乙酯萃取(3×100 mL),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,柱层析纯化得化合物6-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲脒(430 mg, 产率51%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 467.1 (M+1)。

步骤G:

将化合物6-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲脒(430 mg, 0.92 mmol)加至20 mL乙醇和4 mL水的混合液中(悬浊液),然后依次加入氯化铵固体(99 mg, 1.84 mmol)和铁粉(300 mg, 5.54 mmol)。升温至80 °C,搅拌3小时。反应完成后,过滤反应液,并用适量乙酸乙酯洗涤滤渣。滤液中加入20 mL水,用乙酸乙酯萃取(3×20 mL),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,柱层析纯化得化合物6-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲脒(347 mg, 产率62%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 437.1 (M+1)。

步骤H:

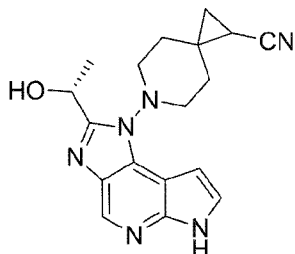
将化合物6-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲脒(230 mg, 0.53 mmol)溶解在5 mL乙酸中,加入原甲酸三乙酯(392 mg, 2.65 mmol),升温至116 °C搅拌反应2小时。反应完成后减压浓缩,硅胶柱层析得到化合物6-(6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲脒(120 mg, 产率51%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 446.1 (M+1)。

步骤I:

将化合物6-(6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲脒(110 mg, 0.25 mmol)溶解在10 mL甲醇和10 mL二氯甲烷混合溶剂中,加入碳酸钾(681 mg, 4.9

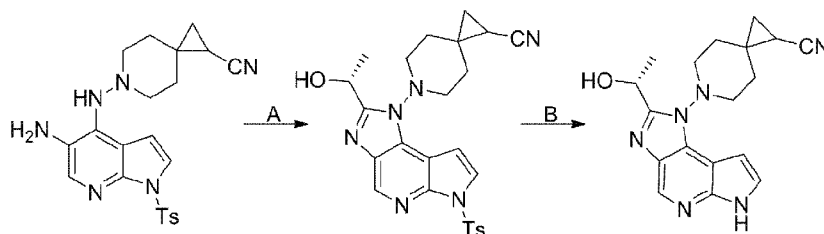
mmol), 在氮气保护下, 室温搅拌 18 小时。反应结束后, 过滤, 加水 20 mL, 用乙酸乙酯萃取 (5×50 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 高效液相制备得化合物 6-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲腈 (20 mg, 产率 28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 4H), 2.09 - 1.78 (m, 5H), 1.27 - 1.19 (m, 2H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 293.1 (M+1)。

实施例 13



6-(2-((*R*)-1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲腈

具体实施方式如下所示:



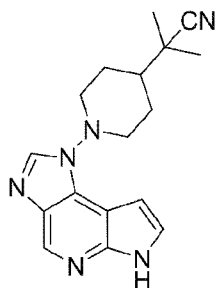
步骤 A:

将三乙基氧膦四氯化硼 (1.31 g, 6.9 mmol) 和 *R*-乳酸胺 (612 mg, 6.9 mmol) 溶解在 20 mL 四氢呋喃中, 室温搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到无色油状物, 将其溶解在 10 mL 无水乙醇, 加至溶解化合物 6-((5-氨基-1-对甲苯磺酰-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲腈 (504 mg, 1.11 mmol) 的 10 mL 无水乙醇中。升温至 75 °C 搅拌反应 1 小时。反应完成后用碳酸氢钠水溶液淬灭, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (3×100 mL), 合并有机相, 用 200 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱层析得化合物 6-(2-((*R*)-1-羟乙基)6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲腈 (590 mg, 产率 52%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 490.1 (M+1)。

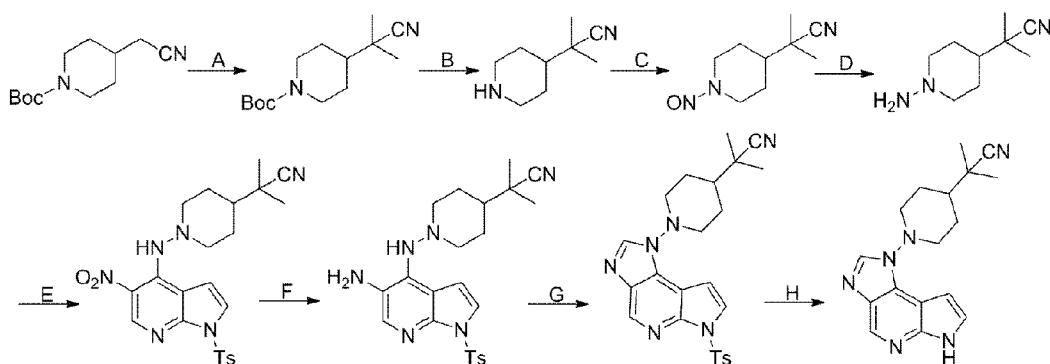
步骤 B:

将化合物 6-(2-((*R*)-1-羟乙基)6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲腈 (290 mg, 0.59 mmol) 溶解在 15 mL 甲醇中, 加入 1 N 氢氧化钠水溶液 5 mL, 30 °C 搅拌反应 6 小时。反应完成后用乙酸调 pH 至 7 - 8, 减压浓缩, 硅胶柱层析和高效液相制备得化合物 6-(2-((*R*)-1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲腈 (80 mg, 产率 28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.26 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.33 - 3.16 (m, 2H), 2.43 - 2.22 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.21 (m, 4H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 337.1 (M+1)。

实施例 14



2-(1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将1-*Boc*-4-氯基甲基哌啶 (4.5 g, 20.0 mmol) 溶解在130 mL无水四氢呋喃中, 氮气保护, 冰浴条件下滴加双(三甲基硅基)氨基钠四氢呋喃溶液 (2 M, 30 mL, 60.0 mmol)。滴加完成后冰浴条件下搅拌10分钟, 然后将碘甲烷 (6.53 g, 46.0 mmol) 用20 mL无水四氢呋喃稀释并缓慢滴加至反应液中, 滴加完成后室温氮气保护搅拌反应16小时。反应液用适量氯化铵饱和溶液淬灭并加入150 mL水, 用600 mL乙酸乙酯分三次萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品化合物4-(2-氯基丙-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4.02 g, 产率79%)。

步骤 B:

将化合物4-(2-氯基丙-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4.02 g, 15.0 mmol) 溶解在30 mL二氯甲烷中, 在0 °C下, 缓慢加入三氯乙酸15 mL。室温下搅拌4小时。减压浓缩得到化合物2-甲基-2-(哌啶-4-基)丙腈三氟乙酸盐 (3.79 g, 产率100%)。

步骤 C:

将化合物2-甲基-2-(哌啶-4-基)丙腈三氟乙酸盐 (3.79 g, 粗品, 15.0 mmol)、亚硝酸钠 (1.55 g, 22.5 mmol) 溶解在50 mL水中, 0 °C下缓慢滴加乙酸2.6 mL。在35 °C搅拌反应16小时。反应液用碳酸钠调pH至8, 用250 mL乙酸乙酯分五次萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸得到化合物2-(1-亚硝基哌啶-4-基)-2-甲基丙腈 (2.01 g, 产率74%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 182.1 (*M*+1)。

步骤 D:

将化合物2-(1-亚硝基哌啶-4-基)-2-甲基丙腈 (1.00 g, 5.0 mmol) 溶解在30 mL甲醇中, 分别加入锌粉 (4.71 g, 88.0 mmol) 和乙酸6 mL, 30 °C搅拌25分钟。反应完成后, 过滤反应液, 减压浓缩滤液得到化合物2-(1-氨基哌啶-4-基)-2-甲基丙腈 (4.73 g, 产率80%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 168.2 (*M*+1)。

步骤 E:

将化合物4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (2.11 g, 6.0 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (3.88 g, 30.0 mmol) 和2-(1-氨基哌啶-4-基)-2-甲基丙腈 (1.01 g, 6.0 mmol) 加入到150 mL异丙醇中 (悬浊液)。在95 °C下搅拌反应16小时。反应完成后, 冷却至室温, 加入250 mL水, 用乙酸乙酯萃取 (3×250 mL), 合并有机相, 用300 mL饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸, 硅胶柱层析

纯化得化合物2-甲基-2-(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)丙腈 (1.47 g, 产率50%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 483.1 (M+1)。

步骤 F:

将化合物2-甲基-2-(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)丙腈 (1.47 g, 3.0 mmol) 加至75 mL乙醇和25 mL水的混合液中 (悬浊液), 然后依次加入氯化铵固体 (0.64 g, 12.0 mmol) 和铁粉 (0.67 g, 12.0 mmol)。升温至80 °C, 搅拌2小时。反应完成后, 过滤反应液, 并用50 mL乙酸乙酯洗涤滤渣。滤液加入50 mL水, 用乙酸乙酯萃取 (3×150 mL), 合并有机相, 用150 mL饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液得到粗品化合物2-甲基-2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)丙腈 (1.74 g)。LCMS ESI (+) *m/z*: 453.1 (M+1)。

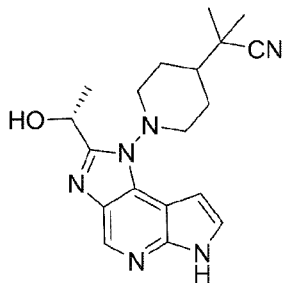
步骤 G:

将化合物2-甲基-2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)丙腈 (540 mg, 1.2 mmol) 溶解在30 mL乙酸中, 加入原甲酸三乙酯 (890 mg, 6.00 mmol) 升温至116°C搅拌反应45分钟。反应完成后减压浓缩, 硅胶柱层析得化合物2-甲基-2-(1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)丙腈 (301 mg, 产率54%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 463.1 (M+1)。

步骤 H:

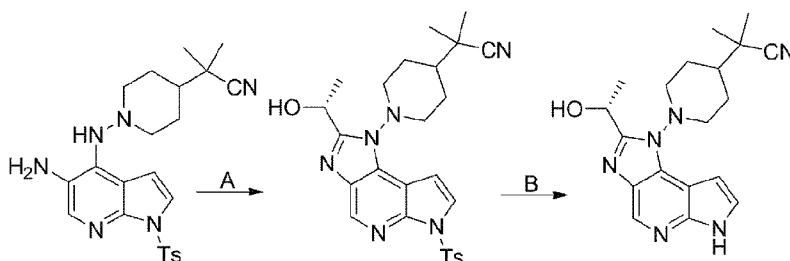
将化合物2-甲基-2-(1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)丙腈 (301 mg, 0.65 mmol) 溶解在12 mL甲醇和6 mL四氢呋喃中, 加入1 N氢氧化钠水溶液4 mL, 35 °C搅拌反应6小时。反应完成后用乙酸调pH至7-8, 减压浓缩, 硅胶柱层析和高效液相制备得到化合物2-(1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙腈 (71 mg, 产率35%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 4H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 3H), 1.38 (s, 6H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 309.0 (M+1)。

实施例 15



(*R*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙腈

具体实施方式如下所示:



步骤 A:

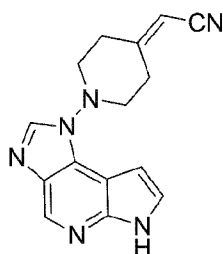
将三乙基氧膦四氯化硼 (633 mg, 3.33 mmol) 和 *R*-乳酰胺 (297 mg, 3.33 mmol) 溶解在10 mL四氢呋喃中, 室温搅拌反应2小时。减压浓缩得到无色油状物, 将其溶解在5 mL无水乙醇中, 加至溶解化合物2-甲基-2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)丙腈 (504 mg, 1.11 mmol) 的10 mL无水乙醇中。升温至75 °C搅拌反应1小时。反应完成后用碳酸氢钠水溶液淬灭, 加入50 mL

水，用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)，合并有机相，用100 mL饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，减压浓缩滤液，硅胶柱层析得化合物(R)-2-(1-(2-(1-羟乙基)-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙腈 (289 mg, 产率57%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 507.2(M+1)。

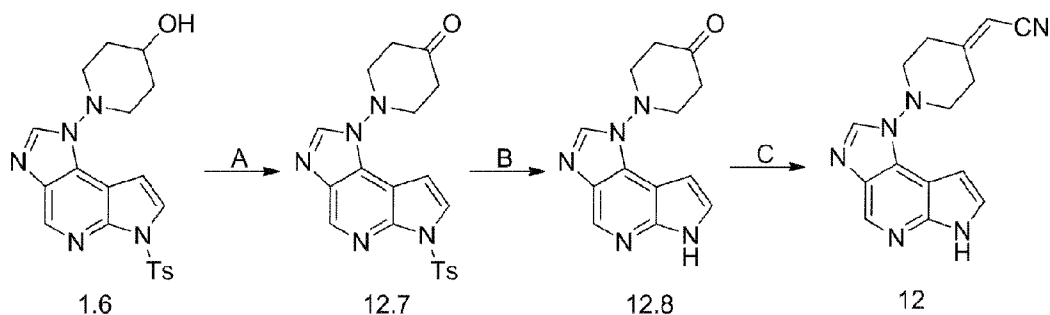
步骤 D:

将化合物(R)-2-(1-(2-(1-羟乙基)-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙腈 (289 mg, 0.57 mmol) 溶解在 15 mL 甲醇中，加入 1 N 氢氧化钠水溶液 5 mL，30 °C 搅拌反应 6 小时。反应完成后用乙酸调 pH 至 7 - 8，减压浓缩，硅胶柱层析和高效液相制备得化合物 (R)-2-(1-(2-(1-羟乙基)咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙腈 (110 mg, 产率 54%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 3.20 (dd, *J* = 30.4, 10.2 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.88 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.40 (s, 6H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 353.2(M+1)。

实施例 16



2-(1-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-4-亚基)乙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将戴斯-马丁 (2.5 g, 6 mmol) 悬浮在 50 mL 二氯甲烷中，然后加入化合物 1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-4-醇 (1.2 g, 3 mmol)，在氮气保护下，室温搅拌 3 小时。反应结束后，旋干，柱层析纯化得化合物 1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-4-酮 (550 mg, 产率 45%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 410.1 (M+1)。

步骤 B:

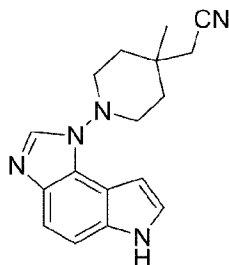
将化合物 1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-4-酮 (110 mg, 0.27 mmol) 溶解在 12 mL 甲醇中，在 0 °C 下加入氢氧化钠水溶液 (2 N, 3 mL)，在氮气保护下，室温搅拌 16 小时。反应结束后，加水 20 mL，用二氯甲烷萃取 (5×50 mL)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，纯化得化合物 1-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-4-酮 (50 mg, 产率 73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.26 (m, 4H), 2.72 - 1.88 (m, 4H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 256.1 (M+1)。

步骤 C:

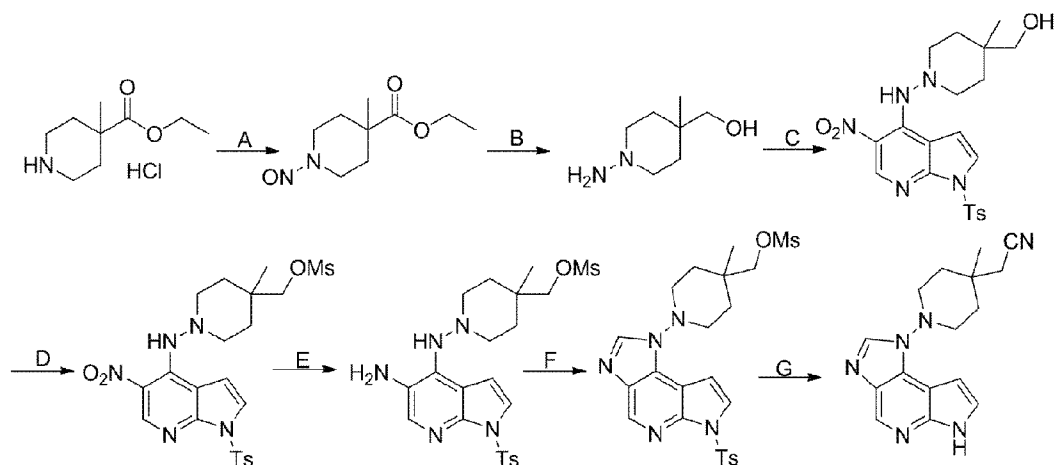
将氰甲基磷酸二乙酯 (53 mg, 0.3 mmol) 溶解在 2 mL 无水四氢呋喃中，氮气保护，0 °C 加入 60% 的钠氢 (24 mg, 0.6 mmol) 并搅拌 30 分钟。将化合物 1-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)

哌啶-4-酮 (37 mg, 0.15 mmol) 溶解在 1 mL 无水四氢呋喃中并加至反应液中, 室温氮气保护下搅拌反应 3 小时。反应完成后加入适量饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3×10 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 纯化得化合物 2-(1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-亚基)乙腈 (15 mg, 产率 39%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 4H), 2.86 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.71 (m, 2H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 279.1 (M+1)。

实施例 17



2-(1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-甲基哌啶-4-基)乙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将化合物 4-甲基-4-哌啶甲酸乙酯盐酸盐 (2.0 g, 9.6 mmol) 溶解在 10 mL 水中。在 0 °C 下, 加入亚硝酸钠 (1.66 g, 24.1 mmol), 再滴加醋酸 (1.16 g, 19.2 mmol)。然后在 30 °C 搅拌过夜。反应结束后, 将反应液冷却到 0 °C 后用碳酸氢钠将溶液调节 pH 至 7 - 8, 用乙酸乙酯萃取 (2×20 mL), 合并有机相, 然后盐水洗 (40 mL), 用无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 得黄色油状化合物 1-亚硝基-4-甲基-4-哌啶甲酸乙酯 (1.91 g, 产率 99%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 201.1 (M+1)。

步骤 B:

将化合物 1-亚硝基-4-甲基-4-哌啶甲酸乙酯 (1.91 g, 9.5 mmol) 溶解在 50 mL 四氢呋喃中。在 0 °C 下, 缓慢加入 2.5 M 四氢锂铝溶液 (11.4 mL, 28.6 mmol)。氮气环境下室温搅拌三个小时。反应结束后, 将反应液冷却到 0 °C, 缓慢加入水 (1.1 mL), 然后加入 15% 氢氧化钠 (1.1 mL) 和水 (3.3 mL), 室温下搅拌 15 分钟后过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物 1-氨基-4-甲基-4-羟甲基哌啶 (1.15 g, 产率 80%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 145.1 (M+1)。

步骤 C:

将化合物 1-氨基-4-甲基-4-羟甲基哌啶 (806 mg, 5.6 mmol), 化合物 4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (966 mg, 2.8 mmol) 以及 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.13 g, 16.5 mmol) 溶解在 50 mL 异丙醇中, 将反应液在 88 °C 下搅拌过夜。反应结束后, 将反应液旋干, 柱层析纯化得黄色固体化合物 (4-甲基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基) 甲醇 (787 mg, 产率 62%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 460.1 (M+1)。

步骤 D:

将化合物(4-甲基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲醇(2.69 g, 5.9 mmol)溶于30 mL 二氯甲烷中, 然后加入三乙胺(1.19 g, 11.7 mmol)以及甲磺酰氯(805 mg, 7.0 mmol), 室温下搅拌4小时。反应结束后, 将反应液旋干, 柱层析纯化得黄色固体化合物(4-甲基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(3.06 g, 产率97%)。LCMS ESI (+) m/z : 538.0 (M+1)。

步骤 E:

将化合物(4-甲基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(2.96 g, 5.5 mmol)溶于90 mL 乙醇中, 然后加入铁粉(2.46 g, 44.1 mmol)以及氯化铵(2.36 g, 44.1 mmol)溶于水(30 mL), 80 °C下搅拌2小时。反应结束后, 将反应液过滤, 旋干, 柱层析纯化得固体化合物(4-甲基-1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(2.14 g, 产率77%)。LC-MS: m/z 508.1 (M+1)。

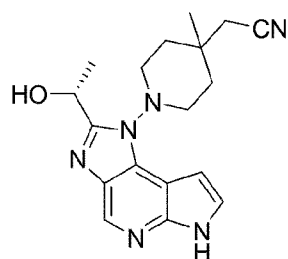
步骤 F:

将化合物(4-甲基-1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(1.3 g, 2.5 mmol)溶于40 mL 醋酸中, 加入原甲酸三乙酯(1.85 g, 12.5 mmol)升温至116 °C下搅拌45分钟。反应结束后, 将反应液旋干, 柱层析纯化得固体化合物(4-甲基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(1.24 g, 产率94%)。LCMS ESI (+) m/z : 518.0 (M+1)。

步骤 G:

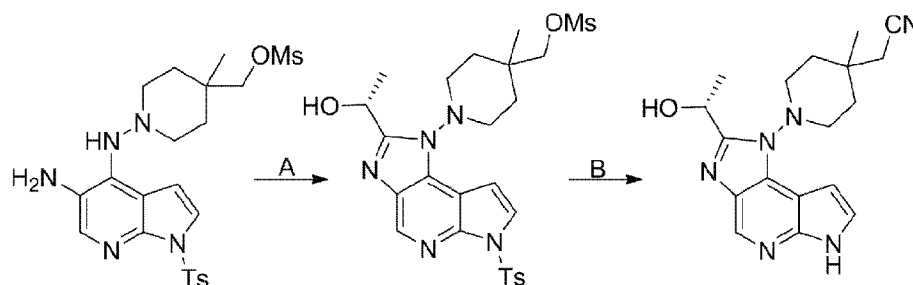
将化合物(4-甲基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(100 mg, 0.19 mmol)溶于5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 然后加入氰化钠(47 mg, 0.97 mmol), 120 °C下搅拌16小时。反应结束后, 将反应液旋干, 柱层析纯化制备得化合物2-(1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-甲基哌啶-4-基)乙腈(28mg, 产率49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.38 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.1, 2.1 Hz, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.37 (s, 3H)。LCMS ESI (+) m/z : 295.1 (M+1)。

实施例 18



(*R*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-甲基哌啶-4-基)乙腈

具体实施方式如下所示:



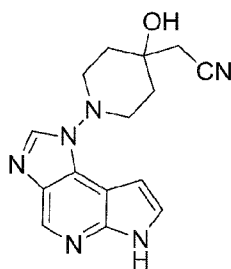
步骤 A:

将 *R*-乳酰胺 (263 mg, 2.96 mmol) 以及三乙基氧鎗四氟硼酸 (561 mg, 2.96 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 28 °C 下搅拌 2 小时。旋干后的油状物以及化合物 (4-甲基-1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基) 甲基甲磺酸酯 (500 mg, 0.99 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 中在 75 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应液旋干, 柱层析纯化得化合物 (*R*)-(1-(2-(1-羟乙基)-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-甲基哌啶-4-基) 甲基甲磺酸酯 (337 mg, 产率 60%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 548.0 (M+1)。

