

(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4月29日 (29.04.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/078021 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/120131

(22) 国际申请日: 2020年10月10日 (10.10.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201911019836.5 2019年10月24日 (24.10.2019) CN

(71) 申请人: 嘉兴特科罗生物科技有限公司 (TECHNODERMA MEDICINES PTE LTD) [CN/CN]; 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路51号B栋, Zhejiang 314000 (CN)。

(72) 发明人: 邢莉 (XING, Li); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路51号B栋, Zhejiang 314000 (CN)。 李冠群 (LI, Guan Qun); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路51号B栋, Zhejiang 314000 (CN)。 王晓磊 (WANG, Xiao Lei); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路51号B栋, Zhejiang 314000 (CN)。 蔡雨婷 (CAI, Yu Ting); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路51号B栋, Zhejiang 314000 (CN)。 姜翔 (JIANG, Xiang); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路51号B栋, Zhejiang 314000 (CN)。 潘翔 (PAN, Xiang); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路

51号B栋, Zhejiang 314000 (CN)。 朱文浩 (ZHU, Wen Hao); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路51号B栋, Zhejiang 314000 (CN)。 汪杨 (WANG, Yang); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路51号B栋, Zhejiang 314000 (CN)。 王增全 (WANG, Zeng Quan); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路51号B栋, Zhejiang 314000 (CN)。

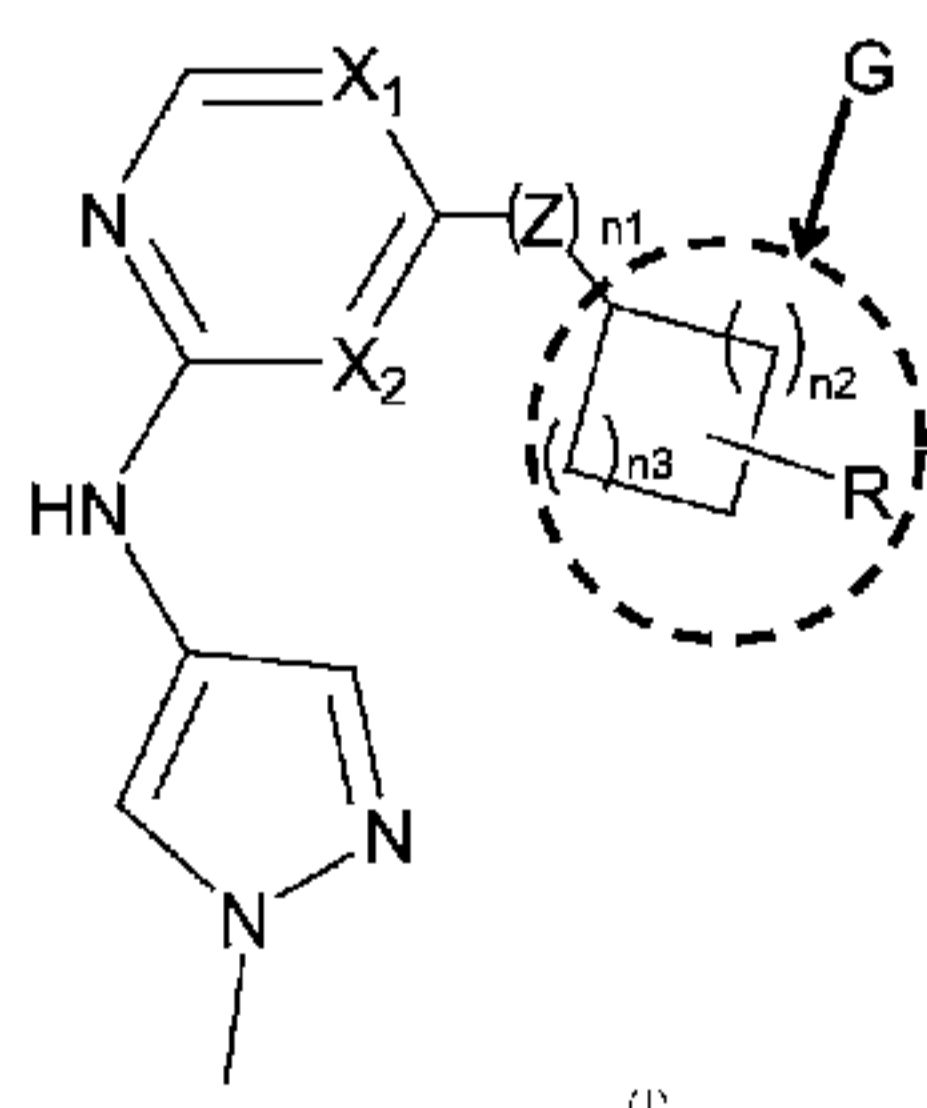
(74) 代理人: 上海精晟知识产权代理有限公司 (SHANGHAI CPTO INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国上海市杨浦区控江路1555号A座1105室杜蔚琼, Shanghai 200000 (CN)。

(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, IT, 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,

(54) Title: SMALL MOLECULAR COMPOUND

(54) 发明名称: 一种小分子化合物



(57) Abstract: Provided in the present invention is a small molecular compound, which is characterized in being a compound represented by the following structural formula or a stereoisomer, geometric isomer, tautomer, racemate, hydrate, solvate or metabolite thereof and a pharmaceutically acceptable salt or prodrug shown in formula (I): X1 and X2 are selected from carbon or nitrogen; Z is carbon or nitrogen; n1 is 0 or 1; n2 and n3 are the same or different, and are 0 or any natural number; the cyclic group represented by G is a saturated heterocyclic ring; any one or several hydrogen atoms on the saturated heterocyclic ring are substituted by R; and R is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, amino, amine, substituted amine, carboxy, amide, substituted amide, ester, substituted carbonyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, substituted sulfone, and substituted sulfoxide. The small molecular compound of the present invention may be used to treat, prevent and alleviate autoimmune diseases and/or immune-related inflammatory skin diseases.

WO 2021/078021 A1

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)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要：本发明提供的一种小分子化合物，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见式 (I)：其中，X1、X2选自碳或氮；Z为碳或氮；n1为0，1；n2，n3相同或不相同，为0或任意自然数；G表示的环状基团为饱和杂环；饱和杂环上的任一或任几个氢原子为R所取代；R选自氢、卤素、烷基、取代的烷基、氨基、胺基、取代的胺基、羧基、酰胺基、取代的酰胺基、酯基、取代的羰基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、取代的砷基、取代的亚砷基。本发明的小分子化合物能用于治疗、预防和缓解自身免疫性疾病和或与免疫相关的炎症性皮肤病。

一种小分子化合物

技术领域

本发明涉及小分子化合物领域，具体地，涉及一种能够用于治疗、预防和缓解自身免疫性疾病和或与免疫相关的炎症性皮肤病的小分子化合物及衍生物。

背景技术

JAK (Janus Kinase) - STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription proteins) 信号传导通路是炎症性细胞因子和受体相结合之后激发的信号在细胞内传导的主要通路。JAKs 是细胞内非受体性酪氨酸蛋白激酶 (Tyrosine Kinase) 一个家族，包括 JAK1, JAK2, JAK3 和酪氨酸激酶 2 (TYK2) 四个成员。JAKs 主要在造血细胞、白细胞和肠道上皮细胞内表达，负责介导参与炎症反应的各种细胞因子的信号传递。当细胞因子和细胞表面受体结合时，JAK 通过自磷酸化而被激活，激活的 JAK 随即通过磷酸化受体的细胞内部分使之活化并招募 STAT 蛋白家族成员。JAK 通过磷酸化激活 STAT，激活后的 STAT 可形成二聚体，脱离受体进入细胞核，进行基因转录的调控，从而影响细胞的生物功能。JAK-STAT 信号传递，通过基因突变，表达或增加细胞因子的局部浓度，已在各种炎症疾病和各种癌症中被认识。

大量证据证明 JAKs 对免疫和炎症反应疾病，癌症和多种疾病有重要影响。例如，JAK1 缺失的转基因小鼠无法对 IFN 的刺激产生应答，提示 JAK1 在免疫系统中主要和 Th1 细胞的分化有关。基因融合导致的 JAK2 高活性与白血病有关，尤其是嗜酸性细胞克隆样增殖的类型；JAK2-V617F 导致的 JAK2 高活性和真性红细胞增生症 (Polycythemia Vera)，特发性血小板增多症 (Essential thrombocythemia)，骨髓纤维化 (Myelofibrosis) 以及其它骨髓增殖性疾病 (Myeloproliferative disorders) 有关，这是因为这一功能亢进性突变使得造血干细胞对生长因子的刺激更敏感。JAK3 的表达主要是血液系统细胞特别是 T 细胞和 NK 细胞，以及表皮细胞。在中性粒细胞内，JAK3 负责介导 IL-8 刺激导致的中性粒细胞的趋化。JAK3 的失活性突变导致常染色体遗传的严重联合免疫缺陷 (SCID)，而它的活化性突变 (多发生在 JH1 和 JH2 区域) 则会导致淋巴和 NK 细胞系白血病或巨核细胞白血病。在肠道上皮内，JAK3 和细胞骨架上的绒毛蛋白相结合，对肠道上皮的正常分化、损伤修复和稳态维持有重要作用。鉴于 JAK3 在免疫细胞分化和发育中的作用，抑制 JAK3 可达到免疫抑制的功能，辉瑞的 JAK3 抑制剂 Tofacitinib (Xeljanz) 于 2012 年被 FDA 批准上市治疗类风湿性关节炎。Tyk2 在多种组织有表达，尤其骨髓、阑尾、淋巴结和脾这些与免疫相关的器官组织，Tyk2 敲基因 (Tyk2^{-/-}) 小鼠表型正常，但是不能被诱发出实验性关节炎；从 Tyk2^{-/-} 小鼠分离出来的多种免疫细胞对炎症刺激的反应下降，尤其 Tyk2^{-/-} 巨噬细胞被 LPS 刺激后一氧化氮的产生缺失，进一步的分子机制研究发现 Tyk2^{-/-} 和 IFN γ ^{-/-} 小鼠对 LPS 诱导的内毒素休克反应缺失，而 STAT1^{-/-} 小鼠这一反应高度敏感，提示 Tyk2 在机体炎症反应过程中起不可或缺的作用。在对细胞因子的信号传导方面，研究发现 Tyk2 是 Type I IFN (IFN α & IFN β)，IL-6，IL-10，IL-12 和 IL-23 等细胞因子的细胞内信号传递所必需，这些细胞因子除 IL-10 都会刺激产生炎症反应，在自身免疫疾病的发病中起重要作用。Tyk2 功能缺失性基因突变在人身上会引起高 IgE 综合征 (Hyperimmunoglobulin E syndrome)，这是一种 Th2 细胞驱动的疾病状态；这可能是因为 Tyk2 介导的免疫反应多通过 Th1 和 Th17 细胞实现，属于自身免疫反应，一定程度上抑制了 Th2 细胞的分化，当 Tyk2 缺失时，T 细胞的分化失衡，由 Th1/Th17 转向 Th2。由此可见，抑制 Tyk2 可能是免疫抑制药物研发的新方向，尤其针对 IL17/IL23 轴驱动的自身免疫性疾病。

炎症细胞因子和细胞表面受体结合后，促发细胞内的信号传导，最终信号传导进入细胞核，通过影响下游基因的表达实现特异性生物学功能。因此，针对细胞内信号传导通路上的靶点开发针对自身免疫的药物应能做到更好的特异性和更强的药效，当然也相应更安全。而炎症细胞因子通用的 JAK-STAT 信号传导通路的研究进展为这样构思提供了基础。银屑病发病过程中，单核巨噬细胞和 DCs 来源的几个细胞因子如 IL21 和 IL-23 在 Th17 细胞的分化中起关键作用，而大量 Th17 细胞聚集在表皮内又是银屑病的特征之一，阻断 Th17 细胞分化过程中炎症性细胞因子促发的信号传导、以及角质细胞和其它免疫细胞内炎症因子促发的信号传导，就有望获得高效而安全的自身免疫抑制剂。

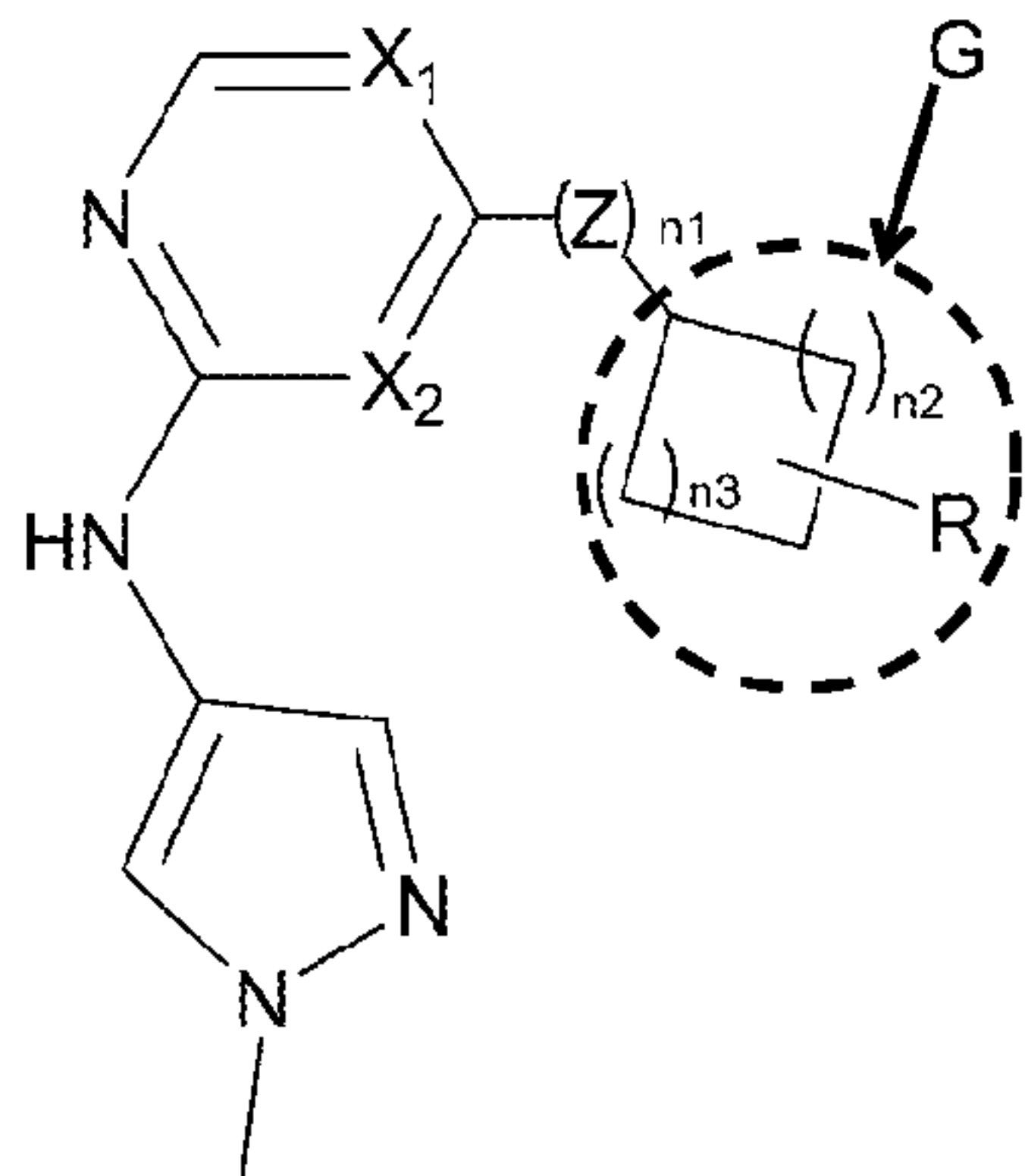
综上所述，很有必要开发高效的，有选择性的 JAK 抑制剂，特别是针对 Tyk2, Jak1 的抑制剂。Tyk2 对于 Type I interferons (IFN- α , IFN- β)，IL-6，IL-10，IL-12，IL-23 等细胞因子介导的信号通路极为重要。Tyk2 通过与 JAK 家族其它成员的不同组合，如 Tyk2/Jak1, Tyk2/Jak2, Tyk2/Jak1/Jak2，直接影响与炎症性疾病和自身免疫性疾病相关的自然杀伤细胞，B 细胞和 T 细胞的分化和功能性改变。目前多家

制药公司已经针对 JAK 家族成员进行新药研发，但多集中于抑制 JAK1 和 JAK3，特别是针对 Tyk2 的抑制剂还鲜有报道。

发明内容

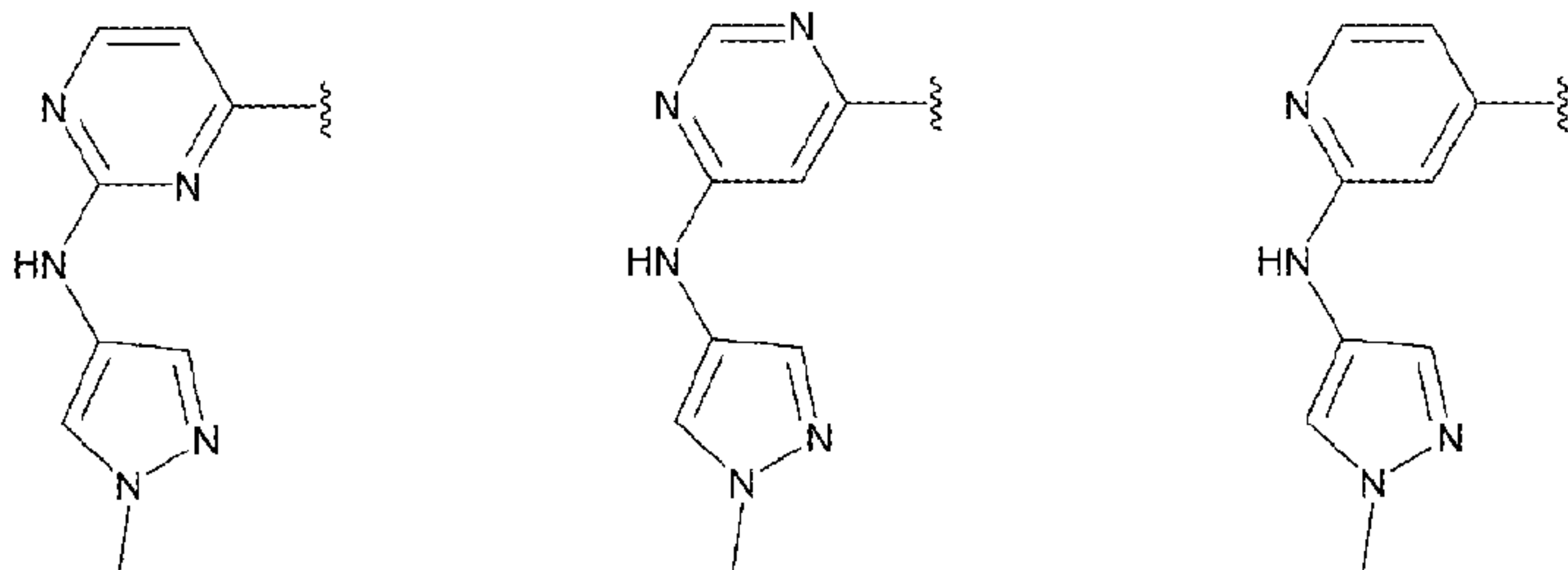
本发明旨在开发适合高效和特异的 JAK 激酶抑制剂，特别是 Tyk2 抑制剂、和/或 JAK1 抑制剂、Tyk2/Jak2，和/或 Jak1/Tyk2 双重抑制剂，用于治疗、预防和缓解自身免疫性疾病和或与免疫相关的炎症性皮肤病的小分子化合物及衍生物，首个适应症以银屑病为例。

本发明提供的一种小分子化合物，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，上述 X₁、X₂ 选自碳或氮；

即、在本发明中，该小分子化合物的左侧结构可以为如下结构所示的三类化合物：



上述 Z 为碳或氮；

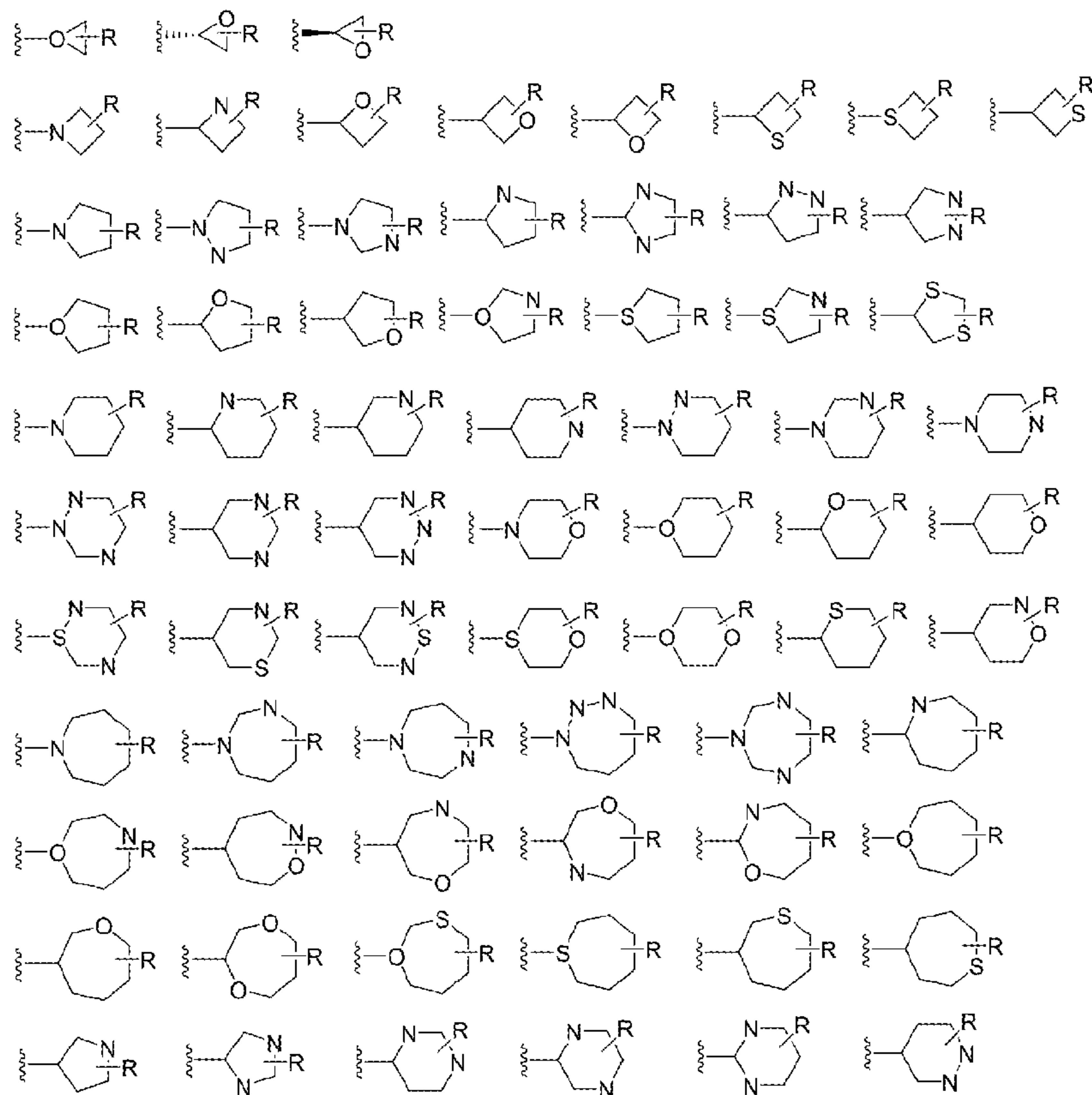
上述 n₁ 为 0, 1；

当 n₁ 为 1 的情况下，Z 优选为 N；

上述 n₂, n₃ 相同或不相同，为 0 或任意自然数；

上述 G 表示的环状基团为饱和杂环；

即、G 环可以为任意的烷基杂环，如：三元、四元、五元、六元、七元的氮杂、氧杂、硫杂环。一般来说环上的氮杂、氧杂、硫杂的数量不超过 3 个。可以为如下的形式出现：

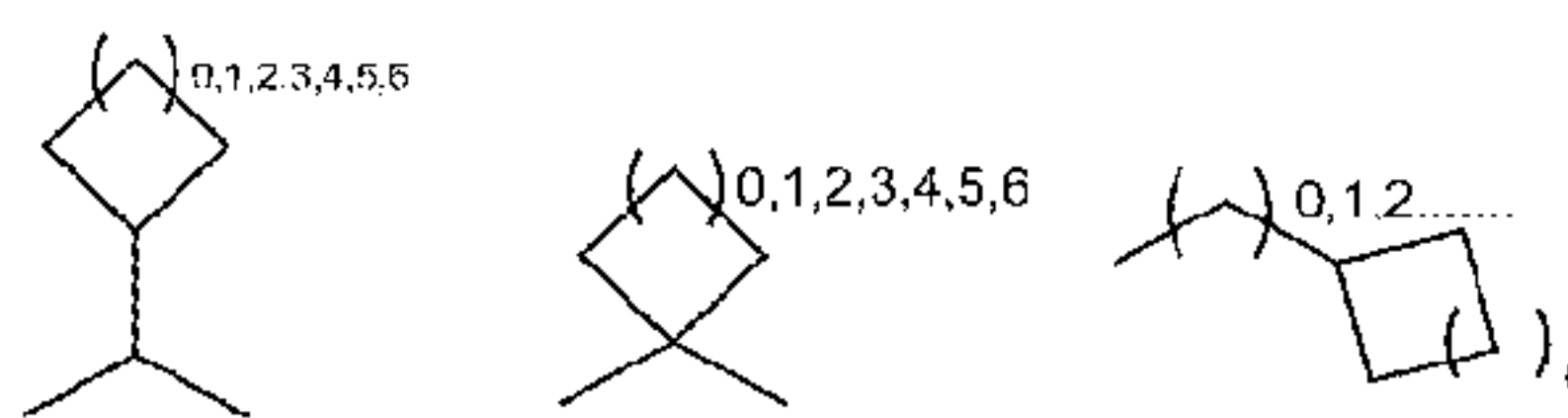


当 R 为多取代时，各个 R 之间相同或不相同；

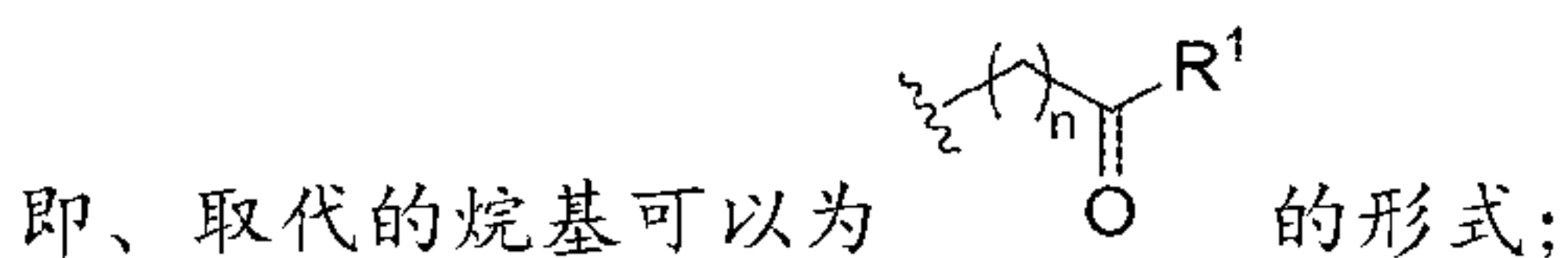
上述 R 选自氢、卤素、烷基、取代的烷基、氨基、胺基、取代的胺基、羧基、酰胺基-CONH₂、取代的酰胺基、酯基 (-C(O)O-R₂, R₂为烷基、芳基等)、取代的羧基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、取代的磺基、取代的亚磺基。

上述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、氟基、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)、磺酸基 (-SO₃H)、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_x, R_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；

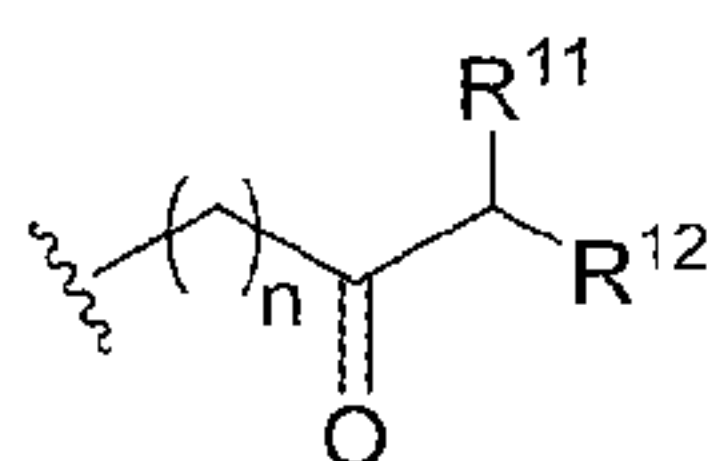
作为几个特别的方案，上述取代的烷基可以为如下结构所示的几类化合物：



其中，上述 n 为 1, 2, 3, ... 自然数；优选为 6 以内。

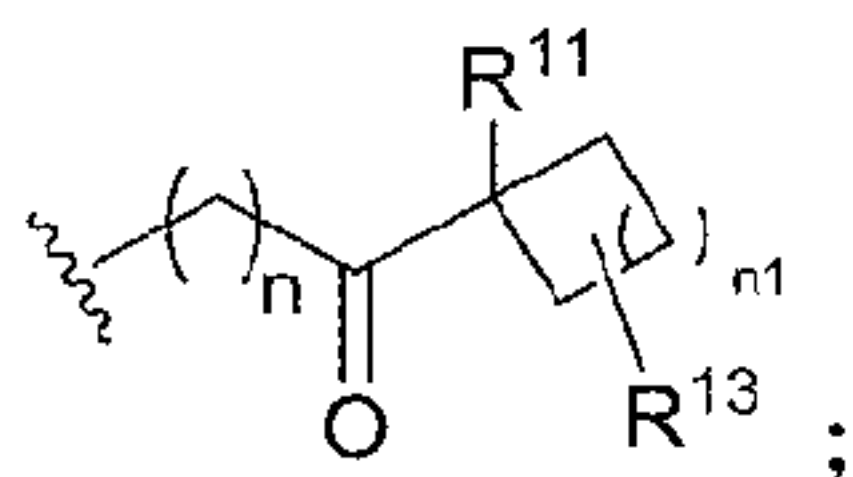
上述 R¹ 为烷基，如：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基等等支链或直链烷基基团；

该烷基基团上的一个或多个氢原子还可以为环烷基、氟基、卤素、卤代烷（氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、氟丙基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、溴乙基、溴丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、氟丙基等等类似的卤代烷的基团）所取代，以取代的甲基为例，形成如下分子式所示的结构：



R¹¹、R¹²相同或不相同，分别选自氟基、卤素、卤代烷；

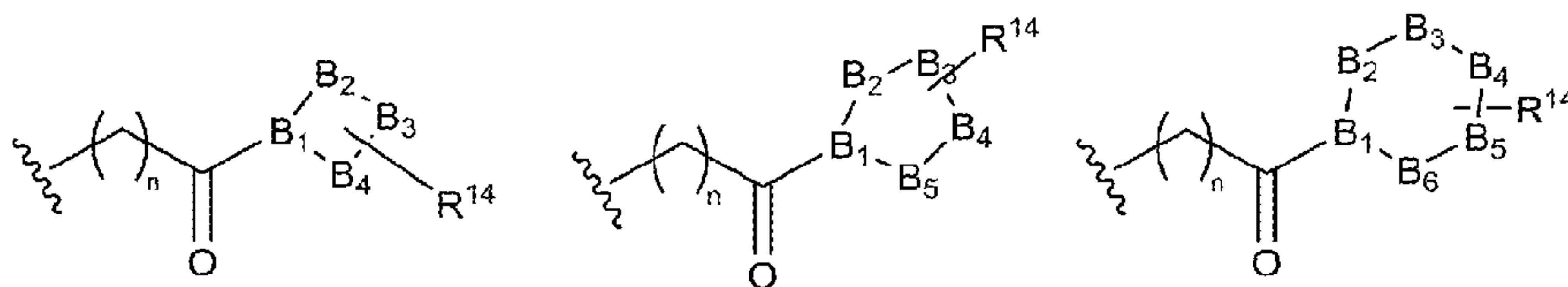
或 R¹ 为环烷基，如：环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷等等，该环烷基烷基环上的一个或多个氢原子可以为烷基、氟基、卤素、卤代烷所取代，具体结构可以为如下结构式所示的化合物：



n₁ 为 0, 1, 2, 3, 4, 5；

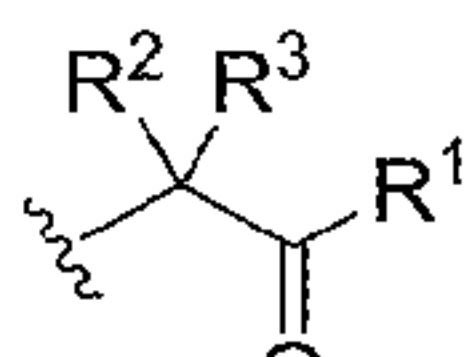
R¹³ 为烷基环上的一个或几个氢原子为卤素、氟基所取代或不取代；

或 R¹ 为杂环烷基，如：氮杂、氧杂、硫杂的四元、五元、六元杂环，该杂环烷基的环上的一个或多个氢原子可以为烷基、氟基、卤素、卤代烷所取代，具体结构可以为如下结构式所示的化合物：



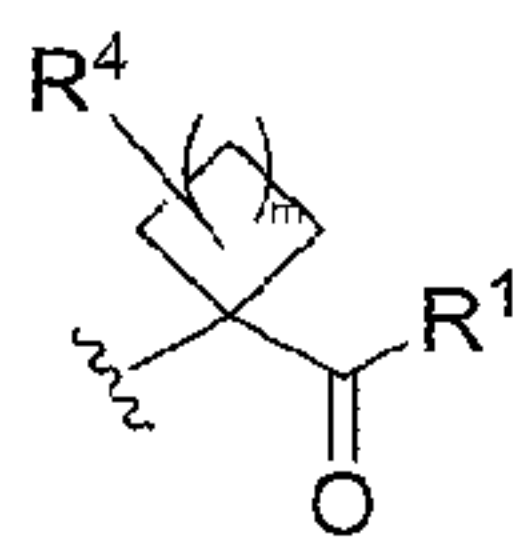
B₁、B₂、B₃、B₄、B₅、B₆ 为碳、氧、硫、氮；

R¹⁴ 为烷基环上的一个或几个氢原子为卤素、氟基所取代或不取代。



此外，上述 R 还可以为 ；即、甲基基团为三个取代基，R²、R³ 和 -C(O)-R¹ 所取代；

其中，上述 R²、R³ 为相同或不相同的烷基（如：一般指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基等碳原子数不大于 8 的烷基）。

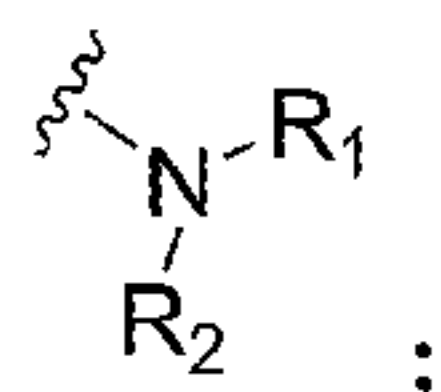


此外，上述取代的烷基还可以为 的形式；即、甲基基团上的两个氢通过桥键形成烷基环，另一个氢为 -C(O)-R¹ 所取代；

其中，上述 m 为 0, 1, 2, 3, 4, 5，即为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷等等，该环烷基烷基环上的一个或多个氢原子可以为 R⁴ 烷基、氟基、卤素、卤代烷所取代或不取代。

上述取代的胺基指胺基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、羧基、氟基、磺酸基、酰胺基、酯基等等基团；

作为几个特别的方案，上述取代的胺基时可以为如下结构所示的几类化合物：

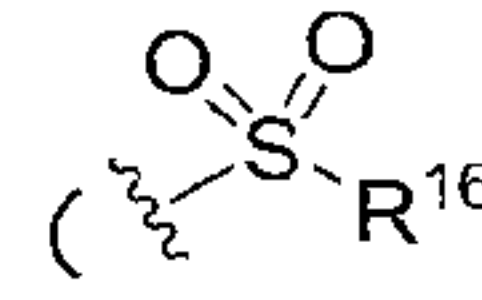
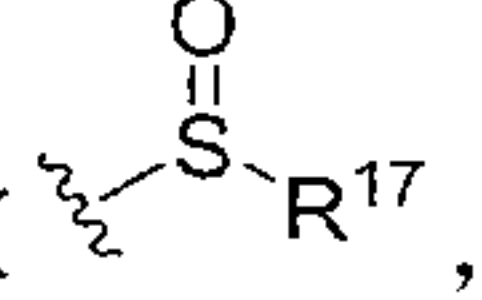


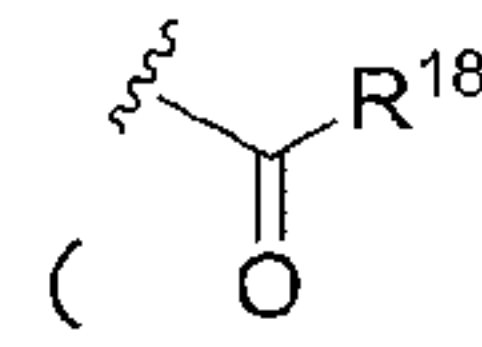
其中，上述 R₁ 为氢、烷基（如：一般指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基等碳原子数不大于 6 的烷基）；

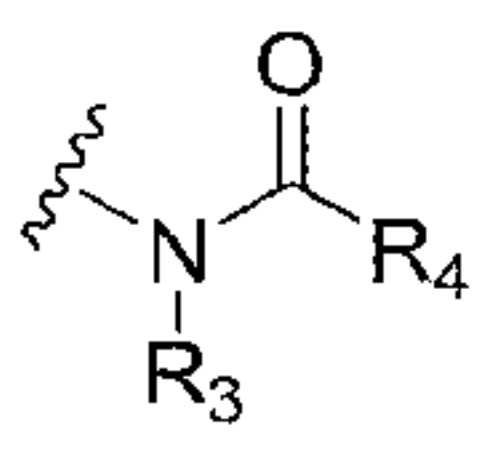
上述 R₂ 为烷基（同上）、取代的烷基（同上）、环烷基（环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷

等）、取代的环烷基（即、环烷基环上的氢原子的一个或多个为卤素、氟基、炔基所取代，如：该 R¹⁵ 结构所示的形式，R¹⁵ 为卤素、氟基、炔基等）、杂环烷基（3 元至 7 元环上的至少一个碳原子为氮、硫或

