

JAK 抑制剂化合物及其用途

5

技术领域

本发明提供了一类具有药学活性的新颖化合物，所述化合物可用于抑制 Janus 激酶（JAK）。本发明还涉及包含所述化合物的组合物，以及所述化合物和所述组合物在制备用于治疗 and/或预防与 JAK 相关的疾病或病症的药物中的用途。

10

背景技术

蛋白质激酶是催化蛋白质中特定残基磷酸化的酶家族，并广义地分类为酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶。由于突变、过度表达或不适当调节、调节异常或失调，以及生长因子或细胞因子的过度产生或产生不足所导致的不适当的激酶活性涉及许多疾病，其包括但不限于癌症、心血管疾病、变态反应、哮喘和其它呼吸疾病、自身免疫病、炎症疾病、骨病、代谢紊乱及神经病症和神经变性病症（例如阿尔茨海默病）。不适当的激酶活性触发多种生物细胞反应，所述生物细胞反应与涉及上述和相关疾病的细胞生长、细胞分化、细胞功能、存活、凋亡和细胞运动性有关。因此，蛋白质激酶已成为一类重要的作为治疗性介入的靶点的酶。特别地，细胞蛋白质酪氨酸激酶的 JAK 家族在细胞因子信号转导中扮演重要的角色（Kisseleva 等人, Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka 等人, Genome Biology 2004, 5, 253）。

从 20 世纪 90 年代初首个 JAK 被发现以来，JAK 抑制剂的开发走过了近 30 年的历程。JAK 是一类胞内非受体酪氨酸激酶家族，其通过与信号转导子和转录激活子（signal transducer and activator of transcription ; STAT）之间的相互作用在细胞因子受体信号通路中发挥着重要作用。JAK/STAT 信号通路参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。与其它信号通路相比，这条信号通路的传递过程相对简单，它主要由三个成分组成，即酪氨酸激酶相关受体（tyrosine kinase associated

receptor)、酪氨酸激酶 JAK 和信号转导子和转录激活子 STAT。

许多细胞因子和生长因子通过 JAK-STAT 信号通路来传导信号，这包括白介素类（如 IL-2~7，IL-9，IL-10，IL-15，IL-21 等）、GM-CSF（粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子）、GH（生长激素）、EGF（表皮生长因子）、PRL（催乳素）、EPO（促红细胞生成素）、TPO（促血小板生成素）、PDGF（血小板衍生因子）以及干扰素类（包括 IFN- α ，IFN- β ，IFN- γ 等）等等。这些细胞因子和生长因子在细胞膜上有相应的受体。这些受体的共同特点是受体本身不具有激酶活性，但胞内段具有酪氨酸激酶 JAK 的结合位点。受体与配体结合后，通过与之相结合的 JAK 的活化，来磷酸化各种靶蛋白的酪氨酸残基以实现信号从胞外到胞内的转递。

JAK 是转导细胞因子信号从膜受体到 STAT 转录因子的细胞质酪氨酸激酶。如上所述，JAK 是英文 Janus kinase 的缩写，Janus 在罗马神话中是掌管开始和终结的两面神。之所以称为两面神激酶，是因为 JAK 既能磷酸化与其相结合的细胞因子受体，又能磷酸化多个含特定 SH2 结构域的信号分子。JAK 蛋白家族共包括 4 个成员：JAK1、JAK2、JAK3 以及 TYK2，它们在结构上有 7 个 JAK 同源结构域（JAK homology domain，JH），其中 JH1 结构域为激酶区，功能是编码激酶蛋白；JH2 结构域是“假”激酶区，对 JH1 的活性起调节作用；JH3-JH7 组成一个四合一结构域，调节 JAK 与受体的结合。

STAT 是一类能与靶基因调控区 DNA 结合的胞质蛋白，是 JAK 的下游底物。目前已发现 STAT 家族的 7 个成员，即 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 及 STAT6。STAT 蛋白在结构上可分为以下几个功能区段：N-端保守序列、DNA 结合区、SH3 结构域、SH2 结构域及 C-端的转录激活区。其中，序列上最保守和功能上最重要的区段是 SH2 结构域，它具有与酪氨酸激酶 Src 的 SH2 结构域完全相同的核心序列“GTFLRRFSS”。

JAK-STAT 信号通路功能广泛，参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程，目前与疾病及药物创新相关的研究大都集中于炎症性疾病及肿瘤性疾病。其中，炎症性疾病主要包括类风湿性关

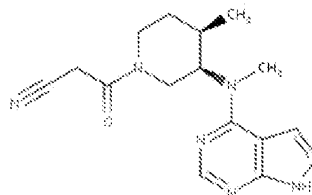
节炎、犬皮炎、银屑病、溃疡性结肠炎及克罗恩病；而肿瘤性疾病则主要涉及骨髓纤维化、真性红细胞增多症及原发性血小板增多症。另外，JAK分子自身的突变也会导致急性骨髓细胞性白血病（AML）、急性淋巴细胞性白血病（ALL）、乳腺导管癌及非小细胞肺癌（NSCLC）、真性红细胞增多症（PV）、特发性血小板增多症（ET）、特发性骨髓纤维化（IMF）、慢性粒细胞白血病（CML）等。

JAK 是一类非常重要的药物靶点，针对这一靶点而研发的 JAK 抑制剂主要用于筛选血液系统疾病、肿瘤、类风湿性关节炎及银屑病等治疗药物。JAK-1、JAK-2 和 TYK-2 在人体各组织细胞中均有表达，JAK-3 主要表达于各造血组织细胞中，主要存在于骨髓细胞、胸腺细胞、NK 细胞及活化的 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞中。研究表明：JAK2 抑制剂适用于骨髓增殖性疾病（Santos 等人, Blood, 2010, 115:1131 ; Barosi G. 和 Rosti V., Curr. Opin. Hematol., 2009, 16:129; Atallah E. 和 Versotvsek S., 2009 Exp. Rev. Anticancer Ther.9:663），JAK3 的抑制剂适用作免疫抑制剂（例如美国专利 6,313,129; Borie 等人, Curr. Opin. Investigational Drugs, 2003, 4:1297）。

目前，获得 FDA、EMA 批准的 JAK 抑制剂有 Tofacitinib（托法替尼）、Ruxolitinib（鲁索利替尼）、Oclacitinib（奥拉替尼）等。处于临床中后期的 JAK 抑制剂有例如 Filgotinib、Peficitinib 等。

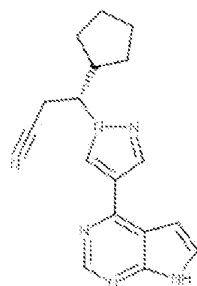
托法替尼，JAK3 抑制剂，由辉瑞公司研发，于 2012 年 11 月获 FDA 批准上市，用于治疗成人患者的对甲氨蝶呤应答不充分或不耐受的中度至重度类风湿性关节炎。系首个获批用于 RA 治疗的口服 JAK 抑制剂。之后于 2013 年 3 月获得日本 PMDA 批准上市，商品名为 Xeljanz。2017 年 3 月 16 日，辉瑞中国宣布，CFDA 已正式批准辉瑞公司的口服 JAK 抑制剂的上市申请。据悉，该药物被批准用于对甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度类风湿关节炎成年患者的治疗。目前，托法替尼用于银屑病、溃疡性结肠炎、青少年特发性关节炎等适应症已接近获批；治疗克罗恩病、斑秃等适应症的临床试验也已经进入临床中后期。托法替尼的主要副作用有严重感染率和低密度脂蛋白水平提高，最常见的不良反应为上呼吸道感染、头痛、腹泻、鼻充血、咽喉痛和鼻咽炎。此外，有临床研究报告，托

法替尼可引起贫血和中性粒细胞减少症等副作用。



托法替尼 (Tofacitinib)

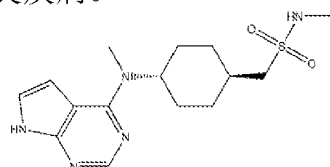
鲁索利替尼，JAK1 及 JAK2 的抑制剂，由 Incyte 和诺华联合开发，于 2011 年 11 月获得美国 FDA 批准上市，其也是第一个获准的专门治疗骨髓纤维化的药物。2012 年 8 月获得 EMA 批准，2014 年 7 月获得日本 PMDA 批准上市。该药由 Incyte 在美国销售，商品名为 Jakafi；由诺华在欧洲和日本销售，商品名为 Jakavi。鲁索利替尼正开展多项处于临床中后期的试验，适应症囊括多种癌症、GVHD（排异反应）、斑秃、过敏性皮炎、类风湿性关节炎、白癜风、银屑病等。鲁索利替尼的最常见血液学不良反应（发生率 > 20%）是血小板计数减低和贫血。最常见非血液学不良反应（发生率 >10%）是瘀斑、眩晕和头痛。



鲁索利替尼 (Ruxolitinib)

奥拉替尼，于 2013 年获得美国 FDA 批准，用于控制犬类过敏性皮炎引起的瘙痒及特应性皮炎。奥拉替尼是一种新型的 JAK 以及 JAK1 依赖性细胞因子抑制剂。奥拉替尼不仅是非常有效的 JAK1 抑制剂，而且还抑制 JAK1 依赖性细胞因子在一些抗过敏、炎症及瘙痒反应中的功能。它不参与激活 JAK1 的细胞因子影响甚微。通过口服途径，每天处理以 0.4-0.6 mg/kg 的奥拉替尼两次，对于治疗由于变应性皮炎带来的瘙痒是安全有效

的。在治疗期间，施以奥拉替尼可在 24 小时内缓解发痒，在实验中，超过 70% 的实验动物（狗）在第 7 天时减轻了大于 50% 的瘙痒反应。然而，奥拉替尼尚不能用于治疗人类疾病。

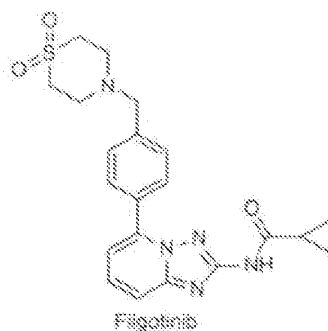


奥拉替尼 (Oclacitinib)

5

Filgotinib, JAK1 抑制剂，已于 2018 年 9 月完成三期临床试验，用于治疗风湿性关节炎。同时，Filgotinib 用于治疗溃疡性结肠炎和克罗恩病的研究目前正处于临床二/三期试验中。Filgotinib 是一种选择性 JAK1 抑制剂，其对 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 的 IC₅₀ 分别为 10 nM、28 nM、810 nM 和 116 nM。

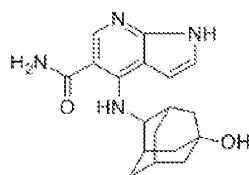
10



Filgotinib

Peficitinib, JAK1 及 JAK3 抑制剂，由安斯泰来公司研发，目前处于三期临床用于治疗风湿性关节炎。用于治疗银屑病的临床二期研究目前已经完成。Peficitinib 是一种新型口服的 JAK 抑制剂，Peficitinib 抑制 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 酶活性，IC₅₀ 分别为 3.9 nM、5.0 nM、0.71 nM 和 4.8 nM。

15



Peficitinib

虽然目前已有一些 JAK 抑制剂获批准上市，并且还有大量 JAK 抑制剂处于临床研究阶段，但这些 JAK 抑制剂在疗效或安全性方面并不尽如人意。

20

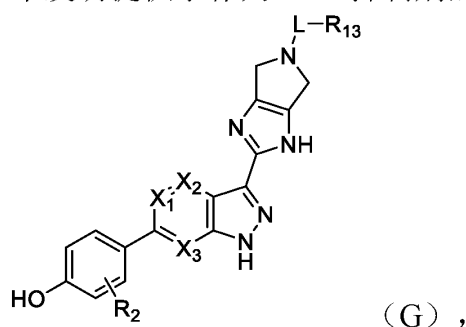
因此，始终存在对疗效更好和/或副作用更少的 JAK 抑制剂的需求。

发明内容

本发明的一个目的是提供一类替代现有 JAK 抑制剂的新型 JAK 抑制剂，从而为 JAK 相关疾病的治疗提供更多的选择。

本发明的进一步目的是提供一类比现有 JAK 抑制剂功效更好和/或安全性更佳的新型 JAK 抑制剂。

在第一个方面，本发明提供了作为 JAK 抑制剂的式 (G) 的化合物：



- 或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中：
- L 为 C=O、O=S=O、CH₂ 或连接键；且
- X₁ 为 N 或 CR₁₄；且
- X₂ 为 N 或 CR₁₅；且
- X₃ 为 N 或 CR₁₆；且
- R₁₄、R₁₅、R₁₆ 各自独立地选自 H、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 -S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₄ 羟烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-N(C₁₋₄ 烷基)(C(=O)C₁₋₄ 烷基)、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取

代基取代；且

- R_{13} 为 H、 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-SR_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、 C_{5-11} 双环烷基、5-11 元双环杂烷基，且 R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代；其中 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、 C_{5-11} 双环烷基、5-11 元双环杂烷基，且任选地被一个或多个各自独立选自以下群组的取代基所取代：
- $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、 $-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$ 、 $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-OR_{12}$ 、 $-OC(=O)R_{12}$ 、 $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$ 、 $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-SR_{12}$ 及 $-OR_{12}$ ，其中所述 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、以及 7-11 元双环杂芳基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$ 、 $-C(=O)-OR_{12}$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R_{12}$ 、 $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$ 、 $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-SR_{12}$ 及 $-OR_{12}$ ；或者 R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 3-14 元环；且
- R_2 的个数为 0、1、2、3 或 4 个，并且 R_2 选自 H、卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、 $-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$ 、 $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-OR_{12}$ 、 $-OC(=O)R_{12}$ 、 $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$ 、 $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-SR_{12}$ 及 $-OR_{12}$ ，其中所述 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7}

- 环烷基、4-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、以及 7-11 元双环杂芳基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、
- 5 -C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；且
- R₁ 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、C₅₋₁₁
- 10 双环烷基、5-11 元双环杂烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 -S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₃ 取代，并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、
- 15 C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₄ 取代；且
- R₃、R₄ 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、-
- 20 N(R₅)(R₆)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-CON(R₇)(R₈)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、以及 7-11 元双环杂芳基各自任选地被 1、2、3 或 4 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、
- 25 -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；且
- R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 各自独立地是 H 或选自以下群组：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、4-14 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元

杂芳基、(C₃₋₇环烷基)-C₁₋₄烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基-、(C₆₋₁₀芳基)-C₁₋₄烷基-以及(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基-，其中该群组内的各个选项任选地被1、2、3或4个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、氧代、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄羟烷基、-S-C₁₋₄烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基以及C₁₋₄卤代烷氧基。

在本发明的一些优选实施方式中，提供了上述式(G)的化合物的同位素标记化合物。在本发明的一些更优选的实施方式中，提供了式(G)的化合物的同位素标记化合物，其中所有H各自独立地任选地被D取代。

在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₁为N。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₂为N。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₃为N。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₁为CR₁₄、X₂为N或CR₁₅、X₃为CR₁₆。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₁为CR₁₄、X₂为CR₁₅、X₃为CR₁₆。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₁为CR₁₄、X₂为CR₁₅、X₃为CR₁₆，且R₁₄、R₁₅、R₁₆各自独立地选自H、-OH、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₁为CR₁₄、X₂为N、X₃为CR₁₆，且R₁₄、R₁₆各自独立地选自H、-OH、-CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₁、X₂、X₃是相同的。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₁、X₂、X₃均为CH。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₁、X₂、X₃均为N。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₁为C(CH₃)，X₂、X₃均为CH。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₂为C(CH₃)，X₁、X₃均为CH。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₃为C(CH₃)，X₁、X₂均为CH。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，X₁为N，X₂、X₃均为CH。在本发明的一些优选实施方式中，

在式 (G) 中, X_2 为 N, X_1 、 X_3 均为 CH。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, X_3 为 N, X_1 、 X_2 均为 CH。

在本发明的一些更优选的实施方式中, 提供了式 (G) 的化合物的同位素标记化合物, 其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代, 并且 X_1 、 X_2 、 X_3 是相同的。在本发明的一些更优选的实施方式中, 提供了式 (G) 的化合物的同位素标记化合物, 其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代, 并且 X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CH。在本发明的一些更优选的实施方式中, 提供了式 (G) 的化合物的同位素标记化合物, 其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代, 并且 X_1 、 X_2 、 X_3 均为 N。在本发明的一些更优选的实施方式中, 提供了式 (G) 的化合物的同位素标记化合物, 其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代, 并且 X_1 为 $C(CH_3)$, X_2 、 X_3 均为 CH。在本发明的一些更优选的实施方式中, 提供了式 (G) 的化合物的同位素标记化合物, 其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代, 并且 X_2 为 $C(CH_3)$, X_1 、 X_3 均为 CH。在本发明的一些更优选的实施方式中, 提供了式 (G) 的化合物的同位素标记化合物, 其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代, 并且 X_3 为 $C(CH_3)$, X_1 、 X_2 均为 CH。在本发明的一些更优选的实施方式中, 提供了式 (G) 的化合物的同位素标记化合物, 其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代, 并且 X_1 为 N, X_2 、 X_3 均为 CH。在本发明的一些更优选的实施方式中, 提供了式 (G) 的化合物的同位素标记化合物, 其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代, 并且 X_2 为 N, X_1 、 X_3 均为 CH。在本发明的一些更优选的实施方式中, 提供了式 (G) 的化合物的同位素标记化合物, 其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代, 并且 X_3 为 N, X_1 、 X_2 均为 CH。

在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, L 为 $C=O$ 、 $O=S=O$ 或 CH_2 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, L 为 $C=O$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, L 为 $O=S=O$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, L 为 CH_2 。在本发明的另一些实施方式中, 在式 (G) 中, L 为连接键。

在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CH, L 为 $C=O$ 。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CH，L 为 O=S=O。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CH，L 为 CH_2 。

5 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CH，L 为连接键。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 N，L 为 C=O。

10 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 N，L 为 O=S=O。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 N，L 为 CH_2 。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 N，L 为连接键。

15 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CR_{14} ，其中 R_{14} 选自 -OH、-CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基，L 为 C=O。

20 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CR_{14} ，其中 R_{14} 选自 -OH、-CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基，L 为 O=S=O。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CR_{14} ，其中 R_{14} 选自 -OH、-CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基，L 为 CH_2 。

25 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CR_{14} ，其中 R_{14} 选自 -OH、-CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基，L 为连接键。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 为 $C(CH_3)$ ， X_2 、 X_3 均为 CH，L 为 C=O。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 为 $C(CH_3)$ ， X_2 、 X_3 均为 CH ， L 为 $O=S=O$ 。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 为 $C(CH_3)$ ， X_2 、 X_3 均为 CH ， L 为 CH_2 。

5 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 为 $C(CH_3)$ ， X_2 、 X_3 均为 CH ， L 为连接键。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_2 为 $C(CH_3)$ ， X_1 、 X_3 均为 CH ， L 为 $C=O$ 。

10 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_2 为 $C(CH_3)$ ， X_1 、 X_3 均为 CH ， L 为 $O=S=O$ 。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_2 为 $C(CH_3)$ ， X_1 、 X_3 均为 CH ， L 为 CH_2 。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_2 为 $C(CH_3)$ ， X_1 、 X_3 均为 CH ， L 为连接键。

15 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_3 为 $C(CH_3)$ ， X_1 、 X_2 均为 CH ， L 为 $C=O$ 。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_3 为 $C(CH_3)$ ， X_1 、 X_2 均为 CH ， L 为 $O=S=O$ 。

20 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_3 为 $C(CH_3)$ ， X_1 、 X_2 均为 CH ， L 为 CH_2 。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_3 为 $C(CH_3)$ ， X_1 、 X_2 均为 CH ， L 为连接键。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 为 N ， X_2 、 X_3 均为 CH ， L 为 $C=O$ 。

25 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 为 N ， X_2 、 X_3 均为 CH ， L 为 $O=S=O$ 。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 为 N ， X_2 、 X_3 均为 CH ， L 为 CH_2 。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_1 为 N， X_2 、 X_3 均为 CH，L 为连接键。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_2 为 N， X_1 、 X_3 均为 CH，L 为 C=O。

5 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_2 为 N， X_1 、 X_3 均为 CH，L 为 O=S=O。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_2 为 N， X_1 、 X_3 均为 CH，L 为 CH_2 。

10 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_2 为 N， X_1 、 X_3 均为 CH，L 为连接键。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_3 为 N， X_1 、 X_2 均为 CH，L 为 C=O。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_3 为 N， X_1 、 X_2 均为 CH，L 为 O=S=O。

15 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_3 为 N， X_1 、 X_2 均为 CH，L 为 CH_2 。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中， X_3 为 N， X_1 、 X_2 均为 CH，L 为连接键。

20 在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G) 中， R_{13} 为 H、-N(R_{17})(R_{18})、 C_{1-6} 烷氧基、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、 C_{5-11} 双环烷基、5-11 元双环杂烷基，且 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基，且任选地被一个或多个
25 -OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅ 取代（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G) 中， R_{13} 为 H、-N(R_{17})(R_{18})、 C_{1-6} 烷氧基、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基，且 R_{17} 、 R_{18}

如上文所限定（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为 H、 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基，且 R_{17} 、 R_{18} 如上文所限定（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基，且 R_{17} 、 R_{18} 如上文所限定（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_1 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或者 C_{1-4} 烷基，且 R_{17} 、 R_{18} 如上文所限定（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_1 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为 $-N(H)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(H)(3-6$ 元环烷基)、 $-N(H)(4-6$ 元杂环烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基)(C_{1-3} 烷基)、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元氮杂环烷基或氧杂环烷基、苯基、5-6 元氮杂芳基或者 C_{1-4} 烷基；或者 R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ ，且 R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 4-10 元环（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_1 所取代）。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 $-N(H)(CH_3)$ 、 $-N(H)(CH_2CH_3)$ 、 $-N(H)(CH_2CH_2OH)$ 、 $-N(H)(CH_2CH_2CN)$ 、 $-N(CH_3)(CH_3)$ 、 $-N(H)(\text{环丙基})$ 、 $-N(H)(\text{环丁基})$ 、 $-N(H)(\text{四氢呋喃基})$ 、吡嗪基、哒嗪基、吡咯烷基、吡啶基、哌啶基、苯基、氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基或四氢吡喃基；或者 R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ ，且 R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 7 元环（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_1 所取代）。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为环丙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为环丁基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为环戊基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为环己基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为甲基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式（G）中， R_{13} 为乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式（G）

- 中, R_{13} 为丙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为丁基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为吡嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为吡咯烷基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为吡啶基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为哌啶基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为苯基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为氮杂环丁基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为吗啉基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为哌嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为四氢吡喃基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为甲氧基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为乙氧基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为 $-N(H)(CH_3)$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为 $-N(H)(CH_2CH_3)$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为 $-N(H)(CH_2CH_2OH)$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为 $-N(H)(CH_2CH_2CN)$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为 $-N(CH_3)(CH_3)$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为 $-N(H)(\text{环丙基})$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为 $-N(H)(\text{环丁基})$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为 $-N(H)(\text{四氢呋喃基})$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$, 且 R_{17} 、 R_{18} 以及与他们相连的 N 原子共同形成 7 元环。
- 25 在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基, 且任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 取代。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基, 且任选地被一个或

- 多个-OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，R₁₇、R₁₈各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇杂环烷基，且任选地被一个或多个-OH、-CN取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，R₁₇、R₁₈各自独立地选自H、甲基、乙基、丙基、3元环烷基、4元环烷基、5元环烷基、5元杂环烷基、6元杂环烷基，且任选地被一个或多个-OH、-CN取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，R₁₇、R₁₈以及与它们相连的N原子共同形成4-10元环。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G)中，R₁₇、R₁₈以及与它们相连的N原子共同形成7元环。
- 10 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式(G)中，L为C=O，且R₁₃为-N(R₁₇)(R₁₈)、C₁₋₆烷氧基、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅或-S-C₁₋₄烷基，且R₁₃被0、1、2、3或4个R₁取代；其中R₁₇、R₁₈各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基，且任选地被一个或多个-OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅取代；或者R₁₇、R₁₈以及与它们相连的N原子共同形成3-14元环。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式(G)中，L为C=O，且R₁₃为-N(R₁₇)(R₁₈)、C₁₋₆烷氧基；其中R₁₇、R₁₈各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇杂环烷基，且任选地被一个或多个-OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅取代；或者R₁₇、R₁₈以及与它们相连的N原子共同形成3-10元环。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式(G)中，L为C=O，且R₁₃为甲氧基、乙氧基、丙氧基、-N(H)(CH₃)、-N(H)(CH₂CH₃)、-N(H)(CH₂CH₂OH)、-N(H)(CH₂CH₂CN)、-N(CH₃)(CH₃)、-N(H)(环丙基)、-N(H)(环丁基)、-N(H)(四氢呋喃基)；或者R₁₃为-N(R₁₇)(R₁₈)，且R₁₇、R₁₈以及与它们相连的N原子共同形成7元环。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式(G)中，L为C=O，且R₁₃为甲氧基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式(G)中，L为C=O，且R₁₃为乙氧基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式(G)中，L为C=O，且R₁₃为-N(H)(CH₃)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式(G)中，L为C=O，且R₁₃为-N(H)(CH₂CH₃)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，
- 15
- 20
- 25

在式 (G) 中, L 为 C=O, 且 R₁₃ 为 -N(H)(CH₂CH₂OH)。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, L 为 C=O, 且 R₁₃ 为 -N(H)(CH₂CH₂CN)。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, L 为 C=O, 且 R₁₃ 为 -N(CH₃)(CH₃)。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, L 为 C=O, 且 R₁₃ 为 -N(H)(环丙基)。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, L 为 C=O, 且 R₁₃ 为 -N(H)(环丁基)。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, L 为 C=O, 且 R₁₃ 为 -N(H)(四氢呋喃基)。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, L 为 C=O, 且 R₁₃ 为 -N(R₁₇)(R₁₈), 且 R₁₇、R₁₈ 以及与它们相连的 N 原子共同形成 7 元环。

在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R₂ 的个数为 1、2 或 3 个, 并且 R₂ 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基, 其中所述 -S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代: 卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R₂ 的个数为 1、2 或 3 个, 并且 R₂ 选自卤素、C₁₋₆ 烷基以及 C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基及 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代: 卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R₂ 的个数为 1、2 或 3 个, 并且 R₂ 选自卤素、C₁₋₆ 烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代: 卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R₂ 的个数为 1 个或 2 个, 并且 R₂ 选自卤素、C₁₋₆ 烷基。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R₂ 的个数为 1 或 2 个, 并且 R₂ 选自氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基。在本发明的一些优选实施方式中, 在式

- (G) 中, R_2 的个数为 1 或 2 个, 并且 R_2 选自氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R_2 的个数为 1 或 2 个, 并且 R_2 选自氟、甲基、乙基。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R_2 的个数为 1 或 2 个, 并且 R_2 选自氟、乙基。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R_2 的个数为 1 个, 并且 R_2 选自氟、乙基。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R_2 的个数为 2 个, 并且 R_2 选自氟、乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, 存在 2 个 R_2 , 分别为氟、乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G) 中, 存在 1 个 R_2 , 并且 R_2 为乙基。
- 10 在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代, 且各个 R_1 独立地选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基, 其中所述-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基任
- 15 选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代, 并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代, 且各个 R_1 独立地选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、
- 20 3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基, 其中所述-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代, 并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代, 且各个 R_1 独立地选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、
- 25 3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₈ 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代, 并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (G) 中, R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代, 且各个 R_1 独立地选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、

3-7 元杂环烷基，其中所述 C₁₋₈ 烷基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R₃ 取代，并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R₄ 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G) 中，R₁₃ 被 0 个或 1 个 R₁ 取代，且各个 R₁ 独立地选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R₃ 取代，并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R₄ 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G) 中，R₁₃ 被 0 个或 1 个 R₁ 取代，且各个 R₁ 独立地选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C₁₋₄ 烷基任选地被 1 个或 2 个 R₃ 取代，并且其中所述 C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R₄ 取代。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁₃ 被 0 个或 1 个 R₁ 取代，且各个 R₁ 独立地选自甲基、乙基、羟基、-CN、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、环丙基，其中哌啶基、吗啉基、哌嗪基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C₁₋₃ 烷基取代。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁₃ 被 0 个或 1 个 R₁ 取代，且各个 R₁ 独立地选自甲基、乙基、羟基、-CN、哌啶基、吗啉基、1-甲基哌嗪基、环丙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁ 不存在。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁ 为 1-甲基哌嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁ 为甲基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁ 为乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁ 为哌啶基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁ 为吗啉基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁ 为羟基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁ 为 -CN。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G) 中，R₁ 为环丙基。

在以上各种优选实施方式中分别提到的各个取代基的优选选项可以相互组合，其各种组合形式都在本发明的范围内。在本发明的最优选的实施方式中，式 (G) 的化合物是本文实施例 1 至实施例 58 所示的各个具体化合物。即，式 (G) 的化合物选自

- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮;
- 5 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮;
- 10 (2-(6-(2-乙基-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮;
- 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;
- 15 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(吡嗪-2-基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;
- 4-(3-(5-(环丙基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;
- 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮;
- 20 4-(3-(5-(环丁基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;
- 环丁基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮;
- 25 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(3-羟基环丁基)甲酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-4-基)甲酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-

- (1H,4H,6H)-基)(哒嗪-3-基)甲酮;
- (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;
- 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(4-羟基环己基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;
- 5 4-(3-(5-(环丙磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;
- 4-(3-(5-(环丁基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;
- 10 4-(3-(5-(环戊基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;
- 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;
- 4-(3-(5-(环戊烷基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;
- 15 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;
- 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮;
- 20 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)丙-1-酮;
- 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-2-甲基丙-1-酮;
- 2-环丙基-1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮;
- 25 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-3-甲基丁-1-酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;

氮杂环丁烷-1-基((2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(哌啶-1-基)甲酮;

5 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(吗啉代)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

10 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮;

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;

15 (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;

20 (R)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮;

25 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-乙基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-羟基乙基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺;

1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)氮杂环丁烷-3-腈;

5 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-3-腈;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺;

10 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸甲酯;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸乙酯;

(S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

15 3-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)-3-氧丙腈;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

20 N-(2-氰基乙基)-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

N-环丙基-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

N-环丁基-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

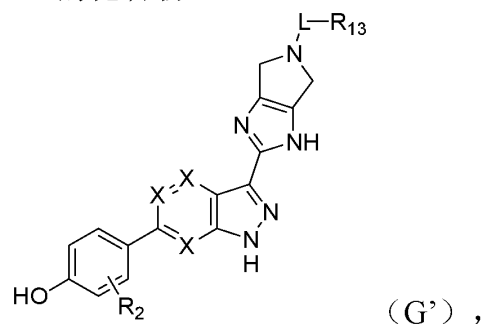
25 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲酮;

(S)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酸基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶;

(R)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酸基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-

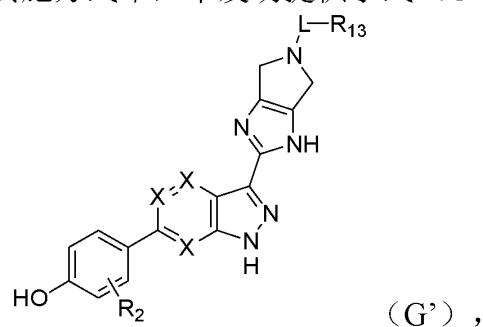
d]咪唑-2-基)-1H-吡唑。

在式 (G) 的化合物中, 当 X_1 、 X_2 、 X_3 相同时, 式 (G) 的化合物也可表示为以下式 (G') 的化合物:



- 5 其中 X 为 N 或 CR_{14} , 并且 R_{14} 、 R_{13} 、 R_1 、L、 R_2 的定义如式 (G) 的化合物中所述。

在一个优选的实施方式中, 本发明提供了式 (G') 的化合物:



- 10 或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物, 其中:

其中 X 为 CH 或 N,

L 为 $C=O$ 、 $O=S=O$ 、 CH_2 或连接键;

- 15 R_{13} 为 H、 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-SR_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、 C_{5-11} 双环烷基、5-11 元双环杂烷基, 且 R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代; 其中 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_7 -

₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、C₅₋₁₁ 双环烷基、5-11 元双环杂烷基，且任选地被一个或多个各自独立选自以下群组的取代基所取代：-OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、以及 7-11 元双环杂芳基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；或者 R₁₇、R₁₈ 以及与它们相连的 N 原子共同形成 3-14 元环；且 R₂ 的个数为 0、1、2、3 或 4 个，并且 R₂ 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、以及 7-11 元双环杂芳基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；且 R₁ 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、

- C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、C₅₋₁₁ 双环烷基、5-11 元双环杂烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 -S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₃ 取代，并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₄ 取代；且
- 10 R₃、R₄ 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、-N(R₅)(R₆)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-CON(R₇)(R₈)、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、以及 7-11 元双环杂芳基各自任选地被 1、2、3 或 4 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；且
- 20 R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 各自独立地是 H 或选自以下群组：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、4-14 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、(C₃₋₇ 环烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 元杂环烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-以及 (5-10 元杂芳基)-C₁₋₄ 烷基-，其中该群组内的各个选项任选地被 1、2、3 或 4 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、氧代、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₄ 羟烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基。

在本发明的一些优选实施方式中，提供了上述式 (G') 的化合物的同位素标记化合物。在本发明的一些更优选的实施方式中，提供了式 (G') 的化合物的同位素标记化合物，其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代。

在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G) 中，X 为 N。在本发明的一些更优选的实施方式中，在式 (G) 中，X 为 CH。