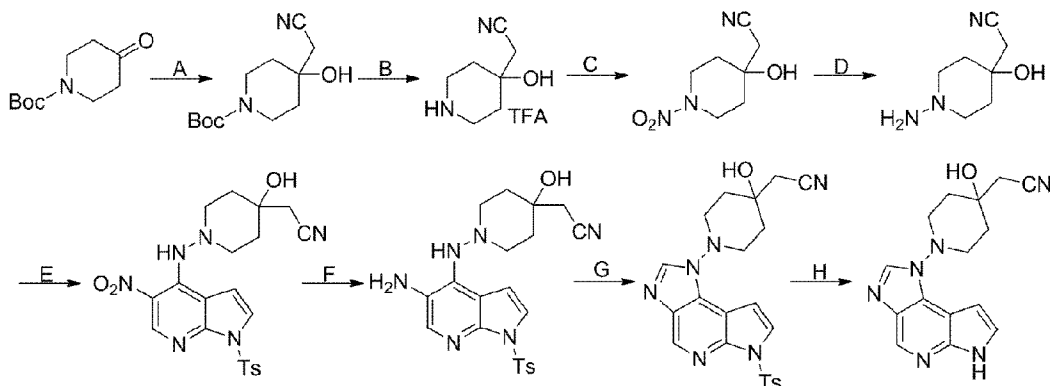
步骤 B:

将化合物 (*R*)-(1-(2-(1-羟乙基)-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-甲基哌啶-4-基) 甲基甲磺酸酯 (200 mg, 0.36 mmol)、三甲基氧硅烷 (106 mg, 1.07 mmol) 以及碳酸钾 (148 mg, 1.07 mmol) 溶解在 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 将反应液在 120 °C 搅拌 72 小时。反应结束后, 加入 30 mL 水, 用二氯甲烷萃取 (3×30 mL), 合并有机相, 用食盐水 (100 mL) 洗有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干, 制备得化合物 (*R*)-2-(1-(2-(1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-4-甲基哌啶-4-基) 乙腈 (48 mg, 产率 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.96 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 339.1 (M+1)。

实施例 19



2-(4-羟基-1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-哌啶-4-基) 乙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将二异丙基氨基锂 (2 M, 50 mL, 100.0 mmol) 加入到 150 mL 四氢呋喃中, -78 °C 氮气保护下加入乙腈 (4.10 g, 100.0 mmol) 并保持 -78 °C 条件搅拌 1 小时。随后将 *N*-Boc-4-哌啶酮 (10.0 g, 50.0 mmol) 用 50 mL 四氢呋喃溶解, 滴加至反应体系中。滴加完成后缓慢升至室温并保持反应 1 小时。反应完成后用适量饱和氯化铵水溶液淬灭, 加入 150 mL 水, 用 600 mL 乙酸乙酯分三次萃取。合并有机相, 用 300 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱层析得到化合物 *N*-Boc-4-氧甲基-4-羟基哌啶 (6.2 g, 产率 52%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 241.2 (M+1)。

步骤 B:

将化合物*N*-*Boc*-4-氟甲基-4-羟基哌啶 (6.2 g, 25.8 mmol) 溶解在60 mL二氯甲烷中, 0 °C条件下加入15 mL三氟乙酸。滴加完成后室温搅拌反应5小时。反应完成后减压浓缩反应液得到化合物4-(氟甲基)-4-羟基哌啶三氟乙酸盐 (5.12 g, 产率97%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 141.1 (M+1)。

步骤 C:

将化合物4-(氟甲基)-4-羟基哌啶三氟乙酸盐 (5.12 g, 25.0 mmol) 溶解在30 mL水和50 mL乙酸中, 将亚硝酸钠 (2.59 g, 37.5 mmol) 溶解在15 mL水中。0 °C下将亚硝酸钠水溶液缓慢滴加至反应体系中, 并室温搅拌反应16小时。反应完成后减压浓缩反应液, 硅胶柱层析得到化合物1-亚硝基-4-(氟甲基)-4-羟基哌啶 (2.60 g, 产率61%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 170.1 (M+1)。

步骤 D:

将化合物1-亚硝基-4-(氟甲基)-4-羟基哌啶 (2.30 g, 13.5 mmol) 溶解在100 mL甲醇中, 加入锌粉 (17.8 g, 272.0 mmol), 室温下滴加乙酸20 mL。滴加完成后30 °C搅拌反应15分钟。反应完成后过滤反应液, 旋蒸滤液得到粗品化合物1-氨基-4-(氟甲基)-4-羟基哌啶 (1.78 g, 产率85%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 156.1 (M+1)。

步骤 E:

将化合物4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (4.02 g, 11.4 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (5.89 g, 45.6 mmol) 和1-氨基-4-(氟甲基)-4-羟基哌啶 (1.78 g, 11.4 mmol) 加入到150 mL异丙醇中 (悬浊液)。在95 °C (油浴温度) 下, 搅拌反应16小时。反应完成后, 冷却至室温, 加入200 mL水, 用600 mL乙酸乙酯分三次萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸纯化得到化合物2-(4-羟基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (3.25 g, 产率61%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 471.2 (M+1)。

步骤 F:

将化合物2-(4-羟基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈 (3.25 g, 3.9 mmol) 加至90 mL乙醇和30 mL水的混合液中 (悬浊液), 然后依次加入氯化铵固体 (0.88 g, 16.55 mmol) 和铁粉 (0.92 g, 16.55 mmol)。升温至80 °C, 搅拌2.5小时。反应完成后, 过滤反应液, 并用50 mL乙酸乙酯洗涤滤渣。滤液加入50 mL水, 用240 mL乙酸乙酯分三次萃取。合并有机相, 用100 mL饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱层析得到化合物2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)4-羟基哌啶-4-基)乙腈 (1.88 g, 62%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 441.2 (M+1)。

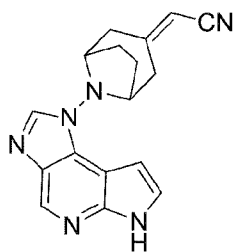
步骤 G:

将化合物2-(1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)4-羟基哌啶-4-基)乙腈 (562 mg, 1.28 mmol) 溶解在25 mL乙酸中, 加入原甲酸三乙酯 (948 mg, 6.40 mmol), 升至116 °C搅拌1小时。冷却至室温, 减压浓缩, 硅胶柱层析得到化合物2-(4-羟基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-哌啶-4-基)乙腈 (360 mg, 产率62%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 426.2 (M+1)。

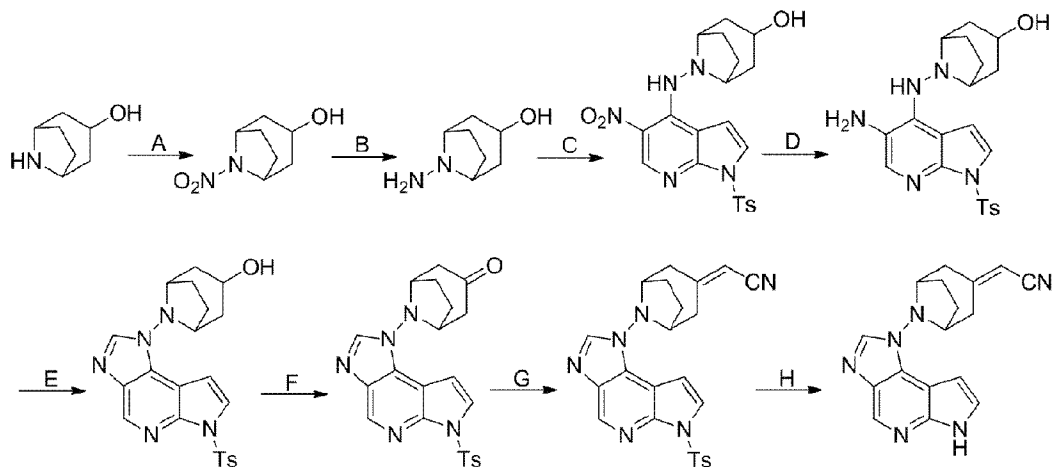
步骤 H:

将2-(4-羟基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-哌啶-4-基)乙腈 (360 mg, 0.80 mmol) 溶解在15 mL甲醇和5 mL四氢呋喃中, 加入2 N氢氧化钠水溶液5 mL, 在室温条件搅拌反应16小时。反应液用乙酸调pH值至8-9, 减压浓缩, 硅胶柱层析纯化得到化合物2-(4-羟基-1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-哌啶-4-基)乙腈 (60 mg, 产率26%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.76 - 8.16 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.85 - 3.54 (m, 2H), 3.08 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 297.1 (M+1)。

实施例 20



2-(8-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将去甲托品醇 (3.01 g, 26.13 mmol) 溶解在 80 mL 水中, 0 °C 加入浓盐酸 80 mL, 30 °C 下分批加入亚硝酸钠 (43.5 g, 630.2 mmol), 并继续在 30 °C 条件搅拌反应 16 小时。反应完成后用 600 mL 乙酸乙酯分四次萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸滤液, 硅胶柱层析纯化得到化合物 8-亚硝基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇 (8.62 g, 产率 70%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 157.1 (M+1)。

步骤 B:

将化合物 8-亚硝基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇 (7.0 g, 44.8 mmol) 溶解在 150 mL 甲醇中, 加入锌粉 (29.3 g, 448.0 mmol), 0 °C 条件下滴加乙酸 30 mL。滴加完成后 30 °C 搅拌反应 20 分钟。反应完成后过滤反应液, 旋蒸滤液得到粗品化合物 8-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇 (3.43 g, 产率 54%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 143.1 (M+1)。

步骤 C:

将化合物 4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (3.52 g, 10.0 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (5.17 g, 40.0 mmol) 和 8-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇 (1.72 g, 12.0 mmol) 加入到 150 mL 异丙醇中 (悬浊液)。在 95 °C 下搅拌反应 16 小时。反应完成后, 冷却至室温, 加入 300 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (3×250 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物 8-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇 (3.17 g, 产率 70%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 458.2 (M+1)。

步骤 D:

将化合物 8-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇 (3.17 g, 7.0 mmol) 加至 120 mL 乙醇和 40 mL 水的混合液中 (悬浊液), 然后依次加入氯化铵固体 (1.50 g, 28.0 mmol) 和铁粉 (1.56 g, 28.0 mmol)。升温至 80 °C 搅拌 2 小时。反应完成后, 过滤反应液, 并用适量乙酸乙酯洗涤滤渣, 滤液中加入 200 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (3×250 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物 8-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇 (3.02 g, 产率 100%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 428.2 (M+1)。

步骤 E:

将化合物8-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇 (2.95 g, 6.9 mmol) 溶解在80 mL乙酸中, 加入原甲酸三乙酯 (5.11 g, 34.5 mmol), 升温至116 °C 搅拌反应1小时。反应完成后减压浓缩, 硅胶柱层析得化合物8-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇 (2.31 g, 产率77%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 438.2 (M+1)。

步骤 F:

将戴斯-马丁氧化剂 (3.01 g, 7.1 mmol) 溶解在80 mL二氯甲烷中, 将化合物8-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇 (2.05 g, 4.7 mmol) 溶解在20 mL二氯甲烷中并滴加至反应液中, 室温下搅拌反应2小时。反应完成后反应液分别用60 mL饱和碳酸氢钠水溶液和60 mL饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱层析纯化得化合物8-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮 (1.3 g, 产率64%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 436.2 (M+1)。

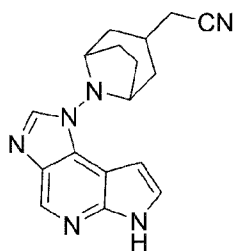
步骤 G:

将氯甲基磷酸二乙酯 (798 mg, 4.5 mmol) 溶解在30 mL无水四氢呋喃中, 氮气保护, 0 °C 加入60%的钠氢 (180 mg, 4.5 mmol) 并搅拌30分钟。将化合物8-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮 (1.31 g, 3.0 mmol) 溶解在15 mL无水四氢呋喃中并加至反应液中, 室温氮气保护下搅拌反应2小时。反应完成后加入适量饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物2-(8-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈 (879 mg, 产率64%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 459.2 (M+1)。

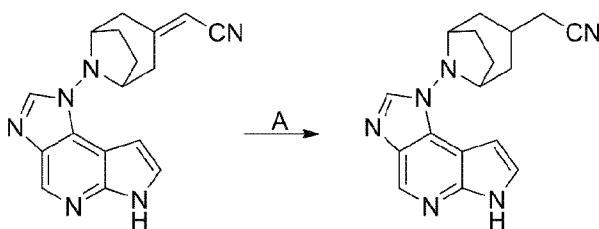
步骤 H:

将化合物2-(8-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈 (820 mg, 1.8 mmol) 溶解在24 mL甲醇和8 mL四氢呋喃中, 加入1 N氢氧化钠水溶液8 mL, 35 °C 搅拌反应16小时。反应完成后用乙酸调pH至8-9, 减压浓缩, 硅胶柱层析纯化得化合物2-(8-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈 (302 mg, 产率55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (s, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 20.5 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 2H)。LCMS ESI (+)*m/z*: 305.2 (M+1)。

实施例 21



2-(8-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)乙腈
具体实施方式如下所示:

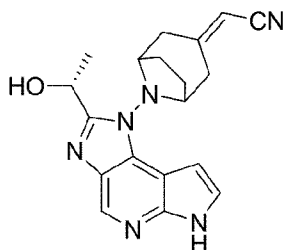


步骤 A:

将化合物2-(8-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-亚基)

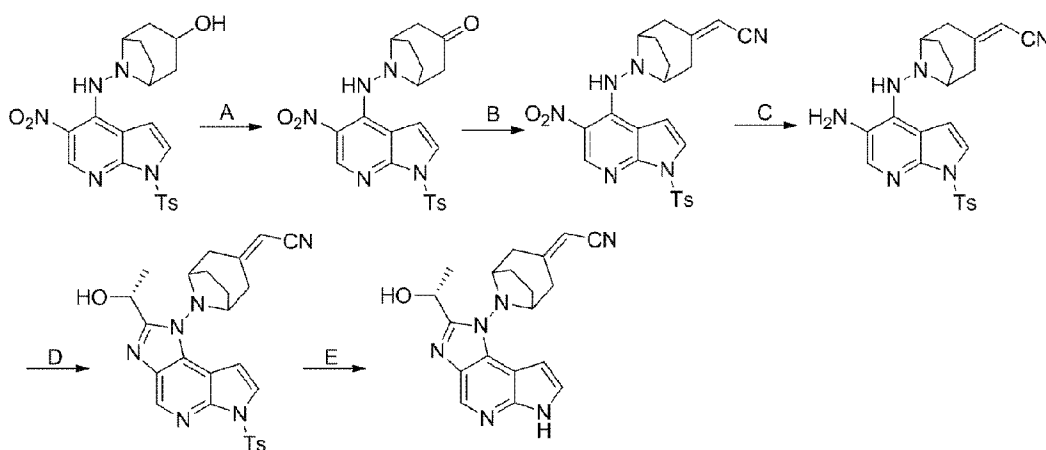
乙腈 (100 mg, 0.33 mmol) 溶解在 10 mL 甲醇中, 加入钨碳 (106 mg, 0.10 mmol), 氩气球条件下常温搅拌反应 16 小时。过滤反应液, 用适量甲醇洗涤滤渣, 减压浓缩滤液, 高效液相制备得到化合物 2- (8- (咪唑并 [4,5-*d*] 吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-1 (6*H*)-基) -8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-3-基) 乙腈 (非对映异构体混合物, 35 mg, 产率 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 0.38H), 8.20 (s, 0.62H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 0.38H), 6.81 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 0.62H), 3.82 (s, 2H), 2.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1.24 H), 2.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.76 H), 2.59 - 2.57 (m, 0.38 H), 2.41 - 2.34 (m, 0.62H), 2.34 - 2.10 (m, 3H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 0.76H), 1.64 - 1.58 (m, 1.24H)。LCMS ESI (+)*m/z*: 307.2 (M+1)。

实施例 22



2- (8- (2- ((*R*)-1-羟乙基) 咪唑并 [4,5-*d*] 吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-1 (6*H*)-基) -8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-3-亚基) 乙腈

具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将戴斯-马丁氧化剂 (7.30 g, 17.1 mmol) 溶解在 70 mL 二氯甲烷中, 将化合物 8-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-4-基) 氨基) 8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-醇 (5.20 g, 11.4 mmol) 溶解在 50 mL 二氯甲烷中并滴加至反应液中, 室温下搅拌反应 3 小时。反应完成后加入适量饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取 (3×250 mL), 合并有机相, 用 500 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱层析纯化得到化合物 8-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-4-基) 氨基) 8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-酮 (5.6 g, 产率 72%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 456.2 (M+1)。

步骤 B:

将氯甲基磷酸二乙酯 (3.27 g, 18.5 mmol) 溶解在 100 mL 无水四氢呋喃中, 氮气保护, 0 °C 加入 60% 的钠氢 (738 mg, 60%, 18.5 mmol) 并搅拌 30 分钟。将化合物 8-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-4-基) 氨基) 8-氮杂二环 [3.2.1] 辛-3-酮 (5.6 g, 12.3 mmol) 溶解在 100 mL 无水四氢呋喃中并加至反应液中, 室温下氮气保护下搅拌反应 3 小时。反应完成后加入适量饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (3×250 mL), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸浓缩, 硅胶柱层析得化合物 2- (8-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-4-基) 氨基) 8-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-3-亚基) 乙腈 (4.37 g, 产率 74%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 479.2 (M+1)。

步骤 C:

将化合物2-(8-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈 (2.37 g, 5.0 mmol) 加至120 mL乙醇和40 mL水的混合液中(悬浊液), 然后依次加入氯化铵固体 (1.32 g, 24.8 mmol) 和铁粉 (1.38 g, 24.8 mmol)。升温至80 °C搅拌2小时。反应完成后, 过滤反应液, 并用适量乙酸乙酯洗涤滤渣, 滤液中加入200 mL水, 用乙酸乙酯萃取 (3×250 mL), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱柱层析得到化合物2-(8-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈 (1.58 g, 产率65%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 449.2 (M+1)。

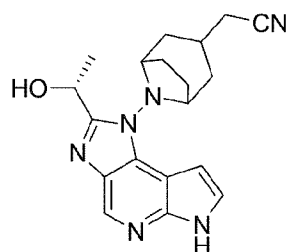
步骤 D:

将三乙基氧膦四氟化硼 (661 mg, 3.48 mmol) 和 *R*-乳酸胺 (310 mg, 3.48 mmol) 溶解在 20 mL 四氢呋喃中, 室温搅拌反应 2 小时。减压浓缩得到无色油状物, 将其溶解在 15 mL 无水乙醇中, 加至溶解化合物 2-(8-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈 (520 mg, 1.16 mmol) 的 15 mL 无水乙醇中。升温至 75 °C 搅拌反应 1 小时。反应完成后用碳酸氢钠水溶液淬灭, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL), 合并有机相, 用 100 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液, 硅胶柱柱层析得到化合物 2-(8-(2-((*R*)-1-羟乙基-6-对甲苯磺酰基咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈 (480 mg, 产率 82%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 503.2 (M+1)。

步骤 F:

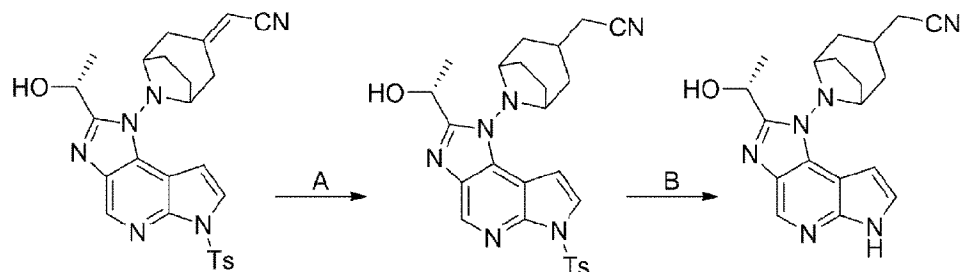
将化合物 2-(8-(2-((*R*)-1-羟乙基-6-对甲苯磺酰基咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈 (360 mg, 0.71 mmol) 溶解在 9 mL 甲醇中, 加入 1 N 氢氧化钠水溶液 3 mL, 35 °C 搅拌反应 8 小时。反应完成后用乙酸调 pH 至 8 - 9, 减压浓缩, 硅胶柱柱层析和高效液相制备得到化合物 2-(8-(2-((*R*)-1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈 (32 mg, 产率 12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.77 (d, *J* = 26.3 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 115.2, 2.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.98 - 4.80 (m, 1H), 4.31 - 3.72 (m, 2H), 2.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 3H), 2.38 - 1.73 (m, 6H), 1.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.57 - 1.44 (m, 1H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 326.2 (M+1)。

实施例 23



2-(8-(2-((*R*)-1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)乙腈

具体实施方式如下所示:



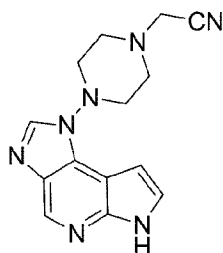
步骤 A:

将化合物2-(8-(2-((*R*)-1-羟乙基-6-对甲苯磺酰基咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-亚基)乙腈(480 mg, 0.96 mmol)溶解在35 mL 甲醇中,加入钨碳(202 mg, 0.19 mmol),氩气球条件下室温搅拌反应16小时。过滤反应液,用适量甲醇洗涤滤渣,减压浓缩滤液得到粗品化合物2-(8-(2-((*R*)-1-羟乙基-6-对甲苯磺酰基咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)乙腈(360 mg, 产率74%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 505.2(*M*+1)。

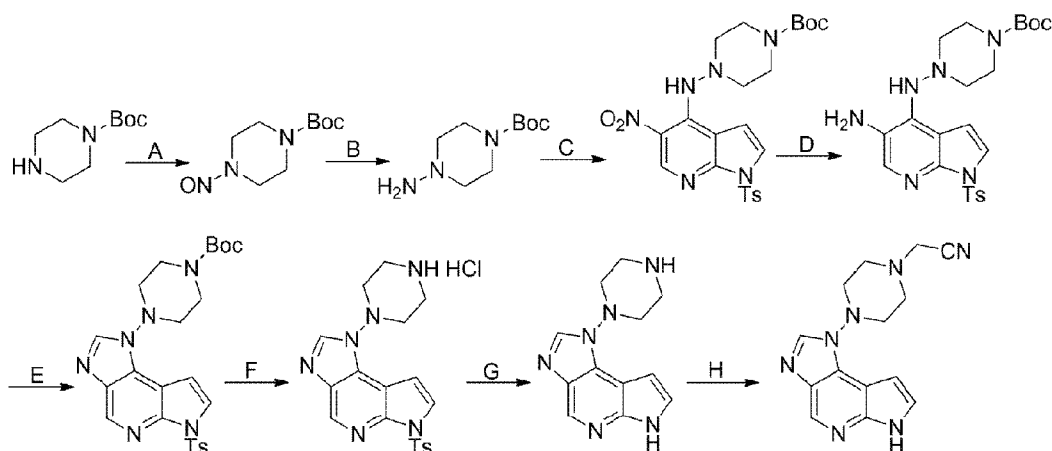
步骤 B:

