



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117343056 A

(43) 申请公布日 2024.01.05

(21) 申请号 202310781951.6

A61P 13/12 (2006.01)

(22) 申请日 2023.06.29

A61P 1/00 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 1/04 (2006.01)

202210793560.1 2022.07.05 CN

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

(71) 申请人 广东东阳光药业股份有限公司

地址 523808 广东省东莞市松山湖园区工业北路1号

(72) 发明人 李敏雄 李晓波 冯学金 席云龙  
胡海洋

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

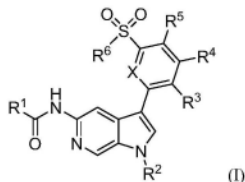
权利要求书10页 说明书95页

(54) 发明名称

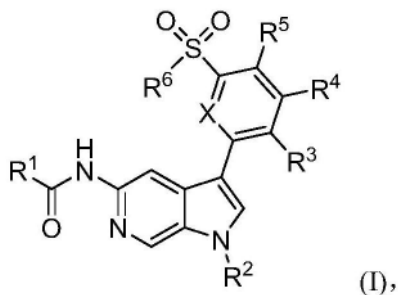
吡啶并吡咯衍生物及其在药物中的用途

(57) 摘要

本发明公开了一类吡啶并吡咯衍生物及其在药物中的用途,特别是作为用于治疗自身免疫性疾病的药物的用途。具体地说,本发明涉及通式(I)所示化合物或其立体异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,以及它们作为药物的用途,特别是作为TYK2抑制剂的用途和在制备用于治疗自身免疫性疾病的药物中的用途。



1. 一种化合物, 其为式 (I) 所示的化合物, 或式 (I) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



其中:

X为N或CR<sup>x</sup>;

R<sup>x</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>烷氨基;

R<sup>1</sup>为NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氨基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8个原子组成的杂环基, 其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氨基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基的基团所取代;

R<sup>2</sup>为H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8个原子组成的杂环基, 其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基的基团所取代;

各R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氨基或C<sub>1-6</sub>羟烷基;

R<sup>4</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>y</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5-12个原子组成的杂芳基, 其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-12个原子组成的杂芳基各自独立任选地被1、2、3、4或5个R<sup>4a</sup>基团所取代;

R<sup>4a</sup>为D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氨基或C<sub>1-6</sub>羟烷基;

R<sup>6</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基的基团所取代;

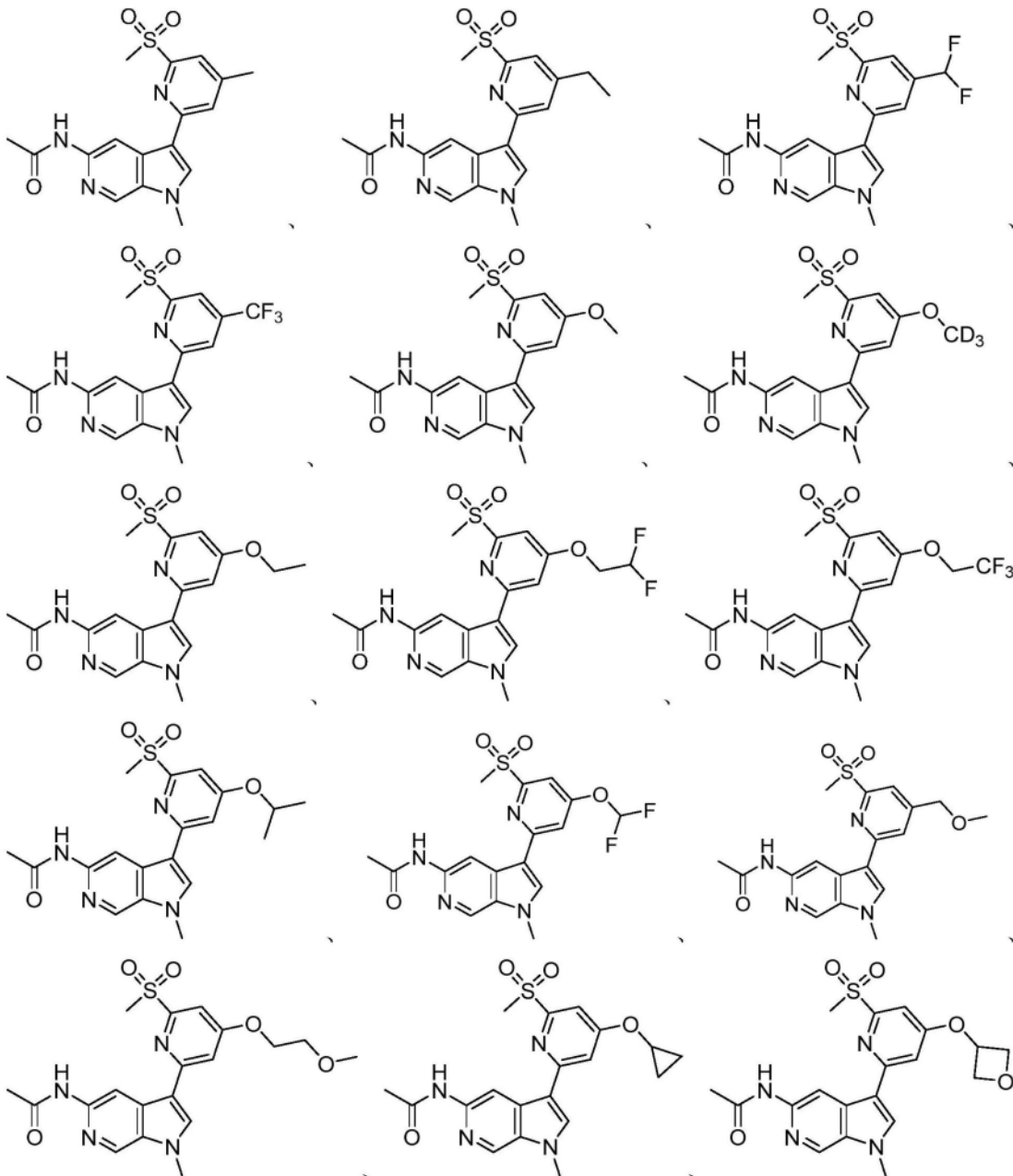
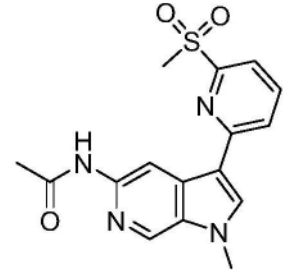
R<sup>y</sup>为H、D、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基 (C<sub>3-8</sub>环烷基) 或-C<sub>1-6</sub>亚烷基 (3-8个原子组成的杂环基), 其中所述的C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基 (C<sub>3-8</sub>环烷基) 和-C<sub>1-6</sub>亚烷基 (3-8个原子组成的杂环基) 各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和C<sub>1-6</sub>羟烷基的基团所取代;

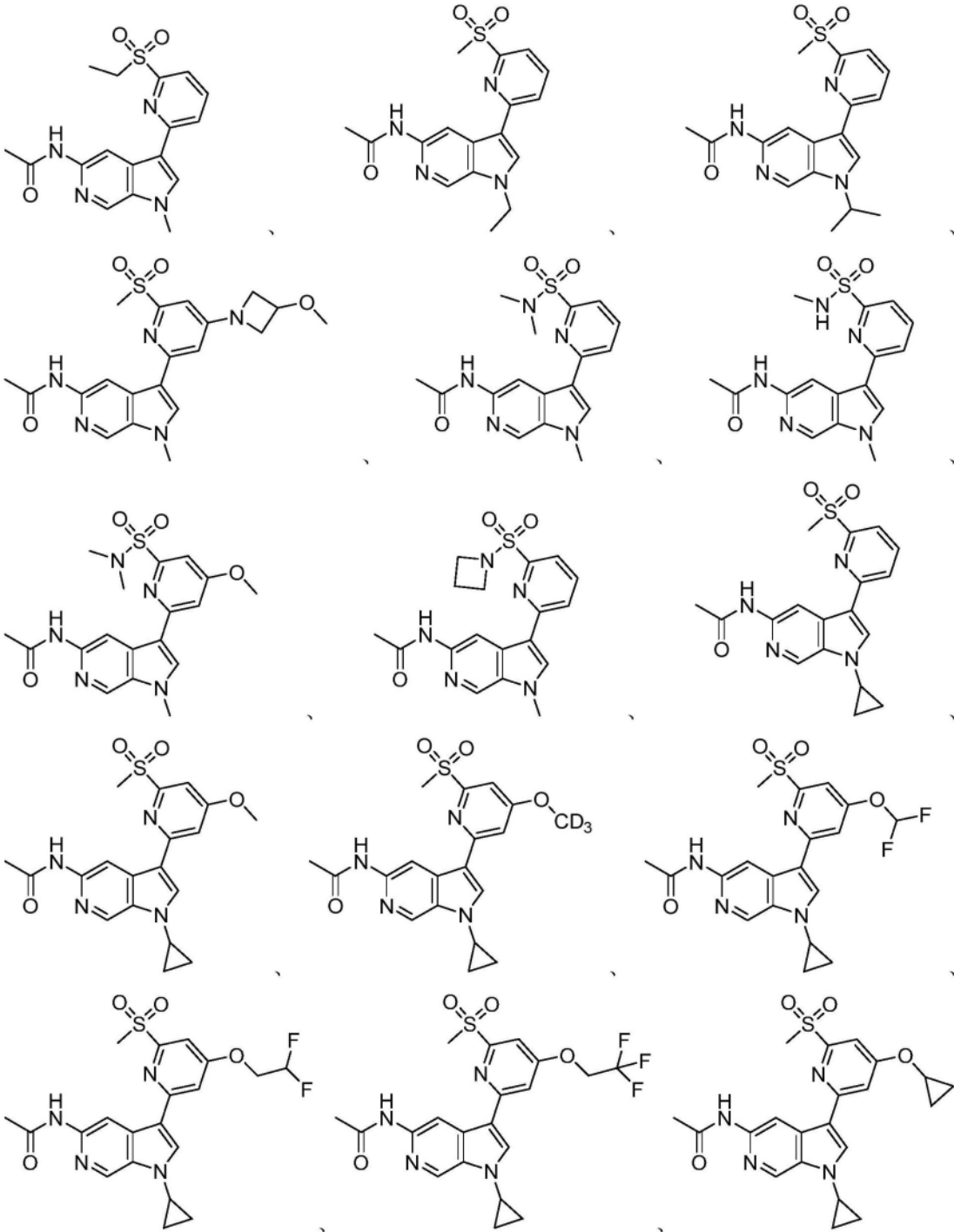
各R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地为H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8个原子组成的杂环基, 其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基

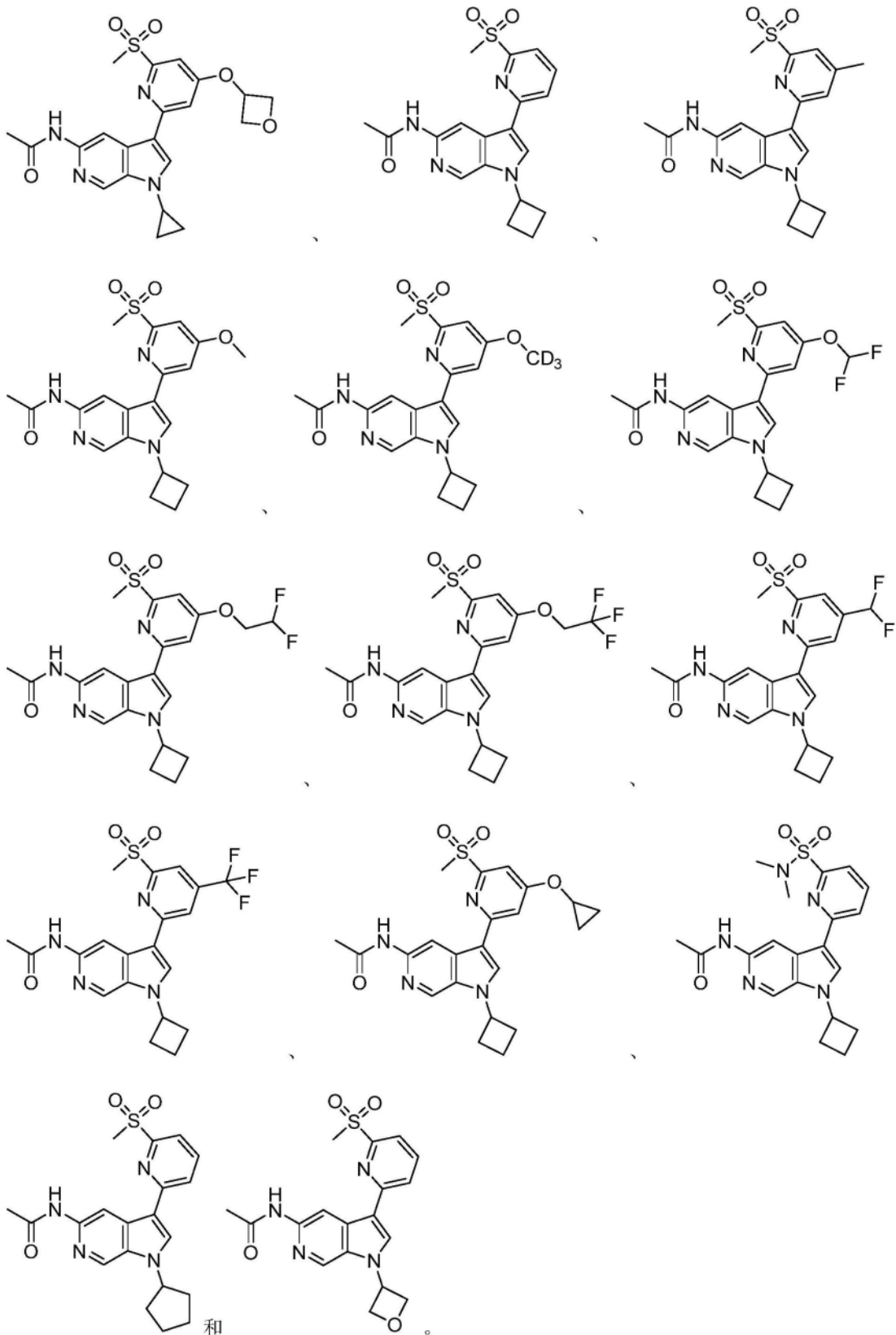
各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团所取代；

各R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地为H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8个原子组成的杂环基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团所取代；

其中，所述式(I)所示的化合物不包括以下化合物：







2. 根据权利要求1所述的化合物,  $R^x$  为 H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 C<sub>1-4</sub> 烷氨基;

$R^1$  为 NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羟烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氨基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-6 个原子组成的杂环基, 其中所述的 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羟烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氨基、C<sub>3-6</sub> 环烷基和 3-6 个原子组成的杂环基各自独立任

选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基的基团所取代；

R<sup>2</sup>为H、D、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或3-6个原子组成的杂环基，其中所述的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基的基团所取代。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，R<sup>x</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、N-甲氨基、N-乙氨基或N,N-二甲氨基；

R<sup>1</sup>为NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、N,N-二乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>的基团所取代；

R<sup>2</sup>为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代。

4. 根据权利要求1-3任意一项所述的化合物，各R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷氨基或C<sub>1-4</sub>羟烷基；

R<sup>6</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中所述的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3-6个原子组成的杂环基独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基的基团所取代；

各R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地为H、D、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或3-6个原子组成的杂环基，其中所述的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基和C<sub>1-4</sub>烷氧基的基团所取代。

5. 根据权利要求1-4任意一项所述的化合物，各R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、羟甲基或羟乙基；

R<sup>6</sup>为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代；

各R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧

杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代。

6. 根据权利要求1-5任意一项所述的化合物, R<sup>4</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>y</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5-10个原子组成的杂芳基,其中所述的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-10个原子组成的杂芳基各自独立任选地被1、2、3、4或5个R<sup>4a</sup>基团所取代;

R<sup>4a</sup>为D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、氧代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷氨基或C<sub>1-4</sub>羟烷基。

7. 根据权利要求1-6任意一项所述的化合物, R<sup>4</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>y</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基各自独立任选地被1、2、3、4或5个R<sup>4a</sup>基团所取代;

R<sup>4a</sup>为D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、氧代、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、羟甲基或羟乙基。

8. 根据权利要求1-7任意一项所述的化合物, R<sup>y</sup>为H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-4</sub>亚烷基(C<sub>3-6</sub>环烷基)或-C<sub>1-4</sub>亚烷基(3-6个原子组成的杂环基),其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-4</sub>亚烷基(C<sub>3-6</sub>环烷基)和-C<sub>1-4</sub>亚烷基(3-6个原子组成的杂环基)各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>羟烷基的基团所取代;

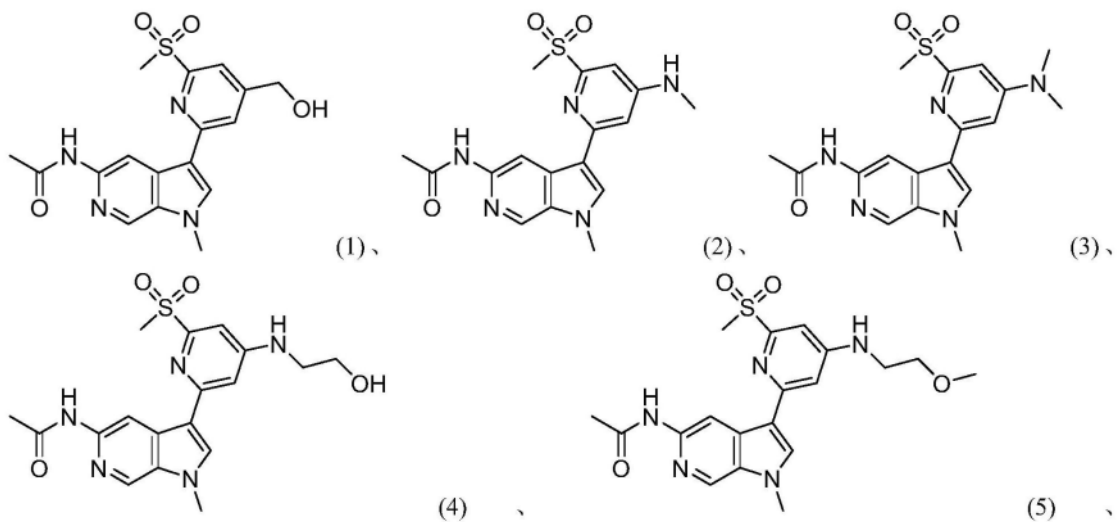
各R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地为H、D、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或3-6个原子组成的杂环基,其中所述的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基和C<sub>1-4</sub>烷氧基的基团所取代。

9. 根据权利要求1-8任意一项所述的化合物, R<sup>y</sup>为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环

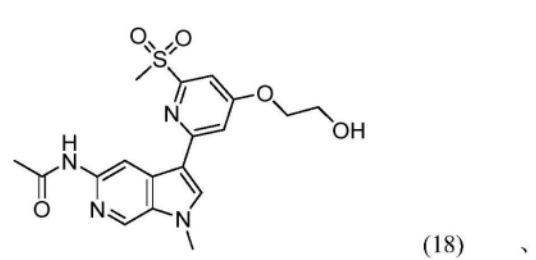
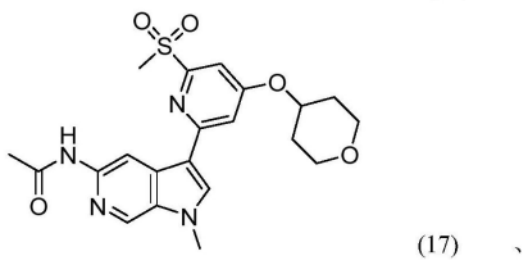
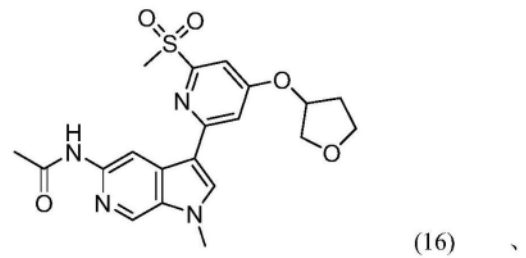
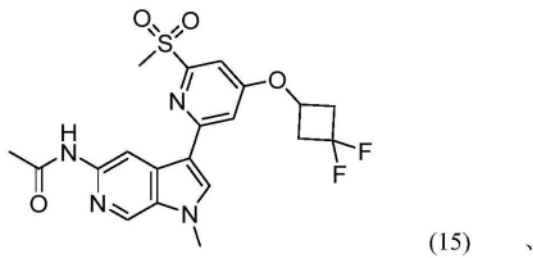
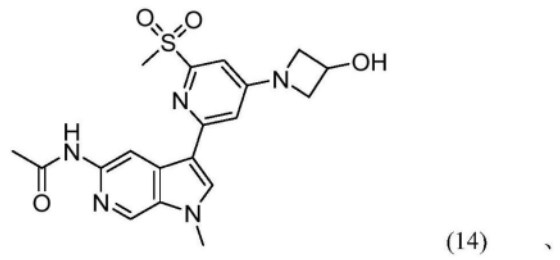
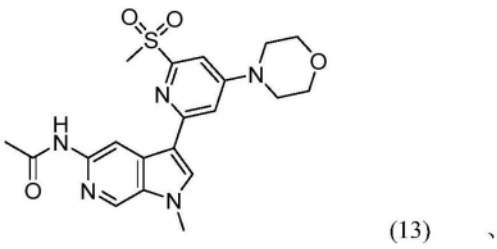
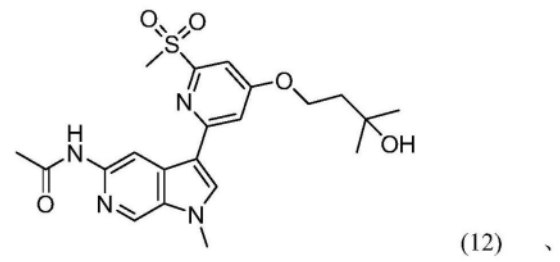
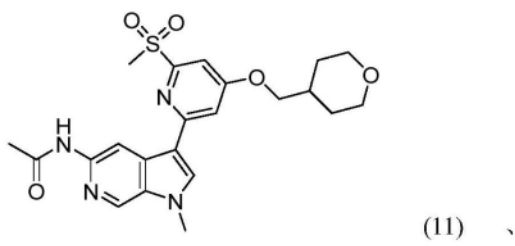
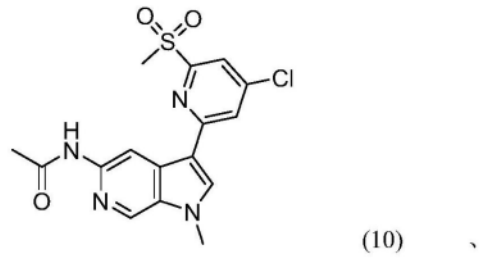
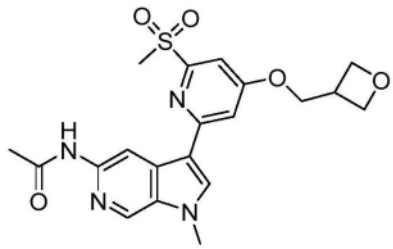
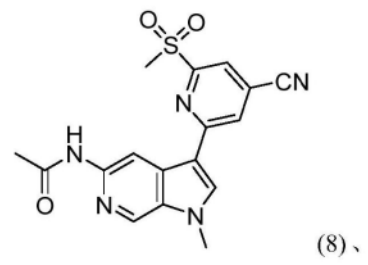
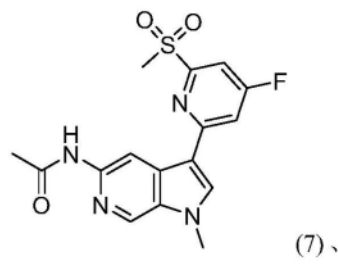
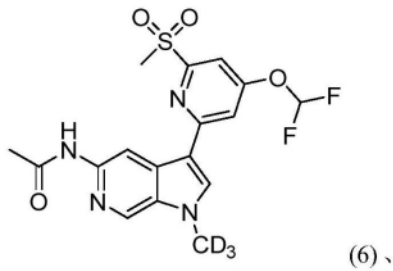
己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丙基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环戊基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环己基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氧杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氮杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吡咯烷基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢呋喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢硫吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌啶基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌嗪基)或-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吗啉基),其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丙基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环戊基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环己基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氧杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氮杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吡咯烷基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢呋喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢硫吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌啶基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌嗪基)和-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吗啉基)各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基和羟乙基的基团所取代;

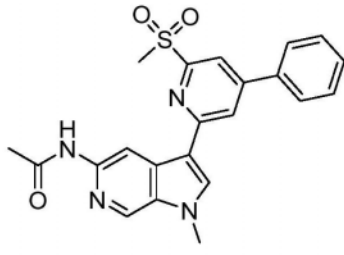
各R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代。

10. 根据权利要求1-9任意一项所述的化合物,其为具有以下之一结构,或其立体异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上接受的盐或它的前药:

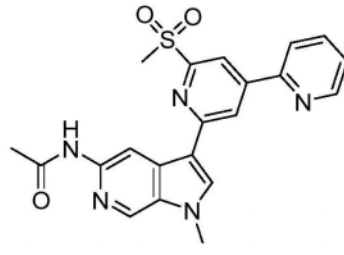








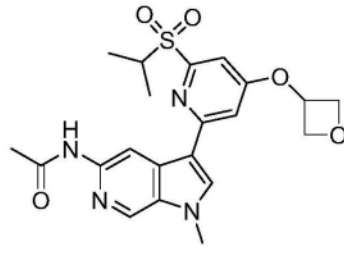
(19) 、



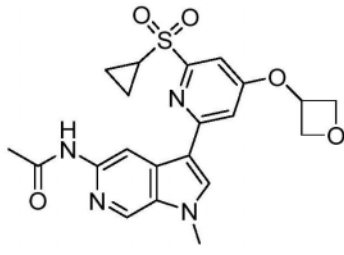
(20) 、



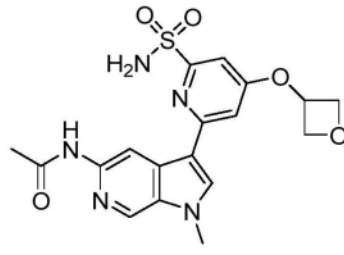
(21) 、



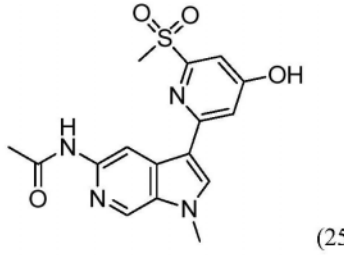
(22) 、



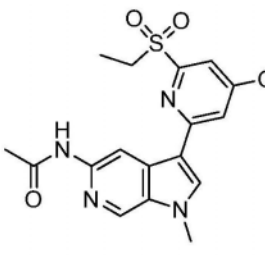
(23) 、



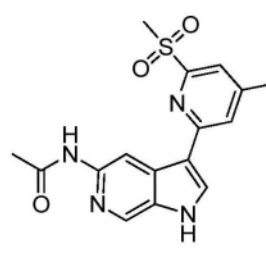
(24) 、



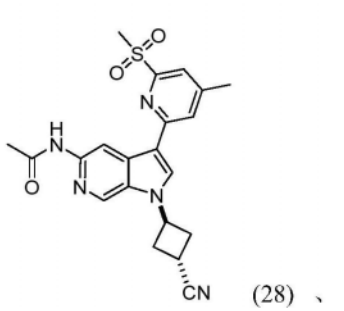
(25) 、



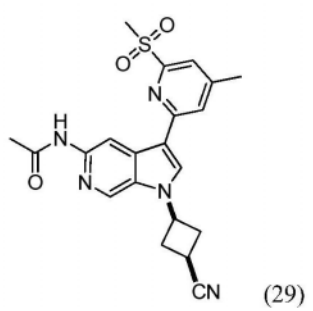
(26) 、



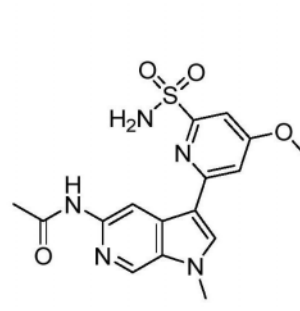
(27) 、



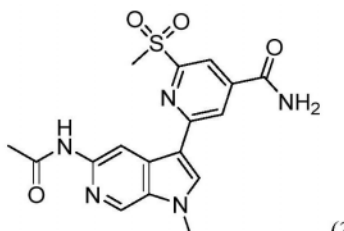
(28) 、



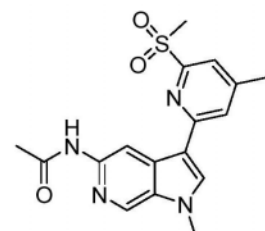
(29) 、



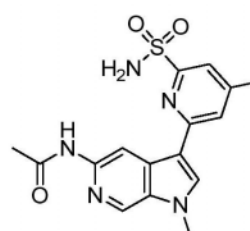
(30) 、



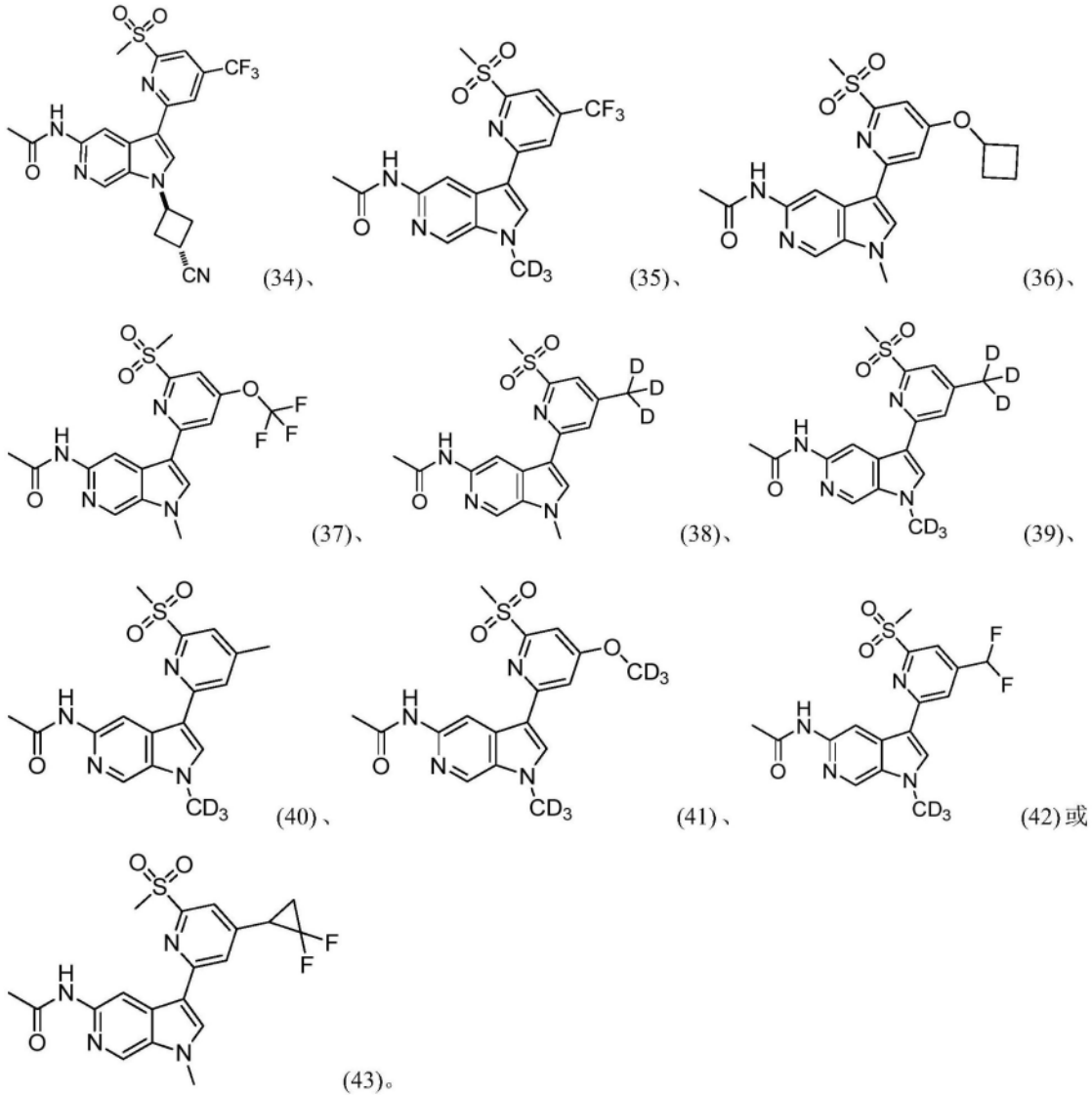
(31) 、



(32) 、



(33) 、



11. 一种药物组合物,其包含权利要求1-10任意一项所述的化合物,其进一步包含药学上可接受的辅料、赋形剂、载体、溶媒中的至少其中之一。

12. 权利要求1-10任意一项所述的化合物或权利要求11所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防、处理、治疗或减轻由TYK2介导的疾病。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述由TYK2介导的疾病为多发性硬化症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎、特应性皮炎、白癜风、狼疮肾炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征或硬皮病。

## 吡啶并吡咯衍生物及其在药物中的用途

### 发明领域

[0001] 本发明属于药物领域,具体涉及一种吡啶并吡咯衍生物及其在药物中的用途,特别是作为用于治疗自身免疫性疾病的药物的用途。本发明还涉及包含该类衍生物的药物组合物,及其作为TYK2抑制剂的用途和在制备用于治疗自身免疫性疾病的药物中的用途。

### [0002] 发明背景

[0003] Janus激酶(JAK)是细胞内的非受体型酪氨酸激酶,通过JAK-STAT通路,转导细胞因子介导的信号。JAK家族在细胞因子依赖的增殖调节和涉及免疫应答的细胞功能中发挥着重要的作用。细胞因子与它们的受体结合,引起受体二聚,这样能促使JAKs相互磷酸化,也能促使细胞因子受体内特异性酪氨酸基序磷酸化。识别这些磷酸化基序的STATs被聚集到受体上,然后在JAK依赖的酪氨酸磷酸化过程中被活化。由于活化,STATs与受体解离,二聚,并移位到细胞核,与特定的DNA位点结合,并改变转录。

[0004] 目前,存在四种已知的哺乳动物JAK家族成员:JAK1(Janus激酶-1),JAK2(Janus激酶-2),JAK3(Janus激酶、白细胞、JAKL、L-JAK和Janus激酶-3)和TYK2(蛋白酪氨酸激酶2)。不同的Janus激酶家族成员负责传播不同细胞因子及其受体的信号,JAK1、JAK2和TYK2是广泛表达的,而JAK3被报道在自然杀伤(NK)细胞中优先表达,而不在其它的T细胞中表达。

[0005] TYK2与IFN- $\alpha$ ( $\alpha$ -干扰素),IL-6(白介素-6),IL-10(白介素-10),IL-12(白介素-12)和IL-23(白介素-23)信号转导相关。生物化学研究和基因敲除小鼠揭示了TYK2在免疫方面的重要作用。TYK2缺陷小鼠能生长繁殖,但表现出多种免疫缺陷,主要是对感染存在高敏感性和在肿瘤监视方面存在缺陷。相反的,抑制TYK2可提高抵抗过敏、自体免疫和炎症性疾病的能力。特别地,靶向TYK2似乎成为治疗IL-12,IL-23-或I型IFN-介导的疾病的创新策略。所述疾病包括但不限于类风湿性关节炎,多发性硬化症,狼疮,银屑病,银屑病性关节炎,炎症性肠病,葡萄膜炎,结节病,和癌症(Shaw,M.et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.,USA,2003,100,11594-11599;Ortmann,R.A.,and Shevach,E.M.Clin.Immunol,2001,98,109-118;Watford et al,Immunol.Rev.,2004,202:139)。

[0006] 多项研究证据表明TYK2在自身免疫性疾病发病机理中的重要性。例如,发现体内TYK2失活或受化学抑制的啮齿动物在银屑病,多发性硬化症和炎症性肠病等实验性自身免疫疾病模型中表现出抗病力(Michael P.S.et al.,“The Interleukin-23/Interleukin-17Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis”Front.Immunol.2018,10:3389;Ishizaki M et al.,“Involvement of tyrosine kinase-2in both the IL-12/Th1and IL-23/Th17 axes in vivo.”J Immunol.2011,187:181-9)。人群研究发现,在墨西哥Mestizo人群中,携带TYK2活性缺失变体(如rs12720356和rs34536443)的儿童和成年人SLE发生减少(Cecilia C.C.etal.,“Catalytically Impaired TYK2 Variants are Protective Against Childhood-and Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus in Mexicans”Scientific Reports.2019,9:12165)。此外,在北欧,英国和中国汉族人群中,TYK2SNP突变也报道与SLE相关。全基因组关联研究(GWAS)发现TYK2的几种活性缺失变体与抵抗炎症性疾病显著相关,包括多发性硬化症、银屑病、克罗恩病、狼疮和类风湿性关节炎,