氧所取代)、取代的杂环烷基(杂环烷基环上的氢原子的一个或多个为卤素、氰基、炔基所取代)、砜基

(, R¹⁶为烷基、卤素、芳基等)、亚砜基(, R¹⁷为烷基、卤素、芳基等)、取代的羰基

(, R¹⁸为烷基、取代的烷基、芳基等)。

此外,上述取代的胺基还可以为的形式:

其中,上述R₃为氢、烷基;

上述R₄同于R₂。

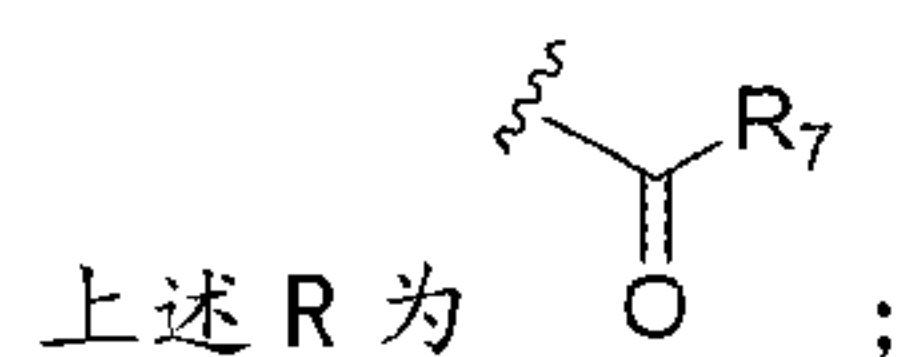
作为特别的示例,上述取代的酰胺基可以为如下结构所示的几类化合物:



其中,上述R₅为氢、烷基;

上述R₆同于R₂。

作为特别的示例,上述取代的羰基时可以为如下结构所示的几类化合物:



其中,上述R₇同于R₂。

本发明中所提及的取代的环烷基指环基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)、磺酸基(-SO₄)、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-R_z, R_z为烷基、芳基等)、芳基、杂芳基等等基团。

本发明中所提及的取代的杂环烷基指在上述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。

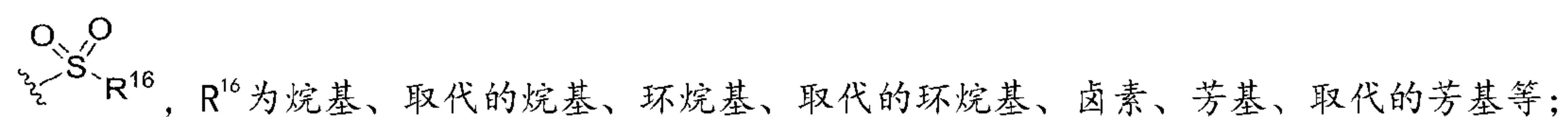
本发明中所提及的芳基指苯、萘等六元及以上的芳香环或苯并芳香环。

本发明中所提及的取代的芳基指苯、萘、茚等五元及以上的芳香环或苯并芳香环,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)、磺酸基(-SO₄)、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-R_z, R_z为烷基、芳基等)、芳基、杂芳基等等基团。

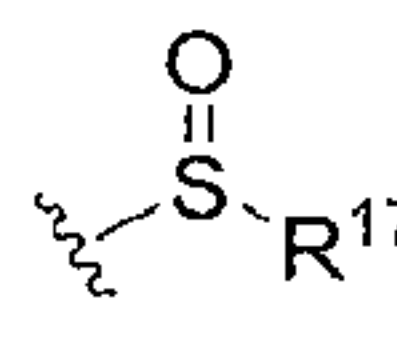
本发明中所提及的杂芳基指噻吩、吡咯、吡啶、咪唑、苯并咪唑、喹啉等五元及以上的芳香杂环或苯并芳香杂环。

本发明中所提及的取代的杂芳基指指噻吩、吡咯、吡啶、咪唑、苯并咪唑、喹啉等五元及以上的芳香杂环或苯并芳香杂环,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)、磺酸基(-SO₄)、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-R_z, R_z为烷基、芳基等)、芳基、杂芳基等等基团。

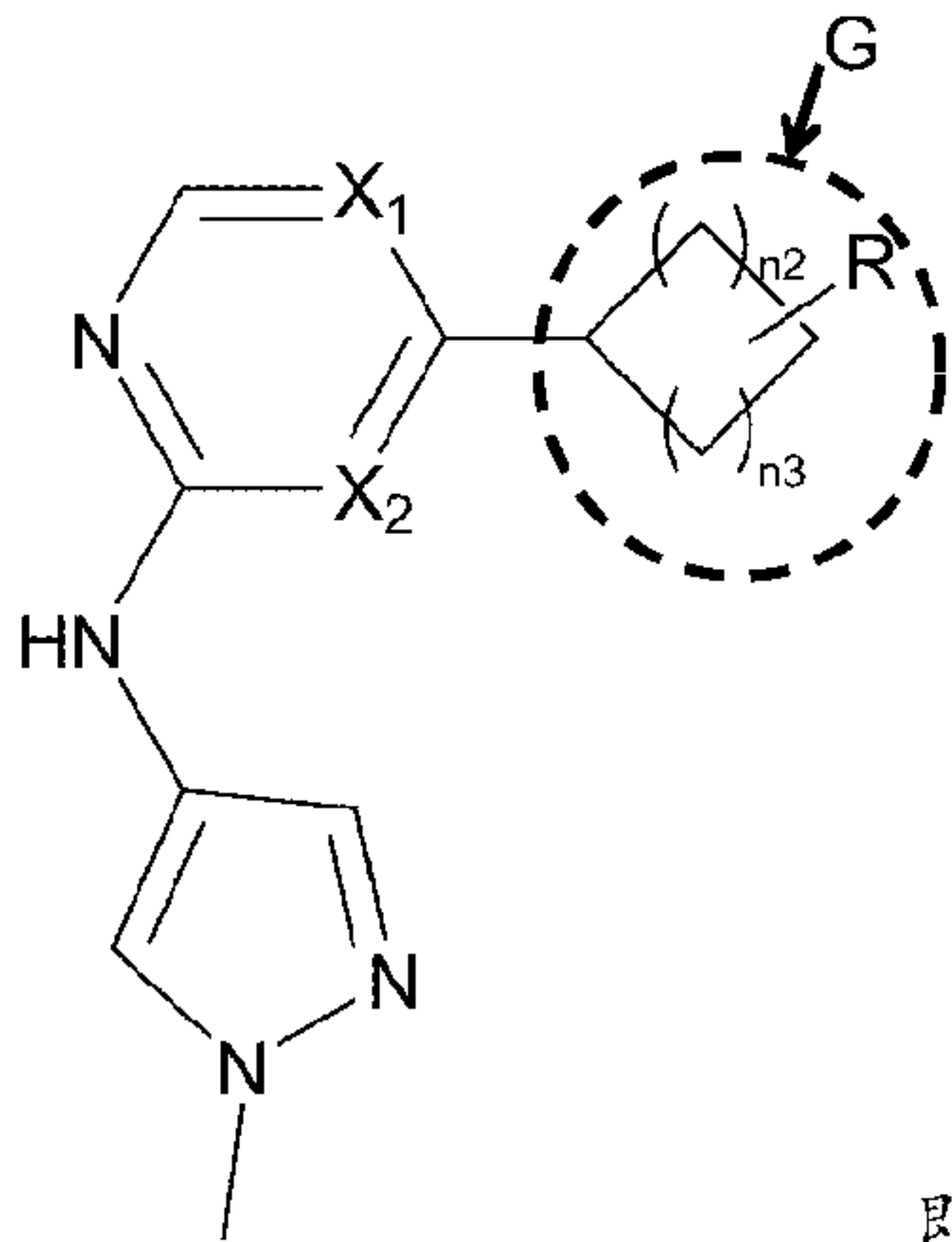
本发明中所提及的砜基为如下结构所示的形式:



本发明中所提及的亚砜基为如下结构所示的形式:

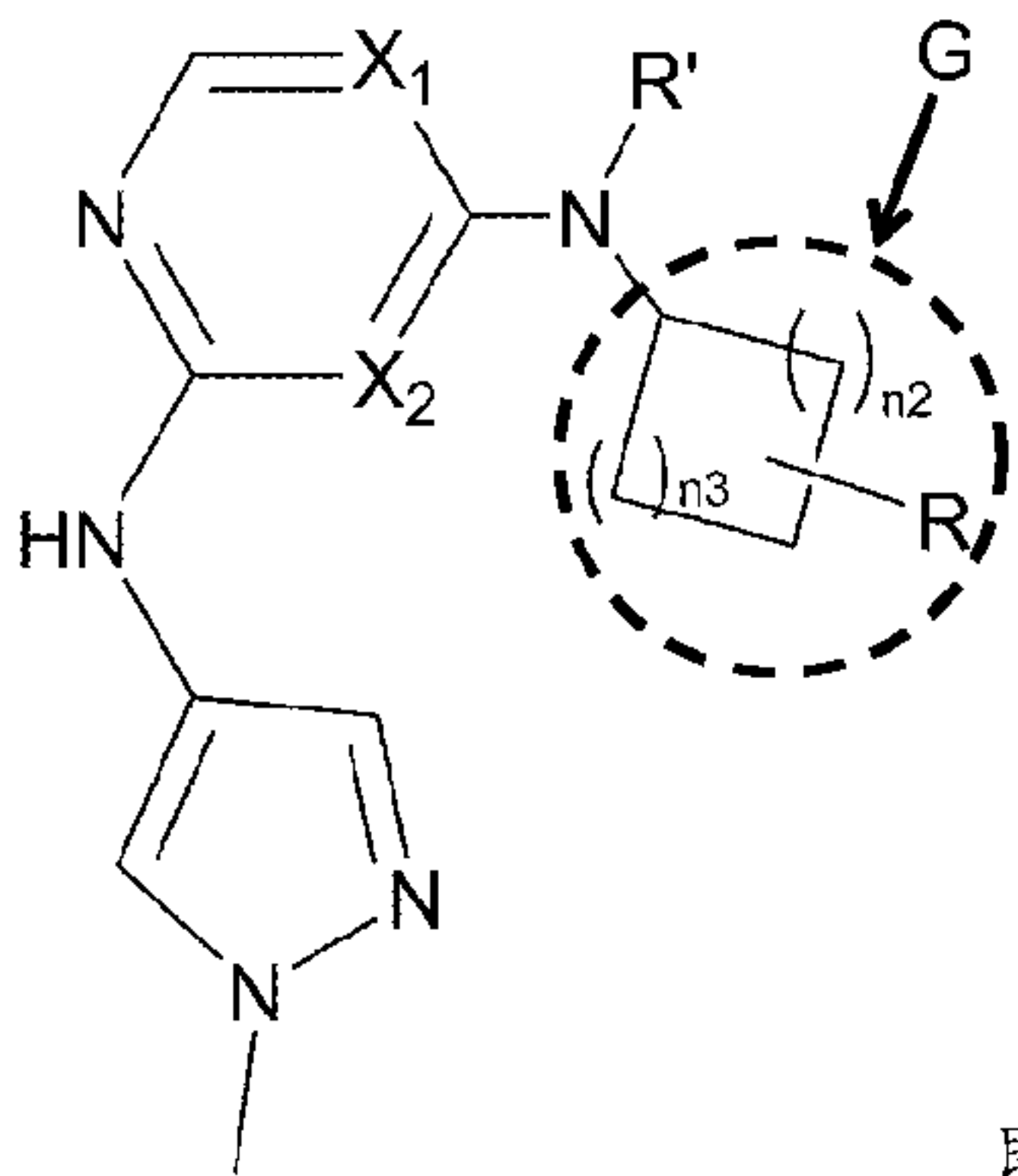
 $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{17}$, R^{17} 为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、卤素、芳基、取代的芳基等。

进一步地本发明提供一种小分子化合物，还具有这样的特点：即、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：



即、 n_1 为 0 的情况。

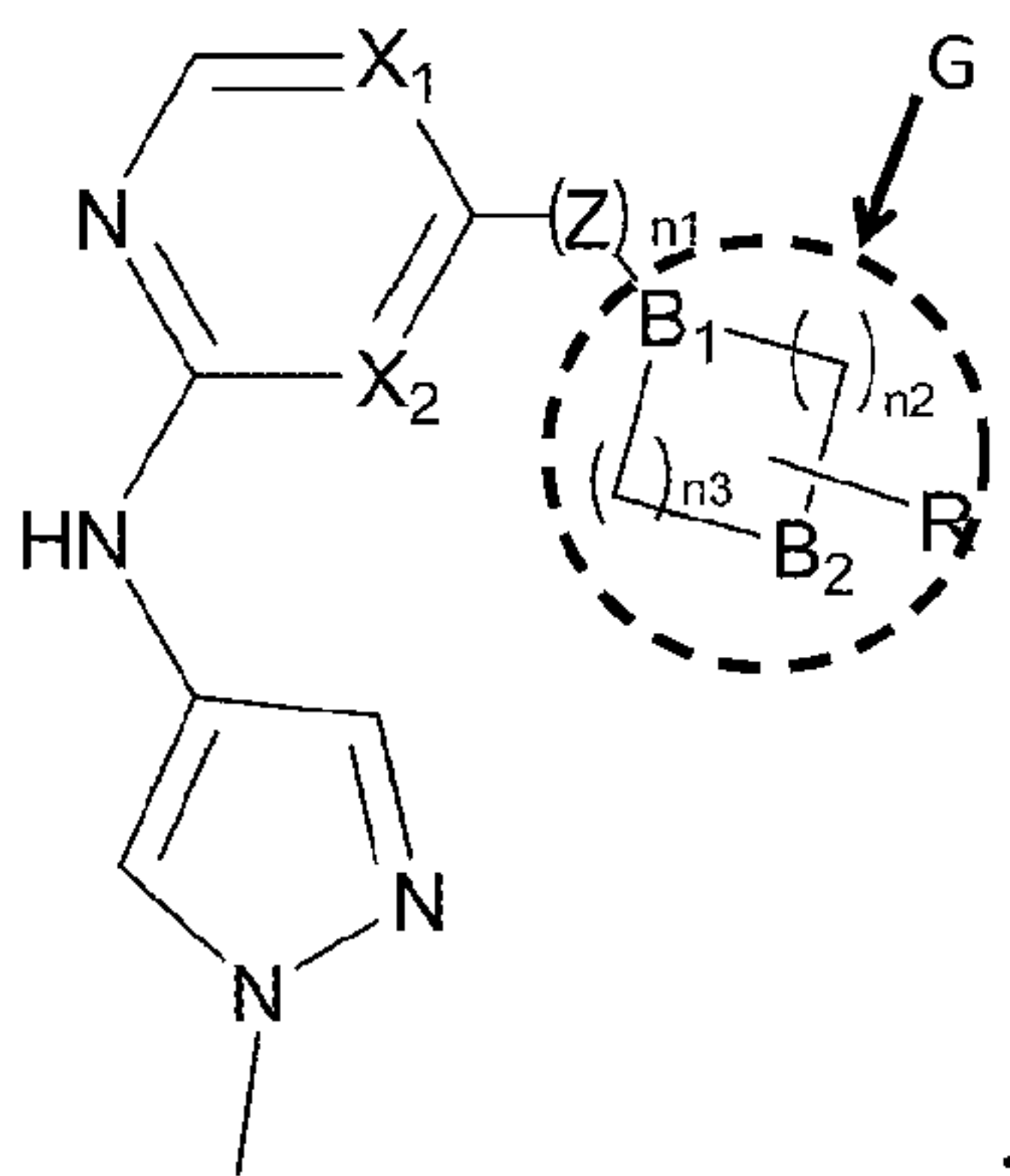
进一步地本发明提供一种小分子化合物，还具有这样的特点：即、为由如下结构式所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，消旋体，水合物，溶剂化物，代谢产物以及药学上可接受的盐或前药：



即、 n_1 为 1 的情况，Z 为 N 的情况。

其中， R' 为氢、烷基、取代的烷基、酯基、取代的羰基。

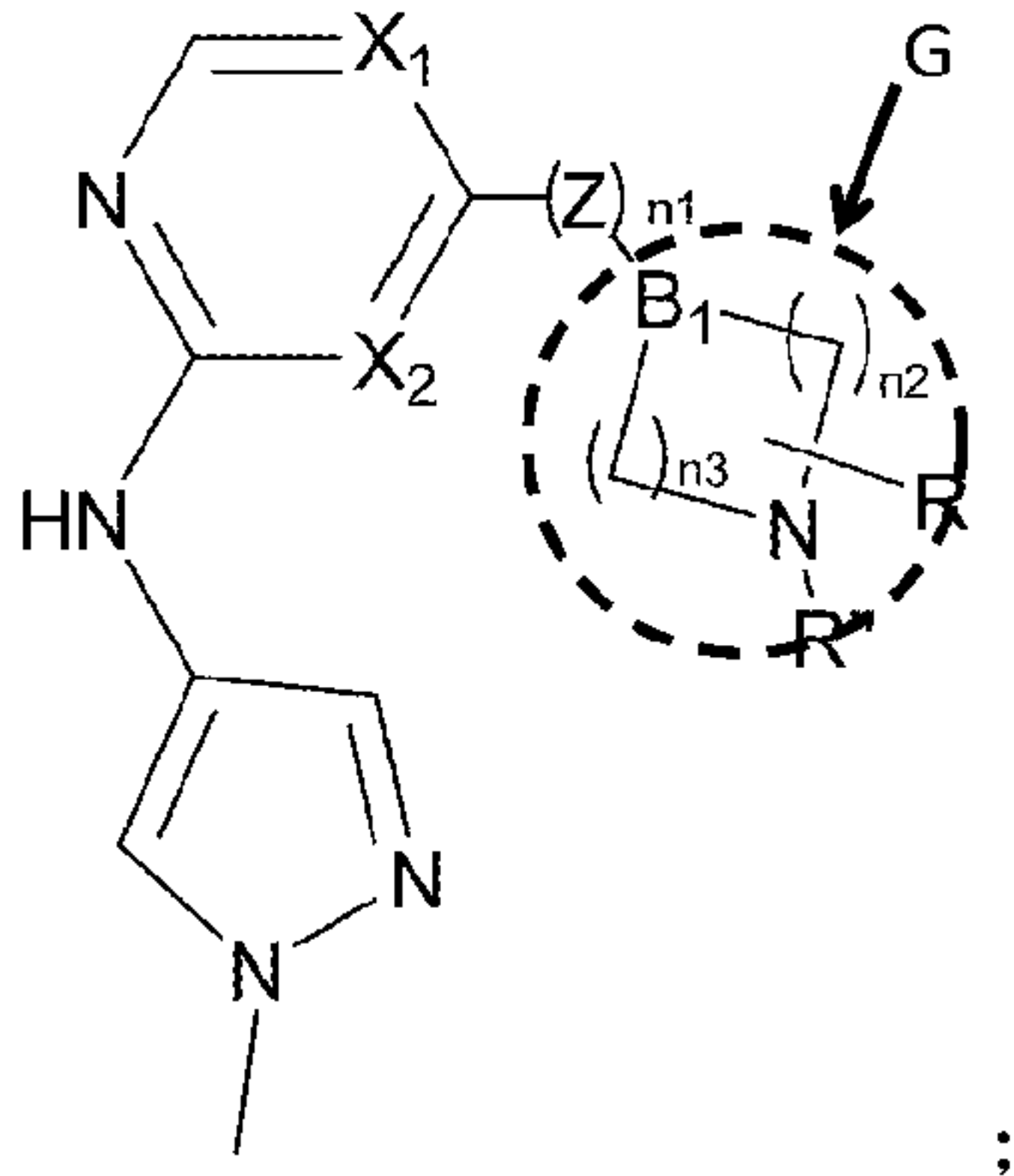
进一步地本发明提供一种小分子化合物，还具有这样的特点：即、为由如下结构式所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，消旋体，水合物，溶剂化物，代谢产物以及药学上可接受的盐或前药：



；

其中，B1、B2 中的至少一个为氮、硫或氧。

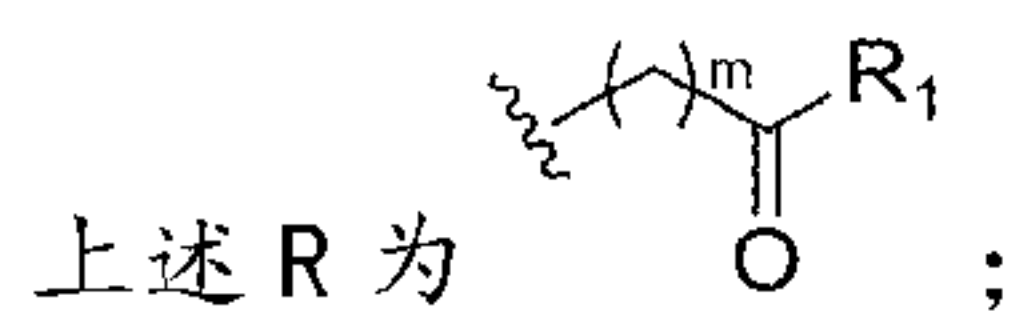
进一步地本发明提供的一种小分子化合物，还具有这样的特点：即、为由如下结构式所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，消旋体，水合物，溶剂化物，代谢产物以及药学上可接受的盐或前药：



其中，B1 为一个为氮或碳；

R' 选自氢、卤素、烷基、取代的烷基、氨基、胺基、取代的胺基、羧基、酰胺基、取代的酰胺基、酯基、取代的羧基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基。

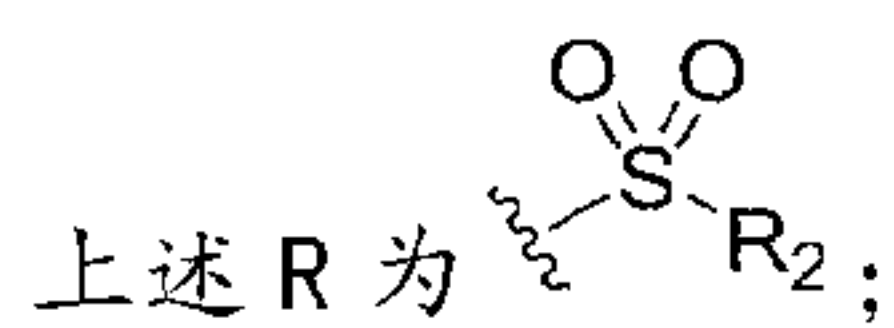
进一步地本发明提供的一种小分子化合物，还具有这样的特点：即、



其中，所述 m 为 0 或任意自然数；

上述 R₁ 为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基。

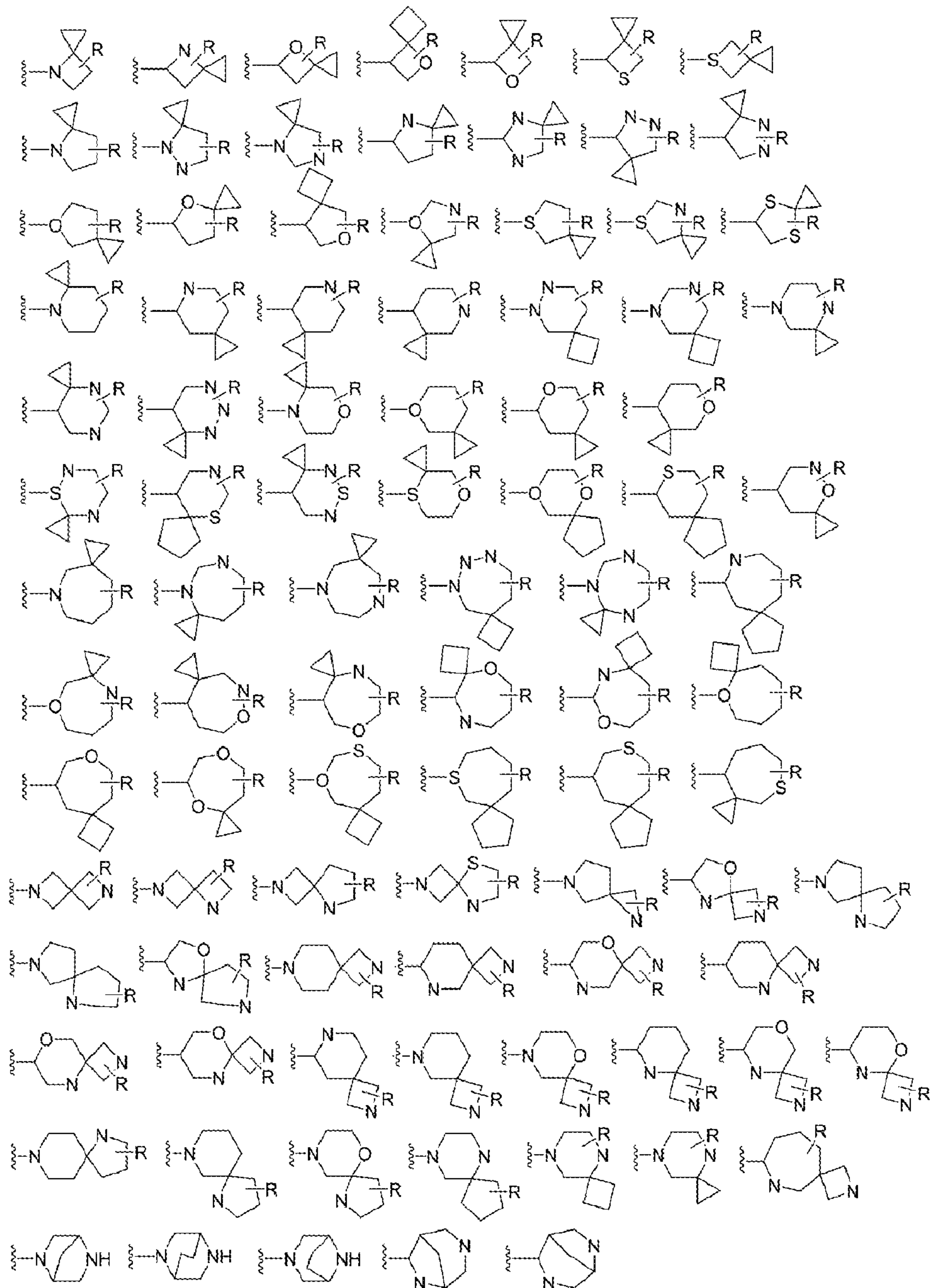
进一步地本发明提供的一种小分子化合物，还具有这样的特点：即、



其中，上述 R₂ 为为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基。

进一步地本发明提供的一种小分子化合物，还具有这样的特点：即、上述 G 表示的环状基团上的任意两个氢原子形成桥键。

例如：G 可以为如下结构所表示：



进一步地本发明提供一种小分子化合物，还具有这样的特点：即、用于治疗、预防和缓解自身免疫性疾病和与自身免疫相关的炎症性皮肤病。可以为口服，外用，注射等各种剂型。

进一步地本发明提供一种小分子化合物，还具有这样的特点：即、为组合物；上述组合物中小分子化合物的质量百分比含量为10-6%至100%。形式可以为各种类型的制剂、如凝胶，膏剂，片剂等各种剂型。

本发明的作用和效果：

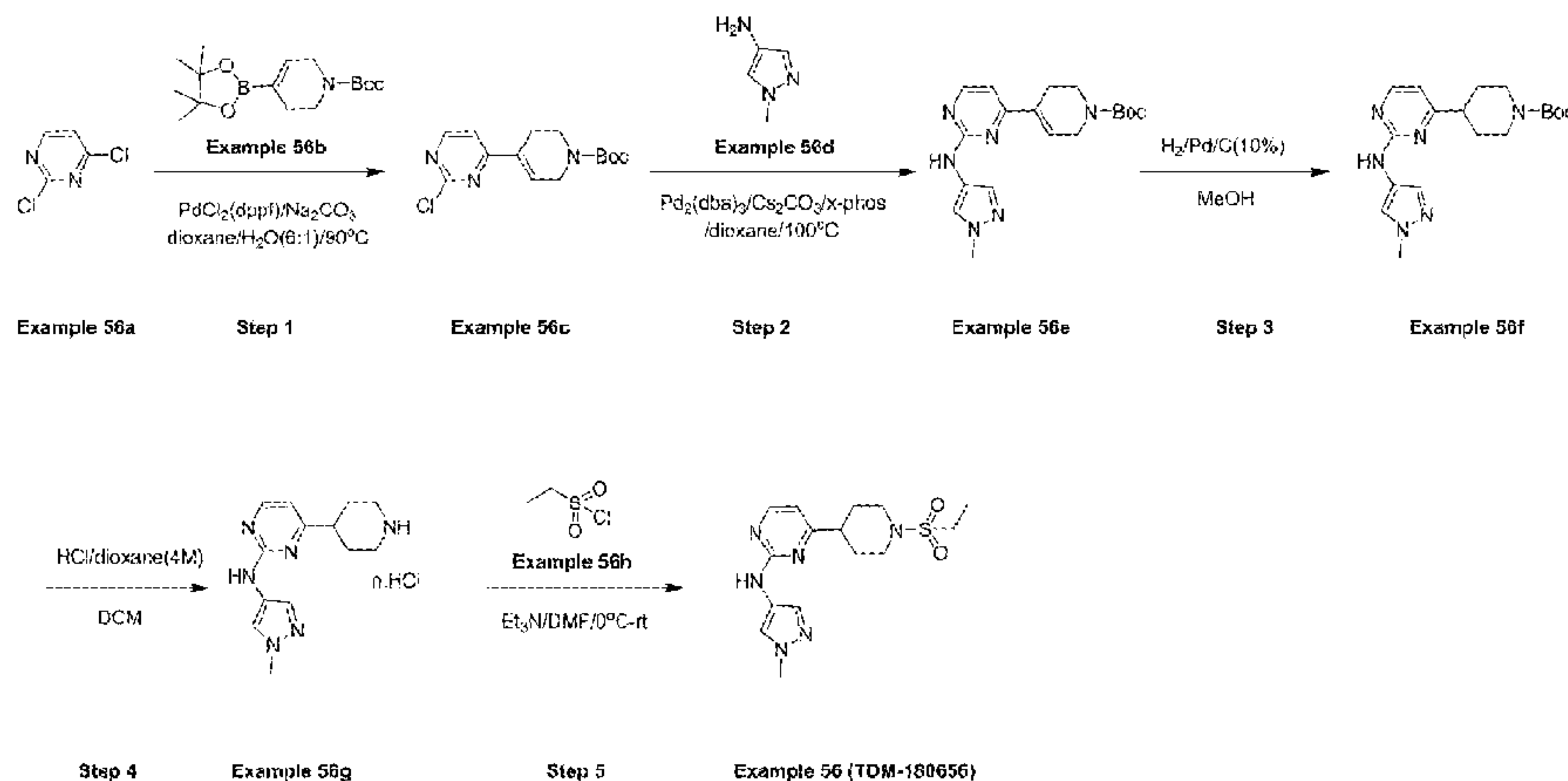
本发明根据 JAK 激酶的蛋白结构，特别是 JAK1 和 Tyk2 的蛋白结构，进行了合理设计，合成的化合物首先进行 JAK 的激酶生化活性检测，跟据 IC50 建立 SAR (structure-activity relationship)，对 IC50 在 200nM 以下的强效抑制剂再进行细胞学的测试，并确定化合物的选择性。参见具体活性实验数据可以发现，本发明涉及的几类化合物具有良好的细胞活性的抑制能力。

本发明提供的抑制剂也可以用于其它自身免疫性相关的皮肤病如斑秃，白癜风，皮肤表现为主的红斑狼疮，扁平苔藓，光泽苔藓，硬化萎缩性苔藓，脂膜炎，特应性皮炎，等等。

本发明中获得的适用于口服或静脉给药的 JAK 抑制剂, Tyk2 抑制剂、和/或 JAK1 抑制剂、和/或 JAK1/Tyk2 双重抑制剂也仍然可以用于治疗银屑病及其它自身免疫性疾病如 RA, IBD, MS 等。

具体实施方式

实施例 1、合成化合物 TDM-180656 的反应方程式如下:



步骤 1: Example 56c

将化合物 56a (1.2 g, 8.0 mmol), 化合物 56b (2.97 g, 9.6 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (585 mg, 0.8 mmol), 碳酸钠 (2.0 g, 19.2 mmol), 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (5 mL) 加入到三颈瓶中。体系水泵条件下抽气置换氮气三次。反应液在 90°C 条件下反应 2 小时后冷却。反应完成后, 减压浓缩后粗产物用柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/ EtOAc = 1/1), 得到无色油状液体化合物 56c 即化合物 4-(2-氯嘧啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1.9 g, 产率 80%)。

LCMS [M-55]⁺ = 240.0

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.60 (br s, 2H), 1.50 (s, 9H).

步骤 2: Example 56e

将化合物 56c (2.1 g, 7.1 mmol), 化合物 56d (0.97 g, 9.94 mmol), Pd₂(dba)₃ (330 mg, 0.36 mmol), x-phos (330 mg, 0.72 mmol), 碳酸铯 (4.6 g, 14.2 mmol) 加入到三颈瓶中。体系油泵条件下抽气置换氮气三次。然后, 向体系中注入 1,4-二氧六环 (30 mL, anhydrous)。反应液在 100°C 条件下反应 3.5 小时后冷却。反应结束后, 通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩后粗产物用柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/ 乙酸乙酯 = 9/1), 得到黄色固体化合物 56e 即 4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1.2 g, 产率 48%)。

LCMS [M+1]⁺ = 357.1

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).

步骤 3: Example 56f (V836-48)

反应瓶中加入化合物 56e (1g, 2.8mmol), 甲醇(30 mL), Pd/C (200 mg, 10%wt.)。体系水泵条件下抽气置换氮气三次。反应液在 45°C 条件下搅拌 16 小时。反应结束后, 通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩后得到深黄色油状化合物 56f 即 4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.0 g, 产率 89%)。

LCMS[M+1]⁺ = 359.1

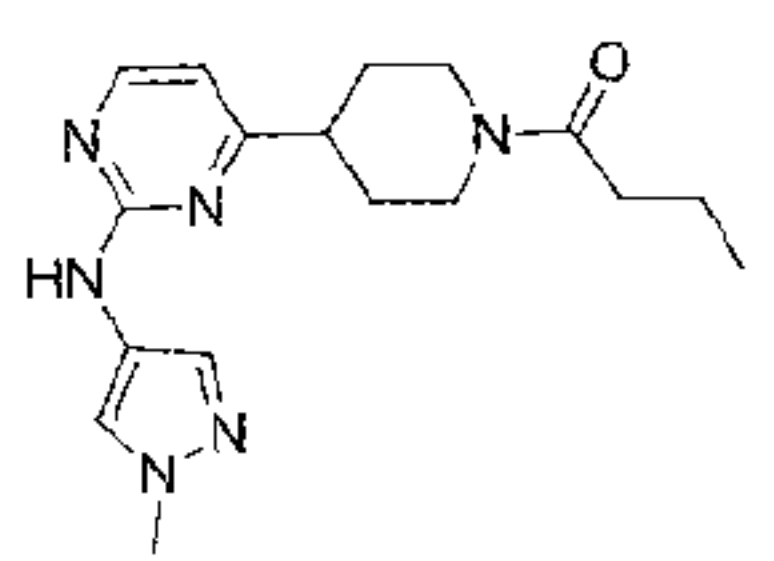
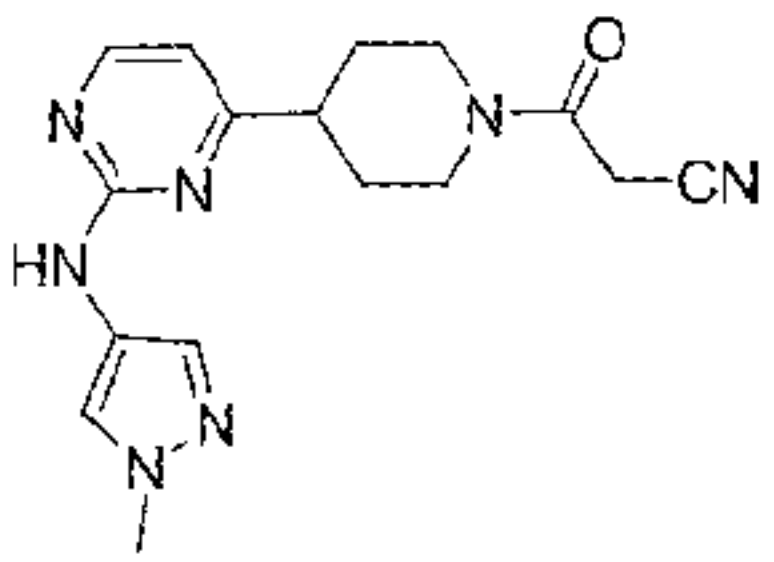
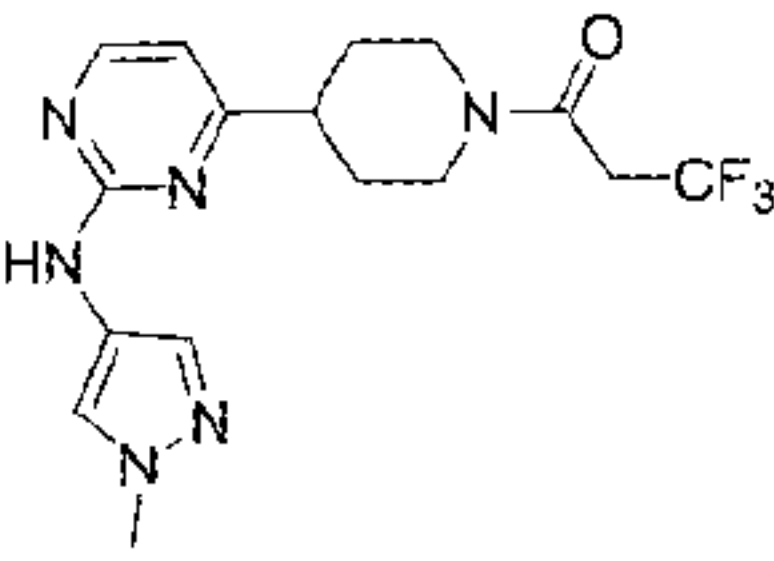
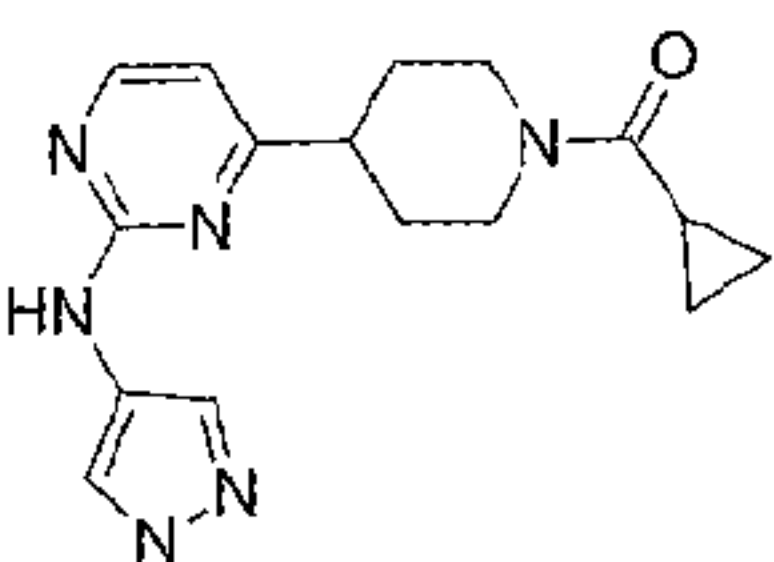
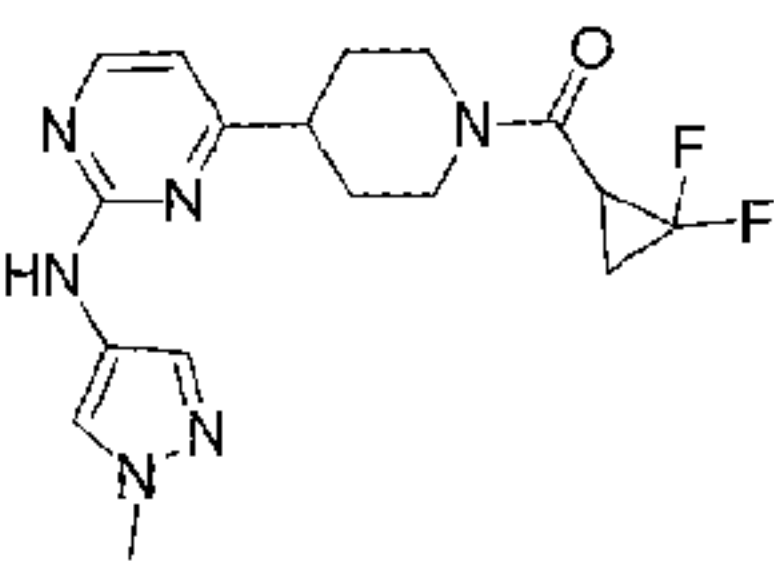
步骤 4: Example 56g

化合物 56f (1 g, 2.8 mmol) 和盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (8 mL, 4 M) 在二氯甲烷 (8 mL) 中室温下搅拌 8 小时。反应结束后, 减压浓缩后得到黄色固体化合物 56g (0.9 g 粗品), 即 N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(哌啶-4-基)嘧啶-2-胺。

LCMS [M+1]⁺ = 259.1.