将化合物2-(8-(2-((*R*)-1-羟乙基-6-对甲苯磺酰基咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)乙腈(360 mg, 0.71 mmol)溶解在9 mL 甲醇中,加入1 N 氢氧化钠水溶液3 mL, 35 °C 搅拌反应8小时。反应完成后用乙酸调pH至8-9,减压浓缩,硅胶柱层析和高效液相制备得到化合物2-(8-(2-((*R*)-1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)乙腈(非对映异构体, 32 mg, 产率12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.55 - 5.45 (m, 1H), 5.45 - 5.35 (m, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 4.25 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.38 - 1.73 (m, 12H), 1.65 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 1H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 326.2(*M*+1)。

实施例 24



3-(4-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌嗪-1-基)乙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将1-*Boc*-哌嗪(1.86 g, 10.0 mmol)溶解在20 mL水和9 mL乙酸中,将亚硝酸钠(4.14 g, 60.0 mmol)溶解在20 mL水中。0 °C下将亚硝酸钠水溶液缓慢滴加至反应体系中,室温搅拌反应16小时。反应完成后用150 mL乙酸乙酯分三次萃取。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,硅胶柱层析得到化合物1-*Boc*-4-亚硝基哌嗪(1.46 g, 产率68%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 159.1(*M*+1)。

步骤 B: 1-*Boc*-4-氨基哌嗪

在室温下,将1-*Boc*-4-亚硝基哌嗪(1.46 g, 6.8 mmol)溶解在10 mL 甲醇中,加入锌粉(2.20 g,

33.8 mmol), 冷却到 0 °C, 缓慢滴加醋酸 (20 mL), 然后在氮气保护下, 升温到室温搅拌 2 小时。反应结束后, 过滤, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 到 9 - 10, 加入 40 mL 水, 用 180 mL 二氯甲烷分三次萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干、纯化得到化合物 1-*Boc*-4-氨基哌嗪 (1.18 g, 产率 86%)。

步骤 C:

将化合物 4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (1.18 g, 5.87 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (7.10 g, 55 mmol) 和 1-*Boc*-4-氨基哌嗪 (1.18 g, 5.87 mmol) 加入到 60 mL 异丙醇中 (悬浊液), 氮气保护下升温到 100 °C 搅拌 16 小时。反应结束后, 冷却到室温, 加入乙醚, 有大量的黄色固体析出, 过滤, 收集固体干燥得到产物 1-*Boc*-4-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌嗪 (2.16 g, 产率 76%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 517.1 (M+1)。

步骤 D:

将化合物 1-*Boc*-4-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌嗪 (1.8 g, 3.49 mmol) 溶解在 45 mL 乙醇中, 依次加入铁粉 (1.17 g, 20.9 mmol), 氯化铵 (0.37 g, 6.98 mmol) 和水 15 mL, 升温到 75 °C 搅拌 2 小时。反应结束后, 过滤, 旋干, 柱层析纯化得到产物 1-*Boc*-4-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌嗪 (930 mg, 产率 54%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 487.1 (M+1)。

步骤 E:

将化合物 1-*Boc*-4-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌嗪 (930 mg, 1.91 mmol) 溶在 30 mL 甲苯中, 依次加入原甲酸三乙酯 (2 mL), 吡啶盐酸盐 (23 mg, 0.2 mmol), 在氮气保护下, 升温到 115 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 旋干, 柱层析纯化得到产物 1-*Boc*-4-(6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌嗪 (760 mg, 产率 80%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 497.1。

步骤 F:

将化合物 1-*Boc*-4-(6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌嗪 (200 mg, 0.4 mmol) 溶解在 5 mL 1,4-二氧六环中, 在冰浴下, 加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 N, 2 mL), 在氮气保护下, 升到室温下搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液旋干得到化合物 4-(6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌嗪盐酸盐 (180 mg, 产率 100%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 397.1 (M+1)。

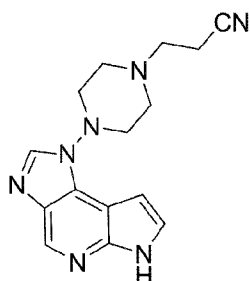
步骤 G:

将化合物 4-(6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌嗪盐酸盐 (200 mg, 0.51 mmol) 溶解在 10 mL 甲醇中, 在 0 °C 下加入氢氧化钠水溶液 (2 N, 3 mL), 在氮气保护下, 室温搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 20 mL, 用二氯甲烷萃取 (3×80 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物 1-(哌嗪-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (120 mg, 产率 97%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 243.1 (M+1)。

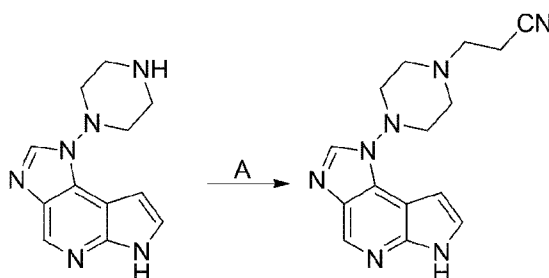
步骤 H:

将化合物 1-(哌嗪-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (48 mg, 0.2 mmol), 溴乙腈 (31 mg, 0.26 mmol) 和三乙胺 (61 mg, 0.6 mmol) 溶解在 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 在氮气保护下, 室温搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 40 mL, 用乙酸乙酯萃取 (3×40 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 高效液相制备得化合物 3-(4-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌嗪-1-基)乙腈 (8 mg, 产率 16%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.57(t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.81(dd, *J* = 3.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.91(s, 2H), 3.41 - 3.39(m, 4H), 2.87 - 2.81(m, 4H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 282.1 (M+1)。

实施例 25



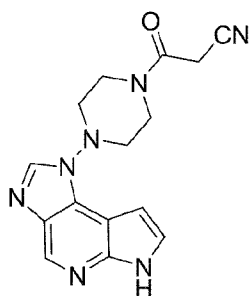
3-(4-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌嗪-1-基)丙腈
具体实施方式如下所示:



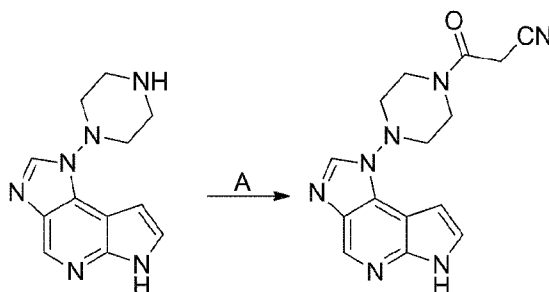
步骤 A:

将化合物 1-(哌嗪-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (52 mg, 0.22 mmol), 三乙胺 (108 mg, 1.1 mmol), 溶解在 3 mL 3-烯丙腈中, 在氮气保护下, 100 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 过滤, 加水 20 mL, 用乙酸乙酯萃取 (5×40 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 高效液相制备得化合物 3-(4-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌嗪-1-基)丙腈 (32 mg, 产率 48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 4H), 2.78 - 2.71 (m, 8H)。LCMS ESI (+)*m/z*: 296.1 (M+1)。

实施例 26



3-(4-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)哌嗪-1-基)丙腈
具体实施方式如下所示:

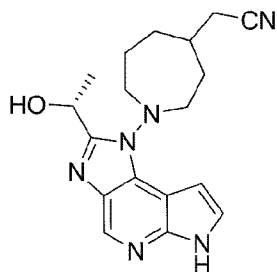


步骤 A:

将化合物 1-(哌嗪-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (70 mg, 0.29 mmol), HATU

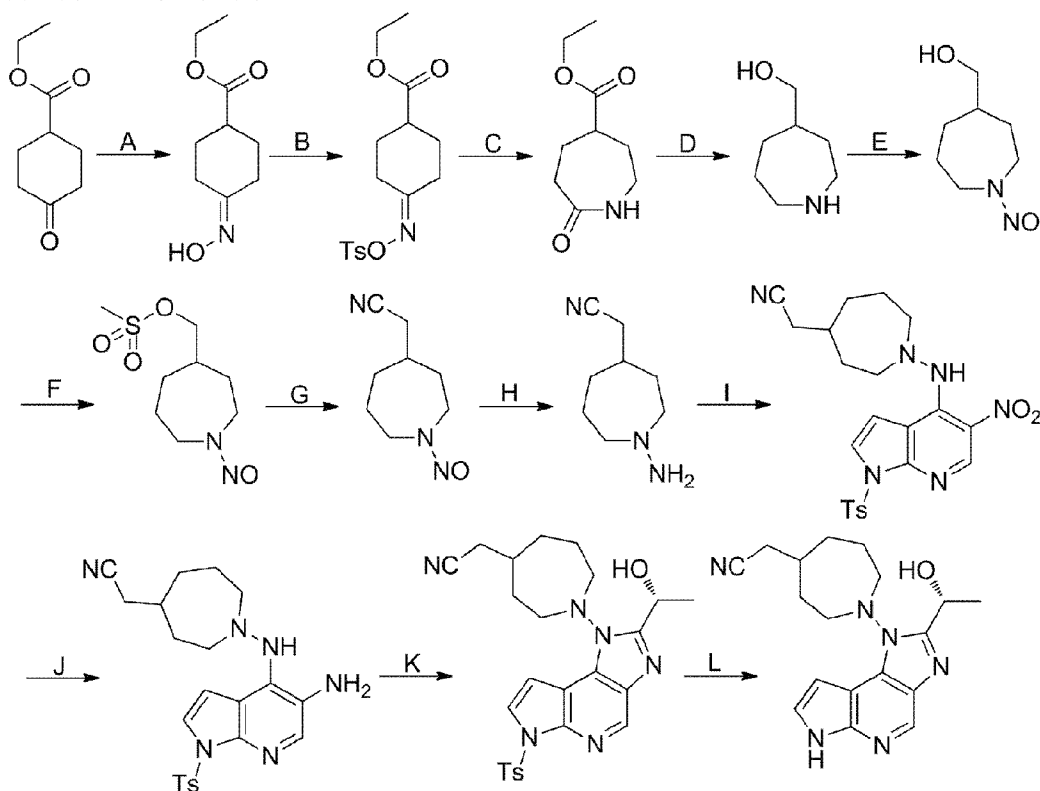
(165 mg, 0.43 mmol), 2-氰基乙酸 (30 mg, 0.35 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (112 mg, 0.87 mmol) 溶解在 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 在氮气保护下, 室温搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 20 mL, 用乙酸乙酯萃取 (3×60 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 纯化得化合物 3- (4- (咪唑并 [4,5-*d*] 吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-1 (6*H*)-基) 哌嗪-1-基) 氧代丙腈 (30 mg, 产率 33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.33 - 3.30 (m, 4H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 310.1 (M+1)。

实施例 27



2- (1- (2- ((*R*)-1-羟乙基) 咪唑并 [4,5-*d*] 吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-1 (6*H*)-基) -6-氮杂庚烷-4-基) 乙腈

具体实施方式如下所示:



步骤A:

将盐酸羟胺 (6.12 g, 88.1 mmol) 溶解在 25 mL 水中, 加入乙酸钠 (9.64 g, 118 mmol), 室温搅拌 10 分钟。向反应中滴加化合物对环己酮甲酸乙酯 (10.0 g, 58.8 mmol)。45 °C 搅拌 16 小时。用 50 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用 20 mL 水洗涤, 用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析得到化合物 4-甲酸乙酯环己酮肟 (10.9 g, 产率 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (brs, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 4H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤B:

将化合物 4-甲酸乙酯环己酮肟 (3.32 g, 12.9 mmol) 溶于吡啶 (15 mL), -15 °C 氮气保护下加入对甲

苯磺酰氯 (4.10 g, 21.5 mmol)。-15 °C 氮气保护下搅拌2小时。倒入60 mL冰水中，搅拌20分钟，抽滤，30 mL水洗涤。收集滤饼，减压干燥，得到化合物4-((对甲苯磺酰氧基)亚氨基)环己烷-1-甲酸乙酯 (4.87 g, 产率80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.64 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤C:

将化合物4-((对甲苯磺酰氧基)亚氨基)环己烷-1-甲酸乙酯 (16.6 g, 45.9 mmol) 溶于35 mL乙酸中，室温搅拌16小时。减压浓缩反应液。加入40 mL饱和碳酸氢钠水溶液，搅拌15分钟，用150 mL乙酸乙酯萃取水相3次。合并有机相，50 mL饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，硅胶柱层析得到化合物7-氧代氮杂环庚烷-4-甲酸乙酯 (5.33 g, 产率63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.30 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.37 - 1.18 (m, 3H)。

步骤D:

将化合物7-氧代氮杂环庚烷-4-甲酸乙酯 (3.72 g, 20.1 mmol) 溶解在50 mL四氢呋喃中，冰浴氮气保护下滴加到氯化锂铝 (3.81 g, 100 mmol) 的四氢呋喃 (300 mL) 溶液中。室温搅拌2小时，60 °C搅拌4小时。冷却至0 °C，依次滴加水 (4 mL)，15% 氢氧化钠溶液 (4 mL)，水 (8 mL)。室温搅拌3小时。硅藻土抽滤，50 mL四氢呋喃洗涤。减压浓缩滤液，得到化合物4-羟甲基氮杂环庚烷 (2.31 g, 产率89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.08 - 2.72 (m, 4H), 1.94 - 1.73 (m, 4H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 2H)。

步骤E:

将化合物4-羟甲基氮杂环庚烷 (2.31 g, 17.9 g) 溶于100 mL二氯甲烷，室温下依次加入亚硝酸钠 (3.70 g, 53.6 mmol)，一水合对甲苯磺酸 (10.2 g, 53.6 mmol)。35 °C搅拌2小时，减压浓缩反应液，硅胶柱层析得到化合物1-亚硝基-4-羟甲基氮杂环庚烷 (2.19 g, 产率77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.83 - 4.63 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.43 (m, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.40 (m, 3H), 1.27 - 1.00 (m, 1H)。

步骤F:

将化合物1-亚硝基-4-羟甲基氮杂环庚烷 (1.10 g, 6.95 mmol) 溶解在20 mL二氯甲烷中，冰浴氮气保护下滴加三乙胺 (1.19 g, 10.4 mmol) 和甲磺酰氯 (1.19 g, 10.4 mmol)。冰浴下搅拌2小时。加入水 (10 mL)，室温搅拌15分钟。加入乙酸乙酯 (100 mL)，分离有机相，用水 (30 mL) 洗2次，饱和食盐水 (30 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，得到粗产品化合物 (1-亚硝基氮杂环庚烷-4-基) 甲基甲磺酸酯 (1.64 g, 产率100%)。

步骤G:

将化合物 (1-亚硝基氮杂环庚烷-4-基) 甲基甲磺酸酯 (1.64 g, 6.94 mmol) 溶解在10 mL无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，氮气下加入氯化钠溶液 (1.02 g, 20.8 mmol)。80 °C下搅拌5小时。减压浓缩。将反应液倒入20 mL水中，用40 mL乙酸乙酯萃取3次。合并有机相，用水 (20 mL) 洗，饱和食盐水 (20 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩。硅胶柱层析得到化合物1-亚硝基-4-氟甲基氮杂环庚烷 (1.09 g, 产率94%)。

步骤H:

将化合物1-亚硝基-4-氟甲基氮杂环庚烷 (600 mg, 3.59 mmol) 溶解在20 mL甲醇中，室温下依次加入锌粉 (4.69 g, 71.8 mmol)，逐滴加入乙酸 (5 mL)。35 °C搅拌15分钟。抽滤反应液，20 mL甲醇洗涤，浓缩滤液，所得油状物1-氨基-4-氟甲基氮杂环庚烷直接用于下一步反应。

步骤I:

将上一步的粗产物化合物1-氨基-4-氟甲基氮杂环庚烷溶于25 mL异丙醇中，依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.20 mL, 17.1 mmol) 和4-氟-5-硝基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (1.00 g, 2.84 mmol)，氮气保护下加热到85 °C，搅拌反应16小时。浓缩反应液，硅胶柱层析得到化合物2-(1-((5-硝基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)氮杂环庚烷-4-基)乙腈 (450 mg, 产率34%)。

步骤 J:

将化合物 2-(1-(5-硝基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)氮杂环庚烷-4-基)乙腈 (527 mg, 1.12 mmol) 加入到 25 mL 乙醇中, 室温下依次加入铁粉 (1.26 g, 22.5 mmol) 和饱和氯化铵 (1.5 mL), 75 °C 搅拌反应 5 分钟。趁热硅藻土抽滤, 20 mL 甲醇洗涤, 浓缩滤液。硅胶柱层析 (乙酸乙酯), 得到化合物 2-(1-(5-氨基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)氮杂环庚烷-4-基)乙腈 (200 mg, 产率 41%)。

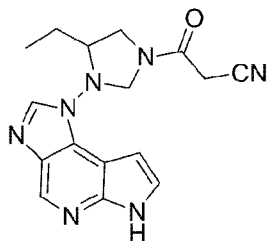
步骤 K:

氮气下将 *R*-乳酰胺 (107 mg, 1.23 mmol) 和三乙基氧鎓四氟硼酸加入 (234 mg, 1.24 mmol) 到 8 mL 干燥四氢呋喃中, 30 °C 搅拌 2 小时。减压浓缩反应液。将残渣溶于 3 mL 干燥乙醇, 氮气下加入化合物 2-(1-(5-氨基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)氮杂环庚烷-4-基)乙腈 (180 mg, 0.41 mmol), 75 °C 搅拌反应 1 小时。减压浓缩反应液。加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL), 搅拌 5 分钟。分离有机相, 用 15 mL 乙酸乙酯萃取 3 次水相。合并有机相, 10 mL 水洗, 10 mL 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析得到化合物 2-(1-(2-((*R*)-1-羟乙基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氮杂环庚烷-4-基)乙腈 (980 mg, 产率 49%)。

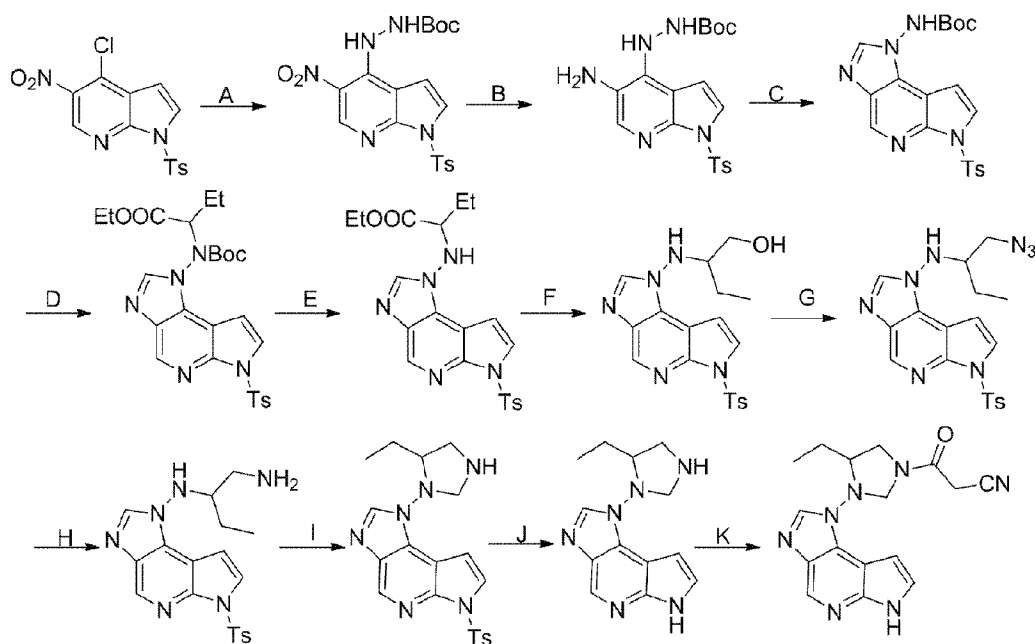
步骤 L:

将化合物 2-(1-(2-((*R*)-1-羟乙基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氮杂环庚烷-4-基)乙腈 (98 mg, 0.2 mmol) 溶解在 3 mL 甲醇中, 加入 1 N 氢氧化钠溶液 (1 mL, 1.0 mmol)。35 °C 搅拌 7 小时。用 40 mL 二氯甲烷稀释反应液, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂。将残余物用 TLC 制备, 得到化合物 2-(1-(2-((*R*)-1-羟乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-6-氮杂庚烷-4-基)乙腈 (40 mg, 产率 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 6.76 - 6.64 (m, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 3.90 - 3.62 (m, 2H), 3.28 - 3.01 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.12 - 1.63 (m, 7H), 1.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 339.1 (M+1)。

实施例 28



3-(4-乙基-3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑啉-1-基)-3-氧代丙腈
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将化合物4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (4.80 g, 13.7 mmol), 叔丁氧羰基胍 (1.98 g, 15.0 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (3.81 mL, 27.3 mmol) 加入100 mL异丙醇中。在85 °C氮气保护下搅拌16小时。反应结束后, 减压蒸除溶剂。将所得残余物硅胶柱层析得到化合物2-(5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]-4-基)胍基叔丁酯 (4.56 g, 产率75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 448.1 (M+1)。

步骤 B:

将化合物2-(5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]-4-基)胍基叔丁酯 (4.56 g, 10.2 mmol) 溶于250 mL甲醇, 在氮气下加入10% 钯碳 (2.78 g)。将混合物在氢气氛围下室温搅拌16小时。过滤反应液, 甲醇 (20 mL) 洗涤2次。将滤液减压蒸除溶剂, 得到化合物2-(5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]-4-基)胍基叔丁酯 (4.25 g, 产率100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 6.69 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.43 (s, 9H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 418.1 (M+1)。

步骤 C:

将化合物2-(5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]-4-基)胍基叔丁酯 (4.25 g, 10.2 mmol), 原甲酸三乙酯 (1.81 g, 12.2 mmol) 和吡啶盐酸盐 (116 mg, 1.0 mmol) 加入到150 mL甲苯中。氮气下升至115 °C搅拌2小时。反应结束后, 将反应液减压蒸除溶剂。将所得残余物硅胶柱层析得化合物叔丁基(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基甲酸酯 (4.35 g, 产率100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 428.1 (M+1)。

步骤 D:

将化合物叔丁基(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基甲酸酯 (3.69 g, 8.63 mmol) 溶解在400 mL丙酮中, 加入氢氧化钠 (726 mg, 13.0 mmol) 粉末, 室温搅拌10分钟。向反应液中加入2-溴丁酸乙酯 (5.05 g, 25.9 mmol), 室温搅拌1.5小时。抽滤反应液, 用二氯甲烷 (50 mL) 洗涤滤饼。减压浓缩滤液, 将所得残余物硅胶柱层析得到化合物乙基 2-((叔丁氧羰基)(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丁酸甲酯 (4.08 g, 产率87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*

= 8.3 Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.36 (t, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 3H), 1.33 - 1.12 (m, 9H), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z : 542.2 (M+1).