在本发明的一些更优选的实施方式中，提供了式 (G') 的化合物的同位素标记化合物，其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代，X 为 N。在本发明的一些更优选的实施方式中，提供了式 (G') 的化合物的同位素标记化合物，其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代，X 为 CH。

10 在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O、O=S=O 或 CH₂。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 O=S=O。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 CH₂。在本发明的另一些实施方式中，在式 (G') 中，L 为连接键。

15 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，X 为 CH，L 为 C=O。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，X 为 CH，L 为 O=S=O。

20 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，X 为 CH，L 为 CH₂。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，X 为 CH，L 为连接键。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，X 为 N，L 为 C=O。

25 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，X 为 N，L 为 O=S=O。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，X 为 N，L 为 CH₂。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，X 为 N，L 为连接键。

在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G) 中， R_{13} 为 H、 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、 C_{5-11} 双环烷基、5-11 元双环杂烷基，且 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基，且任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 取代（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 H、 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基，且 R_{17} 、 R_{18} 如上文所限定（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 H、 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基，且 R_{17} 、 R_{18} 如上文所限定（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基，且 R_{17} 、 R_{18} 如上文所限定（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_1 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或者 C_{1-4} 烷基，且 R_{17} 、 R_{18} 如上文所限定（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_1 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 $-N(H)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(H)(3-6$ 元环烷基)、 $-N(H)(4-6$ 元杂环烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基)(C_{1-3} 烷基)、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元氮杂环烷基或氧杂环烷基、苯基、5-6 元氮杂芳基或者 C_{1-4} 烷基；或者 R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ ，且 R_{17} 、 R_{18} 以及它们相连的 N 原子共同形成 4-10 元环（其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_1 所取代）。在本发明的一些特别优选的实施方式中，

在式 (G') 中, R_{13} 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 $-N(H)(CH_3)$ 、 $-N(H)(CH_2CH_3)$ 、 $-N(H)(CH_2CH_2OH)$ 、 $-N(H)(CH_2CH_2CN)$ 、 $-N(CH_3)(CH_3)$ 、 $-N(H)(\text{环丙基})$ 、 $-N(H)(\text{环丁基})$ 、 $-N(H)(\text{四氢呋喃基})$ 、吡嗪基、哒嗪基、吡咯烷基、吡啶基、
5 哌啶基、苯基、氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基或四氢吡喃基; 或者 R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$, 且 R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 7 元环 (其中 R_{13} 任选地被 1 个、2 个或 3 个 R_1 所取代)。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为环丙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为环丁基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为环戊基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为环己基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为甲基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为丙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为丁基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为吡嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为哒嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为吡咯烷基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为吡啶基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为哌啶基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为苯基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为氮杂环丁基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为吗啉基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为哌嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为四氢吡喃基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为甲氧基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为乙氧基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为 $-N(H)(CH_3)$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (G') 中, R_{13} 为 $-N(H)(CH_2CH_3)$ 。在本发明的一些特别优选的

实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 $-N(H)(CH_2CH_2OH)$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 $-N(H)(CH_2CH_2CN)$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 $-N(CH_3)(CH_3)$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 $-N(H)$ (环丙基)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 $-N(H)$ (环丁基)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 $-N(H)$ (四氢呋喃基)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ ，且 R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 7 元环。

10 在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基，且任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基，且任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基，且任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-CN$ 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂
15 环烷基，且任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-CN$ 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 4-10 元环。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中， R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 7 元环。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 $C=O$ ，
25 且 R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 或 $-S-C_{1-4}$ 烷基，且 R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代；其中 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基，且任选地被一个或多个 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 取代；或者 R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 3-14 元环。在

本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为 -N(R₁₇)(R₁₈)、C₁₋₆ 烷氧基；其中 R₁₇、R₁₈ 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 杂环烷基，且任选地被一个或多个 -OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅ 取代；或者 R₁₇、R₁₈ 以及与它们相连的 N 原子共同形成 3-10 元环。

5 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为甲氧基、乙氧基、丙氧基、-N(H)(CH₃)、-N(H)(CH₂CH₃)、-N(H)(CH₂CH₂OH)、-N(H)(CH₂CH₂CN)、-N(CH₃)(CH₃)、-N(H)(环丙基)、-N(H)(环丁基)、-N(H)(四氢呋喃基)；或者 R₁₃ 为 -N(R₁₇)(R₁₈)，且 R₁₇、R₁₈ 以及与它们相连的 N 原子共同形成 7 元环。

10 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为甲氧基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为乙氧基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为 -N(H)(CH₃)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为 -N(H)(CH₂CH₃)。在本发明的一些特别优选的实施方式

15 中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为 -N(H)(CH₂CH₂OH)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为 -N(H)(CH₂CH₂CN)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为 -N(CH₃)(CH₃)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为 -N(H)(环丙基)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为 -N(H)(环丁基)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为 -N(H)(四氢呋喃基)。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，L 为 C=O，且 R₁₃ 为 -N(R₁₇)(R₁₈)，且 R₁₇、R₁₈ 以及与它们相连的 N 原子共同形成 7 元环。

20 在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₂ 的个数为 1、2 或 3 个，并且 R₂ 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基，其中所述 -S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：

卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₂ 的个数为 1、2 或 3 个，并且 R₂ 选自卤素、C₁₋₆ 烷基以及 C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基及 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₂ 的个数为 1、2 或 3 个，并且 R₂ 选自卤素、C₁₋₆ 烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₂ 的个数为 1 个或 2 个，并且 R₂ 选自卤素、C₁₋₆ 烷基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₂ 的个数为 1 或 2 个，并且 R₂ 选自氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₂ 的个数为 1 或 2 个，并且 R₂ 选自氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₂ 的个数为 1 或 2 个，并且 R₂ 选自氟、甲基、乙基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₂ 的个数为 1 或 2 个，并且 R₂ 选自氟、乙基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₂ 的个数为 1 个，并且 R₂ 选自氟、乙基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₂ 的个数为 2 个，并且 R₂ 选自氟、乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，存在 2 个 R₂，分别为氟、乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中，存在 1 个 R₂，并且 R₂ 为乙基。

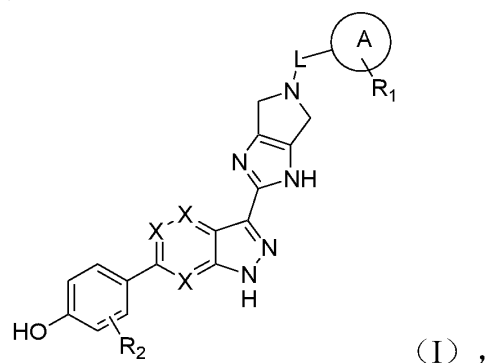
在本发明的一些优选实施方式中，在式 (G') 中，R₁₃ 被 0、1、2、3 或 4 个 R₁ 取代，且各个 R₁ 独立地选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环芳基，其中所述-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₃ 取代，并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-

10 元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基、C₇₋₁₁双环芳基、7-11元双环杂芳基任选地被1个、2个、3个或4个R₄取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G')中，R₁₃被0、1、2、3或4个R₁取代，且各个R₁独立地选自H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄烷基、C₁₋₈烷基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基，其中所述-S-C₁₋₄烷基、C₁₋₈烷基任选地被1个、2个、3个或4个R₃取代，并且其中所述C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基任选地被1个、2个、3个或4个R₄取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G')中，R₁₃被0、1、2、3或4个R₁取代，且各个R₁独立地选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₈烷基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基，其中所述C₁₋₈烷基任选地被1个、2个、3个或4个R₃取代，并且其中所述C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基任选地被1个、2个、3个或4个R₄取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G')中，R₁₃被0、1、2、3或4个R₁取代，且各个R₁独立地选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₈烷基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基，其中所述C₁₋₈烷基任选地被1个、2个或3个R₃取代，并且其中所述C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基任选地被1个、2个或3个R₄取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G')中，R₁₃被0个或1个R₁取代，且各个R₁独立地选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、5-7元杂环烷基，其中所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或3个R₃取代，并且其中所述C₃₋₇环烷基、5-7元杂环烷基任选地被1个、2个或3个R₄取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式(G')中，R₁₃被0个或1个R₁取代，且各个R₁独立地选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、5-7元杂环烷基，其中所述C₁₋₄烷基任选地被1个或2个R₃取代，并且其中所述C₃₋₆环烷基、5-7元杂环烷基任选地被1个、2个或3个R₄取代。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式(G')中，R₁₃被0个或1个R₁取代，且各个R₁独立地选自甲基、乙基、羟基、-CN、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、环丙基，其中哌啶基、吗啉基、哌嗪基任选地被1个、2个、3个或4个C₁₋₃烷基取代。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式(G')中，R₁₃被0个或1个R₁取代，且各个R₁独立地选自甲基、乙基、

羟基、-CN、哌啶基、吗啉基、1-甲基哌嗪基、环丙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_1 不存在。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_1 为 1-甲基哌嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_1 为甲基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_1 为乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_1 为哌啶基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_1 为吗啉基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_1 为羟基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_1 为-CN。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (G') 中， R_1 为环丙基。

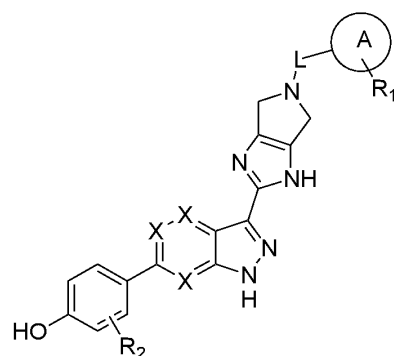
在以上各种优选实施方式中分别提到的各个取代基的优选选项可以相互组合，其各种组合形式都在本发明的范围内。

在式 (G') 的化合物中，当 R_{13} 为环时，式 (G') 的化合物也可表示为下式 (I) 的化合物：



其中环 A 为 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、 C_{5-11} 双环烷基或 5-11 元双环杂烷基，其可任选地被 R_1 取代，并且 L、 R_1 、 R_2 、X 的定义如上文关于式 (G') 的化合物所述。

特别地，本发明提供了作为 JAK 抑制剂的式 (I) 的化合物：



或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中：

5 L 为 C=O、O=S=O、CH₂ 或连接键；

X 为 CH 或 N；

环 A 为 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基；

R₁ 的个数为 0、1、2、3 或 4 个，并且 R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基，其中所述 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₃ 取代，并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₄ 取代；

15 R₂ 的个数为 0、1、2、3、4 个，并且 R₂ 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基以及 4-10 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；

R_3 选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CON(R_7)(R_8)$ 或 3-7 元杂环烷基，其中所述 3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代；

R_4 选自卤素、 C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立地为氢或 C_{1-4} 烷基；

R_9 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-7} 环烷基；

R_{10} 是 H 或选自以下群组： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $(C_{3-7}$ 环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-以及 (5-10 元杂芳基)- C_{1-4} 烷基-，其中该群组内的各个选项任选地被 1、2、3 或 4 个各自独立选自以下群组的取代基所取代： $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基；

R_{11} 选自 H、 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-7} 环烷基；

R_{12} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-至 14-元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $(C_{3-7}$ 环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基-、 $(C_{6-10}$ 芳基)- C_{1-4} 烷基-以及 (5-10 元杂芳基)- C_{1-4} 烷基-，其中该群组内的各个选项任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氧代、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。

在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中，L 为 $C=O$ 、 $O=S=O$ 或 CH_2 。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，L 为 $C=O$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，L 为 $O=S=O$ 。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，L 为 CH_2 。在本发明的另一些实施方式中，在式 (I) 中，L 为连接键。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，X 为 CH。在本发明的另一些实施方式中，在式 (I) 中，X 为 N。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，X 为 CH，L 为 C=O。

5 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，X 为 CH，L 为 O=S=O。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，X 为 CH，L 为 CH₂。

10 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，X 为 CH，L 为连接键。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，X 为 N，L 为 C=O。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，X 为 N，L 为 O=S=O。

15 在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，X 为 N，L 为 CH₂。

在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，X 为 N，L 为连接键。

在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中，环 A 为 C₃₋₇ 环烷基、
20 3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基（其中环 A 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₁ 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中，环 A 为 C₅₋₆ 环烷基、5-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基（其中环 A 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₁ 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中，环 A 为 5-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基（其中环 A 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₁ 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中，环 A 为 5-6 元氮杂环烷基、苯基、5-6 元氮杂芳基（其中环 A 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₁ 所取代）。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中，环 A 为吡嗪基、吡啶基、哌啶基或苯基（其中环 A 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₁ 所取代）。在本发明的一

些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，环 A 为吡嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，环 A 为吡唑基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，环 A 为哌啶基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，环 A 为苯基。

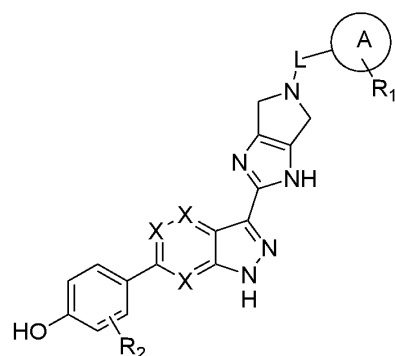
- 5 在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基，其中所述 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷氧基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代，并且其中所述 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个
- 10 R_4 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基，其中所述 C_{1-8} 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代，并且其中所述 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不
- 15 存在或 R_1 选自 C_{1-8} 烷基、3-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-8} 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代，并且其中所述 3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 或 2 个 R_3 取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C_{1-3} 烷基取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自 C_{1-4} 烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-4}
- 20 烷基任选地被 1 或 2 个 R_3 取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C_{1-3} 烷基取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自甲基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基，其中哌啶基、吗啉基、哌嗪基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C_{1-3} 烷基取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自甲基、
- 25

哌啶基、吗啉基、1-甲基哌嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中， R_1 为 1-甲基哌嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中， R_1 为甲基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中， R_1 为哌啶基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中， R_1 为吗啉基。

在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2 的个数为 1、2 或 3 个，并且 R_2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基以及 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基各任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2 的个数为 1、2 或 3 个，并且 R_2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2 的个数为 1 或 2 个，并且 R_2 选自氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2 的个数为 1 或 2 个，并且 R_2 选自氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2 的个数为 1 或 2 个，并且 R_2 选自氟、甲基、乙基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2 的个数为 1 或 2 个，并且 R_2 选自氟、乙基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2 的个数为 1 个，并且 R_2 选自氟、乙基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2 的个数为 2 个，并且 R_2 选自氟、乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，存在 2 个 R_2 ，分别为氟、乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中，存在 1 个 R_2 ，并且 R_2 为乙基。

在以上各种优选实施方式中分别提到的各个取代基的优选选项可以相互组合，其各种组合形式都在本发明的范围内。

特别地，本发明提供了作为 JAK 抑制剂的式 (I) 的化合物：



(I),

或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中：

5 L 为 $C=O$ 或 $O=S=O$ ；

X 为 CH ；

环 A 为 5-7 元杂芳基、 C_{5-7} 芳基；

R_1 的个数为 0、1、2、3 或 4 个，并且 R_1 选自 C_{1-8} 烷基、3-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-8} 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代，并且其中
10 所述 3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代；

R_2 的个数为 1、2 或 3 个，并且 R_2 选自 H、卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 $-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$ 、 $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-C(=O)-R_{12}$ 、 $-C(=O)-OR_{12}$ 、 $-OC(=O)R_{12}$ 、 $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$ 、 $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-SR_{12}$ 及 $-OR_{12}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基以及 4-10 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_{11})(C(=O)R_{12})$ 、 $-C(=O)-OR_{12}$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R_{12}$ 、 $-C(=O)-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_{11})(S(=O)_2R_{12})$ 、 $-S(=O)_2-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-SR_{12}$ 及 $-OR_{12}$ ；
15
20

R_3 选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CON(R_7)(R_8)$ 或 3-7 元杂环烷基，其中所述 3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代；

R_4 选自卤素、 C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$;

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

R_9 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-7} 环烷基;

- 5 R_{10} 是 H 或选自以下群组: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、(C_{3-7} 环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(C_{6-10} 芳基)- C_{1-4} 烷基-以及 (5-10 元杂芳基)- C_{1-4} 烷基-, 其中该群组内的各个选项任选地被 1、2、3 或 4 个各自独立选自以下群组的取代基所取代: $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基;
- 10

R_{11} 选自 H、 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-7} 环烷基;

- R_{12} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-至 14-元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、(C_{3-7} 环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(C_{6-10} 芳基)- C_{1-4} 烷基-以及(5-10 元杂芳基)- C_{1-4} 烷基-, 其中该群组内的各个选项任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代: 卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氧代、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。
- 15
- 20

在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (I) 中, L 为 $O=S=O$ 。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (I) 中, L 为 $C=O$ 。

- 在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (I) 中, 环 A 为 5-6 元杂芳基或苯基 (其中环 A 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 所取代)。在本发明的一些优选实施方式中, 在式 (I) 中, 环 A 为吡嗪基、吡啶基或苯基 (其中环 A 任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 所取代)。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (I) 中, 环 A 为吡嗪基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (I) 中, 环 A 为吡啶基。在本发明的一些特别优选的实施方式中, 在式 (I) 中, 环 A 为苯基。
- 25

在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自 C_{1-8} 烷基、3-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-8} 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代，并且其中所述 3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 或 2 个 R_3 取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C_{1-3} 烷基取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自 C_{1-4} 烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被 1 或 2 个 R_3 取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C_{1-3} 烷基取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自甲基、哌啶基、吗啉基，其中哌啶基、吗啉基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C_{1-3} 烷基取代。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在或 R_1 选自甲基、哌啶基、吗啉基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中， R_1 不存在。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中， R_1 为甲基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中， R_1 为哌啶基。在本发明的一些特别优选的实施方式中，在式 (I) 中， R_1 为吗啉基。

在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2 的个数为 1 或 2 个，并且 R_2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基以及 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基各任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2 的个数为 1 或 2 个，并且 R_2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。在本发明的一些优选实施方式中，在式 (I) 中， R_2

的个数为2个,并且R₂选自氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基。在本发明的一些优选实施方式中,在式(I)中,R₂的个数为2个,并且R₂选自氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基。在本发明的一些优选实施方式中,在式(I)中,R₂的个数为2个,并且R₂选自氟、
5 甲基、乙基。在本发明的一些优选实施方式中,在式(I)中,R₂的个数为2个,并且R₂选自氟、乙基。在本发明的一些优选实施方式中,在式(I)中,R₂的个数为2个,并且R₂选自氟、乙基。在本发明的一些特别优选的实施方式中,在式(I)中,存在2个R₂,分别为氟、乙基。

在以上各种优选实施方式中分别提到的各个取代基的优选选项可以相互组合,其各种组合形式都在本发明的范围内。
10

在本发明的更优选的实施方式中,式(I)的化合物选自

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮;
15

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮;
20

(2-(6-(2-乙基-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮;

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;
25

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(吡嗪-2-基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;

4-(3-(5-(环丙基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)咪唑并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮;

4-(3-(5-(环丁基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

5 环丁基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)咪唑并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-咪唑并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-4-基)甲酮;

10 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-咪唑并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-3-基)甲酮;

4-(3-(5-(环丙磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

4-(3-(5-(环丁基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

15 4-(3-(5-(环戊基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;

20 4-(3-(5-(环戊烷基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H) - 基)(吡咯烷-1-基)甲酮;

25 氮杂环丁烷-1-基((2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(哌啶-1-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪

唑-5-(1H)-基)(吗啉代)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮;

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;

(S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;

(R)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮;

1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)氮杂环丁烷-3-腈;

1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-3-腈;

(S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

(S)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酰基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑;

(R)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酰基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑。

在本发明的某些最优选的实施方式中，式 (I) 的化合物是本文实施例 1 至实施例 8 所示的各个具体化合物。即，式 (I) 的化合物选自

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)--4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮；

5 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)--4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)--4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮；

10 5-乙基-2-氟-4-{3-[5-(1-甲基哌啶-4-羰基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡啶-6-基}苯酚；

5-乙基-2-氟-4-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡啶-6-基}苯酚；

3-乙基-4-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡啶-6-基}苯酚；

15 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚；

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(吡嗪-2-甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚。

为了简明起见，后文所述“式 (G) 所示的化合物”或“式 (G) 的化合物”或“本发明的化合物”也涵盖式 (G) 的化合物的任意光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体的混合物；后文所述“式 (G') 所示的化合物”或“式 (G') 的化合物”或“本发明的化合物”也涵盖式 (G') 的化合物的任意光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体的混合物；后文所述“式 (I) 所示的化合物”或“式 (I) 的化合物”或“本发明的化合物”也涵盖式 (I) 的化合物的任意光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体的混合物。

术语“光学异构体”意指，当化合物具有一个或多个手性中心时，每个手性中心可以存在 R 构型或 S 构型，由此构成的各种异构体为光学异构体。光学异构体包括所有的非对映异构体、对映异构体、内消旋体、外消

旋体或其混合物形式。例如，通过手性色谱柱或通过手性合成可以分离光学异构体。

术语“几何异构体”意指，当化合物中存在双键时，该化合物可以存在顺式异构体、反式异构体、E 型异构体和 Z 型异构体。几何异构体包括顺式异构体、反式异构体、E 型异构体、Z 型异构体或其混合物形式。

术语“互变异构体”指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的异构体。本领域技术人员可以理解：互变异构体之间可以互相转变，在在某一状态下可能会达到一种平衡状态而共存。本文所述“式 (G) 所示的化合物”也涵盖式 (G) 的化合物的任意互变异构体；本文所述“式 (G') 所示的化合物”也涵盖式 (G') 的化合物的任意互变异构体；本文所述“式 (I) 所示的化合物”也涵盖式 (I) 的化合物的任意互变异构体。

除非另有指明，本文提到“式 (G) 所示的化合物”或“式 (G) 的化合物”或“本发明的化合物”时也涵盖该化合物中任一个原子被其同位素原子代替而得到的同位素标记化合物；本文提到“式 (G') 所示的化合物”或“式 (G') 的化合物”或“本发明的化合物”时也涵盖该化合物中任一个原子被其同位素原子代替而得到的同位素标记化合物；本文提到“式 (I) 所示的化合物”或“式 (I) 的化合物”或“本发明的化合物”时也涵盖该化合物中任一个原子被其同位素原子代替而得到的同位素标记化合物。

本发明包括式 (G) 的化合物的所有药学上可接受的同位素标记化合物，其中，一个或者多个原子被具有与通常在自然界中所发现的原子相同原子序数但是不同原子质量或者质量数的原子所替换。本发明包括式 (G') 的化合物的所有药学上可接受的同位素标记化合物，其中，一个或者多个原子被具有与通常在自然界中所发现的原子相同原子序数但是不同原子质量或者质量数的原子所替换。本发明包括式 (I) 的化合物的所有药学上可接受的同位素标记化合物，其中，一个或者多个原子被具有与通常在自然界中所发现的原子相同原子序数但是不同原子质量或者质量数的原子所替换。

适用于包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素，诸如 ^2H (D) 和 ^3H (T)，碳的同位素，诸如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氯的同位素，

诸如 ^{36}Cl ，氟的同位素，诸如 ^{18}F ，碘的同位素，诸如 ^{123}I 和 ^{125}I ，氮的同位素，诸如 ^{13}N 和 ^{15}N ，氧的同位素，诸如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，以及硫的同位素，诸如 ^{35}S 。

式 (G) 的某些同位素标记化合物 (例如包含放射性同位素的那些) 5 可用于药物和/或底物组织分布研究；式 (G') 的某些同位素标记化合物 (例如包含放射性同位素的那些) 可用于药物和/或底物组织分布研究；式 (I) 的某些同位素标记化合物 (例如包含放射性同位素的那些) 可用于药物和/或底物组织分布研究。考虑到引入的容易性和检测手段的方便性，放射性同位素氘 (即 ^2H) 和碳-14 (即 ^{14}C) 对于该目的是特别有用的。

10 利用诸如氘 (即 ^2H) 的较重同位素进行取代可以提供某些治疗方面的好处并且因此在某些情况下可能是优选的，所述治疗方面的好处是由更大的代谢作用稳定性 (例如，增长的体内半衰期或者减小的剂量要求) 带来的。

利用正电子放射同位素 (诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N) 进行取代可以用 15 于正电子放射受体图像 (Positron Emission Topography (PET)) 研究，用于检测底物受体占用状态。

式 (G) 的同位素标记化合物一般可以通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过使用合适的同位素标记试剂代替先前使用的非标记试剂以类似于在本文所附的实例和制备中所描述的方法，来进行制备。式 (G') 20 的同位素标记化合物一般可以通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过使用合适的同位素标记试剂代替先前使用的非标记试剂以类似于在本文所附的实例和制备中所描述的方法，来进行制备。式 (I) 的同位素标记化合物一般可以通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过使用合适的同位素标记试剂代替先前使用的非标记试剂以类似于在本文所附的实例和制 25 备中所描述的方法，来进行制备。

式 (G) 的化合物可以药学上可接受的盐的形式存在，比如，式 (G) 的化合物的酸加成盐和/或碱加成盐。除非另有指明，否则本文所用的“药学上可接受的盐”包括可出现于式 (G) 的化合物内的酸加成盐或碱加成盐。式 (G') 的化合物可以药学上可接受的盐的形式存在，比如，式 (G')

的化合物的酸加成盐和/或碱加成盐。除非另有指明，否则本文所用的“药学上可接受的盐”包括可出现于式(G')的化合物内的酸加成盐或碱加成盐。式(I)的化合物可以药学上可接受的盐的形式存在，比如，式(I)的化合物的酸加成盐和/或碱加成盐。除非另有指明，否则本文所用的“药学上可接受的盐”包括可出现于式(I)的化合物内的酸加成盐或碱加成盐。

式(G)的化合物、式(G')的化合物和式(I)的化合物的药学上可接受的盐类包括其酸加成盐和碱加成盐。适当的酸加成盐是由形成无毒性盐的酸所形成的。其实例包括但不限于：乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己胺磺酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、2-(4-羟苄基)苯甲酸盐、氢氯化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、2-羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、十六酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、葡萄糖二酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。适当的碱加成盐是由形成无毒性盐的碱所形成的。其实例包括但不限于：铝、精氨酸、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇和锌盐。还可形成酸和碱的半盐，例如半硫酸盐和半钙盐。关于合适的盐的综述，参见 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)。用于制备本文中所述的化合物的药学上可接受的盐的方法是本领域技术人员已知的。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式（包括水合形式）存在。一般而言，式(G)的化合物、式(G')的化合物以及式(I)的化合物，无论以溶剂化形式存在或以未溶剂化形式存在，其都包括在本发明的范围内。

本发明的某些化合物可以不同晶型或不定型形式存在，无论以何种形式存在，式(G)的化合物、式(G')的化合物以及式(I)的化合物都包

括在本发明的范围内。

为了避免歧义，下面对本文中所使用的术语给出定义。除非另有说明，本文所用术语的含义如下。

术语“药学上可接受的”是指相应的化合物、载体或分子适于给予人。

- 5 优选地，该术语是指由管理机构例如 CFDA（中国）、EMEA（欧洲）、FDA (美国)等任意国家管理机构认证的用于哺乳动物优选人。

“前体药”是指通过与酶、胃酸等在生理条件下在活体内例如通过各自在酶催化下进行的氧化、还原、水解等反应转化为本发明化合物的衍生物。

- 10 “代谢物”是指在细胞或有机体优选人中源自本发明任意化合物的所有分子。

术语“羟基”是指-OH。

术语“卤素”或“卤”是指-F, -Cl, -Br, 或-I。

术语“氰基”是指-CN。

- 15 在本发明中，当某类取代基存在多个时，每个取代基是彼此独立地选择的，即这些取代基可以相同也可以不同。例如，当存在 2 个、3 个或 4 个 R_1 时，这些 R_1 可以相同也可以不同。例如，当存在 2 个、3 个或 4 个 R_2 时，这些 R_2 可以相同也可以不同。例如，当 R_1 和 R_2 均为-N(R_9)(R_{10})时， R_1 和 R_2 中的 R_9 和 R_{10} 可以独立地选择，即， R_1 中的 R_9 与 R_2 中的 R_9 可以相同也可以不同， R_1 中的 R_{10} 与 R_2 中的 R_{10} 可以相同也可以不同。例如，当存在 2 个 R_1 ，这 2 个 R_1 均为-N(R_9)(R_{10})时，这 2 个 R_1 中的 R_9 和 R_{10} 可以独立地选择，即，第一个 R_1 中的 R_9 与第二个 R_1 中的 R_9 可以相同也可以不同，第一个 R_1 中的 R_{10} 与第二个 R_1 中的 R_{10} 可以相同也可以不同。以上说明适用于 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、
25 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 。

在本文中使用时，术语“被取代”是指基团中的一个或多个（优选 1 至 5 个，更优选 1 至 3 个）氢原子独立地被相应数目的取代基所代替。

在本文中使用时，术语“独立地”是指当取代基的个数超过一个时，这些取代基可以相同也可以不同。

在本文中使用时，术语“任选”或“任选地”表示其所描述的事件可以发生或不发生。例如，一个基团“任选地被取代”表示：该基团可以是未被取代的，也可以是被取代的。

在本文中使用时，术语“杂原子”代表氧（O）、氮（N）、或 $S(O)_m$ （其中 m 可以是 0、1 或 2，即硫原子 S、或亚砷基 SO、或磺酰基 $S(O)_2$ ）。

在本文中使用时，术语“烷基”是指饱和的脂族烃，包括直链及支链。在一些实施方式中，烷基基团具有 1-8 个、或 1-6 个、或 1-3 个碳原子。例如，术语“ C_{1-8} 烷基”是指具有 1-8 个碳原子的直链或支链原子团。术语“ C_{1-8} 烷基”在其定义中包括术语“ C_{1-6} 烷基”、“ C_1-C_3 烷基”和“ C_1-C_4 烷基”。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、异戊基、新戊基、(R)-2-甲基丁基、(S)-2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,3-二甲基丙基、2,3-二甲基丁基、己基等。烷基基团可任选地被一或多个（例如，1 至 5 个）适当的取代基所取代。

在本文中使用时，术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的脂族烃，包括具有至少一个碳-碳双键的直链及支链。在一些实施方式中，烯基基团具有 2-8 个碳原子、2-6 个碳原子、3-6 个碳原子、或 2-4 个碳原子。例如，术语“ C_{2-8} 烯基”是指具有 2-8 个碳原子的直链或支链的不饱和原子团（具有至少一个碳-碳双键）。所述双键可以是或者可以不是另一基团的连接点。烯基包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、丁烯基、戊烯基、3-己烯基等。烯基基团可任选地被一或多个（例如，1 至 5 个）适当的取代基所取代。当式（I）的化合物含有烯基基团时，该烯基基团可以纯 E 形式、纯 Z 形式、或其任何混合物存在。

在本文中使用时，术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的脂族烃，包括具有至少一个碳-碳三键的直链及支链。在一些实施方式中，炔基基团具有 2-8 个碳原子、2-6 个碳原子、3-6 个碳原子、或 2-4 个碳原子。例如，术语“ C_{2-8} 炔基”是指具有 2-8 个碳原子的直链或支链的不饱和原子团（具有至少一个碳-碳三键）。所述三键可以是或者可以不是另一基团的连接点。

炔基包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-甲基-2-丙炔基、丁炔基、戊炔基、3-己炔基等。炔基基团可任选地被一或多个（例如，1至5个）适当的取代基所取代。

在本文中使用时，术语“C₃₋₇环烷基”是指具有3-7个形成环的碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基。环烷基可任选地被一或多个适当的取代基所取代。

在本文中使用时，术语“n元杂环烷基”是指具有m个形成环的碳原子和(n-m)个形成环的杂原子的环烷基，所述杂原子选自O、S及N。例如，3-7元杂环烷基包括但不限于氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、吡咯烷、四氢吡喃、四氢噻喃、哌啶、吗啉、哌嗪、氧杂环庚烷、硫杂环庚烷、氮杂环庚烷。杂环烷基可任选地被一或多个适当的取代基所取代。

在本文中使用时，术语“C₅₋₇芳基”是指具有含5-7个碳原子的芳环的芳基，优选为苯基。

在本文中使用时，术语“n元杂芳基”是指具有m个形成芳环的碳原子和(n-m)个形成芳环的杂原子的杂芳基，所述杂原子选自O、S及N。例如，5-7元杂芳基包括但不限于吡嗪、吡啶、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、吡啶。杂芳基可任选地被一或多个适当的取代基所取代。

在本文中使用时，术语“C₇₋₁₁双环芳基”是指具有7-11个碳原子的双环芳基，例如萘、茚等。双环芳基可任选地被一或多个适当的取代基所取代。

在本文中使用时，术语“n元双环杂芳基”是指具有m个形成芳族双环的碳原子和(n-m)个形成芳族双环的杂原子的双环杂芳基，所述杂原子选自O、S及N。例如，7-11元双环杂芳基包括但不限于喹啉、异喹啉、苯并噻唑等。双环杂芳基可任选地被一或多个适当的取代基所取代。

在本文中使用时，术语“11-15元三环基”包括但不限于吡啶等。11-15元三环基可任选地被一或多个适当的取代基所取代。

在本文中使用时，术语“卤代烷基”是指具有一或多个卤素取代基的烷基基团（至多全卤代烷基，即，烷基基团的每个氢原子均被卤素原子所

取代)。例如,术语“C₁₋₆ 卤代烷基”是指具有一或多个卤素取代基的 C₁₋₆ 烷基基团(至多全卤代烷基,即,烷基基团的每个氢原子均被卤素原子所取代)。另举一例,术语“C₁₋₄ 卤代烷基”是指具有一或多个卤素取代基的 C₁₋₄ 烷基基团(至多全卤代烷基,即,烷基基团的每个氢原子均被卤素原子所取代);术语“C₁₋₃ 卤代烷基”是指具有一或多个卤素取代基的 C₁₋₃ 烷基基团(至多全卤代烷基,即,烷基基团的每个氢原子均被卤素原子所取代);且术语“C₁₋₂ 卤代烷基”是指具有一或多个卤素取代基的 C₁₋₂ 烷基基团(即,甲基或乙基)(至多全卤代烷基,即,烷基基团的每个氢原子均被卤素原子所取代)。再另举一例,术语“C₁ 卤代烷基”是指具有 1、2 或 3 个卤素取代基的甲基基团。卤代烷基基团的例子包括:CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃、CH₂Cl 等。