(s, 3H), 3.11-3.21 (m, 2H), 2.64-2.83 (m, 2H), 2.41 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H).

类似结构的同系列化合物如下:

Structure	TDM No.	LCMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
结构式	注册号		核磁氢谱
	TDM-180659	329.1	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.31 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.80 (d, $J = 13.6\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (d, $J = 13.6\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.11-3.21 (m, 2H), 2.64-2.83 (m, 2H), 2.41 (q, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 3H).
	TDM-180660	326.1	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.33 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.67-4.75 (m, 1H), 3.84-3.95 (m, 4H), 3.55 (dd, $J = 17.6, 22.4\text{ Hz}$, 2H), 3.28-3.39 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 1.75-2.13 (m, 4H).
	TDM-180661	369.1	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.32 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 3.86-4.03 (m, 4H), 3.21-3.41 (m, 3H), 2.70-2.88 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.71-1.88 (m, 2H).
	TDM-180663	369.1	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.32 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.69-4.84 (m, 1H), 4.31-4.45 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.17-3.33 (m, 1H), 2.67-2.87 (m, 2H), 1.91-2.11 (m, 2H), 1.69-1.89 (m, 3H), 0.95-1.02 (m, 2H), 0.74-0.84 (m, 2H).
	TDM-180664	363.1	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.32 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 23.2\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 26.4\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 17.6\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.65-4.84 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 13.2\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 3H), 3.23-3.36 (m, 1H), 2.73-2.92 (m, 2H), 2.53-2.66 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.74-2.10 (m, 5H).

其中, TDM-180659 浅绿油状化合物 59 即 1-(4-(2-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-基)丁-1-酮 (55.2 mg, 产率 43%)。

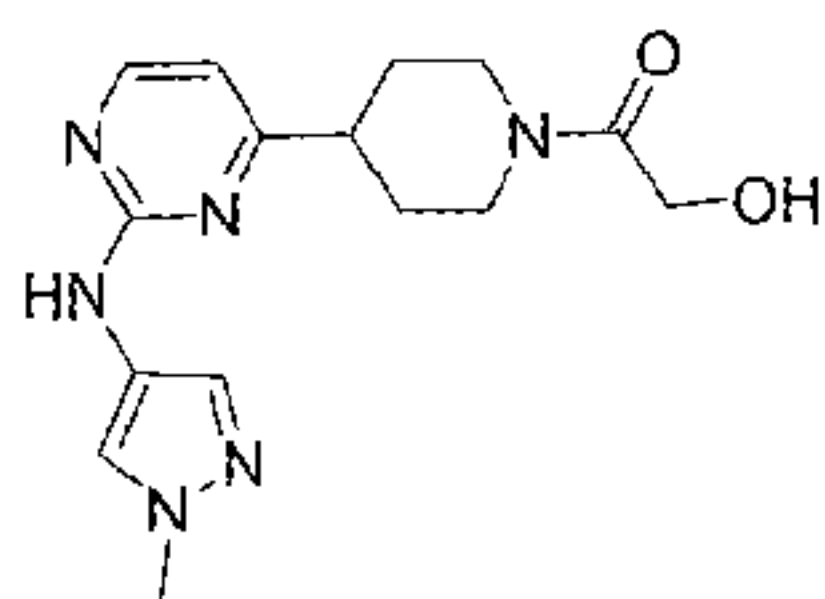
TDM-180660 浅黄色固体化合物 60 即 3-(4-(2-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈 (55.2 mg, 产率 45%)。

TDM-180661 白色固体化合物 61 即 3,3,3-三氟-1-(4-(2-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-基)丙-1-酮 (55 mg, 产率 38%)。

TDM-180663 浅灰色固体化合物 63 即环丙基(4-(2-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-基)甲酮 (46.7 mg, 产率 37%)。

TDM-180664 浅绿色油状体化合物 64 即(2,2-二氟环丙基)(4-(2-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-基)甲酮 (62.5 mg, 产率 44%)。

实施例 3、合成化合物 TDM-180662 的一般合成方法



步骤 1: Example 62b

以化合物 56g 为原料, 与化合物 58 合成步骤类似。得到浅黄色固体化合物 62b 即化合物 2-(4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯 (90 mg, 产率 32%)。

LCMS $[M+1]^+ = 359.1$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.65-4.85 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.13-3.27 (m, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.94-2.06 (m, 2H)。

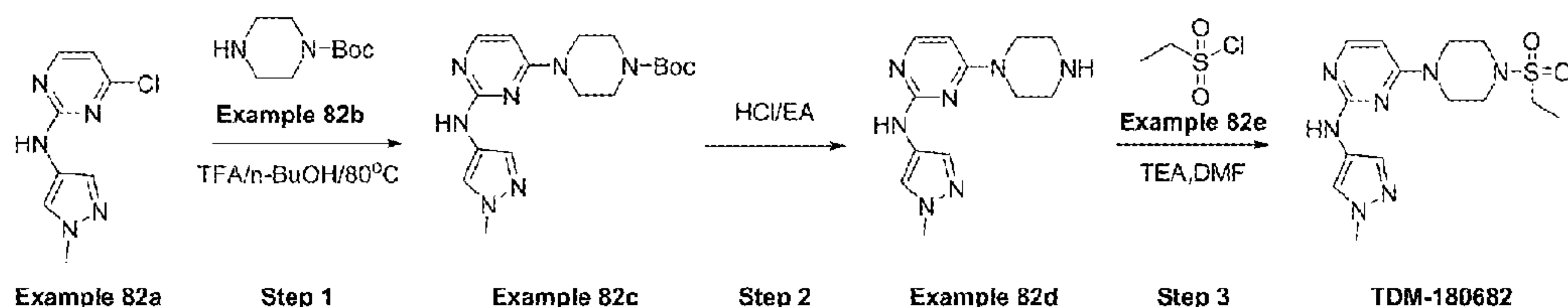
步骤 2: Example 62 (TDM-180662)

在化合物 62b (90 mg, 0.25 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入氢氧化锂水溶液 (1.5 mL, 1M)。混合物在室温条件下搅拌 3 个小时。反应液用水稀释, 乙酸乙酯 (15 mL * 7) 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩后粗产物用柱层析纯化 (洗脱剂: 甲醇/乙酸乙酯 = 1/20, 得到黄色油状化合物 62 即 2-羟基-1-(4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-基)乙酮 (47.7 mg, 产率 60%)。

LCMS $[M+1]^+ = 317.1$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.79 (m, 3H), 3.08-3.19 (m, 1H), 2.76-2.92 (m, 3H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 2H)。

实施例 4、合成化合物 TDM-180682 的反应方程式如下:



步骤 1: Example 82c

将原始化合物 82a 即 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (674 mg, 3.07 mmol) 和正丁醇 (40 mL) 加入到单口瓶中, 然后将化合物 82b 即 1-叔丁氧羰基哌嗪 (735 mg, 6.45 mol) 和三氟乙酸 (735 mg, 6.45 mol) 加入到单口瓶中, 50°C 条件下反应 16 小时后, 将反应溶液减压浓缩, 过柱纯化 (二氯甲烷/甲醇=98.5/1.5) 得到白色固体化合物 82c 即 4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (660 mg, 产率 52.6%)。LCMS $[M+1]^+ = 360.1$ 。

步骤 2: Example 82d

将所述化合物 82c (660 mg, 1.84 mmol), 盐酸二氧六环溶液 (15 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL) 加入到单口瓶中, 20°C 条件下反应 2 小时, 反应液浓缩后得到化合物 82d 即 N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(哌嗪-1-基)嘧啶-2-胺 (660 mg, 粗品)。LCMS $[M+1]^+ = 260.1$ 。

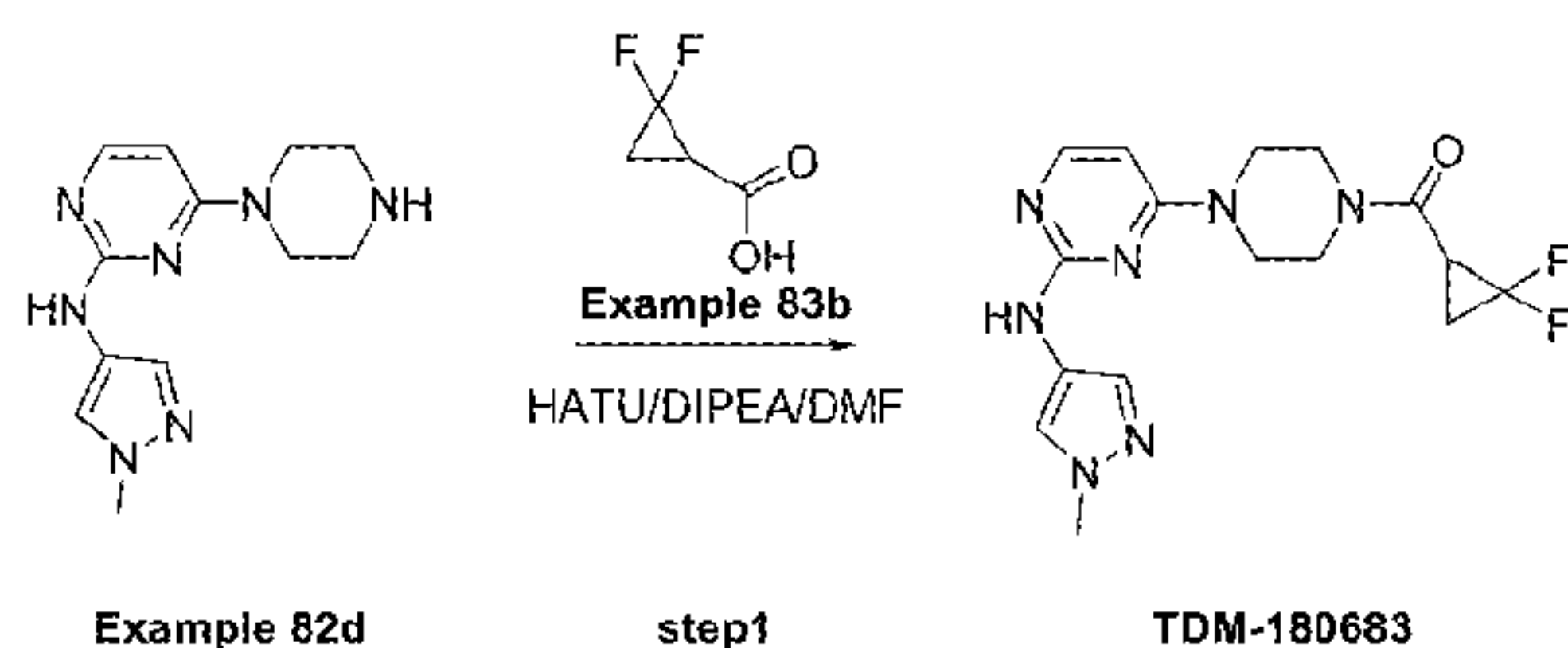
步骤 3: Example 82 (TDM-180682)

将所述化合物 82d (100 mg, 0.385 mmol), 三乙胺 (156 mg, 1.54 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 加入到单口瓶中, 搅拌 5 min 后, 化合物 82e 即 乙基磺酰氯 (74 mg, 0.577 mmol) 加入到单口瓶中, 室温下搅拌 16 h。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取 (50 mL * 3), 合并有机相, 然后分别用水 (50 mL * 3) 和饱和食盐水 (50 mL * 3) 洗涤, 分离有机相, 并将有机相干燥后浓缩, 过柱纯化 (乙酸乙酯/甲醇=20/1) 得到白色固体化合物 82 即 4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (45 mg, 产率 33%)。LCMS $[M+1]^+ = 352.2$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 5H), 3.06 (q, $J = 7.4$ Hz,

2H), 1.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H)。

实施例5、合成化合物TDM-180683的反应方程式如下:



步骤1: Example 83 (TDM-180683)

将所述化合物82d (100 mg, 0.385 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (200 mg, 1.55 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 加入到单口瓶中, 搅拌5min后, 将化合物83b即2,2-二氟环丙烷羧酸 (71 mg, 0.5783 mmol) 和HATU (221 mg, 0.583 mmol) 加入到单口瓶中, 室温下搅拌16h。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相, 然后分别用水 (50 mL*3) 和饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 分离有机相, 并将有机相干燥后浓缩, 过柱纯化 (乙酸乙酯/甲醇=20/1) 得到淡黄色固体化合物83即 (2,2-二氟环丙基) (4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮 (17 mg, 产率12%)。LCMS $[M+1]^+ = 364.2$ 。

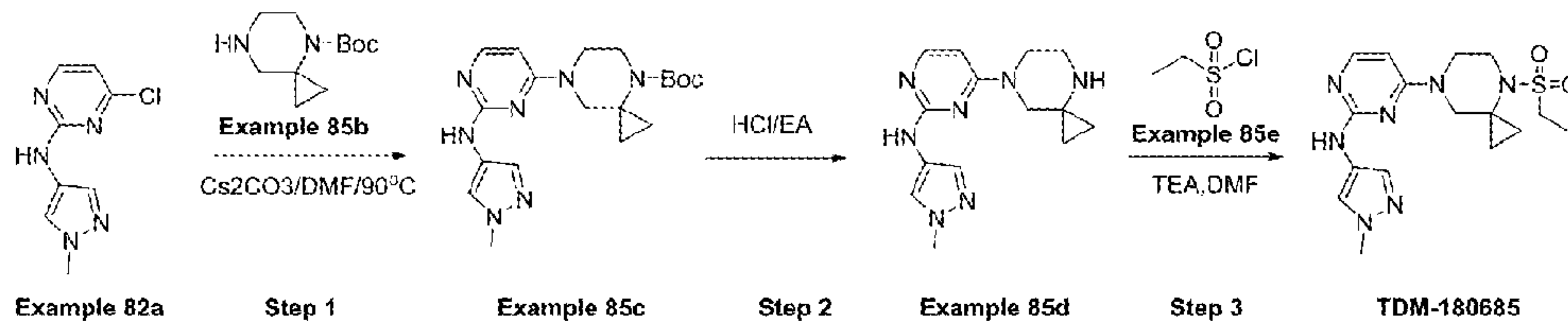
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.88 - 3.59 (m, 11H), 3.00 (ddd, $J = 12.9, 11.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.03 (dtd, $J = 13.0, 7.8, 5.3$ Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 1H)。

类似结构的同系列化合物如下:

白色固体化合物84即3,3,3-三氟-1-(4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-丙酮 (8 mg, 产率: 5%)。

Structure	TDM No.	LCMS $[M+1]^+$	$^1\text{H-NMR}$
结构式	注册号		核磁氢谱
	TDM-180684	370.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (d, $J = 28.4$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 7H), 3.75 (ddd, $J = 14.9, 6.5, 4.0$ Hz, 4H), 3.57 (q, $J = 10.4$ Hz, 2H)

实施例6、合成化合物TDM-180685的反应方程式如下:



步骤1: Example 85c

将原始化合物 82a 即 4-氯-*N*-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (627 mg, 3.00 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (40 mL) 加入到单口瓶中, 然后将化合物 85b 即 4,7-二氯杂螺[2-4]辛烷-4-羧酸叔丁酯 (636 mg, 3.0 mmol) 和碳酸铯 (1.95 g, 6.0 mmol) 加入到单口瓶中, 90°C 条件下反应 16 小时。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取 (100 mL*3), 合并有机相, 并分别用水和饱和食盐水洗涤后, 干燥浓缩, 过柱纯化 (乙酸乙酯/甲醇=20/1) 得到淡黄色固体化合物 85c 即 7-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,7-二氯杂螺[2-4]辛烷-4-羧酸叔丁酯 (820 mg, 产率 71%)。LCMS $[M+1]^+ = 386.1$ 。

步骤2: Example 85d

将所述化合物85c (820 mg, 2.13 mmol), 盐酸二氧六环溶液 (15 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL) 加入到单口瓶中, 20°C 条件下反应2小时, 反应液浓缩后得到化合物85d即 *N*-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4,7-二氯杂螺[2.5]辛-7-基)嘧啶-2-胺 (800 mg, 粗品)。LCMS $[M+1]^+ = 286.1$ 。

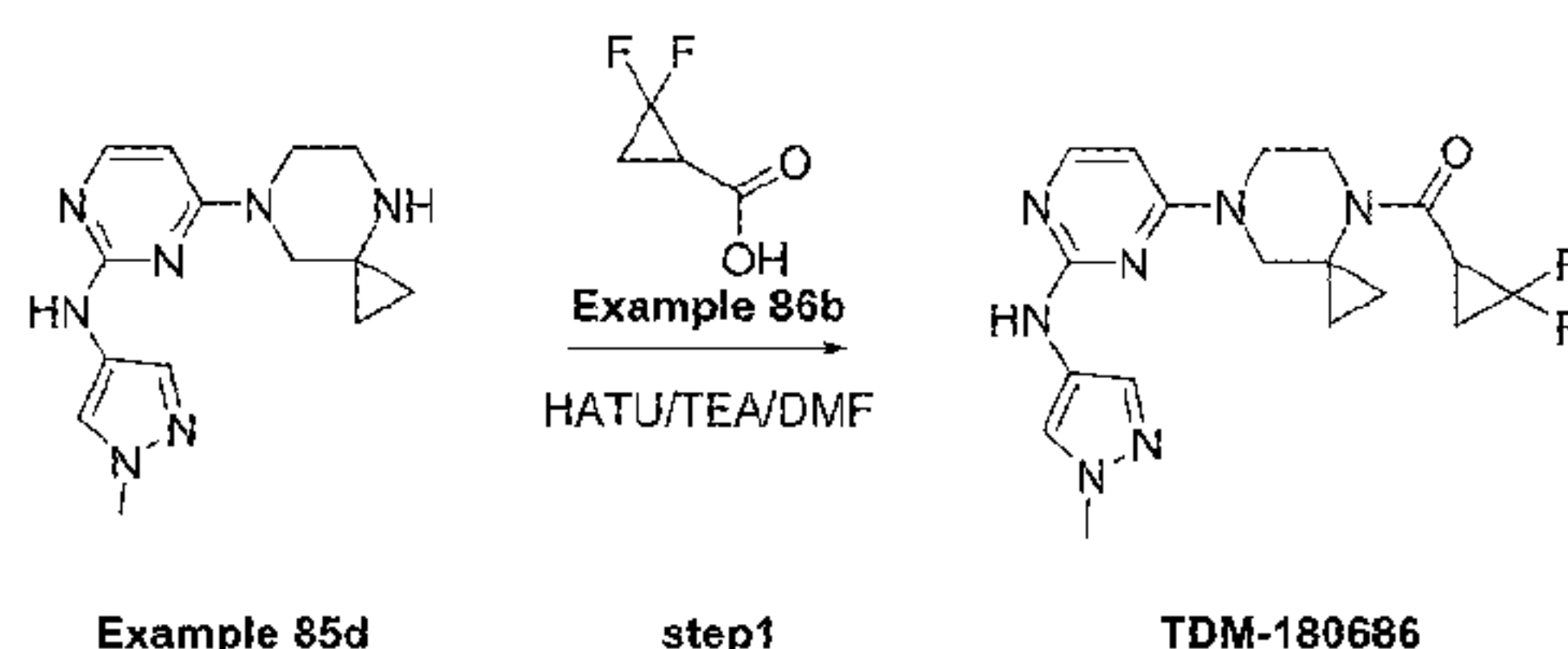
步骤3: Example 85 (TDM-180685)

将所述化合物85d (100 mg, 0.351 mmol), 三乙胺 (143.3 mg, 1.40 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10

mL) 加入到单口瓶中, 搅拌5min后, 化合物85e即乙基磺酰氯 (67 mg, 0.526 mmol) 加入到单口瓶中, 室温下搅拌16h。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相, 然后分别用水 (50 mL*3) 和饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 分离有机相, 并将有机相干燥后浓缩, 过柱纯化 (乙酸乙酯/甲醇=20/1) 得到白色固体化合物85即4-(4-(乙基磺酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺 (1.8 mg, 产率1.3%)。LCMS $[M+1]^+ = 378.1$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 5H), 3.61 (dd, $J = 11.2, 5.7$ Hz, 4H), 3.06 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 3H), 1.08 (s, 2H), 0.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H)。

实施例7、合成化合物TDM-180686的反应方程式如下:



步骤1: Example 86 (TDM-180686)

将所述化合物85d (100 mg, 0.351 mmol), 三乙胺 (143 mg, 1.40 mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 加入到单口瓶中, 搅拌5min后, 将化合物86b即2,2-二氟环丙烷羧酸 (64 mg, 0.526 mmol) 和HATU (200 mg, 0.526 mmol) 加入到单口瓶中, 室温下搅拌16h。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相, 然后分别用水 (50 mL*3) 和饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 分离有机相, 并将有机相干燥后浓缩, 过柱纯化 (乙酸乙酯/甲醇=20/1) 后, 采用高压液相色谱法制备得到白色固体化合物86即 (2,2-二氟环丙基) (7-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基) 甲酮 (40 mg, 产率29%)。LCMS $[M+1]^+ = 390.1$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.44 (dd, $J = 21.2, 11.0$ Hz, 2H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 2.14 (td, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.79 (dd, $J = 14.6, 8.8$ Hz, 1H), 1.44 - 1.21 (m, 2H), 1.09 - 0.89 (m, 2H)。

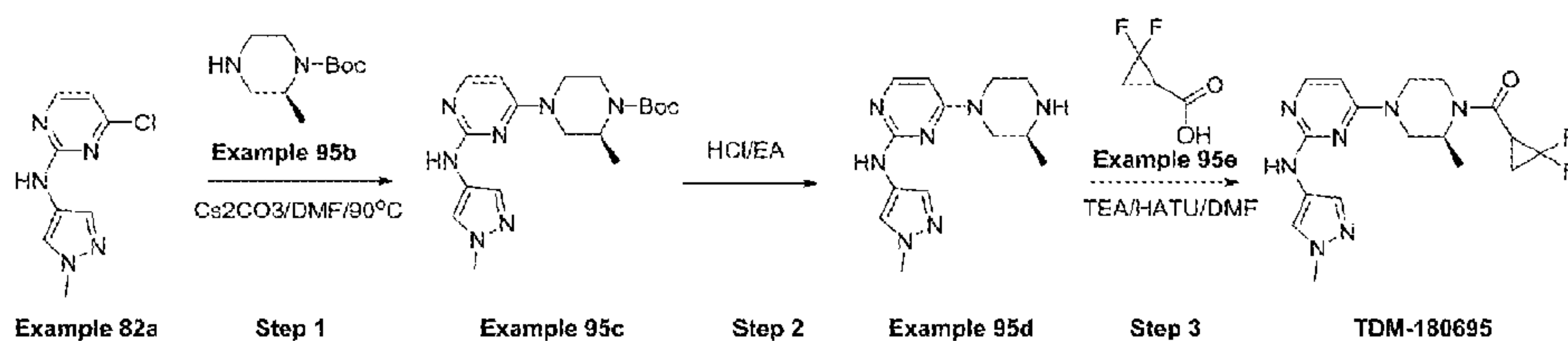
类似结构的同系列化合物如下:

Structure	TDM No.	LCMS $[M+1]^+$	$^1\text{H-NMR}$
结构式	注册号		核磁氢谱
	TDM-180687	353.3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.84 - 3.41 (m, 9H), 0.98 (m, $J = 46.2$ Hz, 4H)
	TDM-180688	396.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, $J = 34.4$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.69 (d, $J = 11.1$ Hz, 6H), 1.34 - 1.04 (m, 5H)

TDM-180687白色固体化合物87即3-(7-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基)-3-氧代丙腈 (30mg, 产率: 12%)。

TDM-180688白色固体化合物88即3,3,3-三氟-1-(7-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-4-基) 丙-1-酮 (5mg, 产率: 4%)。

实施例 8、合成化合物 TDM-180695 的反应方程式如下:



步骤 1: Example 95c

将原始化合物 82a 即 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (627 mg, 3.00 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 加入到单口瓶中, 然后将化合物 95b 即 (S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (600 mg, 3.0 mol) 和碳酸铯 (1.95 g, 6.0 mmol) 加入到单口瓶中, 90°C 条件下反应 16 小时。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取 (100 mL*3), 合并有机相, 并分别用水和饱和食盐水洗涤后, 干燥浓缩, 过柱纯化 (乙酸乙酯/甲醇=20/1) 得到淡黄色固体化合物 95c 即 (S)-2-甲基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (750 mg, 产率 57%)。LCMS $[M+1]^+ = 374.1$ 。

步骤 2: Example 95d

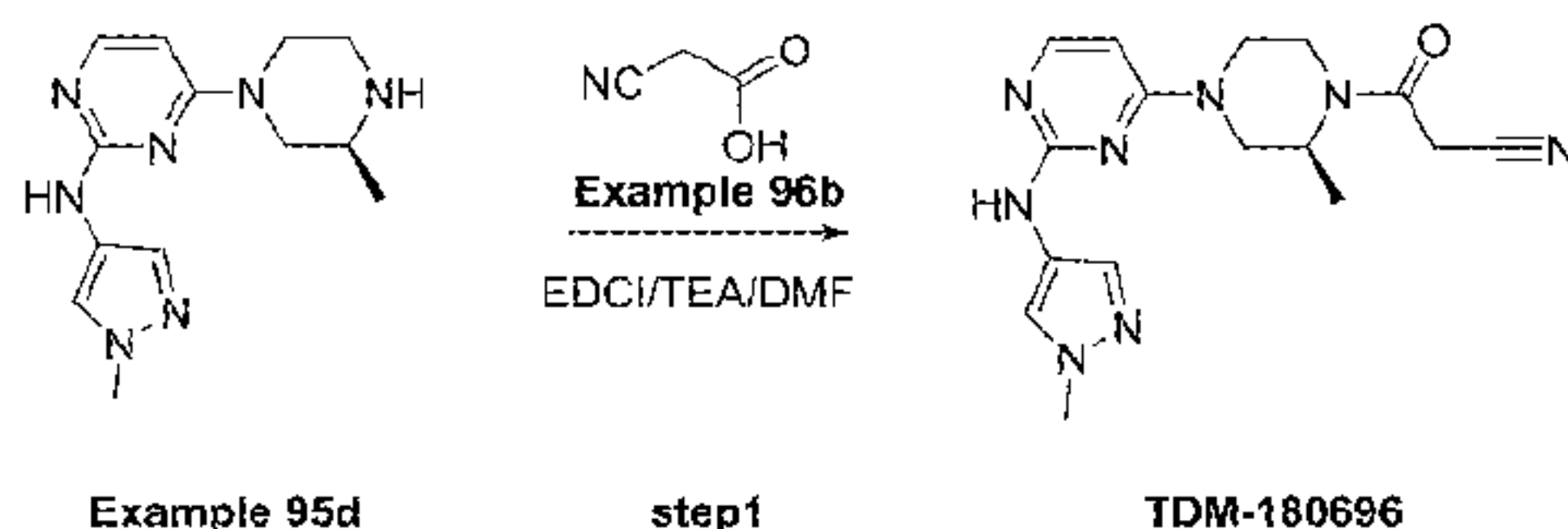
将所述化合物 95c (750 mg, 2.01 mmol), 盐酸二氧六环溶液 (30 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 加入到单口瓶中, 20°C 条件下反应 2 小时, 将反应液浓缩后得到化合物 95d 即 (S)-4-(3-甲基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (770 mg, 粗品)。LCMS $[M+1]^+ = 274.1$ 。

步骤 3: Example 95 (TDM-180690)

将所述化合物 95d (100 mg, 0.366 mmol), 三乙胺 (148 mg, 1.46 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 加入到单口瓶中, 搅拌 5min 后, 将化合物 95e 即 2,2-二氟环丙烷羧酸 (67 mg, 0.549 mmol) 和 HATU (208 mg, 0.549 mmol) 加入到单口瓶中, 室温下搅拌 16h。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相, 然后分别用水 (50 mL*3) 和饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 分离有机相, 并将有机相干燥后浓缩, 过柱纯化 (乙酸乙酯/甲醇=20/1) 得到白色固体化合物 95 即 (2,2-二氟环丙基)((S)-2-甲基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮 (51 mg, 产率 37%)。LCMS $[M+1]^+ = 378.1$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, $J = 31.2$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.78 - 4.39 (m, 2H), 4.40 - 4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 - 3.42 (m, 2H), 3.17 - 2.83 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 1H), 1.34 - 1.02 (m, 3H)。

实施例 9、合成化合物 TDM-180696 的反应方程式如下:



步骤 1: Example 96 (TDM-180696)

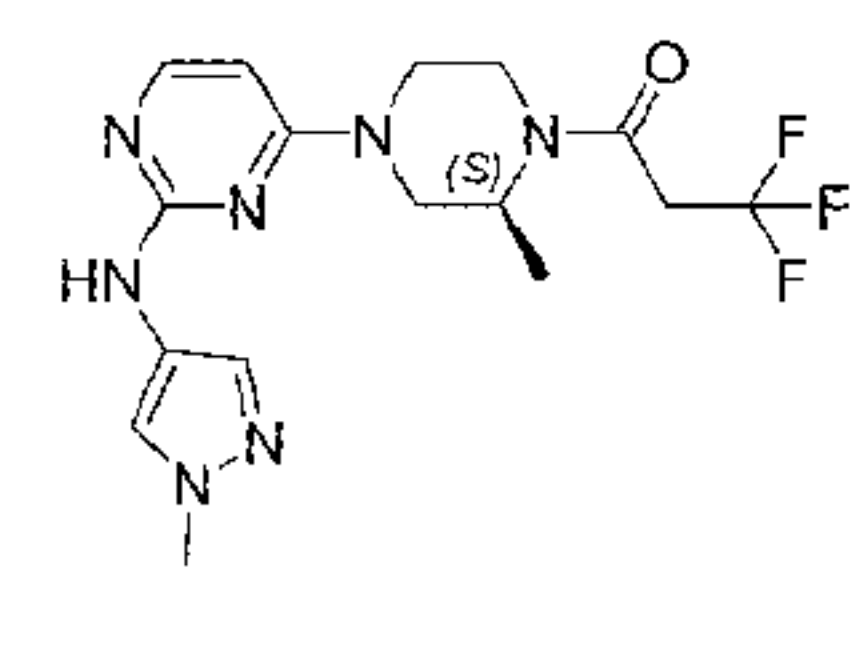
将所述化合物 95d (100 mg, 0.366 mmol), 三乙胺 (148 mg, 1.46 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 加入到单口瓶中, 搅拌 5min 后, 将化合物 96b 即 氰乙酸 (47 mg, 0.549 mmol) 和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (105 mg, 0.549 mmol) 加入到单口瓶中, 室温下搅拌 16h。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相, 然后分别用水 (50 mL*3) 和饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 分离有机相, 并将有机相干燥后浓缩, 过柱纯化 (乙酸乙酯/甲醇=20/1) 得到白色固体化合物 96 即 (S)-3-(2-甲基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙腈 (24 mg, 产率 19%)。LCMS $[M+1]^+ = 341.1$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, $J = 30.6$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.81 - 4.66 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 1H), 3.97 - 3.70 (m, 4H), 3.69 - 3.40 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.28 - 3.01 (m, 1H), 1.23 (dd, $J = 38.4, 7.1$ Hz, 3H)。

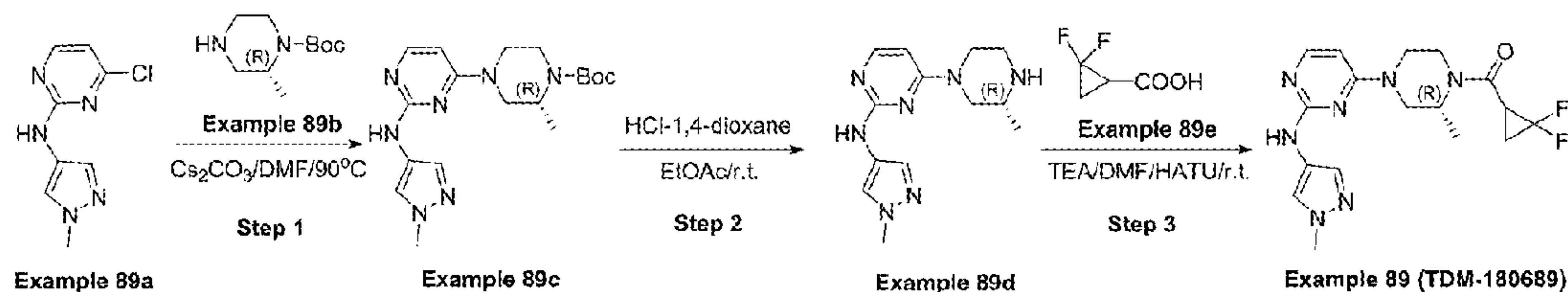
类似结构的同系列化合物如下:

TDM-180729 类白色固体化合物 129, 即 (S)-3,3,3-三氟-1-(2-甲基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-

基) 氨基) 嘧啶-4-基) 哌嗪-1-基) 丙-1-酮 (10 mg, 产率 8%)

TDM No.	Structure	LCMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
结构式	注册号		核磁氢谱
	TDM-180729	384.2	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.19 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.45 - 4.18 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - 3.47 (m, 3H), 3.29 - 2.98 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (m, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 2H).

实施例 9、合成化合物 TDM-180689 的反应方程式如下:



步骤 1: Example 89c

在室温下向化合物 89a (500 mg, 2.39 mmol) 即 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺和化合物 89b (480 mg, 2.39 mmol) 即 (R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯的混合物中加入碳酸铯 (1.557 g, 4.78 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (25 ml)。然后将混合物加热至 90°C 并在 90°C 下搅拌 16 小时。用乙酸乙酯 (100 ml × 3) 萃取混合物。用饱和盐水 (60 ml × 6) 洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩溶剂。将其通过硅胶柱 (乙酸乙酯: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得到白色固体化合物 89c 即 (R)-2-甲基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (408.4 mg, 产率 45.8%)。LCMS [M + 1]⁺ = 374。

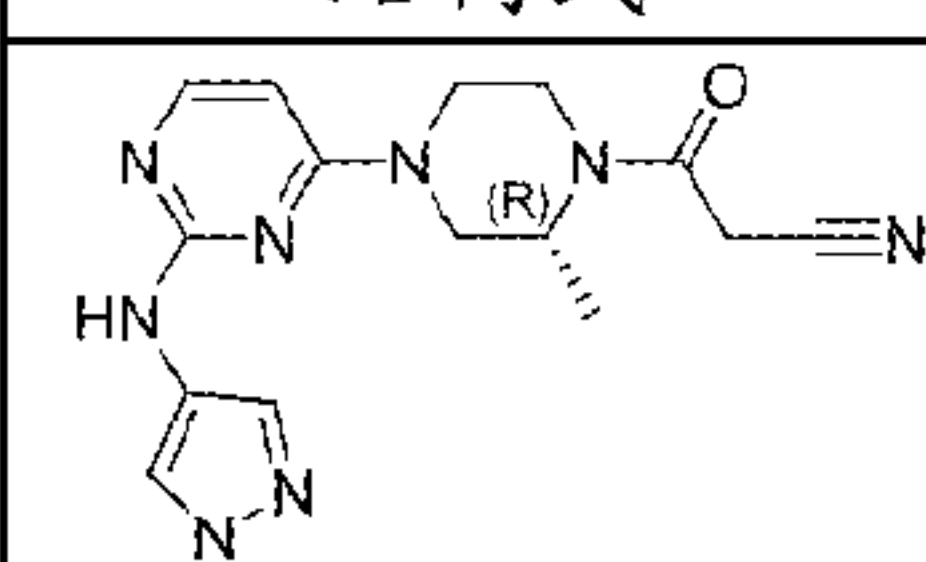
步骤 2: Example 89d

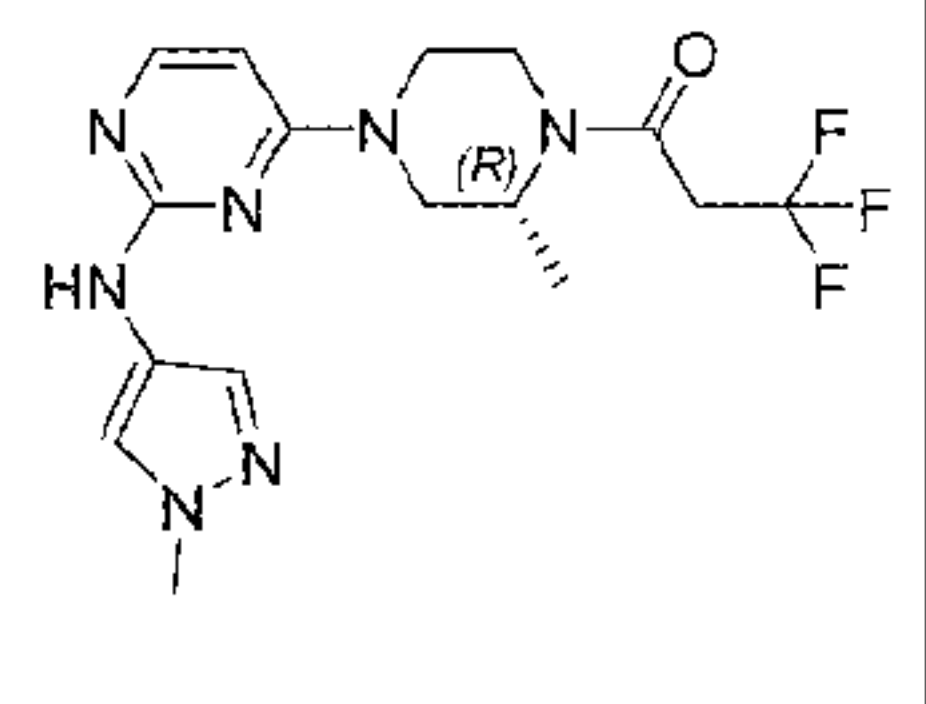
在室温下将化合物 89c (408.4 mg, 1.09 mmol) 和盐酸/1,4-二氧六环 (6 ml) 加入乙酸乙酯 (12 ml) 中, 然后将混合物在室温下搅拌 3 小时。减压浓缩混合物, 得到白色固体化合物 89d 即 (R)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-甲基哌嗪-1-基) 嘧啶-2-胺 (435.6 mg)。LCMS [M + 1]⁺ = 274。

步骤 5: Example 89f (TDM-180689)

在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 ml) 中加入化合物 89d (100 mg, 0.366 mmol) 和三乙胺 (0.5 ml), 将混合物搅拌 5 分钟, 然后向混合物中加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (208.62 mg, 0.549 mmol) 和化合物 89e (67 mg, 0.549 mmol) 即 2,2-二氟环丙烷-1-羧酸, 并在室温下搅拌 16 小时。用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取混合物, 饱和盐水 (60 mL × 6) 洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩溶剂。将其先通过硅胶柱 (乙酸乙酯: 甲醇 = 20: 1) 然后制备纯化, 得到白色固体化合物 89 即 (2,2-二氟环丙基)((R)-2-甲基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 哌嗪-1-基) 甲酮 (17mg, 产率 12.3%)。LCMS [M + 1]⁺ = 378。

¹H NMR (400 MHz, GDC13) δ 11.88 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.09 - 4.24 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.76 - 3.06 (m, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.31 - 2.02 (m, 1H), 1.72 (dd, J = 28.0, 21.2 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 23.6, 19.1 Hz, 4H).