进一步表明TYK2在广泛的自身免疫疾病中具有重要作用。(Westra HJ et al., "Fine-mapping and functional studies highlight potential causal variants for rheumatoid arthritis and type 1 diabetes" Nat Genet. 2018, 50:1366-1374; Okada Y et al., "Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery" Nature. 2014, 506:376-81; Mero IL et al., "A rare variant of the TYK2 gene is confirmed to be associated with multiple sclerosis" Eur J Hum Genet. 2010, 18:502-4; Peluso C et al., "TYK2 rs34536443 polymorphism is associated with a decreased susceptibility to endometriosis-related infertility" Hum Immunol. 2013, 74:93-7; Gorman JA et al., "The TYK2-P1104A autoimmune protective variant limits coordinate signals required to generate specialized T cell subsets" Front Immunol. 2019, 25:10:44)。由此可见,开发抑制TYK2介导的细胞因子信号传导途径作用的药物针对人类自身免疫性疾病有潜在的治疗益处。实际上,已显示出高度选择性的变构TYK2抑制剂BMS986165可有效阻断IL-12/IL-23和I型IFN信号通路,从而在多种实验性自身免疫疾病模型(银屑病、SLE和IBD)中显示出显著药效(Tokarski JS et al., "Tyrosine Kinase 2-mediated Signal Transduction in T Lymphocytes Is Blocked by Pharmacological Stabilization of Its Pseudokinase Domain" J Biol Chem. 2015, 290:11061-74)。此外,2期临床试验结果报道,该药物在中度至重度斑块状银屑病患者中达到疗效主要终点,且有良好的风险效益比。在服用BMS986165 12周后,多数患者的银屑病面积和严重指数评分下降超过75% (PASI 75),有些患者PASI评分下降超过90% (PASI 90) (Kim P. et al., "Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis" N Engl J Med. 2018, 379:1313-1321),进一步说明了TYK2这一靶点在自身免疫性疾病治疗领域的有效性及潜力。

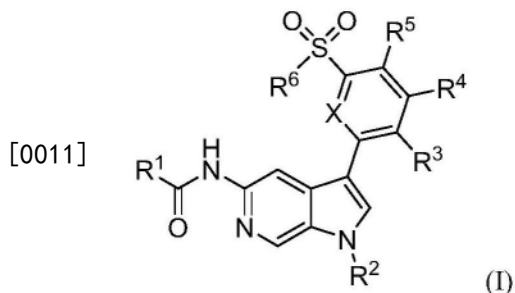
[0007] 基于TYK2特异性抑制剂在治疗炎性疾病和自身免疫性疾病等所展示的前景,目前迫切需要开发一款新型的具有更好成药性,更强的药效及更高的激酶选择性的TYK2选择性抑制剂。

## 发明内容

[0008] 本发明提供了一类抑制、调节和/或调控TYK2活性的吡啶并吡咯衍生物,用于治疗炎症性疾病或自身免疫性疾病以及它们的并发症。本发明也提供了制备这些化合物的方法,以及包含这些化合物的药物组合物。本发明的化合物及其药物组合物具备较好的临床应用前景。与已有的同类化合物相比,本发明的化合物具有更好的药理活性、药代性质、理化性质和/或较低的毒性。具体而言,本发明化合物对TYK2显示出较好的抑制活性和较高的TYK2选择性,在动物体内的药代动力学试验中显示出良好的吸收和较高的生物利用度;并且本发明化合物没有心脏毒性,安全性好。因此,本发明化合物具有更优良的成药性。

[0009] 具体地说:

[0010] 一方面,本发明涉及一种如式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



[0012] 其中：

[0013] X为N或CR<sup>x</sup>；

[0014] R<sup>x</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>烷氨基；

[0015] R<sup>1</sup>为NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氨基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8个原子组成的杂环基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氨基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基的基团所取代；

[0016] R<sup>2</sup>为H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8个原子组成的杂环基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基的基团所取代；

[0017] 各R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氨基或C<sub>1-6</sub>羟烷基；

[0018] R<sup>4</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>y</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5-12个原子组成的杂芳基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-12个原子组成的杂芳基各自独立任选地被1、2、3、4或5个R<sup>4a</sup>基团所取代；

[0019] R<sup>4a</sup>为D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氨基或C<sub>1-6</sub>羟烷基；

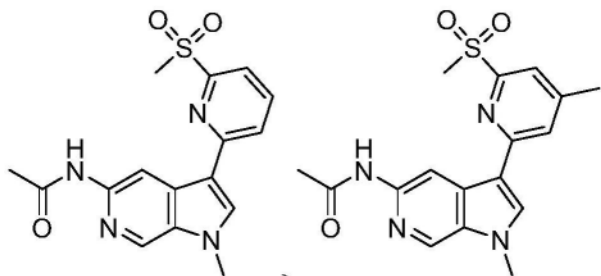
[0020] R<sup>6</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基的基团所取代；

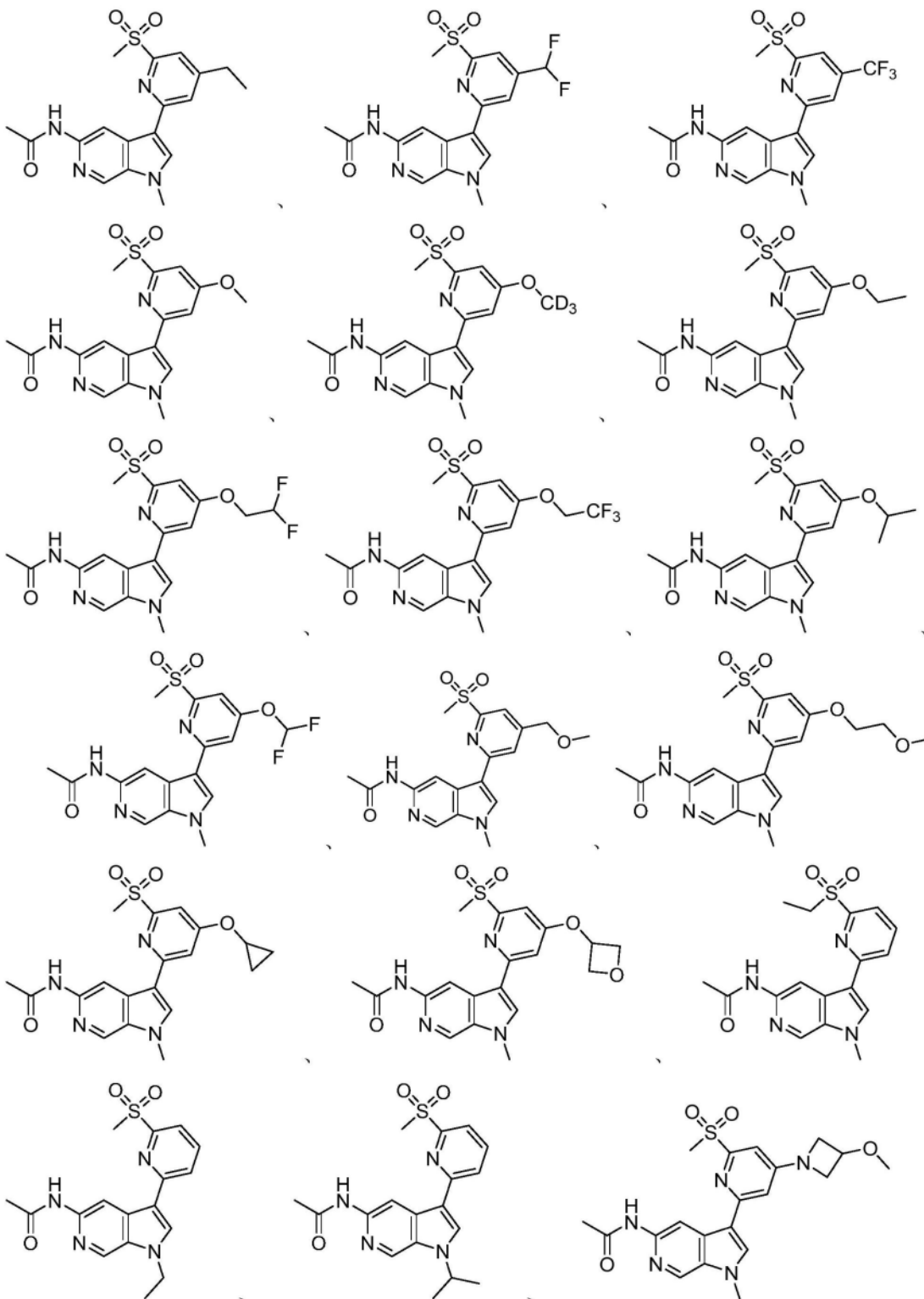
[0021] R<sup>y</sup>为H、D、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基(C<sub>3-8</sub>环烷基)或-C<sub>1-6</sub>亚烷基(3-8个原子组成的杂环基)，其中所述的C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基(C<sub>3-8</sub>环烷基)和-C<sub>1-6</sub>亚烷基(3-8个原子组成的杂环基)各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和C<sub>1-6</sub>羟烷基的基团所取代；

[0022] 各R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地为H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8个原子组成的杂环基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团所取代；

[0023] 各R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地为H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8个原子组成的杂环基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团所取代;

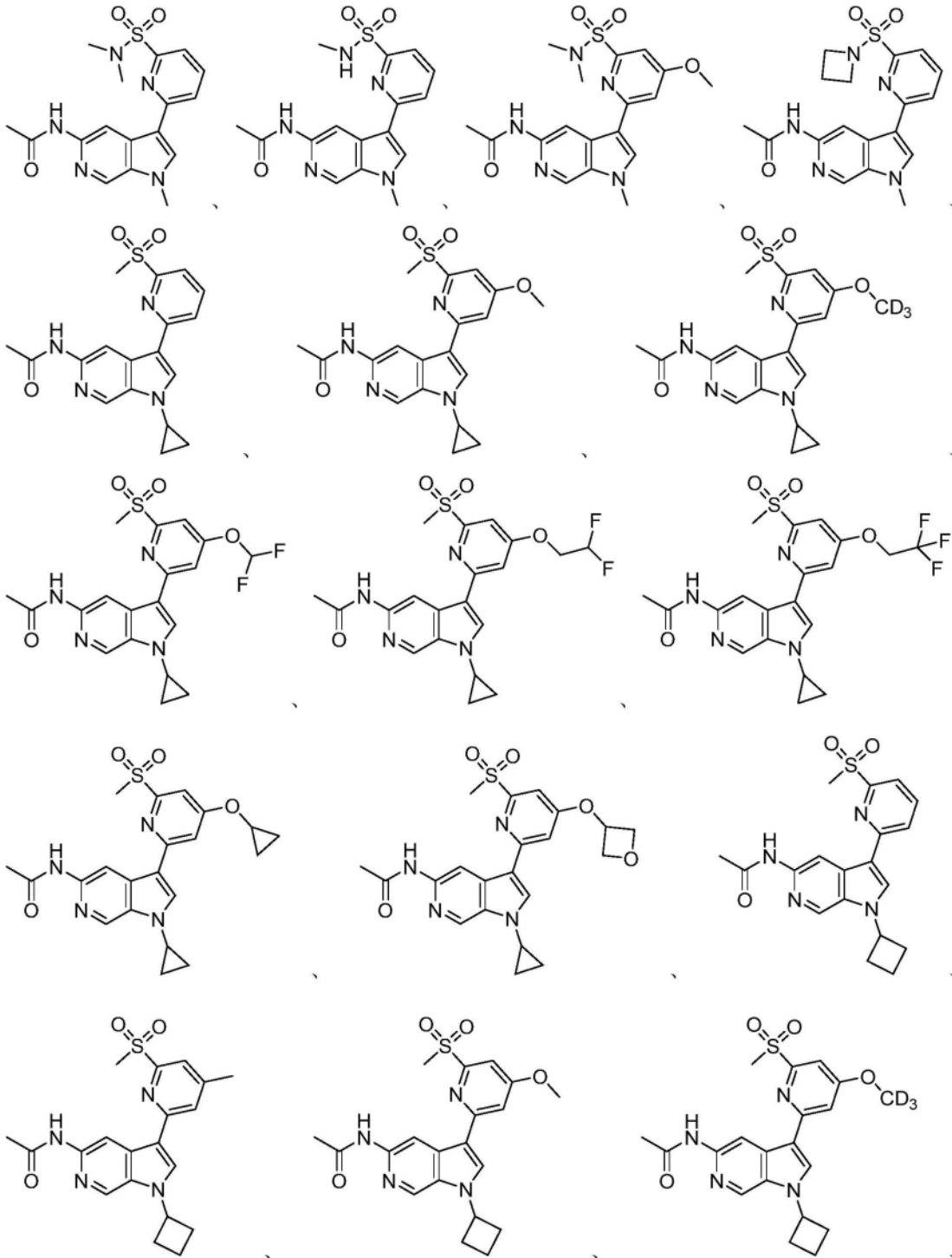
[0024] 其中,所述式(I)所示的化合物不包括以下化合物:

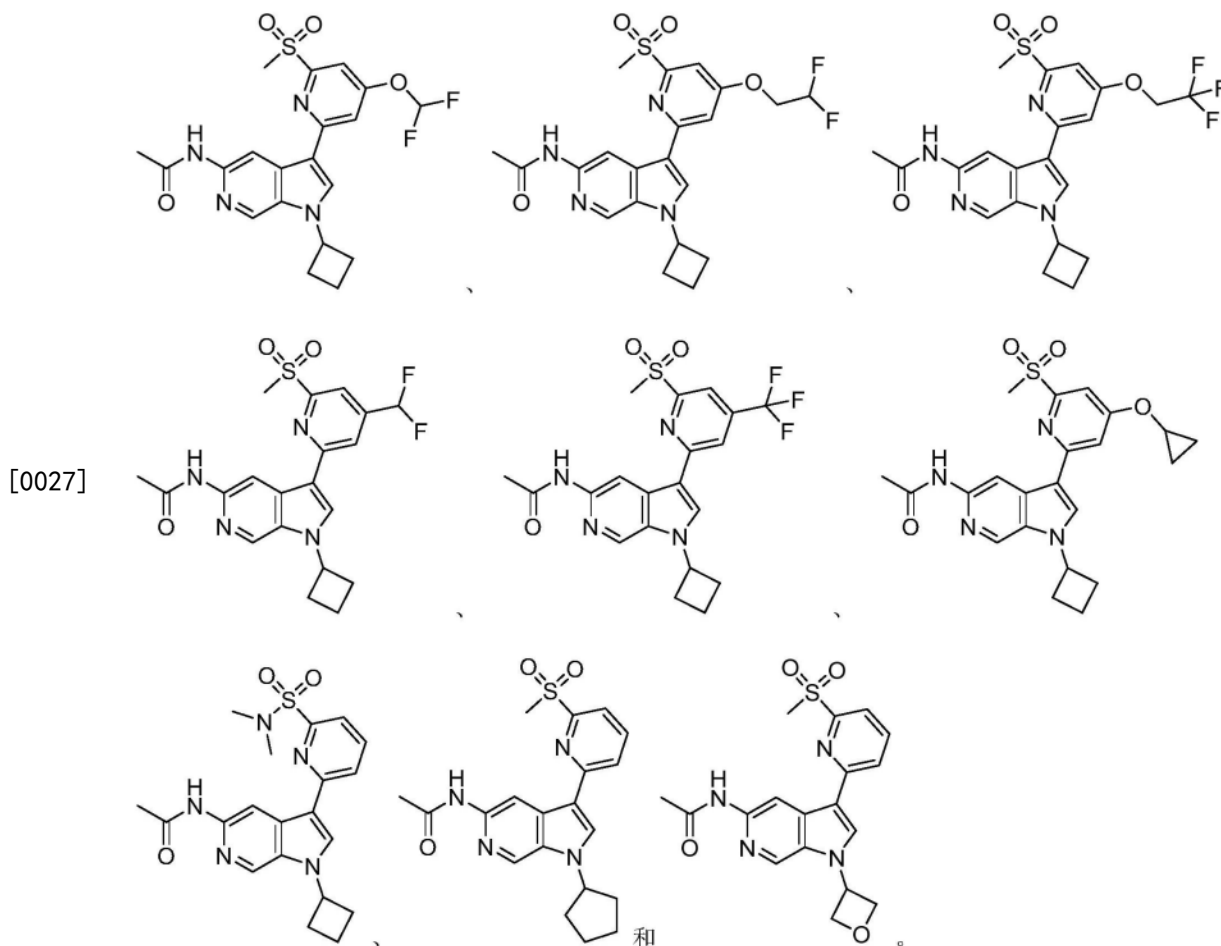






[0026]





[0028] 在一些实施方案中,  $R^x$  为 H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 C<sub>1-4</sub> 烷氨基;

[0029]  $R^1$  为 NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羟烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氨基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-6 个原子组成的杂环基, 其中所述的 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 羟烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氨基、C<sub>3-6</sub> 环烷基和 3-6 个原子组成的杂环基各自独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自 D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub> 烷基和 C<sub>1-3</sub> 卤代烷基的基团所取代;

[0030]  $R^2$  为 H、D、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-6 个原子组成的杂环基, 其中所述的 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基和 3-6 个原子组成的杂环基各自独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自 D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 卤代烷基和 C<sub>1-3</sub> 烷氧基的基团所取代。

[0031] 在一些实施方案中,  $R^x$  为 H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、N-甲氨基、N-乙氨基或 N,N-二甲氨基;

[0032]  $R^1$  为 NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、N,N-二乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自 D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub> 和 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 的基团所取代;

[0033]  $R^2$ 为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代。

[0034] 在一些实施方案中,各 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地为H、D、F、Cl、Br、I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氨基或 $C_{1-4}$ 羟烷基;

[0035]  $R^6$ 为 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6个原子组成的杂环基或 $-NR^cR^d$ ,其中所述的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基和 $C_{1-3}$ 烷氧基的基团所取代;

[0036] 各 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地为H、D、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基或3-6个原子组成的杂环基,其中所述的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基的基团所取代。

[0037] 在一些实施方案中,各 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地为H、D、F、Cl、Br、I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、N-甲基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、羟甲基或羟乙基;

[0038]  $R^6$ 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 $-NR^cR^d$ ,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代;

[0039] 各 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代。

[0040] 在一些实施方案中, $R^4$ 为H、D、F、Cl、Br、I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^y$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5-10个原子组成的杂芳基,其中所述的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6个原子组成的杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基和5-10个原子组成的杂芳基各自独立任选地被1、2、3、4或5个 $R^{4a}$ 基团所取代;

[0041]  $R^{4a}$ 为D、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、氧代、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氨基或 $C_{1-4}$ 羟烷基。

[0042] 在一些实施方案中, $R^4$ 为H、D、F、Cl、Br、I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^y$ 、 $-NR^aR^b$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、吡唑

基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基各自独立任选地被1、2、3、4或5个 $R^{4a}$ 基团所取代;

[0043]  $R^{4a}$ 为D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、氧代、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、羟甲基或羟乙基。

[0044] 在一些实施方案中, $R^y$ 为H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-4</sub>亚烷基(C<sub>3-6</sub>环烷基)或-C<sub>1-4</sub>亚烷基(3-6个原子组成的杂环基),其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-4</sub>亚烷基(C<sub>3-6</sub>环烷基)和-C<sub>1-4</sub>亚烷基(3-6个原子组成的杂环基)各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>羟烷基的基团所取代;

[0045] 各 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地为H、D、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或3-6个原子组成的杂环基,其中所述的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基和C<sub>1-4</sub>烷氧基的基团所取代。

[0046] 在一些实施方案中, $R^y$ 为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丙基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环戊基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环己基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氧杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氮杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吡咯烷基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢呋喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢硫吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌啶基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌嗪基)或-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吗啉基),其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丙基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环戊基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环己基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氧杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氮杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吡咯烷基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢呋喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢硫吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌啶基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌嗪基)和-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吗啉基)各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基和羟乙基的基团所取代;

[0047] 各R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代。

[0048] 一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含本发明式(I)所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它们的前药。

[0049] 在一些实施方案中,本发明所述的药物组合物进一步包含药学上可接受的辅料、赋形剂、载体、溶媒中的至少其中之一。

[0050] 另一方面,本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防、处理、治疗或减轻TYK2介导的疾病。

[0051] 在一些实施方案中,本发明所述的TYK2介导的疾病为病毒性疾病、遗传性疾病、炎症性疾病或自身免疫性疾病。

[0052] 在另一些实施方案中,本发明所述TYK2介导的疾病为多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎、特应性皮炎、白癜风、牛皮癣、狼疮肾炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征或硬皮病。

[0053] 另一方面,本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于抑制JAK的活性。

[0054] 在一些实施方案中,本发明所述的JAK为TYK2。

[0055] 还在另一方面,本发明涉及式(I)所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0056] 生物试验结果表明,本发明提供的化合物可作为较好的JAK抑制剂,尤其是作为TYK2抑制剂。

[0057] 本发明的任一方面的任意一些实施方案,可以与其它实施方案进行组合,只要它们不会出现矛盾。此外,在本发明任一方面的任意一些实施方案中,任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征,只要它们不会出现矛盾。

[0058] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面。这些方面及其他的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0059] 本发明的详细说明书

[0060] 定义和一般术语

[0061] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0062] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0063] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0064] 除非另外说明,应当使用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的,化学元素与元素周期表CAS版,和《化学和物理手册》,第75版,1994一致。此外,有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,和“March’s Advanced Organic Chemistry”by Michael B.Smith and Jerry March,John Wiley&Sons,New York:2007中的描述,其全部内容通过引用并入本文。

[0065] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0066] 除非另有说明或者上下文中有明显的冲突,本文所使用的冠词“一”、“一个(种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此,本文所使用的这些冠词是指一个或多个(即至少一个)宾语的冠词。例如,“一组分”指一个或多个组分,即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

[0067] 本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物。受试对象,例如也指灵长类动物(例如人类,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述受试对象是灵长类动物。在其他实施方案中,所述受试对象是人。

[0068] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中,“患者”是指人。

[0069] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0070] “立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反异构体)、阻转异构体,等等。

[0071] “手性”是具有与其镜像不能重叠性质的分子;而“非手性”是指与其镜像可以重叠的分子。

[0072] “对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

[0073] “非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱,例如HPLC来分离。

[0074] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;and Eliel,E.and Wilen,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons, Inc.,New York,1994。

[0075] 许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。在描述光学活性化合物时,使用前缀D和L或R和S来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号,其中(-)或l表示化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体,这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时,可出现这种情况。

[0076] 本发明公开化合物的任何不对称原子(例如,碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中,各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少50%对映体过量,至少60%对映体过量,至少70%对映体过量,至少80%对映体过量,至少90%对映体过量,至少95%对映体过量,或至少99%对映体过量。

[0077] 依据起始物料和方法的选择,本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物,例如外消旋体和非对映异构体混合物(这取决于不对称碳原子的数量)的形式存在。光学活性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键,取代基可能为E或Z构型;如果化合物中含有二取代的环烷基,环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

[0078] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0079] 可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体,如,通过对获得的其非对映异构体的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离,如,使用手性吸附剂的高效液相色谱(HPLC)。特别地,对映异构体可以通过不对称合成制备,例如,可参考Jacques,et al.,Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Principles of Asymmetric Synthesis(2<sup>nd</sup> Ed.Robert E.Gawley,Jeffrey Aubé,Elsevier,Oxford,UK, 2012);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962); Wilen,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel, Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972);Chiral Separation Techniques:A Practical Approach(Subramanian,G.Ed.,Wiley-VCH Verlag GmbH& Co.KGaA,Weinheim,Germany,2007)。

[0080] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(protontautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和

亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0081] 像本发明所描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。

[0082] 一般而言,术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个可被取代的氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个取代的基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

[0083] 术语“任选”或者“任选地”意味着随后所描述的事件或者环境可以但不必发生,包括该事情或者环境发生或者不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,包括杂环基团被烷基取代的情景和杂环基团不被烷基取代的情景。

[0084] 术语“未取代的”,表示指定基团不带有取代基。

[0085] 术语“任选地被……所取代”,可以与术语“未取代或被……所取代”交换使用,即所述结构是未取代的或者被一个或多个本发明所述的取代基取代。

[0086] 另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本发明中所采用的描述方式“各……独立地为”与“……各自独立地为”和“……独立地为”可以互换,均应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0087] 在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C<sub>1-6</sub>烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C<sub>3</sub>烷基、C<sub>4</sub>烷基、C<sub>5</sub>烷基和C<sub>6</sub>烷基。

[0088] 在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0089] 本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”,表示含有1至20个碳原子,饱和的直链或支链一价烃基基团,其中,所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。除非另外详细说明,烷基基团含有1-20个碳原子。在一些实施方案中,烷基基团含有1-12个碳原子;在另一些实施方案中,烷基基团含有2-12个碳原子;在另一些实施方案中,烷基基团含有1-6个碳原子;在另一些实施方案中,烷基基团含有2-6个碳原子;在又一些实施方案中,烷基基团含有1-4个碳原子;还在一些实施方案中,烷基基团含有1-3个碳原子。

[0090] 烷基基团的实例包含,但并不限于,甲基(Me、-CH<sub>3</sub>),乙基(Et、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),正丙基(n-Pr、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),异丙基(i-Pr、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),正丁基(n-Bu、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),异丁基(i-Bu、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),仲丁基(s-Bu、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),叔丁基(t-Bu、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),正戊基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),2-甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),3-甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),2,2-二甲基丙基(新戊基,-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)



$_2\text{CH}_3$ ), 3-甲基-1-丁基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-甲基-1-丁基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 正己基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-己基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-己基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 2-甲基-2-戊基 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-甲基-2-戊基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4-甲基-2-戊基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-甲基-3-戊基 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-甲基-3-戊基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,3-二甲基-2-丁基 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,3-二甲基-2-丁基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 正庚基, 正辛基, 等等。

[0091] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连, 其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明, 所述烷氧基基团含有1-12个碳原子。在一些实施方案中, 烷氧基基团含有1-6个碳原子; 在另一些实施方案中, 烷氧基基团含有1-4个碳原子; 在又一些实施方案中, 烷氧基基团含有1-3个碳原子。所述烷氧基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0092] 烷氧基基团的实例包括, 但不限于, 甲氧基 ( $\text{MeO}$ 、 $-\text{OCH}_3$ ), 乙氧基 ( $\text{EtO}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1-丙氧基 ( $n\text{-PrO}$ 、 $n$ -丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-丙氧基 ( $i\text{-PrO}$ 、 $i$ -丙氧基、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1-丁氧基 ( $n\text{-BuO}$ 、 $n$ -丁氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-甲基-1-丙氧基 ( $i\text{-BuO}$ 、 $i$ -丁氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-丁氧基 ( $s\text{-BuO}$ 、 $s$ -丁氧基、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-甲基-2-丙氧基 ( $t\text{-BuO}$ 、 $t$ -丁氧基、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-戊氧基 ( $n$ -戊氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-戊氧基 ( $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-戊氧基 ( $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-甲基-2-丁氧基 ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-甲基-2-丁氧基 ( $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-甲基-1-丁氧基 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-甲基-1-丁氧基 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 等等。

[0093] 术语“羟基烷基”和“羟基烷氧基”表示烷基或烷氧基被一个或多个羟基基团所取代, 其中, “羟基烷基”与“羟基烷氧基”可以交换使用, 这样的实例包含, 但不限于, 羟甲基 ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ )、羟乙基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ), 羟丙基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 羟基甲氧基 ( $-\text{OCH}_2\text{OH}$ ) 等。

[0094] 术语“卤代烷氧基”表示烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代, 其中烷氧基具有本发明所述的含义; 这样的实例包含, 但不限于, 二氟甲氧基 ( $-\text{OCF}_2$ )、三氟甲氧基 ( $-\text{OCF}_3$ ) 等。

[0095] 术语“卤代烷基”表示烷基基团被一个或多个卤素原子所取代, 其中烷基具有本发明所述的含义。其中一些实施例是, 卤代烷基基团含有1-12个碳原子; 另外一些实施例是, 卤代烷基基团含有1-10个碳原子; 另外一些实施例是, 卤代烷基基团含有1-8个碳原子; 另外一些实施例是, 卤代烷基基团含有1-6个碳原子; 另外一些实施例是, 卤代烷基基团含有1-4个碳原子, 另外一些实施例是, 卤代烷基基团含有1-3个碳原子。这样的实例包含, 但不限于, 二氟甲基 ( $-\text{CHF}_2$ ), 三氟甲基 ( $-\text{CF}_3$ ), 2,2-二氟乙基 ( $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ), 2,2,2-三氟乙基 ( $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ) 等。

[0096] 术语“环烷基”表示含有3-12个碳原子的, 单价或多价的饱和单环, 双环或三环体系。在一些实施方案中, 环烷基包含3-12个碳原子; 在另一些实施方案中, 环烷基包含3-8个碳原子; 在另一些实施方案中, 环烷基包含4-7个碳原子; 在另一些实施方案中, 环烷基包含3-6个碳原子。在一些实施方案中, 环烷基为包含7-12个碳原子, 即 $\text{C}_{7-12}$ 环烷基, 其进一步包含 $\text{C}_{7-12}$ 螺双环烷基、 $\text{C}_{7-12}$ 稠合双环烷基和 $\text{C}_{7-12}$ 桥双环烷基; 在另一些实施方案中, 环烷基为包含8-11个碳原子, 即 $\text{C}_{8-11}$ 环烷基, 其进一步包含 $\text{C}_{8-11}$ 螺双环烷基、 $\text{C}_{8-11}$ 稠合双环烷基和

C<sub>8-11</sub>桥环双环烷基。在一些实施例方案中,C<sub>3-6</sub>环烷基具体是指包含3-6个碳原子的环,包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。所述环烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0097] 术语“杂环基”和“杂环”在此处可交换使用,是指包含3-12个环原子的、单价或多价的、饱和或部分不饱和的、非芳香性的单环、双环或三环体系,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。除非另外说明,杂环基可以是碳基或氮基,且-CH<sub>2</sub>-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。杂环基包括饱和的杂环基(即:杂环烷基)和部分不饱和的杂环基。在一些实施方案中,杂环基为3-8个原子组成的杂环基;在另一些实施方案中,杂环基为3-6个原子组成的杂环基。

[0098] 杂环基的实例包括,但不限于:环氧乙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、四氢咪唑基、二氢咪唑基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、二氢吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噁烷基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基(如,1,4-氧氮杂萘基、1,2-氧氮杂萘基)、二氮杂萘基(如,1,4-二氮杂萘基、1,2-二氮杂萘基)、二氧杂萘基(如,1,4-二氧杂萘基、1,2-二氧杂萘基)、硫氮杂萘基(如,1,4-硫氮杂萘基、1,2-硫氮杂萘基)、吲哚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,3-苯并二噁茂基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基、2-氮杂螺[4.4]壬烷基、2-氧杂螺[3.3]庚烷基、1,6-二氧杂螺[4.4]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基、8-氮杂螺[4.5]癸烷基、7-氮杂螺[4.5]癸烷基、3-氮杂螺[5.5]十一烷基、2-氮杂螺[5.5]十一烷基、八氢-1H-异吲哚基、八氢环戊烷并[c]吡咯基、六氢咪唑并[3,2-b]咪唑基和十二氢异喹啉基,等。杂环基中-CH<sub>2</sub>-基团被-C(=O)-替代的实例包括,但不限于,1,1-二氧代异噻唑烷酮-2-基、吡咯烷-2-酮-1-基、咪唑烷-2-酮-1-基、噁唑烷-2-酮-3-基、2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基和3,5-二氧代哌啶基。杂环基中硫原子被氧化的实例包括,但不限于,环丁砜基、1,1-二氧代硫代吗啉基、1,1-二氧代四氢噻吩基和1,1-二氧代四氢-2H-噻喃基,等。所述的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0099] 在本发明中所使用的术语“不饱和的”表示基团中含有一个或多个不饱和度。

[0100] 术语“杂原子”是指O、S、N、P和Si,包括N、S和P任何氧化态的形式;伯、仲、叔胺和季铵盐的形式;或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式,例如,N(像3,4-二氢-2H-吡咯基中的N),NH(像吡咯烷基中的NH)或NR(像N-取代的吡咯烷基中的NR,R为本发明所描述的取代基)。

[0101] 术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0102] 术语“芳基”表示含有6-14个环原子,或6-12个环原子,或6-10个环原子的单环、双环和三环的碳环体系,其中,至少一个环体系是芳香族的,其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环,且有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽基。所述芳基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0103] 术语“杂芳基”表示含有5-12个环原子,或5-10个环原子,或5-6个环原子的,芳香

性的单环、双环和三环体系,且至少一个环体系包含一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子,其中每一个环体系包含5-7个原子组成的环,且有一个或多个连接点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。

[0104] 杂芳基的实例包括,但绝不限于:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基(如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基)、嘌呤基、喹啉基(如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)、异喹啉基(如1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)、吡啶基(如3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、吡啶并[4,3-c]吡啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡啶并[3,2-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、嘌呤基、呋喃基(如2-呋喃基、3-呋喃基)、咪唑基(如1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、异噁唑基(如3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基)、噁唑基(如2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、吡咯基(如1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、吡啶基(如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、吡啶酮基、嘧啶基(如2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、哒嗪基(如3-哒嗪基、4-哒嗪基)、吡嗪基(如2-吡嗪基、3-吡嗪基)、噻唑基(如2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、四唑基(如5-四唑基)、三唑基(如2-三唑基和5-三唑基)、噻吩基(如2-噻吩基、3-噻吩基)、吡唑基(如1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基)、吡唑啉酮基、异噻唑基、噁二唑基(如1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基)、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基和1,3,5-三嗪基等。

[0105] 术语“烷基氨基”和“烷氨基”可以相互交换使用,其包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”,其中,氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代。其中,一些实施方案是,烷氨基是一个或两个 $C_{1-12}$ 烷基连接到氮原子上形成的较低级的烷基氨基基团。在另一些实施方案中,烷氨基是一个或两个 $C_{1-6}$ 烷基连接到氮原子上形成的较低级的烷基氨基基团。在另一些实施方案中,烷氨基是一个或两个 $C_{1-4}$ 烷基连接到氮原子上形成的较低级的烷基氨基基团。还在另外一些实施方案中,烷氨基是一个或两个 $C_{1-3}$ 烷基连接到氮原子上形成的较低级的烷基氨基基团。合适的烷氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基,烷氨基的实例包括,但并不限于,N-甲氨基,N-乙氨基,N,N-二甲氨基,N,N-二乙氨基等等。

[0106] 术语“- $C_{1-6}$ 亚烷基(环烷基)”、“- $C_{1-6}$ 亚烷基(杂环基)”、“- $C_{1-6}$ 亚烷基(芳基)”、“- $C_{1-6}$ 亚烷基(杂芳基)”表示环烷基、杂环基、芳基和杂芳基通过亚烷基与分子其余部分相连,其中亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基基团均具有如本发明所述的含义。所述“- $C_{1-6}$ 亚烷基(环烷基)”、“- $C_{1-6}$ 亚烷基(环烷基)”、“- $C_{1-6}$ 亚烷基(环烷基)”、“- $C_{1-6}$ 亚烷基(环烷基)”基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0107] 术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃基中去掉两个或多个氢原子所得到的饱和的二价或多价烃基基团。除非另外详细说明,亚烷基基团含有1-12个碳原子。在一些实施方案中,亚烷基基团含有1-6个碳原子;在另一些实施方案中,亚烷基基团含有1-4个碳原子;还在一些实施方案中,亚烷基基团含有1-3个碳原子;还在另一些实施方案中,亚烷基基团含有1-2个碳原子。亚烷基的实例包括,但不限于亚甲基(- $CH_2-$ ),亚乙基(- $CH_2CH_2-$ ),亚正

丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 亚异丙基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-)等等。

[0108] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C<sub>1-24</sub>)酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献:T.Higuchi and V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14of the A.C.S.Symposium Series,Edward B.Roche,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,J.Rautio et al.,Prodrugs:Design and Clinical Applications,Nature Review Drug Discovery,2008,7,255-270,and S.J.Hecker et al.,Prodrugs of Phosphates and Phosphonates,Journal of Medicinal Chemistry,2008,51,2328-2345。

[0109] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0110] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S.M.Berge et al.,describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences,1977,66:1-19.所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,高氯酸盐,和有机酸盐如乙酸盐,草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,琥珀酸盐,丙二酸盐,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,重硫酸盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊基丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,反丁烯二酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和N<sup>+</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>4</sub>的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物,C<sub>1-8</sub>磺酸化和芳香磺酸化物。