在本文中使用时,术语“烷氧基”是指单键连接至氧原子的烷基。烷氧基与分子的连接点是通过氧原子。烷氧基可被描述为烷基-O-。术语“C₁₋₆ 烷氧基”是指包含 1-6 个碳原子的直链或支链的烷氧基。术语“C₁₋₆ 烷氧基”在其定义中包括术语“C₁₋₃ 烷氧基”。烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、己氧基等。烷氧基可任选地被一或多个适当的取代基所取代。

本文中,与取代基个数、碳原子个数、环原子个数相关的数目范围表示该范围内所有整数的逐个列举,而范围仅是作为一种简化的表示法。例如:

“1-4 个取代基”表示 1、2、3 或 4 个取代基;

“1-3 个取代基”表示 1、2 或 3 取代基;

“3-12 元环”表示 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 元环;

“3-14 元环”表示 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 元环;

“3-8 元环”表示 3、4、5、6、7 或 8 元环;

“1-12 个碳原子”或 C₁₋₁₂”表示 1 个(C₁)、2 个(C₂)、3 个(C₃)、4 个(C₄)、5 个(C₅)、6 个(C₆)、7 个(C₇)、8 个(C₈)、9 个(C₉)、10 个(C₁₀)、11 个(C₁₁)或 12 个碳原子(C₁₂);

“1-6 个碳原子”或“C₁₋₆”表示 1 个 (C₁)、2 个 (C₂)、3 个 (C₃)、4 个 (C₄)、5 个 (C₅) 或 6 个碳原子 (C₆)；

“1-4 个碳原子”或“C₁₋₄”表示 1 个 (C₁)、2 个 (C₂)、3 个 (C₃) 或 4 个碳原子 (C₄)；

5 “2-6 个碳原子”或“C₂₋₆”表示 2 个 (C₂)、3 个 (C₃)、4 个 (C₄)、5 个 (C₅) 或 6 个碳原子 (C₆)；

“C₃₋₈”表示 3 个 (C₃)、4 个 (C₄)、5 个 (C₅)、6 个 (C₆)、7 个 (C₇) 或 8 个碳原子 (C₈)；

“3-8 个环原子”表示 3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个环原子。

10 因此，与取代基个数、碳原子个数、环原子个数相关的数目范围也涵盖其任意一个子范围，且每一个子范围也视为被本文公开。

在第二个方面，本发明提供了一种药物组合物，其含有如上文所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，
15 以及一种或多种药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

本发明的药物组合物可根据需要配制成适用于口服、外用（包括但不限于外敷、喷涂等）、胃肠外（包括皮下、肌肉、皮层和静脉）施予、支气管施予或鼻施予的剂型。其中，优选地，本发明的药物组合物被配制成适用于口服或外用的剂型（制剂）。更优选地，本发明的药物组合物被配
20 制成适用于口服的剂型（制剂）。

如果使用固体载剂，则该制剂可以成片，以粉末或颗粒形式置于硬质凝胶胶囊中，或以糖锭或锭剂形式。固体载剂可以包括常规的赋形剂，诸如粘合剂、填料、成片润滑剂、崩解剂、润湿剂等等。如果需要可以通过常规技术膜包衣该片剂。如果使用液体载剂，则该制剂可以是糖浆、乳液、
25 膏剂、软凝胶胶囊、用于注射的无菌载体、水性或非水性液体悬浮液形式的，或者可以是在使用前用水或其他适当载体复原的干品。液体制剂可以包含常规添加剂，诸如悬浮剂、乳化剂、润湿剂、非水性载体（包括可食用油）、防腐剂以及香味剂和/或着色剂。为了胃肠外施予，通常载体至少大部分包括无菌水，但也可以使用盐水溶液、葡萄糖溶液等。也可以使用

可注射悬浮液，在这种情况下，可以使用常规悬浮剂。常规防腐剂、缓冲试剂等也可以添加到胃肠外剂型中。药物组合物通过对包含适量的活性成分（即本发明的式（G）的化合物、式（G'）的化合物或式（I）的化合物）的所需制剂合适的常规技术制备。

5 适于非肠道注射的组合物可以包括生理学上可接受无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液和用于无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂的实例包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、丙三醇等）、其合适的混合物、植物油（例如，橄榄油）和可注射有机酯（例如，油酸乙酯）。

10 这些组合物还可以包含各种赋形剂，例如，防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂（例如，对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等）来确保对微生物的作用的抑制。还可以包括等渗剂，例如，糖、氯化钠等。可以通过使用延迟吸收试剂（例如，单硬脂酸铝和凝胶）来延长可注射药剂型的吸收。

15 用于口服的固体剂型包括胶囊、药片、药丸、粉末和颗粒。在这种固体剂型中，将活性化合物与至少一种惰性赋型剂（或载体）（例如，柠檬酸钠或磷酸二钙）混合，其中还可以包括：（a）填料或混合剂（例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸）；（b）粘结剂（例如，羧基甲基纤维素、褐藻酸酯、凝胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树
20 胶）；（c）保湿剂（例如，丙三醇）；（d）崩解剂（例如，琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些合成的硅酸酯、碳酸钠）；
（e）溶液阻滞剂（例如，石蜡）；（f）吸收促进剂（例如，季铵化合物）；（g）润湿剂（例如，十六烷醇和单硬脂酸丙三醇酯）；（h）吸附剂（例如，高岭土和斑脱土）和（i）润滑剂（例如，滑石、硬脂酸钙、硬
25 脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠）或其混合物混合。

类似类型的固体组合物还可以在使用例如乳糖以及高分子量聚乙二醇等作为赋型剂的软填充和硬填充凝胶胶囊中作为填料。

固体剂型（例如，药片、糖衣丸、胶囊、药丸和颗粒）可以采用涂层和外壳（例如，肠道涂层和本领域已知的其它）来制备。它们可以包含遮

光剂，它们还可以是以延迟方式在肠道的某一部分中释放活性化合物或各种活性化合物的组合物。可用的包埋组合物的实例是聚合物物质和蜡。活性组分还可以以微胶囊化形式，如果适当的话，可以具有一种或更多种上述赋型剂。

- 5 用于口服的液体剂型包括药学上可接受乳液、溶液、分散液、糖浆和酞剂。除了活性化合物以外，液体剂型可以包含本领域中通常所用的惰性稀释剂（例如，水或其它溶剂）、增溶剂和乳化剂（例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3 丁二醇、二甲甲基甲酰胺）、油（具体为，棉花子油、落花生油、玉米油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油）、丙三醇、四氢呋喃醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯或这些物质的混合物等。
- 10

除了这些惰性稀释剂，组合物还可以包括，例如，润湿剂、乳化和悬浮剂、香化剂、调味剂和加香剂。

- 除了活性化合物，悬浮液可以包含悬浮剂，例如乙氧基化异十八烷醇、聚氧化乙烯山梨醇、山梨聚糖酯、微晶纤维、偏氢氧化铝、斑脱土、琼脂-琼脂和黄芪胶或这些物质的混合物等。
- 15

- 本发明的化合物的局部给药剂型包括膏剂、粉末、喷雾和吸入剂。该活性组分在无菌条件下与生理学上可接受载体和任何所需要的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用配方、眼药膏、粉末和溶液也包括在本发明的范围内。
- 20

本发明的化合物的外用剂型可以呈油包水（W/O）或水包油（O/W）乳液的形式，多乳液形式，如水包油包水（W/O/W）形式或油包水包油（O/W/O）乳液形式，或者以水分散体或脂分散体、凝胶或气溶胶形式制得。

- 25 本发明的化合物的外用剂型可以包含添加剂和制剂助剂，如乳化剂、增稠剂、胶凝剂、水固定剂、铺展剂、稳定剂、染料、香料和防腐剂。合适的乳化剂包括硬脂酸、三乙醇胺和 PEG-40-硬脂酸酯。合适的增稠剂包括单硬脂酸甘油酯和 PEG600。合适的防腐剂包括对羟苯甲酸丙酯和氯甲

酚。适的铺展剂包括二甲聚硅氧烷和聚二甲基环硅氧烷。合适的水固定剂包括聚乙二醇，优选聚乙二醇 600。

本发明的化合物的外用剂型可以包括膏剂、洗剂、凝胶、乳液、微乳剂、喷雾剂、皮肤贴剂等，其可局部施用，以治疗特应性皮炎、湿疹、银屑病、硬皮病、瘙痒、白癜风、脱发等皮肤疾病。特别地，本发明的化合物的外用剂型是膏剂，其可局部外敷施用，以治疗特应性皮炎、湿疹、银屑病、硬皮病、瘙痒、白癜风、脱发等皮肤疾病。

在药物组合物和剂型中式 (G) 的化合物、式 (G') 的化合物或式 (I) 的化合物的量可以由本领域技术人员根据需要适当地确定，例如式 (G) 的化合物、式 (G') 的化合物或式 (I) 的化合物可以治疗有效量存在于药物组合物或剂型中。

在第三个方面，本发明提供了如上文所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，或如上文所述的组合在制备用于治疗 and/或预防与 JAK 相关的疾病或病症的药物中的用途。

“与 JAK 相关的疾病或病症”包括但不限于：

关节炎，包括类风湿性关节炎、幼年型关节炎和银屑病关节炎；

自身免疫疾病或病症，包括单一器官或单一细胞类型自身免疫病症，例如桥本甲状腺炎、自身性免疫溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、自身免疫性血小板减少症、交感性眼炎、重症肌无力、格雷夫斯病、原发性胆汁性肝硬化、慢性侵袭性肝炎、溃疡性结肠炎和膜性肾小球病、涉及全身性自身免疫病症的那些（例如全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征、莱特尔综合征、多肌炎-皮肌炎、系统性硬化病、结节性多动脉炎、多发性硬化和大疱性类天疱疮）以及其它 O-细胞（体液）型或 T 细胞型自身免疫病（包括寇甘综合征）、强直性脊椎炎、Wegener's 氏肉芽肿、自身免疫性脱发、I 型糖尿病或幼年发病型糖尿病或甲状腺炎；

癌症或肿瘤，包括消化道/胃肠道癌、结直肠癌、肝癌、皮肤癌（包括肥大细胞瘤和鳞状细胞癌）、乳房和乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、淋巴瘤、

白血病（包括急性髓性白血病和慢性髓性白血病）、肾癌、肺癌、肌癌、骨癌、膀胱癌、脑癌、黑色素瘤（包含口腔和转移性黑色素瘤）、卡波西肉瘤、骨髓瘤（包括多发性骨髓瘤）、骨髓增殖性病症、增生型糖尿病视网膜病变或与血管生成相关的病症（包括实体瘤）；

5 糖尿病，包括 I 型糖尿病或糖尿病并发症；

眼疾病、病症或病况，包括眼的自身免疫病、角膜结膜炎、春季结膜炎、葡萄膜炎（包括与贝切特病相关的葡萄膜炎和晶状体性葡萄膜炎）、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜炎、角膜上皮营养障碍、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦溃疡、巩膜炎、格雷夫眼病、Vogt-Koyanagi-Harada 综合征、干燥性角结膜炎（干眼症）、水疱、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、交感性眼炎、变应性结膜炎或眼部新生血管形成；

肠炎症、变态反应或病况，包括克罗恩氏病和/或溃疡性结肠炎、炎症肠病、乳糜泻、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎或肥大细胞增多症；

神经变性疾病，包括运动神经元病、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病、脑缺血或创伤性损伤引发的神经变性疾病、卒中、谷氨酸神经毒性或缺氧；卒中的缺血/再灌注损伤、心肌缺血、肾缺血、心脏病发作、心脏肥大、动脉粥样硬化和动脉硬化、器官缺氧或血小板聚集；

皮肤疾病、病况或病症，包括特应性皮炎、湿疹、银屑病、硬皮病、瘙痒或其它瘙痒病况、白癜风、脱发；

20 变态反应，包括哺乳动物的变应性皮炎（包括马变应性疾病，例如叮咬过敏）、夏季湿疹、库蚊叮痒综合症（sweet itch）、肺气肿、炎症性气道疾病、复发性气道阻塞、气道反应过度或慢性阻塞性肺疾病；

哮喘和其它阻塞性气道疾病，包括慢性或顽固型哮喘、晚期哮喘、支气管炎、支气管性哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘或粉尘性哮喘；

25 移植排斥，包括胰岛移植排斥、骨髓移植排斥、移植物抗宿主病、器官和细胞移植排斥（例如骨髓、软骨、角膜、心脏、椎间盘、胰岛、肾、四肢、肝、肺、肌肉、成肌细胞、神经、胰脏、皮肤、小肠或气管）或者异种移植。

在第四个方面，本发明提供了一种治疗与 JAK 相关的疾病或病症的方法，所述方法包括将治疗有效量的如上文所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药

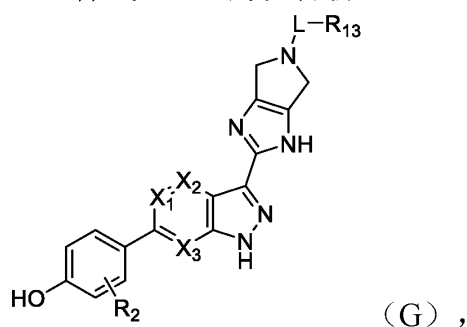
5 学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，或如上文所述的组合物给予有需要的患者。其中，所述患者优选是哺乳动物，更优选是人类患者。其中给药途径可以是口服、外用（包括但不限于外敷、喷涂等）、胃肠外（包括皮下、肌肉、皮层和静脉）施予、支气管施予或鼻施予等。其中，优选地通过口服或外用施予。更优选地通过口服施予。

出人意料地，本发明的化合物在实验中展示出作为 JAK 激酶抑制剂的

10 优异功效（优于现有的 JAK 激酶抑制剂，例如 Filgotinib），而且潜在具有良好的安全性。

优选地，本发明提供了以下实施方案：

1. 一种式 (G) 的化合物：



15 或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药

学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中：

L 为 C=O、O=S=O、CH₂ 或连接键；且

X₁ 为 N 或 CR₁₄；且

X₂ 为 N 或 CR₁₅；且

20 X₃ 为 N 或 CR₁₆；且

R₁₄、R₁₅、R₁₆ 各自独立地选自 H、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-

25 N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 -S-C₁₋₄

- 烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基任选地被1个、2个或3个选自卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄羟烷基、-S-C₁₋₄烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基)₂、-N(C₁₋₄烷基)(C(=O)C₁₋₄烷基)、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基以及C₁₋₄卤代烷氧基的取代基取代；且
- R₁₃为H、-N(R₁₇)(R₁₈)、C₁₋₆烷氧基、-SR₁₂、-OR₁₂、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S-C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基或者C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基、C₇₋₁₁双环芳基、7-11元双环杂芳基、11-15元三环基、C₅₋₁₁双环烷基、5-11元双环杂烷基，且R₁₃被0、1、2、3或4个R₁取代；其中R₁₇、R₁₈各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基、C₇₋₁₁双环芳基、7-11元双环杂芳基、11-15元三环基、C₅₋₁₁双环烷基、5-11元双环杂烷基，且任选地被一个或多个各自独立选自以下群组的取代基所取代：-OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅、-S-C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基、4-10元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基、C₇₋₁₁双环芳基、7-11元双环杂芳基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂及-OR₁₂，其中所述-S-C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基、4-10元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基、C₇₋₁₁双环芳基、以及7-11元双环杂芳基各自任选地被1、2或3个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂及-OR₁₂；或者R₁₇、R₁₈以及与它们相连的N原子共同形成3-14元环；且
- R₂的个数为0、1、2、3或4个，并且R₂选自H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯

- 基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 -S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、以及 7-11 元双环杂芳基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；且
- R₁ 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、C₅₋₁₁ 双环烷基、5-11 元双环杂烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 -S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₃ 取代，并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₄ 取代；且
- R₃、R₄ 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、-N(R₅)(R₆)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-CON(R₇)(R₈)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、以及 7-11 元双环杂芳基各自任选地被 1、2、3 或 4 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄ 烷

基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、
 -N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-
 N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；且
 R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 各自独立地是 H 或选自以下群组：C₁₋₆
 5 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、4-14 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元
 杂芳基、(C₃₋₇ 环烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 元杂环烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-
 C₁₋₄ 烷基-以及 (5-10 元杂芳基)-C₁₋₄ 烷基-，其中该群组内的各个选项任选地被
 1、2、3 或 4 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CF₃、-
 OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、氧代、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆
 10 炔基、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₄ 羟烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷
 基、-C(=O)-O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 卤代
 烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基。

2. 根据实施方案 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异
 构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的
 15 盐、或其前体药、或其代谢物，其是式 (G) 的化合物的同位素标记化合
 物，其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代。

3. 根据实施方案 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异
 构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的
 盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X₁ 为 N。

20 4. 根据实施方案 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异
 构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的
 盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X₂ 为 N。

5. 根据实施方案 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异
 构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的
 25 盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X₃ 为 N。

6. 根据实施方案 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异
 构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的
 盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X₁ 为 CR₁₄、X₂ 为 N 或 CR₁₅、X₃ 为
 CR₁₆。

7. 根据实施方案 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 是相同的。

8. 根据实施方案 2 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 是相同的。

9. 根据实施方案 7 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CH。

10. 根据实施方案 8 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CH。

11. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 L 为 C=O、O=S=O 或 CH₂。

12. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{13} 为 H、-N(R_{17})(R_{18})、C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基或者 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、C₅₋₁₁ 双环烷基、5-11 元双环杂烷基，且 R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代；其中 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基，且任选地被一个或多个 -OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅ 取代。

13. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{13} 为 H、-

$N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基，且 R_{13} 被 0 个、1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 取代。

- 5 14. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{13} 为 H、- $N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基，且 R_{13} 被 0 个、1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 取代。
- 10 15. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{13} 为 - $N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基，且 R_{13} 被 0 个、1 个、2 个或 3 个 R_1 取代。
- 15 16. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基，且任选地被一个或多个 -OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅ 取代。
- 20 17. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 4-10 元环。
- 25 18. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 L 为 C=O，且 R_{13} 为 - $N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅ 或 -S- C_{1-4} 烷基，且 R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代；其中 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元

杂芳基，且任选地被一个或多个-OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅取代；或者 R₁₇、R₁₈ 以及与它们相连的 N 原子共同形成 3-14 元环。

19. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
5 学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 1 个、2 个或 3 个 R₂，并且 R₂ 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基，其中所述-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所
10 取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基。

20. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 1 个、2 个或 3 个
15 R₂，并且 R₂ 选自卤素、C₁₋₆ 烷基以及 C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基及 C₃₋₆ 环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基。

21. 根据实施方案 15 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学
20 异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 1 个或 2 个 R₂，并且 R₂ 选自卤素、C₁₋₆ 烷基。

22. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
25 学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R₁₃ 被 0 个或 1 个 R₁ 取代，并且 R₁ 选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、5-7 元杂环烷基、C₃₋₇ 环烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R₃ 取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基、C₃₋₇ 环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C₁₋₃ 烷基取代。

23. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中所述化合物选自：

5 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮；

10 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮；

15 (2-(6-(2-乙基-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮；

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚；

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(吡嗪-2-基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚；

20 4-(3-(5-(环丙基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚；

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮；

25 4-(3-(5-(环丁基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚；

环丁基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(3-羟基环丁基)甲酮；

- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-4-基)甲酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-3-基)甲酮;
- 5 (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;
- 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(4-羟基环己基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;
- 4-(3-(5-(环丙磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;
- 10 4-(3-(5-(环丁基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;
- 4-(3-(5-(环戊基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;
- 15 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;
- 4-(3-(5-(环戊烷基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;
- 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;
- 20 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮;
- 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)丙-1-酮;
- 25 (1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-2-甲基丙-1-酮);
- 2-环丙基-1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮;

- 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-3-甲基丁-1-酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;
- 5 氮杂环丁烷-1-基((2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)甲酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(哌啶-1-基)甲酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(吗啉代)甲酮;
- 10 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮;
- 15 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;
- 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;
- (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;
- 20 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;
- (R)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;
- 25 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;
- (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-乙基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺;

5 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-羟基乙基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺;

1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)氮杂环丁烷-3-腈;

10 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-3-腈;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸甲酯;

15 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸乙酯;

(S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

20 3-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)-3-氧丙腈;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

N-(2-氰基乙基)-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

25 N-环丙基-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

N-环丁基-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲酮;

(S)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酰基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑;

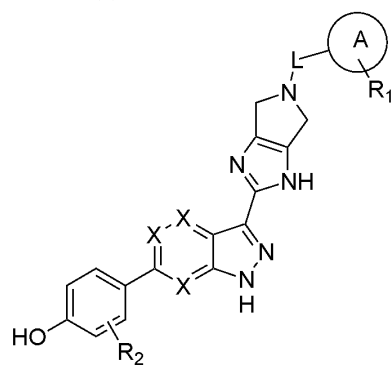
5 (R)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酰基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑。

24. 一种药物组合物，其包含如实施方案 1-23 中任意一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，以及
10 一种或多种药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

25. 根据实施方案 1-23 中任意一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物或者根据实施方案 23 所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防与 JAK 相关的疾病或病症的药物中的用途。
15

26. 根据实施方案 25 所述的用途，其中所述与 JAK 相关的疾病或病症选自关节炎，自身免疫疾病或病症，癌症或肿瘤，糖尿病，眼疾病、病症或病况，肠炎症、变态反应或病况，神经变性疾病，皮肤疾病、病况或病症，变态反应，哮喘和其它阻塞性气道疾病，移植排斥。

20 27. 一种式 (I) 的化合物：



(I) ,

或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中：

L 为 C=O、O=S=O、CH₂ 或连接键；

X 为 CH 或 N；

环 A 为 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基；

- 5 R₁ 的个数为 0、1、2、3 或 4 个，并且 R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基，其中所述 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₃ 取代，并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₄ 取代；

- R₂ 的个数为 0、1、2、3 或 4 个，并且 R₂ 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基以及 4-10 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；

- R₃ 选自卤素、氰基、C₁₋₃ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、-N(R₅)(R₆)、-CON(R₇)(R₈) 或 3-7 元杂环烷基，其中所述 3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₄ 取代；

- 25 R₄ 选自卤素、C₁₋₃ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHCH₃ 或 -N(CH₃)₂；

R₅、R₆、R₇、R₈ 各自独立地为氢或 C₁₋₄ 烷基；

R₉ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₃₋₇ 环烷基；

R_{10} 是 H 或选自以下群组： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、(C_{3-7} 环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(C_{6-10} 芳基)- C_{1-4} 烷基-以及 (5-10 元杂芳基)- C_{1-4} 烷基-，其中该群组内的各个选项任选地被 1、2、3 或 4 个各自独立选自以下
5 群组的取代基所取代：-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 羟烷基、-S- C_{1-4} 烷基、-C(=O)H、-C(=O)- C_{1-4} 烷基、-C(=O)-O- C_{1-4} 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C_{1-4} 烷基)₂、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基；

R_{11} 选自 H、 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-7} 环烷基；

10 R_{12} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-至 14-元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、(C_{3-7} 环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(C_{6-10} 芳基)- C_{1-4} 烷基-以及 (5-10 元杂芳基)- C_{1-4} 烷基-，其中该群组内的各个选项任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、氧代、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、
15 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。

28. 根据实施方案 27 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 L 为 C=O、O=S=O 或 CH₂。

20 29. 根据实施方案 27 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X 为 CH。

30. 根据实施方案 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
25 学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中环 A 为 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基。

31. 根据实施方案 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药

学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中环 A 为 5-6 元杂芳基或苯基。

32. 根据实施方案 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
5 学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 0 个或 1 个 R_1 ，并且 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 或 2 个 R_3 取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C_{1-3} 烷基取代。

33. 根据实施方案 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
10 学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 1 个或 2 个 R_2 ，并且 R_2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基以及 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基各任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、
15 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。

34. 根据实施方案 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中：

L 为 C=O 或 O=S=O；

20 X 为 CH；

环 A 为 5-7 元杂芳基、 C_{5-7} 芳基；

R_1 的个数为 0、1、2、3 或 4 个，并且 R_1 选自 C_{1-8} 烷基、3-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-8} 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代，并且其中所述 3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代；

25 R_2 的个数为 1、2 或 3 个，并且 R_2 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、-N(R_9)(R_{10})、-N(R_{11})(C(=O) R_{12})、-C(=O)-N(R_9)(R_{10})、-C(=O)- R_{12} 、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O) R_{12} 、-N(R_{11})(S(=O)₂ R_{12})、-S(=O)₂-N(R_9)(R_{10})、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 C_{1-6} 烷

- 基、C₃₋₇环烷基以及4-10元杂环烷基各自任选地被1、2或3个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-
- 5 N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂及-OR₁₂；
- R₃选自卤素、氰基、C₁₋₃烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、-N(R₅)(R₆)、-CON(R₇)(R₈)或3-7元杂环烷基，其中所述3-7元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个R₄取代；
- R₄选自卤素、C₁₋₃烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHCH₃或-
- 10 N(CH₃)₂；
- R₅、R₆、R₇、R₈各自独立地为氢或C₁₋₄烷基；
- R₉选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₇环烷基；
- R₁₀是H或选自以下群组：C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₇环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、(C₃₋₇环烷基)-C₁₋₄烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基-、(C₆₋₁₀芳基)-C₁₋₄烷基-以及(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基-，其中该群组内的各个选项任选地被1、2、3或4个各自独立选自以下群组的取代基所取代：-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄羟烷基、-S-C₁₋₄烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄卤代
- 15 烷基、C₁₋₄烷氧基以及C₁₋₄卤代烷氧基；
- R₁₁选自H、C₁₋₄烷基以及C₃₋₇环烷基；
- R₁₂选自C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-至14-元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、(C₃₋₇环烷基)-C₁₋₄烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基-、(C₆₋₁₀芳基)-C₁₋₄烷基-以及(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基-，其中该群组内的各个选项任
- 20 选地被1、2或3个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、氧代、-S-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基以及C₁₋₄卤代烷氧基。

35. 根据实施方案 34 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中环 A 为 5-6 元杂芳基或苯基。

36. 根据实施方案 34 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 0 个或 1 个 R_1 ，并且 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 或 2 个 R_3 取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C_{1-3} 烷基取代。

37. 根据实施方案 34 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 1 个或 2 个 R_2 ，并且 R_2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基以及 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基各任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。

38. 根据实施方案 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中所述化合物选自：

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮；

5-乙基-2-氟-4-{3-[5-(1-甲基哌啶-4-羰基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡啶-6-基}苯酚；

5-乙基-2-氟-4-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡啶-6-基}苯酚；

3-乙基-4-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡唑-6-基}苯酚;

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚;

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(吡嗪-2-甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚。

39. 一种药物组合物，其包含如实施方案 27-38 中任意一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，以及一种或多种药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

40. 根据实施方案 27-38 中任意一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物或者根据实施方案 39 所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防与 JAK 相关的疾病或病症的药物中的用途。

41. 根据实施方案 40 所述的用途，其中所述与 JAK 相关的疾病或病症选自关节炎，自身免疫疾病或病症，癌症或肿瘤，糖尿病，眼疾病、病症或病况，肠炎症、变态反应或病况，神经变性疾病，皮肤疾病、病况或病症，变态反应，哮喘和其它阻塞性气道疾病，移植排斥。

下面结合附图和具体实施例对本发明做进一步的说明和描述。

附图说明

图 1 示出了化合物 MDI-2 的核磁谱图。

图 2 示出了化合物 MDI-201 的核磁谱图。

图 3 示出了化合物 MDI-202 的核磁谱图。

图 4 示出了化合物 MDI-206 的核磁谱图。

图 5 示出了 MDI-201、MDI-202、MDI-206 的 JAK1 实验 IC₅₀ 图，其中使用 Filgotinib 作为阳性对照。

图 6 示出了 MDI-201、MDI-202、MDI-206 的 JAK2 实验 IC₅₀ 图，其

中使用 Filgotinib 作为阳性对照。

图 7 示出了 MDI-201、MDI-202、MDI-206 的 JAK3 实验 IC₅₀ 图，其中使用 Filgotinib 作为阳性对照。

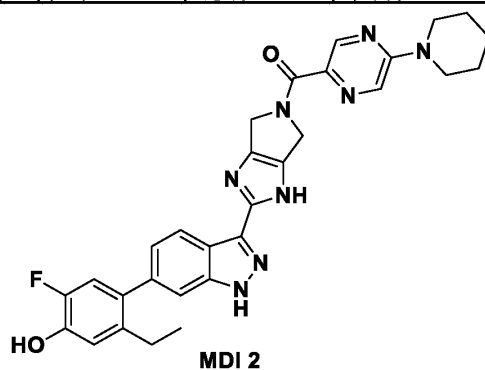
图 8 示出了 MDI-201、MDI-202、MDI-206 的 TYK2 实验 IC₅₀ 图，其中使用 Filgotinib 作为阳性对照。

实施例

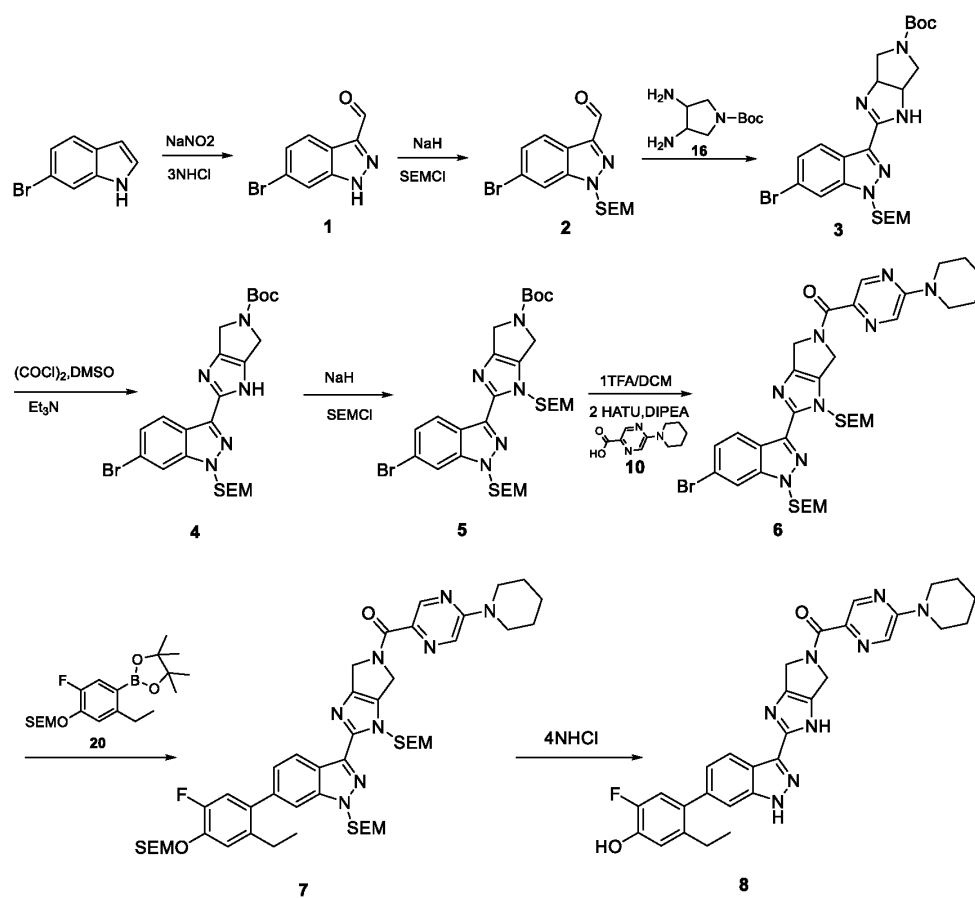
本发明的式 (G) 的化合物、式 (G') 的化合物或式 (I) 的化合物可以用有机合成领域的技术人员所熟悉的多种方法合成。以下具体实施例中给出了一些示例性的式 (G) 的化合物、式 (G') 的化合物或式 (I) 的化合物的合成方法，这些方法是合成化学领域所公知的。显然，参照本专利中的示例性方案，本领域技术人员可以适当调整反应物、反应条件和保护基团而容易地设计其他式 (G) 的化合物、式 (G') 的化合物或式 (I) 的化合物的合成路线。

下面进一步结合实施例来阐述本发明；但这些实施例并不限制本发明的范围。

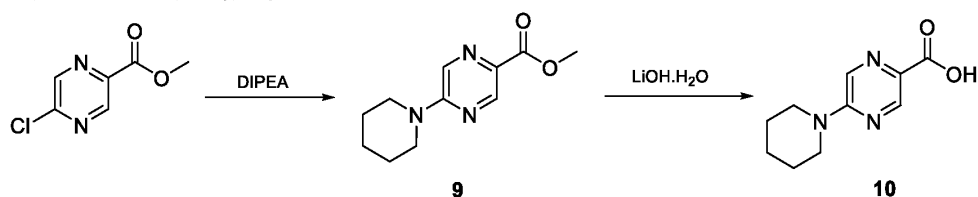
实施例 1：(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮 (MDI-2)



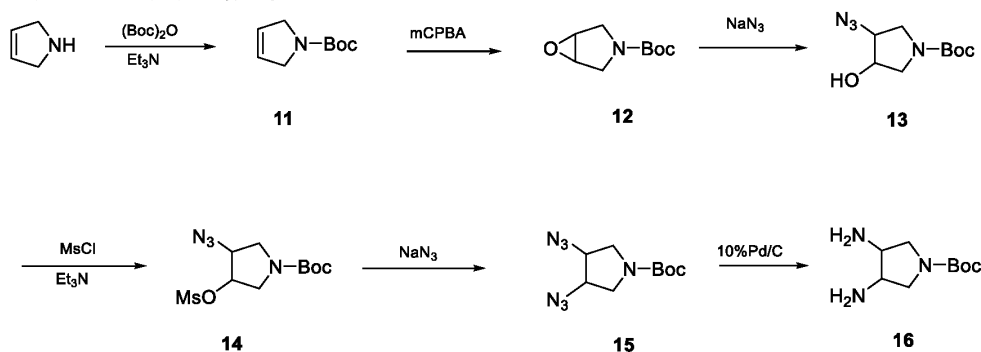
目标化合物 8 (即, MDI-2) 的合成路线:



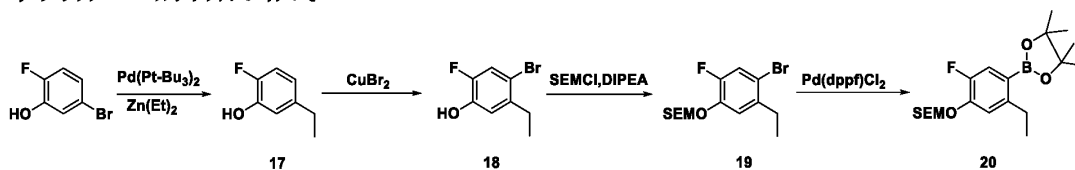
中间体 10 的合成路线



中间体 16 的合成路线



5 中间体 20 的合成路线



合成方法:

合成中间体 1: 6-溴 1H-吡啶-3-甲醛

将亚硝酸钠(14.00 g, 200 mmol)溶于 75ml DMF 和 100 ml 水中, 冷却到 0 度, 氮气保护下, 缓慢滴加 3N HCl(23 ml, 68.9 mmol), 滴加完反应 10 分钟。在 0 度下, 向反应液中缓慢滴加 6-溴吡啶(5.00 g, 25.5 mmol)的 DMF (35ml) 溶液, 滴加完, 室温反应过夜。用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用水洗 3 次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 1, 收率 83.6%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.29 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H).