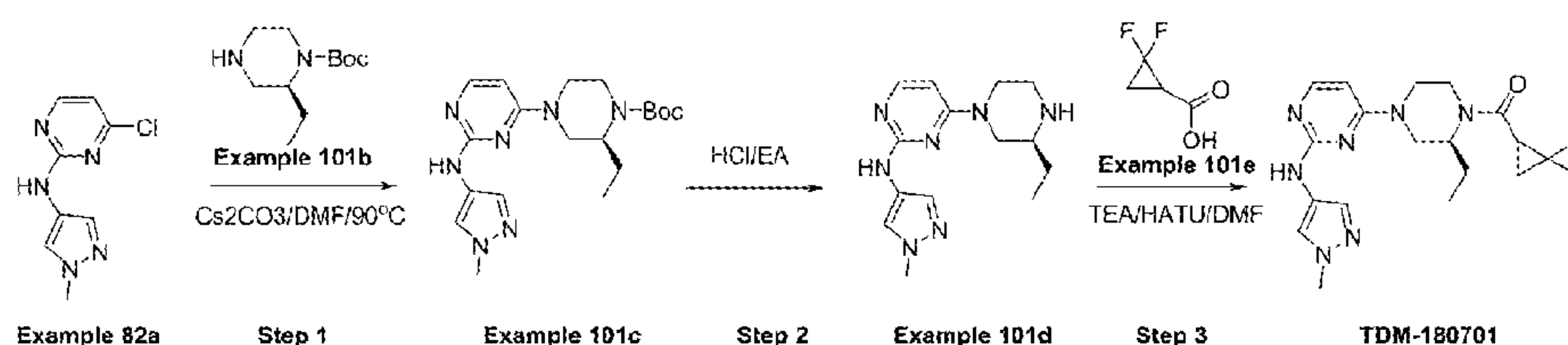
Structure	TDM No.	LCMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
结构式	注册号		核磁氢谱
	TDM-180703	378.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.17 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.47 - 4.05 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (ddd, J = 24.9, 14.0,

			5.1 Hz, 1H), 3.25 - 2.99 (m, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 3H).
	TDM-180732	384.0	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (d, <i>J</i> = 32.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 - 3.35 (m, 4H), 3.06 (d, <i>J</i> = 19.1 Hz, 2H), 1.13 (dd, <i>J</i> = 39.0, 7.6 Hz, 3H).

TDM-180703白色固体化合物103即(R)-3-(2-甲基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙腈(42.6 mg, 产率: 34.2%)

TDM-180732白色固体化合物132即(R)-3,3,3-三氟-1-(2-甲基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(7 mg, 产率: 10%)

实施例 10、合成化合物 TDM-180701 的反应方程式如下:



步骤 1: Example 101c

将原始化合物 82a 即 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(627 mg, 3.00 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)加入到单口瓶中,然后将化合物 701b 即(S)-2-乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(632 mg, 3.0 mol)和碳酸铯(1.95 g, 6.0 mmol)加入到单口瓶中,90°C条件下反应 16 小时。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取(100 mL*3),合并有机相,并分别用水和饱和食盐水洗涤后,干燥浓缩,过柱纯化(乙酸乙酯/甲醇=20/1)得到淡黄色固体化合物 701c 即(S)-2-乙基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(670 mg, 产率 58%)。LCMS [M+1]⁺ = 388.1。

步骤 2: Example 101d

将所述化合物 101c (670 mg, 1.73 mmol), 盐酸二氧六环溶液(15 mL)和乙酸乙酯(30 mL)加入到单口瓶中,20°C条件下反应 2 小时,将反应液浓缩后得到化合物 101d 即(S)-4-(3-乙基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(760 mg, 粗品)。LCMS [M+1]⁺ = 288.1。

步骤 3: Example 101 (TDM-180701)

将所述化合物 101d (100 mg, 0.348 mmol), 三乙胺(142 mg, 1.39 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)加入到单口瓶中,搅拌 5 min 后,将化合物 101e 即 2,2-二氟环丙烷羧酸(64 mg, 0.522 mmol)和 HATU(198 mg, 0.522 mmol)加入到单口瓶中,室温下搅拌 16 h。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取(50 mL*3),合并有机相,然后分别用水(50 mL*3)和饱和食盐水(50 mL*3)洗涤,分离有机相,并将有机相干燥后浓缩,过柱纯化(乙酸乙酯/甲醇=20/1)得到白色固体化合物 101 即(2,2-二氟环丙基)((S)-2-乙基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮(35 mg, 产率 26%)。LCMS [M+1]⁺ = 392.2。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, *J* = 30.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.30 (m, 2H), 4.31 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 - 3.36 (m, 2H), 3.22 - 2.86 (m, 2H), 2.20 - 1.93 (m, 1H), 1.81 (dd, *J* = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 30.0 Hz, 2H), 1.00 - 0.73 (m, 3H)。

类似结构的同系列化合物如下:

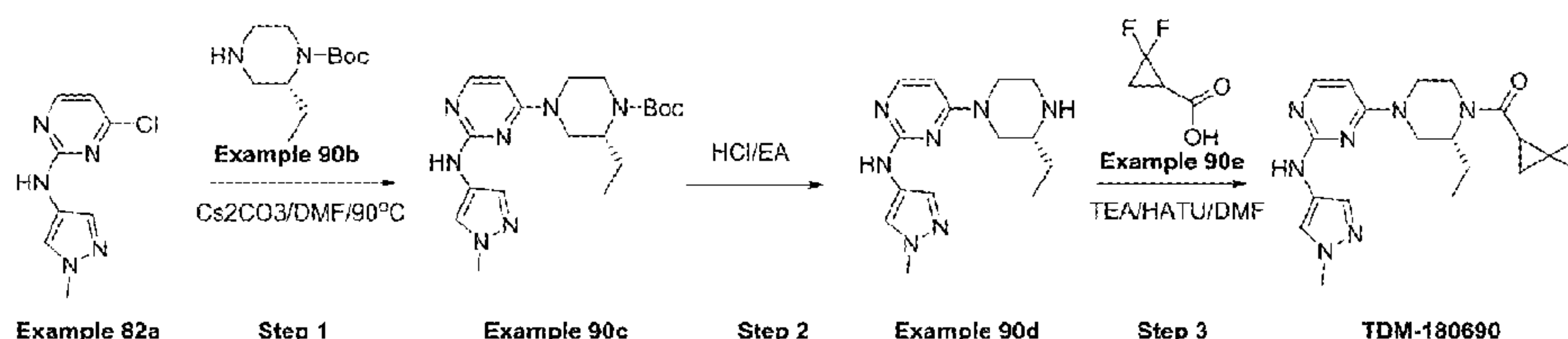
Structure	TDM No.	LCMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
结构式	注册号		核磁氢谱

	TDM-180702	355.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.17 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.23 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 2H), 0.91 (dt, J = 14.7, 7.4 Hz, 4H)
	TDM-180730	398.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.47 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.62 (td, J = 16.0, 5.8 Hz, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 3.10 (d, J = 41.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 2H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

TDM-180702白色固体化合物102即(S)-3-(2-乙基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙腈(21mg, 产率: 17%)。

TDM-180730白色固体化合物130, 即(S)-1-(2-乙基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(5 mg, 产率 7%)

实施例11、合成化合物TDM-180690的反应方程式如下:



步骤 1: Example 90c

将原始化合物 82a 即 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(627 mg, 3.00 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL) 加入到单口瓶中, 然后将化合物 90b 即 (R)-2-乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(632 mg, 3.0 mmol) 和碳酸铯(1.95 g, 6.0 mmol) 加入到单口瓶中, 90°C 条件下反应 16 小时。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取(100 mL*3), 合并有机相, 并分别用水和饱和食盐水洗涤后, 干燥浓缩, 过柱纯化(乙酸乙酯/甲醇=20/1) 得到淡黄色固体化合物 90c 即 (R)-2-乙基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(740 mg, 产率 55%)。LCMS [M+1]⁺ = 388.1。

步骤2: Example 90d

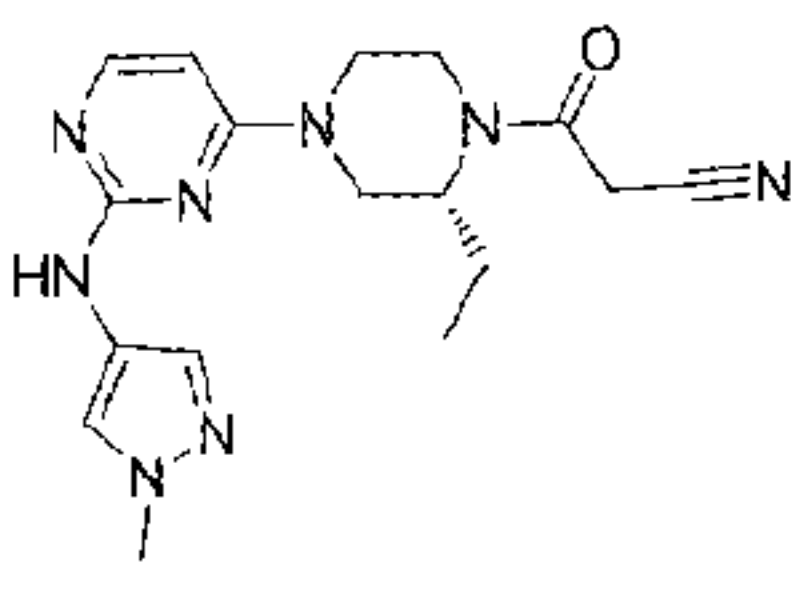
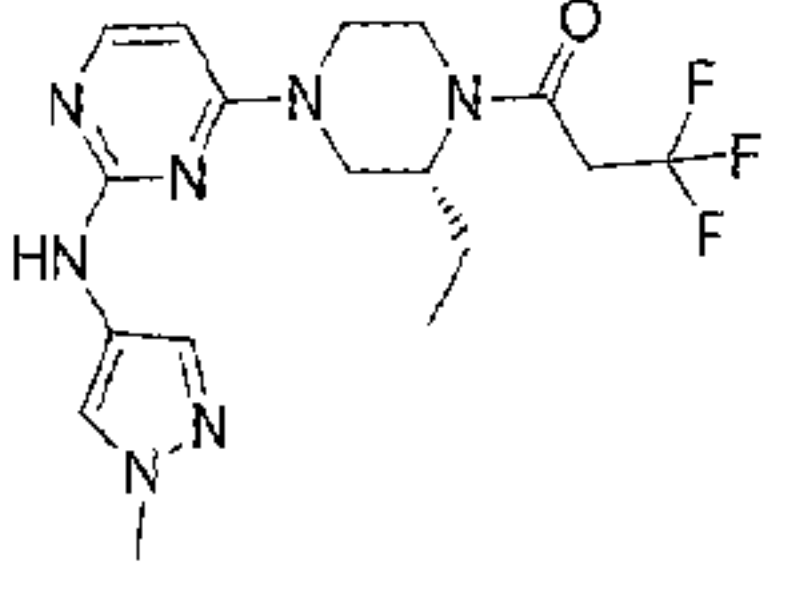
将所述化合物90c(740 mg, 1.91 mmol), 盐酸二氧六环溶液(20 mL) 和乙酸乙酯(40 mL) 加入到单口瓶中, 20°C 条件下反应2小时, 将反应液浓缩后得到化合物90d即(R)-4-(3-乙基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(810 mg, 粗品)。LCMS [M+1]⁺ = 288.1。

步骤3: Example 90 (TDM-180690)

将所述化合物90d(100 mg, 0.348 mmol), 三乙胺(142 mg, 1.39 mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 加入到单口瓶中, 搅拌5min后, 将化合物90e即2,2-二氟环丙烷羧酸(64 mg, 0.522 mmol) 和HATU(198mg, 0.522 mmol) 加入到单口瓶中, 室温下搅拌16h。反应液水洗后加入乙酸乙酯萃取(50 mL*3), 合并有机相, 然后分别用水(50 mL*3) 和饱和食盐水(50 mL*3) 洗涤, 分离有机相, 并将有机相干燥后浓缩, 过柱纯化(乙酸乙酯/甲醇=20/1) 得到白色固体化合物90即(2,2-二氟环丙基)((R)-2-乙基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮(26 mg, 产率8%)。LCMS [M+1]⁺ = 392.1。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, J = 33.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 - 3.96 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.20 - 2.86 (m, 2H), 2.15 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.61 (d, J = 30.5 Hz, 2H), 0.89 (dd, J = 22.5, 14.8 Hz, 3H)。

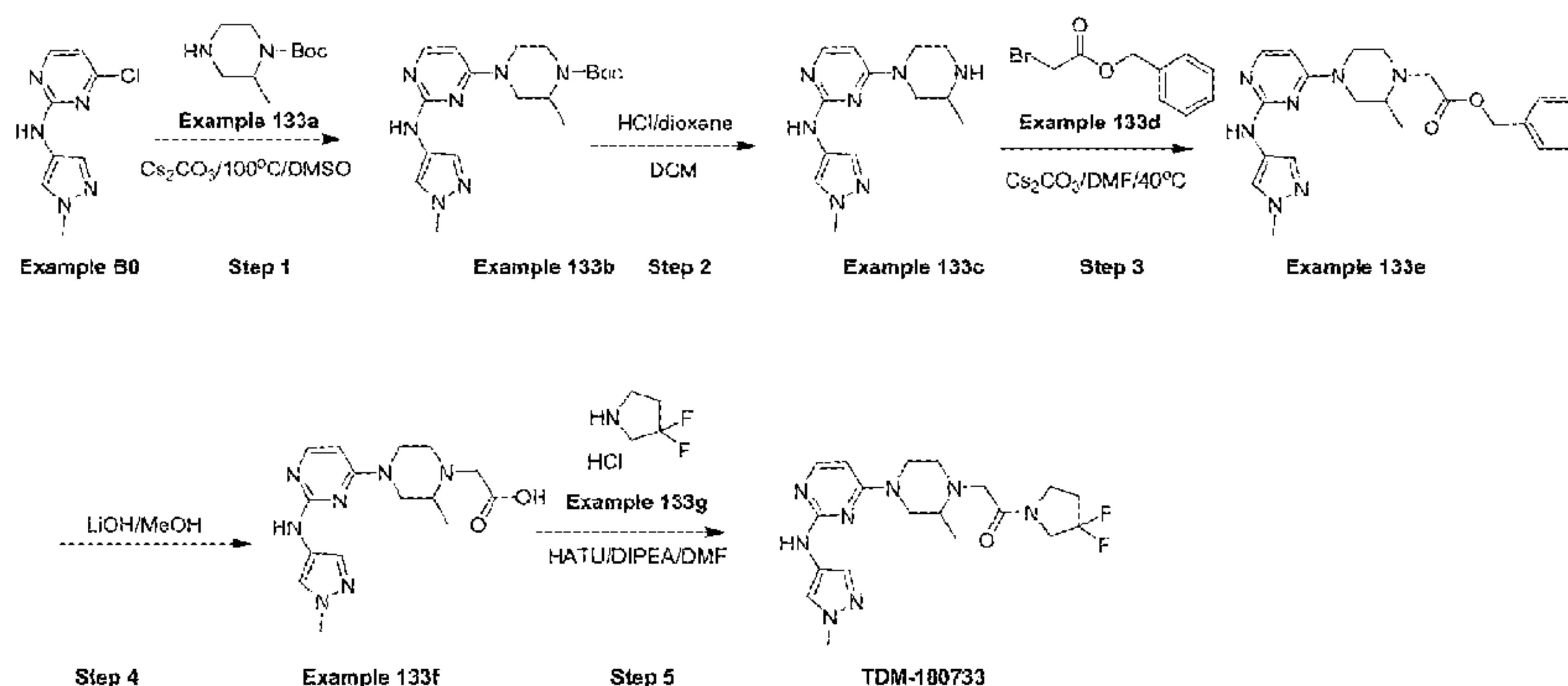
类似结构的同系列化合物如下:

Structure	TDM No.	LCMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
结构式	注册号		核磁氢谱
	TDM-180691	355.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (d, J = 28.6 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.42 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 35.5, 16.3 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.88 - 3.72 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.17 - 2.75 (m, 1H), 1.64 (s, 2H), 0.90 (s, 3H)
	TDM-180692	398.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.18 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50 - 4.28 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.62 (ddt, J = 28.6, 13.9, 7.1 Hz, 2H), 0.90 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 4H)

TDM-180691白色固体化合物91即(R)-3-(2-乙基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙腈(15mg, 产率:6%)。

TDM-180692白色固体化合物92即(R)-1-(2-乙基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(15mg, 产率:11%)。

实施例12、合成化合物TDM-180733的反应方程式如下:



步骤1: Example 133b

2-甲基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将原始化合物B0(250 mg, 1.2 mmol), 化合物133a(368 mg, 1.84 mmol), Cs₂CO₃(782 mg, 2.4 mmol)在DMSO(15 mL)中的混合物在100°C下搅拌16小时。将反应混合物倒入水(20 mL)中。然后将混合物用EtOAc(40 mL×3)萃取。合并有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并减压浓缩。柱层析(石油醚/乙酸乙酯=0/100, 5%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化,得到白色固体化合物133b(300 mg, 产率67%)。LCMS [M+1]⁺ = 374.2。

步骤2: Example 133c

N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-胺

向化合物133b(300 mg, 0.89 mmol)的DCM(6 mL)溶液中加入HCl/1,4-氧六环(3 mL, 4 M)。反应物30°C下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物并抽干,直接用于下一步骤。得到白色固体化合物133c(280 mg粗品,应为HCl盐)。LCMS [M+1]⁺ = 274.2。

步骤3: Example 133e

2-(2-甲基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸苄酯

化合物133c(130 mg, 0.48 mmol), 化合物133d(220 mg, 0.96 mmol), Cs₂CO₃(390 mg, 1.2 mmol)和DMF(10 mL)的混合物40°C下搅拌2小时。将混合物倒入H₂O(40 mL)中,EtOAc(30 mL×3)萃取。

合并有机层用盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。柱层析（石油醚/ 乙酸乙酯 = 0/100, 5% 甲醇的乙酸乙酯溶液）纯化，得到无色油状物 133e (130 mg, 产率 64%)。LCMS [M+1]⁺ = 422.1.

步骤 4: Example 133f

2- (2-甲基-4- (2 - ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 哌嗪-1-基) 乙酸

向化合物 133e (130 mg, 0.31 mmol) 的 MeOH (6 mL) 溶液中加入 LiOH (6 mL, 1 M) 水溶液。所得混合物在 30°C 下搅拌 4 小时。浓缩反应混合物，用 HCl (2N) 中和至 pH 至约 5。尝试用 DCM, 乙酸乙酯, 10% MeOH 的 DCM 溶液萃取产物，但失败了。将水相冻干，得到粗白色固体。将 DMF (10 mL) 加入到固体中，过滤，将滤液直接用于下一个缩合步骤而无需进一步纯化。[假设获得 100 mg 产物]。LCMS [M+1]⁺ = 332.1.

步骤 5: Example 133 (TDM-180733)

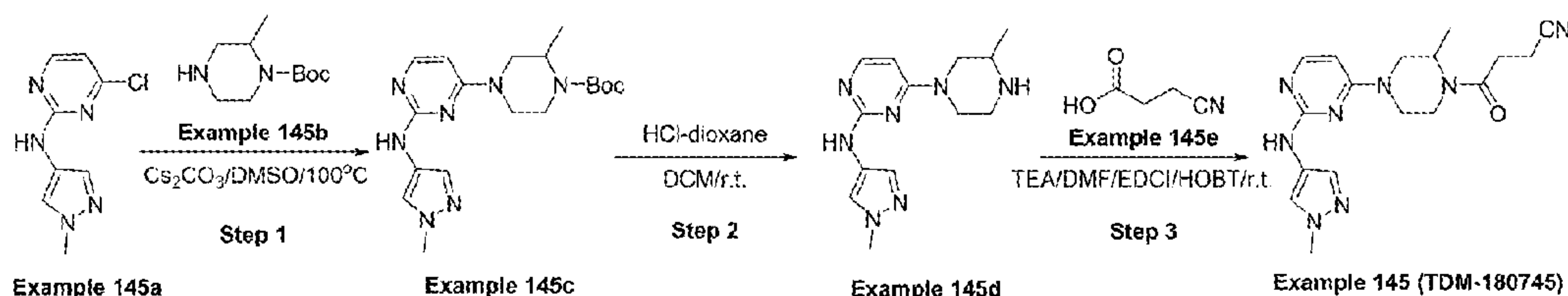
1- (3,3-二氟吡咯烷-1-基) -2- (2-甲基-4- (2 - ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 哌嗪哌嗪-1-基) 乙-1-酮

向化合物 133f (100 mg, 0.3 mmol) 的 DIPEA (200 mg, 1.5 mmol) 和 DMF (10 mL) 中加入 HATU (171 mg, 0.45 mmol) 和化合物 133g (129 mg, 0.9 mmol)。所得混合物在室温下搅拌 16 小时。混合物倒入 H₂O 中，用 EtOAc (30 mL × 3) 萃取，将合并的有机层用 H₂O 和盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩，初步柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化，然后碱性制备纯化，再次柱层析 (EtOAc/MeOH = 20: 1) 纯化。得到白色固体化合物 133 (29.8 mg; 产率 24%)。

LCMS [M+1]⁺ = 421.1.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71-4.18 (m, 9H), 3.48-3.62 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 1H), 2.87-3.15 (m, 3H), 2.63-2.76 (m, 1H), 2.37-2.60 (m, 4H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

实施例 13、合成化合物 TDM-180745 的反应方程式如下：



步骤 1: Example 145c

在室温下，向化合物 145a (600mg, 2.86mmol) 即 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺的二甲基亚砜 (30mL) 溶液中加入化合物 145b (573mg, 2.86mmol) 即 2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和碳酸铯 (1.86g, 5.72mmol)。然后将混合物加热至 100°C 并搅拌 16 小时。向混合物中加入水并用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取。将有机层用饱和盐水 (30mL × 6) 洗涤，并用无水硫酸钠干燥，将滤液减压浓缩。将其通过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=0: 100) 纯化，得到淡黄色固体化合物 145c (571mg, 产率 53.5%)，即 2-甲基-4- (2 - ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯。LCMS [M+1]⁺ = 374.

步骤 2: Example 145d

向化合物 145c (571mg, 1.53mmol) 的二氯甲烷 (16mL) 溶液中加入 HCl-1,4-二氧六环 (8mL)，将混合物在室温下搅拌 2 小时。反应结束后减压浓缩混合物，得到白色固体化合物 145d (665mg)，即 N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) -4- (3-甲基哌嗪-1-基) 嘧啶-2-胺。LCMS [M+1]⁺ = 274.

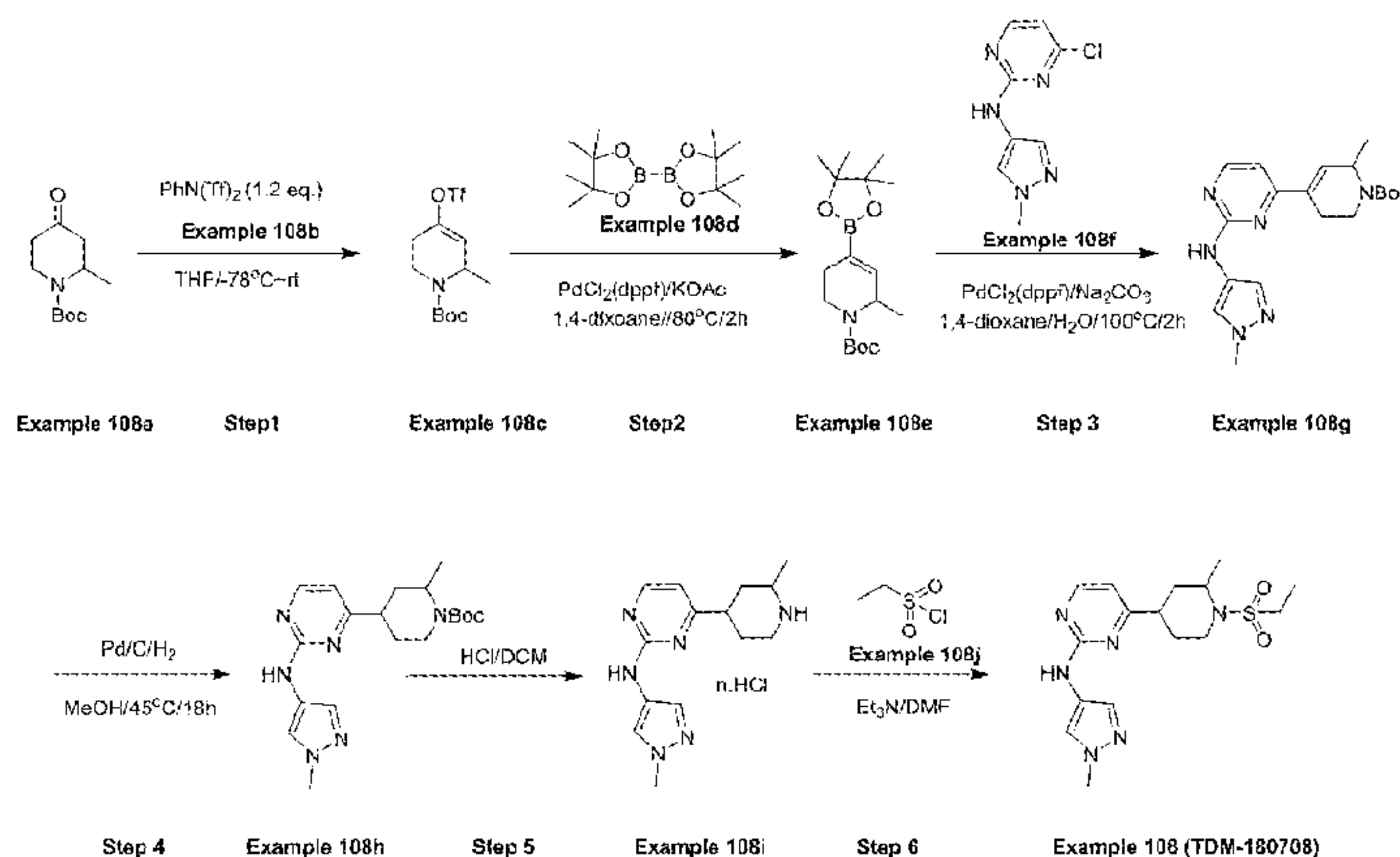
步骤 3: Example 145 (TDM-180745)

在室温下，向化合物 145d (120mg, 0.44mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中加入三乙胺 (177.8mg, 1.76mmol)。将混合物搅拌 5 分钟，然后向混合物中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (126.5mg, 0.66mmol)，1-羟基苯并三唑 (89mg, 0.66mmol) 和化合物 145e (65.4mg, 0.66mmol) 即 3-氰基丙酸，并在室温下搅拌 16 小时。反应结束后减压浓缩混合物以除去 N,N-二甲基甲酰胺，通过 HPLC 制备纯化残余物，得到白色固体化合物 145, TDM-180745, (20.9mg, 产率 13.4%)，即 4- (2-甲基-4- (2 - ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 哌嗪-1-基) -4-氧代丁腈。LCMS [M+1]⁺ = 355.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (s,

1H), 6.16 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 38.6, 25.4 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.25 - 3.02 (m, 2H), 3.03 - 2.86 (m, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 4H), 1.10 (dd, J = 40.3, 6.1 Hz, 3H).

实施例14、合成化合物TDM-180708的反应方程式如下:



步骤1: Example 108c

在三口瓶中, 加入化合物 108a 即 2-甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.13 g, 10.0 mmol), 体系油泵抽气置换氦气三次, 注射无水四氢呋喃 (40 mL) 后将体系冷却至 -78°C 。缓慢注入 LiHMDS (12 mL, 1 M)。然后该温度下搅拌 30 min。随后缓慢注入化合物 108b 即 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (4.28 g, 12.0 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液。加料完毕, 体系升至室温并搅拌 2.5 h。反应完成后, 饱和 NH_4Cl (~30 mL) 淬灭。乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤后干燥浓缩, 过柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=0-10%; KMnO_4 显色) 得到无色油状液体化合物 108c 即 2-甲基-4-((三氟甲基磺酰基)氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (3.3 g, 产率 >100%)。LCMS $[\text{M}-55]^+ = 290$ 。

步骤2: Example 108e

在一三口瓶中加入化合物 108c (2.2 g <6.4 mmol), 化合物 108d 即 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼烷) (1.94 g, 7.7 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (234 mg, 0.32 mmol) 和醋酸钾 (1.25 g, 12.8 mmol), 随后加入 1,4-二氧六环 (35 mL)。体系水泵抽气置换氦气三次。反应在 80°C 下搅拌 2 小时。反应液直接用于下一步, 无需进一步后处理和纯化。

LCMS $[\text{M}-55]^+ = 268.1$ 。

步骤3: Example 108g

在装有化合物 108e (1.84 g, 5.7 mmol) 的三口瓶中, 加入化合物 108f 即 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 嘧啶-2-胺 (1 g, 4.8 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (263 mg, 0.36 mmol), 碳酸钠 (1.0 g, 9.6 mmol), 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (8 mL)。体系水泵抽气置换氦气三次。反应在 100°C 下搅拌 2.5 小时。将反应溶液减压浓缩, 过柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 得到浅黄色固体化合物 108g 即 2-甲基-4-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (650 mg, 产率 36%)。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371.1$

步骤4: Example 108h

反应瓶中加入化合物 108g (650 mg, 1.76 mmol), 甲醇 (20 mL), Pd/C (150 mg, 10%wt.)。体系水泵条件下抽气置换氦气三次。反应液在 45°C 条件下搅拌 48 小时。反应结束后, 通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩后得到深黄色油状化合物 108h 即 2-甲基-4-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (600 mg, 产率 92%)。

LCMS $[\text{M}+1]^+ = 373.2$

步骤5: Example 108i (V836-122)

化合物 108h (600 mg, 1.6 mmol) 和盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (4 mL, 4 M) 在二氯甲烷 (10 mL) 中室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 减压浓缩后得到浅绿色固体化合物 108i 即 N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(2-甲基哌啶-4-基)嘧啶-2-胺 (0.62 g 粗品)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 273.1$

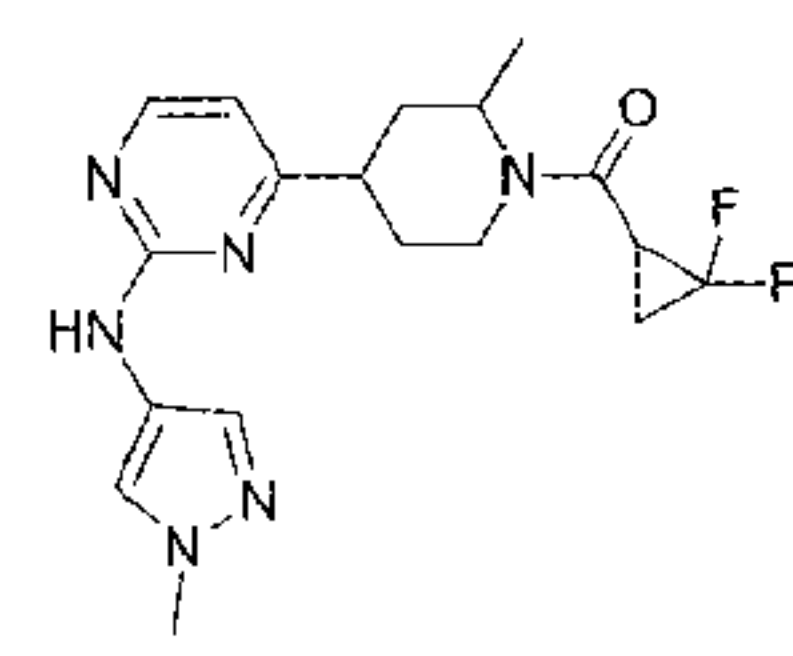
步骤6: Example 108 (TDM-180708) (V836-105)

化合物 108i (80 mg, 0.29 mmol) 和三乙胺 (438 mg, 4.35 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中的混合物, 室温下搅拌 5 分钟。冰浴冷却条件下加入乙基磺酰氯 (222 mg, 1.76 mmol)。反应液在室温下搅拌 8 小时。反应完成后, 将其倒入水 (10 毫升) 中, 乙酸乙酯 (20 mL * 4) 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩后粗产物用柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/ 乙酸乙酯 = 0-100%), 得到白色固体化合物 108 即 4-(1-(乙基磺酰基)-2-甲基哌啶-4-基)-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺 (25.5 mg, 产率 26%)。

LCMS $[M+1]^+ = 365.1$

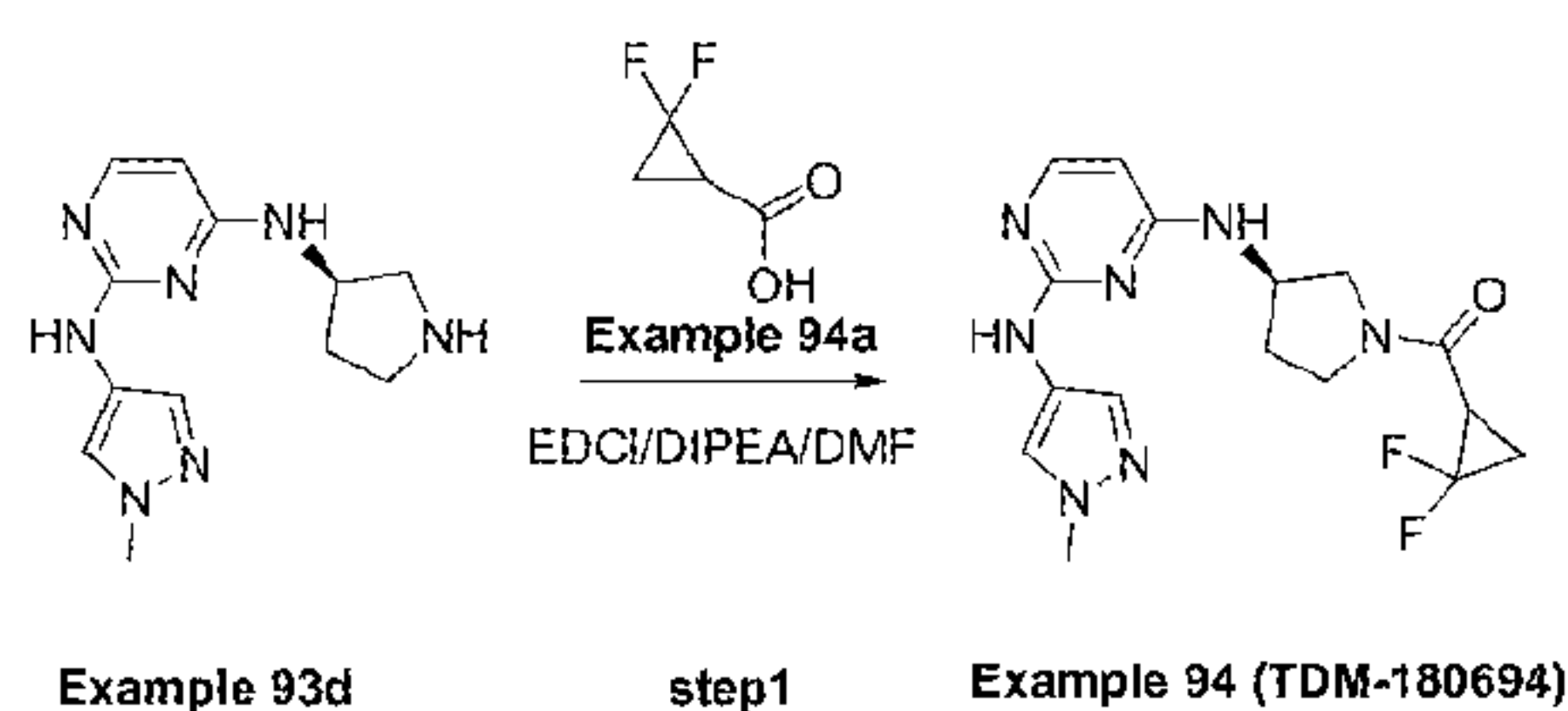
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 4H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 1.82-2.10 (m, 4H), 1.35-1.47 (m, 6H).