[0111] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砷,乙酸乙酯,乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0112] 如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症,在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中,“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数,包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中,“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0113] 本发明所使用的“炎性疾病”是指由于过度或失控的炎性响应所导致的过度的炎性症状、宿主组织损害或组织功能丧失的任何疾病,紊乱或症状。“炎性疾病”还指受白细胞流入和/或嗜中性粒细胞趋化性介导的病理学状态。

[0114] 本发明所使用的“炎症”是指由组织受损或破坏引起的局部保护性响应,它用于破坏、稀释或隔开(隔绝)有害的物质和受损的组织。炎症与白细胞流入和/或嗜中性粒细胞趋化性有显著的联系。炎症可以产生于病原性生物体和病毒的感染以及非传染性方式,如心肌梗塞或中风后的创伤或再灌注,对外来抗原的免疫应答和自身免疫应答。因此,可以用本发明公开化合物治疗的炎性疾病包括:与特异性防御系统反应以及非特异性防御系统反应相关的疾病。

[0115] “特异性防御系统”是指免疫系统的组分对特定抗原的存在起反应。产生于特异性防御系统反应的炎症的实例包括对外来抗原的经典应答、自身免疫疾病和迟发性超敏反应应答(由T-细胞介导的)。慢性炎性疾病、移植实体组织和器官的排斥(如肾脏和骨髓移植的排斥)以及移植物抗宿主疾病(GVHD)是特异性防御系统炎性反应的其它实例。

[0116] 本发明所使用的“自体免疫疾病”是指与体液或细胞介导的对身体自身组分应答相关的组织损伤的任意疾病的集合。

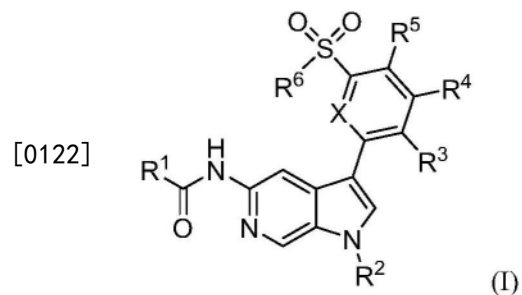
[0117] 本发明所使用的“过敏”是指产生过敏的任意症状、组织损害或组织功能丧失。如本发明所使用的“关节炎疾病”是指以可归因于各种病因学的关节炎性损伤为特征的任意疾病。如本发明所使用的“皮炎”是指以可归因于各种病因学的皮肤炎症为特征的皮肤疾病的大家族中的任意一种。如本发明所使用的“移植排斥”是指以移植或周围组织的功能丧失、疼痛、肿胀、白细胞增多和血小板减少为特征的对抗移植组织,如器官或细胞(如骨髓)的任意免疫反应。本发明的治疗方法包括用于治疗与炎性细胞活化相关的疾病的方法。

[0118] 术语“癌症”和“癌的”是指或描述患者中通常以失控的细胞生长为特征的生理学病症。“肿瘤”包含一种或多种癌细胞。癌症的实例包括但不限于癌(carcinoma)、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病,或恶性淋巴增殖性疾病(lymphoid malignancies)。此类癌症的更具体的实例包括鳞状细胞癌(如上皮鳞状细胞癌)、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌和肺鳞状癌)、腹膜癌、肝细胞癌(hepatocellular cancer)、胃癌(gastric or stomach cancer)(包括胃肠癌)、胰腺癌、恶性胶质瘤、宫颈癌、卵巢癌、睾丸肿瘤、膀胱癌、肝细胞瘤(hepatoma)、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌或肾脏癌(kidney or renal cancer)、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、甲状腺髓样癌、黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、肝癌(hepatic carcinoma)、肛门癌、阴茎癌、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病以及头颈癌。

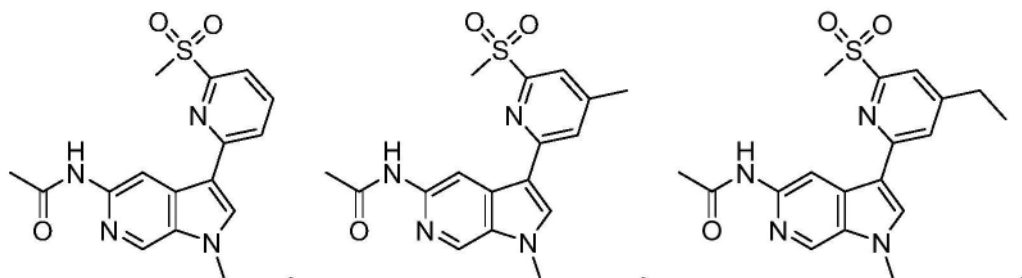
[0119] 本发明的化合物的描述

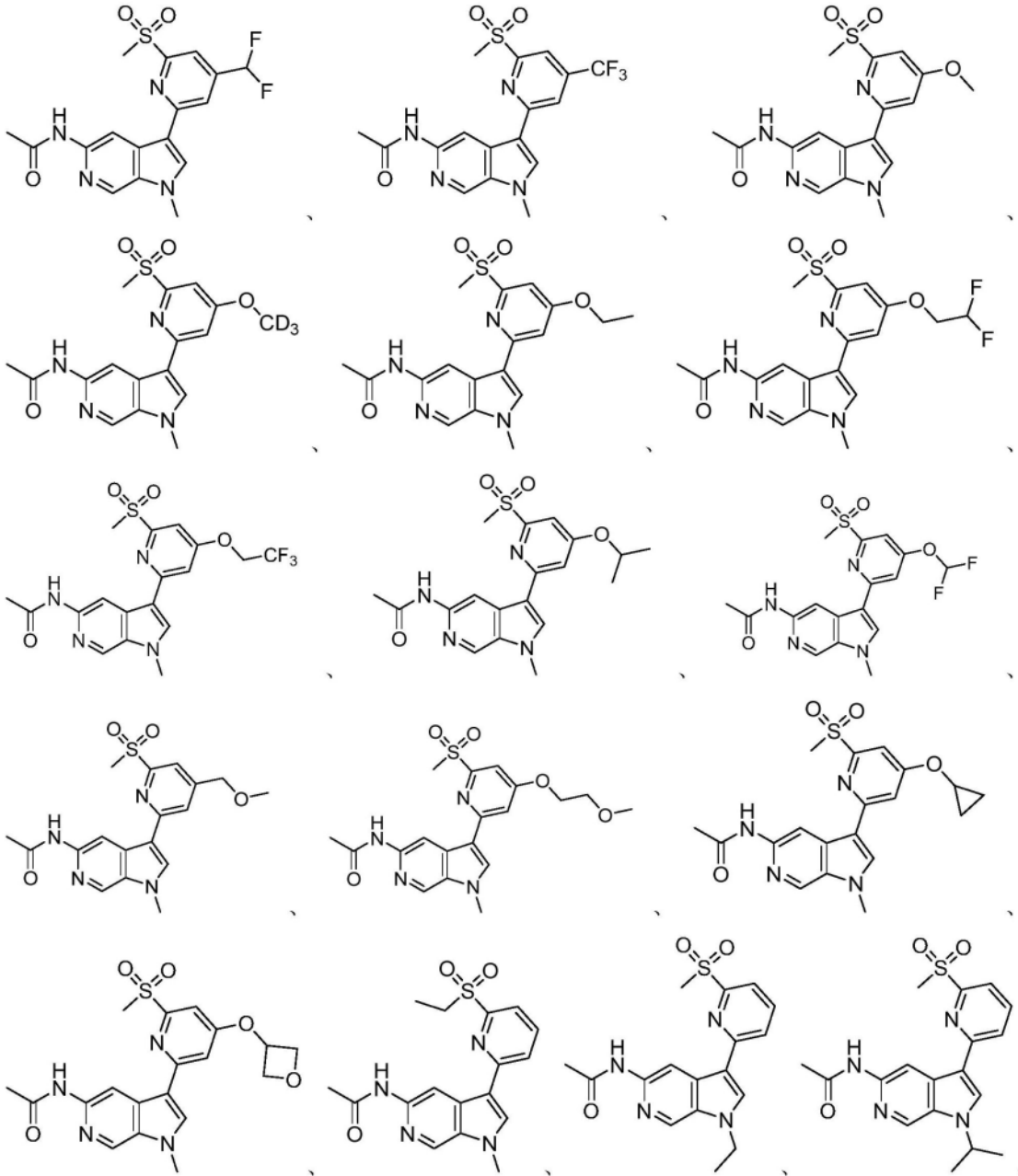
[0120] 本发明公开了一类新颖的化合物,可作为JAK抑制剂。其作为JAK抑制剂的化合物可用于治疗JAK活性相关的疾病,特别是TYK2活性相关的疾病,这样的疾病包括病毒性疾、遗传性疾病、炎症性疾病或自身免疫性疾病。

[0121] 一方面,本发明涉及一种如式(I)所示的化合物,或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,

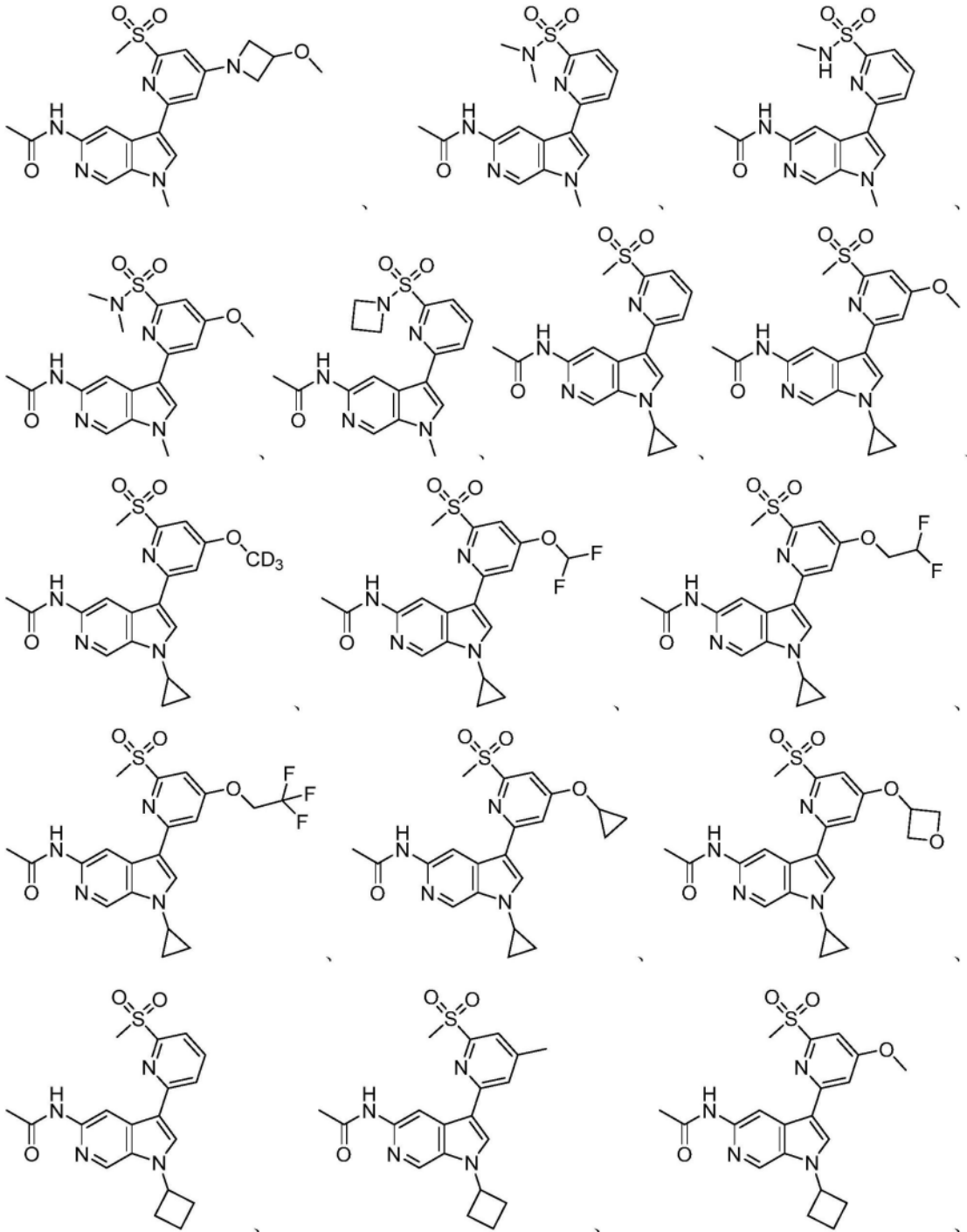


[0123] 其中,各X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>均具有本发明所描述的含义,所述式(I)所示的化合物不包括以下化合物:

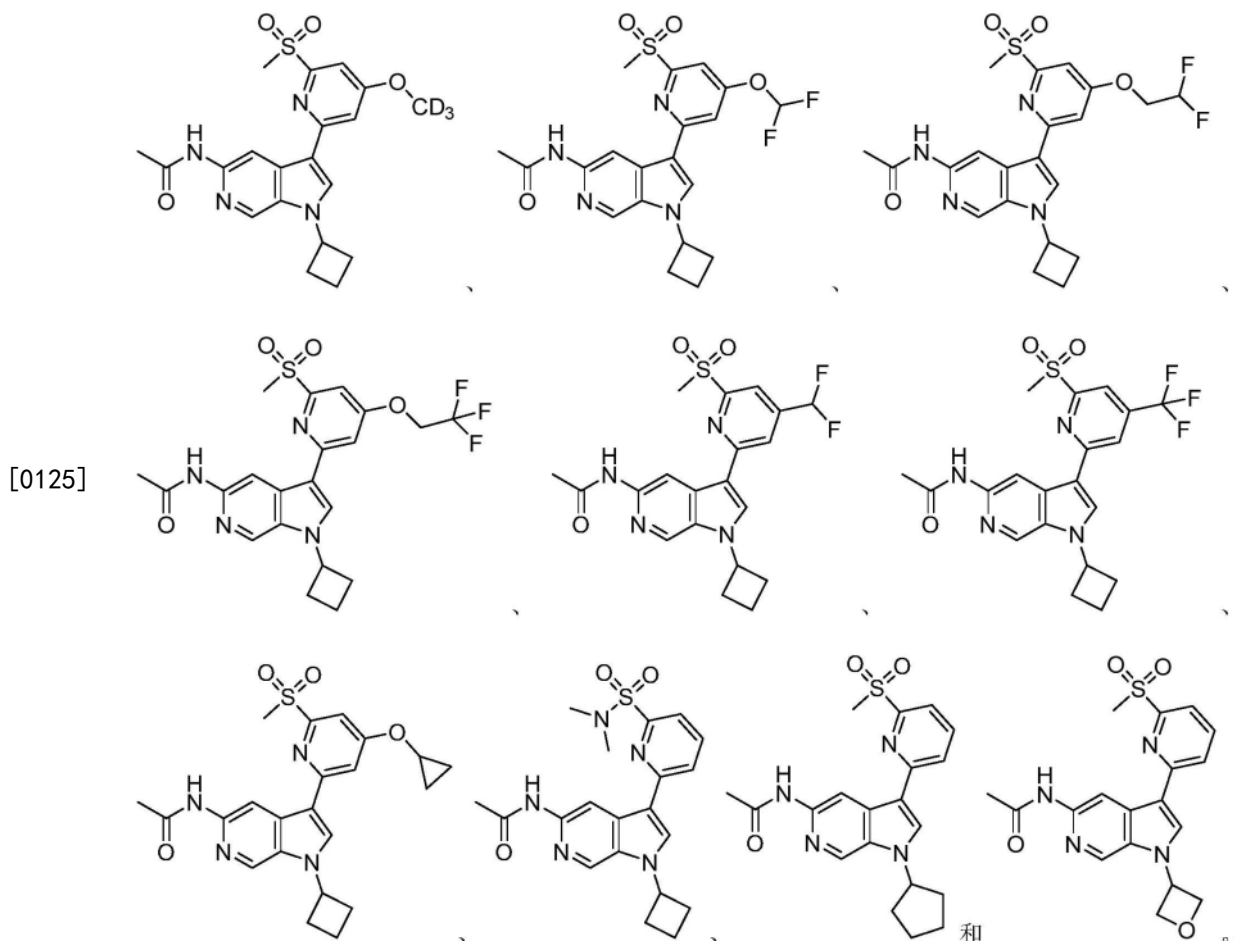




[0124]







[0126] 在一些实施方案中, X为N或CR<sup>x</sup>;其中R<sup>x</sup>具有本发明所述的含义。

[0127] 在一些实施方案中, R<sup>x</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>烷氨基。

[0128] 在一些实施方案中, R<sup>x</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基或C<sub>1-4</sub>烷氨基。

[0129] 在另一些实施方案中, R<sup>x</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、N-甲氨基、N-乙氨基或N,N-二甲氨基。

[0130] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>为NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氨基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8个原子组成的杂环基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氨基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基的基团所取代。

[0131] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>为NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>1-4</sub>烷氨基、C<sub>3-6</sub>环烷基或3-6个原子组成的杂环基,其中所述的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>1-4</sub>烷氨基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基的基团所取代。

[0132] 在另一些实施方案中, R<sup>1</sup>为NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,其中所

述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、N,N-二乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>的基团所取代。

[0133] 在一些实施方案中，R<sup>2</sup>为H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8个原子组成的杂环基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基的基团所取代。

[0134] 在一些实施方案中，R<sup>2</sup>为H、D、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基或3-6个原子组成的杂环基，其中所述的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基的基团所取代。

[0135] 在另一些实施方案中，R<sup>2</sup>为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代。

[0136] 在一些实施方案中，各R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基或C<sub>1-6</sub>羟烷基。

[0137] 在一些实施方案中，各R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基或C<sub>1-4</sub>羟烷基。

[0138] 在另一些实施方案中，各R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、羟甲基或羟乙基。

[0139] 在一些实施方案中，R<sup>4</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>y</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5-12个原子组成的杂芳基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-12个原子组成的杂芳基各自独立任选地被1、2、3、4或5个R<sup>4a</sup>基团所取代；其中R<sup>y</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和R<sup>4a</sup>具有本发明所述的含义。

[0140] 在一些实施方案中，R<sup>4</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>y</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5-10个原子组成的杂芳基，其中所述的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-10个原子组成的杂芳基各自独立任选地被1、2、3、4或5个R<sup>4a</sup>基团所取代；其中R<sup>y</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和R<sup>4a</sup>具有本发明所述的含义。

[0141] 在另一些实施方案中，R<sup>4</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>y</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、

三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基，其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基各自独立任选地被1、2、3、4或5个 $R^{4a}$ 基团所取代；其中 $R^y$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 和 $R^{4a}$ 具有本发明所述的含义。

[0142] 在一些实施方案中， $R^{4a}$ 为D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、氧代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氨基或C<sub>1-6</sub>羟烷基。

[0143] 在一些实施方案中， $R^{4a}$ 为D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、氧代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷氨基或C<sub>1-4</sub>羟烷基。

[0144] 在另一些实施方案中， $R^{4a}$ 为D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、氧代、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、羟甲基或羟乙基。

[0145] 在一些实施方案中， $R^6$ 为C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基的基团所取代；其中R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>具有本发明所述的含义。

[0146] 在一些实施方案中， $R^6$ 为C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中所述的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基的基团所取代；其中R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>具有本发明所述的含义。

[0147] 在另一些实施方案中， $R^6$ 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代；其中R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>具有本发明所述的含义。

[0148] 在一些实施方案中， $R^y$ 为H、D、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基(C<sub>3-8</sub>环烷基)或-C<sub>1-6</sub>亚烷基(3-8个原子组成的杂环基)，其中所述的C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-12个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基(C<sub>3-8</sub>环烷基)和-C<sub>1-6</sub>亚烷基(3-8个原子组成的杂环基)各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和C<sub>1-6</sub>羟烷基的基团所取代。

[0149] 在一些实施方案中， $R^y$ 为H、D、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-4</sub>亚烷基(C<sub>3-6</sub>环烷基)或-C<sub>1-4</sub>亚烷基(3-6个原子组成的杂环基)，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10个原子组成的杂芳基、-C<sub>1-4</sub>亚烷基

(C<sub>3-6</sub>环烷基)和-C<sub>1-4</sub>亚烷基(3-6个原子组成的杂环基)各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-4</sub>羟烷基的基团所取代。

[0150] 在一些实施方案中, R<sup>y</sup>为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噁吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丙基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环戊基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环己基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氧杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氮杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吡咯烷基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢呋喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢硫吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌啶基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌嗪基)或-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吗啉基),其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噁吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丙基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环戊基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(环己基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氧杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(氮杂环丁基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吡咯烷基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢呋喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(四氢硫吡喃基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌啶基)、-C<sub>1-2</sub>亚烷基(哌嗪基)和-C<sub>1-2</sub>亚烷基(吗啉基)各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基和羟乙基的基团所取代。

[0151] 在另一些实施方案中, R<sup>y</sup>为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噁吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-亚甲基(环丙基)、-亚甲基(环丁基)、-亚甲基(环戊基)、-亚甲基(环己基)、-亚甲基(氧杂环丁基)、-亚甲基(氮杂环丁基)、-亚甲基(吡咯烷基)、-亚甲基(四氢呋喃基)、-亚甲基(四氢吡喃基)、-亚甲基(四氢硫吡喃基)、-亚甲基(哌啶基)、-亚甲基(哌嗪基)或-亚甲基(吗啉基),其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噁吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-亚甲基(环丙基)、-亚甲基(环丁基)、-亚甲基(环戊基)、-亚甲基(环己基)、-亚甲基(氧杂环丁基)、-亚甲基(氮杂环丁基)、-亚甲基(吡咯烷基)、-亚甲基(四氢呋喃基)、-亚甲基(四氢吡喃基)、-亚甲基(四氢硫吡喃基)、-亚甲基(哌啶基)、-亚甲基(哌嗪基)和-亚甲基(吗啉基)各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-

$\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基和羟乙基的基团所取代。

[0152] 在一些实施方案中,各 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地为H、D、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基或3-8个原子组成的杂环基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团所取代。

[0153] 在一些实施方案中,各 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地为H、D、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基或3-6个原子组成的杂环基,其中所述的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基的基团所取代。

[0154] 在另一些实施方案中,各 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、羟甲基、羟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代。

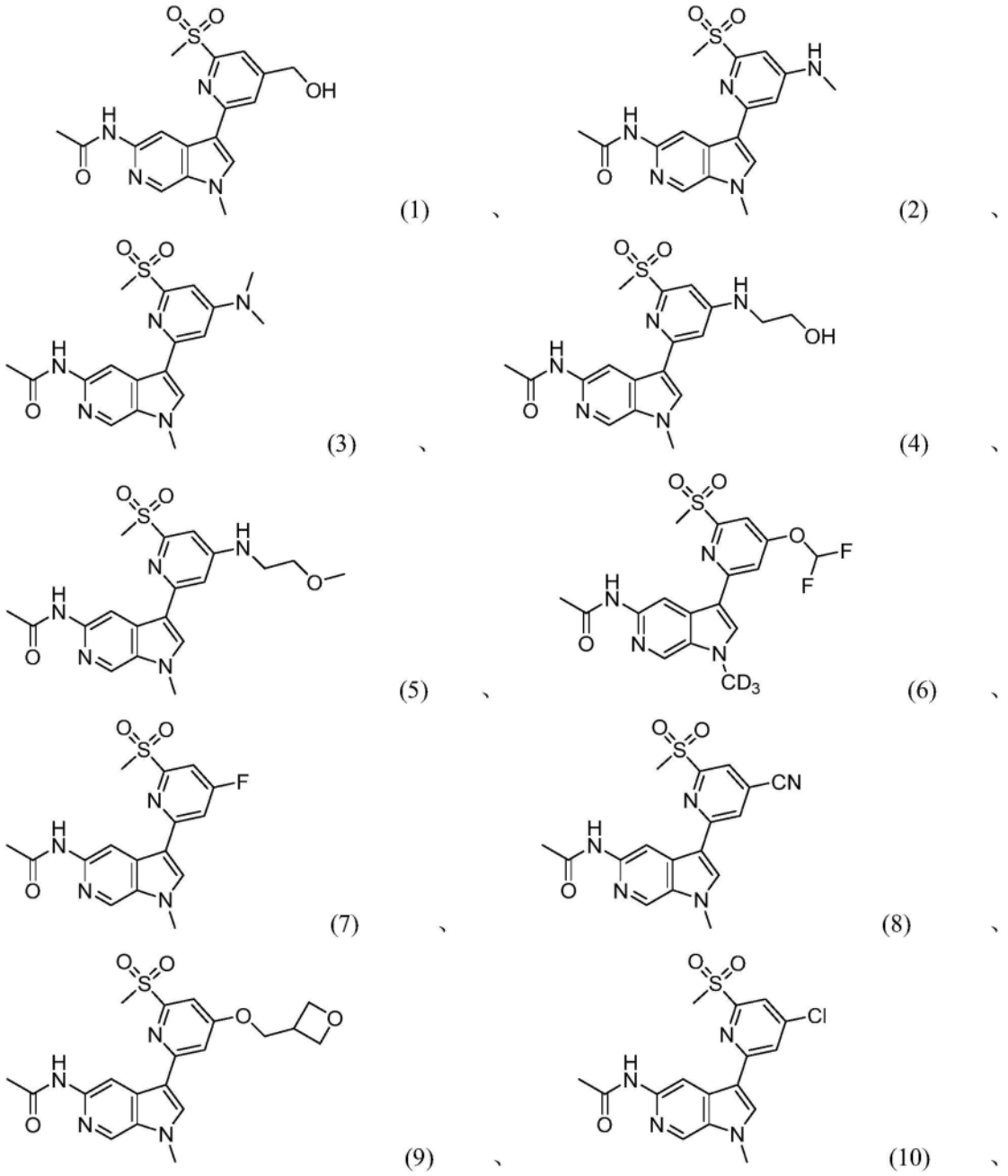
[0155] 在一些实施方案中,各 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地为H、D、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基或3-8个原子组成的杂环基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3-8个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团所取代;

[0156] 在一些实施方案中,各 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地为H、D、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基或3-6个原子组成的杂环基,其中所述的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3-6个原子组成的杂环基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基的基团所取代。

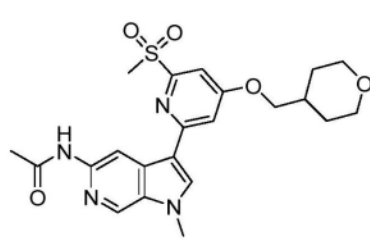
[0157] 在另一些实施方案中,各 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,其中所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基各自独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、甲氧基、乙氧基和异丙氧基的基团所取代。

[0158] 另一方面,本发明涉及以下其中之一的化合物或以下其中之一的化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上接受的盐或它的前药,但绝不限于:

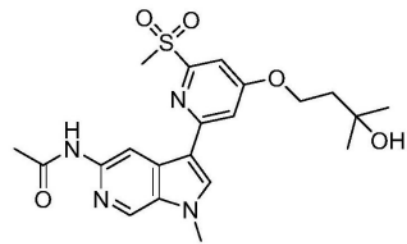
[0159]



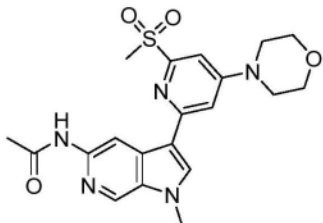
[0160]



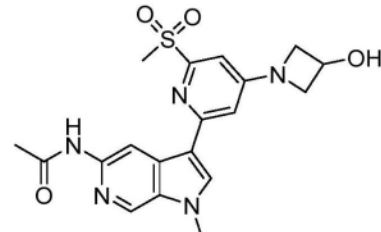
(11) 、



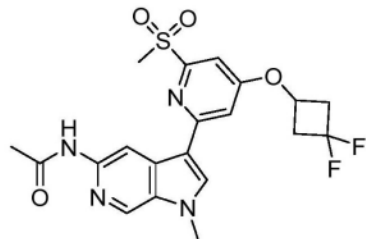
(12) 、



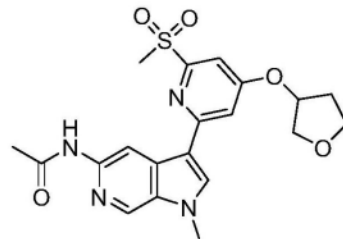
(13) 、



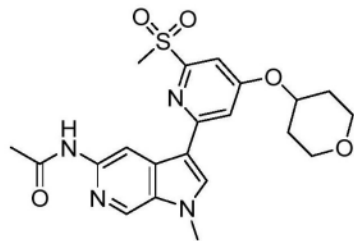
(14) 、



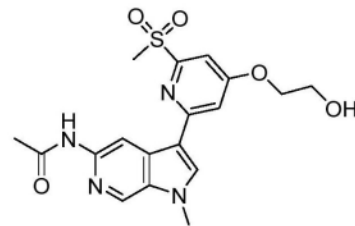
(15) 、



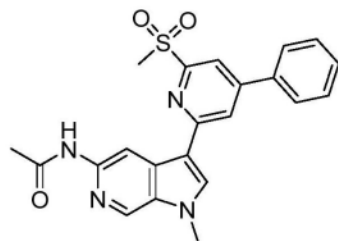
(16) 、



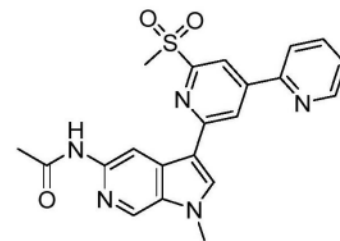
(17) 、



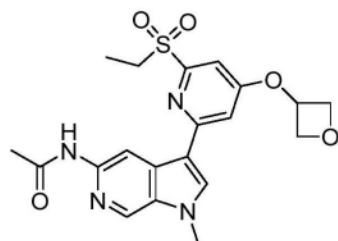
(18) 、



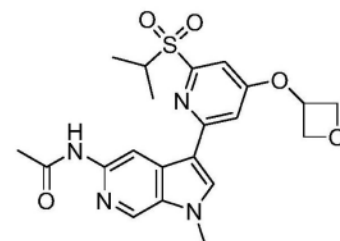
(19) 、



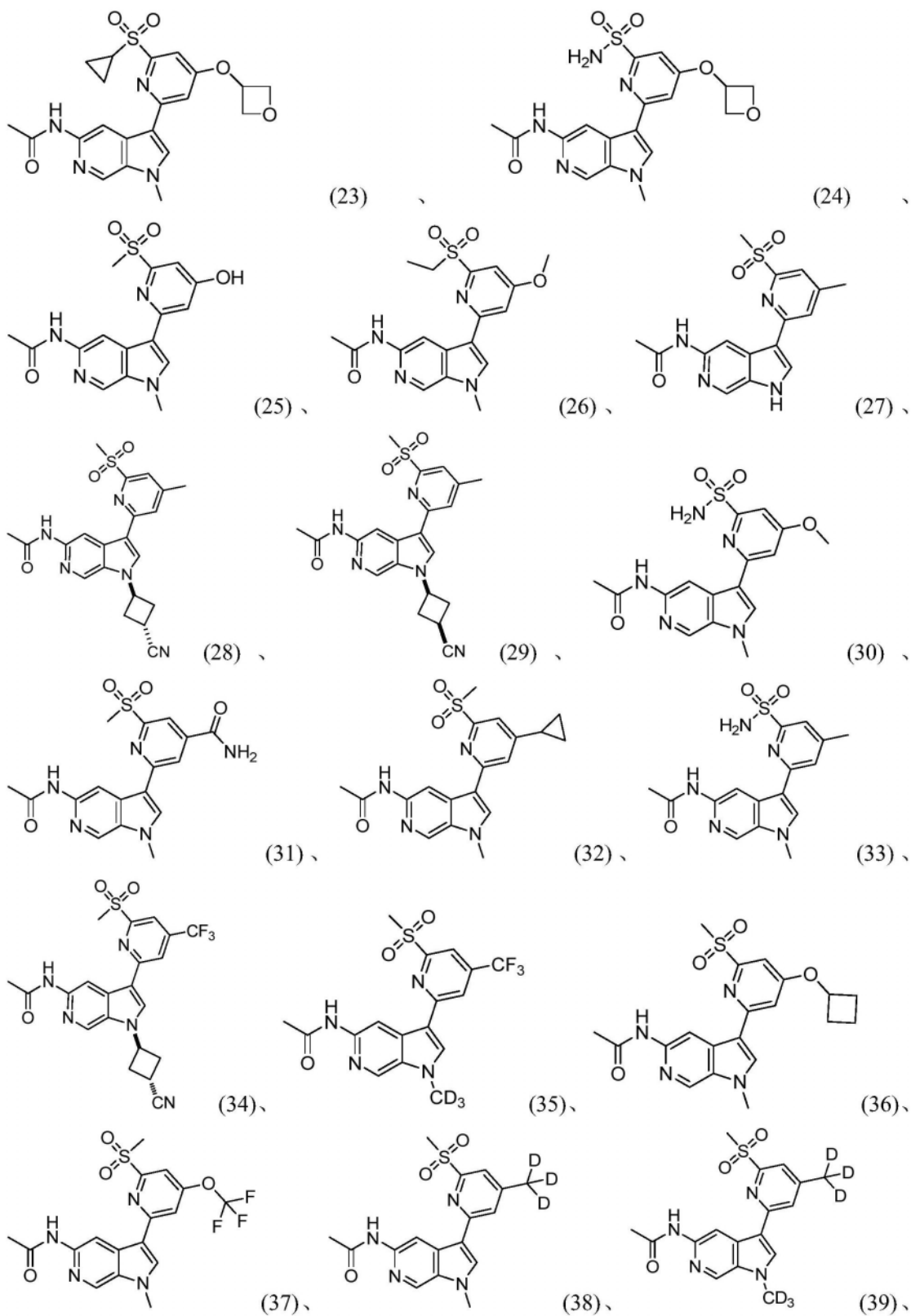
(20) 、



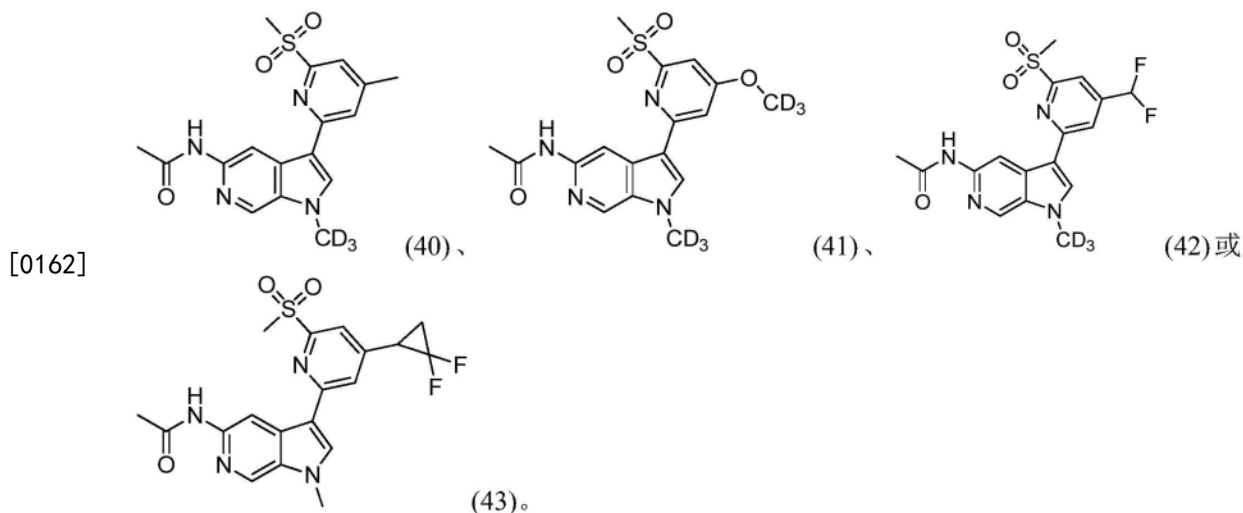
(21) 、



(22) 、







[0163] 除非另作说明,式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药都包含在本发明范围内。

[0164] 本发明公开化合物可含有不对称或手性中心,因此可以不同的立体异构体形式存在。本发明旨在使式(I)所示化合物的所有立体异构体形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体、阻转异构体和几何(或构象)异构体,以及它们的混合物如外消旋混合物,成为本发明的组成部分。

[0165] 在本发明公开的结构中,当任意特定的手性原子的立体化学未指明时,则该结构的所有立体异构体都考虑在本发明之内,并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线(solid wedge)或虚线指明时,则该结构的立体异构体就此明确和定义。

[0166] 式(I)所示化合物可以以不同的互变异构体形式存在,并且所有这些互变异构体,如本发明所述的互变异构体,都包括在本发明范围内。

[0167] 式(I)所示化合物可以以盐的形式存在。在一些实施方案中,所述盐是指药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。在另一些实施方案中,所述盐不一定是药学上可接受的盐,可以是用于制备和/或提纯式(I)所示化合物和/或用于分离本式(I)所示化合物的对映体的中间体。