合成中间体 2: 6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲醛

将中间体 1(1.56 g, 6.93 mmol)溶于干燥的四氢呋喃中, 冷却到 0 度, 缓慢加入氢化钠(0.33 g, 8.32 mmol), 室温反应 1 小时, 冷却到 0 度, 缓慢滴

加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(1.73 g, 10.40 mmol), 滴加完室温反应过夜, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 2, 收率 49.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 0.97-0.93 (m, 2H), 0.04 (s, 9H).

合成中间体 16: 3,4-二氨基吡咯烷基-1-甲酸叔丁酯

1. 合成中间体 11: 2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯

10 将 3-吡咯啉(10.0 g, 0.15 mol)溶于 400ml 二氯甲烷和三乙胺(40.6 ml, 0.29 mol)中, 冷却到 0 度, 缓慢加入(Boc) $_2$ O(37.9 g, 0.17 mol), 室温反应过夜, 加入水, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水洗 3 次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 11, 收率 91.0%。

2. 合成中间体 12: 6-氧杂-3-氮杂双环并[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

15 将中间体 11(24.5 g, 0.15 mol)溶于 450ml 二氯甲烷中, 冷却到 0 度, 分批缓慢加入间氯过氧苯甲酸(37.5 g, 0.22 mol), 室温反应过夜, 加入饱和硫代硫酸钠(40ml), 搅拌 30 分钟, 水相用二氯甲烷萃取 2 次, 用饱和碳酸钾溶液, 水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 12, 收率 84.9%。

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

3. 合成中间体 13: 3-叠氮基-4-羟基吡咯烷基-1-甲酸叔丁酯

25 将中间体 12(20.8 g, 0.12 mol)溶于 150 ml 1,4-二氧六环和 50ml 水中, 加入叠氮化钠(24.0 g, 0.37 mol), 加热到 106 度反应 18 小时, 冷却到室温, 加入饱和食盐水 100ml, 用二氯甲烷萃取 (250ml *4), 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得中间体 13, 收率 100%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.27-4.24 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

4. 合成中间体 14: 3-叠氮基-4-((甲磺酰基)氧基)吡咯烷基-1-甲酸叔丁酯

将中间体 13(28.0 g, 0.12 mol)溶于 350ml 二氯甲烷和三乙胺(37.3 g, 0.37 mol)中, 冷却到 0 度, 缓慢滴加甲磺酰氯(16.9 g, 0.15 mol), 滴加完后, 室温反应 2 小时, 加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得中间
5 体 14, 收率 98.0%。

5. 合成中间体 15: 3,4-二叠氨基吡咯烷基-1-甲酸叔丁酯

将中间体 14(36.9 g, 0.12 mol) 溶于 250 ml DMF 中, 加入叠氮化钠(23.5 g, 0.36 mol), 加热到 90 度, 反应 2 天, 冷却到室温, 加入 750ml 水, 用甲基叔丁基醚萃取(400ml*4), 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥,
10 硅胶柱纯化, 得中间体 15, 收率 62.2%。

6. 合成中间体 16: 3,4-二氨基吡咯烷基-1-甲酸叔丁酯

将中间体 15(18.9 g, 0.08 mol)溶于 200ml 甲醇中, 加入 10%Pd/C, 氢气置换 3 次, 加热到 40 度, 反应 2 天, 过滤, 浓缩, 得中间体 16, 收率
15 78%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.51-3.49 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

20 合成中间体 3: 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)3,4,6,6a-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯

将中间体 2 (1.56 g, 6.93 mmol) 和 3,4-二氨基吡咯啉-1-甲酸叔丁酯(1.56 g, 6.93 mmol) 溶于 5ml 六氟异丙醇中, 加热到 40 度反应 2 天, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 3, 收率 54.7%。

25 合成中间体 4: 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯

将草酰氯(0.53 g, 4.20 mmol)溶于干燥的 15ml 二氯甲烷中, 氮气保护下, 冷却到-78 度, 缓慢滴加 DMSO(0.61 g, 7.84 mmol), 滴加完, 反应 30 分钟, 缓慢滴加中间体 3(1.00 g, 1.87 mmol)的二氯甲烷溶液, 滴加完后, 反应 30

分钟，缓慢滴加干燥的三乙胺(1.89 g, 18.66 mmol)，反应 10 分钟，缓慢升温至室温反应 2 小时，加入饱和氯化铵溶液淬灭反应，用二氯甲烷萃取 2 次，合并有机层，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得中间体 4，收率 36.3%。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.64-4.52 (m, 4H), 3.67-3.56 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

10 **合成中间体 5: 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯**

- 15 将中间体 4(110 mg, 0.21 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃中，冷却到 0，加入氢化钠(12.3 mg, 0.31 mmol)，室温反应 30 分钟，冷却到 0 度，缓慢滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(41.2 mg, 0.25 mmol)，室温反应 4 小时，加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得中间体 5，收率 73.1%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41-8.36 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.65-4.52 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 0.96-0.91 (m, 4H), 0.03 (s, 18H).

20

合成中间体 10: 5-(哌啶-1-基)吡嗪-2 甲酸

1. 合成中间体 9: 5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯

- 25 将 5-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯(1.72 g, 10 mmol)溶于 10ml DMF 中，加入 N,N-二异丙基乙胺(4.3 ml, 25.0 mmol)和哌啶盐酸盐(1.45 g, 12.0 mmol)，在室温下搅拌过夜，在剧烈搅拌下，加入水，有固体析出，过滤，用水洗滤饼，干燥，得到中间体 9，收率 80.0%。

2. 合成中间体 10: 5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酸

将中间体 9(430 mg, 1.95 mmol) 溶于 20ml 四氢呋喃 和 20ml 水，加入氢氧化锂(163 mg, 3.88 mmol)，室温反应 4 小时，减压浓缩掉四氢呋喃，用

1N HCl 调 pH=4, 有固体析出, 过滤, 用水洗滤饼, 干燥得中间体 10, 收率 91.5%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.76-3.73 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 6H).

5

合成中间体 6: (2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮

将中间体 10 (34.3 mg, 0.17 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(58.2 mg, 0.45 mmol) 溶于 DMF 中, 加入 HATU(85.7 mg, 0.22 mmol), 室温反应 10 分钟。中间体 5(100 mg, 0.15 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 DMF 中然后缓慢将其加入前面的反应液中, 室温反应过夜, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 6, 收率 57.3%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 6H), 0.95-0.91 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), 0.02 (s, 9H).

20

合成中间体 20: (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷

1. 合成中间体 17: 5-乙基-2-氟苯酚

将 5-溴-2-氟苯酚 (200.0 mg, 1.05mmol)和二(三叔丁基磷)钯 (10.7 mg, 0.02mmol) 溶于 10 ml THF。氮气置换 3 次, 降温至 10~20°C, 缓慢滴加 1 mol/L 的二乙基锌溶液 (2.3 ml, 2.30mmol), 滴加完毕, 升温至 50°C。反应过夜, 降温至 0°C, 加水淬灭, 用硅藻土过滤, 硅藻土垫用乙酸乙酯洗涤, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。

25

干燥后浓缩柱层析分离得到油状液体，收率 65.1%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.69 – 6.65 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

2. 合成中间体 18: 4-溴-5-乙基-2-氟苯酚

5 将中间体 17 (200.1 mg, 1.43mmol)溶于 6ml 乙腈中，加入 CuBr_2 (957.5 mg, 4.29mmol), 室温搅拌 3 小时，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩柱层析得到无色油状物，收率: 78.1%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 12.0$ Hz, 3H).

3. 合成中间体 19: 2-((4-溴-5-乙基-2-氟苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷

将中间体 18 (220.0 mg, 1.00mmol)溶于 6ml DCM 中，加入 DIPEA (130.5 mg, 1.10mmol), 降温到 0°C 。在 0°C 下滴加 SEMCl (168.2 mg, 1.10mmol), 滴加完毕升至室温，反应 8 小时，加水淬灭，用 DCM 萃取，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩得到无色油状物，粗品收率: 99.1%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H) 3.82 – 3.78 (m, 2H) 2.67 – 2.62 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 12.0$ Hz, 3H), 0.98 – 0.94 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

20 4. 合成中间体 20: 2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷

将化合物 19 (280.0mg, 0.80mmol), 频哪醇硼酸酯 (206.1mg, 0.80mmol), Pd(dppf)Cl_2 (59.2mg, 0.08mmol)和 KOAc (237.5mg, 2.40mmol)溶于 1,4-二氧六环 (6 ml)中，氮气置换 3 次。加热到 100°C 反应过夜。反应完成后加水淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩柱层析得到无色油状物，收率: 56.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.82 – 3.78 (m, 2H) 2.89 – 2.83 (m, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.98 – 0.94 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

合成中间体 7: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)羟基苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮

将中间体 6(65.0 mg, 0.09 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(40.9 mg, 0.10 mmol), Pd(dppf)Cl₂(6.3 mg, 0.01 mmol)和磷酸钾(25.3 mg, 0.26 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10ml)和水(2ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 7, 收率 52.8%。

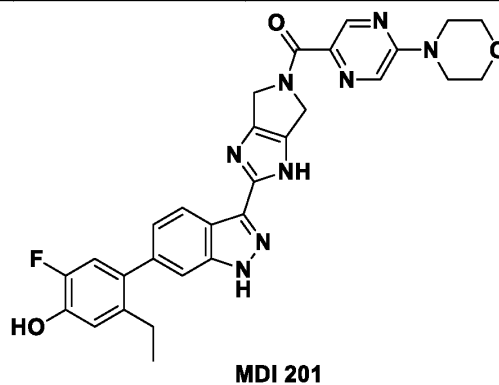
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 20.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.01(s, 1H), 3.91 (t, *J* = 8.0 Hz, *J* = 20.0 Hz, 2H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.64-3.62 (m, 4H), 2.58 (t, *J* = 8.0 Hz, *J* = 16.0 Hz, 2H), 1.74-1.72 (m, 6H), 1.10-1.06 (m, 3H), 0.95-0.91 (m, 6H), 0.06 (s, 9H), 0.04 (s, 9H), 0.03 (s, 9H).

合成化合物 8 (即, MDI-2): (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)--4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮

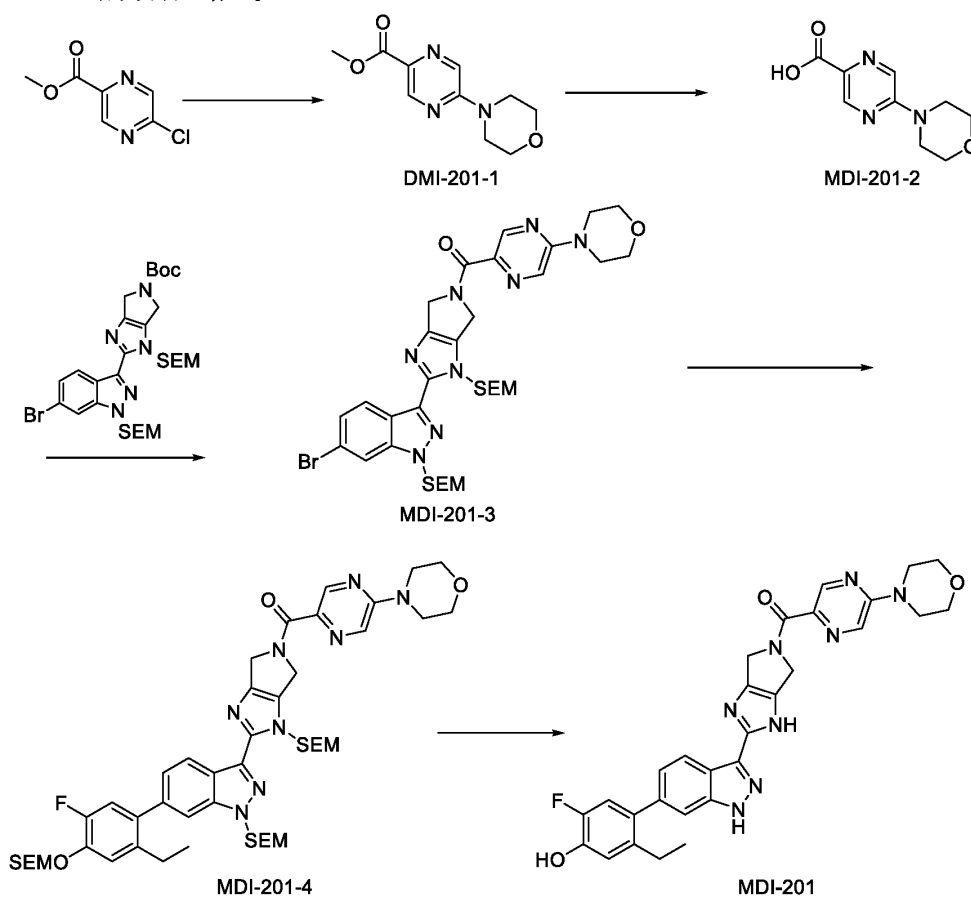
将中间体 7(43.0 mg, 0.05 mmol)溶于甲醇(4ml)中, 加入浓盐酸(2ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用碳酸氢钠溶液调 pH=8-9, 用二氯甲烷萃取 4 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 制备板纯化, 得到最终产物 4.5mg, 收率 18.0%。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.67 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.76-3.73 (m, 4H), 2.58 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.76-1.66 (m, 6H), 1.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

实施例 2: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)--4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮 (MDI-201)



5 MDI-201 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-201-1: 5-吗啉吡嗪-2-甲酸甲酯

将 5-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯(1.5 g, 8.7 mmol)溶于 10ml DMF 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(3.0 ml, 17.4 mmol)和吗啉(0.91 g, 10.4 mmol), 在室温下搅拌过夜, 在剧烈搅拌下, 加入水, 有固体析出, 过滤, 用水洗滤饼, 干燥, 得到中间体 MDI-201-1, 收率 72.2%。

5 合成中间体 MDI-201-2: 5-吗啉吡嗪-2-甲酸

将中间体 MDI-201-1(1.4 g, 6.27 mmol)溶于 20ml 四氢呋喃和 20ml 水, 加入氢氧化锂(0.32 g, 7.53 mmol), 室温反应 4 小时, 减压浓缩掉四氢呋喃, 用 1N HCl 调 pH=4, 有固体析出, 过滤, 用水洗滤饼, 干燥得中间体 MDI-201-2, 收率 99.1%。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.80-3.77 (m, 4H).

合成中间体 MDI-201-3: (2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮

15 将中间体 MDI-201-2 (27.4 mg, 0.13 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(46.0 mg, 0.36 mmol)溶于 DMF 中, 加入 HATU(67.8 mg, 0.18 mmol), 室温反应 10 分钟。中间体 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(80 mg, 0.12 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 DMF 中然后缓慢将其加入前面的反应液中, 室温反应过夜, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-201-3, 收率 47.8%。

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.44-8.36 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.74 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.90-3.88 (m, 4H), 3.75-3.72 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 4H), 0.96-0.89 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), 0.02 (s, 9H).

合成中间体 MDI-201-4: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)羟基苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮

将中间体 MDI-201-3(43.0 mg, 0.06 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(27.1 mg, 0.07 mmol), Pd(dppf)Cl₂(4.2 mg, 0.006 mmol)和磷酸钾(36.2 mg, 0.17 mmol)溶于1,4-二氧六环(10ml)和水(2ml)中,氮气置换3次,加热到100度,反应过夜,冷却到室温,加入水,用乙酸乙酯萃取 2 次,合并有机相,用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱纯化,得中间体 MDI-201-4, 收率 40.9%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 16.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.91-3.86 (m, 6H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.65-3.61 (m, 4H), 2.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 3H), 0.95-0.91 (m, 6H), 0.06 (s, 9H), 0.04 (s, 9H), 0.03 (s, 9H).

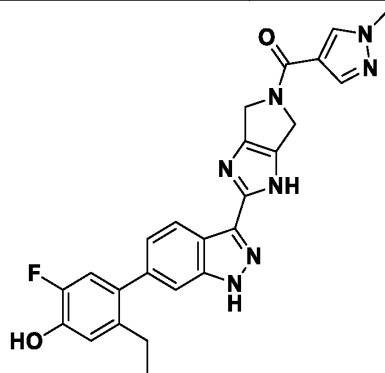
合成 MDI-201: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮

将中间体 MDI-201-4(22.0 mg, 0.02 mmol)溶于甲醇(4ml)中,加入浓盐酸(2ml),加热到 50 度,反应 6 小时,浓缩,固体用 1ml 甲醇溶解,用加入 2ml 浓氨水,浓缩,用甲醇带 3 次氨水,制备板纯化,得到最终产物 8.0 mg, 收率 61.9%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.35 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.38-8.33 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.76-3.74 (m,

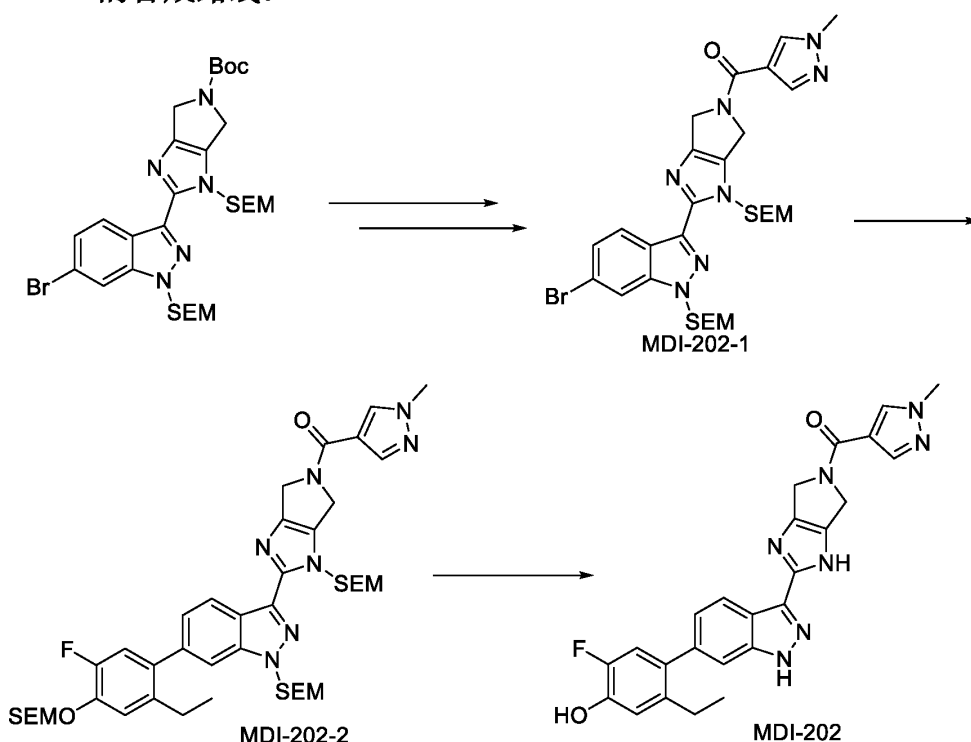
4H), 3.71-3.68 (m, 4H), 2.52 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

5 **实施例 3: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)--4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮 (MDI-202)**



MDI 202

MDI-202 的合成路线:



合成方法:

10 合成中间体 MDI-202-1: (2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮

将中间体 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (16.5 mg, 0.13 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(46.0 mg, 0.36 mmol) 溶于 DMF 中, 加入 HATU(67.8 mg, 0.18 mmol), 5 室温反应 10 分钟。中间体 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(80 mg, 0.12 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 DMF 中然后缓慢将其加入前面的反应液中, 室温反应过夜, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃
10 取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-202-1, 收率 41.3%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 20.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.02-4.85 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 4H), 0.97-0.91 (m, 4H), 0.03
15 (s, 9H), 0.02 (s, 9H).

合成中间体 MDI-202-2: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)羟基苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮
20

将中间体 MDI-202-1(33 mg, 0.05 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(23.3 mg, 0.06 mmol), Pd(dppf)Cl₂(3.6 mg, 0.005 mmol)和磷酸钾(31.3mg, 0.15 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10ml)和水(2ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应
25 过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-202-2, 收率 85.0%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H),

6.00 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.04-4.87 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (t, $J = 8.0$ Hz, $J = 20.0$ Hz, 2H), 3.67-3.61 (m, 4H), 2.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.11-1.07 (m, 3H), 0.95-0.91 (m, 6H), 0.06 (s, 9H), 0.03 (s, 9H), 0.02 (s, 9H).

5 **合成化合物 MDI-202: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)--4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮**

将中间体 MDI-202-2(36.0 mg, 0.04 mmol)溶于甲醇(4ml)中, 加入浓盐酸(2ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用加入 2ml 浓氨水, 浓缩, 用甲醇带 3 次氨水, 制备板纯化, 得到最终产物 5.0 mg, 10 收率 25.4%。

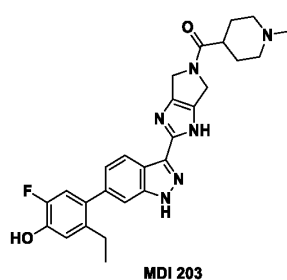
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.33 (s, 1H), 12.87 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.51-2.48 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

15

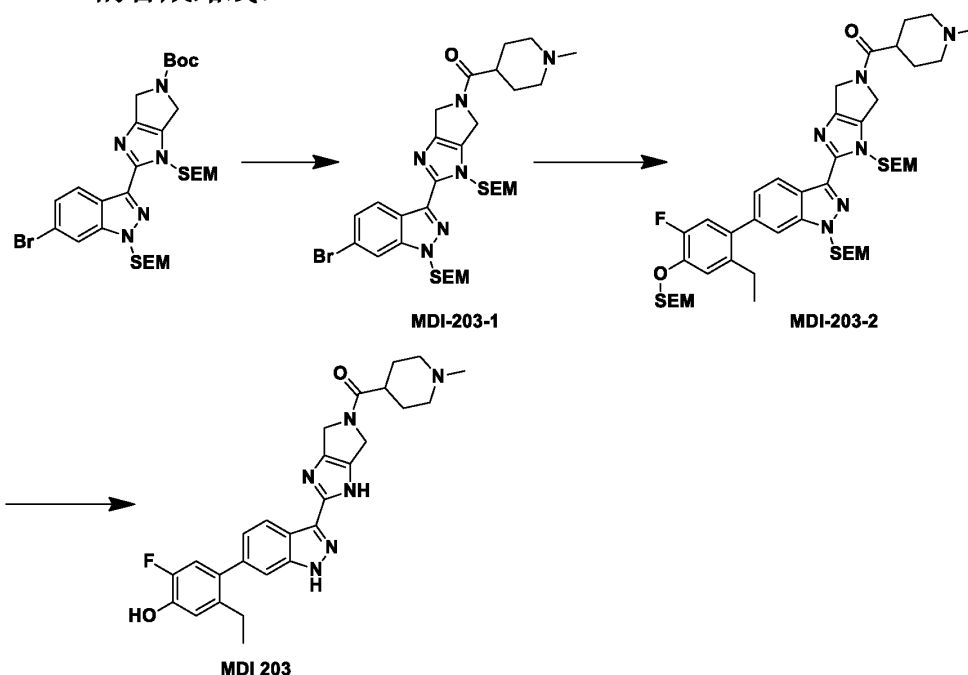
实施例 4: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H, 6H)-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮 (MDI-203)

MDI-203 也可被命名为 5-乙基-2-氟-4-{3-[5-(1-甲基哌啶-4-羰基)-1H, 4H, 5H, 6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡唑-6-基}苯酚。

20



MDI-203 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-203-1: 2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮

将 1-甲基哌啶-4-甲酸 (18.6 mg, 0.13 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (46.0 mg, 0.36 mmol) 溶于 DMF 中, 加入 HATU (67.8 mg, 0.18 mmol), 室温反应 10 分钟。中间体 2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯 (80 mg, 0.12 mmol) 溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 DMF 中然后缓慢将其加入前面的反应液中, 室温反应过夜, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-203-1, 收率 40.2%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29-8.22 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.88-4.59 (m, 4H), 3.63-3.54 (m, 6H), 3.21-2.81 (m, 5H), 2.28-2.01 (m, 4H), 0.93-0.83 (m, 5H), 0.03 (s, 9H), 0.02 (s, 9H).

合成中间体 MDI-203-2: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮

5 将中间体 MDI-203-1(41.29 mg, 0.06 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(27.1 mg, 0.07 mmol), Pd(dppf)Cl₂(4.2 mg, 0.006 mmol)和磷酸钾(36.2 mg, 0.17 mmol)溶于1,4-二氧六环(10ml)和水(2ml)中,氮气置换3次,加热到100度,反应过夜,冷却到室温,加入水,用乙酸乙酯萃取 2 次,合并有机相,用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱纯化,得中间体
10 MDI-203-2, 收率 40.9%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.44 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.84-4.69 (m, 4H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 4H), 3.38-3.30 (m, 2H),
15 2.61-2.54 (m, 5H), 2.13-2.05 (m, 4H), 1.10-1.01 (m, 5H), 0.97-0.89 (m, 3H), 0.03 (s, 9H), 0.02 (s, 18H).

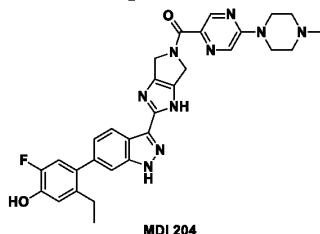
合成化合物 MDI-203: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮

20 将中间体 MDI-203-2(26.4 mg, 0.03 mmol)溶于甲醇(4ml)中,加入浓盐酸(2ml),加热到 50 度,反应 6 小时,浓缩,固体用 1ml 甲醇溶解,用加入 2ml 浓氨水,浓缩,用甲醇带 3 次氨水,浓缩制备分离,得到最终产物 5.0 mg, 收率 34.2%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.35 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.24 (s, 1H),
25 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.01-0.98 (m, 3H). 两个 H 的信号被水峰 (δ=3.37) 所掩盖。

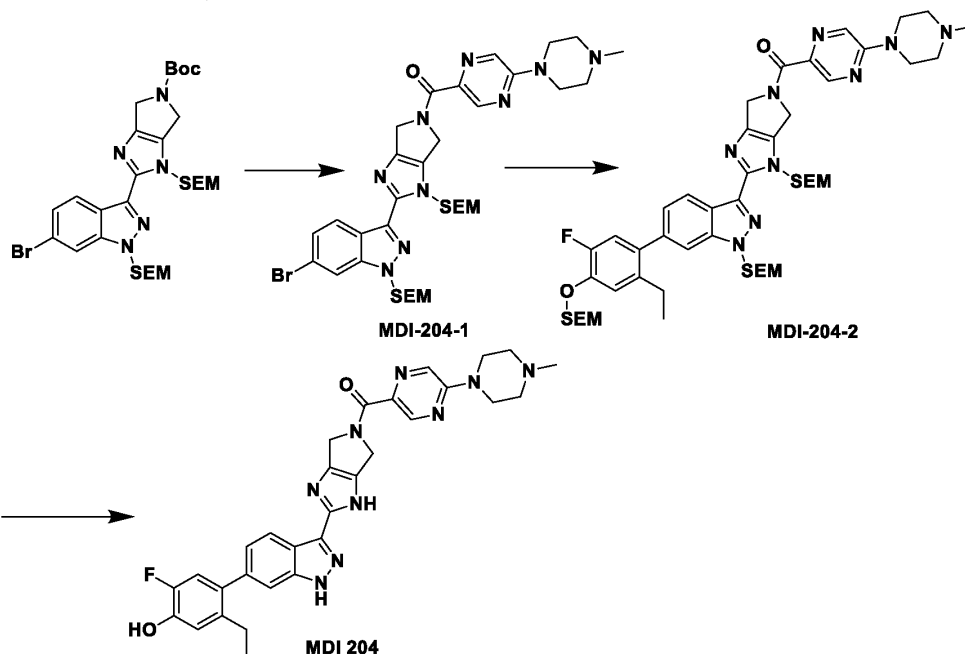
实施例 5: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮 (MDI-204)

MDI-204 也可被命名为 5-乙基-2-氟-4-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡唑-6-基}苯酚。



5

MDI-204 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-204-1: (2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮

10

将 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酸(28.9 mg, 0.13 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(46.0 mg, 0.36 mmol)溶于 DMF 中, 加入 HATU(67.8 mg, 0.18 mmol), 室温反应 10 分钟。中间体 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲

15

酸叔丁酯(80 mg, 0.12 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 DMF 中然后缓慢将其加入前面的反应液中, 室温反应过夜, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-204-1, 收率 43%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86-8.84 (m, 1H), 8.41-8.33 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.70 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 5.23-4.88 (m, 4H), 3.77-3.65 (m, 4H), 3.61-3.55 (m, 4H), 2.55 (t, $J = 4.0\text{Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H), 0.94-0.83 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), 0.02 (s, 9H).

10

合成中间体 MDI-204-2: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H, 6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮

将中间体 MDI-204-1(46.0 mg, 0.06 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(27.1 mg, 0.07 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.2 mg, 0.006 mmol)和磷酸钾(36.2 mg, 0.17 mmol)溶于1,4-二氧六环(10ml)和水(2ml)中, 氮气置换3次, 加热到100度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-204-2, 收率 47.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86-8.84 (m, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.75 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.25-5.16 (m, 2H), 4.99-4.90 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 4H), 3.63-3.56 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.07-1.01 (m, 3H), 0.99-0.88 (m, 6H), 0.03 (s, 9H), -0.07 (s, 9H), -0.09 (s, 9H).

25

合成化合物 MDI-204: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯

并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮

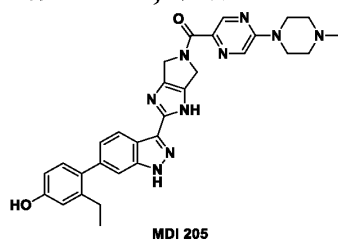
将中间体MDI-204-2(28.7 mg, 0.03mmol)溶于甲醇(4ml)中，加入浓盐酸(2ml)，加热到 50 度，反应 6 小时，浓缩，固体用 1ml 甲醇溶解，用加入 2ml 浓氨水，浓缩，用甲醇带 3 次氨水，浓缩制备分离，得到最终产物 4.0 mg, 收率 23.51%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.29 (s, 1H), 12.79 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.03 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.08-4.65 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 4H), 1.04-1.02 (m, 3H).