类似结构的同系列化合物如下:

Structure	TDM No.	LCMS $[M+1]^+$	$^1\text{H-NMR}$
结构式	注册号		核磁共振谱
	TDM-180709	377.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.20-4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.22-3.63 (m, 1H), 2.78-3.09 (m, 1H), 2.49-2.70 (m, 1H), 1.87-2.30 (m, 5H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 3H).

TDM-180709 白色固体化合物 109 即 (2,2-二氟环丙基) (2-甲基-4-(2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基) 哌啶-1-基) 甲酮 (48.3 mg, yield 25%)

实施例 15、合成化合物 TDM-180694 的反应方程式如下:



步骤 1: Example 94 (TDM-180694)

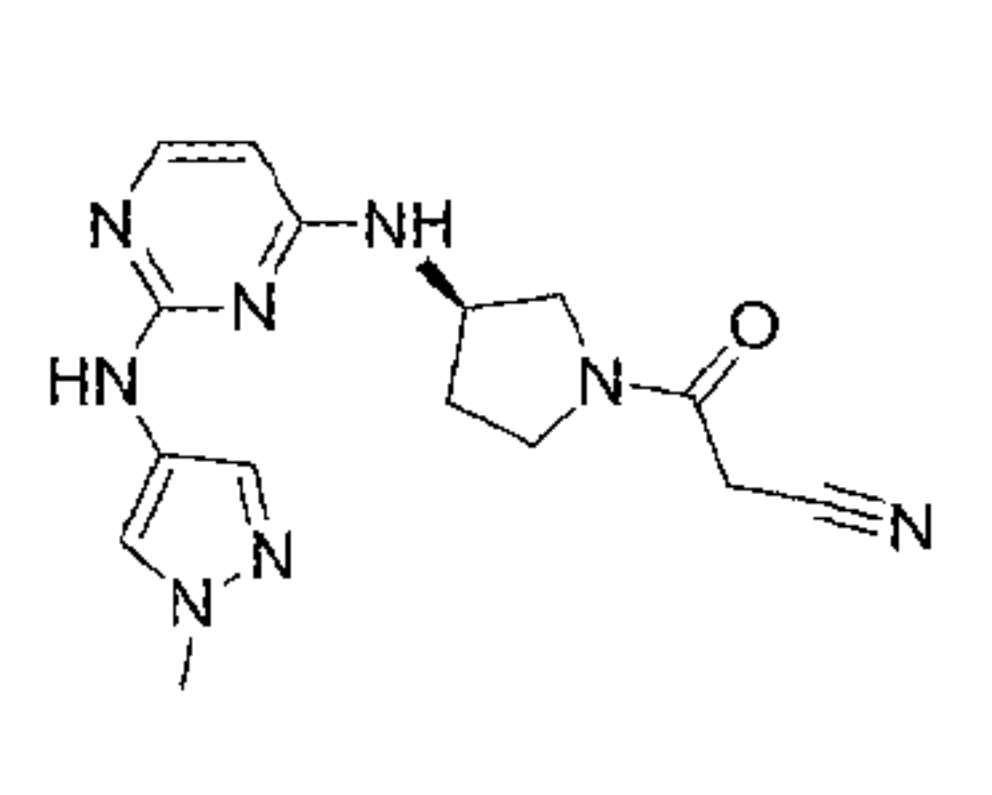
将所述化合物 93d (150mg, 0.508mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (262mg, 2.032mmol) 在 DMF (3mL) 溶液搅拌 5 分钟。向该反应液中加入化合物 94a (71mg, 0.583mmol) 和 EDCI 即 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (146mg, 0.762mmol)。将所得反应液在室温下搅拌 3 小时。然后将反应液倒入到 10mL 水中, 并用乙酸乙酯 (20mL * 3) 萃取。合并有机层并用水 (20mL) 洗涤。分离得到有机层, 用 Mg_2SO_4 干燥, 减压浓缩。通过 Prep-HPLC 提纯, 得到黄色固体化合物 94 即 (2,2-二氟环丙基) ((*R*)-3-(2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基) 氨基) 吡咯烷-1-基) 甲酮 (8.9mg, 收率 4.8%)。LCMS $[M+1]^+ = 364.2$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 9.5, 4.2$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 6.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 32.9$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.91 - 2.69 (m, 1H), 2.55 - 2.23 (m, 4H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.87 - 1.62 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H).

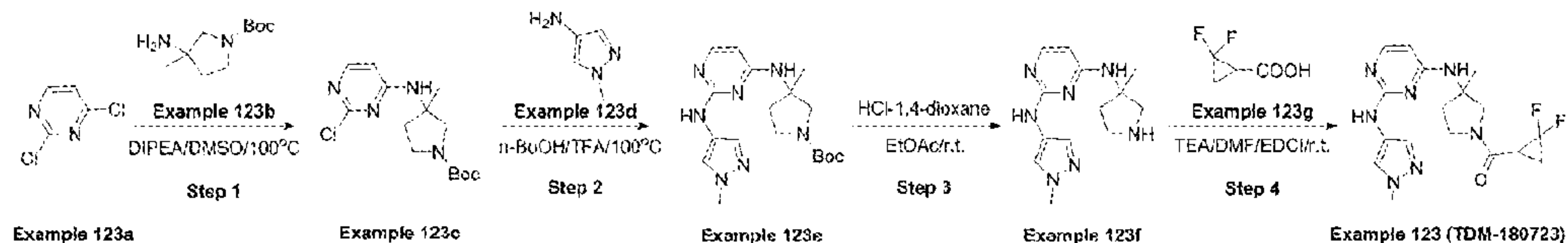
类似结构的同系列化合物如下:

TDM-180697 淡黄色固体化合物 97 即 (*R*)-3-(3-(2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基) 氨基) 吡咯烷-1-基) -3-氧代丙腈 (7.1 mg, 产率: 4.3%)

Structure	TDM No.	LCMS $[M+1]^+$	$^1\text{H-NMR}$
结构式	注册号		核磁共振谱

	TDM-180697	327.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, J = 24.6 Hz, 2H), 6.18 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.65 (ddd, J = 17.1, 12.5, 7.6 Hz, 2H), 3.54 (ddd, J = 19.9, 19.4, 14.6 Hz, 1H), 2.53 - 1.96 (m, 4H), 1.31 - 1.12 (m, 4H).
---	------------	-------	--

实施例 16、合成化合物 TDM-180723 的反应方程式如下：



步骤 1: Example 123c

在室温下，向化合物 123b (300mg, 1.8mmol) 即 3-氨基-3-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和实施例 123a (266mg, 1.8mmol) 即 2,4-二氯嘧啶的二甲基亚砜 (20mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (700mg, 6.86mmol)，然后将混合物加热至 100°C 并在 100°C 下搅拌 2 小时。反应结束后将混合物用水稀释并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。用水 (3×100mL) 和盐水 (3×100mL) 洗涤有机层，将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化残余物，得到黄色油状物化合物 123c，即 3-((2-氯嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (300mg, 产率 55%)。LCMS [M+1]⁺ = 313.

步骤 2: Example 123e

在室温下，向化合物 123c (250mg, 0.8mmol) 和化合物 123d (85mg, 0.88mmol) 即 1-甲基-1H-吡唑-4-胺的正丁醇 (10mL) 溶液中加入三氟乙酸 (182mg, 1.6mmol)。然后将混合物加热至 100°C 并在 100°C 下搅拌 2 小时。真空除去溶剂，通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0 至 0/100 和乙酸乙酯/甲醇 = 20/1) 纯化残余物，得到棕色固体化合物 123e，即 3-甲基-3-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (330mg, 产率 92%)。LCMS [M+1]⁺ = 374.2.

步骤 3: Example 123f

在室温下，向化合物 123e (330mg, 1.86mmol) 的乙酸乙酯 (20mL) 混合物中加入盐酸二氧六环溶液 (10mL)。然后将混合物在室温下搅拌 2 小时，减压浓缩混合物，得到黄色固体化合物 123f，即 N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N4-(3-甲基吡咯烷-3-基)嘧啶-2,4-二胺 (300mg, 粗品)。LCMS [M+1]⁺ = 274.2.

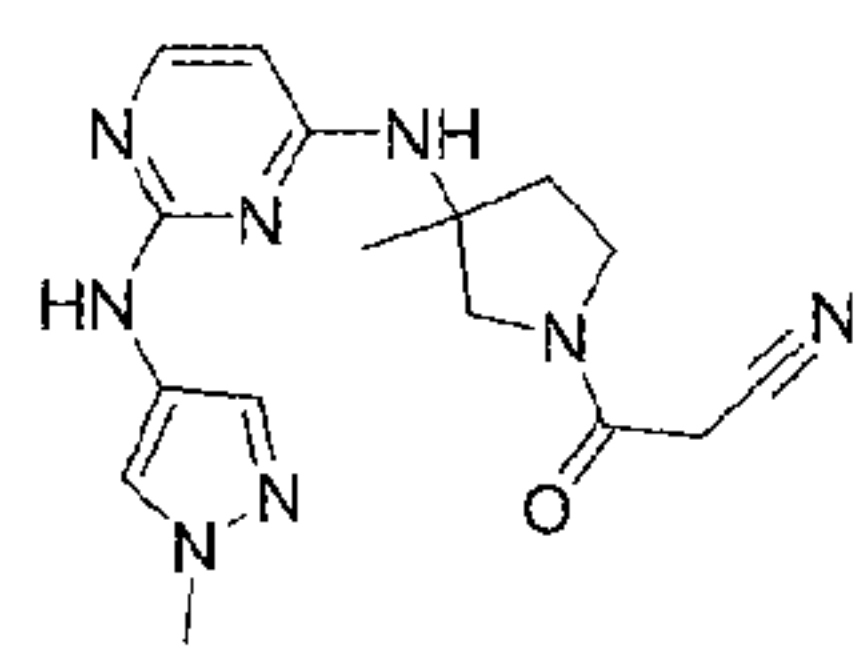
步骤 4: Example 123 (TDM-180723)

向化合物 123f (50mg, 0.18mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入三乙胺 (74mg, 0.73mmol) 并在室温下搅拌 5 分钟。向该溶液中加入化合物 123g (34mg, 0.27mmol) 即 2,2-二氟环丙烷-1-羧酸和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (53mg, 0.27mmol)。然后将混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取，合并有机层用水 (3×50mL) 和盐水 (3×50mL) 洗涤，分离有机层，用无水硫酸钠干燥并减压浓缩，通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯/甲醇 = 20/1) 和制备型 HPLC 纯化残余物，得到浅绿色油状化合物 123, TDM-180723，即 (2,2-二氟环丙基)(3-甲基-3-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (1.9mg, 产率 2.3%)。LCMS [M+1]⁺ = 378.1.

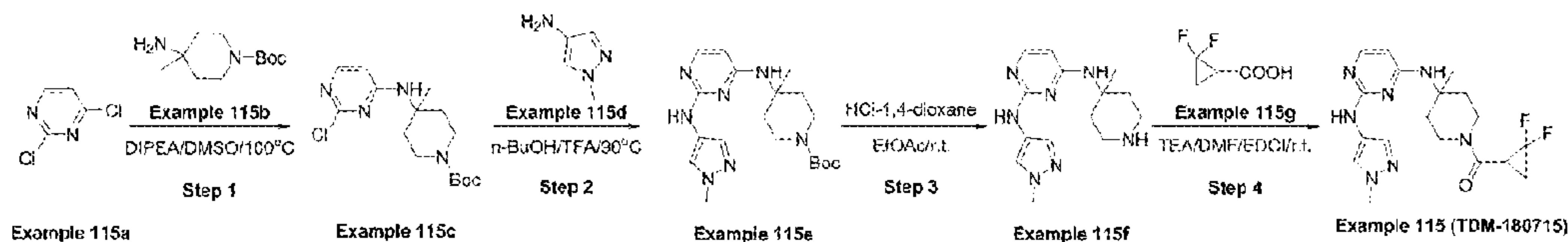
类似结构的同系列化合物如下：

TDM-180724 白色固体化合物 124，即 3-(3-甲基-3-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈 (10 mg, 产率 8%)

Structure	TDM No.	LGMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
结构式	注册号		核磁氢谱

	TDM-180724	341.2	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 6.0, 0.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 - 3.32 (m, 4H), 2.58 - 2.35 (m, 1H), 1.88 (ddt, J = 40.9, 12.8, 7.8 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 3.7 Hz, 3H).
---	------------	-------	--

实施例17、合成化合物TDM-180715的反应方程式如下：



步骤 1: Example 115c

在室温下，向化合物 115b (750mg, 4.75mmol) 即 4-氨基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和化合物 115a (1.01g, 4.75mmol) 即 2,4-二氯嘧啶的二甲基亚砜 (14mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (7mL)，然后将混合物加热至 100°C 并在 100°C 下搅拌 6 小时。反应结束后将混合物用水稀释并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。用水 (3×100mL) 和盐水 (3×100mL) 洗涤有机层，将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0 至 100/40) 纯化残余物，得到黄色固体化合物 115c，即叔丁基 4-(2-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸盐 (570mg, 收率 37%)。LCMS [M+1]⁺ = 327.1

步骤 2: Example 115e

在室温下向化合物 115c (570 mg, 1.74 mmol) 和化合物 115d (169 mg, 1.74 mmol) 即 1-甲基-1H-吡唑-4-胺的正丁醇 (10 ml) 混合溶液中添加三氟乙酸 (397 mg, 3.49 mmol)。然后将混合物加热到 90°C 并在 90°C 搅拌 2h。在真空中去除溶剂，通过硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0 至 0/100) 纯化残留物，得到黄色固体化合物 115e，即 4-甲基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (720 mg, 收率 83%)。LCMS [M+1]⁺ = 388.2.

步骤 3: Example 115f

在室温下，向化合物 115e (720mg, 1.86mmol) 的乙酸乙酯 (20mL) 溶液中加入盐酸二氧六环溶液 (10mL)。然后将混合物在室温下搅拌 2 小时，减压浓缩混合物，得到黄色固体化合物 115f，即 N²-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N⁴-(4-甲基哌啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺 (640mg, 粗品)。LCMS [M+1]⁺ = 288.2.

步骤 4: Example 115 (TDM-180715)

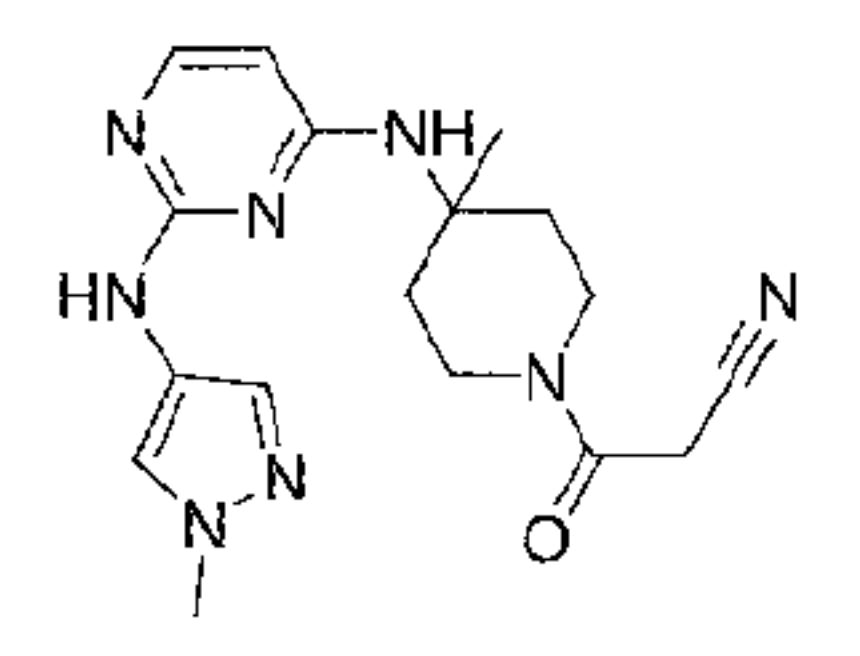
向化合物 115f (100mg, 0.35mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入三乙胺 (141mg, 1.39mmol) 并在室温下搅拌 5 分钟，然后向该溶液中加入化合物 115g (64mg, 0.52mmol) 即 2,2-二氟环丙烷-1-羧酸和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (100mg, 0.52mmol)，将混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用水 (3×50mL) 和盐水 (3×50mL) 洗涤。分离有机层，用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯/甲醇 = 20/1) 纯化残余物，得到白色固体化合物 115，TDM-180715，即 (2,2-二氟环丙基)(4-甲基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)甲酮 (19mg, 产率 14%)。LCMS [M+1]⁺ = 392.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.82 (s, 1H), 6.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 4H), 2.56 (dd, J = 22.0, 10.8 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 25.5, 11.1 Hz, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 73.2, 13.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.14 - 1.01 (m, 1H), 0.88 - 0.80 (m, 1H), 0.61 (d, J = 11.4 Hz, 3H).

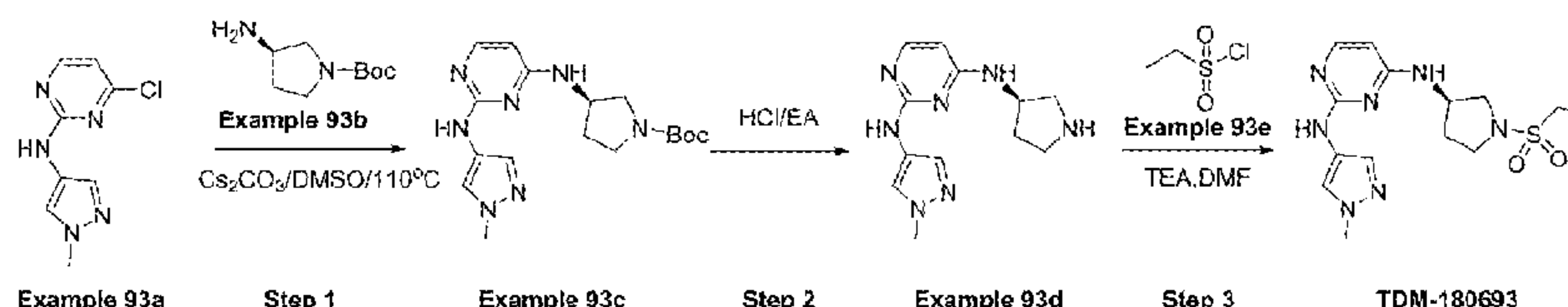
类似结构的同系列化合物如下：

TDM-180716 白色固体化合物 116，即 3-(4-甲基-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈 (6 mg, 产率 5%)

Structure	TDM No.	LCMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
-----------	---------	-------------------------	--------------------

结构式	注册号	核磁氢谱
	TDM-180716	355.2
		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.47 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.62 - 1.43 (m, 3H), 1.41 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例18、合成化合物TDM-180693的反应方程式如下：



步骤1: Example 93c

将所述化合物93a (1.048g, 5.0mmol), 化合物93b (1.397g, 7.5mmol), Cs_2CO_3 (2.444mg, 7.5mmol) 和二甲基亚砜 (30mL) 加入到单口瓶中。在110°C下搅拌反应16小时后, 将混合物用水稀释并用乙酸乙酯 (20mL \times 4) 萃取。合并的有机层用水 (2 \times 20mL) 洗涤。分离有机层, 用 Mg_2SO_4 干燥, 减压浓缩。通过过硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1/4) 纯化得到白色固体化合物93c即 (R)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (954mg, 收率53.1%)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 360.1$ 。

步骤2: Example 93d

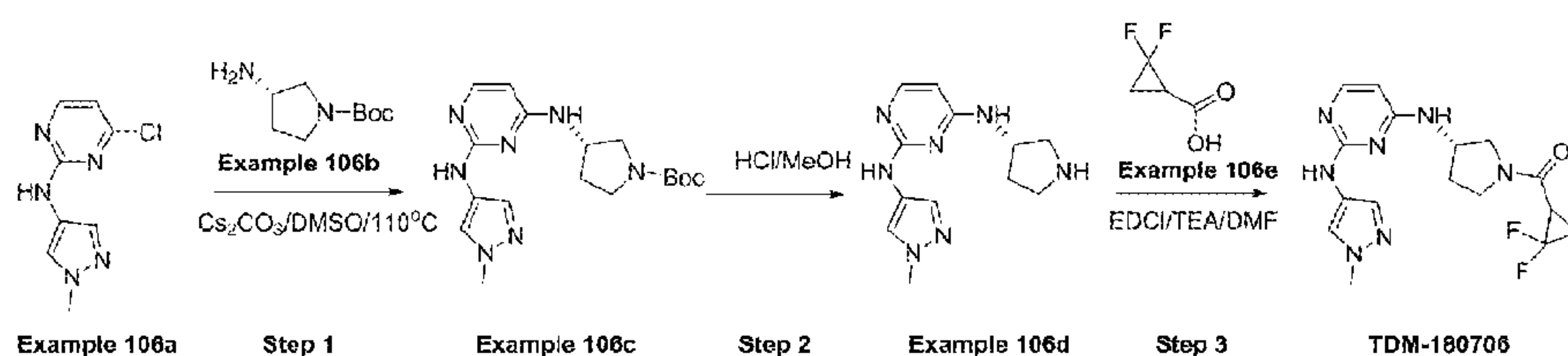
将所述化合物93c (954mg, 2.658mmol) 溶解在乙酸乙酯 (15mL) 和甲醇 (5mL) 中, 然后将氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (5mL) 加入到反应液中, 室温下搅拌16小时。然后减压下浓缩反应液, 得到黄色固体化合物93d即 (R)-N²-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N⁴-(吡咯烷-3-基)嘧啶-2,4-二胺 (800mg, 粗品)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 260.1$ 。

步骤3: Example 93 (TDM-180693)

将所述化合物93d (150mg, 0.508mmol) 和三乙胺 (205mg, 2.032mmol) 的DMF (3mL) 溶液在室温下搅拌5分钟。向该反应液中加入化合物93e (71.5mg, 0.558mmol), 并继续在室温下搅拌3小时。将反应液倒入到10mL水中, 然后用乙酸乙酯 (15mL \times 4) 萃取。合并有机层并用水 (20mL) 洗涤。分离得到有机层, 用 Mg_2SO_4 干燥, 减压浓缩。通过柱层析 (乙酸乙酯/甲醇=20/1) 纯化残余物, 得到黄色固体化合物93即 (R)-N⁴-(1-(乙基磺酰基)吡咯烷-3-基)-N²-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺 (44mg, 收率24.7%)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 352.2$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (dd, $J = 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.02 (dd, $J = 13.0, 7.2$ Hz, 1H), 1.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H)。

实施例19、合成化合物TDM-180706的反应方程式如下：



步骤1: Example 106c

将所述化合物106a (1.5 g, 7.16 mmol), 化合物106b (2.0 g, 10.74 mmol), Cs_2CO_3 (3.5g, 10.74 mmol) 和二甲基亚砜 (40mL) 加入到单口瓶中。在110°C下搅拌反应18小时后, 将混合物用水稀释并用乙酸乙酯 (30mL \times 4) 萃取。合并的有机层用水 (2 \times 40mL) 洗涤。分离有机层, 用 Mg_2SO_4 干燥, 减压浓缩。通过过硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1/4) 纯化得到白色固体化合物106c即 (S)-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-

基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.2g, 收率46.7%)。LCMS $[M+1]^+ = 360.1$ 。

步骤2: Example 106d

将所述化合物106c (980mg, 2.73mmol) 溶解在甲醇 (10mL) 中, 然后将氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (3.5mL) 加入到反应液中, 室温下搅拌16小时。然后减压下浓缩反应液, 得到黄色固体化合物106d即 (S)-N²-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N⁴-(吡咯烷-3-基)嘧啶-2,4-二胺 (830mg, 粗品)。LCMS $[M+1]^+ = 260.1$ 。

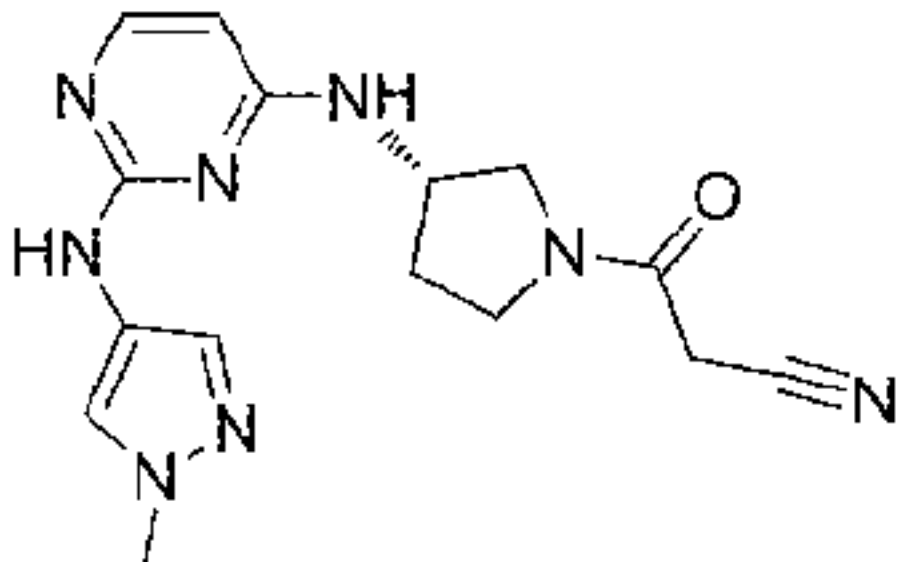
步骤3: Example 106 (TDM-180906)

将所述化合物106d (100mg, 0.386mmol) 和三乙胺 (58.5mg, 0.579mmol) 的DMF (5mL) 溶液在室温下搅拌5分钟。向该反应液中加入化合物106e (56.5mg, 0.463mmol) EDCI即1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (111mg, 0.579mmol) 和HOBT即1-羟基苯并三唑 (78.2mg, 0.579 mmol), 并继续在室温下搅拌16小时。将反应液倒入到10mL水 (15mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (15mL×4) 萃取。合并有机层并用水 (20mL) 洗涤。分离得到有机层, 用Mg₂SO₄干燥, 减压浓缩。通过柱层析 (乙酸乙酯/甲醇=20/1) 纯化残余物, 得到黄色固体化合物106即 (S)-N⁴-(1-(乙基磺酰基)吡咯烷-3-基)-N²-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺 (32.2mg, 收率23.0%)。LCMS $[M+1]^+ = 364.1$ 。

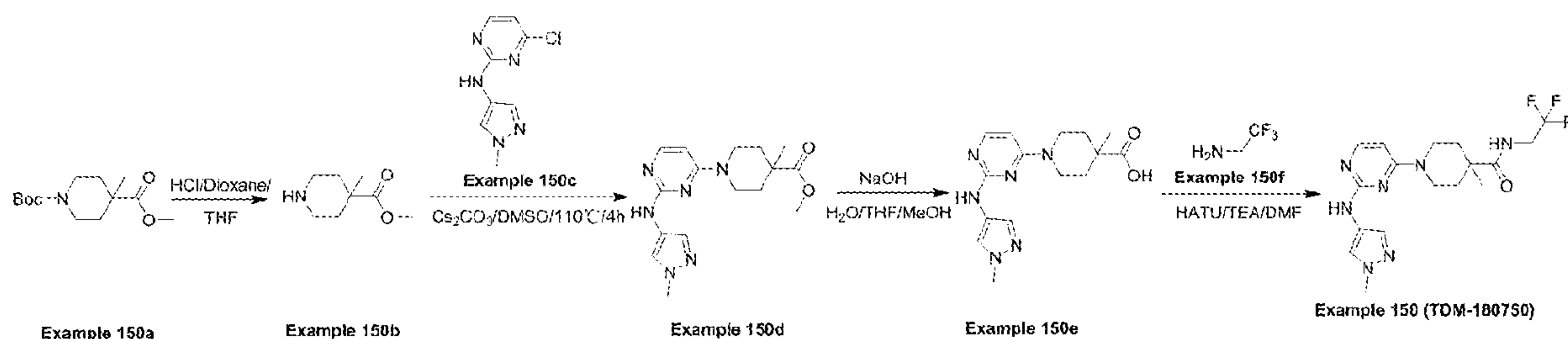
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 - 7.64 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 5.91 (td, J = 6.0, 2.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 33.5 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 2.3 Hz, 3H), 3.69 - 3.41 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.92 - 2.71 (m, 1H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.67 (m, 1H), 1.33 (t, J = 22.2 Hz, 1H)。

类似结构的同系列化合物如下:

TDM-180707淡黄色固体化合物107即 (S)-3-(3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈 (12.1 mg, 产率:9.6%)

Structure	TDM No.	LCMS $[M+1]^+$	¹ H-NMR
结构式	注册号		核磁氢谱
	TDM-180707	327.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.46 (m, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 4H), 3.72 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.31 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 2.42 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 1H)。

实施例20、合成化合物TDM-180750的反应方程式如下:



步骤 1: Example150b

将所述化合物150a (0.52 g, 2.0 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10mL) 中, 加入盐酸二氧六环 (10.0 mL, 40.0 mmol), 室温下搅拌3小时。浓缩, 加入四氢呋喃 (10mL), 浓缩得到白色固体化合物150b即4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (304 mg, 收率95.5%)。LCMS $[M+1]^+ = 158.1$ 。

步骤 2: Example150d

将所述化合物150c (93.6 mg, 0.45 mmol) 溶解于二甲基亚砜 (5 mL) 中, 加入所述化合物150b (105.3 mg, 0.67 mmol) 和CS₂CO₃ (436.5 mg, 1.34 mmol), 然后在110°C下搅拌3小时。将反应液冷却至室温, 倒入水 (10mL), 用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机层并经MgSO₄干燥, 浓缩溶剂得到白色固体化合物150d即4-甲基-1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-羧酸甲酯 (221 mg, 粗品)。

LCMS $[M+1]^+=331.1$ 。

步骤 3: Example 150e

向所述化合物150d (221 mg, 0.67 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合液中加入氢氧化钠 (267.6 mg, 6.69 mmol), 然后在40°C搅拌19小时。浓缩除去溶剂后, 加入水 (15 mL), 用盐酸 (1 mol/L) 酸化, 过滤得滤饼, 滤饼溶解于DMF (10 mL), 旋蒸溶剂得灰白色固体化合物150e即4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-羧酸 (206 mg, 97.0%收率, 粗品)。LCMS: $[M+1]^+=317.1$ 。

步骤4: Example 150 (TDM-180750)

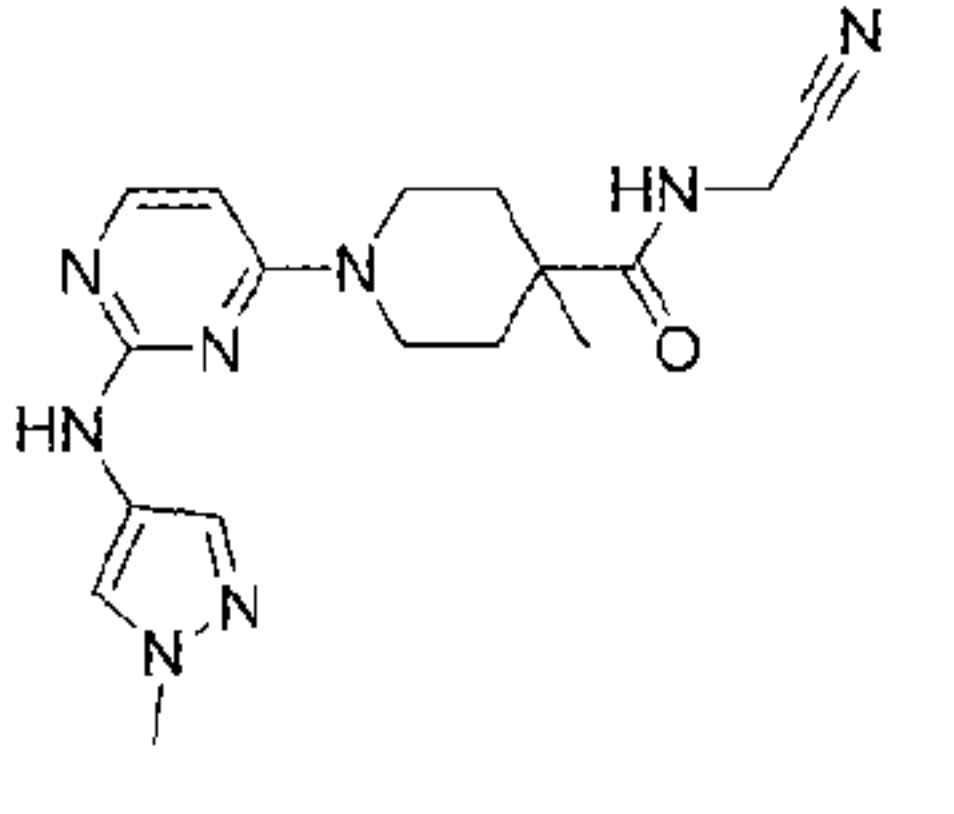
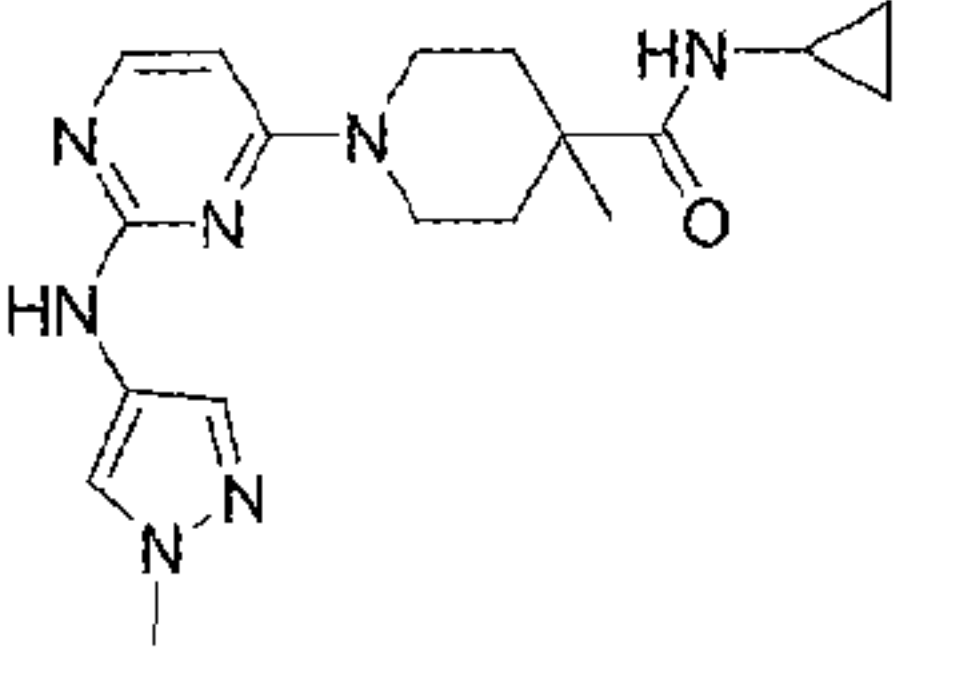
向所述化合物150e (80 mg, 0.25 mmol) 的DMF (10 mL) 溶液中加入2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (144.2 mg, 0.38 mmol), 三乙胺 (38.3 mg, 0.38 mmol) 和化合物150f (37.6 mg, 0.38 mmol), 室温下搅拌16小时。浓缩溶剂, 残留物经过制备HPLC纯化, 得类白色固体化合物150即1-甲基-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)环己烷甲酰胺 (11.1 mg, 12.4%收率)。LCMS: $[M+1]^+=398.2$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.41 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.19 (s, 3H)。

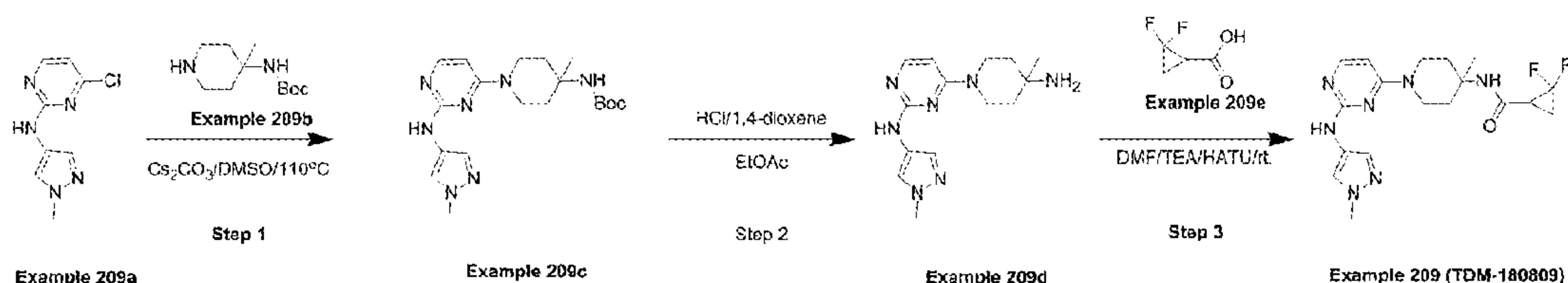
类似结构的同系列化合物如下:

TDM-180751 类白色固体化合物151即N-(氨基甲基)-4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺 (12.5 mg, 收率:10.9%)

TDM-180793 类白色固体化合物 193 即 N-环丙基-4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺 (25.7 mg, 43.8%收率)。

Structure	TDM No.	LCMS $[M+1]^+$	$^1\text{H-NMR}$
结构式	注册号		核磁共振谱
	TDM-180751	355.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.01 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.15 (s, 3H)。
	TDM-180793	356.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.65 (ddd, $J = 11.0, 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 10.2$ Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 0.61 (dd, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 2H), 0.49 - 0.39 (m, 2H)。

实施例21、合成化合物TDM-180809的反应方程式如下:



步骤 1: Example 209c

叔丁基(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸酯

向化合物 209a (2 g, 9.57 mmol) 的二甲基亚砜(50 ml)溶液中, 加入碳酸铯 (4.68 g, 14.35 mmol) 和化合物 209b (3.07 g, 14.35 mmol), 溶液升温至 110°C搅拌三小时, TLC (PE:EA=1:1), LCMS $[M+1]^+=388$, 检测反应完全。后处理: 溶液冷却至室温并缓慢倒入搅拌的冰水中, 水相用乙酸乙酯 (3*100 ml) 萃取,

合并有机相并用水洗(3*100 ml), 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干得到黄色油状目标化合物(Example 209c, 3.6 g, 产率 97.3%), LCMS [M+1]⁺ =388。