[0168] 可药用的酸加成盐可由式(I)所示化合物与无机酸或有机酸反应形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0169] 可以由其衍生得到盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0170] 可以由其衍生得到盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、磺基水

杨酸等。

[0171] 可药用碱加成盐可与无机碱和有机碱形成。

[0172] 可以由其衍生得到盐的无机碱包括,例如铵盐和周期表的I族至XII族的金属。在某些实施方案中,该盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别适合的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0173] 可以由其衍生得到盐的有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括,例如,异丙胺、苜星青霉素(benzathine)、胆碱盐(cholinatate)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺(meglumine)、哌嗪和氨丁三醇。

[0174] 本发明的可药用盐可以用常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。一般而言,该类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适宜碱(如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适宜酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地,在适当的情况中,需要使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985);和“药用盐手册:性质、选择和应用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)中可找到另外一些适宜盐的列表。

[0175] 另外,本发明公开的化合物、包括它们的盐,也可以以它们的水合物形式或包含其溶剂(例如乙醇、DMSO,等等)的形式得到,用于它们的结晶。本发明公开化合物可以与药学上可接受的溶剂(包括水)固有地或通过设计形成溶剂化物;因此,本发明旨在包括溶剂化的和未溶剂化的形式。

[0176] 本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,如<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Cl和<sup>125</sup>I。

[0177] 另一方面,本发明所述化合物包括同位素富集的本发明所定义的化合物,例如,其中存在放射性同位素,如<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C和<sup>18</sup>F的那些化合物,或者其中存在非放射性同位素,如<sup>2</sup>H和<sup>13</sup>C。该类同位素富集的化合物可用于代谢研究(使用<sup>14</sup>C)、反应动力学研究(使用例如<sup>2</sup>H或<sup>3</sup>H)、检测或成像技术,如正电子发射断层扫描术(PET)或包括药物或底物组织分布测定的单光子发射计算机断层成像术(SPECT),或可用于患者的放疗中。<sup>18</sup>F富集的化合物对PET或SPECT研究而言是特别理想的。同位素富集的式(I)所示化合物可以通过本领域技术人员熟悉的常规技术或本发明中的实施例和制备过程所描述使用合适的同位素标记试剂替代原来使用过的未标记试剂来制备。

[0178] 此外,较重同位素特别是氘(即,<sup>2</sup>H或D)的取代可提供某些治疗优点,这些优点是由代谢稳定性更高带来的。例如,体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数得到改善带来的。应当理解,本发明中的氘被看作式(I)所示化合物的取代基。可以用同位素富集因子来定义该类较重同位素特别是氘的浓度。本发明所使用的术语“同位素富集因子”是指所指

定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比例。如果本发明化合物的取代基被指定为氘，该化合物对各指定的氘原子而言具有至少3500（各指定氘原子处52.5%的氘掺入）、至少4000（60%的氘掺入）、至少4500（67.5%的氘掺入）、至少5000（75%的氘掺入）、至少5500（82.5%的氘掺入）、至少6000（90%的氘掺入）、至少6333.3（95%的氘掺入）、至少6466.7（97%的氘掺入）、至少6600（99%的氘掺入）或至少6633.3（99.5%的氘掺入）的同位素富集因子。本发明可药用的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的例如D<sub>2</sub>O、丙酮-d<sub>6</sub>、DMSO-d<sub>6</sub>的那些溶剂化物。

[0179] 另一方面，本发明涉及制备式(I)所示化合物的中间体。

[0180] 另一方面，本发明涉及式(I)所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0181] 另一方面，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明化合物。在一些实施方案中，本发明所述药物组合物，更进一步包括药学上可接受的辅料、赋形剂、载体、溶媒中的至少之一。在另一些实施方案中，药物组合物可以是液体、固体、半固体、凝胶或喷雾剂型。

[0182] 另一方面，本发明涉及治疗受JAK调节的疾病或紊乱的方法，所述治疗方法包括给予哺乳动物有效量的本发明公开化合物或药物组合物。在一些实施方案中，所述疾病或紊乱选自多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎、特应性皮炎、白癜风、牛皮癣、狼疮肾炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征或硬皮病。

[0183] 另一方面，本发明涉及使用本发明公开的本发明化合物或药物组合物治疗疾病或紊乱，所述疾病或紊乱选自多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎、特应性皮炎、白癜风、牛皮癣、狼疮肾炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征或硬皮病。

[0184] 另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备治疗疾病或紊乱的药物的用途，所述疾病选自多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎、特应性皮炎、白癜风、牛皮癣、狼疮肾炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征或硬皮病。

[0185] 另一方面，本发明涉及使用本发明公开的本发明化合物或药物组合物制备药物的用途，所述药物用于抑制TYK2的活性。

[0186] 本发明化合物的药物组合物、制剂和给药

[0187] 本发明提供一种药物组合物，其包含本发明公开化合物，或实施例中所列化合物；和药学上可接受的辅料、赋形剂、载体、溶媒中的至少之一。本发明公开的药物组合物中化合物的量是指能有效检测到抑制生物样本或患者体内蛋白激酶的量。

[0188] 也应认识到，本发明的某些化合物可以以游离形式存在用于治疗，或者如果适当可以以其药学上可接受的衍生物的形式存在。药学上可接受衍生物的一些非限制性的实施方案包括药学上可接受的前药，盐，酯，这些酯的盐，或者对有需要的患者给药时能直接或间接提供本发明所述化合物或其代谢产物或残留物的任何另外的加合物或衍生物。

[0189] 本发明公开的药物组合物可制备并包装为散装(bulk)形式，其中可提取安全有效量的式(I)所示的化合物，然后以粉末或糖浆形式给予患者。或者，本发明公开的药物组合物可制备并包装为单位剂型，其中每个物理上离散的单位含有安全有效量的式(I)所示的

化合物。

[0190] 本发明所用“药学上可接受的辅料”意指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料,混合物或溶媒。每种辅料在混合时必须与药物组合物的其它成分相容,以避免对患者给药时会大大降低本发明公开化合物的功效的相互作用和会导致不是药学上可接受的药物组合物的相互作用。此外,每种辅料必须是药学上可接受的,例如,具有足够高的纯度。

[0191] 合适的药学上可接受的辅料会依所选具体剂型而不同。此外,可根据它们在组合物中的特定功能来选择药学上可接受的辅料。例如,可选择能有助于生产均一剂型的某些药学上可接受的辅料。可选择能有助于生产稳定剂型的某些药学上可接受的辅料。可选择对患者给药时有助于携带或运输本发明公开化合物从身体的一个器官或部分到身体的另一个器官或部分的某些药学上可接受的辅料。可选择增强患者依从性的某些药学上可接受的辅料。

[0192] 合适的药学上可接受的辅料包括以下类型的辅料:稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员可认识到,某些药学上可接受的辅料可提供不止一种功能,并提供可供选择的功能,这取决于制剂中存在多少该辅料和制剂中存在哪些其他辅料。

[0193] 技术人员掌握本领域的知识和技能,以使他们能选择用于本发明的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。此外,存在大量技术人员可获得的资源,他们描述药学上可接受的赋形剂,并用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0194] 在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York中披露了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体,和用于其制备的公知技术,这些文献各自的内容通过引用并入本发明。除任何诸如因产生任何不期望的生物作用,或以有害方式与药学上可接受组合物中的任何其它成分发生相互作用而与本发明公开化合物不相容的任何常用载体外,关注其应用属于本发明的范围。

[0195] 本发明公开的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法来制备。本领域一些常用方法的描述可参见Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)。

[0196] 因此,另一方面,本发明涉及制备药物组合物的工艺,所述药物组合物包含本发明公开化合物和药学上可接受的辅料,赋形剂,载体,溶媒中的至少之一,该工艺包括混合各种成分。包含本发明公开化合物的药物组合物,可以在例如环境温度和大气压下混合来制备。

[0197] 本发明公开的化合物通常被配制成适合于通过所需途径对患者给药的剂型。例

如,剂型包括那些适合于以下给药途径的剂型:(1)口服给药,例如片剂、胶囊剂、囊片剂、丸剂、含片剂、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、颗粒剂和扁囊剂;(2)胃肠外给药,例如无菌溶液剂、混悬剂和冻干粉末剂;(3)透皮给药,例如透皮贴片剂;(4)直肠给药,例如栓剂;(5)吸入给药,例如气雾剂、溶液剂和干粉剂;和(6)局部给药,例如乳膏剂、油膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0198] 在一些实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成口服剂型。在另一些实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成吸入剂型。在另一些实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成经鼻给药剂型。在又一些实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成透皮给药剂型。还在一些实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成局部给药剂型。

[0199] 本发明提供的药物组合物可以以压制片、研制片、可咀嚼锭剂、速溶片、复压片、或肠溶片、糖衣或薄膜衣片来提供。肠溶片是用能抗胃酸作用但在肠中溶解或崩解的物质包衣的压制片,从而防止了活性成分接触胃的酸性环境。肠包衣包括,但不限于,脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氯化虫胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素酯。糖衣片为糖衣包围的压制片,其可利于掩盖令人不愉快的味道或气味并且能防止片剂氧化。薄膜包衣片为用水溶性物质的薄层或薄膜覆盖的压制片。薄膜包衣包括,但不限于,羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素酯。薄膜包衣赋有和糖包衣相同的一般特性。复压片为经过超过一个压缩周期制备的压制片,包括多层片、和压制包衣或干包衣片。

[0200] 片剂剂型可以由呈粉末、结晶或颗粒状的活性成分单独的或与本发明描述的一种或多种载体或赋形剂组合来制备,所述载体和赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂。增香剂和甜味剂在形成咀嚼片和锭剂时特别有用。

[0201] 本发明提供的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊来提供,其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙来制备。所述硬明胶胶囊也称为干填充胶囊(DFC),由两段组成,一段塞入另一段中,因此完全包封了活性成分。软弹性胶囊(SEC)是软的、球形壳,比如明胶壳,其通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇塑化。软明胶壳可以包含防腐剂来预防微生物生长。合适的防腐剂为如本发明所述的那些,包括尼泊金甲酯和尼泊金丙酯,以及山梨酸。本发明提供的液体、半固体和固体剂型可以包囊在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和混悬剂。包含这样的溶液的胶囊可以如在美国专利U.S.Pat.Nos.4,328,245;4,409,239和4,410,545中描述的来制备。所述胶囊也可以采用如本领域技术人员已知的涂层,从而改善或维持活性成分的溶出。

[0202] 本发明提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型来提供,包括乳剂、溶液、混悬剂、酏剂和糖浆剂。乳剂为二相系统,其中一种液体以小球形式完全分散在另一种液体中,其可以是水包油型或油包水型。乳剂可以包括药学上可接受的非水液体和溶剂、乳化剂和防腐剂。混悬剂可以包括药学上可接受的助悬剂和防腐剂。含水醇溶液可以包括药学上可接受的缩醛,比如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,例如乙醛二乙基缩醛;和具有一个或多个羟基的水溶性溶剂,比如丙二醇和乙醇。酏剂是透明的、甜味的水醇溶液。糖浆剂是浓的糖例如蔗糖的水溶液,并且还可以包含防腐剂。对于液体剂型,例如,在聚乙二醇中的溶液可以用足量的药学上可接受的液体载体例如水稀释,以精确方便地给药。

[0203] 其它有用的液体和半固体剂型包括,但不限于包含本发明提供的活性成分和二级化单-或聚-烷撑二醇的那些剂型,所述单-或聚-烷撑二醇包括:1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇

二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚、其中350、550、750指聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可以进一步包括一种或多种抗氧化剂,比如丁羟甲苯(BHT)、丁羟茴醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸钠、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯。

[0204] 适当时,可以将口服给药的剂量单位制剂微囊包封。也可以将其制备成延长或维持释放的组合物,例如通过将微粒材料包衣或包埋在聚合物、蜡或类似物中。

[0205] 本发明提供的口服药物组合物还可以以脂质体、胶束、微球或纳米体系的形式提供。胶束剂型可以用U.S.Pat.No.6,350,458描述的方法来制备。

[0206] 本发明提供的药物组合物可以以非泡腾或泡腾的颗粒剂和粉剂来提供,以重构成液体剂型。在非泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。在泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳源。

[0207] 在所有上述剂型中可以使用着色剂和调味剂。

[0208] 本发明所公开的化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。这样的聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或棕榈酰残基取代的聚氧乙烯聚赖氨酸。此外,本发明所公开的化合物可以与在实现药物的控制释放中使用的一类生物可降解的聚合物结合,例如,聚乳酸、聚 $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0209] 本发明提供的药物组合物可以与不会损害预期的治疗作用的其它活性成分共同配制,或者与补充预期的作用的物质共同配制。

[0210] 本发明提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入肠胃外给药,用于局部或全身给药。如本发明使用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下给药。

[0211] 本发明提供的药物组合物可以配制适于肠胃外给药的任何剂型,包括溶液、混悬剂、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米体系和适于在注射前在液体中制成溶液或混悬液的固体形式。这样的剂型可以根据药物科学领域的技术人员已知的常规方法来制备(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上)。

[0212] 预期用于肠胃外给药的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂,包括,但不限于,含水运载体、水混溶性运载体、非水运载体、抗微生物剂或抗微生物生长的防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、湿润剂或乳化剂、络合剂、多价螯合剂或螯合剂、防冻剂、冷冻保护剂、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0213] 合适的含水运载体包括,但不限于:水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、Ringers注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸化的Ringers注射液。非水运载体包括,但不限于,植物来源的非挥发油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、豆油、氢化植物油、氢化豆油和椰子油的中链甘油三酯、及棕榈种子油。水混溶性运载体包括,但不限于,乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二

醇(例如聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲基亚砷。

[0214] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括,但不限于,苯酚、甲酚、汞剂、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(例如苄索氯铵)、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯及山梨酸。合适的等渗剂包括,但不限于,氯化钠、甘油和葡萄糖。合适的缓冲剂包括,但不限于,磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂为如本发明描述的那些,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括,但不限于盐酸普鲁卡因。合适的助悬剂和分散剂为如本发明描述的那些,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂包括本发明描述的那些,包括聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯。聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯80和油酸三乙醇胺酯。合适的多价螯合剂或螯合剂包括,但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括,但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括,但不限于环糊精,包括 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺基丁基醚- $\beta$ -环糊精和磺基丁基醚7- $\beta$ -环糊精(CAPTISOL<sup>®</sup>, CyDex, Lenexa, KS)。

[0215] 本发明提供的药物组合物可以配制成单剂量或多剂量给药。所述单剂量制剂被包装在安瓿剂、小瓶或注射器中。所述多剂量肠胃外制剂必须包含抑菌或抑真菌浓度的抗微生物剂。所有的肠胃外制剂都必须是无菌的,如本领域已知和实践的。

[0216] 在一些实施方案中,药物组合物以即用型无菌溶液来提供。在另一些实施方案中,药物组合物以无菌干燥可溶性产品提供,包括冻干粉末剂和皮下注射片剂,其在使用前用运载体重构。在又一些实施方案中,药物组合物被配制成即用型无菌悬浮液。在又一些实施方案中,药物组合物被配制成使用之前用运载体重构的无菌干燥不可溶性产品。还在一些实施方案中,药物组合物被配制成即用型无菌乳剂。

[0217] 适合的内部基质包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚丁基丙烯酸甲酯、增塑的或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯、增塑的聚对苯二甲酸乙酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水性聚合物比如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇及交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0218] 适合的外部聚合膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙烯基乙酸酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯化乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离子交联聚合物聚对苯二甲酸乙二酯、丁基橡胶氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

[0219] 另一方面,本发明所公开的药物组合物可以配制成适于对患者吸入给药的任何剂型,例如干粉剂、气雾剂、混悬剂或溶液组合物。在一些实施方案中,本发明所公开的药物组合物可以配制成适于用干粉剂对患者吸入给药的剂型。在又一些实施方案中,本发明所公开的药物组合物可以配制成适于通过喷雾器对患者吸入给药的剂型。通过吸入递送至肺的干粉组合物通常包含精细粉末状的本发明所公开的化合物和一种或多种精细粉末状的药学上可接受的赋形剂。特别适合用作干粉剂的药学上可接受的赋形剂为本领域技术人员所知晓,其包括乳糖、淀粉、甘露醇、和单-、二-和多糖。精细粉末可通过例如微粉化和研磨制备得到。一般来说,尺寸减小的(如微粉化的)化合物可以通过约1至10微米的 $D_{50}$ 值(例如,用

激光衍射法测量的)来定义。

[0220] 气雾剂可以通过将本发明所公开的化合物悬浮或溶解在液化推进剂中配制。适合的推进剂包括氯代烃、烃类和其它液化气体。代表性的推进剂包括：三氯氟甲烷(推进剂11)、二氯氟甲烷(推进剂12)、二氯四氟乙烷(推进剂114)、四氟乙烷(HFA-134a)、1,1-二氟乙烷(HFA-152a)、二氟甲烷(HFA-32)、五氟乙烷(HFA-12)、七氟丙烷(HFA-227a)、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟戊烷、丁烷、异丁烷和戊烷。包含本发明所公开的化合物的气雾剂通常通过计量剂量吸入器(MDI)对患者给药。这样的装置为本领域技术人员所知晓

[0221] 气雾剂可包含额外的、可通过MDIs使用的药学上可接受的赋形剂,例如表面活性剂、润滑剂、共溶剂和其它赋形剂,以改善制剂的物理稳定性、改善阀门特性、改善溶解性、或者改善口味。

[0222] 适合于透皮给药的药物组合物可制备成不连续的贴片剂,意在与患者的表皮保持紧密接触一段延长的时间。例如,可通过离子渗透从贴片剂中递送活性成分,如 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318(1986)中的一般描述。

[0223] 适合于局部给药的药物组合物可以被配制成油膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。例如,油膏剂、乳膏剂和凝胶剂可以用水或油基质,和适合的增稠剂和/或凝胶剂和/或溶剂来配制。这样的基质可以包括,水,和/或油例如液体石蜡和植物油(例如花生油或蓖麻油),或溶剂例如聚乙二醇。根据基质性质使用的增稠剂和凝胶剂包括软石蜡、硬脂酸铝、鲸蜡硬脂醇、聚乙二醇、羊毛脂、蜂蜡、聚羧乙烯和纤维素衍生物,和/或单硬脂酸甘油酯和/或非离子型乳化剂。

[0224] 洗剂可以用水或油基质配制,并且通常也含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂或增稠剂。

[0225] 外用粉剂可以在任意适合的粉基质例如滑石粉、乳糖或淀粉的存在下成型。滴剂可以用包含一种或多种分散剂、增溶剂、助悬剂或防腐剂的水或非水基质配制而成。

[0226] 局部制剂可以通过在患处每天应用一次或多次来给药;覆盖皮肤的封闭敷料优先被使用。粘附性储库系统可实现连续或延长的给药。

[0227] 治疗眼睛,或其它器官如嘴巴和皮肤时,可施用作为局部油膏剂或乳膏剂的组合物。当配制为油膏剂时,本发明所公开的化合物可与石蜡或水溶的油膏剂基质一起使用。或者,本发明所公开的化合物可以与水包油乳膏剂基质或水包油基质一起配制成乳膏剂。

[0228] 在一些实施方案中,本发明公开的治疗方法包括对有需要的患者给予安全有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物。本发明公开的各实施方案包括通过对有需要的患者给予安全有效量的本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物,来治疗上面所提到疾病的方法。

[0229] 在一些实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以通过任何适合的给药途径来给药,包括全身给药和局部给药。全身给药包括口服给药、胃肠外给药、透皮给药和直肠给药。典型的胃肠外给药是指通过注射或输注给药,包括静脉内、肌内和皮下注射或输注给药。局部给药包括施用于皮肤以及眼内、耳、阴道内、吸入和鼻内给药。在一个实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以是口服给药。在另一些实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以是吸入给药。还有一实施例中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物可



以是经鼻内给药。

[0230] 在一些实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以一次性给药,或者根据给药方案,在指定时间段内,在不同的时间间隔给药若干次。例如,每天给药一次、两次、三次或四次。在一些实施方案中,每天给药一次。在又一些实施方案中,每天给药两次。可以给药直至达到想要的治疗效果或无限期地维持想要的治疗效果。本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物的合适给药方案取决于该化合物的药代动力学性质,例如吸收、分布和半衰期,这些可以由技术人员测定。此外,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物的合适给药方案,包括实施该方案的持续时间,取决于被治疗的疾病,被治疗疾病的严重程度、被治疗患者的年龄和身体状况、被治疗患者的医疗史、同时疗法的性质、想要的治疗效果等在技术人员知识和经验范围内的因素。这样的技术人员还应该理解,对于个体患者对给药方案的反应,或随着时间推移个体患者需要变化时,可要求调整适宜的给药方案。

[0231] 本发明公开化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时,或在其之前或之后给药。本发明化合物可以与其他治疗剂通过相同或不同给药途径分别给药,或与之以同一药物组合物形式给药。

[0232] 对于约50-70kg的个体,本发明公开药物组合物和联合物可以是含有约1-1000mg、或约1-500mg活性成分的单位剂量形式。化合物、药物组合物或其联合药物的治疗有效量是取决于用药个体的物种、体重、年龄及个体情况、被治疗的紊乱(disorder)或疾病(disease)或其严重程度。具备常用技能的医师、临床医师或兽医可以容易决定预防、治疗或抑制紊乱(disorder)或疾病(disease)发展过程中所需各活性成分的有效量。

[0233] 以上所引用的剂量特性已在采用有利的哺乳动物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或其离体器官、组织及标本的体外及体内试验中证实。本发明公开化合物以溶液,例如水溶液形式在体外使用,也可以例如悬浮液或水溶液形式在体内的肠内,胃肠外,尤其是静脉内使用。

[0234] 在一些实施方案中,本发明公开化合物的治疗有效剂量为每天约0.1mg至约2,000mg。其药物组合物应当提供约0.1mg至约2,000mg剂量的该化合物。在一特定实施方案中,制备的药物剂量单位形式能提供约1mg至约2,000mg,约10mg至约1,000mg的主要活性成分或每剂量单位形式中各主要成分的组合。

[0235] 此外,本发明公开的化合物可以以前药形式给药。在本发明中,本发明公开化合物的“前药”是对患者给药时,最终能在体内释放出本发明公开化合物的功能性衍生物。以前药形式给予本发明公开的化合物时,本领域技术人员可实施下列方式中的一种及以上:(a) 变更化合物的体内起效时间;(b) 变更化合物的体内作用持续时间;(c) 变更化合物的体内输送或分布;(d) 变更化合物的体内溶解度;及(e) 克服化合物所面临的副作用或其他难点。用于制备前药的典型的功能性衍生物,包含在体内以化学方式或酶的方式裂解的化合物的变体。包含制备磷酸盐、酰胺、酯、硫代酯、碳酸盐及氨基甲酸盐的这些变体对本领域技术人员来讲是众所周知的。

[0236] 本发明化合物和药物组合物的用途

[0237] 本发明提供使用本发明所公开的化合物和药物组合物可用于治疗、预防或改善由TYK2介导或以其他方式影响的疾病或紊乱,特别是用于制备治疗、预防或改善病毒性疾病、遗传性疾病、炎症性疾病或自身免疫性疾病的药品。

[0238] 具体而言,本发明提供一类本发明所公开的化合物或包含本发明所公开化合物的药物组合物,用于治疗、预防或改善由不适当的TYK2行为介导或以其他方式影响的疾病或紊乱或者由不适当的TYK2行为介导或以其他方式影响的疾病或紊乱,所述疾病或紊乱选自病毒性疾病、遗传性疾病、炎症性疾病或自身免疫性疾病。

[0239] 在一些实施例中,这样的疾病或紊乱包括但不限于:多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎、特应性皮炎、白癜风、牛皮癣、狼疮肾炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征或硬皮病。

[0240] 在另一方面,本发明提供一种治疗罹患或有风险罹患本文所公开疾病的哺乳动物的方法,所述方法包括给予有效治疗剂量或有效预防剂量的一种或多种本文公开的药物组合物或化合物。

[0241] 在治疗方面的一种方法中,本发明提供治疗和/或预防易患或患有由TYK2介导的疾病的哺乳动物的方法,所述方法包括给予有效治疗剂量或有效预防剂量的一种或多种本文公开的药物组合物或化合物。在特定实例中,由TYK2介导的疾病选自病毒性疾病、遗传性疾病、炎症性疾病或自身免疫性疾病。

[0242] 另一方面,本文提供一类本文公开的化合物,或包含本文公开化合物的药物组合物,用于制备治疗或预防由TYK2介导的疾病的药品。在特定实例中,由TYK2介导的疾病选自病毒性疾病、遗传性疾病、炎症性疾病或自身免疫性疾病。

[0243] 在另一方面,本文提供治疗和/或预防易患或患有病毒性疾病、遗传性疾病、炎症性疾病或自身免疫性疾病的哺乳动物的方法,所述方法包括给予有效治疗量或有效预防量的一种或多种本文公开的药物组合物或化合物。在特定实例中,炎症性疾病选自但不限于克罗恩病、溃疡性结肠炎;自身免疫性疾病选自但不限于多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病关节炎、特应性皮炎、白癜风、牛皮癣、狼疮肾炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征或硬皮病。

[0244] 一般合成步骤

[0245] 为描述本发明,以下列出了实施例。但需要理解,本发明不限于这些实施例,只是提供实践本发明的方法。

[0246] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0247] 所属领域的专业人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0248] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,天津市福晨化学

试剂厂,武汉鑫华远科技发展有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0249] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氯化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0250] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0251] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。

[0252]  $^1\text{H}$  NMR谱使用Bruker 400MHz或600MHz核磁共振谱仪记录。 $^1\text{H}$  NMR谱以 $\text{CDCl}_3$ 、 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 $\text{CD}_3\text{OD}$ 或丙酮- $d_6$ 为溶剂(以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.26ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰)、d(doublet,双峰)、t(triplet,三重峰)、p(quartet,四重峰)、q(quintuplet,五重峰)、m(multiplet,多重峰)、br(broadened,宽峰)、dd(doublet of doublets,双二重峰)、ddd(doublet of doublet of doublets,双双二重峰)、dddd(doublet of doublet of doublet of doublets,双双双二重峰)、dt(doublet of triplets,双三重峰)、tt(triplet of triplets,三三重峰)。偶合常数J,用赫兹(Hz)表示。

[0253] 低分辨率质谱(MS)数据的测定条件是:Agilent 6120四级杆HPLC-M(柱子型号:Zorbax SB-C18,  $2.1 \times 30\text{mm}$ , 3.5微米, 6min, 流速为0.6mL/min。流动相:5%-95%(含0.1%甲酸的 $\text{CH}_3\text{CN}$ ) (含0.1%甲酸的 $\text{H}_2\text{O}$ )中的比例),采用电喷雾电离(ESI),在210nm/254nm下,用UV检测。

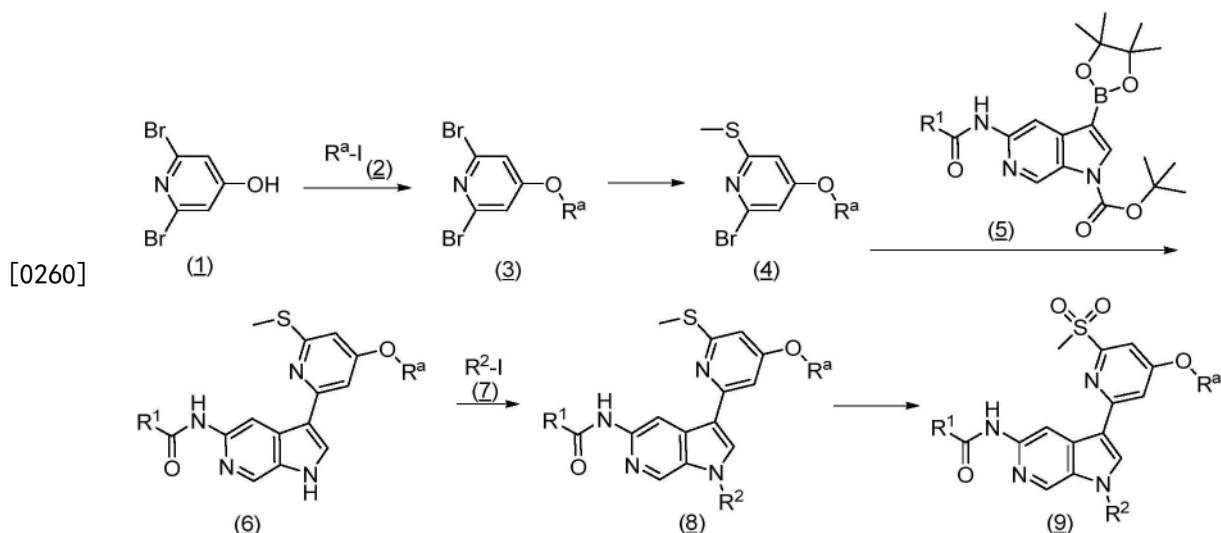
[0254] 纯的化合物的使用Agilent 1260pre-HPLC或Calesep pump 250pre-HPLC(柱子型号:NOVASEP 50/80mm DAC),在210nm/254nm用UV检测。

[0255] 下面简写词的使用贯穿本发明:

|        |   |  |
|--------|---|--|
| [0256] | h 小时  | mL/ml 毫升                                   |
|        | min 分钟  | $\mu\text{L}$ 微升                           |
|        | $\text{CDCl}_3$ 氘代氯仿  | MPa 兆帕                                     |
|        | DMSO 二甲基亚砷  | M 摩尔每升                                     |
|        | $\text{DMSO}-d_6$ 氘代二甲基亚砷   | mM 毫摩尔每升                                   |
|        | THF 四氢呋喃  | mol 摩尔                                     |
|        | $\text{H}_2\text{O}$ 水  | mmol 毫摩尔                                   |
|        | g 克   | hepes 4-羟乙基哌嗪乙磺酸                           |
| [0257] | mg 毫克   | EDTA 乙二胺四乙酸                                |
|        | Oxone 过氧单磺酸钾  | $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) |
|        | $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯                               |  |
|        | $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 |  |

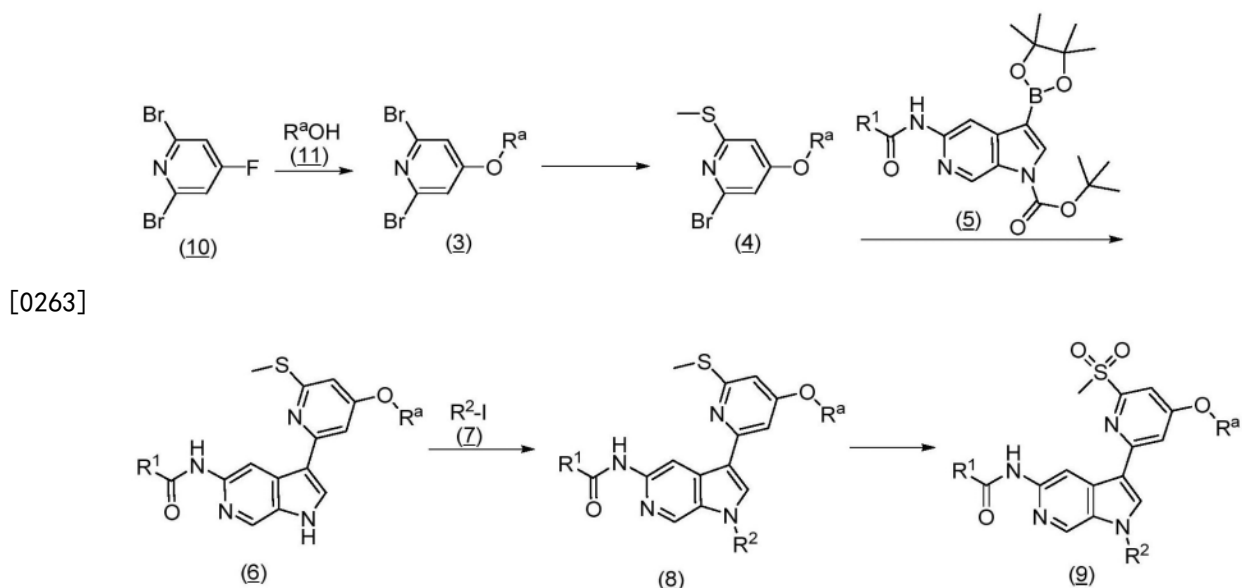
[0258] 下列反应方案描述了制备本发明化合物的步骤。除非另外说明,各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^4$ 具有如本发明所述的定义。

## [0259] 合成方案一



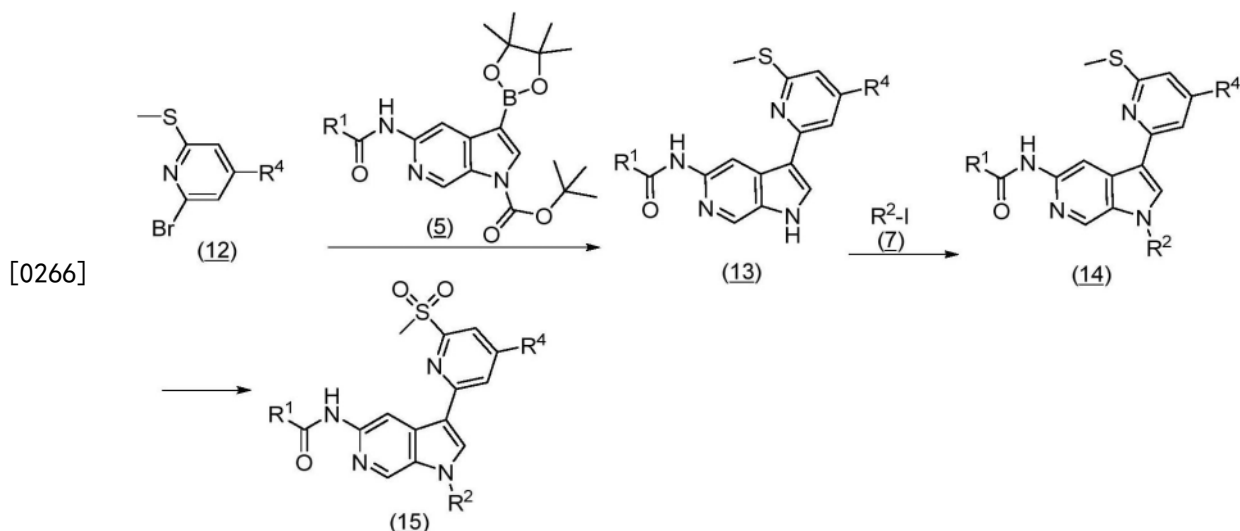
[0261] 式(9)所示的化合物可以通过合成方案一制备得到:式(1)所示的化合物与式(2)所示的化合物反应,得到式(3)所示的化合物。式(3)所示的化合物和甲硫醇钠或者二甲硫醚反应,得到式(4)所示的化合物。式(4)所示的化合物和式(5)所示的化合物在钯催化剂的作用下,发生Suzuki反应得到式(6)所示的化合物。式(6)所示的化合物和式(7)所示的化合物反应得到式(8)所示的化合物。式(8)所示的化合物发生氧化反应,得到式(9)所示的化合物。

## [0262] 合成方案二



[0264] 式(9)所示的化合物可以通过合成方案二制备得到:式(10)所示的化合物与式(11)所示的化合物反应,得到式(3)所示的化合物。式(3)所示的化合物和甲硫醇钠或者二甲硫醚反应,得到式(4)所示的化合物。式(4)所示的化合物和式(5)所示的化合物在钯催化剂的作用下,发生Suzuki反应得到式(6)所示的化合物。式(6)所示的化合物和式(7)所示的化合物反应得到式(8)所示的化合物。式(8)所示的化合物发生氧化反应,得到式(9)所示的化合物。

## [0265] 合成方案三



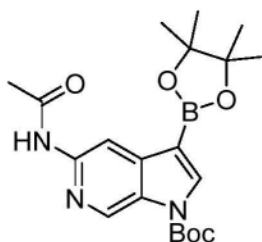
[0267] 式(15)所示的化合物可以通过合成方案三制备得到:式(12)所示的化合物和式(5)所示的化合物在钯催化剂的作用下,发生Suzuki反应得到式(13)所示的化合物。式(13)所示的化合物和式(7)所示的化合物反应得到式(14)所示的化合物。式(14)所示的化合物发生氧化反应,得到式(15)所示的化合物。

[0268] 以下结合实施例对本发明提供的化合物、药物组合物及其应用进行进一步说明。

## 实施例

[0269] 片段5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并

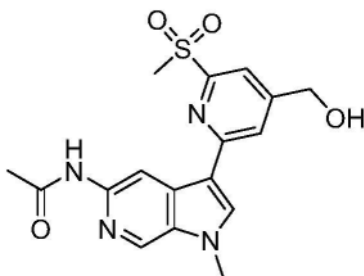
[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯的合成



[0270] 参照专利申请W02022033544中实施例37第1-2步的合成方法制备得到。

[0271] 实施例1N-(3-(4-(羟基甲基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,

3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0272] 步骤1:(2-溴-6-(甲硫基)吡啶-4-基)甲醇的合成

[0273] 在烧瓶中加入(2,6-二溴吡啶-4-基)甲醇(200.0mg,0.75mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(3mL),室温搅拌下,加入甲磺醇钠水溶液(315.0mg,0.90mmol,20wt%)后,室温搅拌反应3.5h,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(119.0mg,收率67.84%)。

[0274] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.15(s,1H),7.12(s,1H),4.65(s,2H),2.56(s,3H)。

[0275] 步骤2:N-(3-(4-(羟基甲基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0276] 在反应瓶中加入(2-溴-6-(甲硫基)吡啶-4-基)甲醇(130.0mg,0.56mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(324.6mg,0.81mmol),碳酸钾(154.8mg,1.12mmol),PdCl<sub>2</sub>dppf(45.7mg,0.06mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(5mL)和水(2mL),氮气鼓泡6分钟,接上冷凝管,抽气换气三次,反应体系升温至100℃搅拌进行过夜,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到褐色固体(123.0mg,收率67.45%)。

[0277] MS(ESI, pos. ion)m/z:329.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0278] 步骤3:N-(3-(4-(羟基甲基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成在反应瓶中加入N-(3-(4-(羟基甲基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(120.0mg,0.37mmol),碳酸铯(144.7mg,0.44mmol),然后加入N,N-二甲基甲酰胺(4.0mL),搅拌溶解后,滴加入碘甲烷(57.8mg,0.41mmol),滴毕,室温搅拌反应约2.0h,加入0.1mL水淬灭,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到黄色固体(109.0mg,收率87.11%)。

[0279] MS(ESI, pos. ion)m/z:343.1[M+H]<sup>+</sup>;

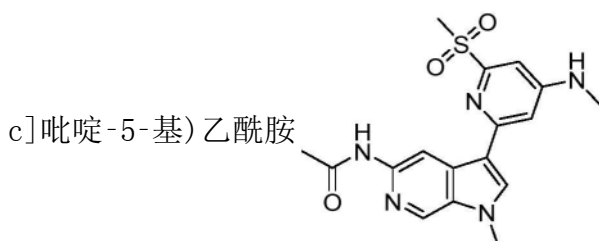
[0280] 步骤4:N-(3-(4-(羟基甲基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0281] 在反应瓶中加入N-(3-(4-(羟基甲基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(109.0mg,0.32mmol),甲醇(10.0mL),四氢呋喃(5.0mL)和水(5.0mL),然后室温搅拌下,加入Oxone(391.5mg,0.64mmol),加完后搅拌反应过夜,然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8,分液,水相用二氯甲烷(30mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(85.0mg,收率71.32%)。

[0282] MS(ESI, pos. ion)m/z:375.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0283] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.96(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.77(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.90(s, 4H), 3.49(s, 3H), 2.26(s, 3H) .