10

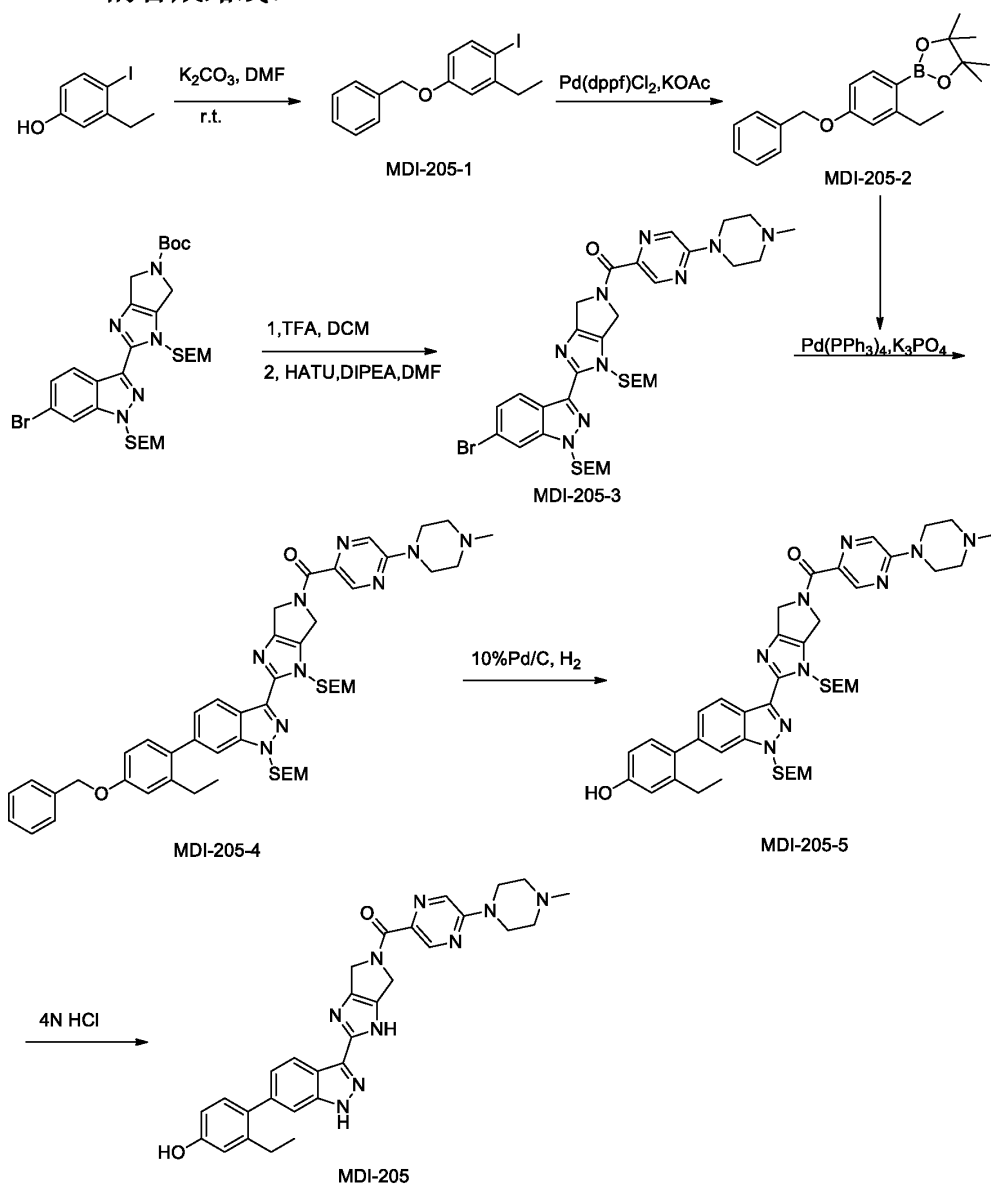
实施例 6: (2-(6-(2-乙基-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮 (MDI-205)

MDI-205 也可被命名为 3-乙基-4-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡唑-6-基} 苯酚。



15

MDI-205 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-205-1: 4-苯甲氧基-2-乙基-碘苯

5 将 3-乙基-4-碘苯酚(200 mg, 0.81mmol),溴苄(165.5mg, 0.97mmol)和碳酸钾(222.9mg, 1.61mmol)溶于 DMF 中, 室温反应两小时, 加入水, 用 EA 萃取两次, 合并有机相, 有机相用水, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得 250mg 无色油状产物, 收率 91.7%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.36(m, 5H),

6.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.72 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 16.0$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

5 **合成中间体 MDI-205-2: (2-(4-(苯氧基)-2-乙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷**

将 MDI-205-1(250.0mg, 0.74mmol), 频哪醇硼酸酯 (225.1mg, 0.89mmol), Pd(dppf)Cl₂(54.0mg, 0.07mmol)和 KOAc (217.6mg, 2.22mmol)溶于 1,4-二氧六环 (10 ml)中, 氮气置换 3 次。加热到 100°C 反应过夜。反应完成后加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。
10 浓缩柱层析得到无色油状物, 收率: 70%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47-7.34(m, 5H), 6.86-6.80 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.93 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 16.0$ Hz, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

15 **合成化合物 MDI-205-3: (2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮**

将中间体 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2 甲酸(64.2 mg, 0.29mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(93.2 mg, 0.72mmol) 溶于 DMF 中, 加入 HATU(109.7 mg, 0.29mmol), 室温反应 10 分钟。中间体 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(160.0 mg, 0.24mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 DMF 中然后缓慢将其加入前面的反应液中, 室温反应过夜, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-205-3, 收率 49.2%。
20 25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz 1H), 8.42 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 20.0$ Hz 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.74 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.19 (s,

1H), 4.99 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.63-3.59 (m, 4H), 2.59-2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 0.97-0.91(m, 4H),0.03(s, 9H),0.02(s, 9H).

合成化合物 MDI-205-4: (2-(6-(4-(苯氧基)-2-乙基-苯基)1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮

将中间体 MDI-205-3(91.0 mg, 0.12mmol), 中间体 MDI-205-2(48.1 mg, 0.14mmol), Pd(PPh₃)₄(13.6 mg, 0.01mmol)和磷酸钾(75.4 mg, 0.36mmol) 溶于 1,4-二氧六环(20ml)和水(4ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-205-4, 收率 44.1%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz 1H), 8.46 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 8.0 Hz 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz 1H), 7.52-7.31 (m, 6H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.77 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 4H), 3.65-3.61 (m, 4H), 2.62-2.57 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.95-0.91(m, 4H),0.03(s, 9H),0.02(s, 9H).

20

合成化合物 MDI-205-5: (2-(6-(2-乙基-4-羟基苯基)1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮

将中间体 MDI-205-4(47.0 mg,0.05mmol)溶于 10ml 甲醇中, 加入 5mg 10%Pd/C,氢气置换三次, 室温反应过夜, 滤除钯碳, 浓缩, 得中间体 MDI-205-5, 收率 78.0%, 直接用做下一步。

25

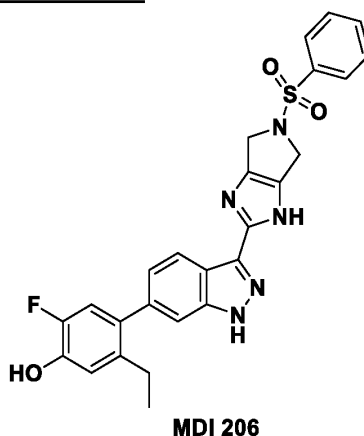
合成化合物 MDI-205: (2-(6-(2-乙基-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮

将中间体 MDI-205-5(33.0mg, 0.04mmol)溶于 4ML 甲醇, 加入 2ml 浓盐酸, 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 用甲醇带 3 次盐酸, 加入 1ml 甲醇溶解, 加入 2ml 浓氨水中和, 浓缩, 用甲醇带两次氨水, 制备板纯化, 的产物 6.2mg, 收率 27.7%。

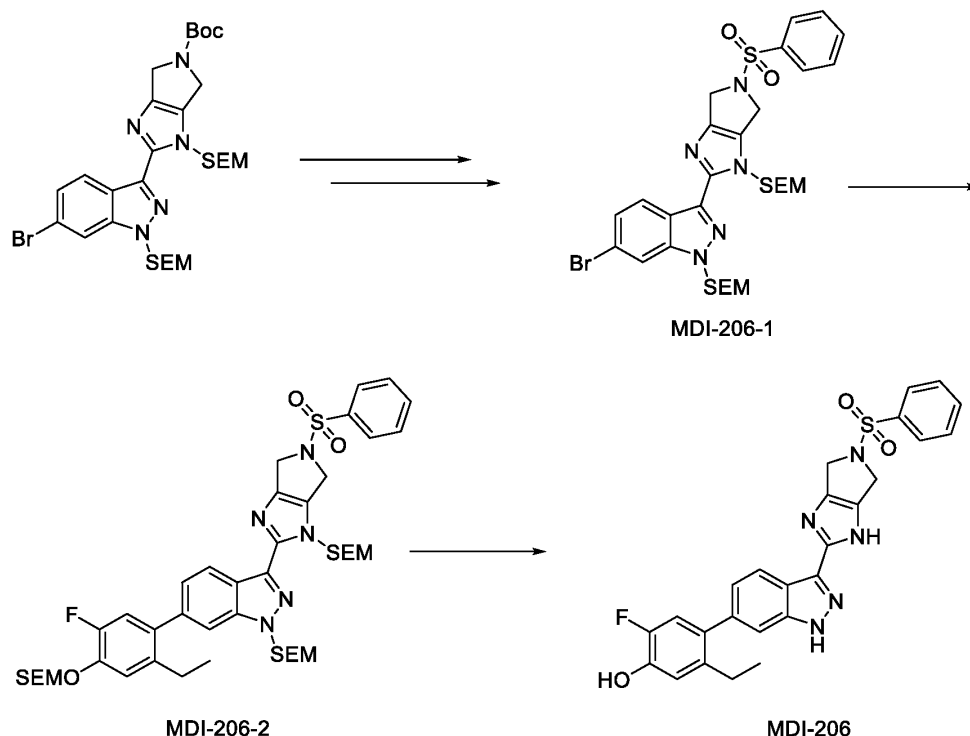
- 5 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.83-3.81 (m, 4H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.60 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

10

实施例 7: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚 (MDI-206)



MDI-206 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-206-1: (6-溴-3-(5-(苯磺酰基)-1-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

将 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(100 mg, 0.15 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 5ML DCM 和 Et_3N (0.08ml, 0.59mmol)中, 冷却到 0 度, 缓慢加入苯磺酰氯 (28.6 mg, 0.16mmol), 室温反应 2 小时, 加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-206-1, 收率 41.4%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.66-4.58(m, 4H), 3.59-3.51 (m, 4H), 0.94-0.87 (m, 4H), 0.03 (s, 18H).

合成中间体 MDI-206-2: (6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)羟基苯基)-3-(5-苯磺酰基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

5 将中间体 MDI-206-1(53.0 mg, 0.08 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(35.8 mg, 0.09 mmol), Pd(dppf)Cl₂(5.5 mg, 0.008 mmol)和磷酸钾(47.9mg, 0.23 mmol)溶于1,4-二氧六环(10ml)和水(2ml)中,氮气置换3次,加热到100度,反应过夜,冷却到室温,加入水,用乙酸乙酯萃取 2 次,合并有机相,用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱纯化,得中间体
10 MDI-206-2, 收率 74.3%。

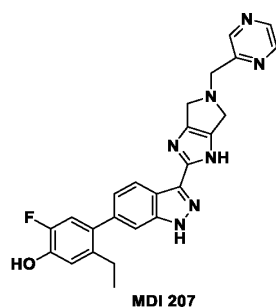
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.67-4.60 (m, 15 4H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 4H), 2.58 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 16.0 Hz, 2H), 1.09-1.05 (m, 3H), 0.93-0.88 (m, 6H), 0.06 (s, 9H), 0.03 (s, 9H), 0.02 (s, 9H).

合成化合物 MDI-206: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚

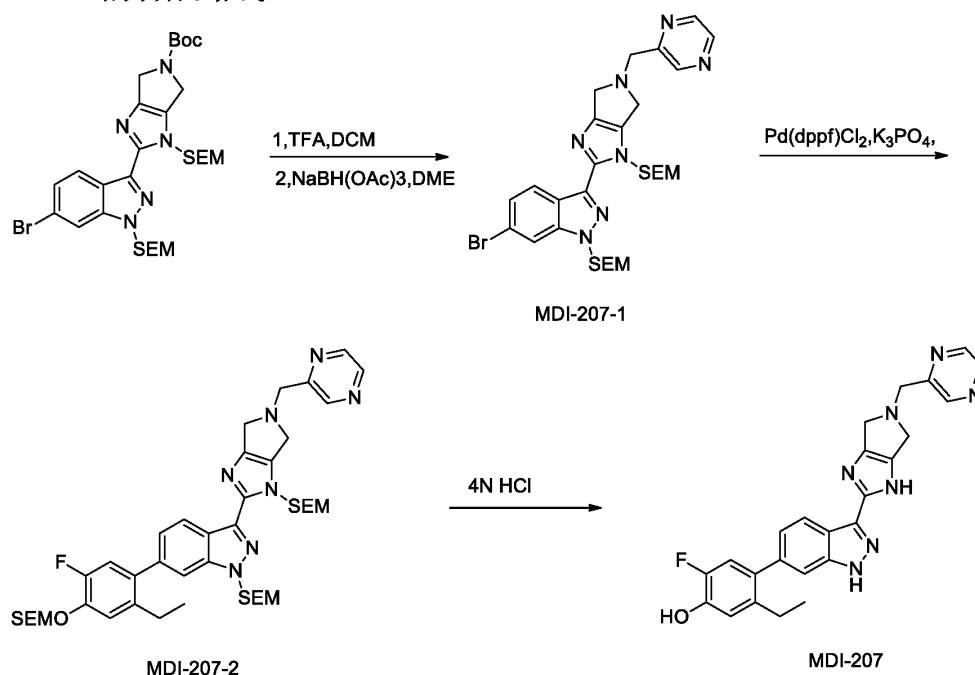
20 将中间体 MDI-206-2(50.0 mg, 0.06 mmol)溶于甲醇(4ml)中,加入浓盐酸(2ml),加热到 50 度,反应 6 小时,浓缩,固体用 1ml 甲醇溶解,用碳酸氢钠溶液调 pH=8-9,用二氯甲烷萃取 4 次,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,制备板纯化,得到最终产物 13mg,收率 46.2%。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 25 4.61-4.52 (m, 4H), 2.57 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

实施例 8: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(吡嗪-2 基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚 (MDI-207)



MDI-207 的合成路线:



合成方法:

- 5 合成中间体 MDI-207-1: (6-溴-3-(5-(吡嗪-2-基甲基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶

- 10 将 2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(47.0mg, 0.07mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 加入水, 饱和碳酸氢钠溶液调 pH=9, 用 DCM 萃取, 水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得固体溶于 1,2-二氯乙烷中, 加入 2-吡嗪甲醛(30.6mg, 0.28mmol), 室温搅拌 1 小时, 加入三乙酰基硼氢化钠(60.0mg,

0.28mmol), 室温反应 4 小时, 加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化得产物 MDI-207-1, 收率 49.5%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 4H), 3.62-3.55 (m, 4H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), 0.02 (s, 9H).

10 **合成中间体 MDI-207-2: (6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-3-(5-(吡嗪-2-基甲基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶**

将中间体 MDI-207-1 (20.0 mg, 0.03mmol), 中间体 (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (14.5 mg, 0.04mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.3 mg, 0.003mmol) 和磷酸钾 (19.4 mg, 0.09mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10ml) 和水 (2ml) 中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-207-2, 收率 93.0%。

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 4H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 4H), 2.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.92-0.90 (m, 6H), 0.06 (s, 9H), 0.03 (s, 9H), 0.02 (s, 9H).

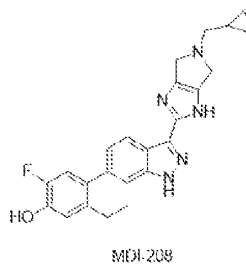
合成化合物 MDI-207: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(吡嗪-2-基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

将中间体 MDI-207-2(24.0mg, 0.03mmol)溶于 4ML 甲醇, 加入 2ML 浓盐酸, 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 用甲醇带 3 次盐酸, 加入 1ML 甲醇溶解, 加入 2ML 浓氨水中和, 浓缩, 用甲醇带两次氨水, 制备板纯化, 的产物 8mg, 收率 61.8%。

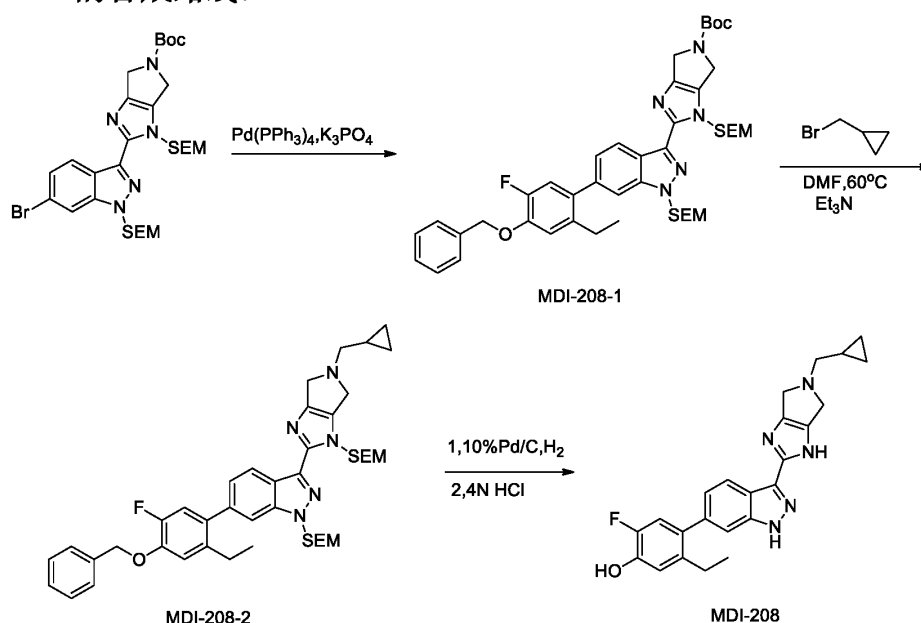
- 5 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.17(dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.91-6.89(m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 2.56 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 16.0$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

10

实施例 9: 4-(3-(5-(环丙基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-咪唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚 (MDI-208)



MDI-208 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-208-1: (2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯

将 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(500.0 mg, 0.75 mmol), 2-(4-苄氧基-2-乙基-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(401.9 mg, 1.13 mmol), Pd(PPh₃)₄(86.9 mg, 0.08mmol)和磷酸钾(478.9 mg, 2.26 mmol)溶于1,4-二氧六环(30ml)和水(6ml)中,氮气置换3次,加热到100度,反应过夜,冷却到室温,加入水,用乙酸乙酯萃取2次,合并有机相,用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱纯化,得中间体 MDI-208-1, 收率 85.1%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.45 (m, 1H), 7.53-7.37 (m, 6H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.67-4.54 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 4H), 2.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.05 (t, *J* = 8.0Hz, 3H), 0.95-0.89 (m, 4H), 0.02(s, 9H), 0.01(s, 9H).

合成中间体 MDI-208-2: (6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-3-(5-(环丙基甲基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶

- 5 将 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(80.0 mg, 0.10 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 加入水, 饱和碳酸氢钠溶液调 pH=9, 用 DCM 萃取, 水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得固体溶于 2ml DMF
- 10 中, 加入 Et₃N(0.1 ml)和溴甲基环丙烷(27.0 mg, 0.20mmol), 加热到 60 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用 EA 萃取, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得到 MDI-208-2, 收率 33.5%。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 6H), 7.23(dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.06(dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.98
- 15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 36.0 Hz, 4H), 3.67-3.58 (m, 4H), 2.80(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.55(dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.06(t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.92-0.90 (m, 4H), 0.63(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.27(d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 0.03(s, 9H), 0.02(s, 9H).

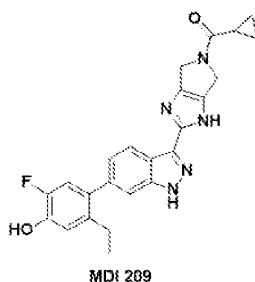
- 20 **合成化合物 MDI-208: 4-(3-(5-(环丙基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚**

- 将中间体 MDI-208-2(28.0 mg, 0.04 mmol)溶于 10 ml 甲醇中, 加入 5mg 10%Pd/C, 氢气置换三次, 加热到 40°C 反应过夜, 滤除钯碳, 浓缩, 得到的固体溶于 4 ml 甲醇, 加入 2 ml 浓盐酸, 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩,
- 25 用甲醇带 3 次盐酸, 加入 1 ml 甲醇溶解, 加入 2ML 浓氨水中和, 浓缩, 用甲醇带两次氨水, 制备板纯化, 的产物 2mg, 收率 13.1%。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.27 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 4.02 (s, 4H), 2.80(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 1.10 (m, 4H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.30-

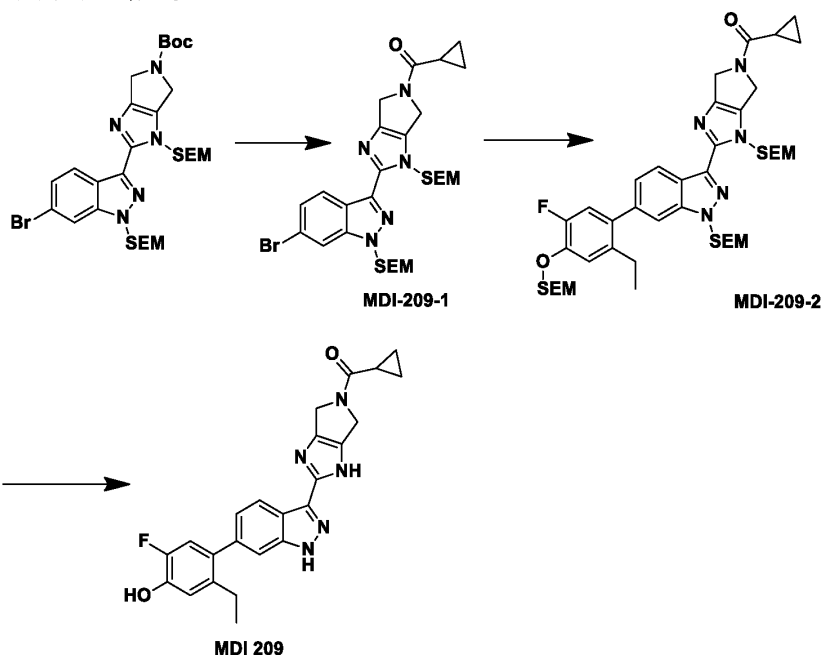
0.27(m, 2H) .

实施例 10：环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮 (MDI-209)



5

MDI-209 的合成路线：



合成方法：

合成中间体 MDI-209-1：2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(环丙基)甲酮

将中间体 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(80

mg, 0.12 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 5 ml DCM 中, 然后向体系中加入三乙胺(24.3 mg, 0.24mmol), 降温至 0℃, 缓慢滴加 环丙基甲酰氯(18.8 mg, 0.18mmol), 滴加完成后升至室温反应 1-2h, 停止反应, 向体系中加入水
5 淬灭, 分液, 有机相用硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得到化合物 MDI-209-1 , 收率 45%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, *J* = 17.8Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6Hz, 1H), 5.97-5.92 (m, 2H), 5.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.96-4.66 (m, 4H), 3.62-3.54 (m, 4H), 1.78-1.67(m, 1H), 1.10 – 1.07 (m, 2H),
10 0.94 – 0.84 (m, 6H), -0.05 (s, 9H), -0.08 (s, 9H).

合成中间体 MDI-209-2: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮

15 将中间体 MDI-209-1(50.5 mg, 0.08mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(34.8 mg, 0.1mmol), Pd(dppf)Cl₂(5.9 mg, 0.008mmol)和磷酸钾(50.9 mg, 0.24mmol) 溶于 1,4-二氧六环(10ml)和水(2ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食
20 盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-209-2, 收率 76.1%。

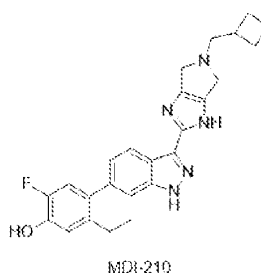
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.43 (m,1H), 7.46-7.45 (m,1H), 7.25-7.22 (m,1H), 7.16 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 12.0Hz, 1H), 5.99-5.94 (m, 2H), 5.76(s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.98-4.67(m, 4H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 4H),
25 2.57-2.51 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 6H), 0.95-0.87 (m, 5H), 0.03 (s, 9H), -0.06--0.08(m, 18H).

合成化合物 MDI-209: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮

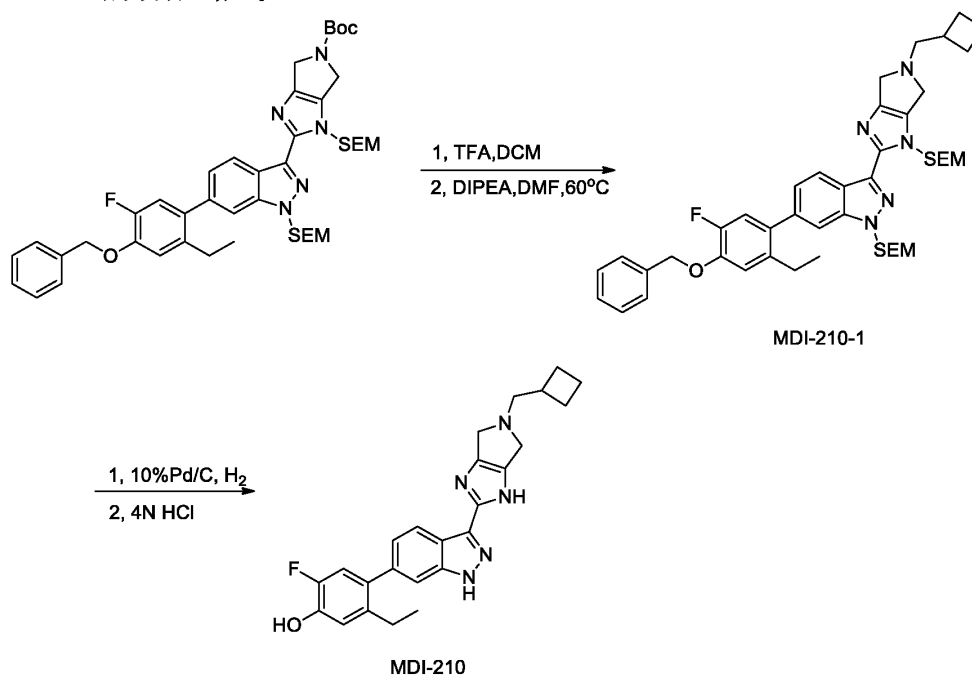
将中间体 MDI-209-2(50 mg, 0.06mmol)溶于甲醇(4ml)中, 加入浓盐酸(2ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用加入 2ml 浓氨水, 浓缩, 用甲醇带 3 次氨水, 浓缩制备分离, 得到最终产物 10.0 mg, 收率 38.1%。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.28(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.02-1.00 (m, 2H), 0.98-0.92 (m, 2H).

10 **实施例 11: 4-(3-(5-(环丁基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚 (MDI-210)**



MDI-210 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-210-1: (6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-3-(5-(环丁基甲基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

- 5 将 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(80.0 mg, 0.10mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 加入水,饱和碳酸氢钠溶液调 pH=9, 用 DCM 萃取, 水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得固体溶于 3ml DMF
- 10 中, 加入 DIPEA(126.8 mg, 0.98mmol)和溴甲基环丁烷(29.3 mg, 0.20mmol), 加热到 60 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用 EA 萃取, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得到 MDI-210-1, 收率 35.1%。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.23(dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.65-3.56 (m, 4H), 2.93(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.57(dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.21-2.14(m, 2H), 1.97-1.67 (m, 4H), 1.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.94-0.89 (m, 4H), 0.02(s, 18H).

20

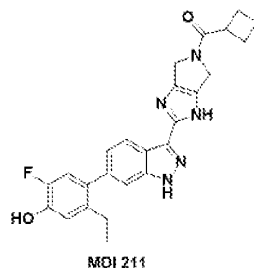
合成化合物 MDI-210: 4-(3-(5-(环丁基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

- 将中间体 MDI-210-1(35.0 mg, 0.05mmol)溶于 10ml 甲醇中, 加入 5mg 10%Pd/C, 氢气置换三次, 加热到 40°C 反应过夜, 滤除钯碳, 浓缩, 得到的固体溶于 4ml 甲醇, 加入 2ml 浓盐酸, 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 用甲醇带 3 次盐酸, 加入 1ml 甲醇溶解, 加入 2ml 浓氨水中和, 浓缩, 用甲醇带两次氨水, 制备板纯化, 的产物 4mg, 收率 20.7%。

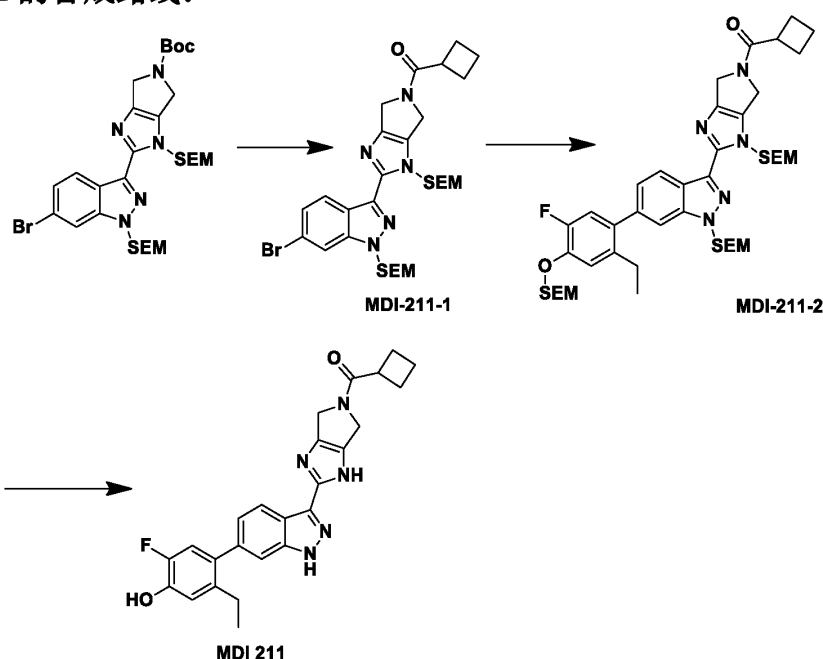
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.27 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 3.98 (s, 4H),

3.00(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 4H), 1.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

5 **实施例 12: 环丁基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮 (MDI-211)**



MDI-211 的合成路线:



合成方法:

- 10 **合成中间体 MDI-211-1: 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(环丁基)甲酮**

将中间体 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(80

mg, 0.12 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 5 ml DCM 中, 然后向体系中加入三乙胺(24.3 mg, 0.24mmol), 降温至 0℃, 缓慢滴加 环丁基甲酰氯(21.3 mg, 0.18mmol), 滴加完成后升至室温反应 1-2h, 停止反应, 向体系中加入水
5 淬灭, 分液, 有机相用硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得到化合物 MDI-211-1 , 收率 43%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.31 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 5.92-5.89 (m, 2H), 5.71-5.70 (m, 2H), 4.73-4.57 (m, 4H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.10-1.93 (m,
10 3H), 0.93-0.88(m, 4H), -0.05 (s, 9H), -0.09 (s, 9H).

合成中间体 MDI-211-2: 环丁基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮

15 将中间体 MDI-211-1 (51.6mg, 0.08mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(34.8 mg, 0.1mmol), Pd(dppf)Cl₂(5.9 mg, 0.008mmol)和磷酸钾(50.9 mg, 0.24mmol) 溶于 1,4-二氧六环(10ml)和水(2ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食
20 盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-211-2, 收率 75.2%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49-8.42 (m,1H), , 7.47-7.45 (m,1H), 7.25-7.22 (m,1H), 7.16 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.02 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.96-5.93 (m, 2H), 5.75(s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.75-4.58(m, 4H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 4H),
25 3.38-3.28 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.48-2.20 (m, 4H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 3H), 0.93-0.85 (m, 6H), 0.03 (s, 9H), -0.06--0.08(m, 18H).