步骤 2: Example 209d

4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

向化合物 209c (4.1 g, 10.58 mmol) 的乙酸乙酯 (200 ml) 溶液中缓慢滴加盐酸/1,4-二氧六环(60 ml, 4 mol/L, 240 mmol) 溶液, 室温搅拌过夜, 反应监测 LCMS [M+H]⁺ =288, 反应完全。后处理: 溶液直接旋蒸至干, 加入溶剂 N,N-二甲基甲酰胺 (100 ml), 并在室温搅拌下用固体碳酸钠调碱, 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼用溶剂 N,N-二甲基甲酰胺(3*20ml) 洗, 滤液旋干得到白色固体化合物(Example 209d, 3.03 g, 产率 99.6%), LCMS [M+1]⁺ =288。

步骤 3: Example 209

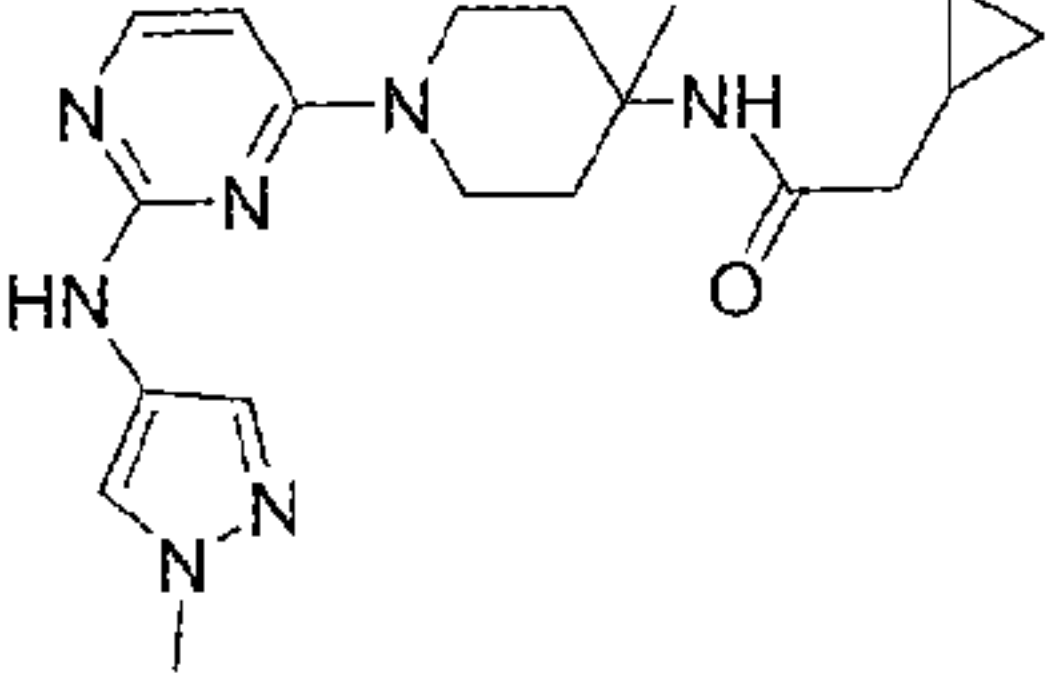
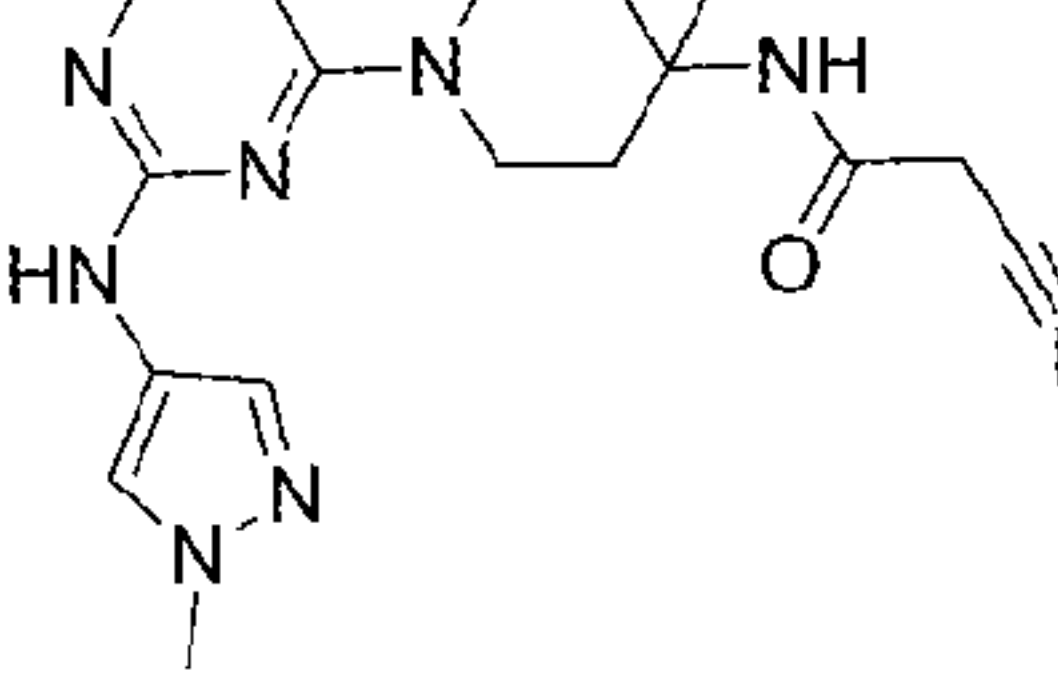
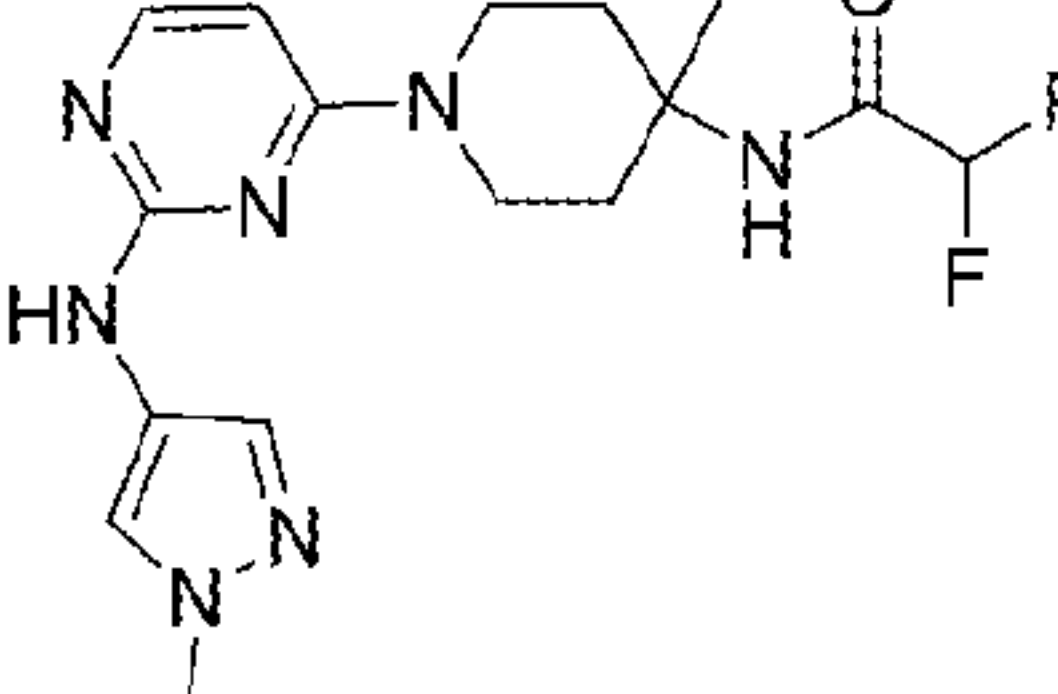
2,2-二氟-N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺

向化合物 209d (80 mg, 0.28 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 ml) 溶液中加入三乙胺(42 mg, 0.42 mmol), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(158.5 mg, 0.42 mmol) 和化合物 209e (50.9 mg, 0.42 mmol)。溶液在室温下搅拌两小时, LCMS 显示原料反应完全, 产物 LCMS [M+H]⁺ =392。后处理: 溶液直接旋干, 送制备。洗脱液浓缩除去溶剂, 水相冻干得到白色固体化合物 (Example 209, 43.8 mg, 产率 40.3%), LCMS [M+H]⁺ =392。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.42 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.24 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.84 (dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H)。

类似结构的同系列化合物如下:

Structure	TDM No.	LCMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
结构式	注册号		核磁氢谱
	TDM-180811	398.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.37 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.28 (q, J = 11.3 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.53 (dd, J = 17.5, 7.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H)。
	TDM-180812	356.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 7.53 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 0.68 - 0.57 (m, 4H)。
	TDM-180815	360.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.33 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.33 (s, 3H)。
	TDM-180816	374.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.33 (d, J = 13.7 Hz, 2H),

	TDM-180817	370.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.34 - 2.04 (m, 4H), 2.00 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.01 - 0.89 (m, 1H), 0.45 - 0.41 (m, 2H), 0.15 - 0.10 (m, 2H).
	TDM-180824	355.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.32 (s, 3H).
	TDM-180842	366.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 56.6, 51.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.41 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.30 (dd, J = 20.1, 7.6 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H).

TDM-180811 白色固体化合物 211 即 3,3,3-三氟-N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)丙酰胺 (24.6mg, 37.1%收率)。

TDM-180812 白色固体化合物 212 即 N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)环丙烷 (39.1 mg, 收率:39.3%)。

TDM-180815 2-甲氧基-N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)乙酰胺, 黄色固体 (41.5 mg, 产率 41.5%)。

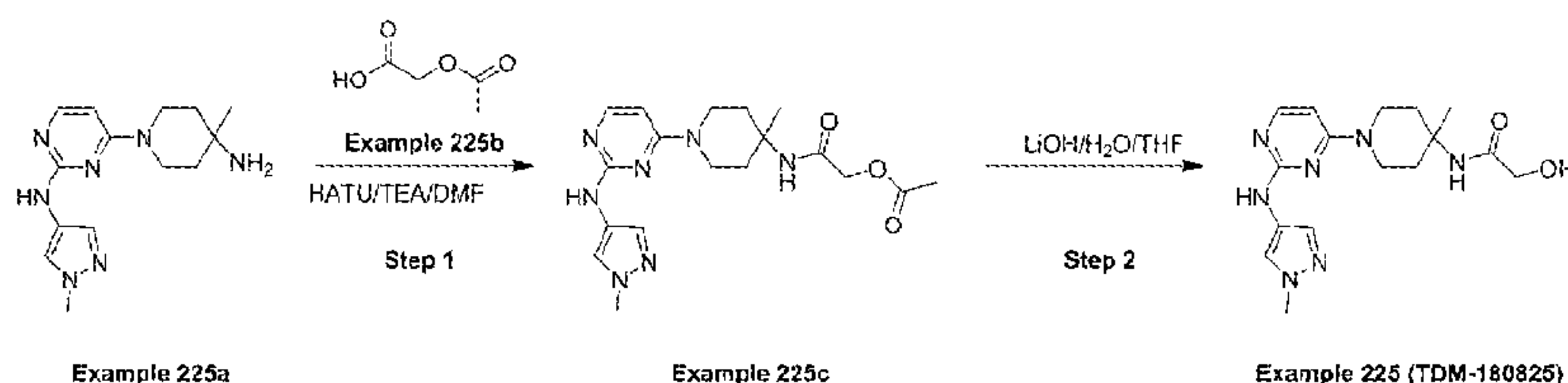
TDM-180816, 1-氟-N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)环丙烷-1-甲酰胺, 白色固体化合物 (77 mg, 产率 74.2%)。

TDM-180817 2-环丙基-N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)乙酰胺, 黄色固体化合物 (34.9 mg, 产率 33.98%)。

TDM-180824 白色固体化合物 224 即 2-氰基-N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)乙酰胺 (24.6 mg, 收率:20.1%)。

TDM-180842 白色固体化合物 242 即 2,2-二氟-N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)乙酰胺 (27.2 mg, 收率:26.8%)。

实施例 21、合成化合物 TDM-180825 的反应方程式如下:



步骤 1: Example 225c

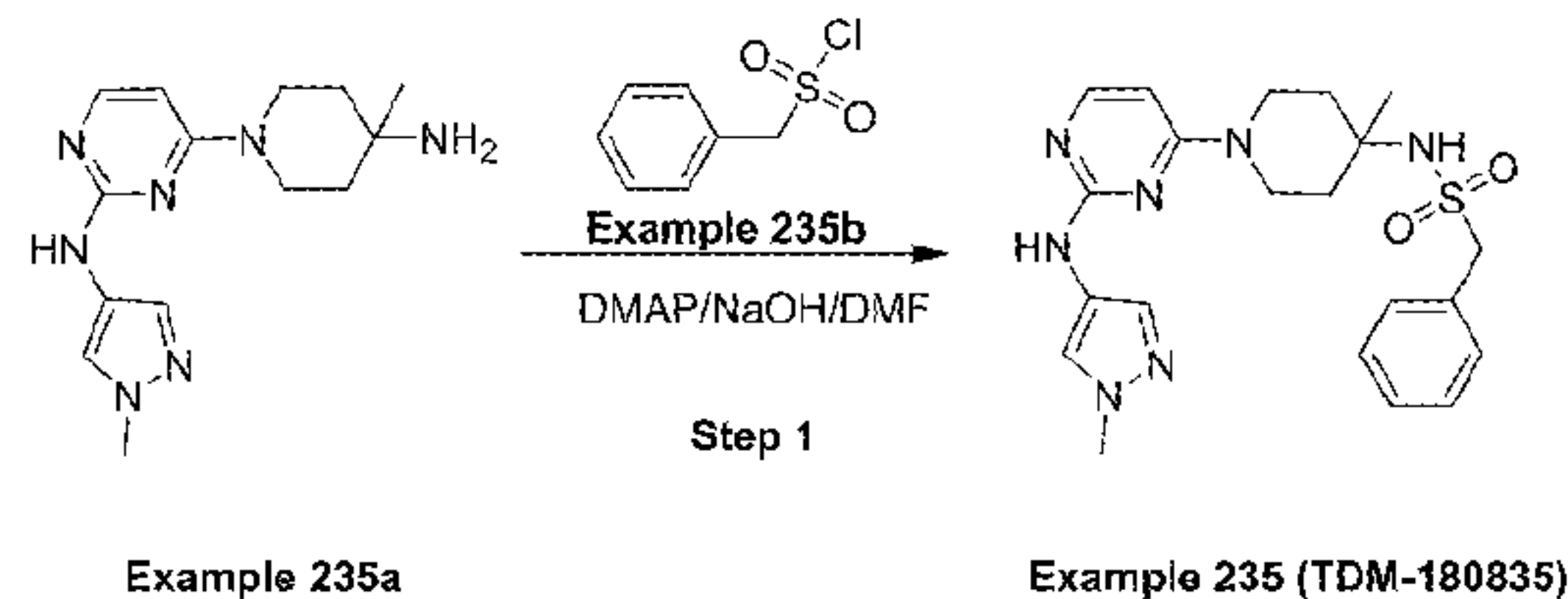
向所述化合物 225a (80 mg, 0.28 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (158.9 mg, 0.42 mmol), 三乙胺 (42.2 mg, 0.42 mmol) 和化合物 225b (49.3 mg, 0.42 mmol)。反应液在室温下搅拌 3 小时。除去溶剂后, 通过硅胶色谱法 (甲醇: 二氯甲烷=0-5%) 纯化得到白色固体化合物 225c 即 2-((4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)氨基)-2-氧代乙基乙酸酯 (107.6 mg, 粗品)。LCMS [M+1]⁺=388.1。

步骤 2: Example 225 (TDM-180825)

向所述化合物225c (107.6mg, 0.28 mmol, 粗品) 的四氢呋喃 (6mL), 甲醇 (1mL) 和水 (2mL) 的混合液中加入LiOH·H₂O (11.8mg, 0.28mmol), 室温下搅拌1小时。除去溶剂后, 通过制备型HPLC纯化得到白色固体化合物225即2-羟基-N-(4-甲基-1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)乙酰胺 (23.9mg, 24.7%收率)。LCMS [M+1]⁺=346.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

实施例23、合成化合物TDM-180835的反应方程式如下:



步骤1: Example 235 (TDM-180835)

向化合物235a (80mg, 0.28mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入4-二甲氨基吡啶 (7.0 mg, 0.06 mmol), 氢氧化钠 (16.7mg, 0.42mmol) 和化合物235b (79.6 mg, 0.42 mmol)。反应液在室温下搅拌3小时。除去溶剂, 浓缩物通过制备型HPLC纯化得到白色固体化合物235即N-(4-甲基-1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-1-苯基甲磺酰胺 (44.3mg, 25.6%收率)。LCMS [M+1]⁺=442.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 4H), 1.99 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 3H).

类似结构的同系列化合物如下:

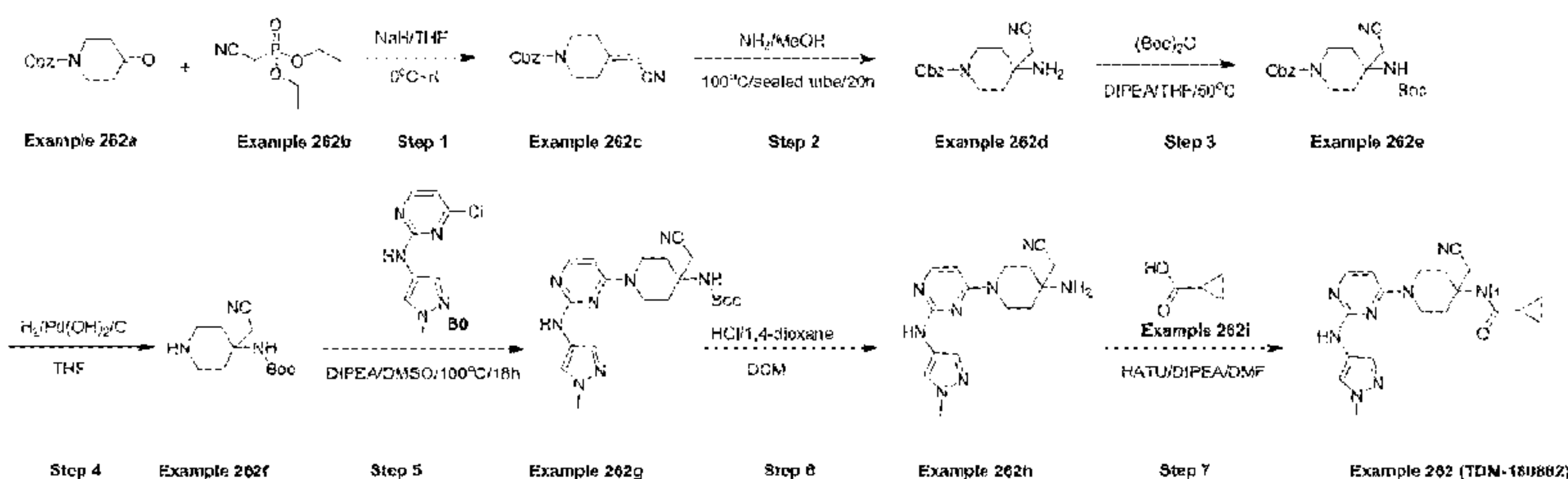
Structure	TDM No.	LCMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
结构式	注册号		核磁氢谱
	TDM-180837	392.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.04 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 6.1, 3.6 Hz, 4H).
	TDM-180838	392.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.86 (ddt, J = 17.2, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.52 - 5.28 (m, 2H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 5H), 3.64 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 3H).
	TDM-180839	448.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 - 3.58 (m, 3H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 2.89 - 2.68 (m, 2H), 2.02 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.62 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H).

TDM-180837白色固体化合物237即N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)环丙烷磺酰胺(18.9 mg, 收率:17.4%)。

TDM-180838白色固体化合物238即N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-烯-1-磺酰胺(17.8 mg, 收率:16.4%)。

TDM-180839白色固体化合物239即3,3,3-三氟-N-(4-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺(30.7 mg, 收率:24.7%)。

实施例24、合成化合物TDM-180862的反应方程式如下:



步骤 1: Example 262c

4-(氰基亚甲基)哌啶-1-羧酸苄酯

在 N_2 和 $0^\circ C$ 条件下,向NaH(480 mg, 12 mmol)的THF(30 mL)混合物中加入化合物262b(1.95 g, 11 mmol)的THF(20 mL)。混合物搅拌0.5小时,加入化合物262a(2.33 g, 10 mmol)的THF(10 mL)溶液。混合物在室温下搅拌2小时。用饱和 NH_4Cl (~30 mL)溶液淬灭反应,EtOAc(40 mL x 3)萃取,合并的有机层 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化(0-100%PE/EtOAc)。得到无色油状化合物262c(500mg, 产率 <20%)。

LCMS $[M+1]^+ = 257.1$

步骤 2: Example 262c

4-氨基-4-(氰基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯

在封管中加入化合物262c(500 mg, 1.95 mmol),加入 $NH_3/MeOH$ (7 N, 7 mL)。将混合物加热至 $100^\circ C$ 并搅拌20小时。浓缩混合物,柱层析纯化(0-100%B的DCM溶液[B: 10%MeOH/DCM(0.1% Et_3N)]。得到无色油状物化合物262d(250 mg, 产率 52%)。

LCMS $[M+1]^+ = 274.2$

步骤 3: Example 262e

4-(叔丁氧基羰基)氨基)-4-(氰基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯

向化合物 262d(380 mg, 1.39 mmol)的THF(20 mL)溶液中加入DIPEA(359 mg, 2.78 mmol)和 $(Boc)_2O$ (458 mg, 2.1 mmol)。反应在 $50^\circ C$ 下搅拌20小时。浓缩混合物,柱层析纯化(0-80%EtOAc/PE)。得到白色固体化合物262e(490 mg, 收率 93%)。

LCMS $[M-Boc+1]^+ = 274.2$

步骤 4: Example 262f

(4-(氰基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

向化合物262e(490 mg, 1.31 mmol)的THF(30 mL)溶液中加入 $Pd(OH)_2/C$ (80 mg, 20% wt.)。将所得混合物水泵置换氢气3次,室温下搅拌4小时。将混合物通过硅藻土过滤,浓缩滤液并在真空下干燥。得到棕色固体化合物262f(280 mg, 收率 89%)。

LCMS $[M+1]^+ = 240.2$

步骤 5: Example 262g

(4-(氰基甲基)-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

向B0(219 mg, 1.05 mmol)的DMSO(15 mL)混合物中加入化合物262f(250 mg, 1.05 mmol)和DIPEA(405 mg, 3.13 mmol)。反应在 $100^\circ C$ 下搅拌18小时。将混合物倒入 H_2O (~25 mL)中,EtOAc(30 mL x 3)萃取,将合并的有机层用 H_2O 和盐水洗涤6次,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化(0-100%EtOAc/PE, 5%MeOH/EtOAc)。得到白色固体化合物262g(320 mg, 收率 74%)。

LCMS $[M+1]^+ = 413.2$

步骤 6: Example 262h

2-(4-氨基-1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)乙腈向化合物262g (300 mg, 0.73 mmol)的DCM (12 mL)溶液中加入HCl/1,4-dioxane (4 mL)。混合物在室温下搅拌3小时。减压浓缩,粗品直接用于下一步骤。得到浅黄色固体化合物262h (280 mg, 粗品)。

LCMS $[M+1]^+ = 313.2$

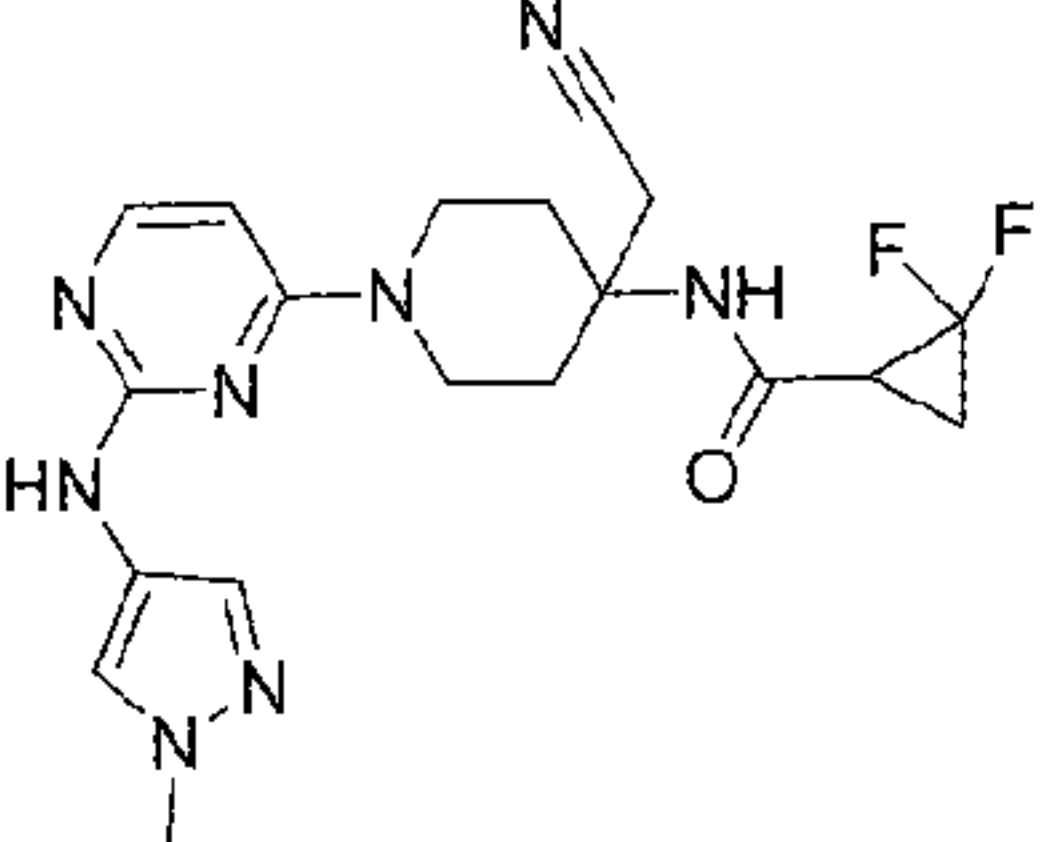
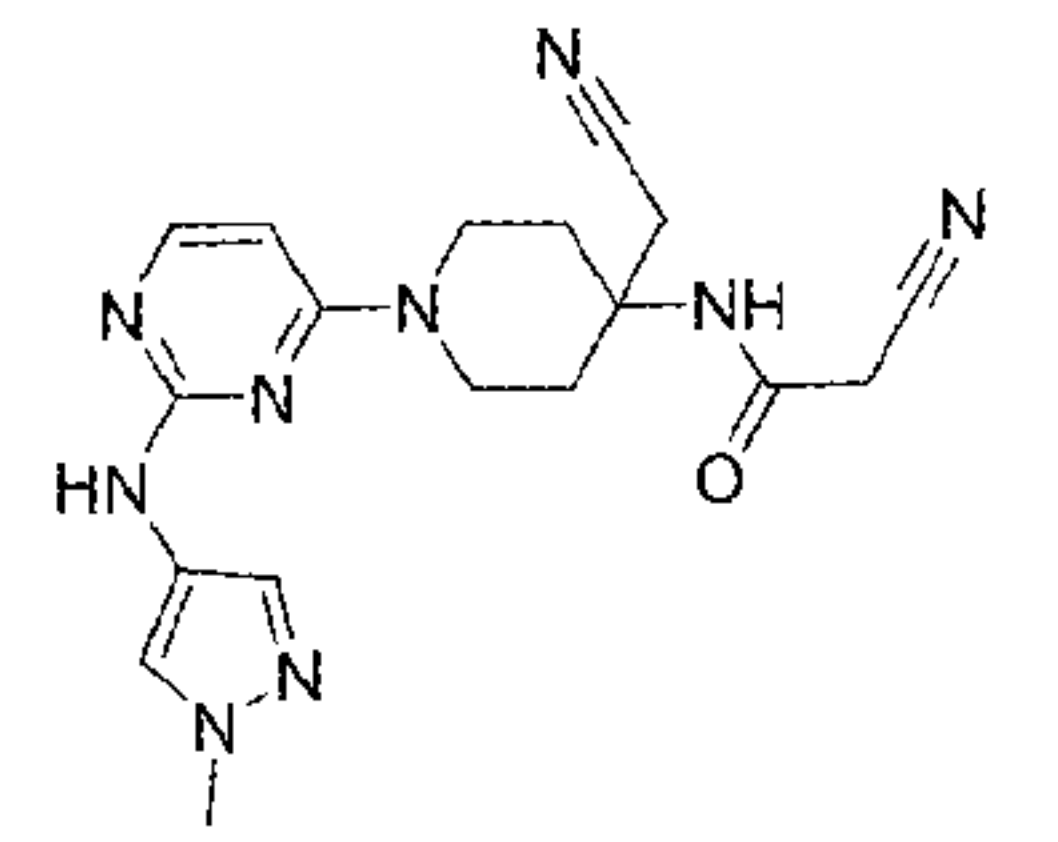
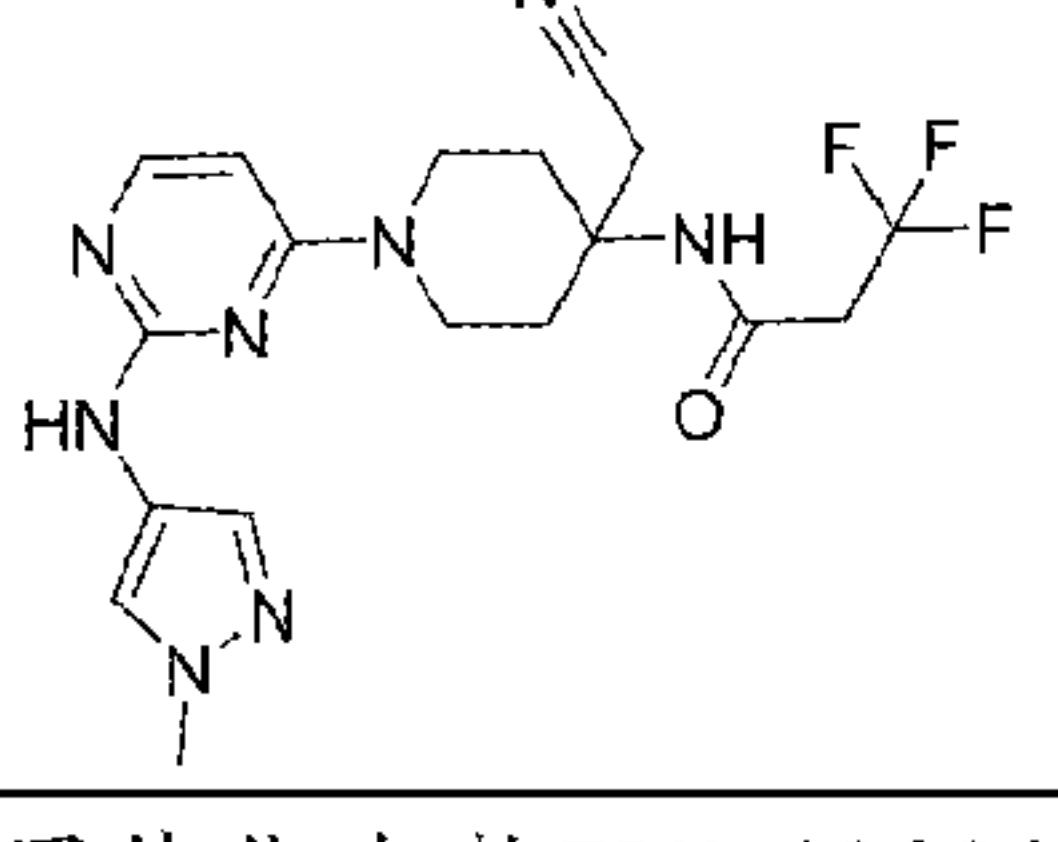
步骤 7: Example 262

N-(4-(氰基甲基)-1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)环丙烷甲向化合物262h (60 mg, 0.2 mmol)的DIPEA (129 mg, 1.0 mmol)和DMF (6 mL)中加入HATU (110 mg, 0.29 mmol)和化合物262i (35 mg, 0.4 mmol)。反应在室温下搅拌3 h。浓缩,柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1),然后制备(TFA条件)再次纯化,冻干。得到白色固体化合物262 (26.8 mg; 收率 35%)。

LCMS $[M+1]^+ = 381$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.25 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74-7.96 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.23-3.78 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.22-2.38 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.54-1.69 (m, 2H), 0.58-0.77 (m, 4H).

类似结构的同系列化合物如下:

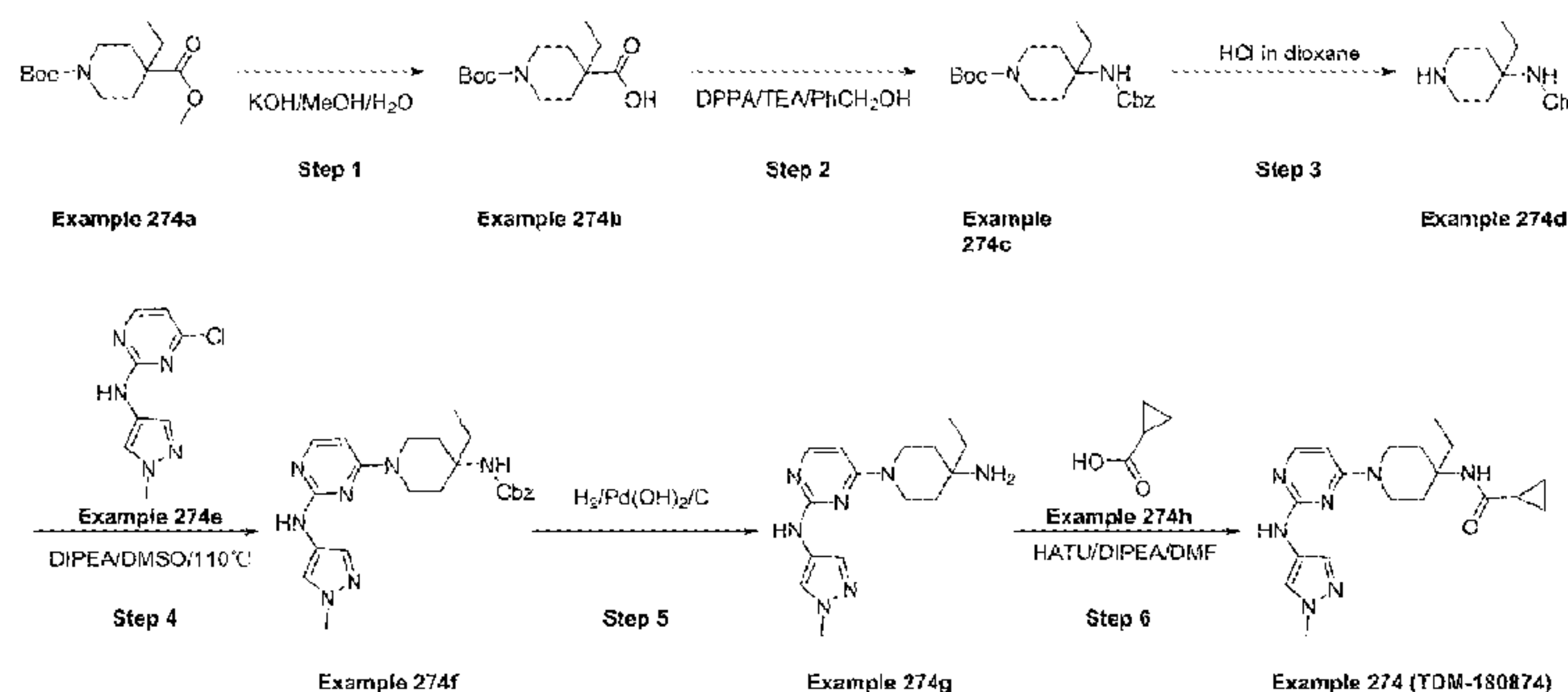
Structure	TDM No.	LCMS $[M+1]^+$	$^1\text{H-NMR}$
结构式	注册号		核磁共振谱
	TDM-180863	417.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 62.5$ Hz, 5H), 3.10 (q, $J = 16.9$ Hz, 2H), 2.73 (ddd, $J = 20.8, 16.1, 9.8$ Hz, 1H), 2.28 (t, $J = 13.8$ Hz, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.66 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H).
	TDM-180864	380.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.47 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.25 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.65 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H).
	TDM-180865	423.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.47 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.38 (dd, $J = 22.4, 11.2$ Hz, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.66 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H).