[0284] 实施例2:N-(1-甲基-3-(4-(甲氨基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-



[0285] 步骤1:2,6-二溴-N-甲基吡啶-4-胺的合成

[0286] 在圆底烧瓶中加入2,6-二溴-4-氟吡啶(518.0mg,2.03mmol)和无水四氢呋喃(5mL),然后室温搅拌下加入甲胺溶液(237.0mg,3.05mmol,40wt%),室温搅拌约6.0h,加入乙酸乙酯(80.0mL),饱和食盐水(20mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到白色固体产物(511.0mg,收率94.55%)。

[0287] MS (ESI, pos. ion) m/z: 265.1 [M+H]<sup>+</sup>;

[0288] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.56 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

[0289] 步骤2: 2,6-二溴-N-甲基-N-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶-4-胺的合成

[0290] 在反应瓶中加入2,6-二溴-N-甲基吡啶-4-胺 (510.0mg, 1.92mmol) 和四氢呋喃 (10mL), 室温搅拌下加入氢化钠 (115.2mg, 2.88mmol, 60wt%), 室温搅拌约10分钟, 加入(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (640.2mg, 3.84mmol), 加毕, 室温搅拌反应过夜, 加入饱和氯化铵水溶液 (20mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50mL) 萃取, 水相再用乙酸乙酯 (50mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1), 得到淡黄色油状物 (471.0mg, 收率61.99%)。

[0291] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.80 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.51 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 0.93 (t, J = 8.0Hz, 2H), 0.02 (s, 9H).

[0292] 步骤3: 2-溴-N-甲基-6-(甲硫基)-N-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶-4-胺的合成

[0293] 在烧瓶中加入2,6-二溴-N-甲基-N-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶-4-胺 (453.0mg, 1.14mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL), 室温搅拌下, 加入甲硫醇钠 (103.0mg, 1.47mmol) 后, 升温至80℃继续搅拌约6.0h, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1), 得到黄色油状物产物 (206.0mg, 收率49.58%)。

[0294] MS (ESI, pos. ion) m/z: 363.3 [M+H]<sup>+</sup>;

[0295] 步骤4: N-(3-(4-(甲氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0296] 在反应瓶中加入2-溴-N-甲基-6-(甲硫基)-N-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶-4-胺 (206.0mg, 0.57mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯 (297.3.0mg, 0.74mmol), 碳酸钾 (157.6mg, 1.14mmol) 和PdCl<sub>2</sub>dppf (46.6mg, 0.06mmol), 氮气保护下, 加入1,4-二氧六环 (8.0mL) 和水 (3.2mL), 氮气鼓泡6分钟, 接上冷凝管, 氮气置换三次, 反应体系升温至100℃搅拌约6.0h, 降温至室温, 减压蒸干, 所得残留物经柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1), 得到黄色固体产物 (158.0mg, 收率85.13%)。

[0297] MS (ESI, pos. ion) m/z: 328.4 [M+H]<sup>+</sup>;

[0298] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.40 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.90 (d, J = 0.8Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.8Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[0299] 步骤5: N-(1-甲基-3-(4-(甲氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0300] 在反应瓶中加入N-(3-(4-(甲氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺 (150.0mg, 0.46mmol), 碳酸铯 (179.9mg, 0.55mmol), 然后加入N,N-二甲基甲酰胺 (3.0mL), 搅拌溶解后, 滴加入碘甲烷 (71.8mg, 0.51mmol), 滴毕后, 室温搅拌反应约1.0h, 加入0.1mL水淬灭, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1), 得到黄色固体 (94.0mg, 收率60.09%)。

[0301] MS (ESI, pos. ion) m/z: 342.4 [M+H]<sup>+</sup>;

[0302] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.95

(d, J=1.7Hz, 1H), 6.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

[0303] 步骤6:N-(1-甲基-3-(4-(甲氨基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

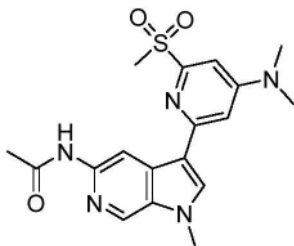
[0304] 在反应瓶中加入N-(1-甲基-3-(4-(甲氨基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(87.0mg, 0.25mmol), 甲醇(3.0mL)和四氢呋喃(3.0mL), 反应体系于0℃搅拌, 滴加入Oxone(230.5mg, 0.38mmol)的水(3.0mL)溶液, 加完后转移至室温搅拌反应约5.0h, 然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8, 并加入水(10mL), 分液, 水相用二氯甲烷(30mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 得到黄色固体产物(46.0mg, 收率48.34%)。

[0305] MS(ESI, pos.ion)m/z:374.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0306] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.27 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.17 (q, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.85 (d, J=4.0Hz, 3H), 2.10 (s, 3H).

[0307] 实施例3:N-(3-(4-(二甲氨基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,

3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0308] 步骤1:2,6-二溴-N,N-二甲基吡啶-4-胺的合成

[0309] 向反应瓶中加入2,6-二溴-4-氟吡啶(2.0g, 7.85mmol)和乙腈(20mL), 然后加入碳酸钾(2.17g, 15.7mmol)和二甲胺(1.77g, 39.25mmol), 加入完毕后, 室温搅拌过夜, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=30/1), 得到白色固体产物(971mg, 收率44.20%)。

[0310] MS(ESI, pos.ion)m/z:279.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0311] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.60 (s, 2H), 2.99 (s, 6H).

[0312] 步骤2:2-溴-N,N-二甲基-6-(甲磺基)吡啶-4-胺的合成

[0313] 向反应瓶中加入2,6-二溴-N,N-二甲基吡啶-4-胺(756mg, 2.70mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(20mL), 然后加入甲磺醇钠水溶液(6.62g, 18.90mmol, 20wt%), 加入完毕后, 升温至60℃搅拌8.0h, 反应结束后, 加入水(40mL)稀释, 体系经乙酸乙酯(40mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=50/1), 得到白色固体产物(547mg, 收率81.96%)。MS(ESI, pos.ion)m/z:247.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0314] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.43 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.0Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.51 (s, 3H).

[0315] 步骤3:N-(3-(4-(二甲氨基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成



[0316] 向反应瓶中依次加入2-溴-N,N-二甲基-6-(甲硫基)吡啶-4-胺(448mg, 1.81mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.87g, 2.17mmol), 碳酸钾(0.50g, 3.62mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(0.22g, 0.27mmol), 氮气保护下, 加入1,4-二氧六环(22.0mL), 搅拌使得溶解除碳酸钾以外的原料, 再加入水(9.0mL), 体系氮气鼓泡15分钟, 100℃反应过夜。冷却至室温, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1), 得到浅棕色固体(500.0mg, 收率80.79%)。

[0317] MS(ESI, pos. ion)m/z: 342.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0318] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.78(s, 1H), 10.13(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.26(s, 1H), 6.83(d, J=1.3Hz, 1H), 6.32(d, J=1.4Hz, 1H), 3.01(s, 6H), 2.63(s, 3H), 2.09(s, 3H)。

[0319] 步骤4:N-(3-(4-(二甲氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0320] 向反应瓶中加入N-(3-(4-(二甲氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(490mg, 1.44mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(20mL), 然后再加入碳酸铯(0.61g, 1.87mmol)和碘甲烷(0.26g, 1.80mmol), 加入完毕后室温搅拌1.0h, 反应结束后, 体系加入水(60mL), 乙酸乙酯(60mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 25/1), 得到浅棕色固体(346mg, 收率67.83%)。

[0321] MS(ESI, pos. ion)m/z: 356.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0322] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.20(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.23(s, 1H), 6.77(d, J=1.9Hz, 1H), 6.31(d, J=1.9Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.00(s, 6H), 2.62(s, 3H), 2.08(s, 3H)。

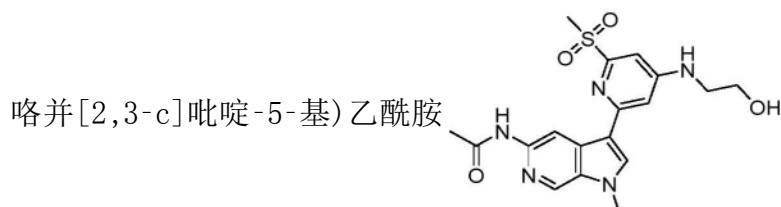
[0323] 步骤5:N-(3-(4-(二甲氨基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0324] 向反应瓶中依次加入N-(3-(4-(二甲氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(150mg, 0.42mmol), 四氢呋喃(20mL), 甲醇(20mL), 体系降温至0℃, 然后加入Oxone(0.52g, 0.84mmol)的水(20mL)溶液, 加入完毕后移至室温搅拌2.0h, 体系加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7~8, 分液, 水相经二氯甲烷(60mL×3)萃取。合并有机相, 饱和食盐水(20mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 50/1), 得到浅黄色固体(100mg, 收率61.16%)。

[0325] MS(ESI, pos. ion)m/z: 388.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0326] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.28(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.11(d, J=1.9Hz, 1H), 6.98(d, J=2.0Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.46(s, 3H), 3.10(s, 6H), 2.11(s, 3H)。

[0327] 实施例4:N-(3-(4-((2-羟乙基)氨基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡



[0328] 步骤1:2,6-二溴-N-(2-羟乙基)吡啶-4-胺的合成

[0329] 在圆底烧瓶中加入2,6-二溴-4-氟吡啶(528.0mg,2.07mmol)和无水四氢呋喃(5.0mL),然后室温搅拌下加入2-氨基乙醇(164.4mg,2.69mmol),室温搅拌过夜,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到黄色固体(378.0mg,收率61.65%)。

[0330] MS(ESI, pos. ion)m/z:295.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0331] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.25(t, J=5.4Hz, 1H), 6.75(s, 2H), 4.82(t, J=5.3Hz, 1H), 3.51(q, J=5.5Hz, 2H), 3.15(q, J=5.6Hz, 2H)。

[0332] 步骤2:2-溴-6-甲硫基-N-(2-羟乙基)吡啶-4-胺的合成

[0333] 在反应瓶中加入2,6-二溴-N-(2-羟乙基)吡啶-4-胺(120.0mg,0.41mmol),甲硫醇钠(37.5mg,0.54mmol),二异丙基乙胺(110.0mg,0.82mmol),Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(37.5mg,0.04mmol),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(23.7mg,0.04mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(4.0mL),氮气鼓泡5分钟,接上冷凝管,氮气换气3次,升温至110℃反应约5小时,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1),得到黄色油状物(52.0mg,收率48.74%)。

[0334] MS(ESI, pos. ion)m/z:263.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0335] 步骤3:N-(3-(4-((2-羟乙基)氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0336] 在反应瓶中加入2-溴-6-甲硫基-N-(2-羟乙基)吡啶-4-胺(150.0mg,0.57mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(299.6mg,0.75mmol),碳酸钾(159.5mg,1.15mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(48.5mg,0.06mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(8.0mL)和水(3.2mL),氮气鼓泡6分钟,接上冷凝管,氮气置换三次,反应体系升温至100℃搅拌6.5h,降温至室温,减压蒸干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到棕灰色固体产物(110.0mg,收率53.99%)。

[0337] MS(ESI, pos. ion)m/z:358.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0338] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.74(s, 1H), 10.12(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.11(d, J=2.6Hz, 1H), 6.72(d, J=1.6Hz, 1H), 6.37(t, J=5.5Hz, 1H), 6.28(d, J=1.6Hz, 1H), 4.76(t, J=5.4Hz, 1H), 3.57(q, J=5.7Hz, 2H), 3.21(q, J=5.8Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.08(s, 3H)。

[0339] 步骤4:N-(3-(4-((2-羟乙基)氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0340] 在反应瓶中加入N-(3-(4-((2-羟乙基)氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(106.0mg,0.30mmol),碳酸铯(117.3mg,0.36mmol),然后加入N,

N-二甲基甲酰胺(3.0mL),搅拌溶解后,滴加入碘甲烷(46.8mg,0.33mmol),滴毕后,室温搅拌反应约1.5h,加入0.1mL水淬灭,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄色油状物(95.0mg,收率86.24%)。MS(ESI, pos. ion)m/z:372.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0341] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.19(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.10(s, 1H), 6.67(d, J=1.6Hz, 1H), 6.41(t, J=5.1Hz, 1H), 6.28(d, J=1.6Hz, 1H), 4.77(t, J=5.4Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.58(q, J=5.8Hz, 2H), 3.21(q, J=11.6, 5.8Hz, 3H), 2.59(s, 3H), 2.09(s, 3H)。

[0342] 步骤5:N-(3-(4-((2-羟乙基)氨基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

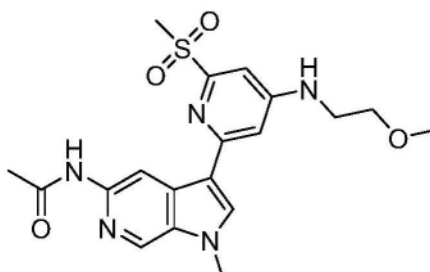
[0343] 在反应瓶中加入N-(3-(4-((2-羟乙基)氨基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(90.0mg,0.24mmol)和甲醇(5mL),四氢呋喃(5mL)和水(3mL),然后室温搅拌下,缓缓加入Oxone(295.1mg,0.48mmol),加完后搅拌反应约1.0h,然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8并加入水(10mL),分液,水相用二氯甲烷(30mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1),得到黄色固体产物(53.0mg,收率54.22%)。

[0344] MS(ESI, pos. ion)m/z:404.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0345] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.27(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.16(t, J=5.1Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 4.85(t, J=5.2Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.62(q, J=8.0, 4.0Hz, 2H), 3.44(s, 3H), 3.31(q, J=8.0, 4.0Hz, 2H), 2.11(s, 3H)。

[0346] 实施例5:N-(3-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-

1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0347] 步骤1:2,6-二溴-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-4-胺的合成

[0348] 在圆底烧瓶中加入2,6-二溴-4-氟吡啶(1.0g,3.92mmol)和无水四氢呋喃(15mL),然后室温搅拌下加入2-甲氧基乙胺(363.0mg,4.83mmol),升温至60℃搅拌过夜,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到黄色固体产物(1.07g,收率87.98%)。

[0349] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.61(s, 2H), 4.80(s, 1H), 3.59(t, J=4.0Hz, 2H), 3.40(s, 3H), 3.30(t, J=4.0Hz, 2H);

[0350] 步骤2:2,6-二溴-N-(2-甲氧基乙基)-N-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶-4-胺的合成

[0351] 在反应瓶中加入2,6-二溴-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-4-胺(938.0mg,3.03mmol)和四氢呋喃(10mL),室温搅拌下加入氢化钠(181.8mg,4.54mmol,60wt%),室温搅拌约10分钟,加入(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(757.7mg,4.54mmol),加毕,继续保温搅拌反应3

小时,补加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(257.0mg,1.54mmol),继续保温搅拌反应过夜,加入饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭反应,加入乙酸乙酯(50mL)萃取,水相再用乙酸乙酯(50mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到淡黄色油状物(573mg,收率43.01%)。

[0352]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 6.83(s, 2H), 4.70(s, 2H), 3.60-3.49(m, 6H), 3.33(s, 3H), 0.96-0.90(m, 2H), 0.00(s, 9H)。

[0353] 步骤3:2-溴-N-(2-甲氧基乙基)-6-(甲硫基)-N-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶-4-胺的合成

[0354] 在烧瓶中加入2,6-二溴-N-(2-甲氧基乙基)-N-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶-4-胺(359.0mg,0.82mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL),室温搅拌下,加入甲硫醇钠水溶液(3.45g,9.84mmol,20wt%)后,升温至80℃继续搅拌约2.0h,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到黄色油状物产物(282.0mg,收率84.88%)。

[0355] MS(ESI, pos. ion)m/z:407.3[M+H]<sup>+</sup>;

[0356] 步骤4:N-(3-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0357] 在反应瓶中加入2-溴-N-(2-甲氧基乙基)-6-(甲硫基)-N-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶-4-胺(282.0mg,0.69mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(403.0mg,0.90mmol),碳酸钾(190.7mg,1.38mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(56.4mg,0.07mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(10mL)和水(4mL),氮气鼓泡6分钟,接上冷凝管,氮气置换三次,反应体系升温至100℃搅拌过夜,降温至室温,减压蒸干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到灰褐色固体产物(176.0mg,收率68.46%)。

[0358] MS(ESI, pos. ion)m/z:372.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0359]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10.07(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.80(s, 1H), 6.52(s, 1H), 6.15(s, 1H), 5.12(s, 1H), 3.64-3.57(m, 2H), 3.40(s, 3H), 3.35-3.25(m, 2H), 2.59(s, 3H), 2.17(s, 3H)。

[0360] 步骤5:N-(3-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0361] 在反应瓶中加入N-(3-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(170.0mg,0.46mmol),碳酸铯(194.8mg,0.60mmol),然后加入N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL),搅拌溶解后,滴加入碘甲烷(75.1mg,0.53mmol),滴毕后,室温搅拌反应约3.0h,加入0.1mL水淬灭,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到黄色油状物(155.0mg,收率87.86%)。MS(ESI, pos. ion)m/z:386.4[M+H]<sup>+</sup>;

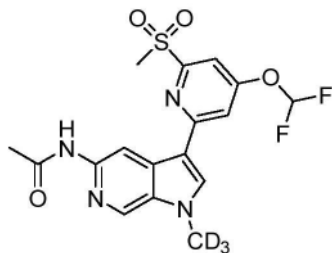
[0362] 步骤6:N-(3-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0363] 在反应瓶中加入N-(3-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(155.0mg,0.40mmol)和甲醇(10mL),四氢呋喃

(4mL) 和水(4mL), 然后室温搅拌下, 加入Oxone(504.0mg, 0.82mmol), 加完后搅拌反应过夜, 然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8, 分液, 水相用二氯甲烷(30mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 得到黄色固体产物(97.0mg, 收率57.78%)。

[0364] MS(ESI, pos. ion)m/z: 418.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0365] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.26(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.20(t, J=4.0Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.54(t, J=4.0Hz, 2H), 3.43(s, 3H), 3.40(t, J=4.0Hz, 2H), 3.30(s, 3H), 2.09(s, 3H). 实施例6: N-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0366] 步骤1: 2-溴-6-(甲磺基)吡啶-4-醇的合成

[0367] 向反应瓶中依次加入2,6-二溴吡啶-4-醇(900.0mg, 3.56mmol), 甲磺醇钠(0.27g, 3.92mmol), 1,4-二氧六环(10.0mL), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.16g, 0.18mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.21g, 0.36mmol), 二异丙基乙胺(0.92g, 7.12mmol), 氮气置换后混合物升温至回流搅拌4h。向其中依次加入水(20mL)和乙酸乙酯(20mL), 柠檬酸固体将混合物调pH至8~9, 混合物分液后水相经乙酸乙酯(20mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(60mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1), 得到目标产物为白色固体(310.0mg, 收率39.58%)。

[0368] MS(ESI, pos. ion)m/z: 220.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0369] 步骤2: 2-溴-4-(二氟甲氧基)-6-(甲磺基)吡啶的合成

[0370] 在反应瓶中加入2-溴-6-(甲磺基)吡啶-4-醇(470.0mg, 2.14mmol), 碳酸钾(590.0mg, 4.28mmol), N,N-二甲基甲酰胺(6.0mL)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(650.0mg, 3.20mmol), 体系升温至50℃搅拌反应约3.0h, 降温至室温, 加入水(20.0mL), 乙酸乙酯(20.0mL), 分液, 水相用乙酸乙酯(20.0mL×2)萃取, 有机相用饱和食盐水(60.0mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1), 得到目标产物为白色固体(340.0mg, 收率58.95%)。

[0371] MS(ESI, pos. ion)m/z: 270.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0372] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.94-6.91(m, 1H), 6.84(d, J=1.7Hz, 1H), 6.57(t, J=71.9Hz, 1H), 2.56(s, 3H).

[0373] 步骤3: N-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0374] 在反应瓶中加入2-溴-4-(二氟甲氧基)-6-(甲磺基)吡啶(340.3mg, 1.26mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(580.0mg, 1.45mmol), 碳酸钾(350.0mg, 2.52mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(51.0mg,

0.06mmol), 氮气保护下, 加入1,4-二氧六环(6.0mL)和水(3.0mL), 氮气鼓泡6min, 接上冷凝管, 氮气置换三次, 反应体系升温至105℃搅拌反应过夜, 降温至室温, 减压蒸干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到浅棕色固体产物(230.0mg, 收率50.1%)。

[0375] MS(ESI, pos. ion)m/z:365.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0376] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.00(s, 1H), 10.17(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.39(d, J=2.8Hz, 1H), 7.71-7.32(m, 2H), 6.89(d, J=1.7Hz, 1H), 2.73(s, 3H), 2.08(s, 3H).

[0377] 步骤4:N-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0378] 向反应瓶中依次加入N-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(230mg, 0.63mmol), N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL), 碳酸铯(0.41g, 1.26mmol), 氘代碘甲烷(0.12g, 0.82mmol), 混合物室温搅拌1.5h后向其中加入水(30mL), 所得混合物经混合溶剂(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10:1, 30mL×2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(100mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到目标产物为灰白色固体(160mg, 收率66.46%)。

[0379] MS(ESI, pos. ion)m/z:382.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0380] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.24(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.50(t, J=73.1Hz, 1H), 7.26(d, J=1.8Hz, 1H), 6.89(d, J=1.6Hz, 1H), 2.72(s, 3H), 2.09(s, 3H).

[0381] 步骤5:N-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

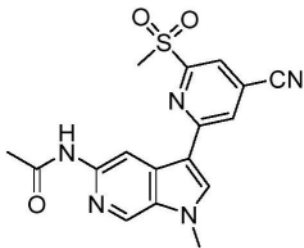
[0382] 向反应瓶中依次加入N-(3-(4-(二氟甲氧基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(160mg, 0.42mmol), 二氯甲烷(5.0mL), 甲醇(2.0mL), 混合物冰盐浴降温至0℃后, 向其中加入水(2.0mL)溶解的过氧硫酸氢钾复合盐(0.39g, 0.63mmol), 加完后混合物保温搅拌2h。向上述混合物中再次加入过氧硫酸氢钾复合盐(139mg, 0.22mmol), 混合物保温搅拌3h, 向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液调pH至中性, 所得混合物分液后水相经混合溶剂(20mL×2, 二氯甲烷:甲醇(v:v)=10:1)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(90mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1), 得到目标产物为白色固体(110.9mg, 收率63.95%)。

[0383] MS(ESI, pos. ion)m/z:414.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0384] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.35(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.88-7.48(m, 3H), 3.61(s, 3H), 2.11(s, 3H).

[0385] 实施例7:N-(3-(4-氰基-6-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]

吡啶-5-基)乙酰胺



[0386] 步骤1:2-氯-6-(甲硫基)-4-氰基吡啶的合成

[0387] 向反应瓶中加入2,6-二氯-4-氰基吡啶(4.00g,23.12mmol)和四氢呋喃(50mL),然后加入甲硫醇钠固体(1.71g,24.40mmol),加入完毕后,升温至回流搅拌过夜,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=50/1),得到浅黄色固体(2.32g,收率54.34%)。

[0388]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.30 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 2.58 (s, 3H).

[0389] 步骤2:5-乙酰氨基-3-(4-氰基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯的合成

[0390] 向反应瓶中依次加入2-氯-6-(甲硫基)-4-氰基吡啶(2.32g,12.56mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(6.55g,16.33mmol),碳酸钾(3.47g,25.12mmol)和 $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ (1.54g,1.88mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(50mL),搅拌使得溶解除碳酸钾以外的原料,再加入水(0.3mL),体系氮气鼓泡15min,100℃反应10h.反应结束后,体系停止加热,冷却至室温,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1),得到标题化合物为浅黄色固体(2.37g,收率44.54%)。

[0391] MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 424.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0392]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.44 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.68 (s, 9H).

[0393] 步骤3:N-(3-(4-氰基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0394] 向反应瓶中加入5-乙酰氨基-3-(4-氰基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.00g,2.36mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(30mL),加入完毕后,置于130℃油浴中搅拌1.0h,开始降温至室温,先后加入碳酸铯(1.0g,3.07mmol)和碘甲烷(0.40g,2.83mmol),加入完毕后室温搅拌2.0h,反应结束后,加入水(50mL)稀释,体系经乙酸乙酯(50mL×3)萃取.合并有机相,饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到浅黄色固体(0.79g,收率99.16%)。

[0395] MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 338.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0396]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.26 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 3.92 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

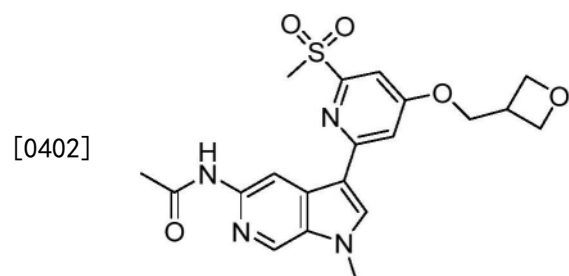
[0397] 步骤4:N-(3-(4-氰基-6-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0398] 向反应瓶中依次加入N-(3-(4-氰基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(200mg, 0.59mmol), 四氢呋喃(10mL), 甲醇(10mL)和水(10mL), 然后加入Oxone(0.73g, 1.18mmol), 加入完毕后室温搅拌4.0h, 反应结束后, 体系加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7~8, 分液, 水相经二氯甲烷(10mL×3)萃取。合并有机相, 饱和食盐水(20mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 得到浅黄绿色固体(160mg, 收率73.07%)。

[0399] MS(ESI, pos. ion)m/z:370.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0400] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.38(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.05(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.62(s, 3H), 2.11(s, 3H)。

[0401] 实施例8:N-(1-甲基-3-(6-(甲基磺酰基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0403] 步骤1:2,6-二溴-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶的合成

[0404] 向反应瓶中加入氧杂环丁烷-3-基甲醇(1.04g, 11.78mmol)和四氢呋喃(10mL), 体系降温至0℃后, 慢慢加入氢化钠(0.47g, 11.78mmol, 60wt%), 加入完毕后, 搅拌10min。接着加入2,6-二溴-4-氟吡啶(1.50g, 5.89mmol), 加入完毕后, 移至室温搅拌2.0h, 反应结束后, 体系加入水(1.0mL)淬灭反应, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1), 得到白色固体(1.95g, 收率92.07%)。MS(ESI, pos. ion)m/z:321.9[M+H]<sup>+</sup>;

[0405] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.97(s, 2H), 4.90-4.76(m, 2H), 4.53-4.43(m, 2H), 4.22(d, J=6.6Hz, 2H), 3.48-3.34(m, 1H)。

[0406] 步骤2:2-溴-6-(甲硫基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶的合成

[0407] 向反应瓶中加入2,6-二溴-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶(1.0g, 3.10mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 然后再加入甲硫醇钠水溶液(1.30g, 3.72mmol, 20wt%), 加入完毕后, 室温反应3.0h, 反应结束后, 加入水(20mL)稀释, 体系经乙酸乙酯(30mL×2)萃取。合并有机相, 饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1), 得到浅黄色油状液体(0.735g, 收率81.81%)。

[0408] MS(ESI, pos. ion)m/z:290.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0409] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.68(d, J=1.9Hz, 1H), 6.58(d, J=1.8Hz, 1H), 4.85-4.75(m, 2H), 4.45(t, J=6.1Hz, 2H), 4.13(d, J=6.7Hz, 2H), 3.42-3.29(m, 1H), 2.46(s, 3H)。

[0410] 步骤3:N-(3-(6-(甲硫基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0411] 向反应瓶中依次加入2-溴-6-(甲硫基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶(0.62g, 2.14mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.12g, 2.78mmol), 碳酸钾(0.59g, 4.28mmol)和



$\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (0.26g, 0.32mmol), 氮气保护下, 加入1,4-二氧六环(20mL), 搅拌使得溶解除碳酸钾以外的原料, 再加入水(8mL), 体系氮气鼓泡15min, 100℃反应过夜。反应结束后, 体系停止加热, 冷却至室温, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1), 得到棕褐色固体(0.63g, 收率76.69%)。

[0412] MS(ESI, pos. ion)m/z: 385.3[M+H]<sup>+</sup>;

[0413] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.90(s, 1H), 10.15(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.35(d, J=2.8Hz, 1H), 7.16(d, J=1.8Hz, 1H), 6.71(d, J=1.8Hz, 1H), 4.77-4.69(m, 2H), 4.43(t, J=6.0Hz, 2H), 4.35(d, J=6.8Hz, 2H), 3.47-3.38(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.08(s, 3H)。

[0414] 步骤4:N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0415] 向反应瓶中依次加入N-(3-(6-(甲硫基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.762g, 1.98mmol), 碳酸铯(0.84g, 2.57mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(15mL), 然后再加入碘甲烷(0.32g, 2.28mmol), 加入完毕后室温搅拌1.5h, 反应结束后, 加入水(20mL)稀释, 体系经二氯甲烷(30mL×3)萃取。合并有机相, 饱和食盐水(50mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 30/1), 得到浅棕色固体(0.715g, 收率90.53%)。

[0416] MS(ESI, pos. ion)m/z: 399.3[M+H]<sup>+</sup>;

[0417] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.23(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.08(d, J=1.7Hz, 1H), 6.70(d, J=1.7Hz, 1H), 4.77-4.69(m, 2H), 4.43(t, J=6.0Hz, 2H), 4.34(d, J=6.7Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.47-3.38(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.09(s, 3H)。

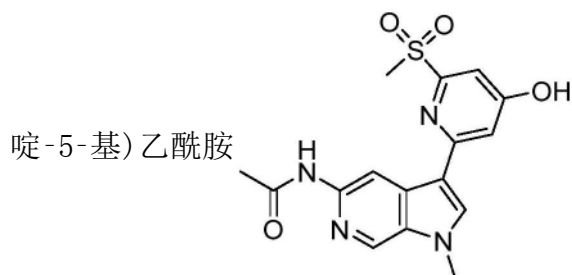
[0418] 步骤5:N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0419] 向反应瓶中加入N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.69g, 1.173mmol)和二氯甲烷(30mL), 然后加入间氯过氧苯甲酸(0.70g, 3.76mmol), 加入完毕后室温搅拌2.0h, 反应结束后, 体系加入饱和亚硫酸钠溶液(20mL)淬灭反应, 搅拌15min, 然后加入饱和碳酸钠溶液(60mL), 搅拌15min, 体系经二氯甲烷(50mL×3)萃取。合并有机相, 饱和食盐水(50mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 50/1), 得到类白色固体(235.0mg, 收率31.22%)。

[0420] MS(ESI, pos. ion)m/z: 431.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0421] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.32(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.29(s, 1H), 4.75(t, J=6.9Hz, 2H), 4.56-4.38(m, 4H), 3.94(s, 3H), 3.56(s, 3H), 3.50-3.41(m, 1H), 2.11(s, 3H)。

[0422] 实施例9:N-(3-(4-羟基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡



[0423] 步骤1:2,6-二溴-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)吡啶的合成

[0424] 向反应瓶中加入2,6-二溴吡啶-4-醇(2.0g,7.91mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(25mL),然后加入碳酸钾(2.19g,15.84mmol)和2-(三甲基硅基)乙氧甲基氯(2.64g,15.82mmol),加入完毕后,室温搅拌1.0h,反应结束后,加入水(30mL)稀释,体系经乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,母液减压旋干。所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=50/1),得到浅黄色油状液体(3.03g,收率99.99%)。

[0425] MS(ESI, pos.ion)m/z:382.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0426] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.11(s,2H),5.23(s,2H),3.76-3.69(m,2H),0.97-0.91(m,2H),0.00(s,9H)。

[0427] 步骤2:2-溴-6-(甲硫基)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)吡啶的合成

[0428] 向反应瓶中加入2,6-二溴-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)吡啶(3.03g,7.91mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(25mL),然后加入甲硫醇钠水溶液(2.77g,7.91mmol,20wt%),加入完毕后,室温搅拌8h。反应结束后,加入水(30mL)稀释,体系经乙酸乙酯(30mL×2)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,母液减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/0),得到无色油状液体(1.08g,收率38.98%)。

[0429] MS(ESI, pos.ion)m/z:350.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0430] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ6.86(d,J=1.8Hz,1H),6.77(d,J=1.8Hz,1H),5.20(s,2H),3.76-3.69(m,2H),2.52(s,3H),0.98-0.90(m,2H),0.00(s,9H)。

[0431] 步骤3:N-(3-(6-(甲硫基)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0432] 向反应瓶中依次加入2-溴-6-(甲硫基)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)吡啶(805mg,2.30mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.11g,2.76mmol),碳酸钾(0.64g,4.60mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.28g,0.34mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(40mL),搅拌使得溶解除碳酸钾以外的原料,再加入水(16mL),体系氮气鼓泡15min,加热至100℃反应过夜。反应结束后,体系停止加热,冷却至室温,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到浅黄色固体(561mg,收率54.91%)。

[0433] MS(ESI, pos.ion)m/z:445.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0434] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.20(s,1H),9.02(s,1H),8.37(s,1H),8.29(s,1H),7.88(s,1H),7.01(s,1H),6.74(s,1H),5.28(s,2H),3.81-3.72(m,2H),2.72(s,3H),2.20(s,3H),1.00-0.93(m,2H),0.02(s,9H)。

[0435] 步骤4:N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0436] 向反应瓶中加入N-(3-(6-(甲硫基)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(548mg,1.23mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(20mL),然后再加入碳酸铯(0.52g,1.60mmol)和碘甲烷(0.22g,1.54mmol),加入完毕后室温搅拌1.0h。反应结束后,体系加入水(60mL),体系经乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,母液旋干。所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到浅黄色固体(480mg,收率84.91%)。

[0437] MS(ESI, pos. ion)m/z:459.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0438] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.01(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.00(d, J=1.8Hz, 1H), 6.73(d, J=1.9Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.81-3.73(m, 2H), 2.73(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.01-0.93(m, 2H), 0.00(s, 9H)。