步骤 E:

将化合物乙基 2-((叔丁氧羰基)(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丁酸甲酯 (4.08 g, 7.53 mmol) 溶解在 33 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂中 (体积比为 10 比 1), 在冰浴下滴加 4 N 的氯化氢的二氧六环溶液 (15 mL)。在氮气保护下升至室温搅拌 16 小时。减压浓缩反应液。加入 80 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌 5 分钟。用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL), 合并有机相, 用 50 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液得到化合物乙基 2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丁酸甲酯 (3.10 g, 产率 93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z : 442.1 (M+1).

步骤 F:

将化合物乙基 2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丁酸甲酯 (3.10 g, 7.02 mmol) 溶解在 200 mL 乙醇中, 在冰浴, 氮气保护下加入硼氢化钠 (797 mg, 21.1 mmol), 室温搅拌 48 小时。在 0 °C 下向反应中滴加 1 N 稀盐酸溶液, 将反应液调节至中性。加入 50 mL 水, 室温搅拌。用 1 N 稀盐酸调至中性, 减压蒸除溶剂。用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL), 合并有机相, 用 30 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析得化合物 2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丁基-1-醇 (1.97 g, 产率 69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z : 400.1 (M+1).

步骤 G:

在冰浴冷却和氮气保护下向 120 mL 甲苯中加入化合物 2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丁基-1-醇 (1.72 g, 4.31 mmol), DBU (3.28 g, 21.5 mmol) 和 DPPA (3.55 g, 12.9 mmol)。升温到 75 °C, 搅拌 16 小时。减压浓缩反应液, 将所得残余物硅胶柱层析得到化合物 *N*-(1-叠氮丁-2-基)-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-胺 (1.10 g, 产率 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.68 (dd, $J = 12.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z : 425.1 (M+1).

步骤 H:

将化合物 *N*-(1-叠氮丁-2-基)-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-胺 (1.10 g, 2.59 mmol) 溶解在 200 mL 甲醇中, 氮气保护下加入 10% 钨碳 (220 mg)。置换氦气, 在氦气氛围下室温搅拌 6 小时。抽滤, 用 20 mL 甲醇洗涤滤饼。减压浓缩滤液得化合物 *N*'-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)丁烷-1,2-二胺 (1.03 g, 产率 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.1, 8.8$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.44 - 1.27 (m, 3H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z : 399.1 (M+1).

步骤 I:

将化合物 *N*'-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)丁烷-1,2-二胺 (1.03 g, 2.58 mmol) 溶解在 50 mL 甲醇中, 加入多聚甲醛 (101 mg, 3.36 mmol)。加热到 70 °C, 搅拌 16 小时。冷却

至室温，抽滤，用10 mL甲醇洗涤。将滤液减压蒸除溶剂，得到化合物1-(5-乙基咪唑烷-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (1.06 g, 产率100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 - 8.77 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.53 - 3.97 (m, 2H), 3.80 - 3.37 (m, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 1.83 - 1.59 (m, 2H), 0.96 - 0.74 (m, 3H). LCMS ESI(+) *m/z*: 411.1 (M+1).

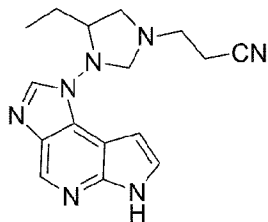
步骤 J:

将化合物1-(5-乙基咪唑烷-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (60 mg, 0.15 mmol) 溶解在3 mL甲醇中，加入2 N氢氧化钠溶液 (1.0 mL, 2.0 mmol)。室温搅拌16小时。用10 mL水稀释反应液，减压蒸除甲醇。用乙酸乙酯萃取 (3×5 mL)，合并有机相，用5 mL饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压蒸除溶剂。得到粗产物化合物1-(5-乙基咪唑烷-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (50 mg, 粗产率100%)。LCMS ESI(+) *m/z*: 257.1 (M+1).

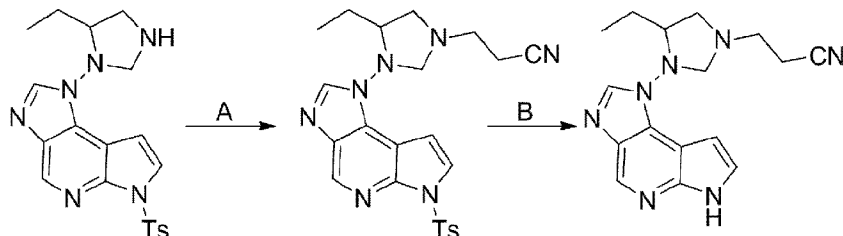
步骤 K:

将化合物1-(5-乙基咪唑烷-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (50 mg, 0.2 mmol) 溶解在4 mL二氯甲烷中，氮气保护和冰浴下依次加入氯基乙酸 (20 mg, 0.24 mmol)，HOBT (37 mg, 0.27 mmol)，4-二甲氨基吡啶 (38 mg, 0.31 mmol) 和EDCI (60 mg, 0.31 mmol)。室温搅拌16小时。减压浓缩，硅胶柱层析和高效液相制备得到化合物3-(4-乙基-3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑烷-1-基)-3-氧代丙腈 (20 mg, 产率32%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.75 - 8.17 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.03 - 4.68 (m, 2H), 4.24 - 3.85 (m, 4H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 1.51 - 1.28 (m, 2H), 0.82 - 0.69 (m, 3H). LCMS ESI(+) *m/z*: 324.1 (M+1).

实施例 29



3-(4-乙基-3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑烷-1-基)丙腈



步骤 A:

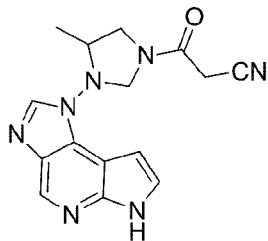
将化合物1-(5-乙基咪唑烷-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (70 mg, 0.17 mmol) 和三乙胺 (86 mg, 0.85 mmol) 溶解在3 mL丙烯腈中。120 °C微波下搅拌16小时。减压蒸除溶剂，硅胶柱层析得到化合物3-(4-乙基-3-(6-甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑烷-1-基)丙腈 (50 mg, 产率63%)。LCMS ESI(+) *m/z*: 464.1 (M+).

步骤 0:

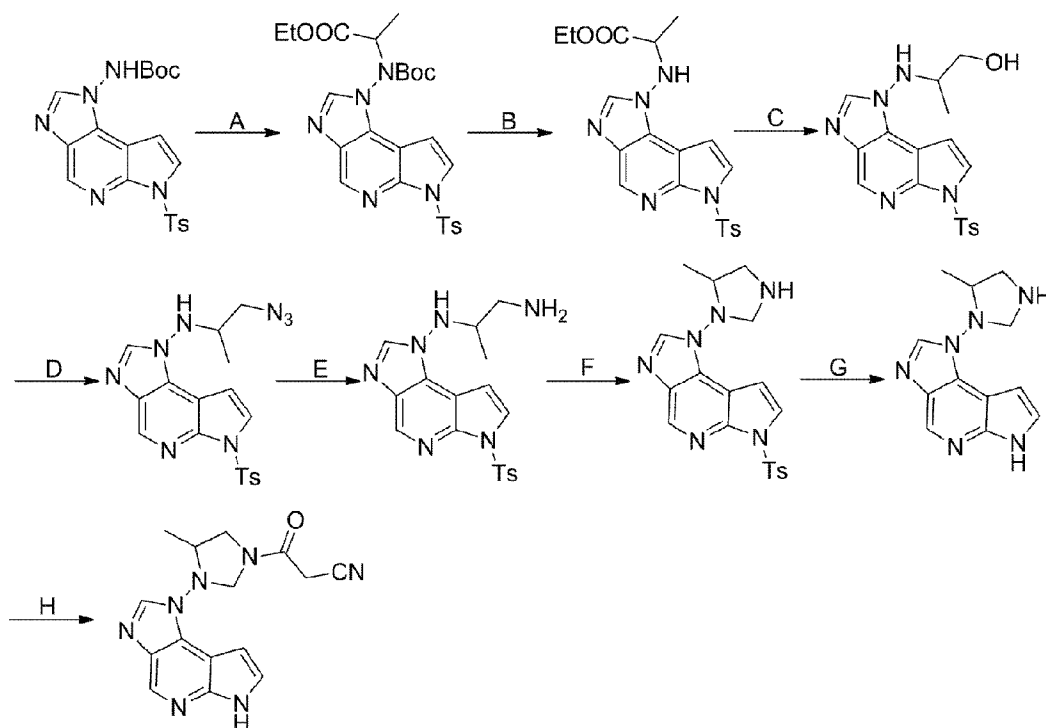
将化合物3-(4-乙基-3-(6-甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑烷-1-基)丙腈 (50 mg, 0.11 mmol) 溶解在5 mL无水四氢呋喃中，冰浴下加入60%氯化钠 (22 mg, 0.54 mmol)。升至室温搅拌4小时。将反应液倒入15 mL饱和氯化铵水溶液。将反应液中和，减压蒸除溶剂，硅胶柱层析得到化合物3-(4-乙基-3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑烷-1-基)丙腈 (150 mg, 产率48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 6.16 - 6.10 (m,

2H), 5.18 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 0.86 - 0.76 (m, 4H). LCMS ESI(+)m/z: 310.1 (M+1).

实施例 30



3-(4-甲基-3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑啉-1-基)-3-氧代丙腈
具体实施方式如下所示:



步骤A:

将化合物叔丁基(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基甲酸酯(3.60 g, 8.42 mmol)溶解在400 mL丙酮中,加入氢氧化钠(709 mg, 12.6 mmol)粉末,室温搅拌10分钟。向反应液中加入2-溴丙酸乙酯(4.57 g, 25.3 mmol),室温搅拌1.5小时。抽滤反应液,用二氯甲烷(50 mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,将所得残余物硅胶柱层析得化合物2-((叔丁氧羰基)(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丙酸甲酯(2.85 g, 产率64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.04 (m, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.40 - 1.14 (m, 15H)。LCMS ESI(+)m/z: 528.2(M+1)。

步骤B:

将化合物2-((叔丁氧羰基)(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丙酸甲酯(2.85 g, 5.4 mmol)溶解在30 mL二氯甲烷和甲醇的混合溶剂中(体积比10:1),在冰浴下滴加4 N的氯化氢的二氧六环溶液(10 mL)。在氮气保护下升至室温搅拌16小时。减压浓缩反应液。加入30 mL饱和碳酸氢钠溶液,搅拌5分钟。用乙酸乙酯萃取(3×50 mL),合并有机相,用50 mL饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩滤液得到化合物乙基2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丙酸甲酯(2.12 g, 产率92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.11 (d,

$J = 8.4$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). LCMS ESI(+) m/z : 428.0(M+1).

步骤C:

将化合物乙基 2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丙酸甲酯 (2.12 g, 4.96 mmol) 溶解在50 mL乙醇中, 在冰浴, 氮气保护下加入硼氢化钠 (563 mg, 14.9 mmol), 室温搅拌16小时。在0°C下向反应中滴加1N 稀盐酸溶液, 将反应液调节至中性, 减压蒸除溶剂。用乙酸乙酯萃取 (3 × 50 mL), 合并有机相, 用30 mL饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析得化合物2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丙基-1-醇 (1.48 g, 产率77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H). LCMS ESI(+) m/z : 386.1(M+1).

步骤D:

在冰浴冷却和氮气保护下向100 mL甲苯中加入化合物2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丙基-1-醇 (1.68 g, 4.36 mmol), DBU (3.32 g, 21.8 mmol)和DPPA (3.60 g, 13.1 mmol)。升温到100°C, 搅拌4小时。减压浓缩反应液, 将所得残余物硅胶柱层析得化合物*N*-(1-叠氮丙-2-基)-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-胺 (1.26 g, 产率67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.98 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.68 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.84 - 1.53 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). LCMS ESI(+) m/z : 411.1(M+1).

步骤E:

将化合物*N*-(1-叠氮丙-2-基)-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-胺 (1.20 g, 2.59 mmol) 溶解在100 mL甲醇中, 氮气保护下加入10% 钨碳 (240 mg)。置换氩气, 在氩气氛下室温搅拌16小时。抽滤, 用20 mL甲醇洗涤滤饼。减压浓缩滤液, 得化合物*N'*-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)丙烷-1,2-二胺 (1.16 g, 产率98%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 5H), 7.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 13.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.2, 9.2$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). LCMS ESI(+) m/z : 385.1(M+1).

步骤F:

将化合物*N'*-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)丙烷-1,2-二胺 (1.16 g, 3.02 mmol) 溶解在50 mL甲醇中, 加入多聚甲醛 (109 mg, 3.62 mmol)。加热到70°C, 搅拌16小时。冷却至室温, 抽滤, 用10 mL甲醇洗涤。将滤液减压蒸除溶剂, 得到化合物1-(5-甲基咪唑烷-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (1.28 g, 产率100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 21.5, 3.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.49 (m, 1H), 3.22 (dd, $J = 15.9, 8.6$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.55 - 1.44 (m, 1H). LCMS ESI(+) m/z : 397.1(M+1).

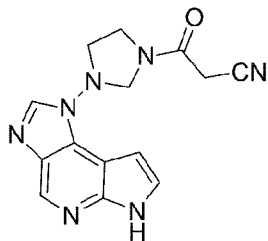
步骤G:

将化合物1-(5-甲基咪唑烷-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (400 mg, 1.01 mmol) 溶解在9 mL甲醇中, 加入2 N氢氧化钠溶液 (3.0 mL, 6.0 mmol)。35°C搅拌40小时。用15 mL水稀释反应液, 减压蒸除甲醇。用乙酸乙酯萃取 (3 × 6 mL), 合并有机相, 用5 mL饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂。得到粗产物化合物1-(5-甲基咪唑烷-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (223 mg, 产率91%)。LCMS ESI(+) m/z : 243.1(M+1).

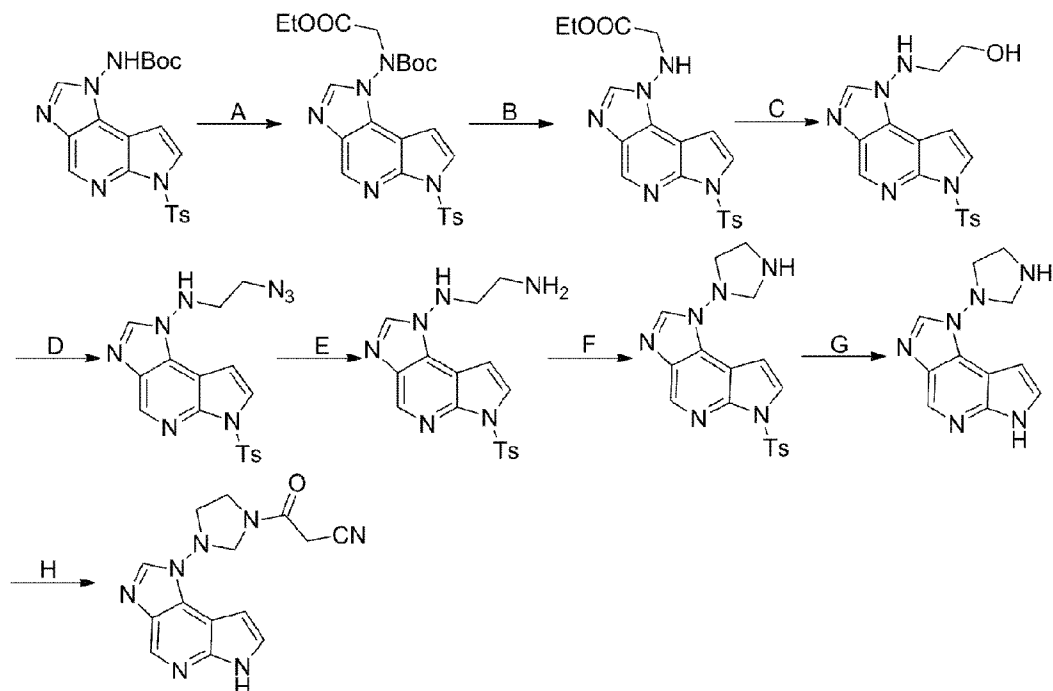
步骤H:

将化合物1-(5-甲基咪唑烷-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (100 mg, 0.41 mmol) 溶解在6 mL 二氯甲烷中, 氮气保护和冰浴下依次加入氰基乙酸 (42 mg, 0.50 mmol), HOBt (78 mg, 0.58 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (81 mg, 0.66 mmol) 和 EDCl (127 mg, 0.66 mmol)。室温搅拌16小时。减压浓缩, 硅胶柱层析和高效液相制备得化合物3-(4-甲基-3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑啉-1-基)-3-氧代丙腈 (40 mg, 产率31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.80 (m, 2H), 4.21 - 3.92 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 1.09 - 0.88 (m, 3H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 310.1 (M+1)。

实施例 31



3-(3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑啉-1-基)-3-氧代丙腈
具体实施方式如下所示:



步骤A:

将化合物叔丁基(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基甲酸酯 (4.00 g, 9.36 mmol) 溶解在400 mL丙酮中, 加入氢氧化钠 (787 mg, 14.0 mmol) 粉末, 室温搅拌10分钟。向反应液中加入2-溴乙酸乙酯 (4.69 g, 28.1 mmol), 室温搅拌1.5小时。抽滤反应液, 用二氯甲烷 (400 mL) 洗涤滤饼。减压浓缩滤液, 将所得残余物硅胶柱层析得化合物2-((叔丁氧羰基)(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)乙酸甲酯 (4.34 g, 产率90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.17 - 4.78 (m, 1H), 4.33 - 4.17 (m, 2H), 4.15 - 3.96 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.62 - 1.36 (m, 3H), 1.35 - 1.15 (m, 9H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 514.1 (M+1)。

步骤B:

将化合物2-((叔丁氧羰基)(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)乙酸甲酯(4.34 g, 8.45 mmol)溶解在45 mL二氯甲烷和甲醇的混合溶剂中(体积比为10:1),在冰浴下滴加4 N的氯化氢的二氧六环溶液(15 mL)。在氮气保护下升至室温搅拌16小时。减压浓缩反应液。加入30 mL饱和碳酸氢钠溶液,搅拌5分钟。用乙酸乙酯萃取(3×30 mL),合并有机相,用10 mL饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩滤液得到化合物乙基 2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)乙酸甲酯(3.49 g, 产率100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS ESI (+) *m/z*: 414.0 (M+1).

步骤G:

将化合物乙基 2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)乙酸甲酯(3.49 g, 4.96 mmol)溶解在100 mL乙醇中,在冰浴,氮气保护下加入硼氢化钠(958 mg, 25.3 mmol)。室温搅拌16小时。在0 °C向反应中滴加1 N稀盐酸溶液,将反应液调节至中性,减压蒸除溶剂。用乙酸乙酯萃取(3×50 mL),合并有机相,用30 mL饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,硅胶柱层析得化合物2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)乙基-1-醇(2.98 g, 产率95%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 372.0 (M+1).

步骤D:

在冰浴冷却和氮气保护下向100 mL甲苯中加入化合物2-((6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)乙基-1-醇(2.98 g, 8.02 mmol), DBU(6.11 g, 40.1 mmol)和DPPA(6.62 g, 24.1 mmol)。升温到110 °C,搅拌1小时。减压浓缩反应液,将所得残余物硅胶柱层析得化合物*N*-(1-叠氮乙-2-基)-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-胺(1.16 g, 产率36%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). LCMS ESI (+) *m/z*: 397.1 (M+1).

步骤E:

将化合物*N*-(1-叠氮乙-2-基)-6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-胺(1.06 g, 2.59 mmol)溶解在60 mL甲醇中,氮气保护下加入10% 钯碳(212 mg)。置换氢气,在氢气氛围下室温搅拌16小时。抽滤,用20 mL甲醇洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到粗产物化合物*N*'-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)乙烷-1,2-二胺(1.16 g, 产率100%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 371.1 (M+1).

步骤F:

将化合物*N*'-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)乙烷-1,2-二胺(1.16 g, 3.13 mmol)溶解在50 mL甲醇中,加入多聚甲醛(113 mg, 3.76 mmol)。加热到70 °C,搅拌16小时。冷却至室温,抽滤,用10 mL甲醇洗涤。将滤液减压蒸除溶剂,得到化合物1-(咪唑烷-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1.16 g, 产率97%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 383.1 (M+1).

步骤G:

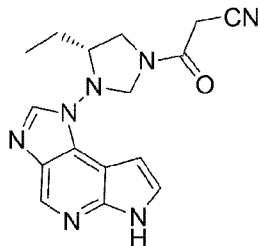
将化合物1-(咪唑烷-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(400 mg, 1.05 mmol)溶解在9 mL甲醇中,加入2 N氢氧化钠溶液(3.0 mL, 6.0 mmol)。室温搅拌7小时。用10 mL水稀释反应液,减压蒸除甲醇。用15 mL乙酸乙酯萃取残余物3次。合并有机相,用5 mL饱和食盐水洗涤有机相,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压蒸除溶剂。得到粗产物化合物1-(5-咪唑烷-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(277 mg, 粗产率100%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 229.1 (M+1).