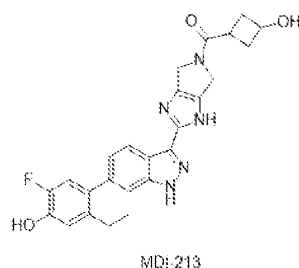
合成化合物 MDI-211: 环丁基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)

吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮

将中间体 MDI-211-2(45 mg, 0.054mmol)溶于甲醇(4ml)中, 加入浓盐酸(2ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用加入 2ml 浓氨水, 浓缩, 用甲醇带 3 次氨水, 浓缩制备分离, 得到最终产物 8.2 mg, 收率 34.2%。

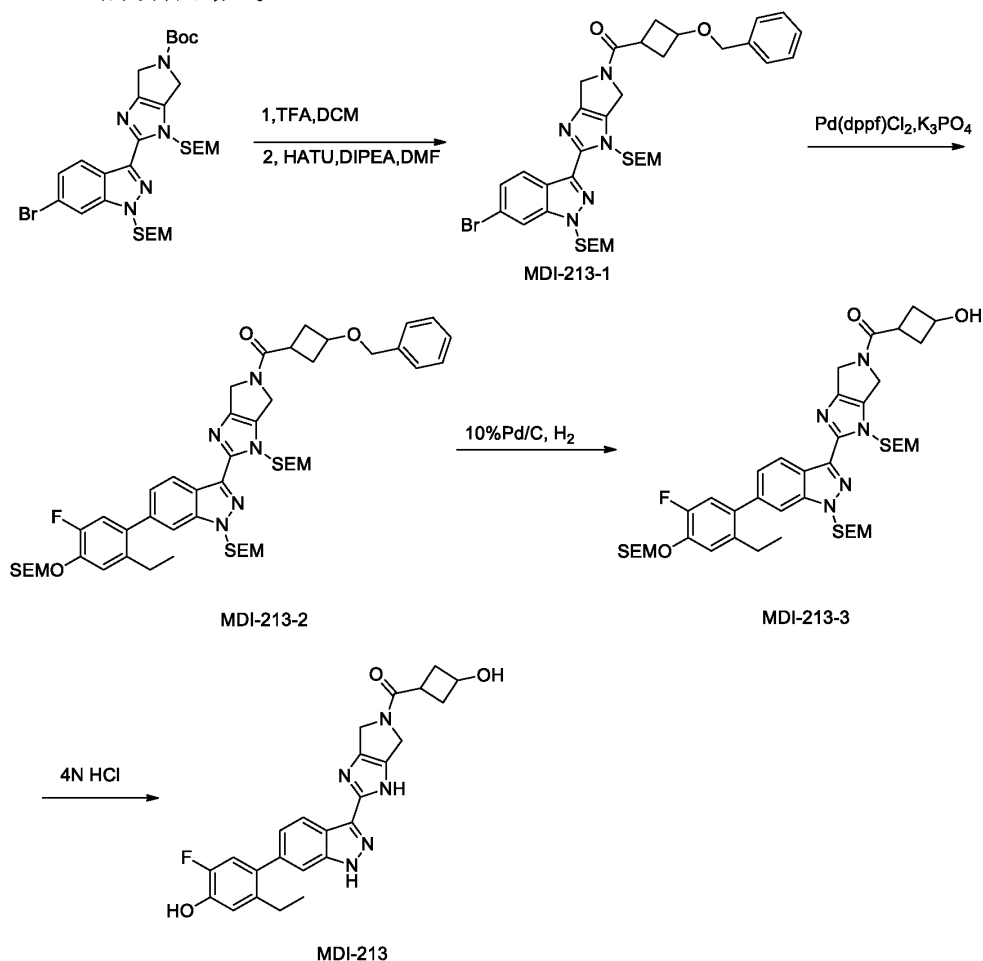
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.27(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), , 7.17 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 20.0Hz, J = 12.0 Hz, 2H), 4.68-4.63 (m, 4H), 3.54-3.46 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 4H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.08 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

10

实施例 13: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(3-羟基环丁基)甲酮 (MDI-213)

15

MDI-213 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-213-1: (3-(苄氧基)环丁基)(2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮

将中间体 3-苄氧基-环丁烷甲酸(44.6 mg, 0.22 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(69.9 mg, 0.54 mmol) 溶于 DMF 中, 加入 HATU(82.3 mg, 0.22 mmol), 室温反应 10 分钟。中间体 2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(120.0 mg, 0.18 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 DMF 中然后缓慢将其加入前面的反应液中, 室温反应过夜, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙

酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-213-1, 收率 35.3%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 20.0 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 6H), 5.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.76-4.61 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 4H), 0.02(s, 9H), -0.03(s, 9H).

合成中间体 MDI-213-2: (3-(苄氧基)环丁基)(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H, 6H)-基)甲酮

将中间体 MDI-213-1 (48.0 mg, 0.06 mmol), 中间体 MDI-10-2 (30.4 mg, 0.08 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4.7 mg, 0.01 mmol) 和磷酸钾 (40.6 mg, 0.19 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 ml) 和水 (4 ml) 中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-213-2, 收率 71.5%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.78-4.62 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.46-2.44 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 3H), 0.95-0.90 (m, 6H), 0.06 (s, 9H), -0.04 (s, 18H).

25

合成中间体 MDI-213-3: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H, 6H)-基)(3-羟基环丁基)甲酮

将中间体 MDI-213-2 (43.0 mg, 0.05 mmol) 溶于 10 ml 甲醇中, 加入 5 mg

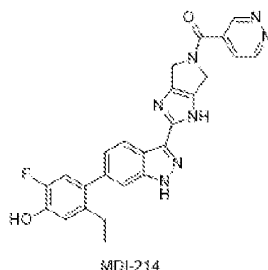
10%Pd/C, 氢气置换三次, 室温反应过夜, 滤除钯碳, 浓缩, 得中间体 MDI-213-3, 直接用做下一步。

5 **合成化合物 MDI-213: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(3-羟基环丁基)甲酮**

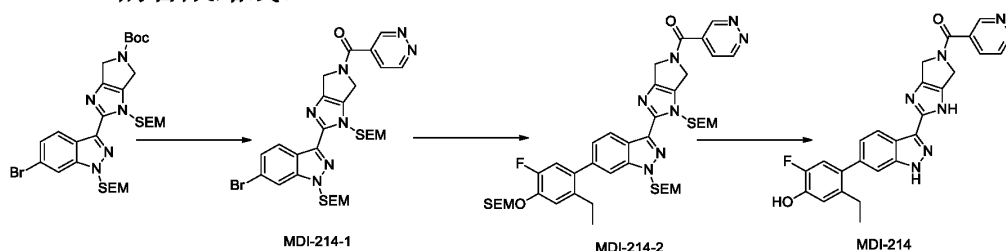
将中间体 MDI-213-3 (36.1mg, 0.05mmol) 溶于 4ml 甲醇, 加入 2ml 浓盐酸, 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 用甲醇带 3 次盐酸, 加入 1ml 甲醇溶解, 加入 2ml 浓氨水中和, 浓缩, 用甲醇带两次氨水, 制备板纯化, 的产物 4mg, 收率 16.4%。

10 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.28 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 4H), 4.23-4.20 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 4H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

15 **实施例 14: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(吡嗪-4-基)甲酮 (MDI-214)**



MDI-214 的合成路线:



20 **合成方法:**

合成中间体 MDI-214-1: (2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H, 4H,6H)-基)(哒嗪-4-基)甲酮

将 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(45 mg, 0.06 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 5mlDMF, 分别加入哒嗪-4-羧酸(9mg, 0.07 mmol), HATU(32 mg, 0.08 mmol)和 DIPEA(0.05ml, 0.30mmol), 室温反应 16 小时, 加入水淬灭反应, 用 EA 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-214-1 23 mg, 收率 51.2 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.45 – 9.50 (m, 2H), 8.34 (dd, $J = 38.3\text{Hz}$, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (t, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 5.92 (d, $J = 31.9\text{ Hz}$, 2H), 5.72 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 2H), 4.95-4.93 (m, 2H), 4.68-4.66 (m, 2H), 3.65–3.54 (m, 4H), 1.08–0.77 (m, 4H), 0.05–0.13 (m, 18H).

合成中间体 MDI-214-2: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-4-基)甲酮

将中间体 MDI-214-1(23 mg, 0.03 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(20 mg, 0.05 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3 mg, 0.003 mmol)和磷酸钾(22 mg, 0.10 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 ml)和水(1 ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应 16 h, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得 25 mg 中间体 MDI-214-2, 收率 84.7 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.46 – 9.42 (m, 2H), 8.62 – 8.31 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.4, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.6, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 5.96 (d, $J = 31.6\text{ Hz}$, 2H), 5.78 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 2H), 5.34 (d, $J = 2.7\text{ Hz}$, 2H), 5.02 – 4.95 (m, 2H), 4.71 – 4.67

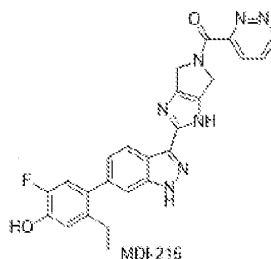
(m, 2H), 3.90 – 3.86 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 4H), 2.57 – 2.54 (m, 2H), 1.14 – 0.81 (m, 9H), 0.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 9H), -0.04 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 18H).

合成化合物 MDI-214: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-4-基)甲酮

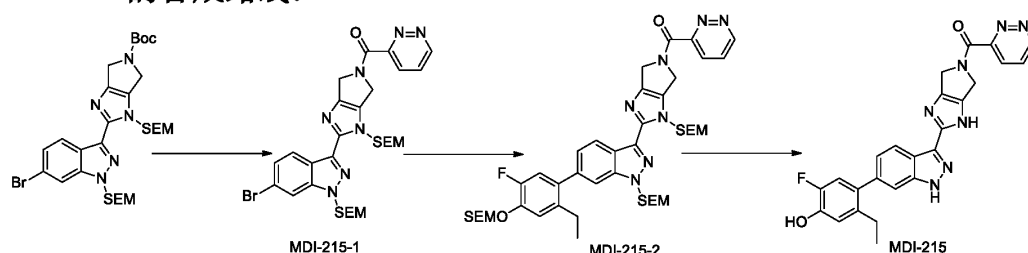
将中间体 MDI-214-2 (25 mg, 0.03 mmol) 溶于甲醇 (4 ml) 中, 加入浓盐酸 (2 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 4 mg, 收率 29.4 %。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.48 (dd, $J = 2.3$, $J = 1.3$ Hz, 1H), 9.42 (dd, $J = 5.2$, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 5.3$, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 19.7$, $J = 10.4$ Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.55 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

实施例 15: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-3-基)甲酮 (MDI-215)



MDI-215 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-215-1: (2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-3-基)甲酮

将 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.30 mmol)溶于 10 ml 二氯甲烷中, 加入 2 ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 10 ml DMF, 分别加入哒嗪-3-羧酸(45 mg, 0.36 mmol), HATU(164 mg, 0.43 mmol)和 DIPEA(0.18 ml, 1.08 mmol), 室温反应 16 小时, 加入水淬灭反应, 用 EA 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-215-1 98 mg, 收率 49.2 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 – 9.30 (m, 1H), 8.40 (dd, $J = 19.4\text{ Hz}$, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.25 (dd, $J = 4.0\text{ Hz}$, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J = 3.1\text{ Hz}$, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 5.95 (d, $J = 21.7\text{ Hz}$, 2H), 5.73 (d, $J = 3.2\text{ Hz}$, 2H), 5.40 – 5.24 (m, 2H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 4H), 0.98 – 0.87 (m, 4H), 0.00-0.05 (m, 9H), -0.09 (s, 9H).

合成中间体 MDI-215-2: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-3-基)甲酮

将中间体 MDI-215-1(98 mg, 0.15 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(100 mg, 0.25 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15 mg, 0.015 mmol)和磷酸钾(110 mg, 0.50 mmol)溶于 1,4-二氧六环(25 ml)和水(5 ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应 16 h, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得 97 mg 中间体 MDI-215-2, 收率 77.1%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 – 9.32 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.52 – 8.48 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.71 – 7.69 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 2.8\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4\text{ Hz}$, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4\text{ Hz}$, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H),

7.04 (dd, $J = 11.6\text{Hz}$, $J = 4.2\text{ Hz}$, 1H), 5.99 (d, $J = 22.2\text{ Hz}$, 2H), 5.78 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 2H), 5.40 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.25 (t, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 5.08 – 4.99 (m, 2H), 3.90–3.88 (m, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 4H), 2.56 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.10 – 0.77 (m, 9H), 0.06 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 9H), -0.01 – -0.10 (m, 18H).

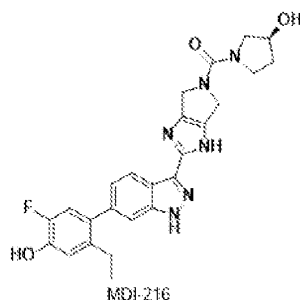
5

合成化合物 MDI-215: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-3-基)甲酮

将中间体 MDI-215-2(97 mg, 0.11 mmol)溶于甲醇(10 ml)中, 加入浓盐酸(5 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩,
10 溶于甲醇, 加 1ml 氨水, 浓缩, 过滤, 滤液浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 10 mg, 收率 18.9 %。

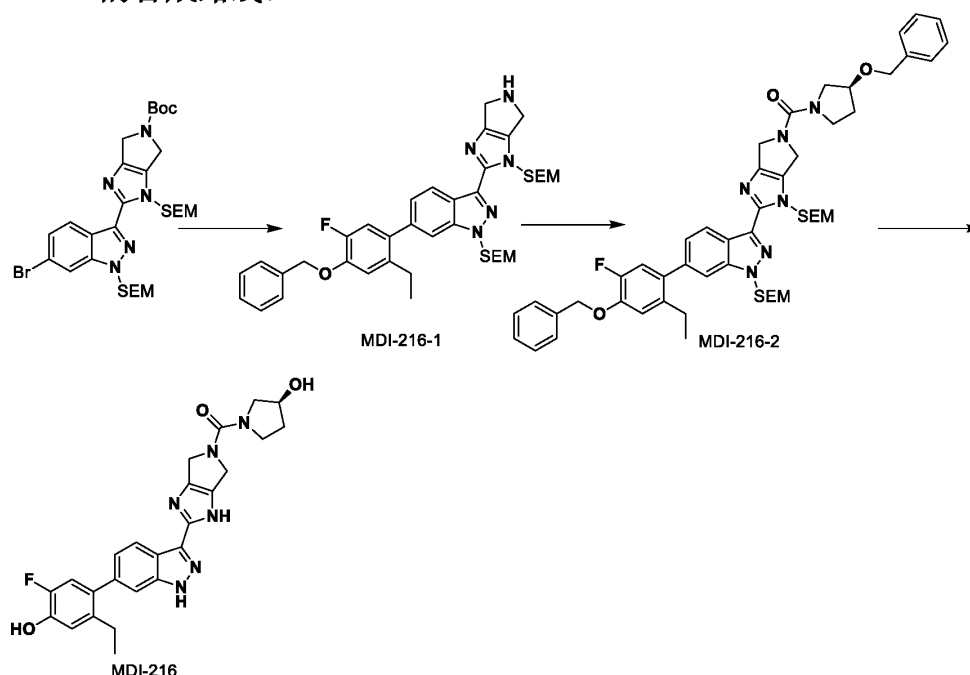
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H), 12.83 (d, $J = 33.0\text{ Hz}$, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.39 (dd, $J = 5.0\text{Hz}$, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.37 – 8.31 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.5\text{Hz}$, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H),
15 7.03 (d, $J = 11.9\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.84 – 4.45 (m, 4H), 2.49 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.02 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H).

实施例 16: (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮 (MDI-216)



20

MDI-216 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-216-1: 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑

将 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(500 mg, 0.75 mmol), 2-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(401 mg, 1.13 mmol), Pd(dppf)Cl₂(75 mg, 0.075 mmol)和磷酸钾(495 mg, 2.25 mmol)溶于 1,4-二氧六环(30 ml)和水(6 ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应 16 h, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 纯化所得产品溶于 25 ml 二氯甲烷, 滴加 5 ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-216-1 210 mg, 收率 39.2 %。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23-6.96(m, 2H), 5.93 (s, 2H),

5.77 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.21 (d, $J = 35.1$ Hz, 4H), 3.66 – 3.52 (m, 4H), 2.54 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.95 – 0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 9H).

5 **合成中间体 MDI-216-2: (S)-(2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(3-(苄氧基)吡咯烷-1-基)甲酮**

将三光气(25.8 mg, 0.09 mmol)溶于 5 ml 四氢呋喃中, 0 度滴加中间体 MDI-216-1(80 mg, 0.09 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液, 室温搅拌 10 分钟, 加入(S)-3-(苄氧基)吡咯烷(31.9 mg, 0.18 mmol)的四氢呋喃溶液, 室温搅拌 5 分钟, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-216-2 71 mg, 收率 86.1 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 6H), 7.24 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.92 – 4.88 (m, 2H), 4.76 – 4.69 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 6H), 2.54 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15 – 2.13 (m, 1H), 2.06 – 2.02 (m, 1H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.95 – 0.91 (m, 4H), -0.01 – -0.11 (m, 18H).

20

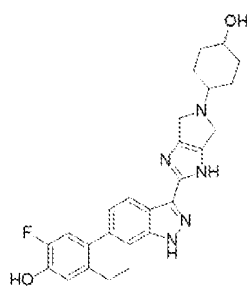
合成化合物 MDI-216: (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮

将中间体 MDI-216-2(83 mg, 0.11 mmol)溶于甲醇(10 ml)中, 加入 10 mgPd/C, 滴加浓盐酸(5 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 过滤, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 8 mg, 收率 15.2 %。

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.81 – 4.61 (m, 4H), 4.46 – 4.44 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H),

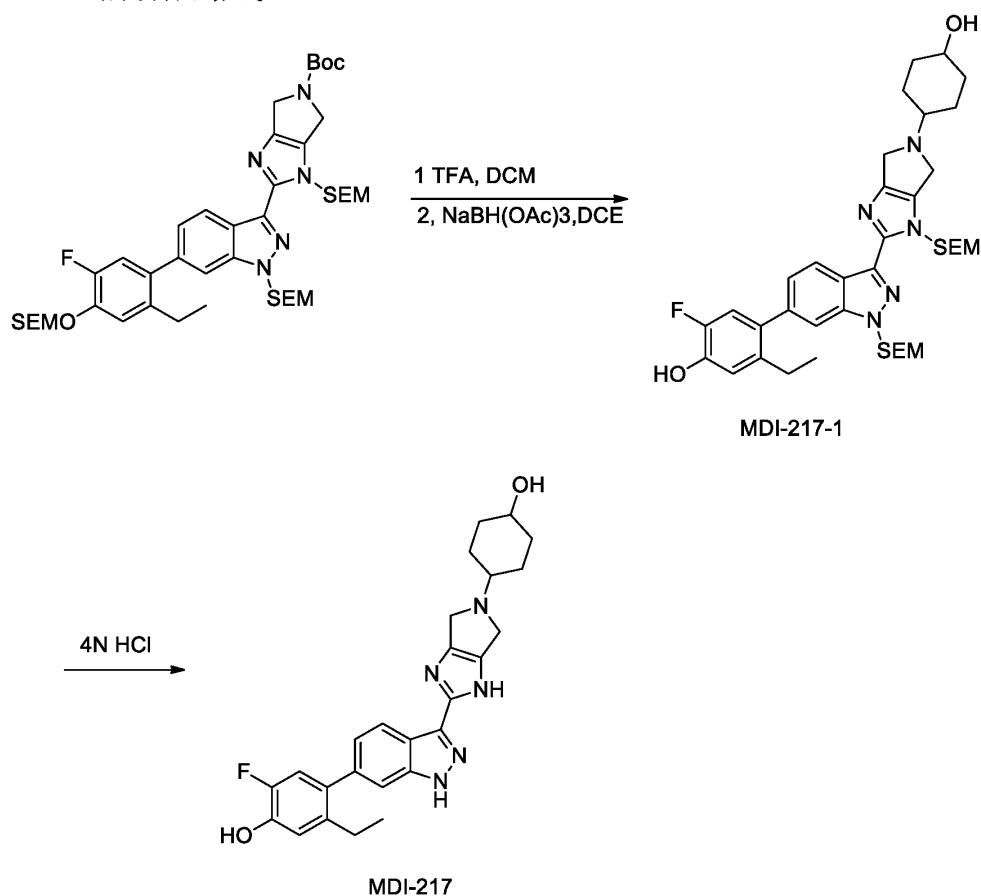
2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

实施例 17: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(4-羟基环己基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚 (MDI-217)



5

MDI-217 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-217-1: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(4-羟基环己基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)苯酚

将 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(65.0 mg, 0.08mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 加入水, 饱和碳酸氢钠溶液调 pH=9, 用 DCM 萃取, 水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得固体溶于 1,2 二氯乙烷, 加入 4-羟基环己酮(17.4 mg, 0.15mmol)室温搅拌 1 小时, 加入三乙酰基硼氢化钠(32.3mg, 0.15mmol), 室温反应 3 小时, 加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无

水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化得产物 MDI-217-1，收率 38.2%。

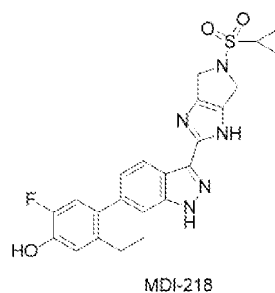
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 5.93 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.27-4.07 (m, 4H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 4H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.08 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H), 0.94-0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.05 (s, 9H).

合成化合物 MDI-217: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(4-羟基环己基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

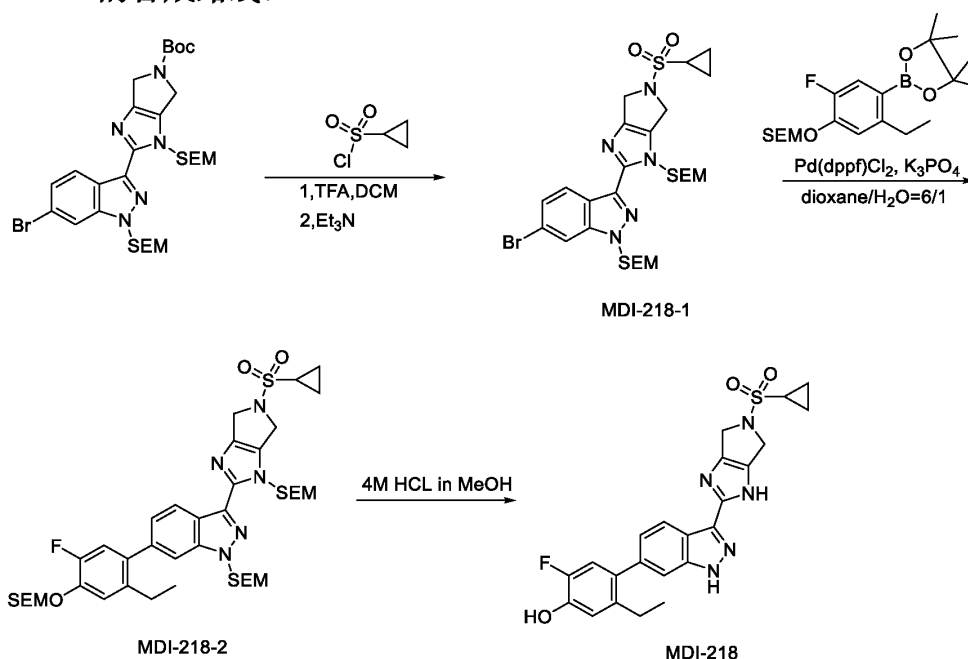
将中间体 MDI-217-1 (21.0mg, 0.03mmol) 溶于 4ml 甲醇，加入 2ml 浓盐酸，加热到 50 度，反应 6 小时，浓缩，用甲醇带 3 次盐酸，加入 1ml 甲醇溶解，加入 2ML 浓氨水中和，浓缩，用甲醇带两次氨水，制备板纯化，的产物 5.3mg, 收率 39.5%。

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.27 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.93 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.04-2.05 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 5H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 8.0$ Hz, $J = 16.0$ Hz, 3H).

实施例 18: 4-(3-(5-(环丙磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚 (MDI-218)



MDI-218 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-218-1: 6-溴-3-(5-(环丙磺酰基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

- 将 2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(100 mg, 0.15 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用碳酸氢钠淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。把得到的化合物溶于 5ml DCM 和 Et₃N(0.08ml, 0.59mmol)中, 冷却到 0 度, 缓慢加入环丙基磺酰氯(22.4 mg, 0.16mmol), 室温反应 2 小时, 加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-218-1, 收率 36.0%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.75-4.74 (m, 2H), 4.66-4.65 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 4H), 2.50-2.44 (m, 1H), 1.33-1.31 (m, 2H), 1.06-1.02

(m, 2H), 0.96-0.91 (m, 4H), 0.00--0.05 (m, 18H).

合成中间体 MDI-218-2: 3-(5-环丙磺酰基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

将中间体 MDI-218-1(36.0 mg, 0.05 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(25.5 mg, 0.06 mmol), Pd(dppf)Cl₂(3.9 mg, 0.005 mmol)和磷酸钾(34.2 mg, 0.16 mmol)溶于1,4-二氧六环(6 ml)和水(1 ml)中,氮气置换3次,加热到100度,反应过夜,冷却到室温,加入水,用乙酸乙酯萃取 2 次,合并有机相,用水和饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱纯化,得中间体 MDI-218-2, 收率 70.0%。

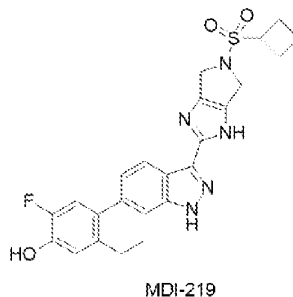
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.68-3.57 (m, 4H), 2.56 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.12- 0.86 (m, 13H), -0.01--0.06 (m, 27H).

合成化合物 MDI-218: 4-(3-(5-(环丙磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

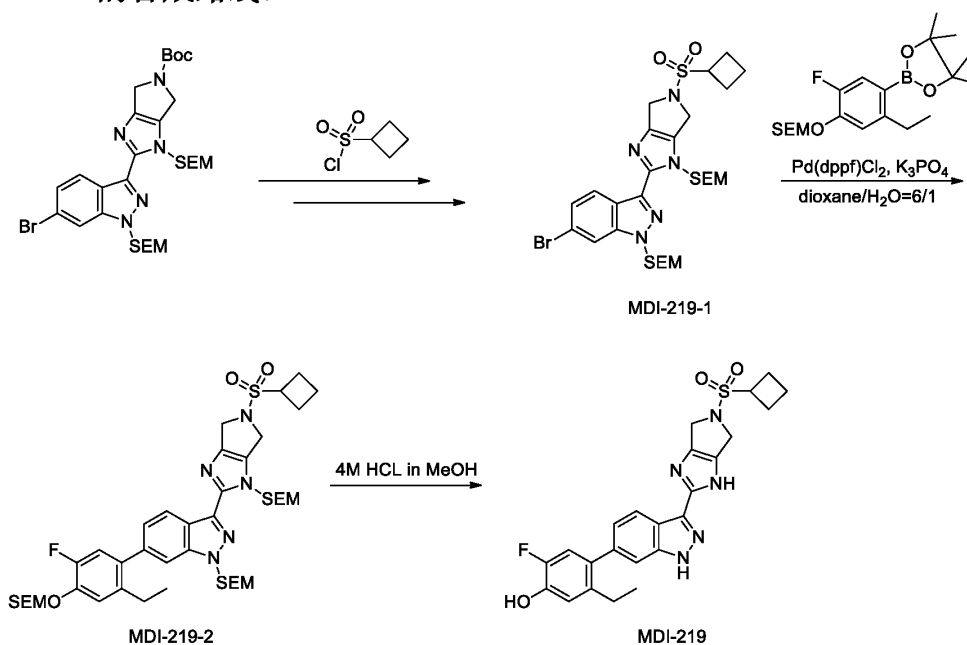
将中间体 MDI-218-2(36.0 mg, 0.04 mmol)溶于甲醇(4ml)中,加入浓盐酸(2ml),加热到 50 度,反应 6 小时,浓缩,固体用 1ml 甲醇溶解,用碳酸氢钠溶液调 pH=8-9,用二氯甲烷萃取 4 次,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,制备板纯化,得到最终产物 16 mg,收率 81.4%。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 20.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 4H), 2.76- 2.69(m, 1H), 2.60- 2.51 (m, 2H), 1.20- 1.18 (m, 2H), 1.10- 1.06 (m, 5H).

实施例 19: 4-(3-(5-(环丁基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚 (MDI-219)



MDI-219 的合成路线:



5

合成方法:

合成中间体 MDI-219-1: 6-溴-3-(5-(环丁基磺酰基)-1-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

- 10 将 2-(6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.15 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用碳酸氢钠淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。把得到的化合物溶于 5ml

DCM 和 Et₃N(0.08ml, 0.59mmol)中, 冷却到 0 度, 缓慢加入环丁基磺酰氯 (24.6 mg, 0.16mmol), 室温反应 2 小时, 加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-219-1, 收率 32.1%。

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.03- 3.95 (m, 1H), 3.65- 3.56 (m, 4H), 2.75- 2.64 (m, 2H), 2.37- 2.30 (m, 2H), 2.11- 2.04 (m, 2H), 0.95- 0.90 (m, 4H), 0.00--0.05 (m, 18H).

10 **合成中间体 MDI-219-2: 3-(5-(环丁基磺酰基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑**

将中间体 MDI-219-1(33.0 mg, 0.05 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(22.6
15 mg, 0.06 mmol), Pd(dppf)Cl₂(3.5 mg, 0.005 mmol)和磷酸钾(30.2 mg, 0.14 mmol)溶于 1,4-二氧六环(6 ml)和水(1 ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-219-2, 收率 73.5%。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.3Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07- 7.02 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.74- 4.70(m, 2H), 4.64- 4.60(m, 2H), 4.00- 3.98 (m, 1H), 3.91- 3.86 (m, 2H), 3.66- 3.58 (m, 4H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.58- 2.54 (m, 2H), 2.11- 2.02 (m, 4H), 1.10- 1.04 (m, 3H), 1.01- 0.96 (m, 6H), -0.02--
25 0.05 (m, 27H).

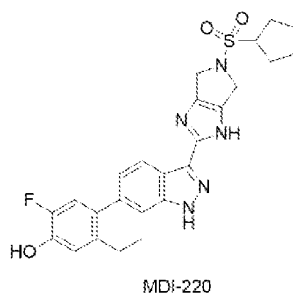
合成化合物 MDI-219: 4-(3-(5-(环丁基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

将中间体 MDI-219-2(31.0 mg, 0.04 mmol)溶于甲醇(4ml)中, 加入浓盐

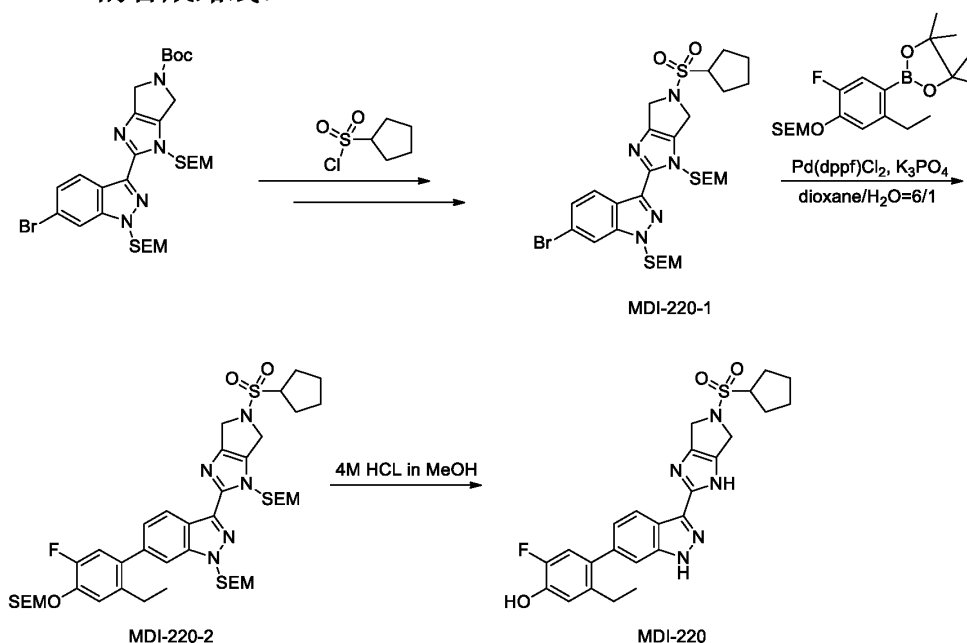
酸(2ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用碳酸氢钠溶液调 pH=8-9, 用二氯甲烷萃取 4 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 制备板纯化, 得到最终产物 12mg, 收率 65.7%。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 20.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.60 (s, 4H), 4.26-4.18 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 4H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

10 实施例 20: 4-(3-(5-(环戊基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚 (MDI-220)



MDI-220 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-220-1: 6-溴-3-(5-(环戊基磺酰基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶

将 2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)- 羧酸叔丁酯(100 mg, 0.15 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用碳酸氢钠淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。把得到的化合物溶于 5ml DCM 和 Et₃N(0.08ml, 0.59mmol)中, 冷却到 0 度, 缓慢加入环戊基磺酰氯(26.8 mg, 0.16mmol), 室温反应 2 小时, 加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-220-1, 收率 38.1%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.78- 4.72 (m, 2H), 4.68- 4.62 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.63- 3.57(m, 4H), 2.14- 2.03 (m, 4H), 1.75- 1.56 (m, 4H), 0.96-0.90(m, 4H), -0.02--0.05 (m, 18H).

合成中间体 MDI-220-2: 3-(5-(环戊基磺酰基)-1 - ((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶

将中间体 MDI-220-1(40 mg, 0.06 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(27.3 mg, 0.07 mmol), Pd(dppf)Cl₂(4.2 mg, 0.006 mmol)和磷酸钾(36.5mg, 0.17 mmol)溶于 1,4-二氧六环(6 ml)和水(1 ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-220-2, 收率 62.9%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.0Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H),

5.94 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.80- 4.75 (m, 2H), 4.70- 4.65 (m, 2H), 4.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.82- 3.80 (m, 2H), 3.73- 3.58 (m, 4H), 2.58- 2.53 (m, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 4H), 1.79-1.58 (m, 4H), 1.11- 1.04 (m, 3H), 0.93- 0.90 (m, 6H), -0.02--0.06 (m, 27H).