[0439] 步骤5:N-(3-(4-羟基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0440] 向反应瓶中加入N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(480mg,1.05mmol)和四氢呋喃(25mL),然后加入四丁基氟化铵溶液(7.35mL,7.35mmol,1.0mol/L的四氢呋喃溶液)。加入完毕后,升温至回流搅拌10h,反应结束后,体系减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到类白色固体(215mg,收率62.56%)。

[0441] MS(ESI, pos. ion)m/z:329.3[M+H]<sup>+</sup>;

[0442] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.54(s, 1H), 10.22(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.17(s, 1H), 6.86(d, J=1.6Hz, 1H), 6.48(d, J=1.6Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.09(s, 3H)。

[0443] 步骤6:N-(3-(4-羟基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

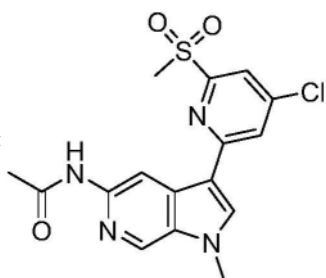
[0444] 向反应瓶中依次加入N-(3-(4-羟基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(50mg,0.15mmol),四氢呋喃(4mL),甲醇(4mL)。体系降温至0℃,然后加入Oxone(0.14g,0.22mmol)的水(4mL)溶液,加入完毕后移至室温搅拌2.0h。反应结束后,体系加入饱和碳酸氢钠溶液调节至体系pH=7~8,分液,水相经二氯甲烷(15mL×3)萃取。合并有机相,饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=25/1),得到浅黄色固体(23.7mg,收率43.19%)。

[0445] MS(ESI, pos. ion)m/z:361.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0446] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.50(s, 1H), 10.30(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.33(d, J=1.4Hz, 1H), 7.18(d, J=1.4Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.50(s, 3H), 2.10(s, 3H)。

[0447] 实施例10:N-(3-(4-氯-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡

吡啶-5-基)乙酰胺



[0448] 步骤1:N-(3-(4-氯-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0449] 向反应瓶中加入N-(3-(4-羟基-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(63mg,0.19mmol)和三氯氧磷(4mL)。反应体系加热至回流反应6h。反应结束后,体系减压旋干。残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液调节至pH=7~8,混合溶剂(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1,5.0mL×3)萃取。合并有机相,饱和食盐水(5mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤。母液减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=40/1),得到浅黄色固体(30mg,收率45.09%)。

[0450] MS(ESI, pos. ion)m/z:347.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0451] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.03(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.27(d, J=1.4Hz, 1H), 7.01(d, J=1.5Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.76(s, 3H), 2.23(s, 3H)。

[0452] 步骤2:N-(3-(4-氯-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

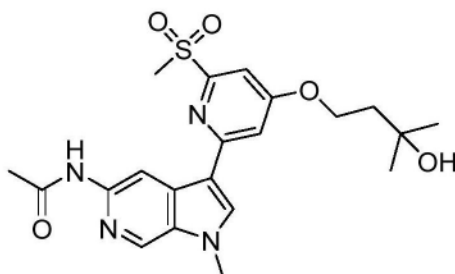
[0453] 向反应瓶中依次加入N-(3-(4-氯-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(30mg,0.086mmol),四氢呋喃(2mL),甲醇(2mL)。体系降温至0℃,然后加入Oxone(0.079g,0.13mmol)的水(2mL)溶液,加入完毕后移至室温搅拌2h。反应结束后,体系加入饱和碳酸氢钠溶液调节至pH=7~8,分液,水相经二氯甲烷(10mL×3)萃取。合并有机相,饱和食盐水(5mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干。所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1),得到类白色固体(24mg,收率73.24%)。

[0454] MS(ESI, pos. ion)m/z:379.3[M+H]<sup>+</sup>;

[0455] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.36(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.74(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.61(s, 3H), 2.11(s, 3H)。

[0456] 实施例11:N-(3-(4-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-

1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0457] 步骤1:4-((2,6-二溴吡啶-4-基)氧基)-2-甲基丁烷-2-醇的合成

[0458] 向反应瓶中加入3-甲基丁烷-1,3-二醇(1.36g,13.06mmol)和四氢呋喃(20mL),体系降温至0℃后,慢慢加入氢化钠(0.47g,11.78mmol,60wt%),加入完毕后,搅拌10min。接着加入2,6-二溴-4-氟吡啶(1.50g,5.89mmol),加入完毕后,移至室温搅拌2.0h,反应结束

后,体系加入水(1.0mL)淬灭反应,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1),得到浅黄色油状液体(1.95g,收率97.74%)。MS(ESI, pos. ion)m/z: 338.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0459] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.95(s, 2H), 4.17(t, J=6.7Hz, 2H), 1.95(t, J=6.7Hz, 2H), 1.28(s, 6H)。

[0460] 步骤2:4-((2-溴-6-(甲硫基)吡啶-4-基)氧基)-2-甲基丁烷-2-醇的合成

[0461] 向反应瓶中加入4-((2,6-二溴吡啶-4-基)氧基)-2-甲基丁烷-2-醇(1.0g, 2.95mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL),然后再加入甲硫醇钠水溶液(1.24g, 3.54mmol, 20wt%),加入完毕后,室温反应3.0h,反应结束后,加入水(20mL)稀释,体系经乙酸乙酯(30mL×2)萃取。合并有机相,饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=7/1),得到浅黄色油状液体(0.65g, 收率71.96%)。

[0462] MS(ESI, pos. ion)m/z:306.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0463] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.63(d, J=1.8Hz, 1H), 6.53(d, J=1.8Hz, 1H), 4.06(t, J=6.7Hz, 2H), 2.42(s, 3H), 1.87(t, J=6.7Hz, 2H), 1.20(s, 6H)。

[0464] 步骤3:N-(3-(4-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0465] 向反应瓶中依次加入4-((2-溴-6-(甲硫基)吡啶-4-基)氧基)-2-甲基丁烷-2-醇(0.511g, 1.67mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.87g, 2.17mmol), 碳酸钾(0.46g, 3.34mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(0.20g, 0.25mmol), 氮气保护下,加入1,4-二氧六环(20mL),搅拌使得溶解除碳酸钾以外的原料,再加入水(8mL),体系氮气鼓泡15min,100℃反应过夜。反应结束后,体系停止加热,冷却至室温,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到棕褐色固体(0.51g, 收率76.31%)。

[0466] MS(ESI, pos. ion)m/z:401.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0467] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.89(s, 1H), 10.15(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.34(d, J=2.7Hz, 1H), 7.11(d, J=1.7Hz, 1H), 6.67(d, J=1.7Hz, 1H), 4.44(s, 1H), 4.21(t, J=7.1Hz, 2H), 2.69(s, 3H), 2.09(s, 3H), 1.87(t, J=7.1Hz, 2H), 1.18(s, 6H)。

[0468] 步骤4:N-(3-(4-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0469] 向反应瓶中依次加入N-(3-(4-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.624g, 1.56mmol), 碳酸铯(0.66g, 2.03mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(15mL),然后再加入碘甲烷(0.25g, 1.79mmol),加入完毕后室温搅拌1.5h,反应结束后,加入水(20mL)稀释,体系经二氯甲烷(30mL×3)萃取。合并有机相,饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到浅棕色固体(0.50g, 收率77.42%)。

[0470] MS(ESI, pos. ion)m/z:415.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0471] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.23(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.03(d, J=1.7Hz, 1H), 6.67(d, J=1.7Hz, 1H), 4.45(s, 1H), 4.20(t, J=7.1Hz, 2H), 3.92

(s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.87 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.18 (s, 6H).

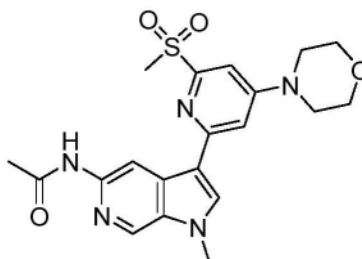
[0472] 步骤5: N-(3-(4-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0473] 向反应瓶中加入N-(3-(4-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.483g, 1.17mmol)和二氯甲烷(30mL), 然后加入间氯过氧苯甲酸(0.48g, 2.34mmol), 加入完毕后室温搅拌2.0h, 反应结束后, 体系加入饱和亚硫酸钠溶液(20mL)淬灭反应, 搅拌15min, 然后加入饱和碳酸钠溶液(60mL), 搅拌15min, 体系经二氯甲烷(50mL×3)萃取。合并有机相, 饱和食盐水(50mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残余物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到类白色固体(0.17g, 收率32.67%)。

[0474] MS (ESI, pos. ion) m/z: 447.4 [M+H]<sup>+</sup>;

[0475] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.32 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.33 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.20 (s, 6H). 实施例12: N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-

4-吗啉吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0476] 步骤1: 4-(2,6-二溴吡啶-4-基)吗啉的合成

[0477] 在圆底烧瓶中加入2,6-二溴-4-氟吡啶(1.0g, 3.92mmol)和无水四氢呋喃(15mL), 然后室温搅拌下加入吗啉(409.8mg, 4.70mmol), 升温至60℃搅拌过夜, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1), 得到白色固体(1.08g, 收率85.49%)。

[0478] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.78 (s, 2H), 3.82 (t, J=4.0Hz, 4H), 3.31 (t, J=4.0Hz, 4H).

[0479] 步骤2: 4-(2-溴-6-(甲磺基)吡啶-4-基)吗啉的合成

[0480] 在烧瓶中加入4-(2,6-二溴吡啶-4-基)吗啉(1.08g, 3.35mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(13mL), 室温搅拌下, 加入甲磺醇钠水溶液(1.76g, 5.03mmol, 20wt%)后, 升温至80℃继续搅拌约3.0h, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1), 得到白色固体产物(0.96g, 收率98.97%)。MS (ESI, pos. ion) m/z: 289.2 [M+H]<sup>+</sup>;

[0481] 步骤3: N-(3-(6-(甲磺基)-4-吗啉吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0482] 在反应瓶中加入4-(2-溴-6-(甲磺基)吡啶-4-基)吗啉(118.0mg, 0.41mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(216.7mg, 0.54mmol), 碳酸钾(113.5mg, 0.82mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(35.0mg, 0.04mmol), 氮气保护下, 加入1,4-二氧六环(5mL)和水(2mL), 氮气鼓泡6min, 接上冷凝管, 氮气置换三次, 反应体系升温至100℃搅拌过夜, 降温至室温, 减压蒸干, 所得残留物经柱层

析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄棕色固体产物(139.0mg,收率88.84%)。MS(ESI, pos. ion)m/z:384.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0483] 步骤4:N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-吗啉吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0484] 在反应瓶中加入N-(3-(6-(甲硫基)-4-吗啉吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(135.0mg,0.35mmol),碳酸铯(148.5mg,0.46mmol),然后加入N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL),搅拌溶解后,滴加入碘甲烷(57.3mg,0.40mmol),滴毕后,室温搅拌反应约2.0h,加入0.1mL水淬灭,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到黄色固体产物(130.0mg,收率92.9%)。

[0485] MS(ESI, pos. ion)m/z:398.4[M+H]<sup>+</sup>;

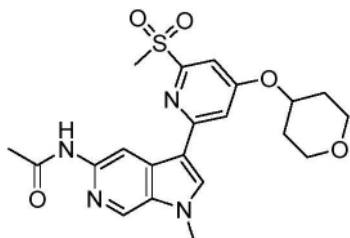
[0486] 步骤5:N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-4-吗啉吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0487] 在反应瓶中加入N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-吗啉吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(130.0mg,0.33mmol)和甲醇(10mL),四氢呋喃(4mL)和水(4mL),然后室温搅拌下,加入Oxone(446.3mg,0.73mmol),加完后搅拌反应过夜,然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8,分液,水相用二氯甲烷(30mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(94.0mg,收率66.92%)。

[0488] MS(ESI, pos. ion)m/z:430.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0489] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.29(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.39(d, J=4.0Hz, 1H), 7.19(d, J=4.0Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.76(t, J=4.0Hz, 4H), 3.50(s, 3H), 3.47(t, J=4.0Hz, 4H), 2.10(s, 3H). 实施例13:N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺

[0490]



[0491] 步骤1:2,6-二溴-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶的合成

[0492] 在圆底烧瓶中加入2,6-二溴-4-氟吡啶(120mg,0.47mmol),四氢-2H-吡喃-4-醇(60.2mg,0.59mmol)和无水四氢呋喃(5mL),然后室温搅拌下加入氢化钠(25.3mg,0.63mmol),加毕,室温搅拌1.0h,原料没有反应完全,升温至50℃搅拌反应3.5h,TLC监控原料还是没有反应完全,继续升温至60℃搅拌2.0h,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到类白色固体(118mg,收率74.37%)。

[0493] MS(ESI, pos. ion)m/z:336.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0494] 步骤2:2-溴-6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶的合成

[0495] 在烧瓶中加入2,6-二溴-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶(118.0mg,0.35mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(2mL),室温搅拌下,加入甲硫醇钠水溶液(147.2mg,0.42mmol,20wt%)后,室温搅拌反应约5.0h,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石

油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到淡黄色油状物产物(105.0mg,收率98.58%)。

[0496] 步骤3:N-(3-(6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0497] 在反应瓶中加入2-溴-6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶(105.0mg,0.35mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(184.6mg,0.46mmol),碳酸钾(96.75mg,0.70mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(28.58mg,0.04mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(5mL)和水(2mL),氮气鼓泡6分钟,接上冷凝管,氮气置换三次,反应体系升温至100℃搅拌过夜,降温至室温,减压蒸干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到灰褐色固体产物(93.0mg,收率67.62%)。

[0498] MS(ESI, pos. ion)m/z:399.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0499] 步骤4:N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0500] 在反应瓶中加入N-(3-(6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(93.0mg,0.23mmol),碳酸铯(97.42mg,0.30mmol),然后加入N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL),搅拌溶解后,滴加入碘甲烷(36.0mg,0.25mmol),滴毕,室温搅拌反应约3.0h,加入0.1mL水淬灭,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到黄色油状物(68.0mg,收率70.63%)。

[0501] MS(ESI, pos. ion)m/z:413.4[M+H]<sup>+</sup>;

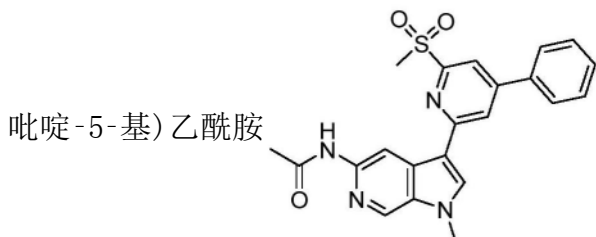
[0502] 步骤5:N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0503] 在反应瓶中加入N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(68.0mg,0.16mmol)和甲醇(8mL),四氢吡喃(2mL)和水(2mL),然后室温搅拌下,加入Oxone(201.6mg,0.33mmol),加完后搅拌反应过夜,然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8,分液,水相用二氯甲烷(30mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(50.0mg,收率68.24%)。

[0504] MS(ESI, pos. ion)m/z:445.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0505] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.93(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.34(d, J=4.0Hz, 1H), 7.22(d, J=4.0Hz, 1H), 4.76-4.70(m, 1H), 4.01-3.93(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.68-3.60(m, 2H), 3.41(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.12-2.03(m, 2H), 1.87-1.75(m, 2H)。

[0506] 实施例14:N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-4-苯基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]



[0507] 步骤1:2,6-二氯-4-苯基吡啶的合成

[0508] 在烧瓶中加入2,6-二氯-4-碘吡啶(500.0mg,1.83mmol),苯硼酸(223.5mg,



1.83mmol), 无水碳酸钠(388.0mg, 3.66mmol), PdCl<sub>2</sub>dppf (149.5mg, 0.18mmol), 室温搅拌下, 加入1,4-二氧六环(10mL)和水(4mL), 氮气鼓泡10分钟, 升温至90℃搅拌反应5小时, 降温至室温, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 20/1), 得到无色透明油状物产物(390.0mg, 收率95.33%)。

[0509] MS(ESI, pos.ion)m/z: 224.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0510] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.63-7.58(m, 2H), 7.56-7.50(m, 3H), 7.49(s, 2H)。

[0511] 步骤2: 2-氯-6-(甲硫基)-4-苯基吡啶的合成

[0512] 在反应瓶中加入2,6-二氯-4-苯基吡啶(390.0mg, 1.74mmol), N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL), 室温搅拌下, 加入甲硫醇钠水溶液(792.7mg, 2.26mmol, 20wt%), 室温搅拌反应过夜, 减压蒸干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 50/1), 得到淡黄色油状物产物(221.0mg, 收率53.87%)。

[0513] MS(ESI, pos.ion)m/z: 236.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0514] 步骤3: N-(3-(6-(甲硫基)-4-苯基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0515] 在反应瓶中加入2-氯-6-(甲硫基)-4-苯基吡啶(105.0mg, 0.45mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(232.7mg, 0.58mmol), 无水碳酸钾(125.0mg, 0.90mmol), PdCl<sub>2</sub>dppf(36.8mg, 0.05mmol), 氮气保护下, 加入1,4-二氧六环(10mL)和水(4mL), 氮气鼓泡6分钟, 接上冷凝管, 抽气换气三次, 反应体系升温至100℃搅拌进行过夜, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1), 得到灰褐色固体(150.0mg, 收率89.93%)。MS(ESI, pos.ion)m/z: 375.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0516] 步骤4: N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-苯基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0517] 在反应瓶中加入N-(3-(6-(甲硫基)-4-苯基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(150.0mg, 0.40mmol), 碳酸铯(169.0mg, 0.52mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(4mL), 室温搅拌下, 滴加入碘甲烷(65.2mg, 0.46mmol), 加完后搅拌反应4小时, 加入0.1mL水淬灭, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 30/1), 得到黄色固体产物(44.0mg, 收率28.27%)。

[0518] MS(ESI, pos.ion)m/z: 389.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0519] 步骤5: N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-4-苯基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

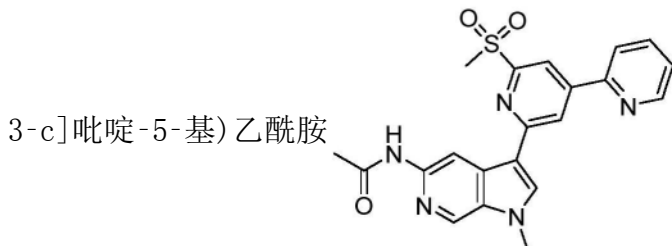
[0520] 在反应瓶中加入N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-苯基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(44.0mg, 0.11mmol)和甲醇(5mL), 四氢呋喃(5mL)和水(3mL), 然后室温搅拌下, 加入Oxone(135.0mg, 0.22mmol), 加完后搅拌反应过夜, 然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8, 分液, 水相用二氯甲烷(30mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1), 得到黄色固体产物(31.0mg, 收率65.09%)。

[0521] MS(ESI, pos.ion)m/z: 421.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0522] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.03(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.87

(s, 1H), 7.66 (d, J=6.5Hz, 2H), 7.48 (dd, J=14.3, 6.9Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[0523] 实施例15:N-(1-甲基-3-(6'-(甲磺酰基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-1H-吡咯并[2,



[0524] 步骤1:2',6'-二氯-2,4'-联吡啶的合成

[0525] 在烧瓶中加入2,6-二氯-4-碘吡啶(500.0mg,1.83mmol),2-(三丁基锡基)吡啶(673.7mg,1.83mmol)和1,4-二氧六环(10mL),氮气保护下,加入碘化亚铜(34.85mg,0.18mmol),鼓泡20分钟,加入四(三苯基膦)钯(211.5mg,0.18mmol),再次鼓泡10分钟,升温至100℃搅拌反应过夜,降温至室温,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(244.0mg,收率59.39%)。MS(ESI, pos.ion)m/z: 225.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0526] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.75(d,J=4.3Hz,1H),7.89(s,2H),7.88-7.83(m,1H),7.77(d,J=7.9Hz,1H),7.44-7.37(m,1H)。

[0527] 步骤2:2'-氯-6'-(甲磺基)-2,4'-联吡啶的合成

[0528] 在反应瓶中加入2',6'-二氯-2,4'-联吡啶(244.0mg,1.08mmol),N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL),室温搅拌下,加入甲磺醇钠水溶液(454.2mg,1.30mmol,20wt%),室温搅拌反应过夜,减压蒸干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(232.0mg,收率90.4%)。

[0529] MS(ESI, pos.ion)m/z:237.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0530] 步骤3:N-(3-(6'-(甲磺基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0531] 在反应瓶中加入2'-氯-6'-(甲磺基)-2,4'-联吡啶(117.0mg,0.49mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(256.8mg,0.64mmol),碳酸钾(136.8mg,0.99mmol),PdCl<sub>2</sub>dppf(41.2mg,0.05mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(8mL)和水(3.5mL),氮气鼓泡6分钟,接上冷凝管,抽气换气三次,反应体系升温至100℃搅拌进行过夜,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到褐色固体(142.0mg,收率76.52%)。

[0532] MS(ESI, pos.ion)m/z:376.3[M+H]<sup>+</sup>;

[0533] 步骤4:N-(1-甲基-3-(6'-(甲磺基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0534] 在反应瓶中加入N-(3-(6'-(甲磺基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(142.0mg,0.38mmol),碳酸铯(161.0mg,0.49mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(4mL),室温搅拌下,滴加入碘甲烷(60.1mg,0.42mmol),加完后搅拌反应4小时,加入0.1mL水淬灭,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到黄色

固体产物(129.0mg, 收率87.57%)。

[0535] MS(ESI, pos. ion)m/z:390.1[M+H]<sup>+</sup>;

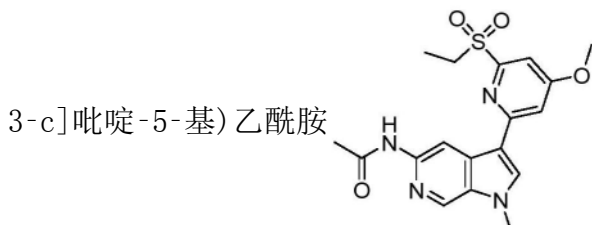
[0536] 步骤5:N-(1-甲基-3-(6'-(甲磺酰基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0537] 在反应瓶中加入N-(1-甲基-3-(6'-(甲磺基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(129.0mg, 0.33mmol)和甲醇(8mL), 四氢呋喃(8mL)和水(4mL), 然后室温搅拌下, 加入Oxone(405.0mg, 0.66mmol), 加完后搅拌反应过夜, 然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8, 分液, 水相用二氯甲烷(30mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 得到黄色固体产物(102.0mg, 收率73.07%)。

[0538] MS(ESI, pos. ion)m/z:422.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0539] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.34(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.81(d, J=4.0Hz, 1H), 8.71-8.65(m, 3H), 8.41(s, 1H), 8.35(d, J=8.0Hz, 1H), 8.06(td, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.57(dd, J=7.3, 4.8Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 3.62(s, 3H), 2.13(s, 3H)

[0540] 实施例16:N-(3-(6-(乙基磺酰基)-4-甲氧基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,



[0541] 步骤1:2-溴-4-甲氧基-6-(乙硫基)吡啶的合成

[0542] 在烧瓶中加入2,6-二溴-4-甲氧基吡啶(152mg, 0.57mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(4.0mL), 室温搅拌溶解, 然后加入乙硫醇钠(57.5mg, 0.68mmol), 加完后升温100℃搅拌反应过夜, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=30/1), 得到白色固体产物(81.0mg, 收率57.32%)。

[0543] MS(ESI, pos. ion)m/z:248.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0544] 步骤2:N-(3-(6-(乙硫基)-4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0545] 在反应瓶中加入2-溴-4-甲氧基-6-(乙硫基)吡啶(180.0mg, 0.73mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(351.0mg, 0.88mmol), 碳酸钾(201.8mg, 1.46mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(59.6mg, 0.07mmol), 氮气保护下, 加入1,4-二氧六环(5.0mL)和水(2.0mL), 氮气鼓泡6min, 接上冷凝管, 氮气置换三次, 反应体系升温至100℃搅拌约6.5h, 降温至室温, 减压蒸干, 所得残留物经柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 得到黄色固体产物(136.0mg, 收率54.75%)。

[0546] MS(ESI, pos. ion)m/z:343.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0547] 步骤3:N-(3-(4-甲氧基-6-(乙硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0548] 在反应瓶中加入N-(3-(6-(乙硫基)-4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(130.0mg, 0.38mmol), 碳酸铯(160.5mg, 0.49mmol), 然后加入N,N-二甲基

甲酰胺 (2.0mL), 搅拌溶解后, 滴加入碘甲烷 (60.1mg, 0.42mmol), 滴毕后, 室温搅拌反应 2.0h, 加入水 (0.1mL) 淬灭, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 30/1), 得到黄色固体产物 (95.0mg, 收率 70.20%)。

[0549] 步骤4: N-(3-(6-(乙基磺酰基)-4-甲氧基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

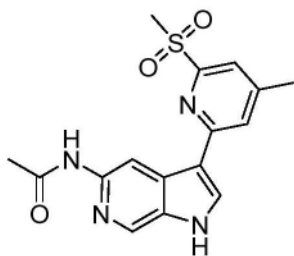
[0550] 在反应瓶中加入 N-(3-(4-甲氧基-6-(乙硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺 (95.0mg, 0.27mmol) 和甲醇 (6mL), 四氢呋喃 (6mL) 和水 (3mL), 然后室温搅拌下, 加入 Oxone (331.0mg, 0.54mmol), 加完后转移至室温搅拌反应过夜, 缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=7-8, 加入水 (10mL), 分液, 水相用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1), 得到黄色固体产物 (57.0mg, 收率 55.06%)。

[0551] MS (ESI, pos. ion) m/z: 389.1 [M+H]<sup>+</sup>;

[0552] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.30 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (q, J=14.2, 7.0Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.21 (t, J=8.0Hz, 3H)。

[0553] 实施例17: N-(3-(4-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺

[0554]



[0555] 步骤1: 2-溴-4-甲基-6-(甲硫基)吡啶的合成

[0556] 在烧瓶中加入 2,6-二溴-4-甲基吡啶 (200.0mg, 0.80mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL), 室温搅拌下, 加入甲硫醇钠水溶液 (336.4mg, 0.96mmol, 20wt%) 后, 室温搅拌反应约 3.0h, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1), 得到无色透明液体产物 (159.0mg, 收率 91.46%)。

[0557] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

[0558] 步骤2: N-(3-(4-甲基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0559] 在反应瓶中加入 2-溴-4-甲基-6-(甲硫基)吡啶 (150.0mg, 0.69mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯 (361.1mg, 0.90mmol), 碳酸钾 (191.0mg, 1.38mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>dppf (58.0mg, 0.07mmol), 氮气保护下, 加入 1,4-二氧六环 (5mL) 和水 (2mL), 氮气鼓泡 6 分钟, 接上冷凝管, 氮气置换三次, 反应体系升温至 100℃ 搅拌 8.5h, 降温至室温, 减压蒸干, 所得残留物经柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1), 得到灰黄色固体产物 (160.0mg, 收率 74.47%)。MS (ESI, pos. ion) m/z: 313.3 [M+H]<sup>+</sup>;

[0560] 步骤3: N-(3-(4-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)

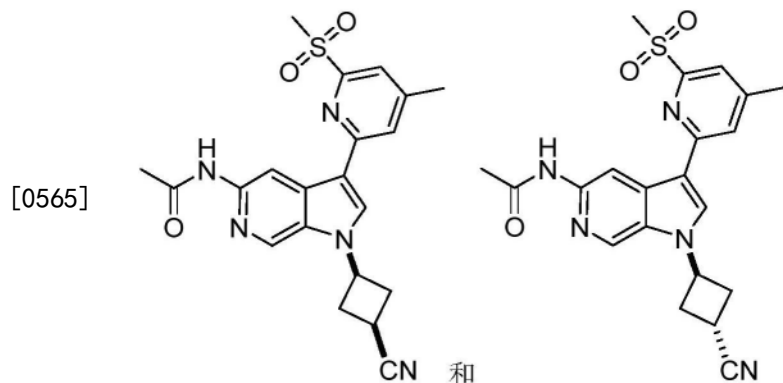
## 乙酰胺的合成

[0561] 向反应瓶中加入N-(3-(4-甲基-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(81.0mg, 0.26mmol), 甲醇(3.0mL), 四氢呋喃(3.0mL)和水(1.5mL)。向其中加入过氧单磺酸钾(0.32g, 0.52mmol), 反应体系室温反应0.5h。原料反应完全后, 向反应体系中加入饱和碳酸氢钠(6ml)和水(6mL), 经二氯甲烷(50mL×4)萃取。合并有机相, 减压旋干, 残余物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1), 得到类白色固体(75mg, 收率83.99%)。

[0562] MS(ESI, pos. ion)m/z: 345.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0563] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.08(s, 1H), 10.26(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(d, J=2.7Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.63(s, 1H), 3.55(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.11(s, 3H)。

[0564] 实施例18-1和18-2:N-(1-((1S,3S)-3-氰基环丁基)-3-(4-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺和N-(1-((1R,3R)-3-氰基环丁基)-3-(4-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0566] 步骤1:3-羟基环丁腈的合成

[0567] 向3-氧代环丁腈(3.30g, 34.70mmol)的甲醇(70mL)溶液中分批加入硼氢化钠(1.97g, 52.05mmol)。加完后, 体系室温反应过夜, 然后向反应体系中加入饱和氯化铵(70mL)淬灭反应。减压除去大部分甲醇。残余物中加入水(50mL), 再经乙酸乙酯(100mL×4)萃取, 合并有机相, 减压旋干。残余物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1), 得到无色液体(2.10g, 收率62.31%)。

[0568] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.29-4.15(m, 1H), 3.10-3.01(m, 1H), 2.79-2.69(m, 2H), 2.67-2.53(m, 1H), 2.39-2.25(m, 2H)。

[0569] 步骤2:4-甲基苯磺酸-(3-氰基)环丁酯的合成

[0570] 向反应瓶中加入3-羟基环丁腈(1.90g, 19.56mmol), 4-二甲氨基吡啶(3.58g, 29.34mmol)和二氯甲烷(100mL)。向体系中加入对甲苯磺酰氯(4.47g, 23.47mmol), 反应体系室温反应过夜。反应结束后, 向反应体系中加入二氯甲烷(100mL), 依次经水(100mL×2)和饱和食盐水(100mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干。所得残余物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/3), 得到白色固体(4.20g, 收率85.43%)。

[0571] MS(ESI, pos. ion)m/z: 252.3[M+H]<sup>+</sup>;

[0572] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.79(d, J=8.3Hz, 2H), 7.38(d, J=8.1Hz, 2H), 4.82-4.72(m, 1H), 2.78-2.60(m, 3H), 2.60-2.51(m, 2H), 2.48(s, 3H)。

[0573] 步骤3:2-溴-4-甲基-6-(甲磺基)吡啶的合成

[0574] 向反应瓶中加入2,6-二溴-4-甲基吡啶(3.00g, 11.96mmol), N,N-二甲基甲酰胺(35.0mL), 和甲硫醇钠水溶液(5.03g, 14.35mmol, 20wt%)。反应体系室温反应过夜, 然后减压旋干。残余物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1/1), 得到淡黄色液体(2.30g, 收率88.20%)。

[0575] MS(ESI, pos. ion)m/z: 218.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0576] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.01(s, 1H), 6.95(s, 1H), 2.55(s, 3H), 2.26(s, 3H)。

[0577] 步骤4: N-(3-(4-甲基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0578] 向反应瓶中依次加入2-溴-4-甲基-6-(甲硫基)吡啶(0.30g, 1.38mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.72g, 1.79mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钪二氯甲烷络合物(0.23g, 0.28mmol), 碳酸钾(0.38g, 2.76mmol), 1,4-二氧六环(15mL)和水(3mL)。反应体系氮气保护下, 加热至105℃反应过夜。原料反应完全后, 停止加热, 冷却至室温。体系直接过滤, 使用二氯甲烷/甲醇((v/v) = 10/1, 10mL×2)淋洗滤饼。过滤母液减压旋干, 残余物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 10/1), 得到棕色固体(0.34g, 收率79.13%)。

[0579] MS(ESI, pos. ion)m/z: 313.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0580] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.87(s, 1H), 10.13(d, J=14.5Hz, 1H), 9.04(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.28(d, J=2.8Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 6.92(s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.09(s, 3H)。

[0581] 步骤5: N-(1-(3-氰基环丁基)-3-(4-甲基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0582] 向反应瓶中加入N-(3-(4-甲基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.16g, 0.51mmol), 4-甲基苯磺酸-(3-氰基)环丁酯(0.27g, 1.07mmol), 碳酸铯(0.55g, 1.68mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)。反应体系加热至65℃反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 减压旋干。残余物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1), 得到白色固体(0.17g, 收率84.78%)。

[0583] MS(ESI, pos. ion)m/z: 392.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0584] 步骤6: N-(1-((1S,3S)-3-氰基环丁基)-3-(4-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(18-1)和N-(1-((1R,3R)-3-氰基环丁基)-3-(4-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(18-2)的合成

[0585] 向反应瓶中依次加入N-(1-(3-氰基环丁基)-3-(4-甲基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.17g, 0.43mmol), 甲醇(10mL), 四氢呋喃(10mL)和水(5mL)。向体系中加入过氧单磺酸钾(0.53g, 0.86mmol), 反应体系室温反应1.0h。待原料反应完全后, 向反应体系中加入饱和碳酸氢钠(10mL)和水(10mL), 经二氯甲烷(30mL×4)萃取, 合并有机相, 减压旋干。残余物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 10/1), 得到类白色固体产物18-1(60.0mg, 收率32.63%)和产物18-2(45.0mg, 收率24.47%)。

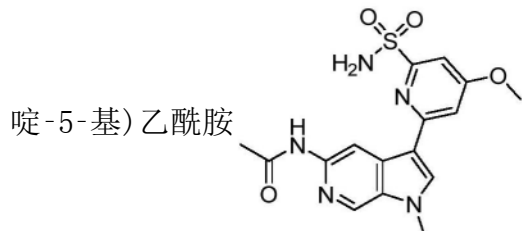
[0586] MS(ESI, pos. ion)m/z: 424.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0587] 化合物18-1: <sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.34(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.66(s, 1H), 5.26-5.17(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.31-3.25(m, 1H),

3.05-2.98(m,2H), 2.97-2.88(m,2H), 2.51(s,3H), 2.11(s,3H).

[0588] 化合物18-2:  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.35(s,1H), 9.15(s,1H), 8.78(s,1H), 8.76(s,1H), 8.04(s,1H), 7.65(s,1H), 5.54(p, J=8.3Hz, 1H), 3.56(s,3H), 3.37-3.34(m, 1H), 3.05-2.95(m,4H), 2.50(s,3H), 2.11(s,3H).

[0589] 实施例19: N-(3-(4-甲氧基-6-磺酰胺吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0590] 步骤1: 2-(苄硫基)-6-溴-4-甲氧基吡啶的合成

[0591] 在烧瓶中加入2,6-二溴-4-甲氧基吡啶(1.0g, 3.75mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(13.0mL), 室温搅拌溶解, 然后加入苄硫醇(510.0mg, 4.13mmol)和碳酸铯(2.44g, 7.5mmol), 加完后室温搅拌反应过夜, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=30/1), 得到粉红色固体产物(1.16g, 收率100%)。

[0592] MS(ESI, pos.ion)m/z: 310.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0593]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.47-7.41(m,2H), 7.35-7.30(m,2H), 7.28-7.23(m,1H), 6.77(d, J=2.0Hz, 1H), 6.63(d, J=2.0Hz, 1H), 4.41(s,2H), 3.79(s,3H).

[0594] 步骤2: N-(3-(6-(苄硫基)-4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0595] 在反应瓶中加入2-(苄硫基)-6-溴-4-甲氧基吡啶(615.0mg, 1.98mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.06g, 2.63mmol), 碳酸钾(551.0mg, 3.99mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(165.0mg, 0.2mmol), 氮气保护下, 加入1,4-二氧六环(15mL)和水(6mL), 氮气鼓泡6min, 接上冷凝管, 氮气置换三次, 反应体系升温至100℃搅拌过夜, 降温至室温, 减压蒸干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 得到黄色固体产物(676.0mg, 收率84.30%)。MS(ESI, pos.ion)m/z: 405.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0596]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.96(s,1H), 7.58-7.34(m,3H), 7.31-7.16(m,4H), 6.98(s,1H), 6.55(s,1H), 4.55(s,2H), 3.85(s,3H), 2.21(s,3H).