步骤H:

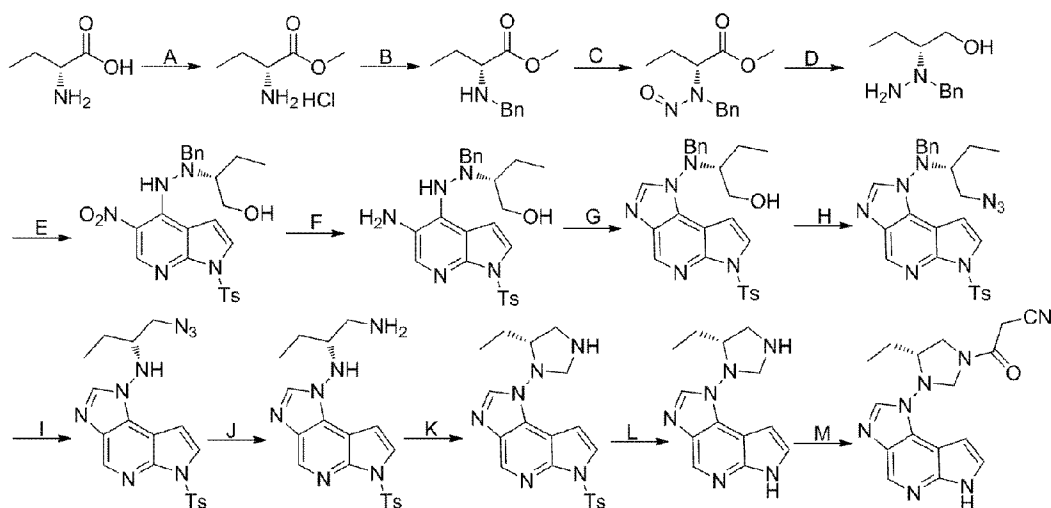
将化合物1-(5-咪唑烷-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(100 mg, 0.44 mmol)溶解在6 mL二氯甲烷中,氮气保护和冰浴下依次加入氨基乙酸(45 mg, 0.53 mmol), HOBT(83 mg, 0.61 mmol), 4-二甲氨基吡啶(86 mg, 0.70 mmol)和EDCI(134 mg, 0.70 mmol)。室温搅拌16小时。减压浓缩,硅胶柱层析和高效液相制备得到化合物3-(3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑啉-1-基)

-3-氧代丙腈 (40 mg, 产率30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 4.95 - 4.79 (m, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 4H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 296.1 (M+1)。

实施例 32



(*R*)-3-(4-(2-乙基-3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑啉-1-基)-3-氧代丙腈具体实施方式如下所示:



步骤A:

将化合物D-2-氨基丁酸 (25.0 g, 242 mmol) 溶解在 200 mL 甲醇中, 冰浴氮气保护下滴加氯化亚砷 (35.2 mL, 485 mmol)。冰浴下搅拌 1 小时, 然后升温至 70 °C 搅拌 3 小时。反应结束后, 降至室温, 减压浓缩, 得到化合物D-2-氨基丁酸甲酯盐酸盐 (37.2 g, 产率 100%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 117.1 (M+1)。

步骤B:

将化合物D-2-氨基丁酸甲酯盐酸盐 (10.0 g, 65.1 mmol) 溶解在 200 mL 四氢呋喃中, 室温下依次加入三乙胺 (9.05 mL, 65.1 mmol) 和苯甲醛 (7.60 g, 71.6 mmol)。30 °C 搅拌 48 小时, 过滤, 用 75 mL 四氢呋喃洗涤滤饼, 减压浓缩滤液, 溶于 200 mL 甲醇, 冰浴下分批加入硼氢化钠 (2.71 g, 71.6 mmol)。冰浴下搅拌 3 小时。用 1 N 稀盐酸淬灭反应, 并调节 pH 至中性。用乙酸乙酯萃取 (3 × 50 mL), 合并有机相, 用 50 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析得到化合物D-2-卞氨基丁酸甲酯 (11.4 g, 产率 84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.20 (m, 5H), 3.81 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。LCMS ESI(+)*m/z*: 208.1 (M+1)。

步骤C:

将化合物D-2-卞氨基丁酸甲酯 (11.4 g, 55.0 mmol) 溶解在 150 mL 二氯甲烷中, 室温下依次加入亚硝酸钠 (5.69 g, 82.5 mmol), 一水合对甲苯磺酸 (15.7 g, 82.5 mmol)。30 °C 搅拌 2 小时, 过滤, 用 50 mL 二氯甲烷洗涤滤饼, 减压浓缩滤液。将残余物分层次于 100 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水。分离有机相, 用乙酸乙酯萃取 (3 × 10 mL), 合并有机相, 用 30 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物D-2-

((*N*-苄基-*N*-亚硝基)氨基)丁酸甲酯 (12.3 g, 产率95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.25 (m, 3.8H), 7.11 (m, 1.2H), 5.42 - 5.25 (m, 0.9H), 5.00 (d, *J* = 14.8 Hz, 0.6H), 4.95 (dd, *J* = 9.4, 6.0 Hz, 0.6H), 4.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.4H), 4.59 (d, *J* = 14.8 Hz, 0.6H), 3.61 (s, 1.8H), 3.46 (s, 1.2H), 2.29 - 1.90 (m, 1.6H), 1.75 - 1.57 (m, 0.5H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 1.9H), 0.81 (dt, *J* = 28.3, 7.4 Hz, 3H), 0.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 1.2H). LCMS ESI (+) *m/z*: 237.1 (M+1).

步骤 D:

将四氢锂铝 (3.21 g, 84.7 mmol) 悬浮在100 mL乙醚中, 室温氮气下滴加化合物D-2- ((*N*-苄基-*N*-亚硝基)氨基)丁酸甲酯 (5.00 g, 21.2 mmol) 的乙醚 (10 mL) 溶液, 保持滴速至反应回流。40 °C 搅拌反应0.5小时。冰浴下依次用3.2 mL水, 3.2 mL 15%的氢氧化钠溶液和9.6 mL水淬灭反应。室温搅拌5分钟。分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 所得油状物 (*R*)-2-(1-苄基胍基)丁-1-醇直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.26 (m, 5H), 3.88 - 3.66 (m, 4H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS ESI (+) *m/z*: 195.1 (M+1).

步骤 E:

将上一步的粗产物化合物 (*R*)-2-(1-苄基胍基)丁-1-醇溶于100 mL异丙醇中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (10.2 mL, 56.9 mmol) 和化合物4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (5.00 g, 14.2 mmol), 氮气保护下加热到85 °C, 搅拌反应16小时。浓缩反应液, 硅胶柱层析得化合物 (*R*)-2-(1-苄基-2-(5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶-4-基)胍基)丁-1-醇 (5.91 g, 两步产率82%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (d, *J* = 112.2 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.06 (m, 7H), 4.29 - 3.68 (m, 4H), 3.10 - 2.90 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.87 - 1.42 (m, 2H), 0.96 (dt, *J* = 36.8, 7.5 Hz, 3H). LCMS ESI (+) *m/z*: 510.0 (M+1).

步骤 F:

将化合物 (*R*)-2-(1-苄基-2-(5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶-4-基)胍基)丁-1-醇 (5.90 g, 11.6 mmol) 加入到120 mL乙醇中, 室温下依次加入铁粉 (12.9 g, 232 mmol) 和饱和氯化铵 (40 mL), 80 °C 搅拌反应15分钟。趁热硅藻土抽滤, 30 mL 甲醇洗涤, 浓缩滤液。将残渣分层于60 mL水和60 mL乙酸乙酯。分离有机相, 用60 mL乙酸乙酯萃取4次水相。合并有机相, 30 mL水洗, 30 mL饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析得化合物 (*R*)-2-(1-苄基-2-(5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶-4-基)胍基)丁-1-醇 (2.45 g, 产率44%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 7H), 6.75 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.64 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). LCMS ESI (+) *m/z*: 480.1 (M+1).

步骤 G:

将化合物 (*R*)-2-(1-苄基-2-(5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶-4-基)胍基)丁-1-醇 (480 mg, 1.0 mmol) 溶于6 mL乙酸, 氮气下加入原甲酸三乙酯 (222 mg, 1.5 mmol)。氮气下100 °C 搅拌15分钟。将反应液减压蒸除溶剂。将所得残余物硅胶柱层析 (纯乙酸乙酯), 得到化合物 (*R*)-2-(苄基(6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丁-1-醇 (316 mg, 产率65%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 490.1 (M+1).

步骤 H:

在冰浴冷却和氮气保护下向8 mL甲苯中加入化合物 (*R*)-2-(苄基(6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)氨基)丁-1-醇 (316 mg, 0.65 mmol), DBU (491 mg, 3.23 mmol) 和 DPPA (533 mg, 1.94 mmol)。升温到100 °C, 搅拌16小时。减压浓缩反应液, 将所得残余物硅胶柱层析得到化合物 (*R*)-*N*-(1-叠氮丁-2-基)-*N*-苄基-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)胺 (216 mg, 产率65%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 515.2 (M+1).

步骤 I:

将化合物 (*R*)-*N*-(1-叠氮丁-2-基)-*N*-苄基-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)胺 (167 mg, 0.33 mmol) 溶解在 8 mL 二氯甲烷中, 氮气保护下加入无水氯化铝 (346 mg, 2.6 mmol), 室温搅拌 1 小时。向反应液加入 10 mL 饱和碳酸氢钠, 搅拌 5 分钟。用 15 mL 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 10 mL 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩滤液, 将所得残余物硅胶柱层析得化合物 (*R*)-*N*-(1-叠氮丁-2-基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)胺 (89 mg, 产率 62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.03 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.68 (dd, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 425.0 (M+1)。

步骤 J:

将化合物 (*R*)-*N*-(1-叠氮丁-2-基)-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)胺 (86 mg, 2.59 mmol) 溶解在 6 mL 甲醇中, 氮气保护下加入 10% 钨碳 (43 mg)。置换氢气, 在氢气氛围 35 °C 搅拌 2 小时。抽滤, 用 10 mL 甲醇洗涤。减压浓缩滤液, 得到化合物 (*R*)-*N*-(6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)丁烷-1,2-二胺 (79 mg, 产率 100%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 399.1 (M+1)。

步骤 K:

将化合物 (*R*)-*N*-(6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)丁烷-1,2-二胺 (79 mg, 0.20 mmol) 溶解在 6 mL 甲醇中, 加入多聚甲醛 (7 mg, 0.2 mmol)。加热到 70 °C, 搅拌 16 小时。冷却至室温, 抽滤, 用 5 mL 甲醇洗涤。将滤液减压蒸除溶剂, 得到化合物 (*R*)-1-(5-乙基咪唑烷-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (81 mg, 产率 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 - 8.77 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.53 - 3.97 (m, 2H), 3.80 - 3.37 (m, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 1.83 - 1.59 (m, 2H), 0.96 - 0.74 (m, 3H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 411.1 (M+1)。

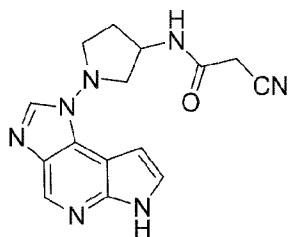
步骤 L:

将化合物 (*R*)-1-(5-乙基咪唑烷-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (50 mg, 0.12 mmol) 溶解在 6 mL 甲醇中, 加入 2 N 氢氧化钠溶液 (1.5 mL, 3.0 mmol)。30 °C 搅拌 16 小时。用 10 mL 水稀释反应液, 减压蒸除甲醇。用 15 mL 乙酸乙酯萃取残余物 3 次。合并有机相, 用 5 mL 饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂。得到粗产物化合物 (*R*)-1-(5-乙基咪唑烷-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (31 mg, 产率 100%)。LCMS ESI (+) *m/z*: 257.1 (M+1)。

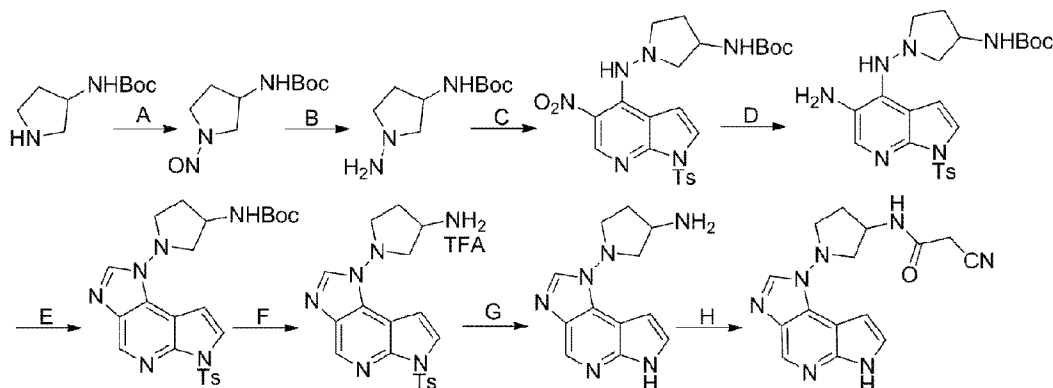
步骤 M:

将化合物 (*R*)-1-(5-乙基咪唑烷-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (31 mg, 0.14 mmol) 溶解在 6 mL 二氯甲烷中, 氮气保护和冰浴下依次加入氨基乙酸 (15 mg, 0.17 mmol), HOBt (27 mg, 0.20 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (28 mg, 0.23 mmol) 和 EDCI (44 mg, 0.23 mmol)。室温搅拌 16 小时。减压浓缩, 硅胶柱层析和高效液相制备得到化合物 (*R*)-3-(4-乙基-3-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)咪唑啉-1-基)-3-氧代丙腈 (12 mg, 产率 26%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.87 - 8.03 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.05 - 4.69 (m, 2H), 4.30 - 3.68 (m, 4H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 1.54 - 1.27 (m, 2H), 0.85 - 0.68 (m, 3H)。LCMS ESI (+) *m/z*: 324.1 (M+1)。

实施例 33



2-氰基-*N*-(1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺
具体实施方式如下所示:



步骤 A:

将叔丁基吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (4.33 g, 23.3 mmol) 溶解在 30 mL 醋酸和 10 mL 水中, 在 0 °C 下, 缓慢滴加含有亚硝酸钠 (3.21 g, 46.6 mmol) 的水溶液 (20 mL), 然后在氮气保护下, 升到室温搅拌 18 小时。反应结束后, 在 0 °C 下加水淬灭, 用乙酸乙酯 (240 mL) 分三次萃取, 过滤, 旋干, 纯化得到产物 (1-亚硝基吡咯烷-3-基) 叔丁基氨基甲酸叔丁酯 (4.58 g, 产率 93%)。LCMS ESI (+)m/z: 216.1 (M+1)。

步骤 B:

将化合物 (1-亚硝基吡咯烷-3-基) 叔丁基氨基甲酸叔丁酯 (4.58 g, 21.3 mmol), 锌粉 (13.8 g, 213 mmol) 悬浮在醋酸 (5 mL) 和甲醇 (50 mL) 中, 氮气保护下室温搅拌 2 小时。反应结束后, 过滤, 旋干, 得到粗品 (1-氨基吡咯烷-3-基) 叔丁基氨基甲酸叔丁酯 (4.28 g, 产率 100%)。LCMS ESI (+)m/z: 202.1 (M+1)。

步骤 C:

将化合物 (1-氨基吡咯烷-3-基) 叔丁基氨基甲酸叔丁酯 (7.75 g, 22 mmol) 溶在 100 mL 异丙醇中, 然后加入 (1-氨基吡咯烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (4.28 g, 21.3 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (11 g, 85.3 mmol), 升温到 100 °C 搅拌 20 小时。反应结束后, 旋干, 柱层析纯化得化合物 (1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1-*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)叔丁基氨基甲酸酯 (6.6 g, 产率 60%)。LCMS ESI (+)m/z: 517.1 (M+1)。

步骤 D:

将化合物 1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1-*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)叔丁基氨基甲酸酯 (1.5g, 2.9 mmol), 铁粉 (977 mg, 17.4 mmol) 和氯化铵 (311 mg, 5.8 mmol) 悬浮在 12 mL 乙醇和 4 mL 水中, 在氮气保护下, 升温到 75 °C 搅拌 1 小时。反应结束后, 过滤, 旋干、柱层析纯化得到产物 1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1-*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)叔丁基氨基甲酸酯 (770 mg, 产率 55%)。LCMS ESI (+)m/z: 487.1。

步骤 E:

将化合物 1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1-*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)叔丁基氨基甲酸酯 (770 mg, 1.58 mmol), 原甲酸三乙酯 (1 mL) 和吡啶盐酸盐 (18 mg, 0.16 mmol) 溶在 20 mL 甲苯中, 在氮气保护下, 升温到 115 °C 搅拌 2 小时。反应结束后, 旋干, 柱层析纯化得化合物 (1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡啶-3-基)叔丁基氨基甲酸酯 (700 mg, 产率 89%)。LCMS ESI (+)m/z: 497.1。

步骤 F:

将化合物 (1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡啶-3-基)叔丁基氨基甲酸酯 (700 mg, 1.41 mmol) 溶解在 10 mL 二氯甲烷中, 在 0 °C 下加入三氟乙酸 (2 mL), 在氮气保护下, 室温搅拌 5 小时。反应结束后, 旋干, 得到粗品化合物 (1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡啶-3-基)叔丁基氨基甲酸酯 (560 mg, 粗产率 100%)。LCMS ESI (+)m/z: 397.1 (M+1)。

步骤 G:

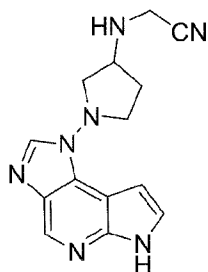
将化合物 (1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡啶-3-基)叔丁基氨基甲酸酯 (360 mg, 0.91 mmol) 溶解在 10 mL 甲醇中, 在 0 °C 下加入氢氧化钠水溶液 (2 N, 3 mL), 在氮气保护

下, 30 °C 搅拌 18 小时。反应结束后, 加水 20 mL, 调 pH 到 8 - 9, 用二氯甲烷萃取 (6×50 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析纯化得化合物 1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-吡啶-3-基) 吡啶-3-基) 乙腈 (140 mg, 产率 64%)。LCMS ESI (+)*m/z*: 243.1 (M+1)。

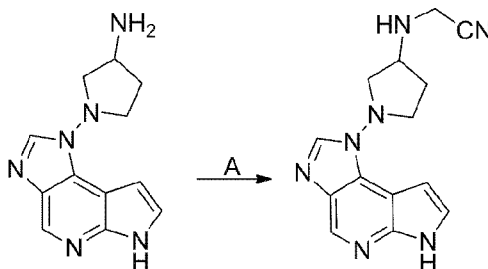
步骤 H:

将化合物 1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-吡啶-3-基) 乙腈 (70 mg, 0.29 mmol), 2-氨基乙酸 (29 mg, 0.35 mmol) 和 HATU (165 mg, 0.43 mmol) 溶解在 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 在 0 °C 下加入和 *N,N*-二异丙基乙胺 (112 mg, 0.87 mmol), 在氮气保护下, 室温搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 20 mL, 用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 高效液相制备纯化得化合物 2-氨基-*N*-(1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-吡咯烷-3-基) 乙酰胺 (30 mg, 产率 34%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H)。LCMS ESI (+)*m/z*: 310.1 (M+1)。

实施例 34



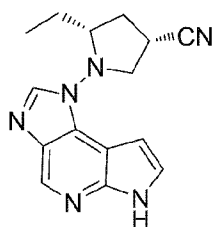
2-((1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)氨基)乙腈



步骤 A:

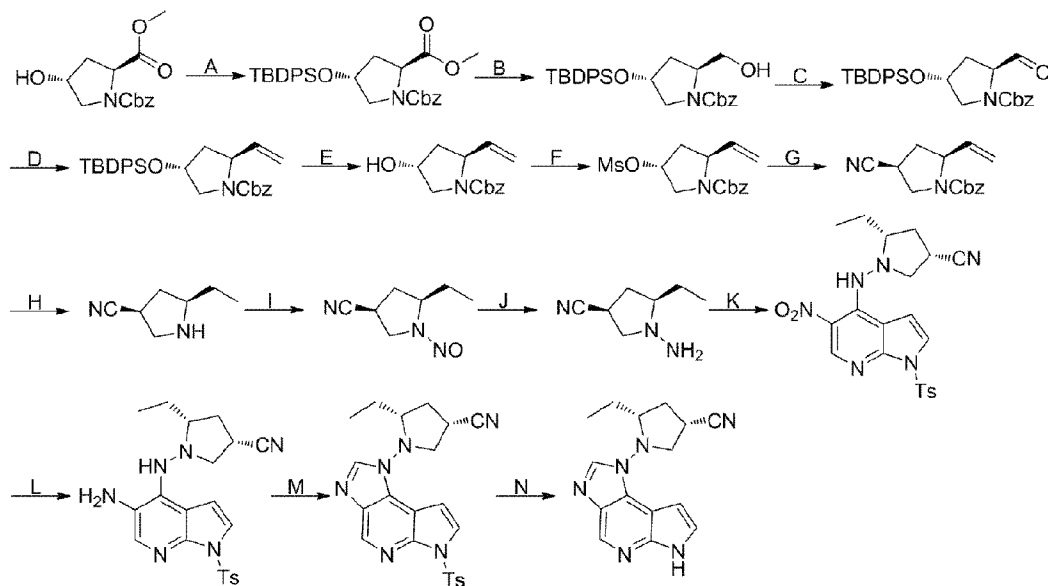
将化合物 1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡啶-3-基) 乙腈 (70 mg, 0.29 mmol), 溴乙腈 (42 mg, 0.35 mmol) 溶解在 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 在 0 °C 下加入和三乙胺 (88 mg, 0.87 mmol), 在氮气保护下, 室温搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 20 mL, 用二氯甲烷萃取 (5×50 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 高效液相制备纯化得化合物 2-((1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)氨基)乙腈 (12 mg, 产率 15%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₂) δ 9.03 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H)。LCMS ESI (+)*m/z*: 282.1 (M+1)。

实施例 35



(3*S*, 5*R*)-5-乙基-1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)甲腈

具体实施方式如下所示：



步骤A:

将化合物 (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-2-甲酸乙酯-4-羟基吡咯烷 (20.0 g, 71.6 mmol) 溶解在 70 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 室温下加入咪唑 (10.7 g, 158 mmol) 和 TBDPSCI (23.6 g, 85.9 mmol), 搅拌 16 小时。将反应液倒入水 (700 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (3×60 mL), 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩。将所得残余物硅胶柱层析得化合物 (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-2-甲酸乙酯-4-*O*-TBDPS 吡咯烷 (34.3 g, 产率 92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.56 (m, 4H), 7.46 – 7.30 (m, 11H), 5.23 – 5.04 (m, 2H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.70 – 3.47 (s, 3H), 3.65 – 3.49 (m, 2H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). LCMS ESI (+) m/z: 518.2 (M+1).

步骤B:

将化合物 (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-2-甲酸乙酯-4-*O*-TBDPS 吡咯烷 (10.0 g, 19.3 mmol) 溶解在 80 mL 乙醇中 (体积比为 10:1), 在冰浴下分批加入硼氢化钠 (2.19 g, 58.0 mmol)。升至室温搅拌 16 小时。用 1 N 盐酸溶液淬灭反应, 并调至中性。减压浓缩反应液。用甲醇/乙酸乙酯混合溶剂 (体积比 10:1, 200 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 用 100 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩滤液得到化合物 (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-2-羟甲基-4-*O*-TBDPS 吡咯烷 (8.92 g, 产率 94%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 – 7.56 (m, 4H), 7.46 – 7.29 (m, 11H), 5.21 – 5.09 (m, 2H), 4.38 – 4.25 (m, 2H), 3.74 – 3.50 (m, 3H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).

步骤C:

将化合物 (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-2-羟甲基-4-*O*-TBDPS 吡咯烷 (23.0 g, 4.96 mmol) 溶解在 700 mL 二氯甲烷中, 室温下加入戴斯马丁氧化剂 (29.9 g, 70.5 mmol)。室温搅拌 1 小时。硅藻土抽滤, 50 mL 二氯甲烷洗涤。向滤液加入饱和碳酸氢钠 (200 mL), 搅拌 30 分钟。抽滤, 分离有机相, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取 2 次水相。合并有机相, 30 mL 食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析得化合物 (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-2-甲酰-4-*O*-TBDPS 吡咯烷 (14.0 g, 产率 61%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (dd, *J* = 57.2, 2.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 4H), 7.49 – 7.29 (m, 11H), 5.25 – 5.09 (m, 2H), 4.57 – 4.34 (m, 2H), 3.74 – 3.34 (m, 2H), 2.10 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 1H), 1.05 (s, 9H). LCMS ESI (+) m/z: 488.2 (M+1).