白色固体化合物TDM-180863即N-(4-(氰基甲基)-1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺 (25.7 mg, 产率: 38.6%)

白色固体化合物TDM-180864即2-氰基-N-(4-(氰基甲基)-1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)乙酰胺 (15.5 mg, 产率: 25.5%)

白色固体化合物TDM-180865即N-(4-(氰基甲基)-1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-3,3,3-三氟丙酰胺 (36.4 mg, 产率: 53.9%)

实施例25、合成化合物TDM-180874的反应方程式如下:



步骤 1: Example 274b

向所述化合物 274a (813mg, 3.0mmol) 的甲醇 (30mL) 溶液中加入水 (4mL) 和氢氧化钾 (1.68g, 30mmol)。混合物加热至 70°C 下反应 19 小时。冷却至室温, 用盐酸 (1mol / L) 酸化, 然后用乙酸乙酯 (20mL × 3) 萃取, 合并的有机层, 加水 (20mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到白色固体化合物 274b 即 1-(叔丁氧基羰基)-4-乙基哌啶-4-羧酸 (0.76g, 98.5% 收率)。LCMS [M+1]⁺ = 258.1。

步骤 2: Example 274c

向所述化合物 274b (257.3 mg, 1.0 mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入三乙胺 (404 mg, 4.0 mmol), 氮气置换三次, 再加入叠氮磷酸二苄酯 (357.7 mg, 1.3 mmol), 升温至 100°C 下搅拌 2 小时, 然后加入苄醇 (216.2 mg, 2.0 mmol), 反应继续在 100°C 下搅拌 3 小时。冷却至室温, 除去溶剂后, 加乙酸乙酯 (20mL), 水洗, 干燥, 过滤浓缩, 浓缩物通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚 = 0-30%) 纯化得到无色油状液体化合物 274c 即 3-(氰基甲基)-3-(3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-啶-1-羧酸 (0.38g, 粗品)。LCMS [M+1]⁺ = 263.1。

步骤 3: Example 274d

将所述化合物 274c (0.38g, 1.0mmol) 溶解于氯化氢的 1,4-二氧六环 (10mL, 40.0mmol) 溶液中, 室温反应 3 小时。浓缩得到粗品, 直接投于下一步反应。LCMS [M+1]⁺ = 263.1。

步骤 4: Example 274f

向所述化合物 274e (174.7mg, 0.83mmol) 和化合物 274d (262.1mg, 1.0mmol) 溶解于二甲基亚砜 (5mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (323.8mg, 2.5mmol), 将反应液升温至 110°C 下反应 18 小时。冷却至室温, 倒入水 (20mL) 中。用乙酸乙酯 (20mL × 3) 萃取, 收集有机相, 干燥, 过滤, 浓缩, 通过硅胶色谱法 (MeOH: DCM = 0-3%) 纯化得到白色固体化合物 274f 即苄基 (4-乙基-1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸酯 (110mg, 30.1% 收率)。LCMS [M+1]⁺ = 436.1。

步骤 5: Example 274g

将所述化合物 274f (110 mg, 0.25 mmol) 溶解于 THF (10mL) 中, 加入 Pd(OH)₂/C (11mg), 氮气置换三次, 反应液在 H₂ 氛围下反应 18 小时。反应液通过硅藻土过滤, 浓缩得到黄色固体化合物化合物 274g 即 4-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (69mg, 92% 收率)。LCMS [M+1]⁺ = 302.1。

步骤 6: Example 274 (TDM-180874)

向所述化合物 274g (69mg, 0.23mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中, 加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (130.7mg, 0.34mmol), N,N-二异丙基乙胺 (44.5mg, 0.34mmol) 和化合物 274g (29.6mg, 0.34mmol)。室温下搅拌 3 小时。除去溶剂后, 通过制备型 HPLC 纯化得到白色固体化合物 274 即 N-(4-乙基-1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)环丙烷甲酰胺 (35.4mg, 41.7% 收率)。LCMS [M+1]⁺ = 370.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.79 - 1.58 (m, 3H), 1.41 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.62 (d, J = 7.5 Hz, 4H)。

类似结构的同系列化合物如下:

Structure	TDM No.	LCMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
-----------	---------	-------------------------	--------------------

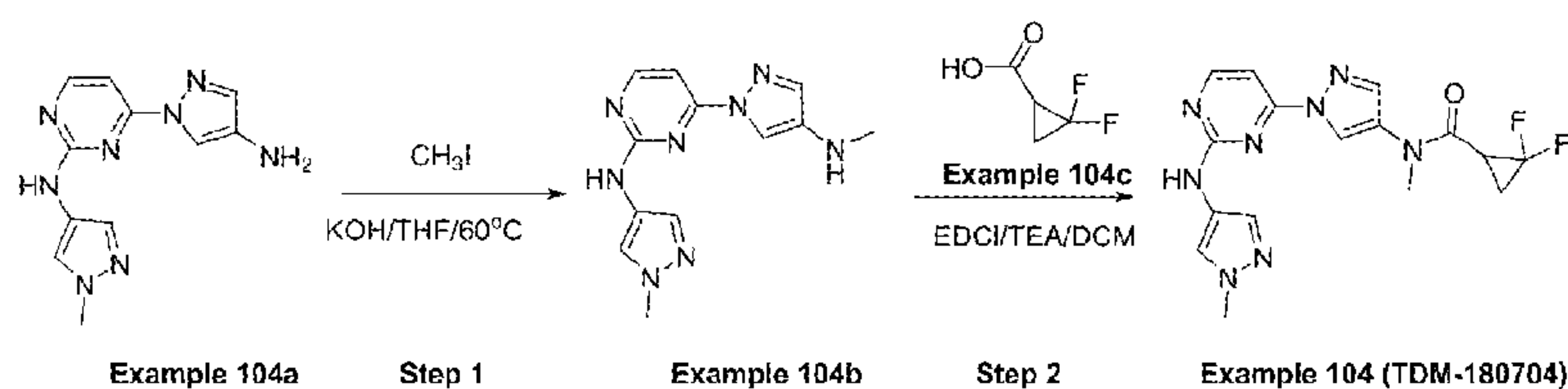
结构式	注册号		核磁氢谱
	TDM-180878	412.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 7.53 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.30 (dt, J = 16.0, 8.0 Hz, 4H), 2.25 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.70 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
	TDM-180879	406.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.82 - 2.60 (m, 2H), 2.27 (dd, J = 24.3, 14.1 Hz, 2H), 1.93 - 1.57 (m, 5H), 1.44 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
	TDM-180883	369.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 7.53 (s, 1H), 6.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 4H), 2.23 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

白色固体化合物TDM-180878即N-(4-乙基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-N-甲基-2,2,2-三氟丙酰胺 (78.2 mg, 收率:70.4%)。

白色固体化合物TDM-180879即N-(4-乙基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-N-甲基-2,2-二氟环丙烷甲酰胺 (32.9 mg, 收率:38.6%)。

白色固体化合物TDM-180883即2-氰基-N-(4-乙基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-4-基)乙酰胺 (5.1 mg, 收率:5.2%)。

实施例26、合成化合物TDM-180704的一般方法



步骤 1: Example 104b

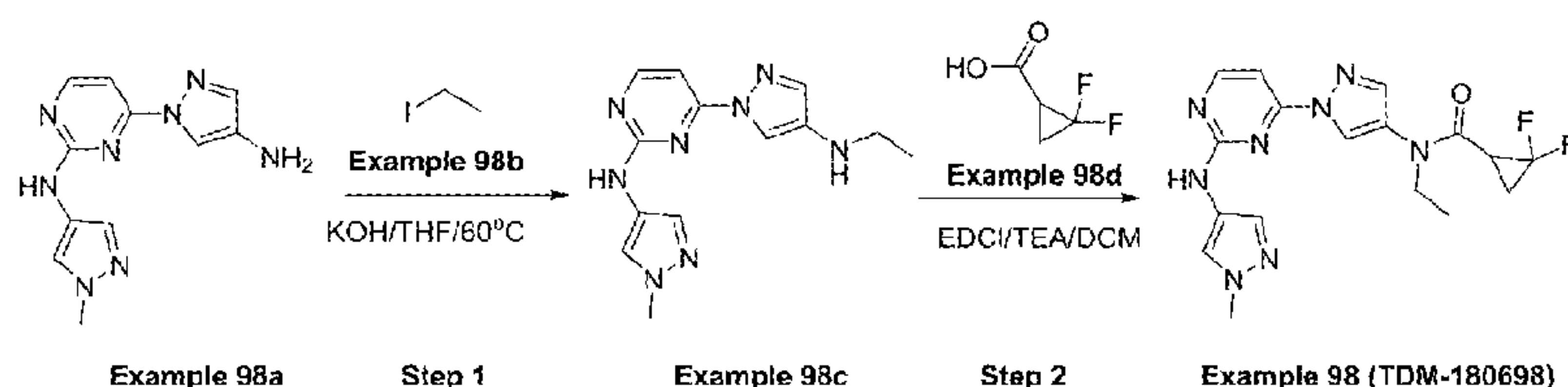
将所述化合物104a (30 mg, 0.117 mmol), 碘甲烷 (20 mg, 0.141 mmol), 氢氧化钾 (19.7 mg, 0.351 mmol) 和四氢呋喃 (5mL) 加入到单口瓶中。在66°C下搅拌反应4小时后, 将反应液过滤, 滤液浓缩, 得到类白色固体化合物104b即N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(甲基氨基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-胺 (30.5mg, 粗品)。LCMS [M+1]⁺=271.1

步骤2: Example 104 (TDM-180704)

将所述化合物104b (30mg, 0.106mmol), 三乙胺 (16mg, 0.159mmol), 化合物104c (16.3mg, 0.133mmol), HATU即2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (63.4 mg, 0.167 mmol) 和二氯甲烷 (5mL) 加入到50mL单口瓶中, 室温下搅拌1.5小时。然后反应液用水 (10mL×2) 洗涤, 分离得到有机层, 用Mg₂SO₄干燥, 减压浓缩。通过制备硅胶板 (100%乙酸乙酯) 纯化, 得到类白色固体化合物104即2,2-二氟-N-甲基-N-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)环丙烷甲酰胺 (22.5mg, 收率51.4%)。LCMS [M+1]⁺ = 375.1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.45 - 8.30 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.57 - 2.38 (m, 1H), 2.23 (td, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 1.81 (tdd, J = 12.3, 7.9, 4.8 Hz, 1H).

实施例27、合成化合物TDM-180698的一般方法



步骤1: Example 98c

将所述化合物98a (100 mg, 0.391 mmol), 化合物98b (73 mg, 0.469 mmol), 氢氧化钾 (66 mg, 1.173 mmol) 和四氢呋喃 (20mL) 加入到单口瓶中。在66°C下搅拌反应16小时后, 将反应液过滤, 滤液浓缩, 浓缩物通过制备硅胶板 (100%乙酸乙酯) 纯化得到类白色固体化合物98c即4-(4-(乙胺基)-1H-吡唑-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺 (90.5mg, 收率81.5%)。LCMS $[M+1]^+ = 285.1$

步骤2: Example 98 (TDM-180698)

将所述化合物98c (30mg, 0.106mmol), 三乙胺 (16mg, 0.159mmol), 化合物98d (16.2mg, 0.127mmol), EDCI即1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (30.5mg, 0.159mmol) 和二氯甲烷 (10mL) 加入到50mL单口瓶中, 室温下搅拌16小时。然后反应液用水 (10mL×2) 洗涤, 分离得到有机层, 用 Mg_2SO_4 干燥, 减压浓缩。通过制备硅胶板 (100%乙酸乙酯) 纯化, 得到类白色固体化合物98即N-乙基-2,2-二氟-N-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基) 环丙甲酰胺 (9.6mg, 收率23.3%)。LCMS $[M+1]^+ = 389.1$ 。

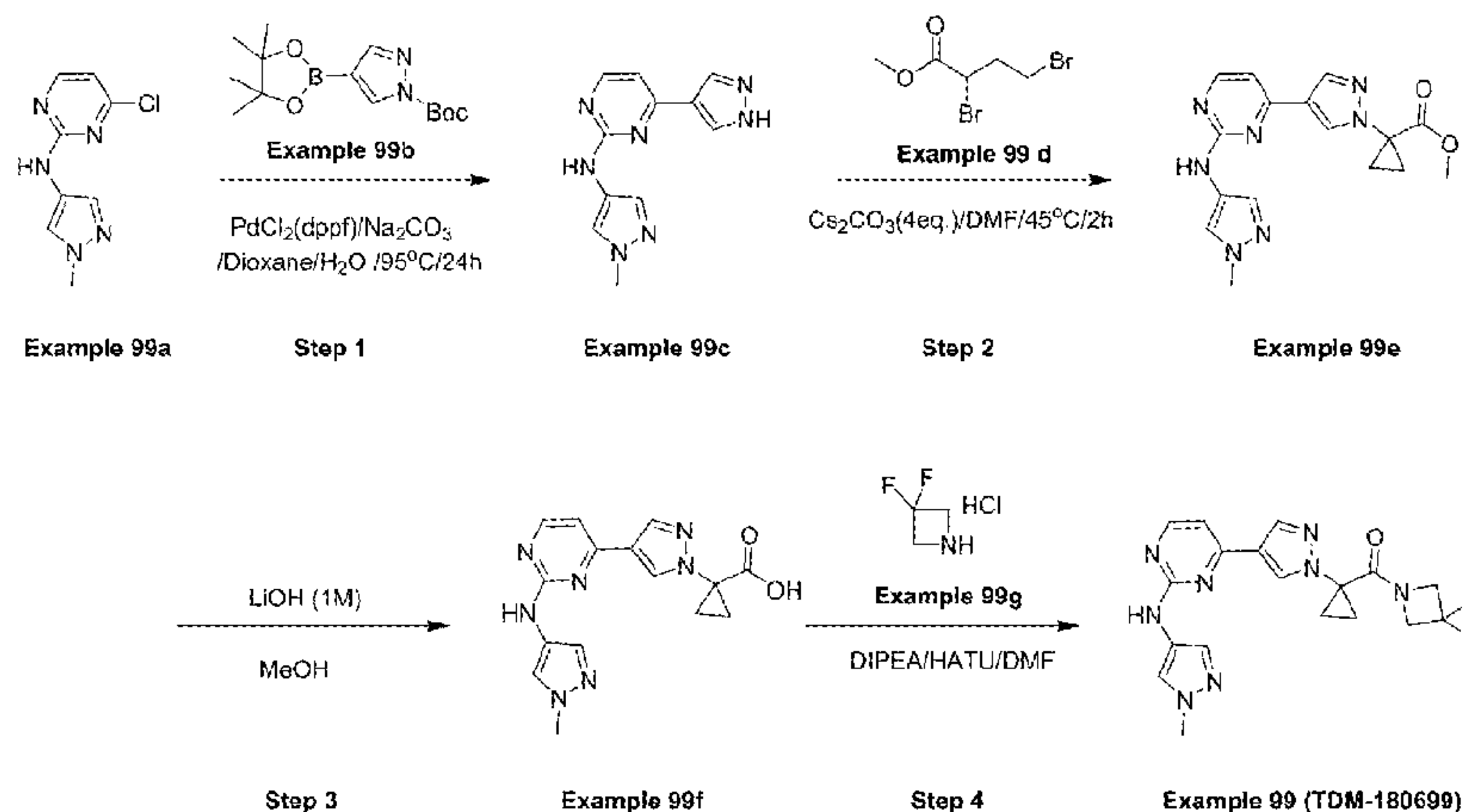
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.23 (td, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.30 (t, J = 6.1 Hz, 4H)。

相似方法制备的化合物如下:

Structure	TDM No.	LCMS $[M+1]^+$	1H -NMR
结构式	注册号		核磁共振谱
	TDM-180705	395.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

类白色固体化合物TDM-180705即N-乙基-3,3,3-三氟-N-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基) 丙酰胺 (17.4 mg, 产率:41.7%)

实施例28、合成化合物TDM-180699的一般方法



步骤1: Example 99c

将化合物99a 即4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺 (824 mg, 4.0 mmol), 化合物99b 即

4- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (2.35 g, 8.0 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (292 mg, 0.4 mol), 碳酸钠 (292 mg, 0.4 mmol), 1,4-二氧六环 (42 mL) 和水 (7 mL) 加入到三颈瓶中。体系水泵条件下抽气置换氮气三次。反应液在 95°C 条件下反应 24 小时后冷却。反应完成后, 减压浓缩后粗产物用柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯 / 甲醇 = 1/20), 得到灰白色固体化合物 99c 即 N- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) -4- (1H-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺 (0.8 g, 产率 83%)。LCMS [M+1]⁺ = 242.1

步骤 2: Example 99e

化合物 99c (600 mg, 2.48 mmol), 碳酸铯 (3.23 g, 9.92 mmol) 和化合物 99d 即 2,4-二溴丁酸甲酯 (710 mg, 2.73 mmol) 加入到二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 混合物 45°C 下搅拌 2 小时。反应完成后, 将其倒入水 (30 mL) 中, 乙酸乙酯 (40 mL x 4) 萃取。合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩后粗产物柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 分离纯化得到灰白色固体化合物 99e 即 1- (4- (2- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) -1H-吡唑-1-基) 环丙烷甲酸甲酯 (420 mg, 产率 50%)。

LCMS [M+1]⁺ = 340.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23-4.47 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.72-1.81 (m, 4H).

步骤 3: Example 99f

在化合物 99e (400 mg, 1.18 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入氢氧化锂水溶液 (1 M, 5 mL)。反应液室温下反应 2 小时。反应完成后, 减压旋干, 盐酸 (2 M) 酸化至 pH 为 4 析出固体沉淀, 过滤, 滤饼干燥得绿色固体化合物 99f 即 1- (4- (2- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) -1H-吡唑-1-基) 环丙烷羧酸 (320 mg, 产率 84%)。

LCMS [M+1]⁺ = 326.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.14 (br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.61-1.76 (m, 4H).

步骤 4: Example 99 (TDM-180699)

化合物 74h 99f (80 mg, 0.25 mmol) 和 N,N'-二异丙基乙胺 (57 mg, 0.44 mmol) 加入到二甲基甲酰胺 (5 mL) 中搅拌 5 分钟。随后加入化合物 99g 即 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 (43 mg, 0.34 mmol) 和 HATU (100 mg, 0.26 mmol)。所得混合物在室温下搅拌 4 小时, 将其倒入水 (30 mL) 中, 乙酸乙酯 (30 mL * 3) 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩后粗产物柱层析纯化分离 (乙酸乙酯/石油醚=0-100%), 得到白色固体化合物 99 即 (3,3-二氟吡咯烷-1-基) (1- (4- (2- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) -1H-吡唑-1-基) 环丙基) 甲酮 (97.2 mg, 产率 84%)。

LCMS [M+1]⁺ = 401.1

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23-4.47 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69-3.86 (m, 2H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H).

Structure	TDM No.	LCMS [M+1] ⁺	¹ H-NMR
结构式	注册号		核磁共振谱
	TDM-180700	415.1	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67-3.90 (m, 2H), 3.24-3.44 (m, 2H), 2.19-2.33 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H).

灰白色固体化合物 TDM-180700 即 (3,3-二氟吡咯烷-1-基) (1- (4- (2- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) -1H-吡唑-1-基) 环丙基) 甲酮 (85 mg, yield 79%)

鉴别化合物对JAK激酶活性抑制作用的实验

Janus 激酶 (JAK) 包括 JAK1, JAK2, JAK3 和 Tyk2, 通过 JAK-STAT 通路转导细胞因子介导的信号。激酶的大小在 120-140 kDa, 有 7 个确定的同源区域, 为 JH1-JH7。JH1 是 JAK 酶活性的重要区域, 含有典型酪氨酸

酸激酶特征，酪氨酸的磷酸化导致JAK蛋白构象的改变，从而促进底物的结合。JAK-STAT系统包含三个主要的部分：穿过细胞膜的受体，连接到受体上的Janus激酶，和将信号传输到细胞核和DNA中的信号传导和转录激活子（STAT）。当细胞因子与受体结合时，JAK将受体磷酸化，吸引STAT蛋白，STAT蛋白也被磷酸化后相互结合形成二聚体，二聚体进入细胞核与DNA结合，导致基因转录。

PerkinElmer公司的EZ Reader 可用来检测被激酶催化多肽底物磷酸化，该设备基于微控流体分离技术，可以直接检测荧光标记的底物和产物，分离步骤在微流体芯片内通过控制压力和电场强度实现。激酶实验一般控制在产物转化率为20-30%。该生物学测试方法是用来鉴别化合物对JAK激酶活性的抑制作用。

1、实验材料

S1.1受试化合物

化合物粉末用DMSO溶解，密封储存于-20°C冰箱。内部化和物Ref1用于JAK1，JAK2和Tyk2测试的阳性对照，Ref2用于JAK3测试的阳性对照。

2. 试剂配制

S2.1、1M HEPES 缓冲液：称取0.5M HEPES free acid和0.5M HEPES钠盐，加入超纯水溶解，定容，过滤，4度冰箱保存。

S2.2、40mM ATP 溶液：用50mM HEPES缓冲液溶解，配置成40mM，分装，冻存-20摄氏度冰箱。

S2.3、0.5% 吐温20：超纯水稀释100%吐温20，保存于4度冰箱。

S2.4、35% 牛血清蛋白：超纯水配置35%牛血清蛋白溶液，分装，保存于-20度冰箱。

S2.5、1M 二硫苏糖醇溶液：用超纯水将二硫苏糖醇配置成1M溶液，分装，保存于-20度冰箱。

S2.6、0.5 mM Jaktide Peptide 底物溶液：用50mM HEPES溶解至0.5 mM，分装，保存于-20度冰箱。

S2.7、0.5 mM IRStide Peptide 底物溶液：用50mM HEPES溶解至0.5 mM，分装，保存于-20度冰箱。

S2.8、实验缓冲液Assay Buffer：20mM HEPES缓冲液，pH 7.4，10mM 氯化镁，0.01% 牛血清蛋白BSA，0.0005% 吐温-20，1mM 二硫苏糖醇溶液。

S2.9、反应终止液Stop Buffer：180mM HEPES缓冲液，20mM 乙二胺四乙酸，0.2% Coating Reagent 3。

S2.10、分离液Separation Buffer：100mM HEPES缓冲液，10mM乙二胺四乙酸，0.0005% 吐温20，0.1% Coating Reagent 3，1%二甲基亚砷。

3. 实验方法

S3.1、化合物板的配制

将化合物用二甲基亚砷溶解到10mM，取一定体积稀释到0.6mM，取0.6mM稀释液10μl加到384微孔板，然后3倍梯度稀释，共8个浓度点。

S3.2、化合物排列

	cpd1	cpd2	cpd3	cpd4	cpd5	cpd6	cpd7	cpd8	cpd9	cpd10	cpd11	cpd12	cpd13	cpd14	cpd15	cpd16	cpd17	cpd18	cpd19	cpd20	cpd21	cpd22	
	cpd1	cpd2	cpd3	cpd4	cpd5	cpd6	cpd7	cpd8	cpd9	cpd10	cpd11	cpd12	cpd13	cpd14	cpd15	cpd16	cpd17	cpd18	cpd19	cpd20	cpd21	cpd22	Ref
																							Ref
																							Ref
																							Ref
																							Ref
																							Ref

阳性对照（HPE1）：Ref1，终浓度：10 μM

阳性对照（HPE1）：Ref2，终浓度：10 μM

阴性对照（ZPE）：DMSO，终浓度为1.6%

化合物：最高终浓度为10μM，3倍稀释，8个浓度点，2个重复。

4. 实验操作步骤

S4.1. 用ECHO每孔加250nl化合物至实验板，1000转离心1分钟；

S4. 2. 加入5 μ l实验缓冲液，震荡几秒使化合物充分溶解；

S4. 3. 加入5 μ l 3 \times 的底物溶液，加入5 μ l 3 \times 激酶溶液，800转离心1分钟；

S4. 4. JAK1, JAK2, JAK3和Tyk2 激酶在反应体系中的终浓度分别为20, 1, 1, 和1 nM

S4. 5. 室温孵育，每个激酶需要不同时间，不同批次的激酶有时间上的差异

S4. 6. 反应到20%-30%，加入15 μ l终止液终止，1000转离心2分钟。

S4. 7. 放置到EZ Reader上读板。

S4. 8. EZ Reader读数由峰高度计算，%产物转换率=产物/(产物+底物)*100

5. 数据处理：IC50计算

利用作图软件Xifit 制作受试化合物浓度曲线，计算IC50值。

利用该实验方法获得了上述各实施例中所示的化合物的IC50值列于下表中。

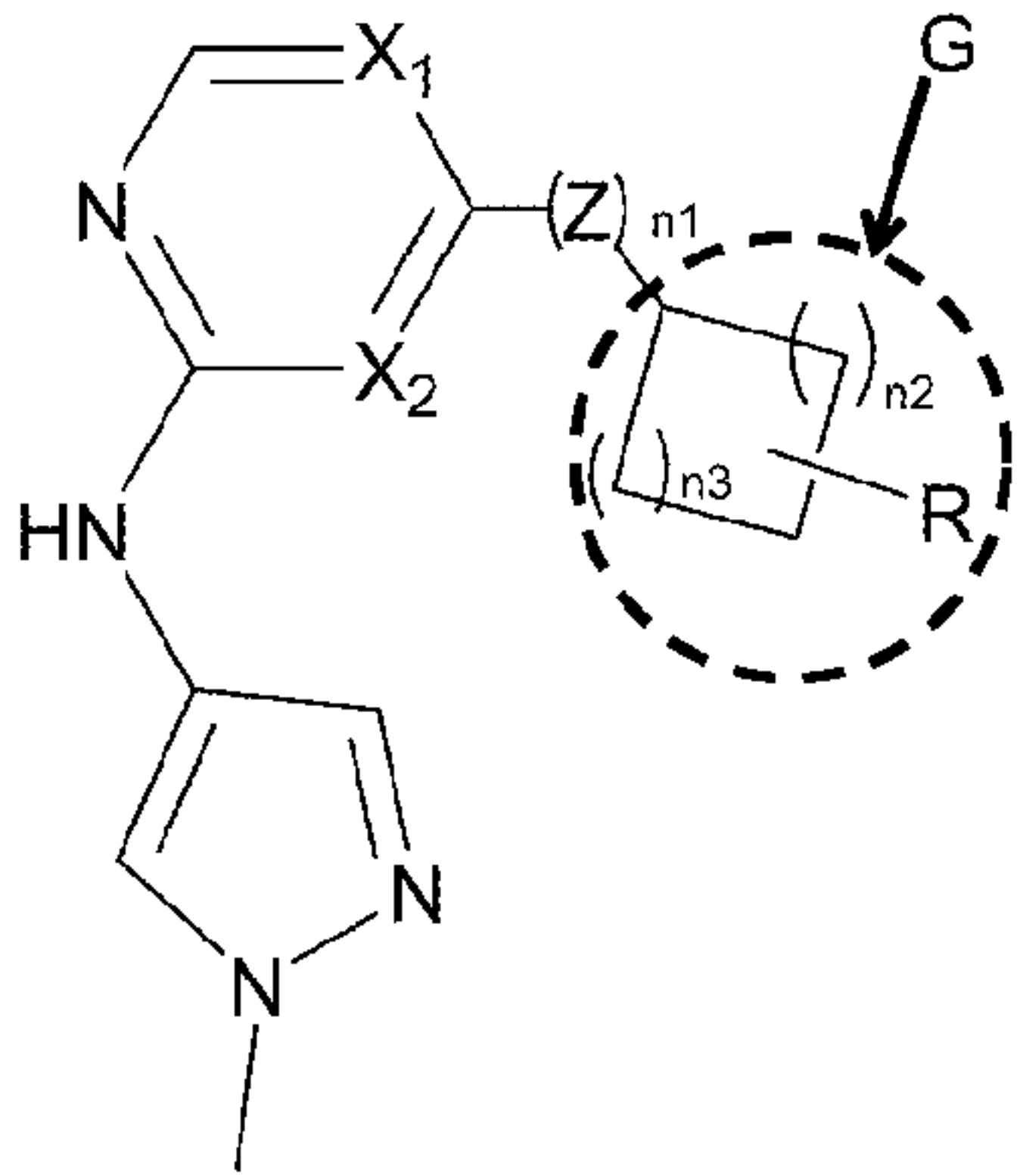
下表列出了上述各实施例中所示的化合物的IC50值。“A”表示 $\geq 10\mu\text{M}$ ；“B”表示 $\geq 1\mu\text{M}$ 同时 $< 10\mu\text{M}$ ；“C”表示 $\geq 0.1\mu\text{M}$ 同时 $< 1\mu\text{M}$ ；“D”表示 $< 0.1\mu\text{M}$ 。

TDM No.	Tyk2/ μM	JAK1/ μM	JAK2/ μM	JAK3/ μM
TDM-180656	A	A	A	A
TDM-180657	A	A	A	A
TDM-180658	A	A	A	A
TDM-180659	A	A	A	A
TDM-180660	A	A	A	A
TDM-180661	A	A	A	A
TDM-180662	A	A	A	A
TDM-180663	A	A	A	A
TDM-180664	A	A	A	A
TDM-180682	A	A	A	A
TDM-180683	A	A	B	A
TDM-180684	B	A	A	A
TDM-180685	B	A	B	A
TDM-180686	B	B	B	A
TDM-180687	B	B	B	A
TDM-180688	B	B	B	A
TDM-180689	B	B	B	A
TDM-180690	B	B	B	A
TDM-180691	A	B	A	A
TDM-180692	B	B	B	A
TDM-180693	A	A	A	A
TDM-180694	A	A	A	A
TDM-180695	C	B	B	A
TDM-180696	B	B	A	A
TDM-180697	A	A	A	A
TDM-180701	B	B	B	A
TDM-180702	B	B	A	A
TDM-180703	A	A	A	A
TDM-180706	A	A	A	A
TDM-180707	A	A	A	A
TDM-180708	A	A	A	A
TDM-180709	B	B	A	A

TDM-180715	A	A	A	A
TDM-180716	A	A	A	A
TDM-180723	A	A	A	A
TDM-180724	A	A	A	A
TDM-180729	C	B	B	A
TDM-180730	B	B	B	A
TDM-180732	B	B	B	A
TDM-180733	A	B	A	A
TDM-180745	B	B	B	A
TDM-180750	C	C	B	B
TDM-180751	C	C	C	C
TDM-180793	B	B		
TDM-180809	C	D	C	B
TDM-180811	B	B		
TDM-180812	C	C	B	A
TDM-180815	B	B		
TDM-180816	C	C	C	B
TDM-180817	B	B		
TDM-180824	B	B		
TDM-180825	B	B		
TDM-180835	B	B		
TDM-180837	B	B		
TDM-180838	B	B		
TDM-180839	B	C	B	A
TDM-180842	B	B	B	A
TDM-180862	B	B		
TDM-180863	C	C		
TDM-180864	B	B		
TDM-180865	B	B		
TDM-180874	B	B		
TDM-180878	A	B		
TDM-180879	C	C		
TDM-180883	A	B		
TDM-180909	B	B		

权利要求书

1. 一种小分子化合物，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，所述 X_1 、 X_2 选自碳或氮；

所述 Z 为碳或氮；

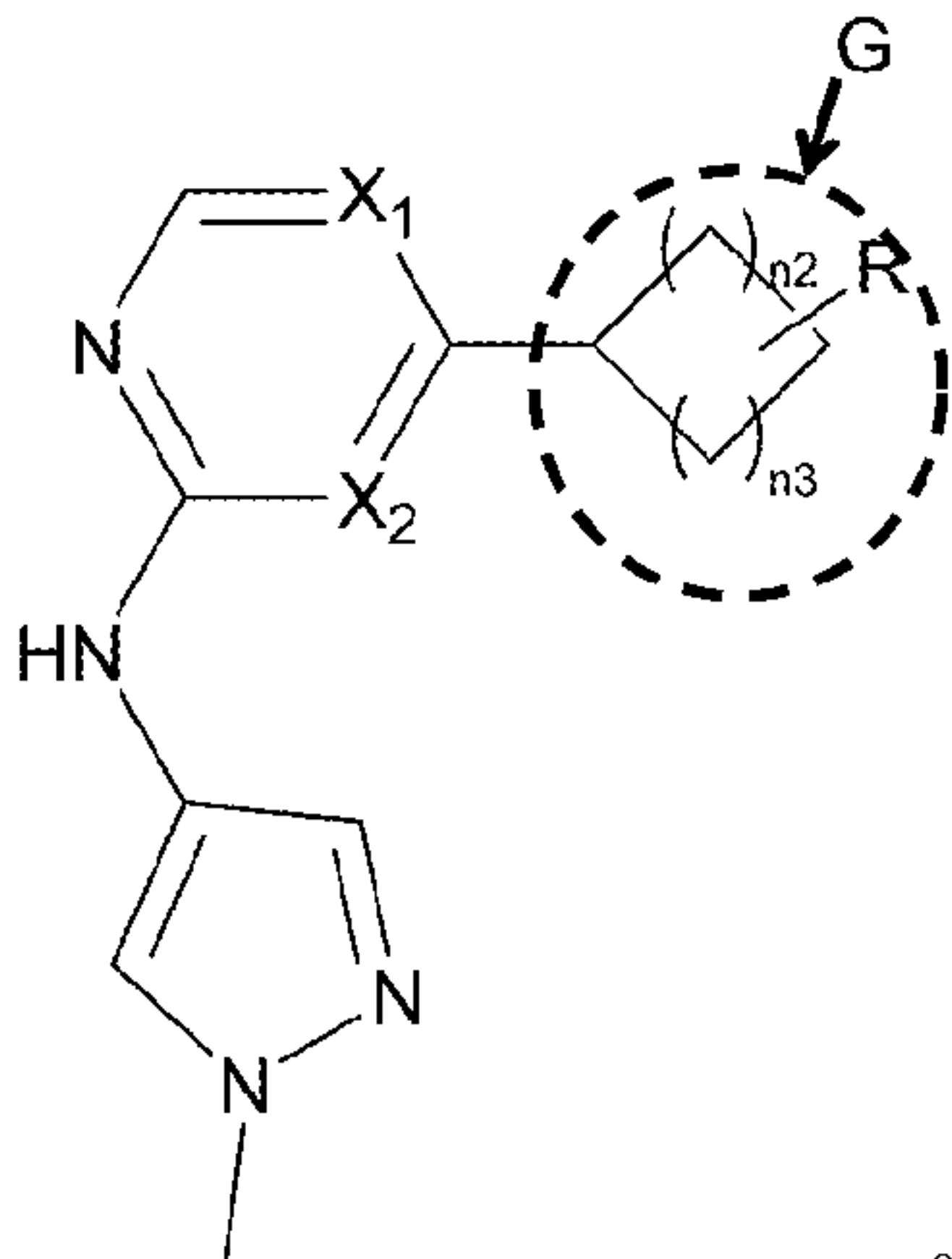
所述 n_1 为 0, 1；

所述 n_2 , n_3 相同或不相同，为 0 或任意自然数；

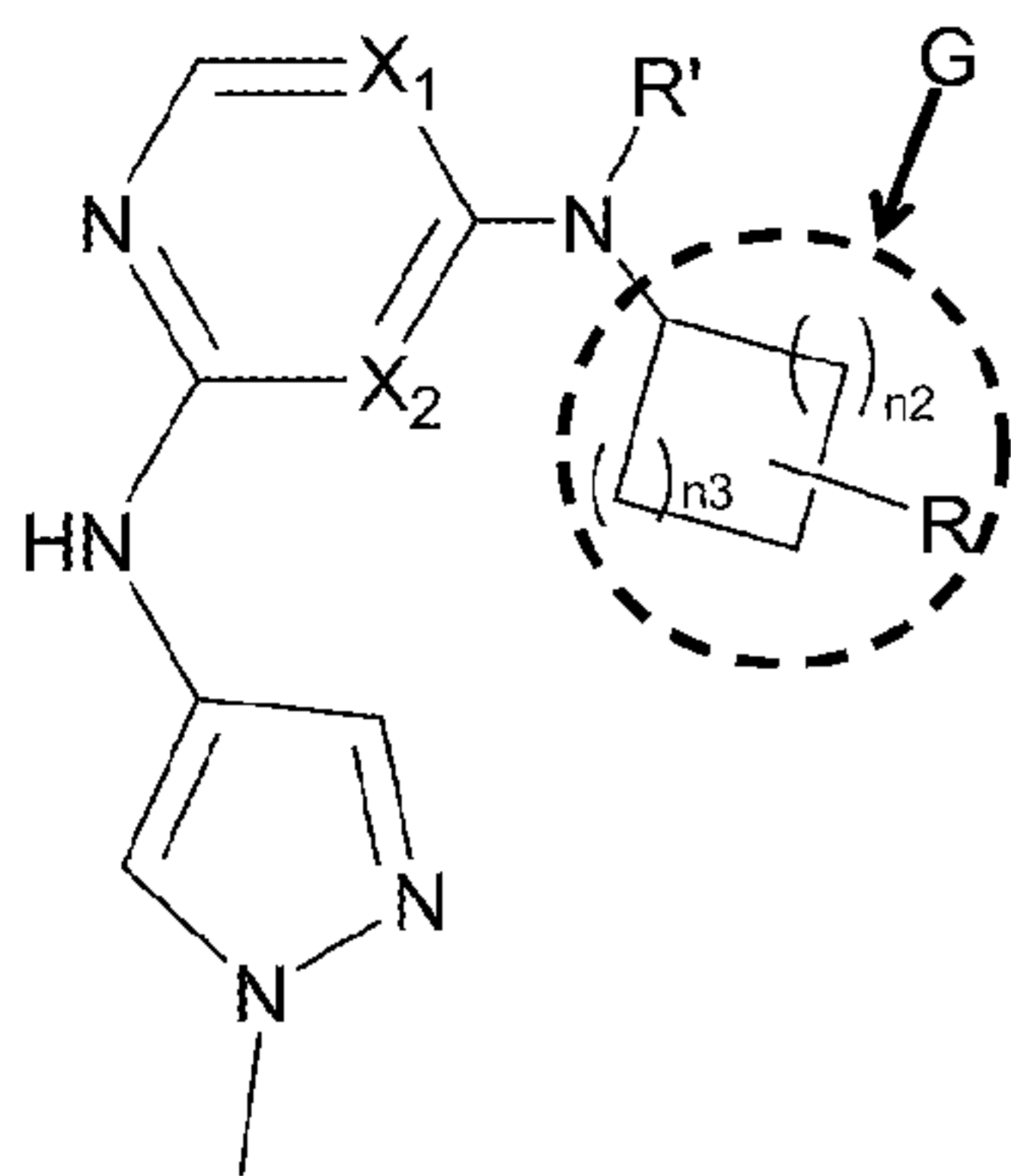
所述 G 表示的环状基团为饱和杂环；

所述 R 选自氢、卤素、烷基、取代的烷基、氨基、胺基、取代的胺基、羧基、酰胺基、取代的酰胺基、酯基、取代的羧基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、砷基、亚砷基。