[0597] 步骤3: N-(3-(6-(苄硫基)-4-甲氧基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0598] 在反应瓶中加入N-(3-(6-(苄硫基)-4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(670.0mg, 1.66mmol), 碳酸铯(698.0mg, 2.14mmol), 然后加入N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 室温搅拌下, 滴加入碘甲烷(259.8mg, 1.83mmol), 滴毕后, 室温搅拌反应1.5h, 加入水(0.1mL)淬灭, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 得到黄色固体产物(611.0mg, 收率88.14%)。

[0599] MS(ESI, pos.ion)m/z: 419.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0600]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 9.01-8.95(m,1H), 8.44(s,1H), 8.03(s,1H), 7.83(s,1H), 7.51-7.45(m,2H), 7.34-7.29(m,2H), 7.27-7.22(m,1H), 7.04(d, J=1.5Hz, 1H), 6.59(d, J

=2.0Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[0601] 步骤4: 6-(5-乙酰氨基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-4-甲氧基吡啶-2-磺酰氯的合成

[0602] 在反应瓶中加入N-(3-(6-(苄硫基)-4-甲氧基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(200.0mg, 0.48mmol)和乙酸(5mL)以及水(0.5mL), 然后室温搅拌下, 加入N-氯代丁二酰亚胺(224.3mg, 1.68mmol), 加完后氮气保护下于室温搅拌反应过夜, 加入二氯甲烷(100mL)稀释, 然后用水(50mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干得到黄色液体产物(188.7mg, 收率100%), 不进一步纯化, 直接用于下一步反应。

[0603] MS(ESI, pos. ion)m/z: 395.1[M+H]<sup>+</sup>;

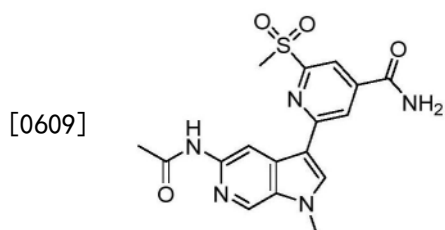
[0604] 步骤5: N-(3-(4-甲氧基-6-磺酰胺吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0605] 在反应瓶中加入6-(5-乙酰氨基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-4-甲氧基吡啶-2-磺酰氯(188.7mg, 0.48mmol)和四氢呋喃(6mL), 反应体系于0℃搅拌, 然后滴加氨水(2.73g, 20.25mmol, 26wt%), 滴加完毕, 转移至室温搅拌反应4h, 过滤, 滤饼水(2mL)洗涤, 乙醇(1mL)洗涤, 滤饼干燥得到类白色固体产物(25mg, 收率13.94%)。

[0606] MS(ESI, pos. ion)m/z: 376.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0607] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.19 (d, J=1.7Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[0608] 实施例20: 2-(5-乙酰氨基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-6-(甲磺酰基)异烟酰胺



[0610] 步骤1: 2-溴-6-(甲硫基)异烟酰胺的合成

[0611] 向反应瓶中加入2,6-二溴-4-异烟酰胺(2g, 7.14mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(30mL), 然后加入甲硫醇钠水溶液(3.0g, 8.57mmol, 20wt%), 加入完毕后, 室温搅拌2h, 反应结束后, 加入50mL水和乙酸乙酯(50mL)搅拌2min, 分液, 水相乙酸乙酯(50mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=40/1), 得到浅黄色固体(1.58g, 收率89.49%)。

[0612] MS(ESI, pos. ion)m/z: 247.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0613] <sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, J=1.2Hz, 2H), 2.54 (s, 3H).

[0614] 步骤2: 2-(5-乙酰氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-6-(甲硫基)异烟酰胺的合成

[0615] 向反应瓶中依次加入2-溴-6-(甲硫基)异烟酰胺(1.58g, 6.39mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁



酯(3.92g, 9.77mmol), 碳酸钾(1.77g, 12.78mmol) 和PdCl<sub>2</sub>dppf(0.78g, 0.98mmol), 氮气保护下, 加入1,4-二氧六环(70mL), 搅拌使得溶解除碳酸钾以外的原料, 再加入水(28mL), 体系氮气鼓泡15min, 100℃反应过夜。反应结束后, 体系停止加热, 冷却至室温, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/氨的甲醇溶液(v/v) = 10/1), 得到浅棕色固体(752mg, 收率34.45%)。

[0616] MS(ESI, pos.ion)m/z: 342.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0617] <sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.09(s, 1H), 10.18(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.40(s, 1H), 2.73(s, 3H), 2.08(s, 3H)。

[0618] 步骤3: 2-(5-乙酰氨基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-6-(甲硫基)异烟酰胺的合成

[0619] 向反应瓶中加入2-(5-乙酰氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-6-(甲硫基)异烟酰胺(752mg, 2.20mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺(20mL), 然后再加入碳酸铯(0.93g, 2.86mmol) 和碘甲烷(0.31g, 2.20mmol), 加入完毕后室温搅拌2.0h, 反应结束后, 体系加入水(0.5mL) 淬灭反应, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 10/1), 得到棕黄色固体(426mg, 收率54.41%)。

[0620] MS(ESI, pos.ion)m/z: 356.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0621] <sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.24(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.41(s, 1H), 3.94(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.09(s, 3H)。

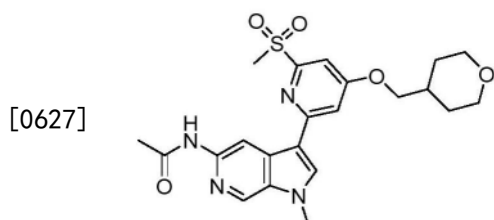
[0622] 步骤4: 2-(5-乙酰氨基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-6-(甲磺酰基)异烟酰胺的合成

[0623] 向反应瓶中依次加入2-(5-乙酰氨基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-6-(甲硫基)异烟酰胺(350mg, 0.98mmol), 四氢呋喃(10mL), 甲醇(10mL) 和水(10mL), 然后加入过氧单磺酸钾(1.20g, 1.96mmol), 加入完毕后室温搅拌过夜, 反应结束后, 体系加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7~8, 分液, 水相经二氯甲烷(30mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水(20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 10/1), 得到浅黄色固体(13mg, 收率3.41%)。

[0624] MS(ESI, pos.ion)m/z: 388.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0625] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.45(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.47(s, 2H), 8.11(s, 1H), 7.94(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.60(s, 3H), 2.13(s, 3H)。

[0626] 实施例21: N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0628] 步骤1: 2,6-二溴-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶的合成

[0629] 在圆底烧瓶中加入2,6-二溴-4-氟吡啶(121mg, 0.47mmol), 四氢-2H-吡喃-4-甲醇(68.2mg, 0.59mmol) 和无水四氢呋喃(5mL), 然后室温搅拌下加入氢化钠(25.4mg,

0.63mmol),加毕,升温至60℃搅拌6.0h,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到类白色固体(138mg,收率82.81%)。

[0630] MS(ESI, pos. ion)m/z:350.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0631] 步骤2:2-溴-6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶的合成

[0632] 在烧瓶中加入2,6-二溴-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶(138.0mg, 0.39mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(2mL),室温搅拌下,加入甲硫醇钠水溶液(164.0mg, 0.47mmol, 20wt%)后,室温搅拌反应约5.0h,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到淡黄色油状物产物(100.0mg,收率79.93%)。

[0633] MS(ESI, pos. ion)m/z:318.3[M+H]<sup>+</sup>;

[0634] 步骤3:N-(3-(6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0635] 在反应瓶中加入2-溴-6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶(100.0mg, 0.31mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(164.5mg, 0.41mmol),碳酸钾(85.7mg, 0.62mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(25.3mg, 0.03mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(5mL)和水(2mL),氮气鼓泡6min,接上冷凝管,氮气置换三次,反应体系升温至100℃搅拌过夜,降温至室温,减压蒸干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到褐色固体产物(105.0mg,收率81.0%)。

[0636] MS(ESI, pos. ion)m/z:413.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0637] 步骤4:N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0638] 在反应瓶中加入N-(3-(6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(105.0mg, 0.25mmol),碳酸铯(105.9mg, 0.33mmol),然后加入N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL),搅拌溶解后,滴加入碘甲烷(39.0mg, 0.28mmol),滴毕后,室温搅拌反应约1.0h,加入水(0.1mL)淬灭,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到黄色固体(99.0mg,收率91.19%)。

[0639] MS(ESI, pos. ion)m/z:427.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0640] 步骤5:N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

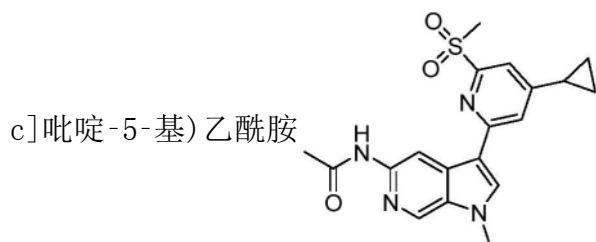
[0641] 在反应瓶中加入N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(99.0mg, 0.23mmol)和甲醇(8mL),四氢呋喃(2mL)和水(2mL),然后室温搅拌下,加入Oxone(282.8mg, 0.46mmol),加完后搅拌反应过夜,然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8,分液,水相用二氯甲烷(30mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(42.0mg,收率39.46%)。

[0642] MS(ESI, pos. ion)m/z:459.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0643] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.00(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.37(d, J=4.0Hz, 1H), 7.18(d, J=4.0Hz, 1H), 4.09-4.02(m, 2H), 3.98(d, J=6.4Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.50(s, 3H), 3.47(d, J=11.8Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 2.20-2.07(m, 1H), 1.79-1.77

(m, 1H), 1.58-1.41 (m, 3H).

[0644] 实施例22:N-(3-(4-环丙基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-



[0645] 步骤1:2,6-二氯-4-环丙基吡啶的合成

[0646] 向反应瓶中依次加入2,6-二氯-4-碘吡啶(3.00g, 10.95mmol), 环丙基硼酸(1.22g, 14.23mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(0.45g, 0.55mmol), 碳酸钾(4.54g, 32.85mmol), 1,4-二氧六环(30.0mL), 水(15.0mL), 氮气置换后混合物升温至100℃反应5h。分液后水相经乙酸乙酯(30mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(60mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100/0), 得到目标产物为白色蜡状固体(1.50g, 收率72.82%)。

[0647] MS(ESI, pos.ion)m/z:188.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0648] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.89(s, 2H), 1.87-1.79(m, 1H), 1.18-1.12(m, 2H), 0.85-0.79(m, 2H).

[0649] 步骤2:2-氯-4-环丙基-6-(甲磺基)吡啶的合成

[0650] 向反应瓶中依次加入2,6-二氯-4-环丙基吡啶(1.00g, 5.32mmol), N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL), 甲磺醇钠(0.45g, 6.38mmol), 混合物室温搅拌过夜。向上述混合物中依次加入水(30mL)、乙酸乙酯(30mL), 所得混合物分液后水相经乙酸乙酯(30mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(60mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100/0), 得到目标产物为无色透明油(600mg, 收率56.50%)。

[0651] MS(ESI, pos.ion)m/z:200.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0652] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.76(d, J=0.9Hz, 1H), 6.64(d, J=1.0Hz, 1H), 2.53(s, 3H), 1.81-1.71(m, 1H), 1.10-1.03(m, 2H), 0.80-0.74(m, 2H).

[0653] 步骤3:5-乙酰氨基-3-(4-环丙基-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0654] 向微波管中依次加入2-氯-4-环丙基-6-(甲磺基)吡啶(250mg, 1.25mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(652mg, 1.63mmol), 碳酸钾(0.52g, 3.75mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(0.05g, 0.06mmol), 1,4-二氧六环(7.0mL), 氮气置换后混合物升温至80℃微波反应4h。过滤, 所得滤液减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1), 得到目标产物为白色固体(540mg, 收率98.36%)。

[0655] MS(ESI, pos.ion)m/z:439.5[M+H]<sup>+</sup>;

[0656] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.10-9.00(m, 2H), 8.21-8.12(m, 2H), 7.08(d, J=0.9Hz, 1H), 6.80(d, J=0.9Hz, 1H), 2.73(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.91-1.84(m, 1H), 1.71(s, 9H), 1.12-1.06(m, 2H), 0.89-0.84(m, 2H).

[0657] 步骤4:N-(3-(4-环丙基-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡

### 啉-5-基)乙酰胺的合成

[0658] 向反应瓶中依次加入5-乙酰氨基-3-(4-环丙基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(345mg, 0.79mmol), N,N-二甲基甲酰胺(6.0mL), 混合物升温至130℃搅拌2h, 混合物降温至室温, 向其中依次加入碘甲烷(200mg, 1.41mmol), 碳酸钾(0.22g, 1.58mmol), 混合物室温搅拌过夜。向上述混合物中依次加入水(30mL)、乙酸乙酯(30mL), 所得混合物分液后水相经混合溶剂(二氯甲烷:甲醇(v/v)=10:1, 30mL×3)萃取, 合并有机相, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到目标产物为淡黄色固体(170mg, 收率61.31%)。

[0659] MS(ESI, pos.ion)m/z: 353.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0660] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.21(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.13(s, 1H), 6.81(s, 1H), 3.92(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.93-1.84(m, 1H), 1.06-1.01(m, 2H), 0.89-0.83(m, 2H)。

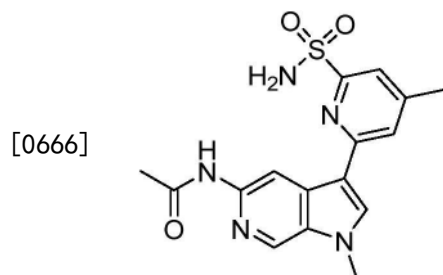
### 步骤5:N-(3-(4-环丙基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0662] 向反应瓶中依次加入N-(3-(4-环丙基-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(170mg, 0.48mmol), 二氯甲烷(2.0mL), 甲醇(5.0mL), 四氢呋喃(2.0mL), 混合物降温至0℃, 向其中滴入水(2.0mL)溶解的Oxone(0.44g, 0.72mmol), 滴完后混合物保温搅拌2h。向上述混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液至体系pH至中性, 分液后水相经混合溶剂(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1, 20mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(50mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1), 得到目标产物为白色固体(130mg, 收率70.11%)。

[0663] MS(ESI, pos.ion)m/z: 385.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0664] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.31(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.49(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.18-2.08(m, 4H), 1.20-1.14(m, 2H), 1.02-0.95(m, 2H)。

### 实施例23:N-(1-甲基-3-(4-甲基-6-磺酰胺吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



### 步骤1:2-(苄硫基)-6-溴-4-甲基吡啶的合成

[0668] 在烧瓶中加入2,6-二溴-4-甲基吡啶(1.01g, 4.03mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(15.0mL), 室温搅拌溶解, 然后加入苄硫醇(550.0mg, 4.43mmol)和碳酸铯(2.63g, 8.06mmol), 加完后室温搅拌反应2.0h, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=50/1), 得到粉红色固体产物(1.12g, 收率94.57%)。

[0669] MS(ESI, pos.ion)m/z: 294.20[M+H]<sup>+</sup>;

[0670] 步骤2:N-(3-(6-(苄硫基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0671] 在反应瓶中加入2-(苄硫基)-6-溴-4-甲基吡啶(300.0mg,1.02mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(532.1mg,1.33mmol),碳酸钾(280.0mg,2.04mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(83.3mg,0.1mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(7.0mL)和水(2.5mL),氮气鼓泡6min,接上冷凝管,氮气置换三次,反应体系升温至100℃搅拌过夜,降温至室温,减压蒸干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(318.0mg,收率80.28%)。MS(ESI, pos.ion)m/z:389.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0672] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.90(s,1H),10.16(s,1H),9.12(s,1H),8.52(s,1H),8.31(d,J=2.8Hz,1H),7.47-7.40(m,3H),7.29-7.14(m,3H),6.92(s,1H),4.64(s,2H),2.29(s,3H),2.06(s,3H)。

[0673] 步骤3:N-(3-(6-(苄硫基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0674] 在反应瓶中加入N-(3-(6-(苄硫基)-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(310.0mg,0.80mmol),碳酸铯(315.0mg,0.97mmol),然后加入N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL),室温搅拌下,滴加入碘甲烷(115.2mg,0.81mmol),滴毕后,室温搅拌反应1.0h,加入水(0.1mL)淬灭,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(282.0mg,收率87.80%)。

[0675] MS(ESI, pos.ion)m/z:403.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0676] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.00(s,1H),8.43(s,1H),8.12(s,1H),7.81(s,1H),7.52-7.45(m,2H),7.34-7.30(m,1H),7.27-7.18(m,2H),6.87(s,1H),4.62(s,2H),3.92(s,3H),2.35(s,3H),2.24(s,3H)。

[0677] 步骤4:6-(5-乙酰氨基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-磺酰氯的合成

[0678] 在反应瓶中加入N-(3-(6-(苄硫基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(275.0mg,0.68mmol)和乙酸(7mL)以及水(0.7mL),然后室温搅拌下,加入N-氯代丁二酰亚胺(320.0mg,2.40mmol),加完后氮气保护下于室温搅拌反应过夜,加入二氯甲烷(100mL)稀释,然后用水(50mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干得到黄色液体产物(258.8mg,收率100%),不进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0679] MS(ESI, pos.ion)m/z:379.4[M+H]<sup>+</sup>;

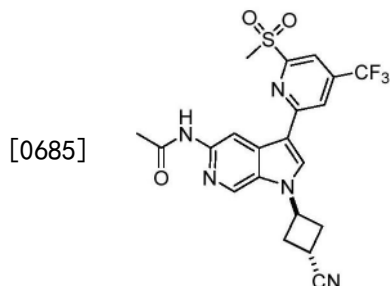
[0680] 步骤5:N-(1-甲基-3-(4-甲基-6-磺酰胺吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0681] 在反应瓶中加入6-(5-乙酰氨基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-4-甲基吡啶-2-磺酰氯(258.0mg,0.68mmol)和四氢呋喃(7mL),反应体系于0℃搅拌,然后滴加氨水(4.0mL,27.0mmol,26wt%),滴加完毕,转移至室温搅拌反应2.5h,加入二氯甲烷(30mL)和水(5mL),分液,水相用二氯甲烷(20mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(25.0mg,收率10.21%)。

[0682] MS (ESI, pos. ion) m/z: 360.2 [M+H]<sup>+</sup>;

[0683] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.46 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[0684] 实施例24-1: N-(1-((1R,3R)-3-氰基环丁基)-3-(6-(甲磺酰基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0686] 步骤1: 2-溴-6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶的合成

[0687] 向反应瓶中加入2,6-二溴-4-(三氟甲基)吡啶(1.00g, 3.28mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL), 再加入甲磺醇钠水溶液(1.38g, 3.94mmol, 20wt%)。反应体系室温反应过夜。反应结束后, 体系减压旋干, 所得残留物经硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3), 得到淡黄色液体(0.65g, 收率72.84%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.61 (s, 3H)。

[0688] <sup>19</sup>F NMR(376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -64.90。

[0689] 步骤2: N-(3-(6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0690] 向反应瓶中依次加入2-溴-6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶(0.35g, 1.29mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.67g, 1.68mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物(0.21g, 0.26mmol), 碳酸钾(0.36g, 2.58mmol), 1,4-二氧六环(15mL)和水(3mL)。反应体系氮气保护, 加热至回流反应过夜。反应结束后, 停止加热, 冷却至室温。向体系中加入二氯甲烷(30mL)和甲醇(10mL), 搅拌10min, 过滤, 过滤母液减压旋干, 所得残余物经硅胶柱层析分离纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/10), 得到棕色固体(0.36g, 收率76.39%)。

[0691] MS (ESI, pos. ion) m/z: 367.1 [M+H]<sup>+</sup>;

[0692] 步骤3: N-(1-((1R,3R)-3-氰基环丁基)-3-(6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0693] 向反应瓶中加入N-(3-(6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.16g, 0.44mmol), 4-甲基苯磺酸-(3-氰基)环丁酯(0.23g, 0.92mmol), 碳酸铯(0.47g, 1.45mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)。反应体系加热至65℃反应过夜。反应结束后, 体系减压旋干。所得残余物经硅胶柱层析分离纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/20), 得到类白色固体(0.030g, 收率15.42%)。

[0694] MS (ESI, pos. ion) m/z: 446.1 [M+H]<sup>+</sup>;

[0695] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.30 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.06-2.92 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

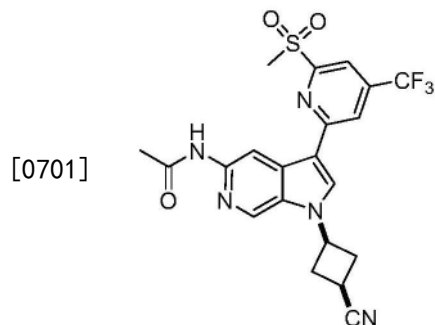
[0696] 步骤4:N-(1-((1R,3R)-3-氰基环丁基)-3-(6-(甲磺酰基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0697] 向反应瓶中加入N-(1-((1R,3R)-3-氰基环丁基)-3-(6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.028g,0.063mmol),甲醇(3.0mL)和四氢呋喃(3.0mL)。体系冷却至0℃,向其中滴加溶解于水(3.0mL)中的Oxone(0.077g,0.13mmol)溶液。滴加完毕后,体系转移至室温反应1h。反应结束后,向反应体系中加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭反应,体系经二氯甲烷(20mL×4)萃取。合并有机相,减压旋干。所得残余物经硅胶柱层析分离纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/20),得到淡黄色固体(22.0mg,收率73.31%)。

[0698] MS(ESI, pos. ion)m/z:478.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0699] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.42(s, 1H), 9.18(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.91(s, 1H), 5.56(p, J=8.4Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.62-3.53(m, 1H), 3.09-2.94(m, 4H), 2.12(s, 3H)。

[0700] 实施例24-2:N-(1-((1S,3S)-3-氰基环丁基)-3-(6-(甲磺酰基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0702] 步骤1:N-(1-((1S,3S)-3-氰基环丁基)-3-(6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0703] 向反应瓶中加入N-(3-(6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.16g,0.44mmol),4-甲基苯磺酸-(3-氰基)环丁酯(0.23g,0.92mmol),碳酸铯(0.47g,1.45mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)。反应体系加热至65℃反应过夜。反应结束后,体系减压旋干。所得残余物经硅胶柱层析分离纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/20),得到类白色固体(50.0mg,收率25.70%)。

[0704] MS(ESI, pos. ion)m/z:446.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0705] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.28(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.41(s, 1H), 5.27-5.14(m, 1H), 3.30-3.27(m, 1H), 2.99-2.91(m, 4H), 2.79(s, 3H), 2.09(s, 3H)。

[0706] 步骤2:N-(1-((1S,3S)-3-氰基环丁基)-3-(6-(甲磺酰基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

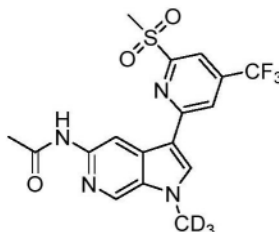
[0707] 向反应瓶中加入N-(1-((1S,3S)-3-氰基环丁基)-3-(6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.033g,0.074mmol),甲醇(4.0mL)和四氢呋喃(4.0mL)。体系冷却至0℃,向其中滴加溶解于水(2.0mL)中的Oxone(0.091g,0.15mmol)溶液。滴加完毕后,体系转移至室温反应1h。反应结束后,向反应体系中加入饱和

碳酸氢钠溶液(10mL)淬灭反应,体系经二氯甲烷(20mL×5)萃取。合并有机相,减压旋干。所得残余物经硅胶柱层析分离纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/20),得到类白色固体(0.025g,收率70.68%)。

[0708] MS(ESI, pos. ion)m/z:478.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0709] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.41(s, 1H), 9.19(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.92(s, 1H), 5.30-5.18(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.31-3.27(m, 1H), 3.09-2.99(m, 2H), 2.98-2.89(m, 2H), 2.12(s, 3H)。实施例25:N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(6-(甲磺酰基)-4-(三

氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0710] 步骤1:N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0711] 向反应瓶中加入N-(3-(6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.20g, 0.55mmol), 碳酸铯(0.22g, 0.66mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)。再加入氙代碘甲烷(0.088g, 0.61mmol), 反应体系室温反应过夜。反应结束后, 体系减压旋干。所得残余物经硅胶柱层析分离纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/20), 得到黄色固体(0.021g, 收率10.03%)。

[0712] MS(ESI, pos. ion)m/z:384.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0713] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.28(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.37(s, 1H), 2.78(s, 3H), 2.10(s, 3H)。

[0714] <sup>19</sup>F NMR(376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ-63.52。

[0715] 步骤2:N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(6-(甲磺酰基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0716] 向反应瓶中加入N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(6-(甲磺基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(0.031g, 0.081mmol), 甲醇(2.0mL)和四氢呋喃(2.0mL)。体系冷却至0℃, 滴加溶解于水(2.0mL)中的Oxone(0.10g, 0.16mmol)溶液。滴加完毕后, 体系转移至室温反应1.5h。反应结束后, 向体系中加入饱和碳酸氢钠(10mL)淬灭反应, 经二氯甲烷(10mL×4)萃取。合并有机相, 减压旋干。所得残余物经硅胶柱层析分离纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/30), 得到黄色固体(21mg, 收率62.53%)。

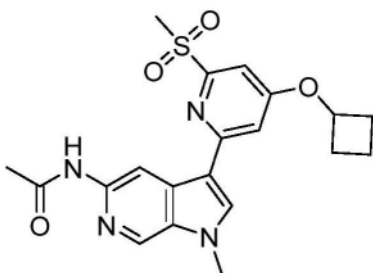
[0717] MS(ESI, pos. ion)m/z:416.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0718] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.39(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.88(s, 1H), 3.66(s, 3H), 2.13(s, 3H)。

[0719] 实施例26:N-(3-(4-环丁氧基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,



3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0720] 步骤1:2,6-二溴-4-环丁氧基吡啶的合成

[0721] 向反应瓶中加入2,6-二溴-4-氟吡啶(0.30g,1.18mmol),环丁醇(0.11g,1.53mmol)和无水四氢呋喃(10mL)。室温下,向体系中加入的氢氧化钠(0.064g,1.59mmol,60wt%)。加完后,反应体系加热至65℃反应过夜。反应结束后,向体系中加入水(20mL)淬灭反应,经乙酸乙酯(20mL×4)萃取,合并有机相,减压旋干。所得残余物经硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3),得到无色液体(0.34g,收率94.10%)。

[0722] MS(ESI, pos. ion)m/z:306.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0723] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.88(s, 2H), 4.67(p, J=7.1Hz, 1H), 2.53-2.43(m, 2H), 2.25-2.13(m, 2H), 1.98-1.87(m, 1H), 1.80-1.69(m, 1H)。

[0724] 步骤2:2-溴-4-环丁氧基-6-(甲硫基)吡啶的合成

[0725] 在烧瓶中加入2,6-二溴-4-环丁氧基吡啶(340.0mg,1.11mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(6.0mL),室温搅拌下,加入甲硫醇钠固体(93.4mg,1.33mmol),室温搅拌反应约4.5h,升温至70℃搅拌反应过夜,补加甲硫醇钠固体(20mg),继续搅拌反应约3.5h,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=40/1),得到淡黄色油状物(100.0mg,收率32.93%)。

[0726] MS(ESI, pos. ion)m/z:274.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0727] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.64(d, J=1.9Hz, 1H), 6.54(d, J=1.9Hz, 1H), 4.73-4.60(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.51-2.39(m, 2H), 2.24-2.10(m, 2H), 1.97-1.84(m, 2H)。

[0728] 步骤3:N-(3-(4-环丁氧基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0729] 在反应瓶中加入2-溴-4-环丁氧基-6-(甲硫基)吡啶(100.0mg,0.36mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(187.8mg,0.47mmol),碳酸钾(100.0mg,0.72mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(29.4mg,0.04mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(5.0mL)和水(2.0mL),氮气鼓泡6分钟,接上冷凝管,氮气置换三次,反应体系升温至100℃搅拌过夜,降温至室温,减压蒸干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄色固体(85.0mg,收率63.25%)。

MS(ESI, pos. ion)m/z:369.3[M+H]<sup>+</sup>;

[0730] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.99(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.99(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.84-4.69(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.59-2.47(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.24-2.13(m, 2H), 1.94-1.69(m, 2H)。

[0731] 步骤4:N-(3-(4-环丁氧基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0732] 在反应瓶中加入N-(3-(4-环丁氧基-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]

吡啶-5-基)乙酰胺(85.0mg,0.23mmol),碳酸铯(90.2mg,0.28mmol),然后加入N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL),搅拌溶解后,滴加入碘甲烷(37.2mg,0.26mmol),滴毕,室温搅拌反应约1.0h,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到类白色固体(72.0mg,收率81.60%)。

[0733] MS(ESI, pos. ion)m/z:383.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0734] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.99(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.89(d, J=1.6Hz, 1H), 6.49(d, J=1.9Hz, 1H), 4.83-4.71(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.73(s, 3H), 2.63-2.51(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.25-2.18(m, 2H), 2.07-1.88(m, 2H) .

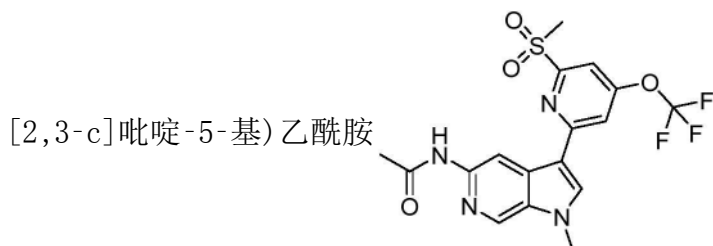
[0735] 步骤5:N-(3-(4-环丁氧基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0736] 在反应瓶中加入N-(3-(4-环丁氧基-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(70.0mg,0.18mmol)和甲醇(3.0mL),四氢呋喃(3.0mL)和水(1.5mL),然后室温搅拌下,加入Oxone(221.3mg,0.36mmol),加完后搅拌反应约1.5h,缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8,加入水(10mL),分液,水相用二氯甲烷(40mL×2)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到米黄色固体(51.0mg,收率67.23%)。

[0737] MS(ESI, pos. ion)m/z:415.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0738] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.33(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.16(s, 1H), 5.07-4.91(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.54(s, 3H), 2.60-2.52(m, 2H), 2.21-2.12(m, 2H), 2.11(s, 3H), 1.92-1.65(m, 2H) .

[0739] 实施例27:N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并



[0740] 步骤1:2-溴-6-(甲磺基)吡啶-4-醇的合成

[0741] 向反应瓶中依次加入2,6-二溴吡啶-4-醇(900.0mg,3.56mmol),甲磺醇钠(0.27g,3.92mmol),1,4-二氧六环(10.0mL),三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.16g,0.18mmol),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.21g,0.36mmol),二异丙基乙胺(0.92g,7.12mmol),氮气置换后混合物升温至回流搅拌4h。向其中依次加入水(20mL)、乙酸乙酯(20mL),柠檬酸固体将混合物调pH至8~9,混合物分液后水相经乙酸乙酯(20mL)萃取,合并有机相,饱和食盐水(60mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1),得到白色固体(310.0mg,收率39.58%)。

[0742] MS(ESI, pos. ion)m/z:220.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0743] 步骤2:2-溴-4-(溴二氟甲氧基)-6-(甲磺基)吡啶的合成

[0744] 向反应瓶中依次加入2-溴-6-(甲磺基)吡啶-4-醇(50mg,0.23mmol),N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL),氢化钠(18mg,0.46mmol,60wt%),混合物室温搅拌5min后向其中加入二溴

(二氟)甲烷(97mg, 0.46mmol), 混合物继续室温搅拌2h后向其中依次加入水(20mL)、乙酸乙酯(20mL), 所得混合物分液后水相经乙酸乙酯(20mL×2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(60mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/0), 得到无色透明油(50mg, 收率63.06%)。

[0745]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -16.95.

[0746]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.08-7.04 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).

[0747] 步骤3: 2-溴-6-(甲硫基)-4-(三氟甲氧基)吡啶的合成

[0748] 向反应瓶中依次加入2-溴-4-(溴二氟甲氧基)-6-(甲硫基)吡啶(601mg, 1.72mmol), 1,2-二氯乙烷(7.0mL), 四氟硼酸银(1.00g, 5.16mmol), 混合物室温搅拌过夜后过滤, 滤液减压浓缩, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/0), 得到无色透明油(190mg, 收率38.30%)。

[0749]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.01 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.57 (s, 3H).

[0750]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -57.52.

[0751] 步骤4: N-(3-(6-(甲硫基)-4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0752] 向反应瓶中依次加入2-溴-6-(甲硫基)-4-(三氟甲氧基)吡啶(190mg, 0.66mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.29g, 0.73mmol), 碳酸钾(0.18g, 1.32mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(27mg, 0.03mmol), 1,4-二氧六环(5.0mL), 水(1.0mL), 氮气置换后混合物升温至100℃搅拌过夜。减压旋干, 得到粗品棕色固体产物(252.0mg, 收率99.93%), 不再纯化, 直接进行下一步。

[0753] MS (ESI, pos. ion) m/z: 383.1 [M+H]<sup>+</sup>;

[0754] 步骤5: N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0755] 向反应瓶中依次加入N-(3-(6-(甲硫基)-4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(250mg, 0.65mmol), N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL), 碘甲烷(92mg, 0.65mmol), 混合物室温搅拌过夜。向该混合物中依次加入水(20mL)、二氯甲烷(20mL), 甲醇(2mL)所得混合物分液后水相经混合溶剂(二氯甲烷:甲醇(v/v)=10:1, 20mL×2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(60mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到目标产物为灰白色固体(133mg, 收率51.32%)。

[0756] MS (ESI, pos. ion) m/z: 397.3 [M+H]<sup>+</sup>;

[0757]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[0758] 步骤6: N-(1-甲基-3-(6-(甲磺酰基)-4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0759] 向反应瓶中依次加入N-(1-甲基-3-(6-(甲硫基)-4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(133mg, 0.34mmol), 甲醇(2.0mL), 二氯甲烷(4.0mL), 混合物降温至0℃, 向其中滴入水(1.0mL)溶解的单过硫酸氢钾复合盐(0.31g, 0.51mmol),

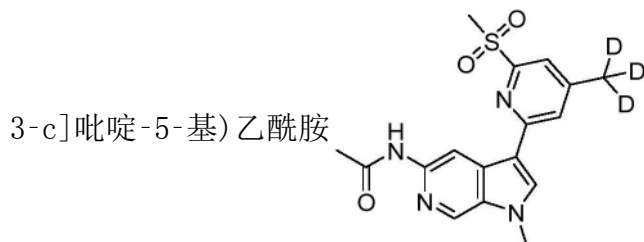
滴完后混合物转移至室温搅拌2h,向上述混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液调pH至中性,所得混合物经水(20mL)稀释,混合溶剂(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1,20mL×3)萃取,合并有机相,饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到白色固体(88mg,收率61.36%)。

[0760] MS(ESI, pos. ion) m/z: 429.4 [M+H]<sup>+</sup>;

[0761] <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -56.43.

[0762] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

[0763] 实施例28: N-(1-甲基-3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,



[0764] 步骤1: 2,6-二氯-4-(甲基-d<sub>3</sub>)吡啶的合成

[0765] 在微波反应管中加入2,6-二氯-4-碘吡啶(500.0mg, 1.83mmol), 三乙酰丙酮铁(130.0mg, 0.37mmol)和干燥的四氢呋喃(9.0mL), 氮气鼓泡约5min, 滴加入(甲基-d<sub>3</sub>)碘化镁(4.0mL, 4.0mmol), 滴毕, 氮气保护下密封反应管, 然后微波升温120℃搅拌反应4.0h。减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20/1), 得到黄色固体产物(157.0mg, 收率52.11%)。

[0766] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (s, 2H).

[0767] 步骤2: 2-氯-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺基)吡啶的合成

[0768] 在烧瓶中加入2,6-二氯-4-(甲基-d<sub>3</sub>)吡啶(157.0mg, 0.95mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(2mL), 室温搅拌下, 加入甲磺醇钠水溶液(406.2mg, 1.16mmol, 20wt%)后, 室温搅拌反应约2.0h, 补加甲磺醇钠水溶液(100.0mg, 0.28mmol, 20wt%), 继续室温搅拌反应过夜, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚), 得到淡黄色透明油状产物(34.0mg, 收率20.23%)。

[0769] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.92 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.56 (s, 3H).

[0770] 步骤3: N-(3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0771] 在反应瓶中加入2-氯-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺基)吡啶(34.0mg, 0.19mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(80.1mg, 0.20mmol), 碳酸钾(53.0mg, 0.38mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(15.5mg, 0.02mmol), 氮气保护下, 加入1,4-二氧六环(3.0mL)和水(1.5mL), 氮气鼓泡6min, 接上冷凝管, 氮气置换三次, 反应体系升温至100℃搅拌反应过夜, 降温至室温, 减压蒸干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到灰黄色固体产物(50.0mg, 收率82.38%)。

[0772] MS(ESI, pos. ion) m/z: 316.4 [M+H]<sup>+</sup>;

[0773] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12

(s, 1H), 6.82(s, 1H), 2.67(s, 3H), 2.20(s, 3H).