步骤D:

在冰浴氮气保护下向甲基三苯基溴化膦 (20.5 g, 57.4 mmol) 的四氢呋喃 (150 mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (6.44 g, 57.4 mmol)。加热至 30 °C 搅拌 30 分钟。将反应冷却至 0 °C, 滴加化合物 (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-2-甲酰-4-*O*-TBDPS 吡咯烷 (14.0 g, 28.7 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液。保持温度搅拌 1 小时。向反应中加入水 (150 mL) 和 EA (150 mL), 分离有机相, 用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取 2 次水相。合并有机相, 水

(100 mL), 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析得化合物 (2*S*, 4*R*) -*N*-Cbz-2-乙烯基-4-*O*-TBDPS 吡咯烷 (13.0 g, 产率 93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 - 7.57 (m, 4H), 7.49 - 7.27 (m, 11H), 5.77 - 5.58 (m, 1H), 5.22 - 4.90 (m, 4H), 4.61 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.64 - 3.45 (m, 1H), 3.46 - 3.28 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 1H), 1.04 (s, 9H). LCMS ESI (+) m/z: 487.2 (M+1).

步骤 E:

将 1.0 M 的三水正丁基氟化铵的四氢呋喃 (53.5 mL, 53.5 mmol) 溶液中滴加上步反应的粗产物化合物 (2*S*, 4*R*) -*N*-Cbz-2-乙烯基-4-*O*-TBDPS 吡咯烷的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中, 室温搅拌 16 小时。减压浓缩, 硅胶柱层析得化合物 (2*S*, 4*R*) -*N*-Cbz-2-乙烯基-4-羟基吡咯烷 (6.15 g, 产率 93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 7.27 (m, 5H), 5.86 - 5.67 (m, 1H), 5.25 - 5.00 (m, 4H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 3.70 - 3.47 (m, 2H), 2.21 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H). LCMS ESI (+) m/z: 248.1 (M+1).

步骤 F:

将化合物 (2*S*, 4*R*) -*N*-Cbz-2-乙烯基-4-羟基吡咯烷 (2.00 g, 8.09 mmol) 溶解在 50 mL 二氯甲烷中, 冰浴氮气保护下滴加三乙胺 (2.25 mL, 16.2 mmol) 和甲磺酰氯 (1.39 g, 12.1 mmol)。冰浴下搅拌 3 小时。加入水 (50 mL), 搅拌 15 分钟。加入乙酸乙酯 (150 mL), 分离有机相, 用水 (30 mL) 洗 2 次, 饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 得到粗产品化合物 (2*S*, 4*R*) -*N*-Cbz-2-乙烯基-4-甲磺酸酯吡咯烷 (2.63 g, 产率 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 - 7.28 (m, 5H), 5.88 - 5.66 (m, 1H), 5.28 - 5.04 (m, 5H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 4.06 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.57 - 2.41 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H).

步骤 G:

将化合物 (2*S*, 4*R*) -*N*-Cbz-2-乙烯基-4-甲磺酸酯吡咯烷 (2.63 g, 8.08 mmol) 溶解在 50 mL 无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 氮气下加入氯化钠溶液 (1.19 g, 24.3 mmol)。80°C 下搅拌 7 小时, 然后 100°C 下搅拌 2 小时。将反应液倒入 300 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL), 合并有机相, 用水 (50 mL) 洗, 饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩。硅胶柱层析得化合物 (2*S*, 4*S*) -*N*-Cbz-2-乙烯基-4-氟基吡咯烷 (1.17 g, 产率 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.29 (m, 6H), 5.95 - 5.81 (m, 1H), 5.34 - 5.06 (m, 4H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H). LCMS ESI (+) m/z: 257.1 (M+1).

步骤 H:

将化合物 (2*S*, 4*S*) -*N*-Cbz-2-乙烯基-4-氟基吡咯烷 (1.17 g, 4.56 mmol) 溶解在 30 mL 甲醇中, 氮气保护下加入 10% 钯碳 (234 mg)。置换氢气。室温搅拌 16 小时。抽滤, 10 mL 甲醇洗涤 2 次。减压浓缩滤液, 得到化合物 (3*S*, 5*R*) -5-乙基-吡咯烷-3-甲氧 (567 mg, 产率 100%)。LCMS ESI (+) m/z: 125.1 (M+1).

步骤 I:

将化合物 (3*S*, 5*R*) -5-乙基-吡咯烷-3-甲氧 (456 mg, 4.57 mmol) 溶解在 25 mL 二氯甲烷中, 室温下依次加入亚硝酸钠 (347 mg, 5.03 mmol), 一水合对甲苯磺酸 (847 mg, 5.03 mmol)。搅拌 3 小时, 过滤, 用 20 mL 二氯甲烷洗涤滤饼, 减压浓缩滤液, 硅胶柱层析得化合物 (3*S*, 5*R*) -1-亚硝基-5-乙基-吡咯烷-3-甲氧 (210 mg, 产率 24%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z: 128.1 (M+1).

步骤 J:

将化合物 (3*S*, 5*R*) -1-亚硝基-5-乙基-吡咯烷-3-甲氧 (210 mg, 1.37 mmol) 溶解在 6 mL 甲醇中, 室温下依次加入锌粉 (896 mg, 13.7 mmol), 逐滴加入乙酸 (2 mL)。30°C 搅拌 2 小时。抽滤反应液, 5 mL 甲醇洗涤, 浓缩滤液。将残渣用 15 mL 二氯甲烷提取, 抽滤, 浓缩滤液, 所得油状物 (3*S*, 5*R*) -1-氨基-5-乙基-吡咯烷-3-甲氧直接用于下一步反应。LCMS ESI (+) m/z: 140.1 (M+1).

步骤 K:

将上一步的粗产物化合物 (3*S*, 5*R*) -1-氨基-5-乙基-吡咯烷-3-甲氧溶于 12 mL 异丙醇中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.86 g, 14.4 mmol) 和化合物 4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并 [2, 3-*b*] 吡啶

(758 mg, 2.16 mmol), 氮气保护下加热到 85 °C, 搅拌反应 16 小时。浓缩反应液, 硅胶柱层析得化合物 (3*S*, 5*R*)-5-乙基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-3-甲氧 (282 mg, 2 步产率 43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS ESI (+) *m/z*: 455.1 (M+1).

步骤 L:

将化合物 (3*S*, 5*R*)-5-乙基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-3-甲氧 (250 mg, 0.55 mmol) 加入到 12 mL 乙醇中, 室温下依次加入铁粉 (922 mg, 16.5 mmol) 和饱和氯化铵 (2 mL), 80 °C 搅拌反应 0.5 小时。趁热硅藻土抽滤, 10 mL 甲醇洗涤, 浓缩滤液。将残渣分层于 6 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯。分离有机相, 用 20 mL 乙酸乙酯萃取 2 次水相。合并有机相, 10 mL 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 所得化合物 (3*S*, 5*R*)-5-乙基-1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-3-甲氧的粗产物, 直接用于下一步。LCMS ESI (+) *m/z*: 425.1 (M+1).

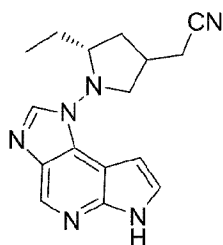
步骤 M:

将化合物 (3*S*, 5*R*)-5-乙基-1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-3-甲氧粗产物, 原甲酸三乙酯 (122 mg, 0.82 mmol) 和吡啶盐酸盐 (6 mg, 0.05 mmol) 加入到 15 mL 甲苯中。氮气下升至 115 °C, 并搅拌 2 小时。将反应液减压蒸除溶剂。将所得残余物硅胶柱层析得化合物 (3*S*, 5*R*)-5-乙基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-甲氧 (82 mg, 产率 34%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.60 - 3.27 (m, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS ESI (+) *m/z*: 435.1 (M+1).

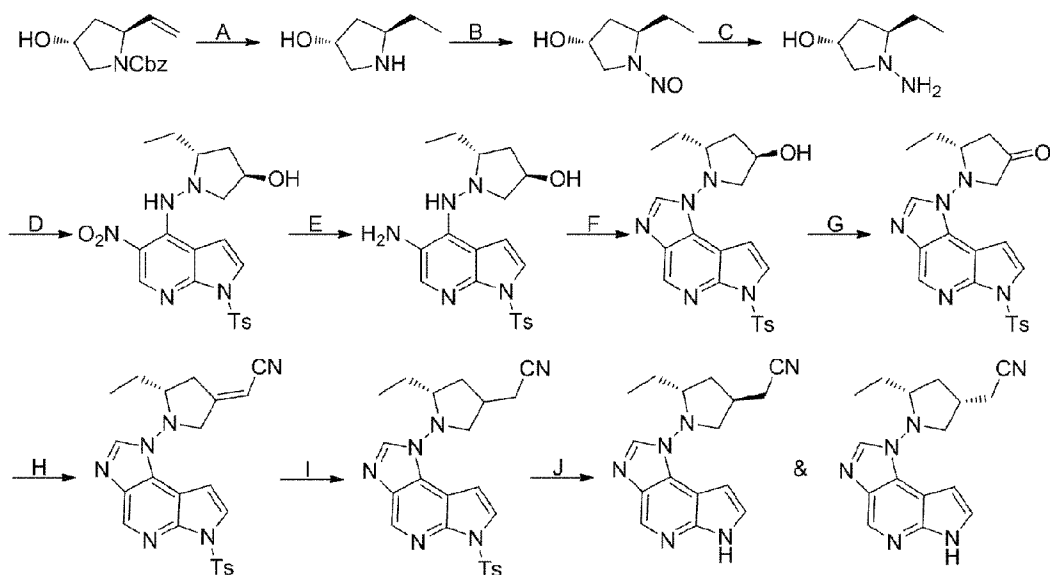
步骤 N:

将化合物 (3*S*, 5*R*)-5-乙基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-甲氧 (79 mg, 0.18 mmol) 溶解在 6 mL 甲醇中, 加入 1 N 氢氧化钠溶液 (2.0 mL, 2.0 mmol)。30 °C 搅拌 7 小时。用 10 mL 水稀释反应液, 减压蒸除甲醇。用 10 mL 乙酸乙酯萃取残余物 4 次。合并有机相, 用 10 mL 饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂。将残余物用高效液相制备, 得到化合物 (3*S*, 5*R*)-5-乙基-1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-甲腈 (20 mg, 产率 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.85 (s, 1H), 9.10 - 8.01 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.92 - 3.52 (m, 4H), 2.67 (s, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 0.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LCMS ESI (+) *m/z*: 281.2 (M+1).

实施例 36



2-((5*R*)-5-乙基-1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)乙腈
具体实施方式如下所示:



步骤A:

将化合物 (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-2-乙基-4-羟基吡咯烷 (3.50 g, 14.2 mmol) 溶解在 200 mL 甲醇中, 氮气保护下加入 10% 钨碳 (700 mg)。置换氢气。室温搅拌 16 小时。抽滤, 20 mL 甲醇洗涤 2 次。减压浓缩滤液, 得到化合物 (2*S*,4*R*)-2-乙基-4-羟基吡咯烷 (1.63 g, 产率 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.42 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 11.9, 4.7 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 1.62 - 1.37 (m, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。LCMS ESI (+)*m/z*: 116.1 (M+1)。

步骤B:

将化合物 (2*S*,4*R*)-2-乙基-4-羟基吡咯烷 (1.63 g, 14.2 mmol) 溶解在 70 mL 二氯甲烷中, 室温下依次加入亚硝酸钠 (1.46 g, 21.2 mmol), 一水合对甲苯磺酸 (4.04 g, 21.2 mmol)。搅拌 3 小时, 过滤, 用 20 mL 二氯甲烷洗涤滤饼, 减压浓缩滤液, 硅胶柱层析得化合物 (2*S*,4*R*)-1-亚硝基-2-乙基-4-羟基吡咯烷 (1.78 g, 产率 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.63 - 4.52 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 15.5, 4.8, 1.7 Hz, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。LCMS ESI (+)*m/z*: 145.1 (M+1)。

步骤C:

将化合物 (2*S*,4*R*)-1-亚硝基-2-乙基-4-羟基吡咯烷 (950 mg, 6.59 mmol) 溶解在 45 mL 甲醇中, 室温下依次加入锌粉 (8.62 g, 132 mmol), 逐滴加入乙酸 (9 mL)。30 °C 搅拌 20 分钟。抽滤反应液, 5 mL 甲醇洗涤, 浓缩滤液, 所得油状物 (2*S*,4*R*)-1-氨基-2-乙基-4-羟基吡咯烷直接用于下一步反应。LCMS ESI (+)*m/z*: 131.1 (M+1)。

步骤D:

将上一步的粗产物化合物 (2*S*,4*R*)-1-氨基-2-乙基-4-羟基吡咯烷溶于 50 mL 异丙醇中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (4.70 mL, 26.3 mmol) 和化合物 4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (3.01 g, 8.56 mmol), 氮气保护下加热到 85 °C, 搅拌反应 16 小时。浓缩反应液, 硅胶柱层析得化合物 (3*R*,5*R*)-5-乙基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-3-甲氧基 (1.61 g, 产率 55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 4.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.76 (dd, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。LCMS ESI (+)*m/z*: 446.1 (M+1)。

步骤E:

将化合物(3*R*, 5*R*) -5-乙基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-3-甲氧基(1.61 g, 3.61 mmol)加入到80 mL乙醇中, 室温下依次加入铁粉(6.05 g, 108 mmol)和饱和氯化铵(20 mL), 80 °C搅拌反应20分钟。趁热硅藻土抽滤, 10 mL甲醇洗涤, 浓缩滤液。将残渣分层于50 mL水和50 mL乙酸乙酯。分离有机相, 用50 mL乙酸乙酯萃取2次水相。合并有机相, 10 mL饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 硅胶柱层析得化合物(3*R*, 5*R*) -5-乙基-1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-3-甲氧基(714 mg, 产率48%)。¹H NMR (400 MHz, GDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.58 (dd, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.01 (dd, *J* = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 3H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS ESI(+)*m/z*: 416.1 (M+1).

步骤 F:

将化合物(3*R*, 5*R*) -5-乙基-1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-3-甲氧基(75 mg, 0.18 mmol)溶于1 mL乙酸, 氮气下加入原甲酸三乙酯(40 mg, 0.27 mmol)。氮气下100 °C搅拌5分钟。将反应液减压蒸除溶剂。将所得残余物硅胶柱层析(纯乙酸乙酯), 得到化合物(3*R*, 5*R*) -5-乙基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4, 5-*d*]吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-醇(55 mg, 产率72%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 426.1 (M+1).

步骤 G:

将化合物(3*R*, 5*R*) -5-乙基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4, 5-*d*]吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-醇(55 mg, 0.13 mmol)溶解在10 mL二氯甲烷中, 室温下加入戴斯马丁氧化剂(112 mg, 0.26 mmol)。室温搅拌1小时。硅藻土抽滤, 10 mL二氯甲烷洗涤。向滤液加入饱和碳酸氢钠(10 mL), 搅拌30分钟。抽滤, 分离有机相, 用二氯甲烷(10 mL)萃取2次水相。合并有机相, 5 mL食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱层析得化合物(3*R*, 5*R*) -5-乙基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4, 5-*d*]吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-酮(25 mg, 产率45%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 424.1 (M+1).

步骤 H:

将二乙基(氨基甲基)膦酸酯(67 mg, 0.38 mmol)溶解在8 mL四氢呋喃中, 冰浴氮气保护下加入60%钠氢(15 mg, 0.38 mmol)。室温搅拌0.5小时。冰浴氮气保护下加入化合物(3*R*, 5*R*) -5-乙基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4, 5-*d*]吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-酮(80 mg, 0.19 mmol)的四氢呋喃溶液(1 mL)。冰浴下搅拌2小时。加入5 mL饱和氯化铵溶液, 升至室温, 搅拌5分钟。用乙酸乙酯萃取(3×5 mL), 合并有机相, 3 mL饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产品化合物(*R*)-2-(5-乙基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4, 5-*d*]吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-亚基)乙腈直接用于下一步反应。LCMS ESI(+)*m/z*: 447.1 (M+1).

步骤 I:

将粗产物化合物(*R*)-2-(5-乙基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4, 5-*d*]吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-亚基)乙腈溶解在10 mL甲醇中, 氮气保护下加入10%钨碳(84 mg)。置换氢气。室温搅拌16小时。抽滤, 5 mL甲醇洗涤2次。减压浓缩滤液, 硅胶柱层析得化合物2-(5*R*) -5-乙基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4, 5-*d*]吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)乙腈(67 mg, 产率79%)。LCMS ESI(+)*m/z*: 449.2 (M+1).

步骤 J:

将化合物2-(5*R*) -5-乙基-1-(6-对甲苯磺酰咪唑并[4, 5-*d*]吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)乙腈(30 mg, 0.06 mmol)溶解在3 mL甲醇中, 加入1*N*氢氧化钠溶液(1.0 mL, 1.0 mmol)。30 °C搅拌6小时。用5 mL乙酸乙酯萃取残余物4次。合并有机相, 用1 mL饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压蒸除溶剂。将残余物硅胶柱层析和高效液相制备, 得到化合物2-((3*S*, 5*R*) -5-乙基-1-(咪唑并[4, 5-*d*]吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)乙腈(36-1, 10 mg, 产率58%)和2-((3*R*, 5*R*) -5-乙基-1-(咪唑并[4, 5-*d*]吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)乙腈(36-2, 8 mg, 产率20%)。

化合物36-1: 2-((3*S*, 5*R*)-5-乙基-1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)乙腈: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.79 (s, 1H), 9.10 - 7.84 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.94 - 3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 3.05 - 2.71 (m, 3H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.35 - 1.19 (m, 2H), 0.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z : 295.1 (M+1).

化合物36-2: 2-((3*R*, 5*R*)-5-乙基-1-(咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)吡咯烷-3-基)乙腈: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.86 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 2H), 0.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z : 295.1 (M+1).

实施例 37

JAK 激酶小分子抑制剂的活性检测

实验方案

1. 试剂准备

(1) 激酶反应缓冲液

配置激酶反应缓冲液, 组分如下: 50 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM EGTA, 10 mM MgCl_2 , 2 mM DTT, 0.01% Tween20

(2) 1X检测缓冲液

配置检测缓冲液, 去离子水 9: 1 稀释10X检测缓冲液至1X

(3) 4X激酶溶液

激酶反应缓冲液稀释JAK激酶至4X终浓度 (JAK1: 40 nM, JAK2: 0.5 nM)

(4) 4X底物溶液

激酶反应缓冲液稀释 ULight™-JAK-1 (Tyr1023) 底物至200nM (终浓度: 50 nM)

(5) 4X ATP溶液

激酶反应缓冲液稀释ATP至4X终浓度 (JAK1: 160 μM , JAK2: 40 μM)

(6) 4X测试化合物溶液

DMSO溶解测试用化合物至10 mM储存液, 3倍梯度稀释配置成所需浓度, 每个化合物设置10个浓度点, 测试化合物终浓度范围为: 10 μM - 0.5 nM

(7) 4X酶反应终止液:

1X检测缓冲液溶解EDTA至40 mM (EDTA终浓度: 10 mM)

(8) 4X 检测抗体溶液

1X检测缓冲液稀释Eu标记检测抗体 (anti-phosphotyrosine (PT66)) 至8 nM (抗体终浓度: 2 nM)

2. 实验过程

(1) 向384微孔板中依次加入2.5 μL , 4X激酶溶液, 和2.5 μL , 已经稀释好的不同浓度的4X测试化合物溶液, 每个浓度设置2个复孔, 同时设置酶溶液空白对照组和阴性对照组 (DMSO组)

(2) 震荡384多孔板, 混匀酶和化合物, 1000转, 离心1分钟, 在室温下孵育60分钟

(3) 向384多孔板中加入2.5 μL , 4X底物溶液, 1000转离心1分钟

(4) 向384多孔板中加入2.5 μL , 4XATP溶液, 1000转离心1分钟, 起始酶反应

(5) JAK1室温反应2小时, JAK2室温反应1小时

(6) JAK1反应的各组分终浓度分别为: JAK1: 10 nM, 底物: 50 nM, ATP: 40 μM , 测试化合物终浓度范围为: 10 μM -0.5 nM

JAK2反应的各组分终浓度分别为: JAK2: 0.125 nM, 底物: 50 nM, ATP: 10 μM , 测试化合物终浓度范围为: 10 μM - 0.5 nM

(7) 酶反应结束后, 向384多孔板每孔中加入5 μL , 4X酶反应终止液, 1000转, 离心1分钟, 在室温下孵育5分钟

(8) 向384多孔板每孔中加入5 μL , 4X检测抗体溶液, (检测抗体终浓度为2 nM), 1000转, 离心1分钟, 室温条件下孵育1小时

(9) 抗体孵育结束后, 在Envision读板仪上测定各孔的信号值

3. 数据分析

(1) 以酶溶液空白对照组为 100%抑制率和阴性对照组 (DMSO 组) 为 0%抑制率, 计算检测化合物各个浓度对应的百分比抑制率

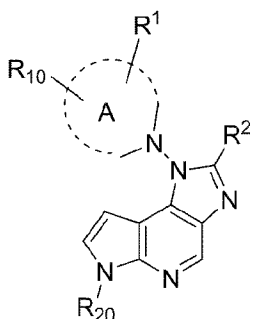
(2) 在 GraphPad Prism 软件中对检测化合物的浓度对数值和相对应的百分比抑制率进行非线性回归分析, 得到检测化合物的半数抑制浓度 (IC_{50}), 所得实验结果列在表 1 中

表 1

实施 例	JAK1 (IC_{50} , n M)	JAK2 (IC_{50} , nM)	实施 例	JAK1 (IC_{50} , n M)	JAK2 (IC_{50} , nM)
1	23.8	70.9	20	4.30	1.90
2	0.28	1.70	21	0.92	4.77
3	0.17	0.28	22	1.60	4.04
4	0.47	0.95	23	2.71	6.07
5	0.28	1.45	24	7.72	46.6
6	0.66	3.89	25	5.20	5.30
7	0.08	4.00	26	41.7	151
8	1.50	5.00	27	1.70	2.30
9	0.14	0.70	28	3.50	13.1
10	0.80	6.10	29	13.9	27.5
11	0.57	2.98	30	2.80	28.1
12	1.77	3.28	31	6.90	71.8
13	16.0	56.7	32	6.80	15.3
14	13.5	7.50	33	11.2	29.1
15	5.14	16.1	34	73.8	51.7
16	1.31	16.1	35	9.50	61.3
17	2.0	1.2	36-1	6.8	23.5
18	6.31	13.8	36-2	43.6	126.9
19	2.37	6.01			

权 利 要 求 书

1. 一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于：为由如下结构式所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，消旋体，水合物，溶剂化物，代谢产物以及药学上可接受的盐或前药；