5

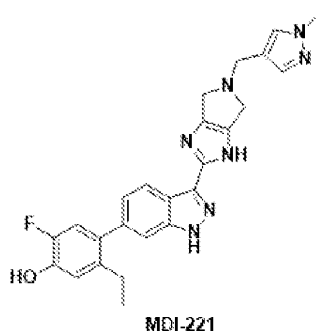
合成化合物 MDI-220: 4-(3-(5-(环戊基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

将中间体 MDI-220-2(32.0 mg, 0.04 mmol)溶于甲醇(4ml)中, 加入浓盐酸(2ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用碳酸氢钠溶液调 pH=8-9, 用二氯甲烷萃取 4 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 制备板纯化, 得到最终产物 10mg, 收率 55.8%。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.27 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 20.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.65 (s, 4H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.58- 2.52 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 4H), 1.89- 1.78 (m, 2H), 1.75- 1.64 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

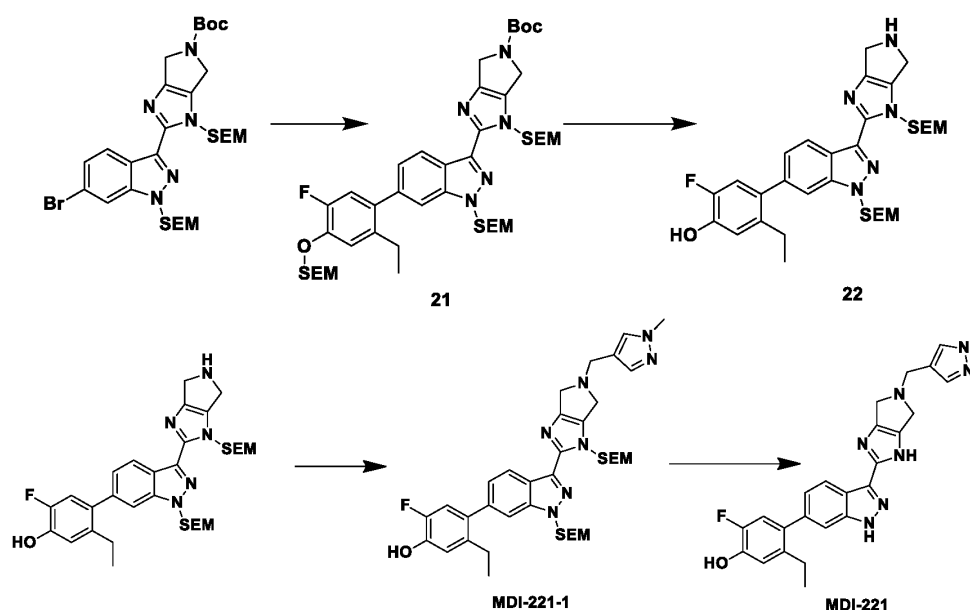
15

实施例 21: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚 (MDI-221)



20

MDI-221 的合成路线:



5 合成方法:

合成中间体 21: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯

将中间体 2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯 (39.8 mg, 0.06mmol), 中间体(2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(27.1 mg, 0.07 mmol), Pd(dppf)Cl₂(4.2 mg, 0.006 mmol)和磷酸钾(36.2 mg, 0.17 mmol)溶于1,4-二氧六环(10ml)和水(2ml)中, 氮气置换3次, 加热到100度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取2次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体21, 收率78%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.46 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 12.0Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 12.0Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.65-4.50 (m, 4H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.07-1.03 (m, 3H), 0.90-0.85 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), -0.07 (s, 18H).

合成中间体 22: 5-乙基-2-氟-4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-3-((2-三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

5 将中间体 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-3-((2-三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯 (40 mg, 0.046mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 22, 收率 43%。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.3\text{Hz}$, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J = 20.0\text{Hz}$, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.26-4.16 (m, 4H), 3.64-3.55 (m, 4H), 2.53-2.47 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 0.92-0.86 (m, 4H), -0.07 (s, 9H), -0.08 (s, 9H).

15 **合成中间体 MDI-221-1: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-6-基)苯酚**

将 5-乙基-2-氟-4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-3-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚 (40 mg, 0.064mmol) 和 1-甲基-1H-吡啶-4-甲醛 (8.5 mg, 0.077mmol) 溶于 5ml 1,2-二氯乙烷中, 室温反应 10 分钟, 将体系降温至 0°C , 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (26.9 mg, 0.128mmol), 加入完毕后升至室温反应 1-2h。反应完成后加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-221-1, 收率 43.4%。

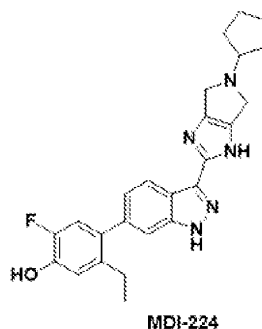
25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 24.0\text{ Hz}$, $J = 12.0\text{ Hz}$, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.01-3.98 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 4H), 2.51-2.45 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H), 0.91-0.85 (m, 4H), -0.08 (s, 9H), -0.09 (s, 9H).

合成化合物 MDI-221: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚

将中间体 MDI-221-1(28 mg, 0.039mmol)溶于甲醇(4ml)中, 加入浓盐酸
5 (2ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用加入
2ml 浓氨水, 浓缩, 用甲醇带 3 次氨水, 浓缩制备分离, 得到最终产物 5.0
mg, 收率 28%。

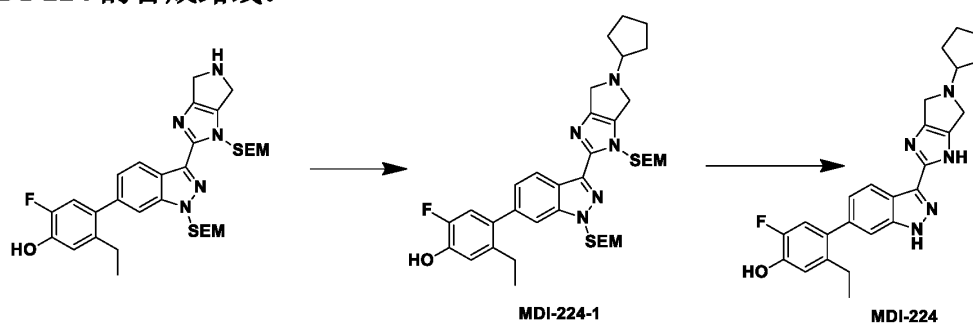
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.56
(s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.4Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 20.0Hz,
10 *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.03-3.96 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 2.58-2.53 (m, 2H), 1.08 (t, *J* =
8.0 Hz, 3H).

实施例 22: 4-(3-(5-环戊烷基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚 (MDI-224)



15

MDI-224 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-224-1: 4-(3-(5-(环戊烷基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲

基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

将 5-乙基-2-氟-4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-3-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚(31.2 mg, 0.05mmol)和环戊酮(5.1mg, 0.06mmol) 溶于 5ml 1,2-二氯乙烷中, 室温反应 10 分钟, 将体系降温至 0℃, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(21 mg, 0.1 mmol), 加入完毕后升至室温反应 1-2h。反应完成后加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-221-1, 收率 56.8%。

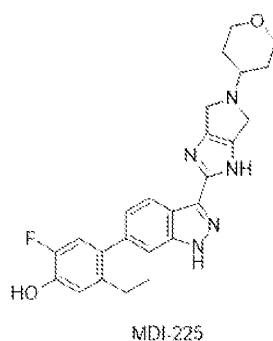
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.3Hz, *J* = 1.4Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 24.0Hz, *J* = 12.0Hz, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.62-3.55(m, 4H), 3.22-3.19(m, 1H), 2.50-2.45(m, 2H), 1.98-1.89(m, 2H), 1.84-1.75(m, 2H), 1.70-1.56(m, 4H), 1.01 (t, *J* = 8.0Hz, 3H), 0.91-0.86 (m, 4H), -0.08 (s, 9H), -0.09 (s, 9H).

合成化合物 MDI-224: 4-(3-(5-(环戊烷基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚

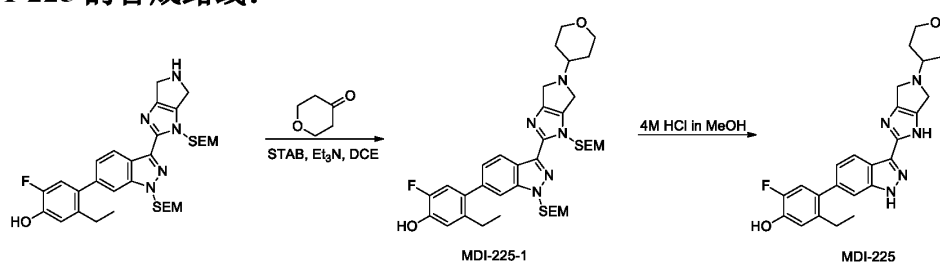
将中间体 MDI-224-1(25 mg, 0.036mmol)溶于甲醇(4ml)中, 加入浓盐酸(2ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用加入 2ml 浓氨水, 浓缩, 用甲醇带 3 次氨水, 浓缩制备分离, 得到最终产物 7.0 mg, 收率 45.1%。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.26(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 20.0Hz, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.05-3.94 (m, 4H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.08-2.01(m, 2H), 1.87-1.79(m, 2H), 1.73-1.56(m, 4H), 1.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

实施例 23: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚 (MDI-225)



MDI-225 的合成路线:



合成方法:

- 5 合成中间体 MDI-225-1: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-6-基)苯酚

将 5-乙基-2-氟-4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑-6-基)苯酚(60 mg, 0.096 mmol)溶于 5ml 1, 2 二氯乙烷中, 加入四氢吡喃酮(14 mg, 0.14 mmol), 室温搅拌 5 分钟, 加入三乙酰基硼氢化钠(41 mg, 0.19 mmol), 室温反应 2 小时, 加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-225-1, 收率 51.4%。

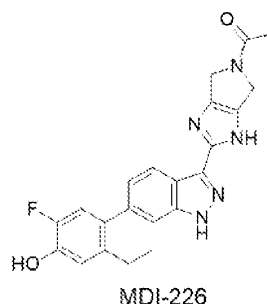
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 20.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.08 (s, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.66- 3.56 (m, 4H), 3.55- 3.47 (m, 2H), 2.95- 2.86 (m, 1H), 2.54- 2.46 (m, 2H), 1.99- 1.90 (m, 2H), 1.80- 1.71 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.95- 0.87 (m, 4H), -0.03--0.08 (m, 18H).

合成化合物 MDI-225: 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚

将中间体 MDI-225-1(35.0 mg, 0.05 mmol)溶于甲醇(4ml)中, 加入浓盐酸(2ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用碳酸氢钠溶液调 pH=8-9, 用二氯甲烷萃取 4 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 制备板纯化, 得到最终产物 12mg, 收率 64.1%。

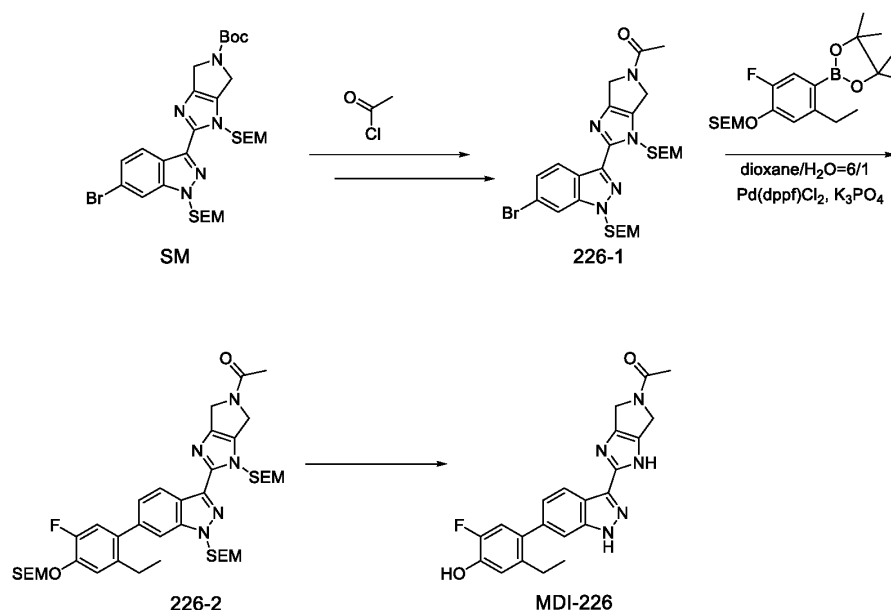
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.26 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 20.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.07- 3.99 (m, 6H), 3.52- 3.49 (m, 2H), 2.95- 2.90 (m, 1H), 2.58- 2.53 (m, 2H), 2.00- 1.97 (m, 2H), 1.69- 1.59 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

实施例 24: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H) - 基)乙-1-酮 (MDI-226)



15

MDI-226 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-226-1: 1-(2-(6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮

将 2-(6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-羧酸叔丁酯 (200 mg, 0.30 mmol) 溶于 10ml 二氯甲烷中, 加入 2ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用碳酸氢钠淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。把得到的化合物溶于 10ml DCM 中, 加入 Et₃N(0.16ml, 1.18mmol), 冷却到 0 度, 缓慢加入乙酰氯(25.0 mg, 0.32mmol), 室温反应 2 小时, 加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-226-1, 收率 54.8%。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.36-8.29 (m, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 5.93-5.88 (m, 2H), 5.71 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4.76-4.73 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 4H), -0.03--0.09 (m, 18H).

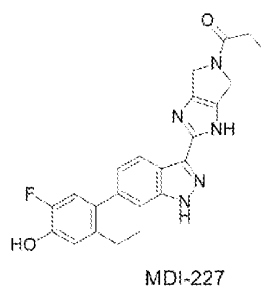
合成中间体 MDI-226-2: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮

- 5 将中间体 MDI-226-1 (100 mg, 0.16 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(78.3 mg, 0.20 mmol), Pd(dppf)Cl₂(12.0 mg, 0.016 mmol)和磷酸钾(104.8 mg, 0.49 mmol)溶于 1,4-二氧六环(12 ml)和水(2 ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 10 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-226-2, 收率 76.2%。
- ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.52-8.45 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 12 Hz, 1H) 6.00 – 5.95 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.80-4.77 (m, 2H), 4.71-4.69 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.66-3.58 15 (m, 4H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.22 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 1.10-1.06 (m, 3H), 1.03-0.91 (m, 6H), -0.02--0.06 (m, 27H).

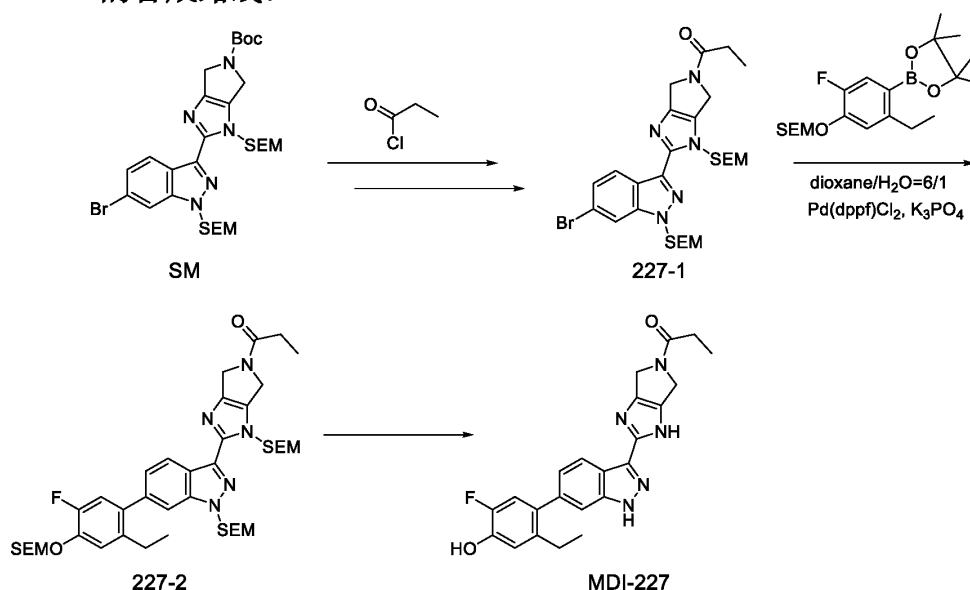
合成化合物 MDI-226: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮

- 20 将中间体 MDI-226-2(100 mg, 0.13 mmol)溶于甲醇(5 ml)中, 加入浓盐酸(2.5 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用氨水调 pH=8-9, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得到最终产物 5 mg, 收率 9.8%。
- ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 22, 10 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.59-2.53 25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

实施例 25: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)丙-1-酮 (MDI-227)



MDI-227 的合成路线:



5

合成方法:

合成中间体 MDI-227-1: 1-(2-(6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)丙-1-酮

- 10 将 2-(6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-羧酸叔丁酯 (200 mg, 0.30 mmol)溶于 10ml 二氯甲烷中, 加入 2ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用碳酸氢钠淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。把得到的化合物溶于 10ml
- 15 DCM 和 Et₃N (0.16ml, 1.18mmol)中, 冷却到 0 度, 缓慢加入丙酰氯(29 mg,

0.32mmol), 室温反应 2 小时, 加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-227-1, 收率 53.5%。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.39-8.32 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 5.93-5.89 (m, 2H), 5.71 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4.76-4.70 (m, 2H), 4.65-4.63 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 3H), 0.93-0.89 (m, 4H), -0.05--0.08 (m, 18H).

合成中间体 MDI-227-2: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-*d*]咪唑-5-(1H)-基)丙-1-酮

将中间体 MDI-227-1 (100 mg, 0.16 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (76.5 mg, 0.19 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11.8 mg, 0.016 mmol) 和磷酸钾 (102.4 mg, 0.48 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (12 ml) 和水 (2 ml) 中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-227-2, 收率 76.7%。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.52-8.45 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.69-4.68 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 4H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 5H), 1.10-1.05 (m, 3H), 0.96-0.91 (m, 4H), -0.02--0.05 (m, 27H).

25

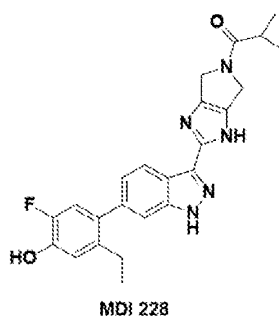
合成化合物 MDI-227: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-*d*]咪唑-5-(1H)-基)丙-1-酮

将中间体 MDI-227-2 (100 mg, 0.12 mmol) 溶于甲醇 (5 ml) 中, 加入浓盐酸 (2.5 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1 ml 甲醇溶解, 用氨

水调 pH=8-9，浓缩，硅胶柱纯化，得到最终产物 18 mg，收率 34.8%。

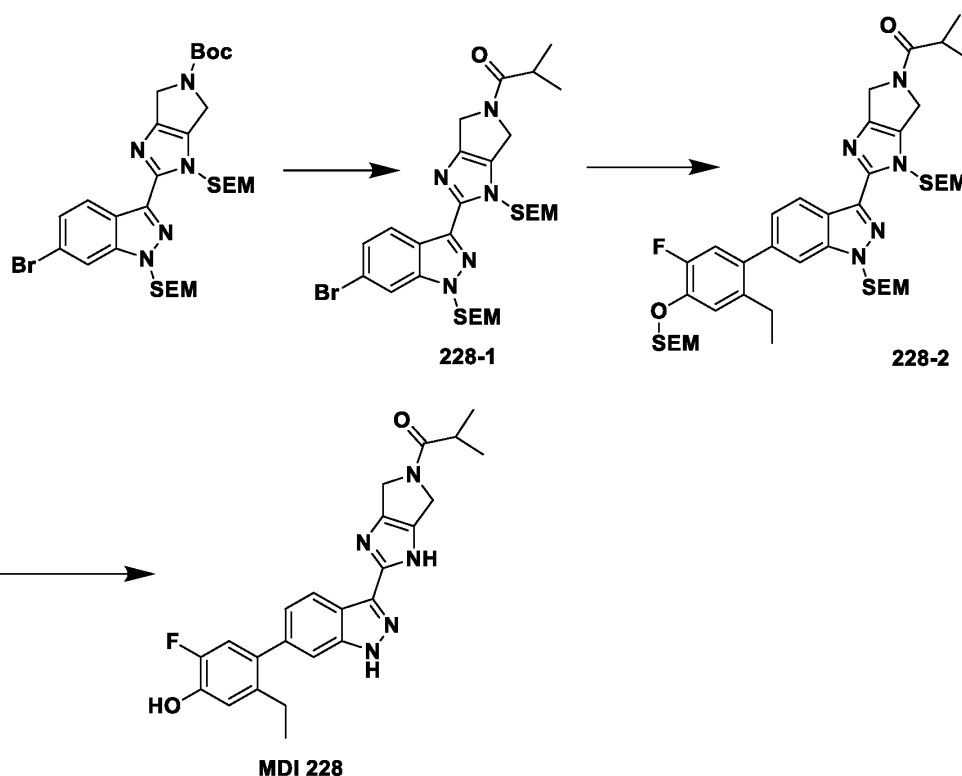
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.29 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 2H), 4.50-4.42 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 6H).

实施例 26: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-2-甲基丙-1-酮 (MDI-228)



10

MDI-228 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-228-1: (1-(2-(6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-2-甲基丙-1-酮)

将中间体 2-(6-溴 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(80 mg, 0.12 mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 5 ml DCM 中, 然后向体系中加入三乙胺(24.3 mg, 0.24 mmol), 降温至 0℃, 缓慢滴加 异丁酰氯(19.2 mg, 0.18 mmol), 滴加完成后升至室温反应 1-2h, 停止反应, 向体系加水淬灭, 分液, 有机相用硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得到化合物 MDI-228-1, 收率 58.7%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.32 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 5.92-5.89 (m, 2H), 5.71-5.69 (m, 2H),

4.83-4.64 (m, 4H), 3.63-3.55 (m, 4H), 2.81-2.70 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 8\text{Hz}$, 6H), 0.98-0.86(m, 4H), -0.05--0.08 (m, 18H).

合成中间体 MDI-228-2: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-2-甲基丙-1-酮

将中间体 MDI-228-1(50.65 mg, 0.08 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(34.8 mg, 0.1 mmol), Pd(dppf)Cl₂(5.9 mg, 0.008 mmol)和磷酸钾(50.9 mg, 0.24 mmol)溶于1,4-二氧六环(10ml)和水(2ml)中, 氮气置换3次, 加热到100度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-228-2, 收率 77.5%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49-8.42 (m, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 5.97-5.92 (m, 2H), 5.76(s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.83-4.67 (m, 4H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 8\text{Hz}$, 6H), 1.08-0.99 (m, 5H), 0.93-0.88 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), -0.06--0.07(m, 18H).

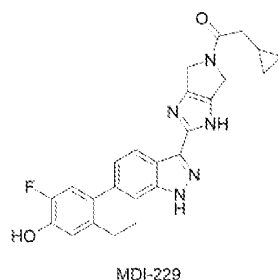
20

合成化合物 MDI-228: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-2-甲基丙-1-酮

将中间体 MDI-228-2(50 mg, 0.061 mmol)溶于甲醇(4ml)中, 加入浓盐酸(2ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1ml 甲醇溶解, 用加入 2ml 浓氨水, 浓缩, 用甲醇带 3 次氨水, 浓缩制备分离, 得到最终产物 15 mg, 收率 57.0%。

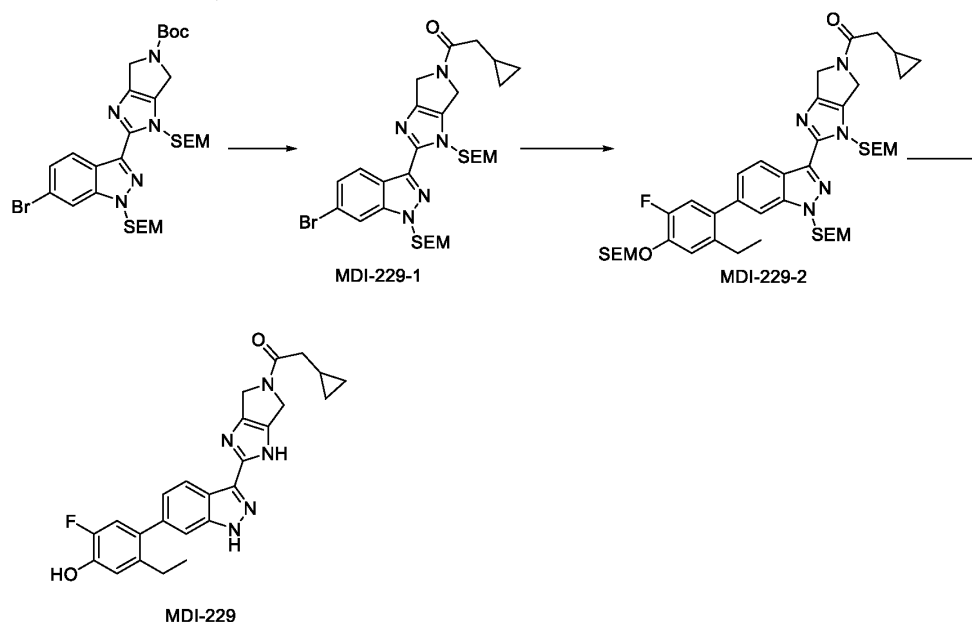
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.26 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J = 20, 12\text{ Hz}$, 2H), 4.83-4.59 (m, 4H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 6H), 1.08 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 3H).

实施例 27: 2-环丙基-1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮 (MDI-229)



5

MDI-229 的合成路线:



合成方法:

- 10 合成中间体 MDI-229-1: 1-(2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-2-环丙基乙-1-酮

15 将 2-环丙基乙酸(14.5 mg, 0.14mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(46.6 mg, 0.36mmol) 溶于 DMF 中, 加入 HATU(54.9 mg, 0.14mmol), 室温反应 10 分钟。中间体 2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-

(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯 (80.0 mg, 0.12mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 1ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 DMF 中然后缓慢将其加入前面的反应液中, 室温反应过夜, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 5 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-229-1, 收率 57.8%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 20.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.78-4.66 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 4H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 0.96-0.91 (m, 4H), 0.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 10 2H), 0.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 0.02(s, 18H).

合成中间体 MDI-229-2: 2-环丙基-1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮

15 将中间体 MDI-229-1(45.0 mg, 0.07 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (33.1mg, 0.08 mmol), Pd(dppf)Cl₂(5.1 mg, 0.007 mmol)和磷酸钾(44.3 mg, 0.21 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20ml)和水(4ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 20 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-229-1, 收率 55.0%。

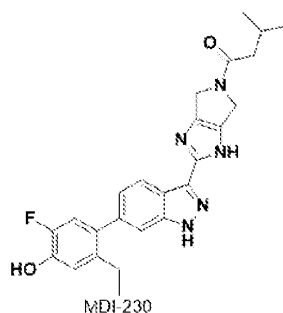
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.79-4.66 (m, 4H), 3.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.66-3.58 (m, 25 4H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.96-0.91(m, 6H), 0.66-0.63(m, 2H), 0.28-0.26(m, 2H), 0.06-0.05(m, 27H).

合成化合物 MDI-229: 2-环丙基-1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮

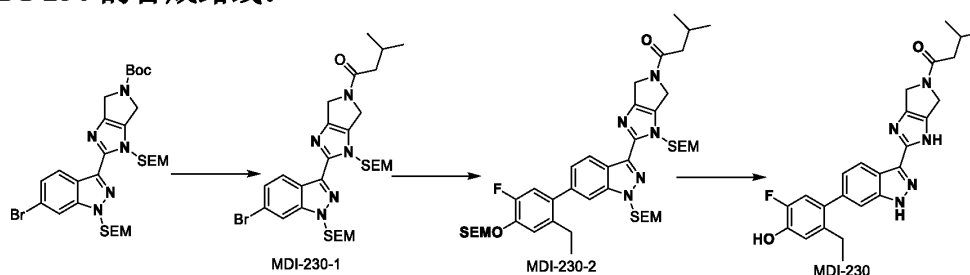
将 MDI-229-2 溶于 4ML 甲醇，加入 2ML 浓盐酸，加热到 50 度，反应 6 小时，浓缩，用甲醇带 3 次盐酸，加入 1ML 甲醇溶解，加入 2ML 浓氨水中和，浓缩，用甲醇带两次氨水，制备板纯化，的产物 3.8mg, 收率 12.2%。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H),
 5 7.19-7.17 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 4.73-4.61 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.17 (m, 1H), 1.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.64-0.59 (m, 2H), 0.30-0.26(m, 2H).

实施例 28: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-3-甲基丁-1-酮 (MDI-230)



MDI-230 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-230-1: 1-(2-(6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-3-甲基丁-1-酮

20 将 2-(6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(100 mg,

0.15 mmol)溶于 5 ml 二氯甲烷中, 加入 1 ml 三氟乙酸, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 用二氯甲烷带 3 次三氟乙酸, 溶于 5ml 二氯甲烷和三乙胺(0.08ml, 0.59mmol)中, 冷却到 0 度, 缓慢加入 3-甲基丁酰氯(36.6 mg, 0.30mmol), 室温反应 2 小时, 加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-230-1 64 mg, 收率 65.8 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 – 8.35 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 5.96 – 5.91 (m, 2H), 5.74-5.73 (m, 2H), 4.78 – 4.69 (m, 4H), 3.67 – 3.58 (m, 4H), 2.31 – 2.22 (m, 3H), 1.08 – 1.05 (m, 6H), 0.97 – 0.90 (m, 4H), -0.02 – -0.05 (m, 18H).

合成中间体 MDI-230-2: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-3-甲基丁-1-酮

将中间体 MDI-230-1(98 mg, 0.15 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(64 mg, 0.10 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 mg, 0.01 mmol)和磷酸钾(70 mg, 0.30 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 ml)和水(4 ml)中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应 16 h, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-230-2 50 mg, 收率 59.7 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 – 8.45 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.78-4.72 (m, 4H), 3.91 – 3.86 (m, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 4H), 2.60 – 2.56 (m, 2H), 2.32 – 2.30 (m, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 6H), 0.99 – 0.89 (m, 7H), 0.03 (s, 9H), -0.03 – -0.05 (m, 18H).

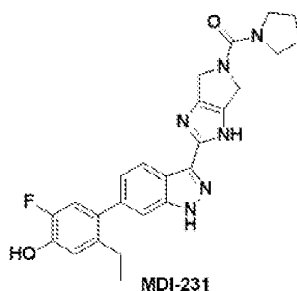
合成化合物 MDI-230: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-

4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-3-甲基丁-1-酮

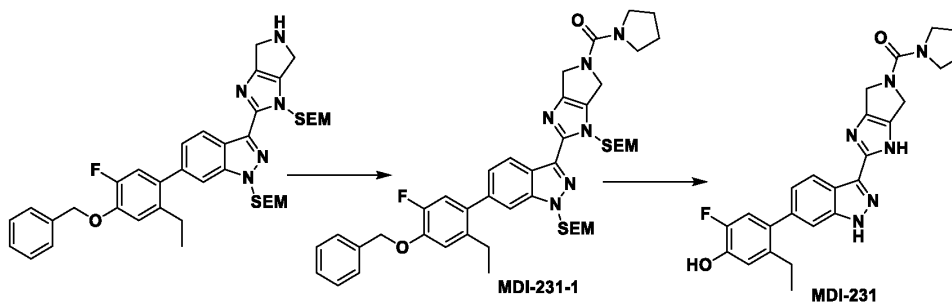
将中间体 MDI-230-2(50 mg, 0.06 mmol)溶于甲醇(6 ml)中, 加入浓盐酸(3 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水, 浓缩, 过滤, 滤液浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 15 mg, 收率 55.9 %。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.29 – 8.26 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 4.75 – 4.70 (m, 4H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.10 – 1.05 (m, 9H).

10 实施例 29: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(吡咯烷-1-基)甲酮 (MDI-231)



MDI-231 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-231-1: (2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1 - ((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1 - ((2- - (三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H) - 基)(吡咯烷-1-基)甲酮

将三光气(64.4 mg, 0.21 mmol)溶于 15 ml 二氯甲烷中, 0 度滴加中间
 5 体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-
 (1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-
 基)-1H-吡啶 (150 mg, 0.21 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加入三乙胺 (63.6
 mg, 0.63 mmol), 室温搅拌 5 分钟, 加入吡咯烷(29.8 mg, 0.42 mmol)的二
 氯甲烷溶液, 室温搅拌 10 分钟, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有
 10 机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中
 间体 MDI-231-1 140 mg, 收率 82.4 %。

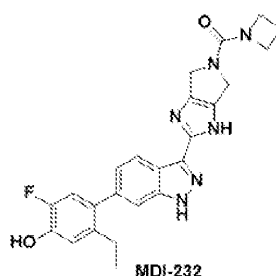
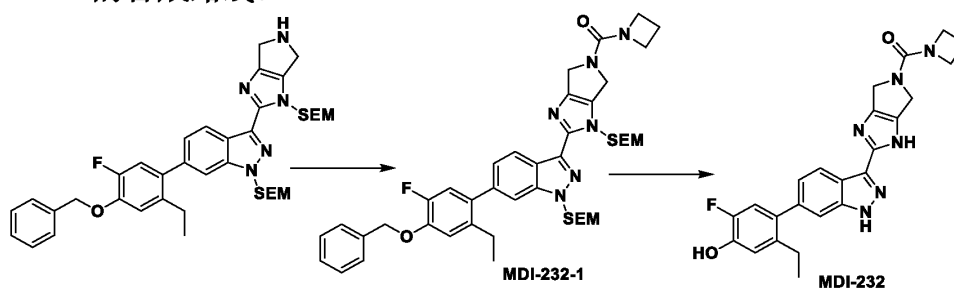
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 6H), 7.22
 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H),
 5.77 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 3.53 -
 15 3.51 (m, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 4H), 1.03 (t, *J* = 8 Hz, 3H),
 0.93 - 0.87 (m, 4H), -0.05 - -0.09 (m, 18H).