[0774] 步骤4:N-(1-甲基-3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0775] 在反应瓶中加入N-(3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(135.0mg, 0.43mmol), 碳酸铯(168.1mg, 0.52mmol), 然后加入N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL), 搅拌溶解后, 滴加入碘甲烷(67.8mg, 0.48mmol), 滴毕后, 室温搅拌反应约1.5h, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 30/1), 得到米黄色固体(120.0mg, 收率85.11%)。

[0776] MS(ESI, pos. ion)m/z: 330.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0777] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.06(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.16(s, 1H), 6.86(s, 1H), 3.91(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.25(s, 3H).

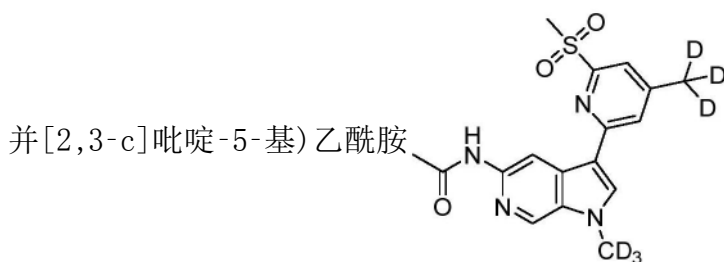
[0778] 步骤5:N-(1-甲基-3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0779] 在反应瓶中加入N-(1-甲基-3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(115.0mg, 0.35mmol)和甲醇(5.0mL), 四氢呋喃(5.0mL)和水(2.0mL), 然后室温搅拌下, 加入Oxone(430.3mg, 0.70mmol), 加完后搅拌反应约2.5h, 然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8, 加入水(10.0mL), 分液, 水相用二氯甲烷(40mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1), 得到米黄色固体产物(76.0mg, 收率60.24%)。

[0780] MS(ESI, pos. ion)m/z: 362.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0781] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.32(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.62(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.55(s, 3H), 2.11(s, 3H).

[0782] 实施例29:N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯



[0783] 步骤1:N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0784] 在反应瓶中加入N-(3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(167.0mg, 0.53mmol), 碳酸铯(207.2mg, 0.64mmol), 然后加入N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL), 搅拌溶解后, 滴加入(甲基-d<sub>3</sub>)碘甲烷(84.5mg, 0.58mmol), 滴毕后, 室温搅拌反应约1.0h, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 30/1), 得到米黄色固体(145.0mg, 收率82.38%)。

[0785] MS(ESI, pos. ion)m/z: 333.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0786] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.08(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.89(s, 1H), 2.75(s, 3H), 2.27(s, 3H).

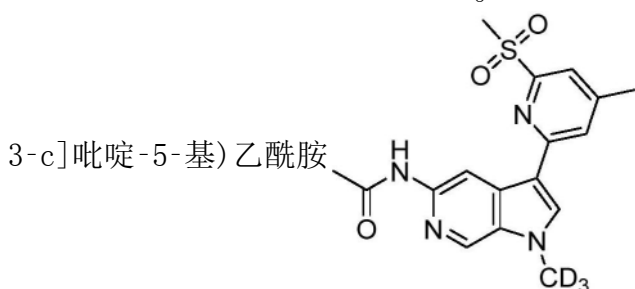
[0787] 步骤2:N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0788] 在反应瓶中加入N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(4-(甲基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(140.0mg,0.42mmol)和甲醇(5.0mL),四氢呋喃(5.0mL)和水(2.0mL),然后室温搅拌下,加入Oxone(516.4mg,0.84mmol),加完后搅拌反应约2.5h,然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8,加入水(10.0mL),分液,水相用二氯甲烷(40mL×2)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到米黄色固体产物(105.0mg,收率68.41%)。

[0789] MS(ESI, pos.ion)m/z:365.2[M+H]<sup>+</sup>;

[0790] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.33(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.62(s, 1H), 3.55(s, 3H), 2.12(s, 3H) .

[0791] 实施例30:N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(4-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,



[0792] 步骤1:N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(4-甲基-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0793] 在反应瓶中加入N-(3-(4-甲基-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(360.0mg,1.15mmol),碳酸铯(449.6mg,1.38mmol),然后加入N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL),搅拌溶解后,滴加入氙代碘甲烷(183.4mg,1.26mmol),滴毕后,室温搅拌反应约4.0h,补加氙代碘甲烷(26.0mg,0.18mmol),继续搅拌反应过夜,减压旋干,所得残留物经柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到米黄色固体粗品产物(244.0mg,收率64.27%),不再进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0794] MS(ESI, pos.ion)m/z:330.4[M+H]<sup>+</sup>;

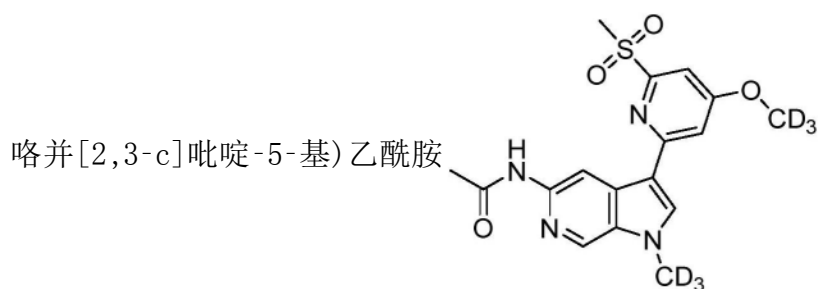
[0795] 步骤2:N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(4-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0796] 在反应瓶中加入N-(1-(甲基-d<sub>3</sub>)-3-(4-甲基-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(240.0mg,0.73mmol),甲醇(10.0mL),四氢呋喃(10.0mL)和水(4.0mL),然后室温搅拌下,加入Oxone(897.6mg,1.46mmol),加完后室温搅拌反应约4.0h,然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8,加入水(10.0mL)分液,水相用二氯甲烷(50mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到米黄色固体产物(214.0mg,收率81.27%)。

[0797] MS(ESI, pos.ion)m/z:362.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0798] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.32(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.61(s, 1H), 3.55(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.12(s, 3H) .

[0799] 实施例31:N-(3-(4-(甲氧基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡



[0800] 步骤1:2,6-二溴-4-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶的合成

[0801] 在反应瓶中加入2,6-二溴-4-氟吡啶(0.50g,1.96mmol)和无水四氢呋喃(10mL)以及氘代甲醇-d<sub>4</sub>(92mg,2.55mmol),反应体系置于0℃下搅拌,缓慢加入氢化钠(101.9mg,2.55mmol,60wt%),加完后,转移至室温搅拌反应约2.5h,加入水(10mL)淬灭反应,加入乙酸乙酯(30mL),搅拌5min,分液,水相用乙酸乙酯(50mL)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1),得到白色固体(495mg,收率93.48%)。

[0802] MS(ESI, pos. ion)m/z:269.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0803] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.98(s, 2H) .

[0804] 步骤2:2-溴-4-(甲氧基-d<sub>3</sub>)-6-(甲硫基)吡啶的合成

[0805] 在烧瓶中加入2,6-二溴-4-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶(0.31g,1.15mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL),室温搅拌溶解,加入甲硫醇钠(135.2mg,1.74mmol),室温搅拌反应过夜,减压旋干,所得残留物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=50/1),得到白色固体产物(254.0mg,收率93.27%)。

[0806] MS(ESI, pos. ion)m/z:237.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0807] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.73(d, J=1.9Hz, 1H), 6.63(d, J=1.9Hz, 1H), 2.53(s, 3H) .

[0808] 步骤3:N-(3-(4-(甲氧基-d<sub>3</sub>)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0809] 在反应瓶中加入2-溴-4-(甲氧基-d<sub>3</sub>)-6-(甲硫基)吡啶(244.0mg,1.03mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(540.0mg,1.35mmol),碳酸钾(285.0mg,2.06mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(86.3mg,0.11mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(6mL)和水(2mL),氮气鼓泡6min,接上冷凝管,氮气置换三次,反应体系升温至100℃搅拌过夜,降温至室温,减压蒸干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄棕色固体产物(231.0mg,收率67.74%)。

MS(ESI, pos. ion)m/z:332.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0810] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.89(s, 1H), 10.14(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.12(d, J=1.6Hz, 1H), 6.68(d, J=1.6Hz, 1H), 2.69(s, 3H), 2.10(s, 3H) .

[0811] 步骤4:N-(3-(4-(甲氧基-d<sub>3</sub>)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0812] 在反应瓶中加入N-(3-(4-(甲氧基-d<sub>3</sub>)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(440.0mg,1.33mmol),碳酸铯(520.0mg,1.60mmol),然后加入N,N-二甲基甲酰胺(6.0mL),搅拌溶解后,滴加入氘代碘甲烷(212.1mg,1.46mmol),滴毕后,室温搅

拌反应过夜,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到米黄色固体粗品产物(342.0mg,收率73.93%)。

[0813] MS(ESI, pos. ion)m/z:349.4[M+H]<sup>+</sup>;

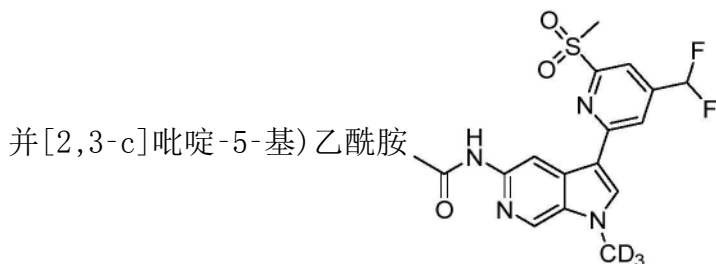
[0814] 步骤5:N-(3-(4-(甲氧基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0815] 在反应瓶中加入N-(3-(4-(甲氧基-d<sub>3</sub>)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(340.0mg,0.98mmol)和甲醇(10.0mL),四氢呋喃(10.0mL)和水(4.0mL),室温搅拌下,加入Oxone(1.20g,1.96mmol),室温搅拌反应4.0h,缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8,加入水(10.0mL),分液,水相用二氯甲烷(50mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到米黄色固体产物(168.0mg,收率45.26%)。

[0816] MS(ESI, pos. ion)m/z:381.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0817] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.32(s,1H),9.11(s,1H),8.64(s,1H),8.49(s,1H),7.56(s,1H),7.27(s,1H),3.55(s,3H),2.11(s,3H).

[0818] 实施例32:N-(3-(4-(二氟甲基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯



[0819] 步骤1:2-溴-6-(甲磺基)异烟碱甲醛的合成

[0820] 向反应瓶中依次加入(2-溴-6-(甲磺基)吡啶-4-基)甲醇(400.0mg,1.71mmol),二氯甲烷(7.0mL),戴斯马丁氧化剂(0.76g,1.80mmol),混合物室温搅拌1h.过滤,所得滤液减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=50/1),得到无色透明油(370.0mg,收率93.30%)。

[0821] <sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.92(s,1H),7.52(d,J=0.9Hz,1H),7.50(d,J=0.9Hz,1H),2.60(s,3H).

[0822] 步骤2:2-溴-4-(二氟甲基)-6-(甲磺基)吡啶的合成

[0823] 向反应瓶中依次加入2-溴-6-(甲磺基)异烟碱甲醛(370.0mg,1.59mmol),二氯甲烷(7.0mL),混合物降温至0°C后向其中滴入二氯甲烷(1.0mL)溶解的双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(0.88g,3.98mmol),滴完后混合物保温搅拌1.0h.向上述混合物中依次加入甲醇(5mL)和二氯甲烷(20mL),所得混合物分液后水相经二氯甲烷(20mL)萃取,合并有机相,饱和食盐水(40mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/0),得到无色透明油(350.0mg,收率86.4%)。

[0824] <sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.25(s,1H),7.21(s,1H),6.51(t,J=55.5Hz,1H),2.58(s,3H).

[0825] 步骤3:N-(3-(4-(二氟甲基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成



[0826] 向微波管中依次加入2-溴-4-(二氟甲基)-6-(甲磺基)吡啶(570mg, 2.24mmol), 5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.99g, 2.46mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物(91.0mg, 0.11mmol), 碳酸钾(0.77g, 5.60mmol)和1,4-二氧六环(10.0mL)以及水(5.0mL), 氮气置换后混合物升温至105℃回流反应过夜。上述混合物用混合溶剂(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1, 20mL×4)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(60mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到浅棕色固体(550.0mg, 收率70.38%)。

[0827] MS(ESI, pos. ion)m/z: 349.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0828] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.04(s, 1H), 10.19(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.02(t, J=55.3Hz, 1H), 2.75(s, 3H), 2.08(d, J=8.6Hz, 3H)。

[0829] 步骤4:N-(3-(4-(二氟甲基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0830] 向反应瓶中依次加入N-(3-(4-(二氟甲基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(300mg, 0.86mmol), N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL), 碳酸铯(0.56g, 1.72mmol), 氘代碘甲烷(0.15g, 1.03mmol), 混合物室温搅拌2h后, 向上述混合物中依次加入水(20mL)、乙酸乙酯(20mL), 所得混合物分液后水相经乙酸乙酯(20mL×2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(60mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到目标产物淡黄色固体(200mg, 收率63.56%)。

[0831] MS(ESI, pos. ion)m/z: 366.4[M+H]<sup>+</sup>;

[0832] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.09(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.60(t, J=55.9Hz, 1H), 2.80(s, 3H), 2.24(s, 3H)。

[0833] 步骤5:N-(3-(4-(二氟甲基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

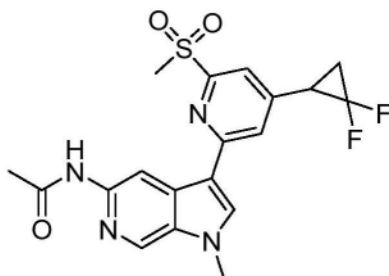
[0834] 向反应瓶中依次加入N-(3-(4-(二氟甲基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1-(甲基-d<sub>3</sub>)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(200mg, 0.55mmol), 甲醇(2.0mL), 二氯甲烷(6.0mL), 混合物降温至0℃, 向其中滴入水(1.5mL)溶解的单过硫酸氢钾复合盐(0.51g, 0.83mmol), 滴完后混合物保温搅拌2h, 向上述混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液调pH至9, 所得混合物经混合溶剂(二氯甲烷:甲醇(v:v)=10:1, 40mL×2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(100mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到白色固体(100mg, 收率45.98%)。

[0835] MS(ESI, pos. ion)m/z: 398.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0836] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.37(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.69(d, J=0.8Hz, 1H), 8.68(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.39-7.08(m, 1H), 3.63(s, 3H), 2.12(s, 3H)。

[0837] 实施例33:N-(3-(4-(2,2-二氟环丙基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡

咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺



[0838] 步骤1:2,6-二氯-4-乙炔基吡啶的合成

[0839] 在反应瓶中加入2,6-二氯-4-碘吡啶(0.50g,1.83mmol),2-乙炔基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(0.42g,2.75mmol),碳酸钾(0.51g,3.66mmol)和1,4-二氧六环(10mL)以及水(1.0mL),氮气保护下加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(150.0mg,0.18mmol),氮气换气三次,然后升温90℃搅拌反应过夜。减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20/1),得到黄色固体产物(280.0mg,收率88.13%)。

[0840] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.24(s,2H),6.60(dd,J=17.5,10.9Hz,1H),6.01(d,J=17.5Hz,1H),5.62(d,J=10.9Hz,1H)。

[0841] 步骤2:2,6-二氯-4-(2,2-二氟环丙基)吡啶的合成

[0842] 在反应瓶中加入2,6-二氯-4-乙炔基吡啶(215.0mg,1.24mmol),碘化钠(92.9mg,0.62mmol)和无水四氢呋喃(4.0mL),然后氮气保护下,加入(三氟甲基)三甲基硅烷(440.8mg,3.10mmol),密封反应瓶,然后升温至70℃搅拌反应5h,补加(三氟甲基)三甲基硅烷(450.0mg,3.16mmol),升温至80℃,继续密封反应过夜,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=30/1),得到黄色油状物产物(200.0mg,收率72.26%)。

[0843] MS(ESI, pos.ion)m/z:224.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0844] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.12(s,2H),2.75-2.64(m,1H),2.08-1.95(m,1H),1.80-1.69(m,1H)。

[0845] 步骤3:2-氯-4-(2,2-二氟环丙基)-6-(甲磺基)吡啶的合成

[0846] 在反应瓶中加入2,6-二氯-4-(2,2-二氟环丙基)吡啶(196.0mg,0.87mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(4.0mL),室温搅拌下,加入甲磺醇钠水溶液(341.5mg,0.97mmol,20wt%)后,室温搅拌反应过夜,减压旋干,所得残留物经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20/1),得到黄色油状产物(123.0mg,收率59.65%)。

[0847] MS(ESI, pos.ion)m/z:235.9[M+H]<sup>+</sup>;

[0848] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ6.94(s,1H),6.85(s,1H),2.69-2.58(m,1H),2.58(s,3H),1.99-1.88(m,1H),1.76-1.65(m,1H)。

[0849] 步骤4:N-(3-(4-(2,2-二氟环丙基)-6-(甲磺基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0850] 在反应瓶中加入2-氯-4-(2,2-二氟环丙基)-6-(甲磺基)吡啶(120.0mg,0.51mmol),5-乙酰氨基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(216.7mg,0.54mmol),碳酸钾(140.0mg,1.02mmol)和PdCl<sub>2</sub>dppf(42.0mg,0.05mmol),氮气保护下,加入1,4-二氧六环(5.0mL)和水(2.0mL),氮气鼓泡6min,接上冷凝管,氮气置换三次,反应体系升温至100℃搅拌反应过夜,降温至室温,减压蒸干,所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到灰白色固体

产物(104.0mg,收率54.55%)。

[0851] MS(ESI, pos. ion)m/z:375.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0852] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.98(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.86(s, 1H), 2.73(d, J=4.2Hz, 3H), 2.72-2.62(m, 1H), 2.24(s, 3H), 1.85-1.71(m, 2H)。

[0853] 步骤5:N-(3-(4-(2,2-二氟环丙基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0854] 在反应瓶中加入N-(3-(4-(2,2-二氟环丙基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(100.0mg, 0.27mmol), 碳酸铯(108.2mg, 0.33mmol), 然后加入N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL), 搅拌溶解后, 滴加入碘甲烷(44.3mg, 0.31mmol), 滴毕后, 室温搅拌反应约1.0h, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到黄色固体(94.0mg, 收率90.61%)。

[0855] MS(ESI, pos. ion)m/z:389.1[M+H]<sup>+</sup>;

[0856] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.04(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.88(s, 1H), 3.94(s, 3H), 2.76(s, 3H), 2.75-2.64(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.00-1.89(m, 1H), 1.85-1.77(m, 1H)。

[0857] 步骤6:N-(3-(4-(2,2-二氟环丙基)-6-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺的合成

[0858] 在反应瓶中加入N-(3-(4-(2,2-二氟环丙基)-6-(甲硫基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酰胺(90.0mg, 0.23mmol), 甲醇(3.0mL), 四氢呋喃(3.0mL)和水(1.5mL), 然后室温搅拌下, 加入Oxone(295.1mg, 0.48mmol), 加完后搅拌反应约1.5h, 然后缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8, 加入水(10.0mL), 分液, 水相用二氯甲烷(40mL×2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 所得残留物经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 得到类白色固体产物(85.0mg, 收率87.26%)。

[0859] MS(ESI, pos. ion)m/z:421.0[M+H]<sup>+</sup>;

[0860] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.97(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.53(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.48(s, 3H), 2.87-2.74(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.07-1.96(m, 1H), 1.92-1.80(m, 1H)。

[0861] 生物试验

[0862] 分析用的LC/MS/MS系统包括Agilent 1200系列真空脱气炉, 二元注射泵, 孔板自动采样器, 柱恒温箱, 带电喷雾电离(ESI)源的Agilent G6430三级四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行, MRM转换的参数如表A所示:

[0863] 表A

|         |             |
|---------|-------------|
| 多反应检测扫描 | 490.2→383.1 |
| 碎裂电压    | 230 V       |
| 毛细管电压   | 55 V        |
| 干燥气温度   | 350 °C      |
| 雾化器     | 0.28 MPa    |

[0864]

|        |        |          |
|--------|--------|----------|
| [0865] | 干燥气器流速 | 10 L/min |
|--------|--------|----------|

[0866] 分析使用Agilent XDB-C18, 2.1×30mm, 3.5μM柱, 注入5μL样品。分析条件: 流动相为0.1%的甲酸水溶液(A)和0.1%的甲酸甲醇溶液(B)。流速为0.4mL/min。流动相梯度如表B所示:

[0867] 表B

| 时间     | 流动相B的梯度 |
|--------|---------|
| 0.5min | 5%      |
| 1.0min | 95%     |
| 2.2min | 95%     |
| 2.3min | 5%      |
| 5.0min | 终止      |

[0869] 此外, 用于分析的还有Agilent 6330系列LC/MS/MS光谱仪, 配备有G1312A二元注射泵, G1367A自动采样器和G1314C UV检测器; LC/MS/MS光谱仪采用ESI放射源。使用标准液对每一个分析物进行合适的阳离子模型处理和MRM转换进行最佳的分析。在分析期间使用Capcell MP-C18柱, 规格为: 100×4.6mm I.D., 5μM (Phenomenex, Torrance, California, USA)。流动相是5mM醋酸铵, 0.1%甲醇水溶液(A): 5mM醋酸铵, 0.1%甲醇乙腈溶液(B) (70/30, v/v); 流速为0.6mL/min; 柱温保持在室温; 注入20μL样品。

[0870] 实施例A本发明化合物在人和小鼠肝微粒体中的稳定性

[0871] 可通过以下两种方法, 检测本发明化合物在人和小鼠肝微粒体中的稳定性:

[0872] 方法1:

[0873] 将人或小鼠肝微粒体置于聚丙烯试管中进行双复孔孵育。典型的孵育混合液包括人或小鼠肝微粒体(0.5mg蛋白质/mL), 目标化合物(5μM)和总体积为200μL的NADPH(1.0mM)磷酸钾缓冲液(PBS, 100mM, pH值为7.4), 将化合物溶解在DMSO中, 并使用PBS将其稀释, 使其最终的DMSO溶液的浓度为0.05%。并在37°C下与空气相通的水浴中进行孵育, 预孵育3分钟后向混合液中加入蛋白并开始反应。在不同的时间点(0, 5, 10, 15, 30和60min), 加入同体积冰冷乙腈终止反应。样品于-80°C下保存直到进行LC/MS/MS分析。

[0874] 每一个目标化合物的线性浓度范围都经过测定, 然后, 通过LC/MS/MS的方法来测定目标化合物在人或小鼠肝微粒体孵育混合物中的浓度。

[0875] 使用变性的微粒体作为阴性对照, 以右美沙芬(70μM)作为阳性对照, 进行平行孵育试验。阴性对照, 在37°C下孵育, 反应在不同的时间点(0, 15和60分钟)终止; 阳性对照, 在37°C下孵育, 反应在不同的时间点(0, 5, 10, 15, 30和60分钟)终止。每一种测定方法中都采用阳性和阴性对照样品, 以保证微粒体孵育体系的完整性。

[0876] 方法2:

[0877] 此外, 本发明所述化合物在人或小鼠肝微粒体中的稳定性数据也可由以下试验得到:

[0878] 将人或小鼠肝微粒体置于聚丙烯试管中双复孔孵育。典型的孵育混合物包括人或小鼠肝微粒体(最终浓度: 0.5mg蛋白/mL), 目标化合物(最终浓度: 1.5μM)和总体积为30μL的K-缓冲溶液(含1.0mM EDTA, 100mM, pH 7.4)。将化合物溶解在DMSO中, 并用K-缓冲溶液稀

释,使DMSO的最终浓度为0.2%。预孵育10分钟后,加入15 $\mu$ L NADPH(最终浓度:2mM)进行酶促反应,整个试验在37 $^{\circ}$ C的孵育管中进行。在不同的时间点(0,15,30和60分钟),加入135 $\mu$ L 乙腈(含IS)终止反应。以4,000rpm离心10分钟,除去蛋白,收集上清液,用LC-MS/MS分析。

[0879] 在上述试验中,酮色林(1 $\mu$ M)被选作阳性对照,在37 $^{\circ}$ C下孵育,反应在不同的时间点(0,15,30和60分钟)终止。每一种测定方法中都包括阳性对照样品,以保证微粒体孵育体系的完整性。

#### [0880] 数据分析

[0881] 对于每一个反应,将化合物在人或小鼠肝微粒体孵育中的浓度(以百分比表示)按相对零时间点的百分比作图,以此来推断体内肝固有清除率 $CL_{int}$ (ref.:Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, Sugiyama Y. Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans. Drug Metabolism and Disposition 2001,29:1316-1324.)。结果参见表1。

[0882] 表1本发明实施例提供的化合物在人和小鼠肝微粒体中稳定性的实验结果

[0883]

| 实施例编号 | 种属 | T <sub>1/2</sub><br>(min) | Cl <sub>Hep</sub><br>(mL/min/kg) | Cl <sub>in vivo</sub><br>(mL/min/kg) | ER    |
|-------|----|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------|
| 1     | 人  | 649.0                     | 2.7                              | 2.4                                  | 0.11  |
|       | 小鼠 | 568.9                     | 9.6                              | 8.7                                  | 0.10  |
| 2     | 人  | >3000                     | <0.58                            | <0.56                                | <0.03 |
|       | 小鼠 | 130.5                     | 41.8                             | 28.6                                 | 0.32  |
| 3     | 人  | 235.2                     | 7.4                              | 5.4                                  | 0.26  |
|       | 小鼠 | 82.7                      | 66.0                             | 38.1                                 | 0.42  |
| 4     | 人  | 883.9                     | 2.0                              | 1.8                                  | 0.09  |
|       | 小鼠 | 232.2                     | 10.7                             | 9.0                                  | 0.16  |
| 5     | 人  | 442.3                     | 3.9                              | 3.3                                  | 0.16  |
|       | 小鼠 | 106.2                     | 51.4                             | 32.7                                 | 0.36  |
| 7     | 人  | 660.1                     | 2.6                              | 2.3                                  | 0.11  |
|       | 小鼠 | 181.3                     | 30.1                             | 22.6                                 | 0.25  |
| 8     | 人  | 435.8                     | 4.0                              | 3.3                                  | 0.16  |
|       | 小鼠 | 138.0                     | 39.6                             | 27.5                                 | 0.31  |
| 9     | 人  | >3000                     | <0.58                            | <0.56                                | <0.03 |
|       | 小鼠 | 223.4                     | 24.4                             | 19.2                                 | 0.21  |
| 10    | 人  | 147.1                     | 11.8                             | 7.5                                  | 0.36  |
|       | 小鼠 | 57.6                      | 43.0                             | 24.2                                 | 0.44  |
| 11    | 人  | >3000                     | <0.58                            | <0.56                                | <0.03 |
|       | 小鼠 | 82.8                      | 66.0                             | 38.1                                 | 0.42  |
| 12    | 人  | 705.8                     | 2.5                              | 2.2                                  | 0.10  |
|       | 小鼠 | 128.8                     | 42.4                             | 28.8                                 | 0.32  |
| 13    | 人  | 236.3                     | 7.3                              | 5.4                                  | 0.26  |
|       | 小鼠 | 47.9                      | 114.1                            | 50.3                                 | 0.56  |

|      |    |       |       |       |       |
|------|----|-------|-------|-------|-------|
| 15   | 人  | 178.2 | 9.7   | 6.6   | 0.32  |
|      | 小鼠 | 20.7  | 263.8 | 67.1  | 0.75  |
| 18-1 | 人  | 344.6 | 5.0   | 4.0   | 0.20  |
|      | 小鼠 | 146.8 | 37.2  | 26.3  | 0.29  |
| 18-2 | 人  | 229.6 | 7.5   | 5.5   | 0.27  |
|      | 小鼠 | 522.6 | 10.4  | 9.4   | 0.10  |
| 19   | 人  | 182.4 | 9.5   | 6.5   | 0.31  |
|      | 小鼠 | 310.9 | 17.6  | 14.7  | 0.16  |
| 20   | 人  | >3000 | <0.58 | <0.56 | <0.03 |
|      | 小鼠 | 279.4 | 19.5  | 16.1  | 0.18  |
| 21   | 人  | 112.8 | 15.4  | 8.8   | 0.43  |
|      | 小鼠 | 24.4  | 224.0 | 64.2  | 0.71  |
| 23   | 人  | 227.6 | 7.6   | 5.6   | 0.27  |
|      | 小鼠 | 150.2 | 16.5  | 12.7  | 0.23  |
| 24-1 | 人  | 162.6 | 10.7  | 7.0   | 0.34  |
|      | 小鼠 | 329.7 | 16.6  | 14.0  | 0.16  |
| 24-2 | 人  | 365.2 | 4.7   | 3.9   | 0.19  |
|      | 小鼠 | 118.4 | 46.1  | 30.5  | 0.34  |
| 25   | 人  | 1640  | 1.1   | 1.0   | 0.05  |
|      | 小鼠 | 235.7 | 23.2  | 18.4  | 0.20  |
| 27   | 人  | 131.9 | 13.1  | 8.0   | 0.39  |
|      | 小鼠 | 51.0  | 107.1 | 48.9  | 0.54  |
| 28   | 人  | 260.3 | 6.7   | 5.0   | 0.24  |
|      | 小鼠 | 147.3 | 37.1  | 26.3  | 0.29  |
| 29   | 人  | 178.9 | 9.7   | 6.6   | 0.32  |
|      | 小鼠 | 173.7 | 31.7  | 23.3  | 0.26  |
| 30   | 人  | 197.1 | 8.8   | 6.2   | 0.30  |
|      | 小鼠 | 171.9 | 31.8  | 23.5  | 0.26  |
| 31   | 人  | 151.3 | 11.5  | 7.4   | 0.36  |
|      | 小鼠 | 153.2 | 35.6  | 25.5  | 0.28  |
| 32   | 人  | 237.3 | 7.3   | 5.4   | 0.26  |
|      | 小鼠 | 731.6 | 7.5   | 6.9   | 0.08  |

[0885] 由表1可知,本发明化合物在人和小鼠肝微粒中具有较好的稳定性。

[0886] 实施例B小鼠、大鼠、犬和猴子在静脉注射和口服定量本发明化合物后的药代动力学评价

[0887] 本发明对本发明化合物在小鼠、大鼠、犬或猴子体内的药代动力学研究进行了评估。本发明化合物以水溶液或2% HPMC+1%吐温-80的水溶液,5% DMSO+5%的盐水溶液,4% MC或胶囊形式进行给药。对于静脉注射给药,动物给予约0.5、0.6、1或2mg/kg的剂量。

对于口服剂量 (p.o.), 大鼠和小鼠是5或10mg/kg, 犬和猴子是10mg/kg。在时间点为0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12和24小时取血 (0.3mL), 并在3,000或4,000rpm下离心10分钟。收集血浆溶液, 并于-20°C或-70°C下保存直到进行上述的LC/MS/MS分析。结果显示, 将本发明提供的化合物静脉注射给药或口服给药时, 本发明所述化合物表现出很好的药代动力学性质, 包括较好的吸收和好的口服生物利用度。

[0888] 表2本发明实施例提供的化合物在小鼠体内的药代特征的实验结果



| 实施例号   | 给药方式和剂量     | T <sub>1/2</sub> (h) | C <sub>max</sub> (ng/ml) | AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml) | F (%) |
|--------|-------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------|
| 14     | iv(2 mg/kg) | 0.9                  | 2040                     | 1320                          | -     |
|        | po(5 mg/kg) | 1.1                  | 1160                     | 1790                          | 54.7  |
| 16     | iv(2 mg/kg) | 1.2                  | 1270                     | 950                           | -     |
|        | po(5 mg/kg) | 1.6                  | 1520                     | 1860                          | 80.5  |
| 22     | iv(2 mg/kg) | 1.4                  | 1090                     | 712                           | -     |
|        | po(5 mg/kg) | 1.3                  | 887                      | 1250                          | 70    |
| 25     | iv(2 mg/kg) | 2.9                  | 1490                     | 4150                          | -     |
|        | po(5 mg/kg) | 2.7                  | 2850                     | 12500                         | 120   |
| 26     | iv(2 mg/kg) | 0.98                 | 2290                     | 1300                          | -     |
|        | po(5 mg/kg) | 1.2                  | 1580                     | 1540                          | 47.7  |
| 27     | iv(2 mg/kg) | 1.0                  | 2200                     | 1100                          | -     |
|        | po(5 mg/kg) | 1.6                  | 1560                     | 1460                          | 54.4  |
| 28     | iv(2 mg/kg) | 1.8                  | 1190                     | 928                           | -     |
|        | po(5 mg/kg) | 3.4                  | 939                      | 1870                          | 83.4  |
| 29     | iv(2 mg/kg) | 1.5                  | 996                      | 881                           | -     |
|        | po(5 mg/kg) | 2.4                  | 1460                     | 2630                          | 127   |
| 30     | iv(2 mg/kg) | 1.4                  | 1160                     | 1100                          | -     |
|        | po(5 mg/kg) | 5.9                  | 1450                     | 2360                          | 81.3  |
| 31     | iv(2 mg/kg) | 1.4                  | 1370                     | 1110                          | -     |
|        | po(5 mg/kg) | 1.7                  | 1760                     | 2030                          | 75.2  |
| 32     | iv(2 mg/kg) | 1.2                  | 1210                     | 1050                          | -     |
| [0889] | po(5 mg/kg) | 1.7                  | 1030                     | 1910                          | 76    |

[0891] 结论:将本发明提供的化合物静脉注射给药或口服给药时,本发明所述化合物表

现出很好的药代动力学性质,包括较好的吸收 ( $AUC_{last}$ ) 和好的口服生物利用度 (F)。

[0892] 实施例C JAK2/TYK2细胞水平活性测试

[0893] TYK2属于JAK家族,可接受配体作用于偶联受体的信号调控下游信号转录激活蛋白 (STAT) 磷酸化。STAT磷酸化可调控下游相关基因表达,导致细胞增殖、分化等生理功能改变。IL-12通过JAK2/TYK2介导NK92细胞表达IFN  $\gamma$ 。

[0894] 因此,通过抑制TYK2活性,可抑制该级联通路导致IFN  $\gamma$  表达下降。而IL-2通过受体偶联的JAK1/3可诱导NK92增殖并产生IFN  $\gamma$ ,故需排除IL-2影响。本实验通过检测各个化合物浓度下IFN  $\gamma$  表达情况,评价化合物对JAK2/TYK2的活性。

[0895] 试验化合物用DMSO溶解,配制成20mM母液,-20℃保存备用。母液用DMSO稀释10倍成2mM溶液后用培养基稀释成初始浓度105nM,再用含5% DMSO的培养基按3倍稀释,得到配制浓度梯度为 $10^5$ nM、33333.3nM、11111.1nM、3703.70nM、1234.57nM、411.523nM、137.174nM、45.7247nM、15.2416nM;加入上述浓度药物10 $\mu$ l到96孔板中,得到终浓度为 $10^4$ nM、3333.3nM、1111.1nM、370.4nM、123.5nM、41.1nM、13.7nM、4.6nM、1.52nM;

[0896] 复苏及培养NK92细胞,实验前16小时,换液为不含白介素的培养基。离心加入IL-12的培养基重悬细胞,按照密度为20,000个/孔在96孔板铺板95微升,加入10 $\mu$ l上述逐渐稀释液孵育24h,离心取上清,纯水稀释3倍,elisa检测上清IFN  $\gamma$  浓度,计算 $IC_{50}$ 值。结果参见表2。

[0897] 表2本发明实施例提供的化合物对JAK2/TYK2细胞水平活性实验结果

| 实施例<br>编号 | (JAK2/TYK2)<br>$IC_{50}$ (nM) | 实施例<br>编号 | (JAK2/TYK2)<br>$IC_{50}$ (nM) |
|-----------|-------------------------------|-----------|-------------------------------|
| 1         | 35.64                         | 17        | 12.52                         |
| 2         | 5.31                          | 18-1      | 6.43                          |
| 3         | 5.56                          | 18-2      | 15.46                         |
| 4         | 42.42                         | 21        | 6.902                         |
| 5         | 10.63                         | 22        | 2.811                         |
| 6         | 1.667                         | 23        | 19.29                         |
| 7         | 14.8                          | 24-1      | 14.03                         |
| 10        | 3.09                          | 24-2      | 9.70                          |
| 13        | 10.37                         | 25        | 7.577                         |
| 14        | 2.09                          | 26        | 3.251                         |
| 15        | 2.59                          | 33        | 1.29                          |
| 16        | 9.63                          |           |                               |

[0899] 由实验结果可知,本发明所述化合物在JAK2/TYK2细胞水平有较好的抑制活性。

[0900] 最后,需要注意的是,还有其他方式用来实施本发明。相应地,本发明的实施例是将作为例证进行说明,但并不限于本发明所描述的内容。可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。还可能是在本发明范围内所作的修改或在权利要求中所添加的等同内容。本发明所引用的所有出版物或专利都将作为本发明的参考文献。