其中，环 A 为杂环基、稠合杂环基、螺杂环基；

所述 R¹ 为相同或不相同的一个或多个取代基；

所述 R¹ 选自氢、羟基、卤素、氨基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基；

所述 R₁₀ 选自氰基或末端为氰基的基团；

R² 选自氢、羟基、卤素、硝基、氨基、取代的胺基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基；

R₂₀ 选自氢、氨基保护基。

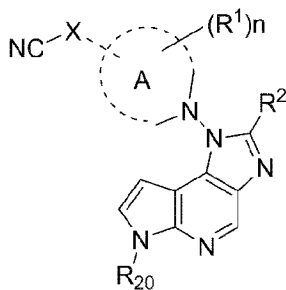
2. 如权利要求 1 所述的一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于：

所述环 A 为由 4-9 个原子构成的杂环基、或由 6-12 个原子构成的稠合杂双环基，或由 6-12 个原子构成的螺杂双环；

其中，杂原子为 1-3 个，选自氮、氧或硫。

3. 如权利要求 1 所述的一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于，为如下结构

所示的化合物：



其中， n 选自于 1-3 的自然数；

所述 X 选自取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的杂亚烷基、 $-(CH_2)_m N(R_3)-$ 、 $-(CH_2)_m C(O)N(R_3)-$ 、 $-(CH_2)_m C(O)-$ ；

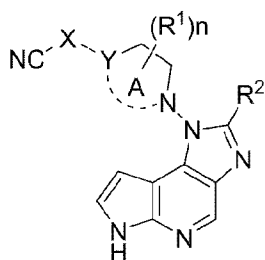
X 跟环 A 的连接键为单键或双键；

R_3 选自氢，取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基；

m 选自于 1-3 的自然数。

4. 如权利要求 1 所述的一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于，为如下结构

所示的化合物：



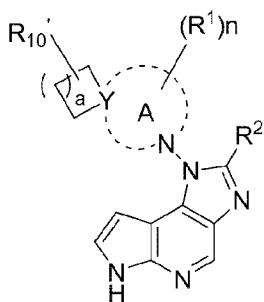
其中 A ， X ， R^1 ，和 R^2 如上定义；

Y 选自 CR^4 ， N ；

R^4 选自氢、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基。

5. 如权利要求 1 所述的一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于，为如下结构

所示的化合物：

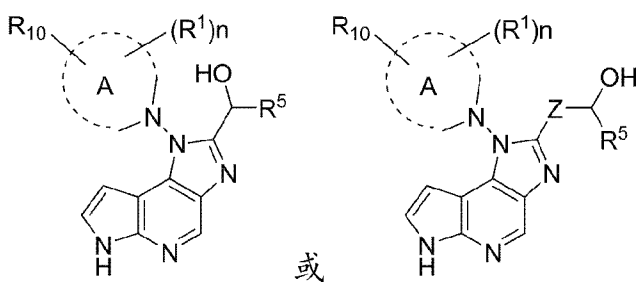


其中，所述 a 为 0, 1, 2, 3;

所述 R_{10} 选自末端为氰基的基团。

6. 如权利要求 1 所述的一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于，为如下结构

所示的化合物：

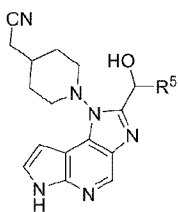


其中， Z 选自取代或未取代的亚烷基；

R^5 选自氢、取代或未取代的烷基，取代或未取代的杂烷基。

7. 如权利要求 1 所述的一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于，为如下结构

所示的化合物，及其立体异构体，同位素异构体，盐：



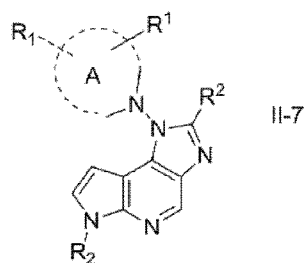
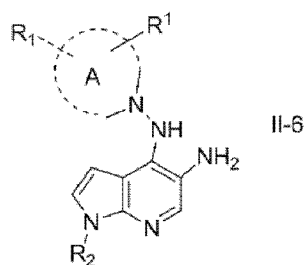
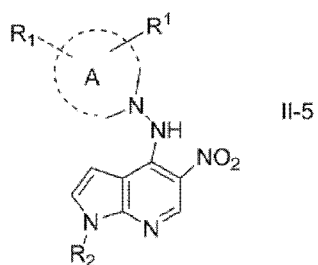
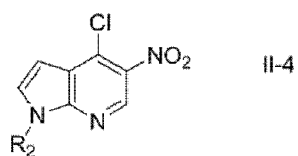
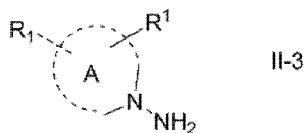
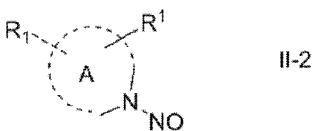
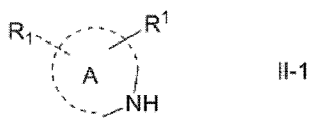
其中， R^5 选自氢、甲基；

8. 如权利要求 1-6 任一所述的一种氰基取代的环胍衍生物的制备方法，其特征

在于，由如下工艺步骤制造而成：

- S1、以 II-1 为原料，其上的 NH 基团被亚硝基化形成亚硝基产物 II-2；
- S2、亚硝基产物 II-2 经还原反应转化成化合物 II-3；
- S3、将化合物 II-3 与化合物 II-4，在碱性条件下反应，得到化合物 II-5；
- S4、化合物 II-5 中的硝基用氢化还原成氨基得到化合物 II-6；
- S5、化合物 II-6 经关环反应获得化合物 II-7；
- S6、化合物 II-7 脱保护得到目标产物；

其中，II-1 至 II-7 的结构如下所示：



9. 一种药物组合物，其特征在于：包含权利要求1-7任一项所述氟基取代的环胍衍生物和药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂或媒介物中的至少

一种；

其中，所述氰基取代的环胍衍生物的用量为药物组合物总质量的0.01-99.9%。

10. 如权利要求8所述的一种药物组合物，其特征在于：

还包含附加治疗剂；

所述附加治疗剂选自抗炎药、免疫调节剂或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的活性剂、用于治疗糖尿病的活性剂和用于治疗自体免疫疾病的活性剂。

11. 如权利要求1-7任一项所述的化合物或如权利要求9或8所述的药物组合物在

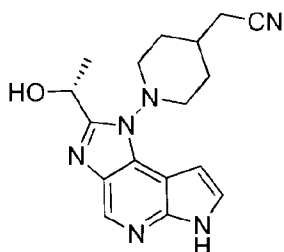
制备药物中的用途，其特征在于：

用于预防、处理、治疗或减轻患者自体免疫疾病或增殖性疾病，和/或用于抑制或调节蛋白激酶活性。

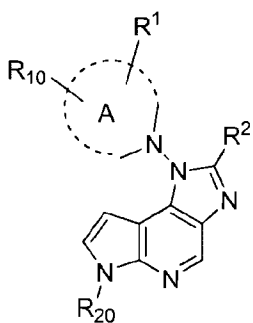
经修改的权利要求

国际局收到日：2020年11月24日（24.11.2020）

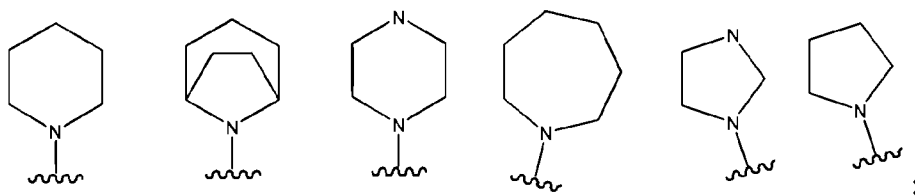
1. 一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于：为由如下结构式所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，消旋体，水合物，溶剂化物，代谢产物以及药学上可接受的盐或前药；



2. 一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于：为由如下结构式所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，消旋体，水合物，溶剂化物，代谢产物以及药学上可接受的盐或前药；



其中，环 A 选自如下结构的环状基团



所述 R¹ 为相同或不相同的一个或多个取代基；

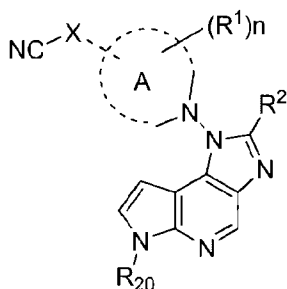
所述 R¹ 选自氢、烷基；

所述 R₁₀ 选自氰基或末端为氰基的基团；

R² 选自氢、取代或未取代的烷基烷基、氨基、取代的胺基；

R₂₀ 选自氢、氨基保护基。

3. 如权利要求 2 所述的一种氰基取代的环胍衍生物, 其特征在于, 为如下结构所示的化合物:



其中, n 选自于 1-3 的自然数;

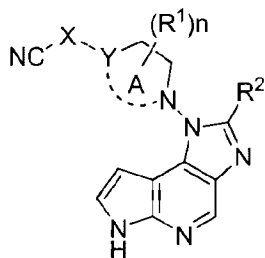
所述 X 选自取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的杂亚烷基、 $-(CH_2)_m N(R_3)-$ 、 $-(CH_2)_m C(O)N(R_3)-$ 、 $-(CH_2)_m C(O)-$;

X 跟环 A 的连接键为单键或双键;

R_3 选自氢, 取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基;

m 选自于 1-3 的自然数。

4. 如权利要求 2 所述的一种氰基取代的环胍衍生物, 其特征在于, 为如下结构所示的化合物:

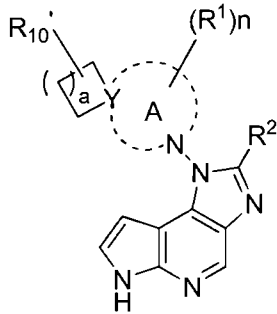


其中 A , X , R^1 , 和 R^2 如上定义;

Y 选自 CR^4 , N ;

R^4 选自氢、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基。

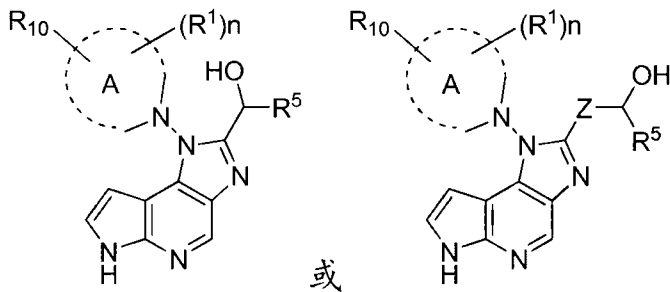
5. 如权利要求 2 所述的一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于，为如下结构所示的化合物：



其中，所述 a 为 0, 1, 2, 3；

所述 R₁₀' 选自末端为氰基的基团。

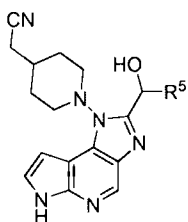
6. 如权利要求 2 所述的一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于，为如下结构所示的化合物：



其中，Z 选自取代或未取代的亚烷基；

R⁵ 选自氢、取代或未取代的烷基，取代或未取代的杂烷基。

7. 如权利要求 2 所述的一种氰基取代的环胍衍生物，其特征在于，为如下结构所示的化合物，及其立体异构体，同位素异构体，盐：



其中，R⁵选自氢、甲基。

8. 如权利要求 2-7 任一所述的一种氰基取代的环胍衍生物的制备方法，其特征在于，由如下工艺步骤制造而成：

S1、以 II-1 为原料，其上的 NH 基团被亚硝基化形成亚硝基产物 II-2；

S2、亚硝基产物 II-2 经还原反应转化成化合物 II-3；

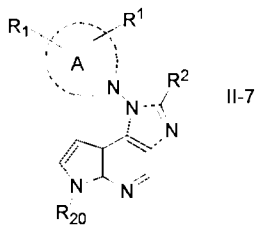
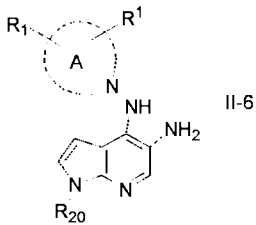
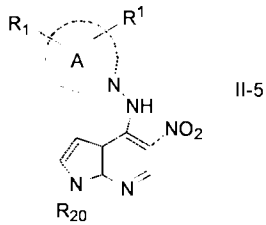
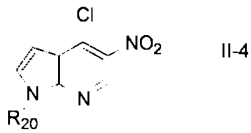
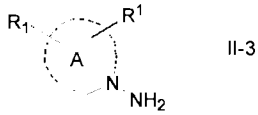
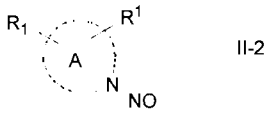
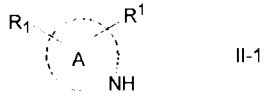
S3、将化合物 II-3 与化合物 II-4，在碱性条件下反应，得到化合物 II-5；

S4、化合物 II-5 中的硝基用氢化还原成氨基得到化合物 II-6；

S5、化合物 II-6 经关环反应获得化合物 II-7；

S6、化合物 II-7 脱保护得到目标产物；

其中，II-1 至 II-7 的结构如下所示：



9. 一种药物组合物，其特征在于：包含权利要求1-8任一项所述氟基取代的环胍衍生物和药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂或媒介物中的至少一种；

其中，所述氟基取代的环胍衍生物的用量为药物组合物总质量的0.01-99.9%。

10. 如权利要求9所述的一种药物组合物，其特征在于：

还包含附加治疗剂；

所述附加治疗剂选自抗炎药、免疫调节剂或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的活性剂、用于治疗糖尿病的活性剂和用于治疗自体免疫疾病的活性剂。

11. 如权利要求1-8任一项所述的化合物或如权利要求9或10所述的药物组合物

在制备药物中的用途，其特征在于：

用于预防、处理、治疗或减轻患者自体免疫疾病或增殖性疾病，和/或用于抑制或调节蛋白激酶活性。

条约第19条第(1)款的声明

对 PCT 国际申请的权利要求书修改的说明信函

国际初审单位：

尊敬的审查员：

您好！

针对国际申请号为 PCT/CN2020?095605，发明名称为“一种氰基取代的环胍衍生物及其应用”的 PCT 国际专利申请，申请人在提出国际初审要求的同时，对该申请的原始权利要求书做了第一次修改，具体修改内容如下：

1. 将实施例 7 的化合物，限定为独权 1；
 2. 将原权 1 调整为独立权利 2，并限定原权 1 的基团范围，使其限定为具体实施例的范围内；
 3. 修正了权 8 中，结构式最上方之一的 R1，此处应当为 R10，以及结构式最下方的 R2 的笔误，此处应当为 R20；
 4. 调整其他权利要求项的编号和引用关系。
- 上述修改均基于原说明书的内容，未超范围。

另外，发明人对修改后的权利要求所涉及的内容进行了如下新创性的说明：

意见中认为本发明的化合物实际为 D1 所启示，然发明人需要指出本发明的化合物实际与 D1 的化合物其作用效果是不同的。

以实施例 7 的化合物为例，参见其实验数据，其中指出其 JAK1 为 0.08nM (0.00008 microM)，JAK2 为 4 nM (0.004 microM)，倍率差为 50 倍。

再参见 D1 中，意见中指出的与本发明相关的 882 化合物和 891 化合物，其中，882 化合物的 JAK1 为 0.00356 microM，JAK2 为 0.05164 microM，倍率差为 14 倍。891 化合物的 JAK1 为 0.06498 microM，JAK2 为 0.54260 microM，倍率差为 8 倍。

也就是说，相对 D1 的化合物本发明化合物，显然 JAK1 相对 JAK2 具有的高选择性的特点，并能够同时实现对 JAK1 的高抑制效果。

研究表明 JAK2 的抑制会带来副作用，很多血液相关的细胞因子，如红细胞生成素 (EPO)，血小板成素 (TPO)，粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等的信号传导是通过 JAK2 激酶的，因此抑制 JAK2，会造成血液细胞缺失，以及肺静脉血栓栓塞 (临床及上市后使用导致一些病人死亡)，FDA 批准的 JAK 抑制剂，因为 JAK1/JAK2 选择性小，如托法替尼 (tofacitinib)，巴瑞克替尼 (baricitinib) 有 FDA 的副作用黑框警告 (参考文献: Choy, E. H. “Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity” Rheumatology, Volume 58 (2019), Issue 6, Pages 953 - 962)。

故而，本发明的目的即在研制一款对 JAK1 具有抑制效果同时，增加了对 JAK2 抑制的选择性，从而来降低化合物上述副作用。

参见本发明的所有实施例化合物的效果内容，其中可以发现，大多化合物对 JAK2 的抑制选择性有所增加。

故而，发明人认为针对 D1 的内容，本发明实际提供了一种全新的具有 JAK1 高抑制能力，对 JAK2 高选择性的化合物。也就是说其于 D1 的化合物所解决的技术问题不同。

综上所述，通过上述修改和论述，消除了审查官提出的无创造性的理由。希望审查员能够在本次意见陈述的基础上继续对本案进行初步审查，如果还存在问题，也希望能够再给予申请人一次修改或陈述的机会，真诚谢谢！

如需进一步沟通，请联系：杜蔚琼，13817069028，万分感谢！

附件清单：

附件 1、权利要求书替换页

6 页

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/095605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/14(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 21/00(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/438(2006.01)i; A61K 31/439(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61P; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

database: CNABS, CNTXT, VEN, EPTXT, USTXT, WOTXT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT: 吡啉, 吡咯, 咪唑, 氨基, Jak, Janus, +pyrrol+, +pyridin+, +imidaz+, +cyano+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 110483514 A (VIVAVISION BIOPHARMA (SHANGHAI) CO., LTD.) 22 November 2019 (2019-11-22) claims 1-11	1-11
PX	CN 110724142 A (VIVAVISION BIOPHARMA (SHANGHAI) CO., LTD.) 24 January 2020 (2020-01-24) description, pages 1-10	1-6, 8-11
X	CN 102712640 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.) 03 October 2012 (2012-10-03) description pages 2-5, 11-14, 17-18, 69, 71, 85, 88-91, pages 110-531, embodiment compounds	1-7, 9-11
Y	CN 102712640 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.) 03 October 2012 (2012-10-03) description pages 2-5, 11-14, 17-18, 69, 71, 85, 88-91, pages 110-531, embodiment compounds	8
X	WO 2013007765 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 17 January 2013 (2013-01-17) pages 3-7, 14-21, 23-53, 74-76	1-7, 9-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2020

Date of mailing of the international search report

08 September 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China**

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/095605

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013007765 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 17 January 2013 (2013-01-17) pages 3-7, 14-21, 23-53, 74-76	8
X	Mark Zak et al. "Identification of C-2 Hydroxyethyl Imidazopyrrolopyridines as Potent JAK1 Inhibitors with Favorable Physicochemical Properties and High Selectivity over JAK2" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. vol. 56, No. 11., 09 May 2013 (2013-05-09), ISSN: 0022-2623, pp. 4764-4785	1-4, 6-7, 9-11
Y	Mark Zak et al. "Identification of C-2 Hydroxyethyl Imidazopyrrolopyridines as Potent JAK1 Inhibitors with Favorable Physicochemical Properties and High Selectivity over JAK2" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. vol. 56, No. 11., 09 May 2013 (2013-05-09), ISSN: 0022-2623, pp. 4764-4785	8
Y	WO 2016116025 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 28 July 2016 (2016-07-28) p. 15	8
Y	US 2019100495 A1 (FLORIDA A&M UNIV) 04 April 2019 (2019-04-04) Fig.4 - Fig.5	8
Y	CN 101432275 A (ELI LILLY AND COMPANY) 13 May 2009 (2009-05-13) description pages 33, 42	8
Y	WO 2015022663 A1 (NOVARTIS AG) 19 February 2015 (2015-02-19) pages 48-54, embodiments 1-2	8
Y	CN 1775756 A (THE XINJIANG TECHNICAL INSTITUTE OF PHYSICS & CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 24 May 2006 (2006-05-24) description, pages 2-5	8
A	CN 110088105 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 02 August 2019 (2019-08-02) entire document, in particular claims 1-47	1-11
A	CN 102395589 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 28 March 2012 (2012-03-28) entire document	1-11
A	CN 102596954 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 18 July 2012 (2012-07-18) entire document	1-11
A	CN 102118968 A (ABBOTT LABORATORIES) 06 July 2011 (2011-07-06) entire document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/095605

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110483514	A	22 November 2019	None			
CN	110724142	A	24 January 2020	None			
CN	102712640	A	03 October 2012	US	8461328	B2	11 June 2013
				EP	2523957	A1	21 November 2012
				AR	079984	A1	07 March 2012
				BR	112012017269	A2	03 May 2016
				KR	20140015162	A	06 February 2014
				WO	2011086053	A1	21 July 2011
				TW	201129565	A	01 September 2011
				US	2011201593	A1	18 August 2011
				RU	2012132278	A	20 February 2014
				CA	2781578	A1	21 July 2011
				MX	2012008049	A	01 August 2012
				JP	2013517220	A	16 May 2013
WO	2013007765	A1	17 January 2013	None			
WO	2016116025	A1	28 July 2016	EA	201791576	A1	30 March 2018
				TW	201627309	A	01 August 2016
				CA	2979425	A1	28 July 2016
				KR	101864561	B1	04 June 2018
				US	2017360794	A1	21 December 2017
				EP	3248980	A4	01 August 2018
				US	10617690	B2	14 April 2020
				JP	2018502899	A	01 February 2018
				AU	2016208906	A1	31 August 2017
				UA	118149	C2	26 November 2018
				CN	108349977	A	31 July 2018
				MX	2017009449	A	28 May 2018
				AU	2016208906	B2	12 July 2018
				KR	20170101309	A	05 September 2017
				EP	3248980	A1	29 November 2017
				CA	2979425	C	14 April 2020
US	2019100495	A1	04 April 2019	None			
CN	101432275	A	13 May 2009	CA	2646624	A1	08 November 2007
				PL	2021336	T3	30 November 2010
				UA	94741	C2	10 June 2011
				RS	51450	B	30 April 2011
				PT	2021336	E	19 July 2010
				EP	2021336	A2	11 February 2009
				TN	SN08417	A1	14 April 2010
				SI	EP2021336	T1	30 November 2010
				ZA	200808687	A	27 January 2010
				DE	602007007473	D1	12 August 2010
				US	8153807	B2	10 April 2012
				CR	10401	A	14 January 2009
				ZA	200808687	B	27 January 2010
				MX	2008013649	A	04 November 2008
				NO	20084318	L	15 October 2008
				ES	2345792	T3	01 October 2010
				AT	472542	T	15 July 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/095605