2. 如权利要求 1 所述的一种小分子化合物，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：

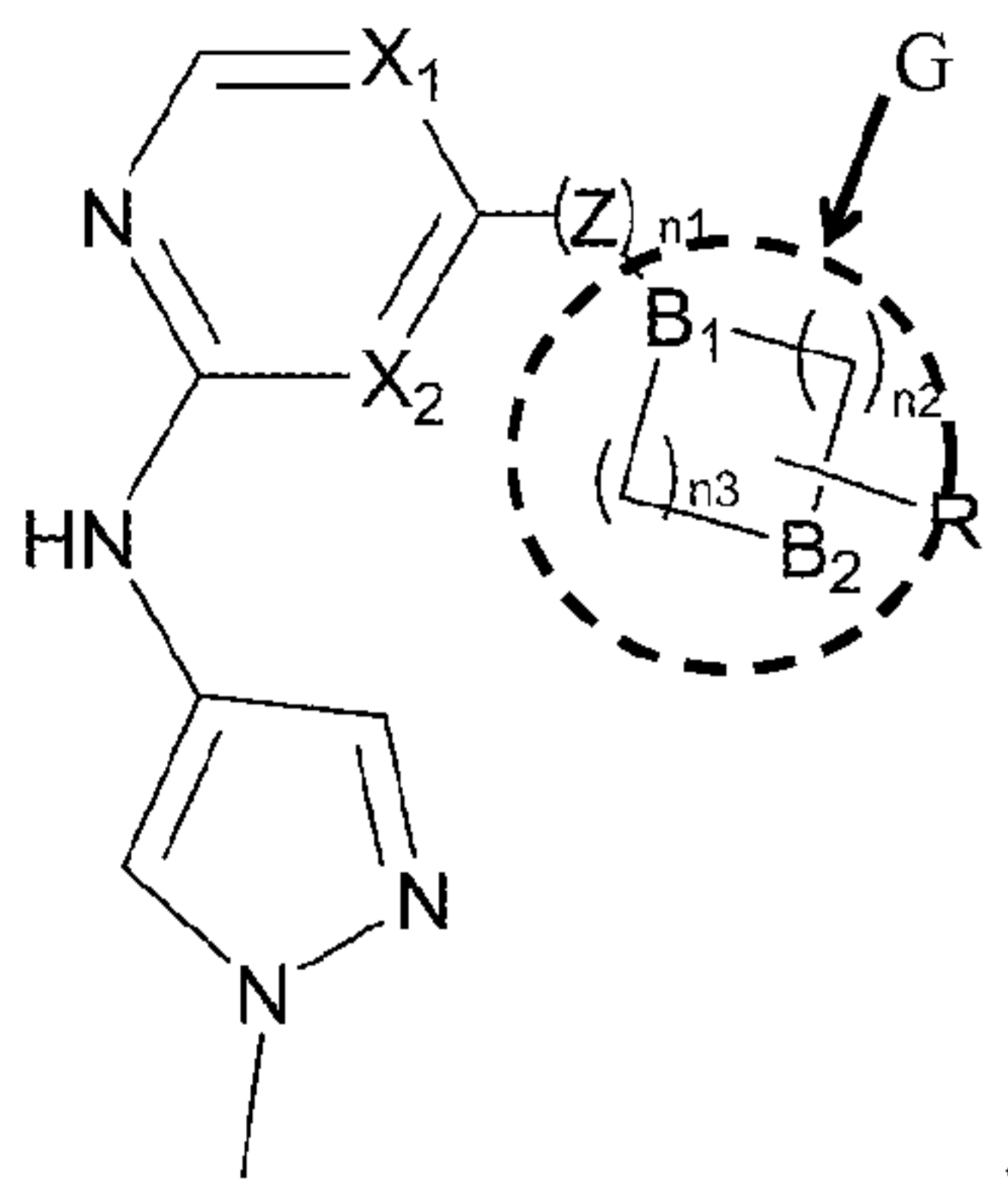


3. 如权利要求 1 所述的一种小分子化合物，其特征在于，为由如下结构式所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，消旋体，水合物，溶剂化物，代谢产物以及药学上可接受的盐或前药：



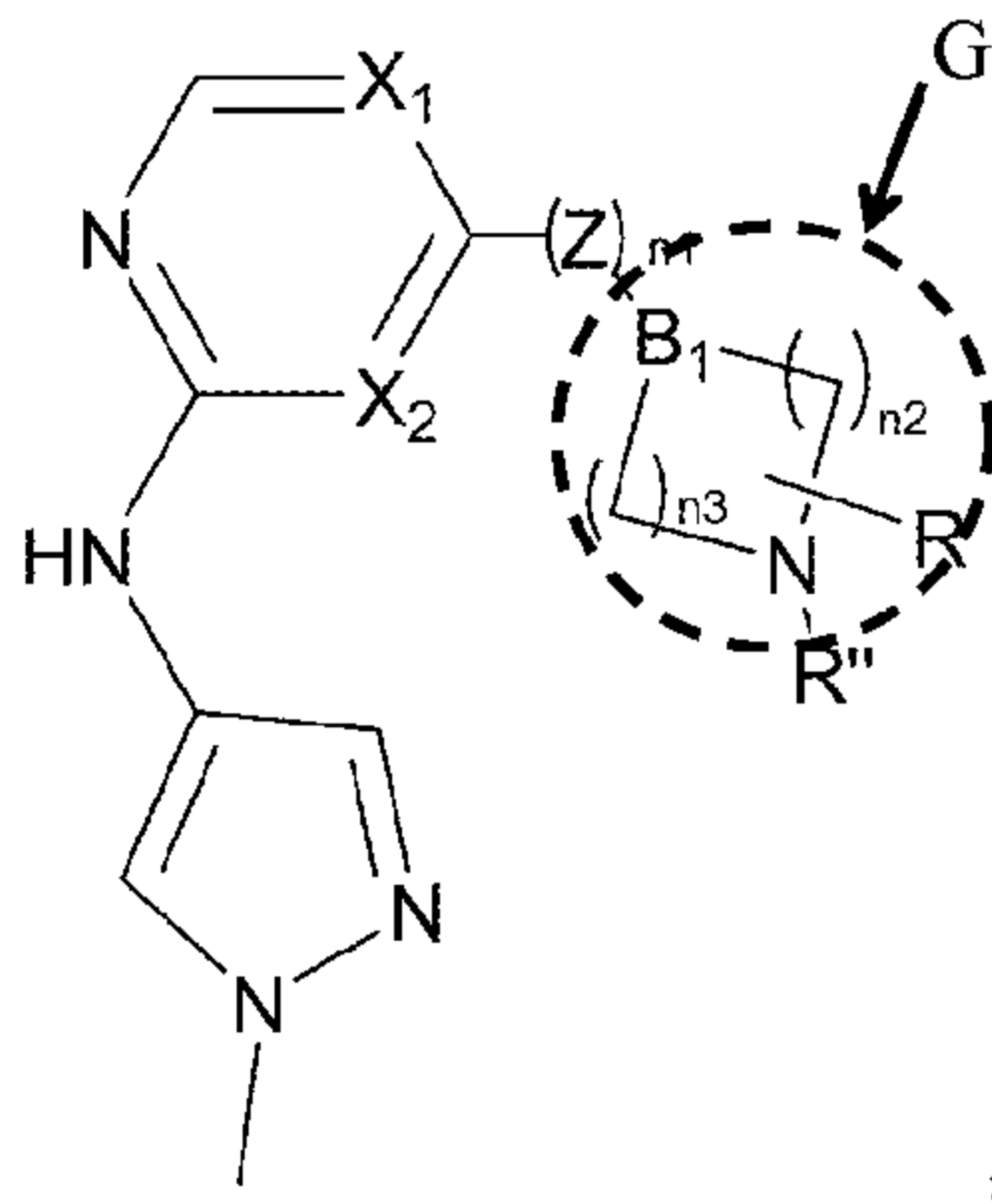
其中，R' 为氢、烷基、取代的烷基、酯基、取代的羰基。

4. 如权利要求 1 所述的一种小分子化合物，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，B₁、B₂中的至少一个为氮、硫或氧。

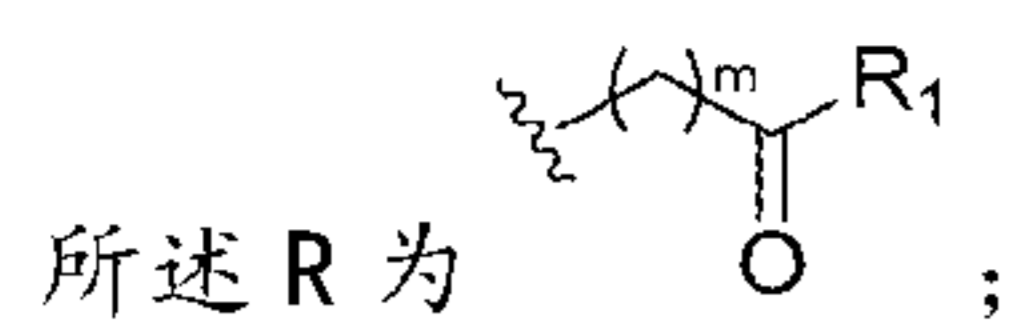
5. 如权利要求 1 所述的一种小分子化合物，其特征在于，为由如下结构式所示的化合物或其立体异构体，几何异构体，互变异构体，消旋体，水合物，溶剂化物，代谢产物以及药学上可接受的盐或前药：



其中，B₁为一个为氮或碳；

R' 选自氢、卤素、烷基、取代的烷基、氨基、胺基、取代的胺基、羧基、酰胺基、取代的酰胺基、酯基、取代的羰基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基。

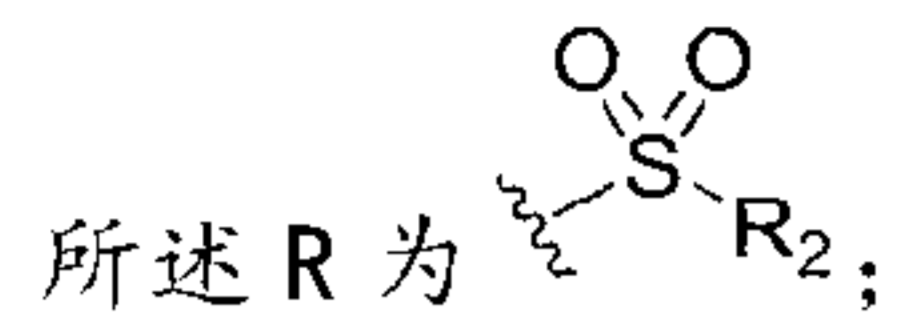
6. 如权利要求 1 所述的一种小分子化合物，其特征在于：



其中, 所述 m 为 0 或任意自然数;

所述 R₁ 为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基。

7. 如权利要求 1 所述的一种小分子化合物, 其特征在于:



其中, 所述 R₂ 为为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基。

8. 如权利要求 1 所述的一种小分子化合物, 其特征在于:

所述 G 表示的环状基团上的任意两个氮原子形成桥键。

9. 如权利要求 1-8 任一所述的一种小分子化合物的应用, 其特征在于:

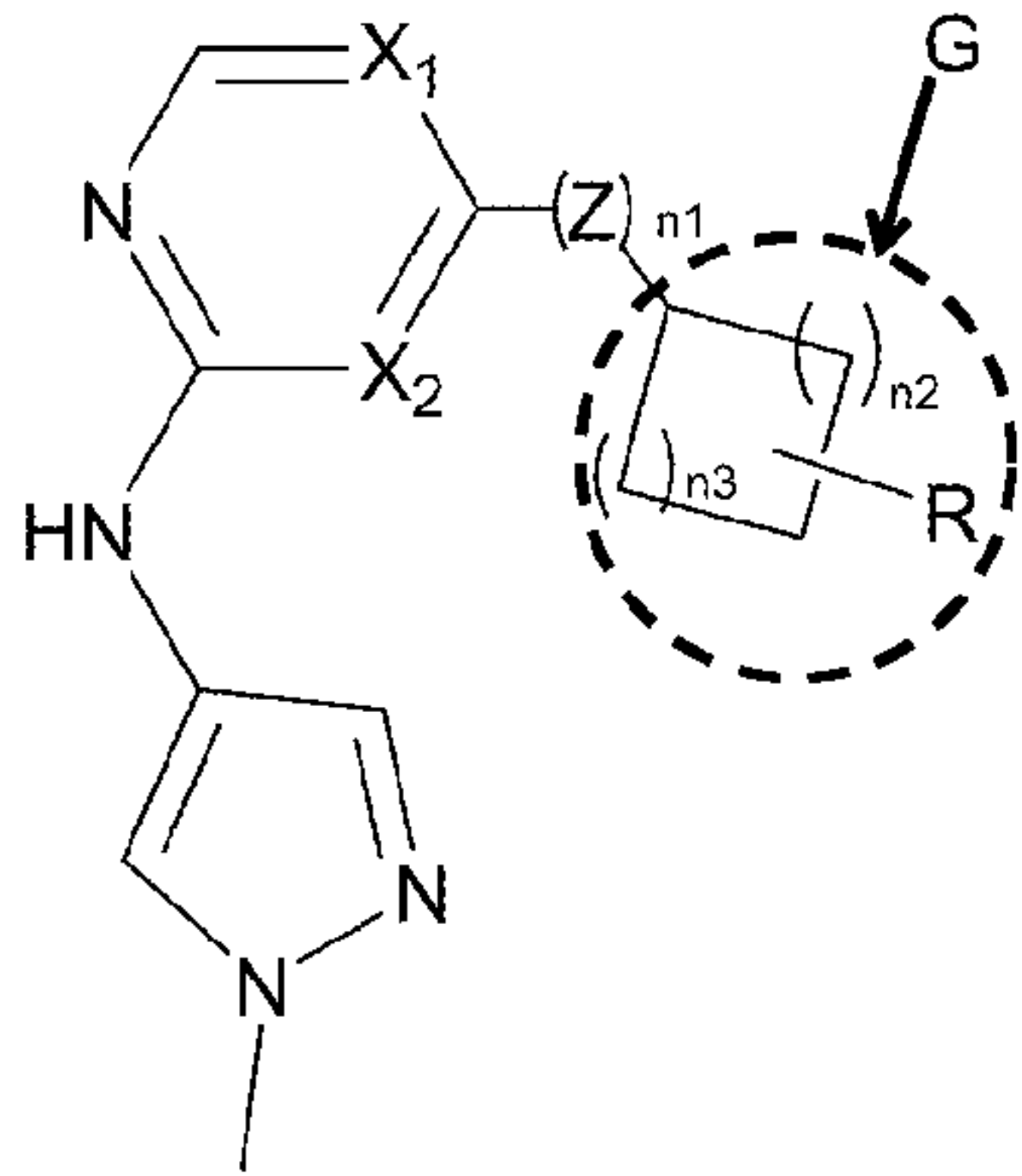
用于治疗、预防和缓解自身免疫性疾病, 以及与自身免疫相关的炎症性皮肤病。

10. 如权利要求 9 所述的一种小分子化合物的应用, 其特征在于:

为组合物;

所述组合物中小分子化合物的质量百分比含量为 10⁻⁶% 至 100%。

本发明提供了一种小分子化合物，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，X1、X2 选自碳或氮；Z 为碳或氮；n1 为 0, 1；n2, n3 相同或不相同，为 0 或任意自然数；G 表示的环状基团为饱和杂环；饱和杂环上的任一或任几个氢原子为 R 所取代；R 选自氢、卤素、烷基、取代的烷基、氨基、胺基、取代的胺基、羧基、酰胺基、取代的酰胺基、酯基、取代的羧基、环烷基、取代的环烷基、杂环烷基、取代的杂环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、取代的砷基、取代的亚砷基。本发明的小分子化合物能用于治疗、预防和缓解自身免疫性疾病和或与免疫相关的炎症性皮肤病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/120131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/00(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; A61K 31/-; A61P		
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) CNABS, VEN, CNKI, 万方数据, Caplus, Registry, Marpat: 吡唑, 氨基, 胺, 吡啶, 嘧啶, 三嗪, JAK?, Tyk2, 自身免疫性, autoimmu?, 关节炎, 炎症, 皮肤, pyrazol, amino, pyridine, pyrimidin, triazine, rheumatoid arthritis, inflamma?, skin, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 110862376 A (JIAXING TEKELUO BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 06 March 2020 (2020-03-06) see entire document, in particular claims 1-10	1-10
X	CN 107074867 A (PFIZER INC.) 18 August 2017 (2017-08-18) see claims 1-14, description, embodiments 7-8, 36-39, 42-43, 46-48, 55-60, 63-64, 69-70, 76-78, 80-81, 83-86, 88, 92-97, 109-110, preparations 19, 90-91, 135-136. embodiments A-C, paragraphs 0311, 1178-1211	1-2, 4-10
X	WO 2015148867 A1 (CALITOR SCIENCES LLC et al.) 01 October 2015 (2015-10-01) see claims 1-31, description embodiments 1-2, 7-8, 11-12, 17-18, 21-22, 31-35, 58-62, 67-69, embodiments A-C	1, 3-10
X	CN 105461694 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL) 06 April 2016 (2016-04-06) see claims 1-24, description embodiments 1, 5-7, embodiments A-C, paragraphs 0228, 0392	1, 3-5, 9-10
X	CN 106478607 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 08 March 2017 (2017-03-08) see claims 1-38, description embodiments 12-19, 24-32, 34, 48-49, embodiments A-C, paragraphs 0316, 0482	1, 3-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 07 December 2020		Date of mailing of the international search report 11 January 2021
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/CN2020/120131

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017044434 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. et al.) 16 March 2017 (2017-03-16) see claims 1-45, description embodiments 12-19, 24-32, 34, 48-49, embodiments A-C	1, 3-10
X	CN 106478651 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 08 March 2017 (2017-03-08) see claims 1-21, description paragraphs 0232, 0395, 0397, embodiments	1, 3-4, 8-10
X	WO 2017048675 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. et al.) 23 March 2017 (2017-03-23) see claims 1-31, embodiments	1, 3-4, 8-10
X	WO 2015148869 A1 (CALITOR SCIENCES LLC et al.) 01 October 2015 (2015-10-01) see claims 1-29, description embodiments 7-8, paragraph 0183	1, 3-4, 8-10
X	CN 107089968 A (SOUTHERN MEDICAL UNIVERSITY) 25 August 2017 (2017-08-25) see claims 1-7, description, paragraph 0079, embodiment 4, test examples 1, 2	1, 2, 4, 9, 10
X	CN 102498110 A (ABBOTT LABORATORIES) 13 June 2012 (2012-06-13) see embodiment 141	1, 3, 4, 8
X	WO 2015025197 A1 (JUBILANT BIOSYS LIMITED) 26 February 2015 (2015-02-26) see description, compounds II-1 to II-4, II-7, II-8, 120, 121, intermediate of preparation II-7	1, 3-5
X	WO 2015058129 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORP. et al.) 23 April 2015 (2015-04-23) see description compounds 10, 36, 38, 39	1, 2, 4, 5
X	FENSOME, Andrew et al. "Dual Inhibition of TYK2 and JAK1 for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of ((S)-2, 2-Difluorocyclopropyl)((1R, 5S)-3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3, 8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)methanone (PF-06700841)." <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 61, 16 August 2018 (2018-08-16), pp. 8597-8612	1, 2, 4-6, 8-10
PX	FENSOME, Andrew et al. "Design and optimization of a series of 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrimidin-2-amines: Dual inhibitors of TYK2 and JAK1." <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , Vol. 28, 31 March 2020 (2020-03-31), Article 115481	1, 2, 4-6, 8-10
PX	AMERICAN CHEMICAL SOCIETY ACS. "STNext Registry Database" http://next.stn.org , 30 July 2020 (2020-07-30), compound with CAS RN: 2451582-30-0	1, 2, 4, 5
X	AMERICAN CHEMICAL SOCIETY ACS. "STNext Registry Database" http://next.stn.org , 17 March 2019 (2019-03-17), compounds with CAS RN: 2287303-49-3, 2287303-50-6, 2287303-48-2, 2117404-98-3, 2117404-97-2, 1883302-35-9, 1883301-95-8	1-2, 4-6, 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/120131

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110862376	A	06 March 2020	None			
CN	107074867	A	18 August 2017	DO	P2017000048	A	30 June 2017
				CU	20170015	A7	05 June 2017
				EA	201700077	A1	31 July 2017
				DK	3183247	T3	15 January 2018
				SV	2017005384	A	10 July 2017
				US	10463675	B2	05 November 2019
				UA	117976	C2	25 October 2018
				US	9663526	B2	30 May 2017
				CL	2017000406	A1	06 October 2017
				MX	2017002241	A	03 May 2017
				AP	201709748	A0	28 February 2017
				AU	2015304883	B2	10 May 2018
				GE	P20197003	B	25 July 2019
				ES	2655971	T9	14 September 2018
				PL	3183247	T3	30 March 2018
				CU	24435	B1	04 September 2019
				MD	20170016	A2	31 August 2017
				JP	6218260	B2	25 October 2017
				HU	E035553	T2	02 May 2018
				CN	107074867	B	22 October 2019
				BR	112017003054	A2	21 November 2017
				CY	1119771	T1	27 June 2018
				RS	56807	B1	30 April 2018
				LT	3183247	T	25 January 2018
				EP	3183247	B1	29 November 2017
				KR	101877189	B1	10 July 2018
				PH	12017500276	A1	03 July 2017
				ME	02856	B	20 April 2018
				KR	20170036109	A	31 March 2017
				HR	P20171913	T1	09 February 2018
				AP	201709748	D0	28 February 2017
				JP	2017524022	A	24 August 2017
				US	2017239264	A1	24 August 2017
				IL	250709	D0	30 April 2017
				CR	20170066	A	17 July 2017
				AU	2015304883	A1	02 March 2017
				US	2020038409	A1	06 February 2020
				TW	201609706	A	16 March 2016
				ZA	201701005	B	31 July 2019
				AP	2017009748	A0	28 February 2017
				UY	36275	A	01 April 2016
				ES	2655971	T3	22 February 2018
				GT	201700035	A	10 October 2019
				AR	101599	A1	28 December 2016
				PT	3183247	T	18 January 2018
				NO	2721710	T3	31 March 2018
				EP	3183247	B9	25 July 2018
				EA	032609	B1	28 June 2019
				IL	250709	A	30 May 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/120131

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2015148867	A1	01 October 2015	EP 3122729 A4	15 November 2017
				US 2015274704 A1	01 October 2015
				EP 3122728 A4	25 October 2017
				US 2015274705 A1	01 October 2015
				AU 2015235880 B2	01 November 2018
				MX 2016012574 A	26 September 2017
				EP 3122730 A4	09 August 2017
				US 9399637 B2	26 July 2016
				EP 3312164 A1	25 April 2018
				JP 2017510642 A	13 April 2017
				CA 2943979 A1	01 October 2015
				WO 2015148868 A1	01 October 2015
				EP 3122729 A1	01 February 2017
				US 9394281 B2	19 July 2016
				JP 6517319 B2	22 May 2019
				EP 3122728 A1	01 February 2017
				WO 2015148869 A1	01 October 2015
				EP 3327006 B1	20 May 2020
				EP 3122730 A1	01 February 2017
				JP 6517318 B2	22 May 2019
				JP 2017510644 A	13 April 2017
				US 2015274747 A1	01 October 2015
				US 9403801 B2	02 August 2016
				EP 3327006 A1	30 May 2018
				AU 2015235880 A1	15 September 2016
				EP 3122730 B1	25 March 2020
				JP 2017510643 A	13 April 2017
JP 6538148 B2	03 July 2019				
CN	105461694	A	06 April 2016	CN 105461694 B	24 May 2019
CN	106478607	A	08 March 2017	CN 106478607 B	24 May 2019
WO	2017044434	A1	16 March 2017	EP 3347097 A1	18 July 2018
				US 9938257 B2	10 April 2018
				US 2018162841 A1	14 June 2018
				US 2017073334 A1	16 March 2017
				US 10266521 B2	23 April 2019
				EP 3347097 A4	17 April 2019
				JP 2018527362 A	20 September 2018
CN	106478651	A	08 March 2017	CN 106478651 B	09 July 2019
WO	2017048675	A1	23 March 2017	EP 3349579 A4	20 March 2019
				US 2017081338 A1	23 March 2017
				JP 2018527381 A	20 September 2018
				EP 3349579 A1	25 July 2018
WO	2015148869	A1	01 October 2015	EP 3122729 A4	15 November 2017
				US 2015274704 A1	01 October 2015
				EP 3122728 A4	25 October 2017
				US 2015274705 A1	01 October 2015
				AU 2015235880 B2	01 November 2018
				WO 2015148867 A1	01 October 2015
				MX 2016012574 A	26 September 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/120131

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EP	3122730	A4	09 August 2017
				US	9399637	B2	26 July 2016
				EP	3312164	A1	25 April 2018
				JP	2017510642	A	13 April 2017
				CA	2943979	A1	01 October 2015
				WO	2015148868	A1	01 October 2015
				EP	3122729	A1	01 February 2017
				US	9394281	B2	19 July 2016
				JP	6517319	B2	22 May 2019
				EP	3122728	A1	01 February 2017
				EP	3327006	B1	20 May 2020
				EP	3122730	A1	01 February 2017
				JP	6517318	B2	22 May 2019
				JP	2017510644	A	13 April 2017
				US	2015274747	A1	01 October 2015
				US	9403801	B2	02 August 2016
				EP	3327006	A1	30 May 2018
				AU	2015235880	A1	15 September 2016
				EP	3122730	B1	25 March 2020
				JP	2017510643	A	13 April 2017
				JP	6538148	B2	03 July 2019
CN	107089968	A	25 August 2017	CN	107089968	B	18 June 2019
CN	102498110	A	13 June 2012	EP	2440548	A1	18 April 2012
				CA	2764983	A1	16 December 2010
				WO	2010144468	A1	16 December 2010
				US	8426408	B2	23 April 2013
				MX	2011013325	A	30 April 2012
				US	2010317680	A1	16 December 2010
				JP	2012529522	A	22 November 2012
WO	2015025197	A1	26 February 2015	EP	3036231	B1	26 February 2020
				EP	3036231	A1	29 June 2016
				EP	3036231	A4	18 January 2017
				US	2016207905	A1	21 July 2016
				US	10273224	B2	30 April 2019
WO	2015058129	A1	23 April 2015	US	9334263	B2	10 May 2016
				US	2015111857	A1	23 April 2015
				US	2017057953	A1	02 March 2017
				US	9884861	B2	06 February 2018

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K 31/-; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS, VEN, CNKI, 万方数据, Caplus, Registry, Marpat: 吡唑, 氨基, 胺, 吡啶, 嘧啶, 三嗪, JAK?, Tyk2, 自身免疫性, autoimmu?, 关节炎, 炎症, 皮肤, pyrazol, amino, pyridine, pyrimidin, triazine, rheumatoid arthritis, inflamma?, skin, structure search</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 110862376 A (嘉兴特科罗生物科技有限公司) 2020年 3月 6日 (2020 - 03 - 06) 参见全文, 特别是权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107074867 A (辉瑞公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 参见权利要求1-14, 说明书实施例7-8、36-39、42-43、46-48、55-60、63-64、69-70、76-78、80-81、83-86、88、92-97、109-110, 制备19、90-91、135-136, 实施例A-C, 第0311、1178-1211段</td> <td>1-2、4-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2015148867 A1 (CALITOR SCIENCES LLC等) 2015年 10月 1日 (2015 - 10 - 01) 参见权利要求1-31, 说明书实施例1-2、7-8、11-12、17-18、21-22、31-35、58-62、67-69, 实施例A-C</td> <td>1、3-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 105461694 A (广东东阳光药业有限公司) 2016年 4月 6日 (2016 - 04 - 06) 参见权利要求1-24, 说明书实施例1、5-7, 实施例A-C, 第0228、0392段</td> <td>1、3-5、9-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 106478607 A (广东东阳光药业有限公司等) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 参见权利要求1-38, 说明书实施例12-19、24-32、34、48-49, 实施例A-C, 第0316、0482段</td> <td>1、3-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 110862376 A (嘉兴特科罗生物科技有限公司) 2020年 3月 6日 (2020 - 03 - 06) 参见全文, 特别是权利要求1-10	1-10	X	CN 107074867 A (辉瑞公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 参见权利要求1-14, 说明书实施例7-8、36-39、42-43、46-48、55-60、63-64、69-70、76-78、80-81、83-86、88、92-97、109-110, 制备19、90-91、135-136, 实施例A-C, 第0311、1178-1211段	1-2、4-10	X	WO 2015148867 A1 (CALITOR SCIENCES LLC等) 2015年 10月 1日 (2015 - 10 - 01) 参见权利要求1-31, 说明书实施例1-2、7-8、11-12、17-18、21-22、31-35、58-62、67-69, 实施例A-C	1、3-10	X	CN 105461694 A (广东东阳光药业有限公司) 2016年 4月 6日 (2016 - 04 - 06) 参见权利要求1-24, 说明书实施例1、5-7, 实施例A-C, 第0228、0392段	1、3-5、9-10	X	CN 106478607 A (广东东阳光药业有限公司等) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 参见权利要求1-38, 说明书实施例12-19、24-32、34、48-49, 实施例A-C, 第0316、0482段	1、3-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 110862376 A (嘉兴特科罗生物科技有限公司) 2020年 3月 6日 (2020 - 03 - 06) 参见全文, 特别是权利要求1-10	1-10																		
X	CN 107074867 A (辉瑞公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 参见权利要求1-14, 说明书实施例7-8、36-39、42-43、46-48、55-60、63-64、69-70、76-78、80-81、83-86、88、92-97、109-110, 制备19、90-91、135-136, 实施例A-C, 第0311、1178-1211段	1-2、4-10																		
X	WO 2015148867 A1 (CALITOR SCIENCES LLC等) 2015年 10月 1日 (2015 - 10 - 01) 参见权利要求1-31, 说明书实施例1-2、7-8、11-12、17-18、21-22、31-35、58-62、67-69, 实施例A-C	1、3-10																		
X	CN 105461694 A (广东东阳光药业有限公司) 2016年 4月 6日 (2016 - 04 - 06) 参见权利要求1-24, 说明书实施例1、5-7, 实施例A-C, 第0228、0392段	1、3-5、9-10																		
X	CN 106478607 A (广东东阳光药业有限公司等) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 参见权利要求1-38, 说明书实施例12-19、24-32、34、48-49, 实施例A-C, 第0316、0482段	1、3-10																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 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</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 12月 7日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 1月 11日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>沙磊</p> <p>电话号码 62084377</p>																		

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
X	WO 2017044434 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO LTD等) 2017年 3月 16日 (2017 - 03 - 16) 参见权利要求1-45, 说明书实施例12-19、24-32、34、48-49, 实施例A-C	1、3-10
X	CN 106478651 A (广东东阳光药业有限公司等) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 参见权利要求1-21, 说明书第0232、0395、0397段, 实施例	1、3-4、8-10
X	WO 2017048675 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO LTD等) 2017年 3月 23日 (2017 - 03 - 23) 参见权利要求1-31, 实施例	1、3-4、8-10
X	WO 2015148869 A1 (CALITOR SCIENCES LLC等) 2015年 10月 1日 (2015 - 10 - 01) 参见权利要求1-29, 说明书实施例7-8, 第0183段	1、3-4、8-10
X	CN 107089968 A (南方医科大学) 2017年 8月 25日 (2017 - 08 - 25) 参见权利要求1-7, 说明书第0079段, 实施例4, 测试例1、测试例2	1-2、4、9-10
X	CN 102498110 A (雅培制药有限公司) 2012年 6月 13日 (2012 - 06 - 13) 参见实施例141	1、3-4、8
X	WO 2015025197 A1 (JUBILANT BIOSYS LIMITED) 2015年 2月 26日 (2015 - 02 - 26) 参见说明书化合物II-1至II-4、II-7、II-8、120、121、制备II-7中间体	1、3-5
X	WO 2015058129 A1 (BLUEPRINT MEDICINES CORP等) 2015年 4月 23日 (2015 - 04 - 23) 参见说明书化合物10、36、38、39	1-2、4-5
X	FENSOME, Andrew等. "Dual Inhibition of TYK2 and JAK1 for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of ((S)-2, 2-Difluorocyclopropyl)((1R, 5S)-3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3, 8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)methanone (PF-06700841)." J. Med. Chem., 第61卷, 2018年 8月 16日 (2018 - 08 - 16), 第8597-8612页	1-2、4-6、8-10
PX	FENSOME, Andrew等. "Design and optimization of a series of 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrimidin-2-amines: Dual inhibitors of TYK2 and JAK1." Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第28卷, 2020年 3月 31日 (2020 - 03 - 31), Article 115481	1-2、4-6、8-10
PX	American Chemical Society ACS. "STNext Registry 数据库" http://next.stn.org , 2020年 7月 30日 (2020 - 07 - 30), CAS RN为2451582-30-0的化合物	1-2、4-5
X	American Chemical Society ACS. "STNext Registry 数据库" http://next.stn.org , 2019年 3月 17日 (2019 - 03 - 17), CAS RN为2287303-49-3、2287303-50-6、2287303-48-2、2117404-98-3、2117404-97-2、1883302-35-9、1883301-95-8的化合物	1-2、4-6、8

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/120131

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	110862376	A	2020年 3月 6日	无			
CN	107074867	A	2017年 8月 18日	DO	P2017000048	A	2017年 6月 30日
				CU	20170015	A7	2017年 6月 5日
				EA	201700077	A1	2017年 7月 31日
				DK	3183247	T3	2018年 1月 15日
				SV	2017005384	A	2017年 7月 10日
				US	10463675	B2	2019年 11月 5日
				UA	117976	C2	2018年 10月 25日
				US	9663526	B2	2017年 5月 30日
				CL	2017000406	A1	2017年 10月 6日
				MX	2017002241	A	2017年 5月 3日
				AP	201709748	A0	2017年 2月 28日
				AU	2015304883	B2	2018年 5月 10日
				GE	P20197003	B	2019年 7月 25日
				ES	2655971	T9	2018年 9月 14日
				PL	3183247	T3	2018年 3月 30日
				CU	24435	B1	2019年 9月 4日
				MD	20170016	A2	2017年 8月 31日
				JP	6218260	B2	2017年 10月 25日
				HU	E035553	T2	2018年 5月 2日
				CN	107074867	B	2019年 10月 22日
				BR	112017003054	A2	2017年 11月 21日
				CY	1119771	T1	2018年 6月 27日
				RS	56807	B1	2018年 4月 30日
				LT	3183247	T	2018年 1月 25日
				EP	3183247	B1	2017年 11月 29日
				KR	101877189	B1	2018年 7月 10日
				PH	12017500276	A1	2017年 7月 3日
				ME	02856	B	2018年 4月 20日
				KR	20170036109	A	2017年 3月 31日
				HR	P20171913	T1	2018年 2月 9日
				AP	201709748	D0	2017年 2月 28日
				JP	2017524022	A	2017年 8月 24日
				US	2017239264	A1	2017年 8月 24日
				IL	250709	D0	2017年 4月 30日
				CR	20170066	A	2017年 7月 17日
				AU	2015304883	A1	2017年 3月 2日
				US	2020038409	A1	2020年 2月 6日
				TW	201609706	A	2016年 3月 16日
				ZA	201701005	B	2019年 7月 31日
				AP	2017009748	A0	2017年 2月 28日
				UY	36275	A	2016年 4月 1日
				ES	2655971	T3	2018年 2月 22日
				GT	201700035	A	2019年 10月 10日
				AR	101599	A1	2016年 12月 28日
				PT	3183247	T	2018年 1月 18日
				NO	2721710	T3	2018年 3月 31日
				EP	3183247	B9	2018年 7月 25日
				EA	032609	B1	2019年 6月 28日
				IL	250709	A	2019年 5月 30日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/120131

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)
WO	2015148867	A1	2015年 10月 1日	EP	3122729	A4	2017年 11月 15日
				US	2015274704	A1	2015年 10月 1日
				EP	3122728	A4	2017年 10月 25日
				US	2015274705	A1	2015年 10月 1日
				AU	2015235880	B2	2018年 11月 1日
				MX	2016012574	A	2017年 9月 26日
				EP	3122730	A4	2017年 8月 9日
				US	9399637	B2	2016年 7月 26日
				EP	3312164	A1	2018年 4月 25日
				JP	2017510642	A	2017年 4月 13日
				CA	2943979	A1	2015年 10月 1日
				WO	2015148868	A1	2015年 10月 1日
				EP	3122729	A1	2017年 2月 1日
				US	9394281	B2	2016年 7月 19日
				JP	6517319	B2	2019年 5月 22日
				EP	3122728	A1	2017年 2月 1日
				WO	2015148869	A1	2015年 10月 1日
				EP	3327006	B1	2020年 5月 20日
				EP	3122730	A1	2017年 2月 1日
				JP	6517318	B2	2019年 5月 22日
				JP	2017510644	A	2017年 4月 13日
				US	2015274747	A1	2015年 10月 1日
				US	9403801	B2	2016年 8月 2日
				EP	3327006	A1	2018年 5月 30日
				AU	2015235880	A1	2016年 9月 15日
				EP	3122730	B1	2020年 3月 25日
				JP	2017510643	A	2017年 4月 13日
				JP	6538148	B2	2019年 7月 3日
CN	105461694	A	2016年 4月 6日	CN	105461694	B	2019年 5月 24日
CN	106478607	A	2017年 3月 8日	CN	106478607	B	2019年 5月 24日
WO	2017044434	A1	2017年 3月 16日	EP	3347097	A1	2018年 7月 18日
				US	9938257	B2	2018年 4月 10日
				US	2018162841	A1	2018年 6月 14日
				US	2017073334	A1	2017年 3月 16日
				US	10266521	B2	2019年 4月 23日
				EP	3347097	A4	2019年 4月 17日
				JP	2018527362	A	2018年 9月 20日
CN	106478651	A	2017年 3月 8日	CN	106478651	B	2019年 7月 9日
WO	2017048675	A1	2017年 3月 23日	EP	3349579	A4	2019年 3月 20日
				US	2017081338	A1	2017年 3月 23日
				JP	2018527381	A	2018年 9月 20日
				EP	3349579	A1	2018年 7月 25日
WO	2015148869	A1	2015年 10月 1日	EP	3122729	A4	2017年 11月 15日
				US	2015274704	A1	2015年 10月 1日
				EP	3122728	A4	2017年 10月 25日
				US	2015274705	A1	2015年 10月 1日
				AU	2015235880	B2	2018年 11月 1日
				WO	2015148867	A1	2015年 10月 1日
				MX	2016012574	A	2017年 9月 26日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/120131

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)
				EP	3122730	A4	2017年 8月 9日
				US	9399637	B2	2016年 7月 26日
				EP	3312164	A1	2018年 4月 25日
				JP	2017510642	A	2017年 4月 13日
				CA	2943979	A1	2015年 10月 1日
				WO	2015148868	A1	2015年 10月 1日
				EP	3122729	A1	2017年 2月 1日
				US	9394281	B2	2016年 7月 19日
				JP	6517319	B2	2019年 5月 22日
				EP	3122728	A1	2017年 2月 1日
				EP	3327006	B1	2020年 5月 20日
				EP	3122730	A1	2017年 2月 1日
				JP	6517318	B2	2019年 5月 22日
				JP	2017510644	A	2017年 4月 13日
				US	2015274747	A1	2015年 10月 1日
				US	9403801	B2	2016年 8月 2日
				EP	3327006	A1	2018年 5月 30日
				AU	2015235880	A1	2016年 9月 15日
				EP	3122730	B1	2020年 3月 25日
				JP	2017510643	A	2017年 4月 13日
				JP	6538148	B2	2019年 7月 3日
CN	107089968	A	2017年 8月 25日	CN	107089968	B	2019年 6月 18日
CN	102498110	A	2012年 6月 13日	EP	2440548	A1	2012年 4月 18日
				CA	2764983	A1	2010年 12月 16日
				WO	2010144468	A1	2010年 12月 16日
				US	8426408	B2	2013年 4月 23日
				MX	2011013325	A	2012年 4月 30日
				US	2010317680	A1	2010年 12月 16日
				JP	2012529522	A	2012年 11月 22日
WO	2015025197	A1	2015年 2月 26日	EP	3036231	B1	2020年 2月 26日
				EP	3036231	A1	2016年 6月 29日
				EP	3036231	A4	2017年 1月 18日
				US	2016207905	A1	2016年 7月 21日
				US	10273224	B2	2019年 4月 30日
WO	2015058129	A1	2015年 4月 23日	US	9334263	B2	2016年 5月 10日
				US	2015111857	A1	2015年 4月 23日
				US	2017057953	A1	2017年 3月 2日
				US	9884861	B2	2018年 2月 6日