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)				
		MY 148079 A	28 February 2013				
		AU 2007244955 B2	08 December 2011				
		JP 5269765 B2	21 August 2013				
		JP 2009534468 A	24 September 2009				
		NO 20084318 A	15 October 2008				
		KR 101059614 B1	25 August 2011				
		EA 015106 B1	30 June 2011				
		EA 200870470 A1	28 April 2009				
		MA 30686 B1	01 September 2009				
		CA 2646624 C	06 August 2013				
		HK 1126208 A1	12 November 2010				
		EP 2021336 B1	30 June 2010				
		CY 1110753 T1	10 June 2015				
		AU 2007244955 A1	08 November 2007				
		SI 2021336 T1	30 November 2010				
		NZ 571176 A	28 October 2011				
		IL 194810 A	31 December 2012				
		DK 2021336 T3	13 September 2010				
		CR 10402 A	13 July 2009				
		BR PI0710467 A2	16 August 2011				
		CO 6140034 A2	19 March 2010				
		KR 20090034797 A	08 April 2009				
		IL 194810 D0	22 September 2009				
		WO 2007127688 A2	08 November 2007				
		CN 101432275 B	30 October 2013				
		EC SP088833 A	27 November 2008				
		HR P20100397 T1	30 September 2010				
		US 2009111809 A1	30 April 2009				
WO	2015022663	A1	19 February 2015	None			
CN	1775756	A	24 May 2006	CN	100345828	C	31 October 2007
CN	110088105	A	02 August 2019	US	10364246	B2	30 July 2019
				PE	20191105	A1	23 August 2019
				KR	20190086779	A	23 July 2019
				CO	2019006200	A2	28 June 2019
				JP	2020502113	A	23 January 2020
				EC	SP19042688	A	30 June 2019
				EP	3555097	A1	23 October 2019
				IL	267275	D0	29 August 2019
				CL	2019001626	A1	04 October 2019
				US	10487083	B2	26 November 2019
				US	2019177321	A1	13 June 2019
				PH	12019501254	A1	20 January 2020
				US	2019177322	A1	13 June 2019
				US	10294226	B2	21 May 2019
				TW	201831180	A	01 September 2018
				MX	2019007073	A	15 October 2019
				US	2019185474	A1	20 June 2019
				WO	2018112379	A1	21 June 2018
				US	2018170931	A1	21 June 2018
				AU	2017377069	A1	20 June 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/095605

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				CR	20190282	A	21 August 2019
				NI	201900060	A	16 March 2020
				BR	112019011968	A2	05 November 2019
				CA	3046965	A1	21 June 2018
CN	102395589	A	28 March 2012	JP	WO2010119875	A1	22 October 2012
				IL	215557	D0	29 December 2011
				TW	201102389	A	16 January 2011
				AU	2010237859	A1	03 November 2011
				RU	2011146059	A	20 May 2013
				MX	2011010923	A	18 November 2011
				EP	2420502	A1	22 February 2012
				WO	2010119875	A1	21 October 2010
				US	2012034250	A1	09 February 2012
				CA	2758359	A1	21 October 2010
				EP	2420502	A4	19 December 2012
				ZA	201107288	B	27 December 2012
				KR	20110137364	A	22 December 2011
				BR	PI1011468	A2	22 March 2016
CN	102596954	A	18 July 2012	AU	2010289497	A1	29 March 2012
				TW	201113282	A	16 April 2011
				SM	T201400148	B	15 January 2015
				KR	101669311	B1	25 October 2016
				SG	178591	A1	27 April 2012
				US	8202881	B2	19 June 2012
				IL	218115	A	28 May 2014
				CA	2772616	C	19 September 2017
				EP	2473510	B1	23 July 2014
				US	2013225551	A1	29 August 2013
				US	8673933	B2	18 March 2014
				CA	2772616	A1	10 March 2011
				TN	2012000062	A1	19 September 2013
				ES	2505270	T3	09 October 2014
				US	2011059943	A1	10 March 2011
				CN	102596954	B	16 December 2015
				AU	2010289497	B2	14 April 2016
				HR	P20140814	T1	10 October 2014
				TW	I515194	B	01 January 2016
				EA	022488	B1	29 January 2016
				NZ	598521	A	25 October 2013
				TW	I434848	B	21 April 2014
				CL	2012000589	A1	28 September 2012
				BR	112012004970	A2	12 April 2016
				SI	EP2473510	T1	30 October 2014
				EP	2473510	A1	11 July 2012
				PL	2473510	T3	28 November 2014
				JP	2013503890	A	04 February 2013
				CO	6612228	A2	01 February 2013
				TW	201444841	A	01 December 2014
				ZA	201202384	B	25 September 2013
				MX	2012002480	A	26 March 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/095605

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		PE 20121150 A1	27 August 2012
		AR 078157 A1	19 October 2011
		KR 20120061951 A	13 June 2012
		JP 2014167032 A	11 September 2014
		JP 5567137 B2	06 August 2014
		DK 2473510 T3	20 October 2014
		WO 2011028864 A1	10 March 2011
		IL 218115 D0	30 April 2012
		PT 2473510 E	06 October 2014
		SI 2473510 T1	30 October 2014
		EA 201270373 A1	28 November 2014
		PE 11502012 A1	27 August 2012
CN	102118968 A	06 July 2011	
		US 2018291029 A1	11 October 2018
		EP 2299821 A1	30 March 2011
		JP 2012505152 A	01 March 2012
		CR 20160007 A	15 March 2016
		US 9365579 B2	14 June 2016
		MX 2010013557 A	24 March 2011
		CA 2727032 A1	17 December 2009
		RU 2010153582 A	20 July 2012
		RU 2015105591 A	10 August 2015
		ES 2559403 T3	12 February 2016
		KR 101718384 B1	22 March 2017
		RU 2545023 C2	27 March 2015
		EC SP10010657 A	28 February 2011
		WO 2009152133 A1	17 December 2009
		US 2015210708 A1	30 July 2015
		RU 2015105591 A3	10 October 2018
		PL 2299821 T3	31 May 2016
		JP 5748659 B2	15 July 2015
		TW 201434841 A	16 September 2014
		US 2009312338 A1	17 December 2009
		UA 106045 C2	25 July 2014
		CY 1117165 T1	05 April 2017
		PE 04072014 A1	25 April 2014
		SI EP2299821 T1	31 March 2016
		US 2016326181 A1	10 November 2016
		EP 3031324 A2	15 June 2016
		CA 2727032 C	14 August 2018
		EP 2299821 B1	04 November 2015
		DK 2299821 T3	15 February 2016
		EP 3031324 A3	07 September 2016
		CO 6382083 A2	15 February 2012
		TW 201612182 A	01 April 2016
		CN 104592231 A	06 May 2015
		TW I527819 B	01 April 2016
		TW 201002720 A	16 January 2010
		PE 20110223 A1	07 May 2011
		UY 31881 A	29 January 2010
		HU E028347 T2	28 December 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/095605

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		KR 20160148053 A	23 December 2016
		DO P2010000382 A	30 June 2018
		NO 20101688 A	09 March 2011
		AU 2009257602 B2	08 October 2015
		MY 161369 A	14 April 2017
		TW I449703 B	21 August 2014
		CL 2010001426 A1	15 July 2011
		DO P2013000055 A	30 April 2013
		RU 2545023 C9	20 June 2016
		AR 072086 A1	04 August 2010
		EP 2299821 A4	08 February 2012
		US 2011311474 A1	22 December 2011
		US 2013216497 A1	22 August 2013
		US 2016222020 A1	04 August 2016
		US 8426411 B2	23 April 2013
		US 8962629 B2	24 February 2015
		JP 2015163632 A	10 September 2015
		KR 20110017431 A	21 February 2011
		TW 201802091 A	16 January 2018
		CA 3000973 A1	17 December 2009
		AU 2009257602 A1	16 December 2010
		AU 2016201825 A1	14 April 2016
		AU 2016201825 B2	07 December 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/095605

A. 主题的分类

C07D 471/14(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i;
A61P 9/00(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i;
A61P 17/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i;
A61P 1/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 21/00(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P
37/06(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/438(2006.01)i; A61K 31/439(2006.01)i; A61K
31/496(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61P; A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

数据库: CNABS, CNTXT, VEN, EPTXT, USTXT, WOTXT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT; 关键词: 吡啶, 吡咯,
咪唑, 氰基, Jak, Janus, +pyrrol+, +pyridin+, +imidaz+, +cyano+

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 110483514 A (维眸生物科技上海有限公司) 2019年 11月 22日 (2019 - 11 - 22) 权利要求1-11	1-11
PX	CN 110724142 A (维眸生物科技上海有限公司) 2020年 1月 24日 (2020 - 01 - 24) 说明书第1-10页	1-6, 8-11
X	CN 102712640 A (弗哈夫曼-拉罗切有限公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 说明书第2-5, 11-14, 17-18, 69, 71, 85, 88-91页, 说明书第110-531页实施例 化合物	1-7, 9-11
Y	CN 102712640 A (弗哈夫曼-拉罗切有限公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 说明书第2-5, 11-14, 17-18, 69, 71, 85, 88-91页, 说明书第110-531页实施例 化合物	8
X	WO 2013007765 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2013年 1月 17日 (2013 - 01 - 17) 第3-7, 14-21, 23-53, 74-76页	1-7, 9-11

其余文件在C栏的续页中列出。

见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的
公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体
说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解
发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是
新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并
且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发
明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 8月 10日

国际检索报告邮寄日期

2020年 9月 8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

陆涛

电话号码 86-(20)-28958408

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2013007765 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2013年 1月 17日 (2013 - 01 - 17) 第3-7, 14-21, 23-53, 74-76页	8
X	Mark Zak et al. "Identification of C-2 Hydroxyethyl Imidazopyrrolopyridines as Potent JAK1 Inhibitors with Favorable Physicochemical Properties and High Selectivity over JAK2" Journal of Medicinal Chemistry, 第56卷, 第11期, 2013年 5月 9日 (2013 - 05 - 09), ISSN: 0022-2623, 第4764-4785页	1-4, 6-7, 9-11
Y	Mark Zak et al. "Identification of C-2 Hydroxyethyl Imidazopyrrolopyridines as Potent JAK1 Inhibitors with Favorable Physicochemical Properties and High Selectivity over JAK2" Journal of Medicinal Chemistry, 第56卷, 第11期, 2013年 5月 9日 (2013 - 05 - 09), ISSN: 0022-2623, 第4764-4785页	8
Y	WO 2016116025 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 2016年 7月 28日 (2016 - 07 - 28) 第15页	8
Y	US 2019100495 A1 (FLORIDA A&M UNIV) 2019年 4月 4日 (2019 - 04 - 04) Fig. 4 - Fig. 5	8
Y	CN 101432275 A (伊莱利利公司) 2009年 5月 13日 (2009 - 05 - 13) 说明书第33, 42页	8
Y	WO 2015022663 A1 (NOVARTIS AG) 2015年 2月 19日 (2015 - 02 - 19) 第48-54页的实施例1-实施例2	8
Y	CN 1775756 A (中国科学院新疆理化技术研究所) 2006年 5月 24日 (2006 - 05 - 24) 说明书第2-5页	8
A	CN 110088105 A (詹森药业有限公司) 2019年 8月 2日 (2019 - 08 - 02) 全文, 特别是权利要求1-47	1-11
A	CN 102395589 A (安斯泰来制药株式会社) 2012年 3月 28日 (2012 - 03 - 28) 全文	1-11
A	CN 102596954 A (百时美施贵宝公司) 2012年 7月 18日 (2012 - 07 - 18) 全文	1-11
A	CN 102118968 A (雅培制药有限公司) 2011年 7月 6日 (2011 - 07 - 06) 全文	1-11

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/095605

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	110483514	A	2019年 11月 22日	无			
CN	110724142	A	2020年 1月 24日	无			
CN	102712640	A	2012年 10月 3日	US	8461328	B2	2013年 6月 11日
				EP	2523957	A1	2012年 11月 21日
				AR	079984	A1	2012年 3月 7日
				BR	112012017269	A2	2016年 5月 3日
				KR	20140015162	A	2014年 2月 6日
				WO	2011086053	A1	2011年 7月 21日
				TW	201129565	A	2011年 9月 1日
				US	2011201593	A1	2011年 8月 18日
				RU	2012132278	A	2014年 2月 20日
				CA	2781578	A1	2011年 7月 21日
				MX	2012008049	A	2012年 8月 1日
				JP	2013517220	A	2013年 5月 16日
WO	2013007765	A1	2013年 1月 17日	无			
WO	2016116025	A1	2016年 7月 28日	EA	201791576	A1	2018年 3月 30日
				TW	201627309	A	2016年 8月 1日
				CA	2979425	A1	2016年 7月 28日
				KR	101864561	B1	2018年 6月 4日
				US	2017360794	A1	2017年 12月 21日
				EP	3248980	A4	2018年 8月 1日
				US	10617690	B2	2020年 4月 14日
				JP	2018502899	A	2018年 2月 1日
				AU	2016208906	A1	2017年 8月 31日
				UA	118149	C2	2018年 11月 26日
				CN	108349977	A	2018年 7月 31日
				MX	2017009449	A	2018年 5月 28日
				AU	2016208906	B2	2018年 7月 12日
				KR	20170101309	A	2017年 9月 5日
				EP	3248980	A1	2017年 11月 29日
				CA	2979425	C	2020年 4月 14日
US	2019100495	A1	2019年 4月 4日	无			
CN	101432275	A	2009年 5月 13日	CA	2646624	A1	2007年 11月 8日
				PL	2021336	T3	2010年 11月 30日
				UA	94741	C2	2011年 6月 10日
				RS	51450	B	2011年 4月 30日
				PT	2021336	E	2010年 7月 19日
				EP	2021336	A2	2009年 2月 11日
				TN	SN08417	A1	2010年 4月 14日
				SI	EP2021336	T1	2010年 11月 30日
				ZA	200808687	A	2010年 1月 27日
				DE	602007007473	D1	2010年 8月 12日
				US	8153807	B2	2012年 4月 10日
				CR	10401	A	2009年 1月 14日
				ZA	200808687	B	2010年 1月 27日
				MX	2008013649	A	2008年 11月 4日
				NO	20084318	L	2008年 10月 15日
				ES	2345792	T3	2010年 10月 1日
				AT	472542	T	2010年 7月 15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/095605

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		MY 148079 A	2013年 2月 28日
		AU 2007244955 B2	2011年 12月 8日
		JP 5269765 B2	2013年 8月 21日
		JP 2009534468 A	2009年 9月 24日
		NO 20084318 A	2008年 10月 15日
		KR 101059614 B1	2011年 8月 25日
		EA 015106 B1	2011年 6月 30日
		EA 200870470 A1	2009年 4月 28日
		MA 30686 B1	2009年 9月 1日
		CA 2646624 C	2013年 8月 6日
		HK 1126208 A1	2010年 11月 12日
		EP 2021336 B1	2010年 6月 30日
		CY 1110753 T1	2015年 6月 10日
		AU 2007244955 A1	2007年 11月 8日
		SI 2021336 T1	2010年 11月 30日
		NZ 571176 A	2011年 10月 28日
		IL 194810 A	2012年 12月 31日
		DK 2021336 T3	2010年 9月 13日
		CR 10402 A	2009年 7月 13日
		BR PI0710467 A2	2011年 8月 16日
		CO 6140034 A2	2010年 3月 19日
		KR 20090034797 A	2009年 4月 8日
		IL 194810 D0	2009年 9月 22日
		WO 2007127688 A2	2007年 11月 8日
		CN 101432275 B	2013年 10月 30日
		EC SP088833 A	2008年 11月 27日
		HR P20100397 T1	2010年 9月 30日
		US 2009111809 A1	2009年 4月 30日
WO 2015022663 A1	2015年 2月 19日	无	
CN 1775756 A	2006年 5月 24日	CN 100345828 C	2007年 10月 31日
CN 110088105 A	2019年 8月 2日	US 10364246 B2	2019年 7月 30日
		PE 20191105 A1	2019年 8月 23日
		KR 20190086779 A	2019年 7月 23日
		CO 2019006200 A2	2019年 6月 28日
		JP 2020502113 A	2020年 1月 23日
		EC SP19042688 A	2019年 6月 30日
		EP 3555097 A1	2019年 10月 23日
		IL 267275 D0	2019年 8月 29日
		CL 2019001626 A1	2019年 10月 4日
		US 10487083 B2	2019年 11月 26日
		US 2019177321 A1	2019年 6月 13日
		PH 12019501254 A1	2020年 1月 20日
		US 2019177322 A1	2019年 6月 13日
		US 10294226 B2	2019年 5月 21日
		TW 201831180 A	2018年 9月 1日
		MX 2019007073 A	2019年 10月 15日
		US 2019185474 A1	2019年 6月 20日
		WO 2018112379 A1	2018年 6月 21日
		US 2018170931 A1	2018年 6月 21日
		AU 2017377069 A1	2019年 6月 20日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/095605

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				CR	20190282	A	2019年 8月 21日
				NI	201900060	A	2020年 3月 16日
				BR	112019011968	A2	2019年 11月 5日
				CA	3046965	A1	2018年 6月 21日
CN	102395589	A	2012年 3月 28日	JP	W02010119875	A1	2012年 10月 22日
				IL	215557	D0	2011年 12月 29日
				TW	201102389	A	2011年 1月 16日
				AU	2010237859	A1	2011年 11月 3日
				RU	2011146059	A	2013年 5月 20日
				MX	2011010923	A	2011年 11月 18日
				EP	2420502	A1	2012年 2月 22日
				WO	2010119875	A1	2010年 10月 21日
				US	2012034250	A1	2012年 2月 9日
				CA	2758359	A1	2010年 10月 21日
				EP	2420502	A4	2012年 12月 19日
				ZA	201107288	B	2012年 12月 27日
				KR	20110137364	A	2011年 12月 22日
				BR	PI1011468	A2	2016年 3月 22日
CN	102596954	A	2012年 7月 18日	AU	2010289497	A1	2012年 3月 29日
				TW	201113282	A	2011年 4月 16日
				SM	T201400148	B	2015年 1月 15日
				KR	101669311	B1	2016年 10月 25日
				SG	178591	A1	2012年 4月 27日
				US	8202881	B2	2012年 6月 19日
				IL	218115	A	2014年 5月 28日
				CA	2772616	C	2017年 9月 19日
				EP	2473510	B1	2014年 7月 23日
				US	2013225551	A1	2013年 8月 29日
				US	8673933	B2	2014年 3月 18日
				CA	2772616	A1	2011年 3月 10日
				TN	2012000062	A1	2013年 9月 19日
				ES	2505270	T3	2014年 10月 9日
				US	2011059943	A1	2011年 3月 10日
				CN	102596954	B	2015年 12月 16日
				AU	2010289497	B2	2016年 4月 14日
				HR	P20140814	T1	2014年 10月 10日
				TW	I515194	B	2016年 1月 1日
				EA	022488	B1	2016年 1月 29日
				NZ	598521	A	2013年 10月 25日
				TW	I434848	B	2014年 4月 21日
				CL	2012000589	A1	2012年 9月 28日
				BR	112012004970	A2	2016年 4月 12日
				SI	EP2473510	T1	2014年 10月 30日
				EP	2473510	A1	2012年 7月 11日
				PL	2473510	T3	2014年 11月 28日
				JP	2013503890	A	2013年 2月 4日
				CO	6612228	A2	2013年 2月 1日
				TW	201444841	A	2014年 12月 1日
				ZA	201202384	B	2013年 9月 25日
				MX	2012002480	A	2012年 3月 26日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/095605

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		PE 20121150 A1	2012年 8月 27日
		AR 078157 A1	2011年 10月 19日
		KR 20120061951 A	2012年 6月 13日
		JP 2014167032 A	2014年 9月 11日
		JP 5567137 B2	2014年 8月 6日
		DK 2473510 T3	2014年 10月 20日
		WO 2011028864 A1	2011年 3月 10日
		IL 218115 D0	2012年 4月 30日
		PT 2473510 E	2014年 10月 6日
		SI 2473510 T1	2014年 10月 30日
		EA 201270373 A1	2014年 11月 28日
		PE 11502012 A1	2012年 8月 27日
CN 102118968 A	2011年 7月 6日	US 2018291029 A1	2018年 10月 11日
		EP 2299821 A1	2011年 3月 30日
		JP 2012505152 A	2012年 3月 1日
		CR 20160007 A	2016年 3月 15日
		US 9365579 B2	2016年 6月 14日
		MX 2010013557 A	2011年 3月 24日
		CA 2727032 A1	2009年 12月 17日
		RU 2010153582 A	2012年 7月 20日
		RU 2015105591 A	2015年 8月 10日
		ES 2559403 T3	2016年 2月 12日
		KR 101718384 B1	2017年 3月 22日
		RU 2545023 C2	2015年 3月 27日
		EC SP10010657 A	2011年 2月 28日
		WO 2009152133 A1	2009年 12月 17日
		US 2015210708 A1	2015年 7月 30日
		RU 2015105591 A3	2018年 10月 10日
		PL 2299821 T3	2016年 5月 31日
		JP 5748659 B2	2015年 7月 15日
		TW 201434841 A	2014年 9月 16日
		US 2009312338 A1	2009年 12月 17日
		UA 106045 C2	2014年 7月 25日
		CY 1117165 T1	2017年 4月 5日
		PE 04072014 A1	2014年 4月 25日
		SI EP2299821 T1	2016年 3月 31日
		US 2016326181 A1	2016年 11月 10日
		EP 3031324 A2	2016年 6月 15日
		CA 2727032 C	2018年 8月 14日
		EP 2299821 B1	2015年 11月 4日
		DK 2299821 T3	2016年 2月 15日
		EP 3031324 A3	2016年 9月 7日
		CO 6382083 A2	2012年 2月 15日
		TW 201612182 A	2016年 4月 1日
		CN 104592231 A	2015年 5月 6日
		TW I527819 B	2016年 4月 1日
		TW 201002720 A	2010年 1月 16日
		PE 20110223 A1	2011年 5月 7日
		UY 31881 A	2010年 1月 29日
		HU E028347 T2	2016年 12月 28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/095605

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		KR 20160148053 A	2016年 12月 23日
		DO P2010000382 A	2018年 6月 30日
		NO 20101688 A	2011年 3月 9日
		AU 2009257602 B2	2015年 10月 8日
		MY 161369 A	2017年 4月 14日
		TW I449703 B	2014年 8月 21日
		CL 2010001426 A1	2011年 7月 15日
		DO P2013000055 A	2013年 4月 30日
		RU 2545023 C9	2016年 6月 20日
		AR 072086 A1	2010年 8月 4日
		EP 2299821 A4	2012年 2月 8日
		US 2011311474 A1	2011年 12月 22日
		US 2013216497 A1	2013年 8月 22日
		US 2016222020 A1	2016年 8月 4日
		US 8426411 B2	2013年 4月 23日
		US 8962629 B2	2015年 2月 24日
		JP 2015163632 A	2015年 9月 10日
		KR 20110017431 A	2011年 2月 21日
		TW 201802091 A	2018年 1月 16日
		CA 3000973 A1	2009年 12月 17日
		AU 2009257602 A1	2010年 12月 16日
		AU 2016201825 A1	2016年 4月 14日
		AU 2016201825 B2	2017年 12月 7日