**合成化合物 MDI-231: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-
 二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H) - 基)(吡咯烷-1-基)甲酮**

20 将中间体 MDI-231-1(140 mg, 0.173 mmol)溶于甲醇(6 ml)中, 加入 15
 mgPd/C,滴加浓盐酸(3 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 过滤, 浓缩, 加
 甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得
 到最终产物 21 mg, 收率 26.3 %。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 (s, 1H), 12.69 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.31
 25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 12 Hz, 1H),
 6.91 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.57-4.56 (m, 2H), 4.49-4.48 (m, 2H), 3.32-3.31 (m,
 4H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

实施例 30: 氮杂环丁烷-1-基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-

4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)甲酮 (MDI-232)**MDI-232 的合成路线:**

5

合成方法:

合成中间体 MDI-232-1: 氮杂环丁烷-1-基(2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)甲酮

将三光气(49.1 mg, 0.165 mmol)溶于 5 ml 四氢呋喃中, 0 度滴加中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-咪唑(118 mg, 0.165 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液, 加入三乙胺(50.0 mg, 0.495 mmol), 室温搅拌 5 分钟, 加入氮杂环丁烷(18.8 mg, 0.330 mmol)的四氢呋喃溶液, 室温搅拌 10 分钟, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-232-1 105 mg, 收率 79.8 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.78-4.61 (m, 4H), 4.22 – 4.19 (m, 4H), 3.70-3.56 (m,

20

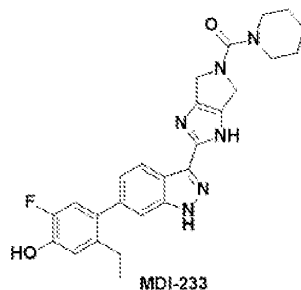
4H), 2.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41-2.36(m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.99 – 0.94 (m, 4H), 0.07(d, $J = 2.7$ Hz, 18H).

5 **合成化合物 MDI-232: 氮杂环丁烷-1-基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)甲酮**

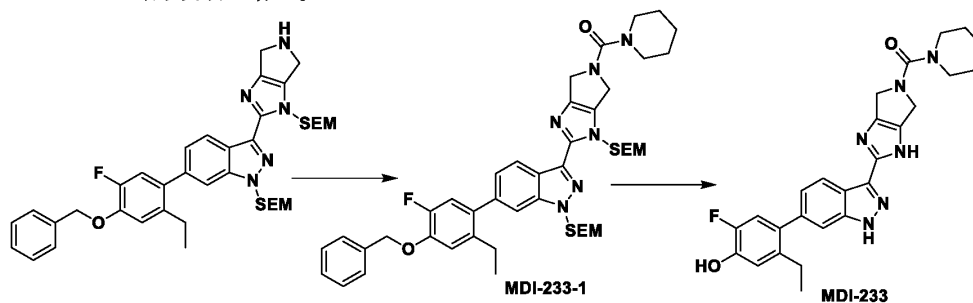
将中间体 MDI-232-1(105 mg, 0.132 mmol)溶于甲醇(6 ml)中, 加入 11 mgPd/C,滴加浓盐酸(3 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 过滤, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 25 mg, 收率 42.6 %。

10 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.29 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.62 – 4.53 (m, 4H), 3.69 – 3.66 (m, 2H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 2.54 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

15 **实施例 31: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(哌啶-1-基)甲酮 (MDI-233)**



MDI-233 的合成路线:



20

合成方法:

合成中间体 MDI-233-1: (2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(哌啶-1-基)甲酮

- 5 将三光气(54.1 mg, 0.182 mmol)溶于 5 ml 四氢呋喃中, 0 度滴加中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶(130 mg, 0.182 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液, 加入三乙胺(55.2 mg, 0.550 mmol), 室温搅拌 5 分钟, 加入哌啶盐酸盐(44.4 mg, 0.364 mmol) 10 的四氢呋喃溶液, 室温搅拌 10 分钟, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-233-1 100 mg, 收率 66.6 %。

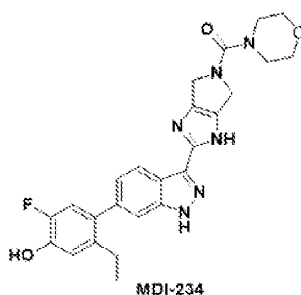
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 4H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.69 (d, *J* = 54.8 Hz, 4H), 3.64 – 3.56 (m, 4H), 3.31 (s, 15 4H), 2.54 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.93 – 0.86 (m, 4H), -0.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 18H).

- 合成化合物 MDI-233: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(哌啶-1-基)甲酮**

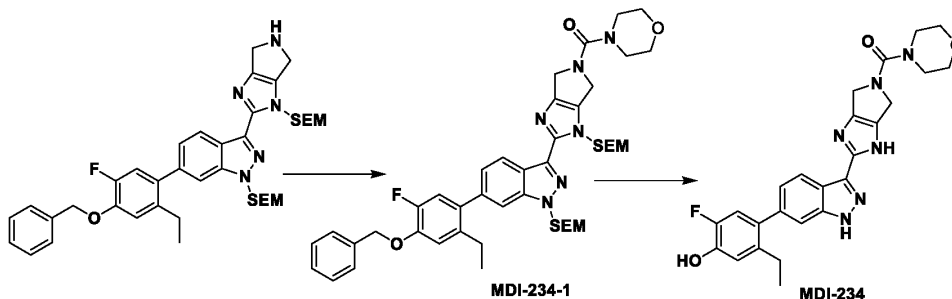
- 20 将中间体 MDI-233-1(100 mg, 0.121 mmol)溶于甲醇(6 ml)中, 加入 10 mg 10% Pd/C, 滴加浓盐酸(3 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 过滤, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 33 mg, 收率 57.3 %。

- 25 ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 – 7.14 (m, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 4.83 – 4.65 (m, 4H), 3.35 – 3.33 (m, 4H), 2.54 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.67 – 1.65 (m, 6H), 1.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

- 实施例 32: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(吗啉代)甲酮 (MDI-234)**



MDI-234 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-234-1: (2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(吗啉代)甲酮

- 5 将三光气(54.1 mg, 0.182 mmol)溶于 5 ml 四氢呋喃中, 0 度滴加中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶(130 mg, 0.182 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液, 加入三乙胺(55.1 mg, 0.546 mmol), 室温搅拌 5 分钟, 加入吗啉(31.7 mg, 0.364 mmol)的四氢呋喃溶液, 室温搅拌 10 分钟, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-234-1 120 mg, 收率 79.7 %。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 4H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 54.8 Hz, 4H), 3.80 – 3.78 (m, 3H), 3.67 – 3.59

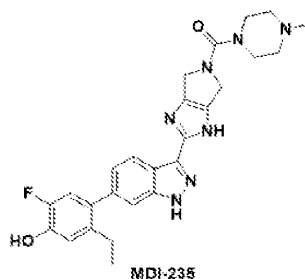
(m, 4H), 3.43 – 3.40 (m, 3H), 3.27 – 3.21 (m, 6H), 2.54 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.96 – 0.89 (m, 4H), -0.04(d, $J = 2.7$ Hz, 18H).

5 **合成化合物 MDI-234: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(吗啉代)甲酮**

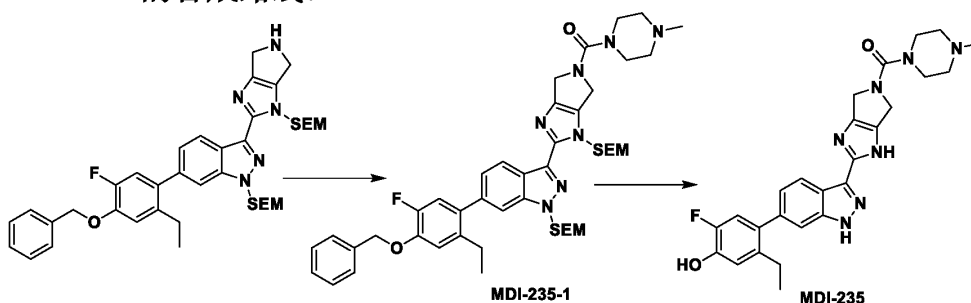
将中间体 MDI-234-1(120 mg, 0.145 mmol)溶于甲醇(6 ml)中, 加入 12 mg 10%Pd/C, 滴加浓盐酸(3 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 过滤, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 42 mg, 收率 60.9 %。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.71 – 4.66 (m, 4H), 3.78 – 3.75 (m, 4H), 3.41-3.39 (m, 4H), 2.54 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

15 **实施例 33: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 (MDI-235)**



MDI-235 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-235-1: (2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

将三光气(8.3 mg, 0.028 mmol)溶于 5 ml 四氢呋喃中, 0 度滴加中间
 5 体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-
 (1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-
 基)-1H-吡啶(20 mg, 0.028 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液, 加入三乙胺(8.5
 mg, 0.084 mmol), 室温搅拌 5 分钟, 加入 1-甲基哌嗪(5.60 mg, 0.056 mmol)
 的四氢呋喃溶液, 室温搅拌 10 分钟, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合
 10 并有有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化,
 得中间体 MDI-235-1 20 mg, 收率 85.1 %。

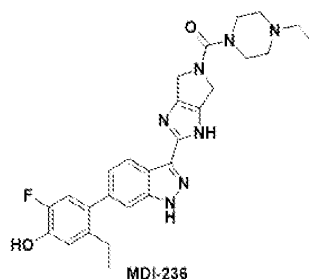
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 2H),
 7.44 – 7.33 (m, 4H), 7.23 – 7.21 (m, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.75
 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 54.8$ Hz, 4H), 3.64 – 3.56 (m, 4H), 3.43 – 3.41
 15 (m, 4H), 2.56 – 2.49 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.93 – 0.86
 (m, 4H), -0.07(d, $J = 2.7$ Hz, 18H).

合成化合物 MDI-235: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

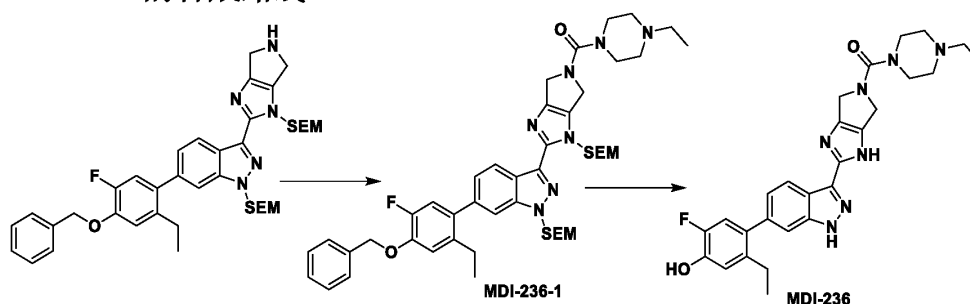
20 将中间体 MDI-235-1(20 mg, 0.024 mmol)溶于甲醇(6 ml)中, 加入 5
 mgPd/C, 滴加浓盐酸(3 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 过滤, 浓缩, 加
 甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得
 到最终产物 3 mg, 收率 14.8 %。

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 –
 25 7.14 (m, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 4.83 – 4.66 (m, 4H), 3.44 – 3.41 (m, 4H),
 2.56 – 2.51 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

实施例 34: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮 (MDI-236)



MDI-236 的合成路线:



5 合成方法:

合成中间体 MDI-236-1: (2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1 - ((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1 - ((2- - (三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H) - 基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮

- 将三光气(54.07 mg, 0.182 mmol)溶于 15 ml 二氯甲烷中, 0 度滴加中
 10 间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-
 3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-
 基)-1H-吡唑(130 mg, 0.182 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加入三乙胺 (55.2
 mg, 0.55 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入乙基哌嗪(41.5 mg, 0.364 mmol)的二氯
 甲烷溶液, 室温搅拌 10 分钟, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机
 15 相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间
 体 MDI-236-1 100 mg, 收率 64.3 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.63-3.61 (m,

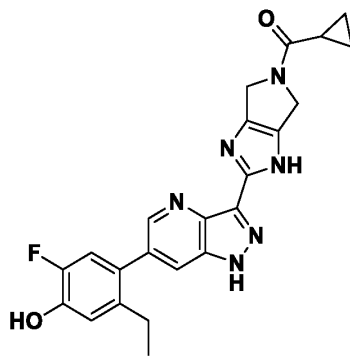
4H), 3.43 - 3.42 (m, 4H), 2.53 - 2.46 (m, 8H), 1.03 (t, $J = 6$ Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 7H), -0.06 - -0.08 (m, 18H).

合成化合物 MDI-236: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮

将中间体 MDI-236-1(100 mg, 0.117 mmol)溶于甲醇(10 ml)中, 加入 10 mgPd/C,滴加浓盐酸(5 ml), 加热到 50 度, 反应 6 小时, 过滤, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 21 mg, 收率 35.6 %。

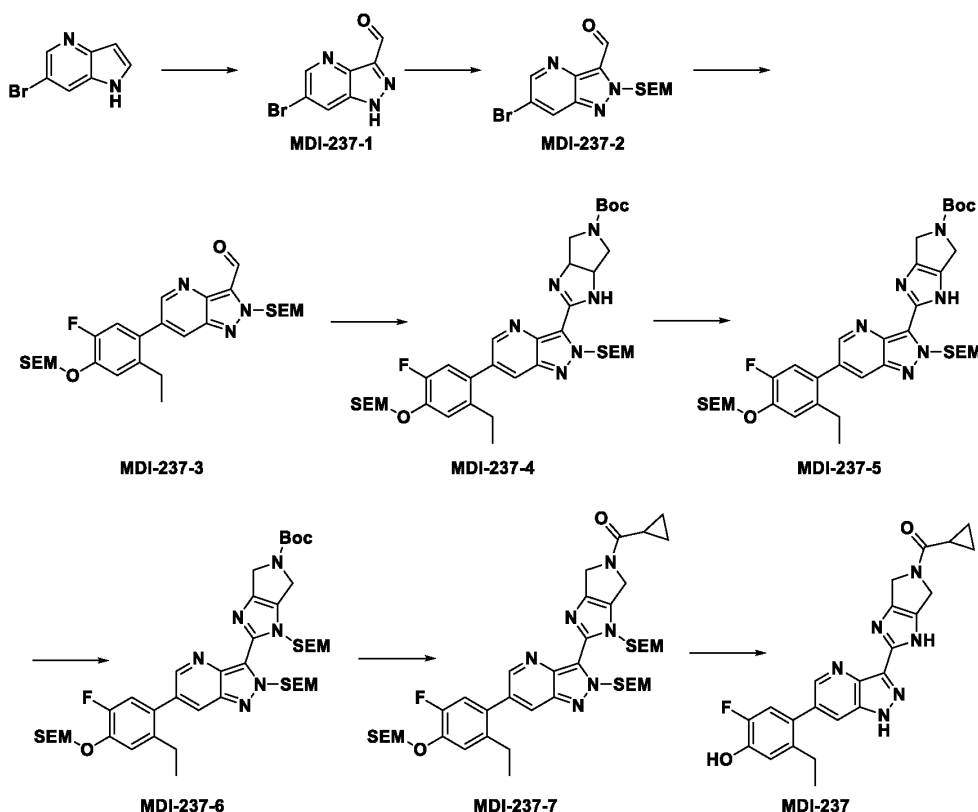
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.75 - 4.60 (m, 4H), 3.48 - 3.44 (m, 4H), 2.61 - 2.48 (m, 8H), 1.17 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 8$ Hz, 3H).

实施例 35: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮 (MDI-237)



MDI-237

MDI-237 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-237-1: 6-溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-甲醛

- 5 将亚硝酸钠 (2.81 g, 40.72 mmol) 溶于 12 ml DMF 和 16 ml 水中, 冷却到 0 度, 氮气保护下, 缓慢滴加 2N HCl (17.7 ml, 35.4 mmol), 滴加完反应 10 分钟。在 0 度下, 向反应液中缓慢滴加 6-溴-4-氮杂吡啶 (1.0 g, 5.08 mmol) 的 DMF (8 ml) 溶液, 滴加完, 室温反应过夜。反应完成后, 向体系中加入 50 ml 的水, 室温下搅拌 0.5 小时, 抽滤得到 580 mg 中间体 MDI-237-1, 收率 50.5%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.52 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

- 15 合成中间体 MDI-237-2: 6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-甲醛

将中间体 MDI-237-1 (250 mg, 1.11 mmol) 溶于 5 ml DMF 中, 体系降温

至 0 度，在 0 度下，分批次加入 NaH (60%) (53.1 mg, 1.33 mmol), 加入完毕后反应 30 分钟，然后向体系中滴加 SEMCl (276.6 mg, 1.66 mmol), 滴加完成后升至室温反应。反应完成后加水淬灭，加乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩柱层析得到 157.4 mg 中间体 MDI-237-2，收率 39.9%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.57 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

10 **合成中间体 MDI-237-3: 6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-甲醛**

将中间体 MDI-237-2 (176 mg, 0.49 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (196 mg, 0.49 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (36.1 mg, 0.05 mmol) 和碳酸钾 (205 mg, 1.48 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 ml) 和水 (4 ml) 中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应过夜, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得 169.5 mg 中间体 MDI-237-3, 收率 62.7%。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.58 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.02-0.94 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), -0.03 (s, 9H).

25 **合成中间体 MDI-237-4: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-3a,4,6,6a-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯**

将中间体 MDI-237-3 (170 mg, 0.31 mmol) 和 3,4-二氨基吡咯啉-1-甲酸叔丁酯 (69.0 mg, 0.34 mmol) 溶于 10 ml 叔丁醇中, 向体系中加入 I_2 (98.8 mg, 0.39 mmol), K_2CO_3 (129 mg, 0.93 mmol) 加热到 70 度反应 3 小时, 反应完成后

加入硫代硫酸钠水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得到 150 mg 中间体 MDI-237-4，收率 66.2%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.60-6.20 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.00-4.87 (m, 1H), 4.58-4.46 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.79-3.64 (m, 6H), 2.58-2.52 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.02-0.96 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), -0.03 (s, 9H).

10 **合成中间体 MDI-237-5: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并 [4,3-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯**

将中间体 MDI-237-4 (100 mg, 0.14 mmol) 和 2-碘酰基苯甲酸 (77.0 mg, 0.28 mmol) 溶于 10 ml DMSO 中，加热到 45 度反应 5 小时，反应完成后加入硫代硫酸钠水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得到 75.0 mg 中间体 MDI-237-5，收率 75.2%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.66-4.51 (m, 4H), 3.88-3.79 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.03-0.98 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), -0.05 (s, 9H).

25 **合成中间体 MDI-237-6: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并 [4,3-b]吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯**

将中间体 MDI-237-5 (20.0 mg, 0.03 mmol) 溶于 10 ml THF 中，降温至 0 度，向体系中加入 NaH (60%) (1.2 mg, 0.03 mmol)，搅拌 0.5 小时，向体系中加入 SEMCl (5.1 mg, 0.03 mmol)，升至室温搅拌 1 小时，反应完成后加入水

淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得到 15.0mg 中间体 MDI-237-6，收率 63.5%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 5.57 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.66-4.50 (m, 4H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.03 (s, 9H), -0.03 (s, 9H), -0.06 (s, 9H).

10

合成中间体 MDI-237-7: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-2-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮

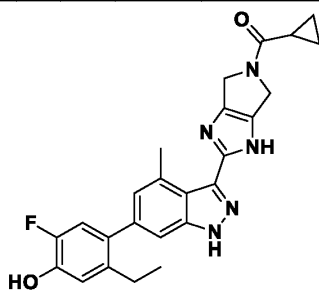
15 将中间体 MDI-237-6 (30.0 mg, 0.04 mmol) 溶于 10 ml DCM 中,向体系中加入溴化锌 (31.6 mg, 0.14 mmol), 搅拌 5 小时, 向体系中加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相用氨水洗涤, 再用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用 10 ml DCM 溶解, 向体系中加入 DIPEA (5.4 mg, 0.04 mmol), 降温至 0 度, 向体系中滴加环丙基甲酰氯 (4.4 mg, 0.04 mmol), 滴加完毕后升至室温反应, 反应完成后加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 23.0 mg 粗品 MDI-237-7, 直接用于下一步反应, 粗品收率 79.6%

25 **合成化合物 MDI-237: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮**

将中间体 MDI-237-7 (23.0 mg, 0.03 mmol) 溶于 4 ml MeOH 中, 向体系中加入 2 ml 浓盐酸, 加入完毕后升至 50 度反应。反应 6 小时后降至室温, 减压浓缩蒸去反应溶剂, 然后加入 4 ml 甲醇, 0.5 ml 氨水, 浓缩后残留物薄层析得到 3.2 mg 白色固体 MDI-237, 收率: 26.5%。

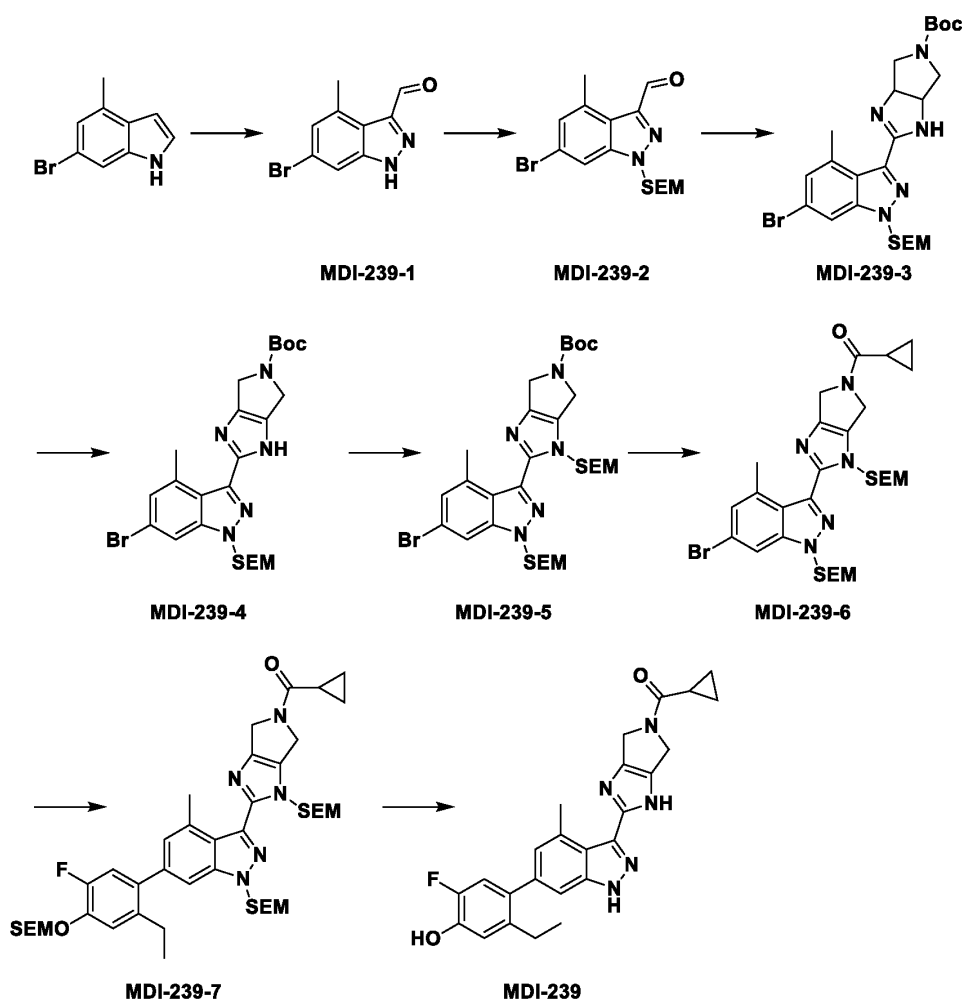
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.60 (s, 1H), 12.60-12.48 (m, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.91-4.41 (m, 4H), 2.51-2.47 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.87-0.80 (m, 4H). LC-MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ 针对 $C_{23}H_{22}FN_6O_2$ 的计算值为: 433.2; 测量值为: 433.2.

实施例 36: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-咪唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮(MDI-239)



MDI-239

10 **MDI-239 的合成路线:**



合成方法:

合成中间体 MDI-239-1: 6-溴-4-甲基-1H-吡唑-3-甲醛

- 5 将亚硝酸钠(1.05 g, 15.2 mmol)溶于 5 ml DMF 和 5 ml 水中, 冷却到 0 度, 氮气保护下, 缓慢滴加 3N HCl(4.5 ml, 13.3 mmol), 滴加完反应 10 分钟。在 0 度下, 向反应液中缓慢滴加 6-溴-4-甲基-1H-吡唑(400 mg, 1.90 mmol) 的 DMF(20 ml)溶液, 滴加完, 室温反应过夜。用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用水洗 3 次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-239-1 388 mg, 收率 84.3%。
- 10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.61 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.58(d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H).

合成中间体 MDI-239-2: 6-溴-4-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-甲醛

将中间体 MDI-239-1(388 mg, 1.62 mmol)溶于 25 ml 干燥的四氢呋喃中, 冷却到 0 度, 缓慢加入氢化钠 (60%) (117 mg, 4.86 mmol), 搅拌 10 分钟, 缓慢滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(540 mg, 3.24 mmol), 滴加完室温反应 1 小时, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-239-2 371 mg, 收率 61.9%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.20 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 0.96-0.89 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

合成中间体 MDI-239-3: 2-(6-溴-4-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-3a,4,6,6a-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯

将中间体 MDI-239-2 (371 mg, 1.00 mmol) 和 3,4-二氨基吡咯啉-1-甲酸叔丁酯(242 mg, 1.20 mmol) 溶于 10 ml 叔丁醇中, 加入碘(317 mg, 1.25 mmol) 和碳酸钾(414 mg, 3.00 mmol), 70 度反应 3 小时, 加入硫代硫酸钠饱和水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-239-3 330mg, 收率 60.0%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.77-4.66 (m, 2H), 3.77-3.60 (m, 4H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 0.94-0.89 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

合成中间体 MDI-239-4: 2-(6-溴-4-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯

将 MDI-239-3(330 mg, 0.60 mmol)溶于 15 ml DMSO 中, 加入 IBX (252 mg, 0.90 mmol), 50 度反应 16 小时, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱

纯化，得中间体 MDI-239-4 240 mg，收率 73.0%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.62-4.50 (m, 4H), 3.67-3.54 (m, 2H), 2.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.55 (s, 9H), 0.98-0.89 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

5

合成中间体 MDI-239-5: 2-(6-溴-4-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯

将中间体 MDI-239-4(145 mg, 0.26 mmol) 溶于 15 ml 干燥的四氢呋喃中，
10 冷却到 0 度，缓慢加入氢化钠 (60%) (19.0 mg, 0.79 mmol), 搅拌 10 分钟，缓慢滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(86.7 mg, 0.52 mmol), 滴加完室温反应 1 小时，加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得中间体 MDI-239-5 148 mg，收率 84.0%。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.44 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.65-4.51 (m, 4H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.38 -3.34 (m, 2H), 2.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.56 (s, 9H), 0.97-0.88 (m, 4H), -0.02 (s, 9H), -0.11(s, 9H).

20 **合成中间体 MDI-239-6: (2-(6-溴-4-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4, 6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(环丙基)甲酮**

将中间体 MDI-239-5 (148 mg, 0.22 mmol)溶于 15 ml 二氯甲烷中，加入溴化锌(197 mg, 0.87 mmol), 25 度搅拌 4 小时，向反应液加入 10 ml 氨水，
25 分液，有机相用饱和碳酸氢钠溶液，饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物溶于 10 ml 二氯甲烷和三乙胺(66.8 mg, 0.66 mmol)中，冷却到 0 度，缓慢加入环丙酰氯(46.0 mg, 0.44 mmol)，室温反应 1 小时，加入水淬灭反应，用二氯甲烷萃取 2 次，合并有机相，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得中间体 MDI-239-6 94 mg，收率 65.8 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 5.00-4.69 (m, 4H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 4H), 0.98-0.89 (m, 4H), 0.00--0.05 (m, 18H).

5

合成中间体 MDI-239-7: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-4-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮

10 将中间体 MDI-239-6(40.0 mg, 0.06 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(36.8 mg, 0.09 mmol), 四三苯基磷钨(6.9 mg, 0.01 mmol)和磷酸钾(39.4 mg, 0.19 mmol)溶于1,4-二氧六环(10 ml)和水(2 ml)中, 氮气置换3次, 加热到100度, 反应16小时, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取2次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间
15 体 MDI-239-7 27.3 mg, 收率 52.6 %。

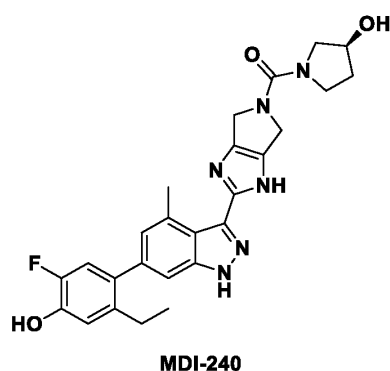
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.53 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 5.00-4.69 (m, 4H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 5H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.13-1.07 (m, 4H), 1.05-1.01 (m, 3H),
20 0.95-0.89 (m, 6H), 0.02 (s, 9H), -0.03--0.12 (m, 18H).

合成化合物 MDI-239: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮

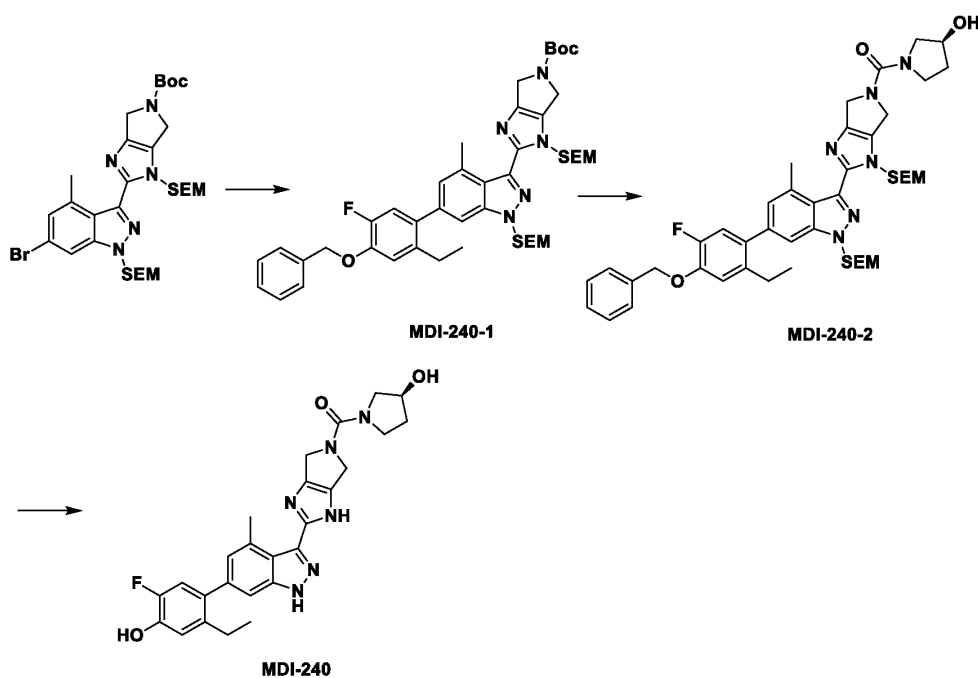
25 将中间体 MDI-239-7(27.3 mg, 0.03 mmol)溶于甲醇(6 ml)中, 加入浓盐酸(3 ml), 加热到50度, 反应6小时, 浓缩, 加甲醇带3次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加1 ml 氨水, 浓缩, 过滤, 滤液浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 5.1 mg, 收率 34.7 %。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27 (s, 1H), 6.95-6.88 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.04-0.92 (m, 4H).

5 **实施例 37: (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-咪唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮(MDI-240)**



MDI-240 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-240-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-4-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁基

- 5 将 2-(6-溴-4-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯(60.0 mg, 0.09 mmol), 2-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(47.2 mg, 0.13 mmol), 四三苯基磷钨(10.4 mg, 0.01 mmol) 和磷酸钾(55.9 mg, 0.26 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(10 ml)和水(2 ml)中, 氮气
- 10 置换 3 次, 加热到 100 度, 反应 16 小时, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化得中间体 MDI-240-1 63.2 mg, 收率 86.7 %。

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.46-7.34 (m, 4H), 7.03-6.96(m, 3H), 5.77 (s, 2H), 5.50 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.67-4.53
- 15 (m, 4H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 5H), 1.56 (s, 9H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.98-0.89 (m, 4H), -0.04 (s, 9H), -0.12 (s, 9H).

- 合成中间体 MDI-240-2: (S)-(2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-4-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮**
- 20

- 将中间体 MDI-240-1 (63.2 mg, 0.08 mmol)溶于 10 ml 二氯甲烷中, 加入溴化锌(68.7 mg, 0.31 mmol), 25 度搅拌 4 小时, 向反应液加入 6 ml 氨水, 分液, 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。浓缩物溶于 8 ml 二氯甲烷中, 0 度加入三光气(22.5 mg, 0.08 mmol),
- 25 缓慢滴加三乙胺(76.7 mg, 0.76 mmol), 室温搅拌 10 分钟, 加入(S)-吡咯烷丁-3-醇(13.2 mg, 0.15 mmol)的二氯甲烷溶液, 室温搅拌 20 分钟, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-240-2 44.0 mg, 收率 68.9 %。

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.45-7.34 (m, 4H),

7.03- 6.95 (m, 3H), 5.77 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.76 -4.53 (m, 4H), 4.46-4.44 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 4H), 3.44-3.33 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 5H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.00- 0.88 (m, 4H), -0.04 (s, 9H), -0.13 (s, 9H).

5

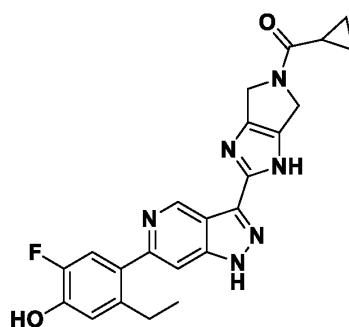
合成化合物 MDI-240: (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮

将 MDI-240-2(44.0 mg, 0.05 mmol)溶于 6 ml 甲醇中, 加入 5 mg 10% 钯碳, 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶于 6 ml 甲醇, 加入 3 ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于 5 ml 甲醇, 加 0.5 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 5.7 mg, 收率 22.3 %。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27 (s, 1H), 6.95-6.88 (m, 3H), 4.85 -4.82 (m, 2H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.46-4.45 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

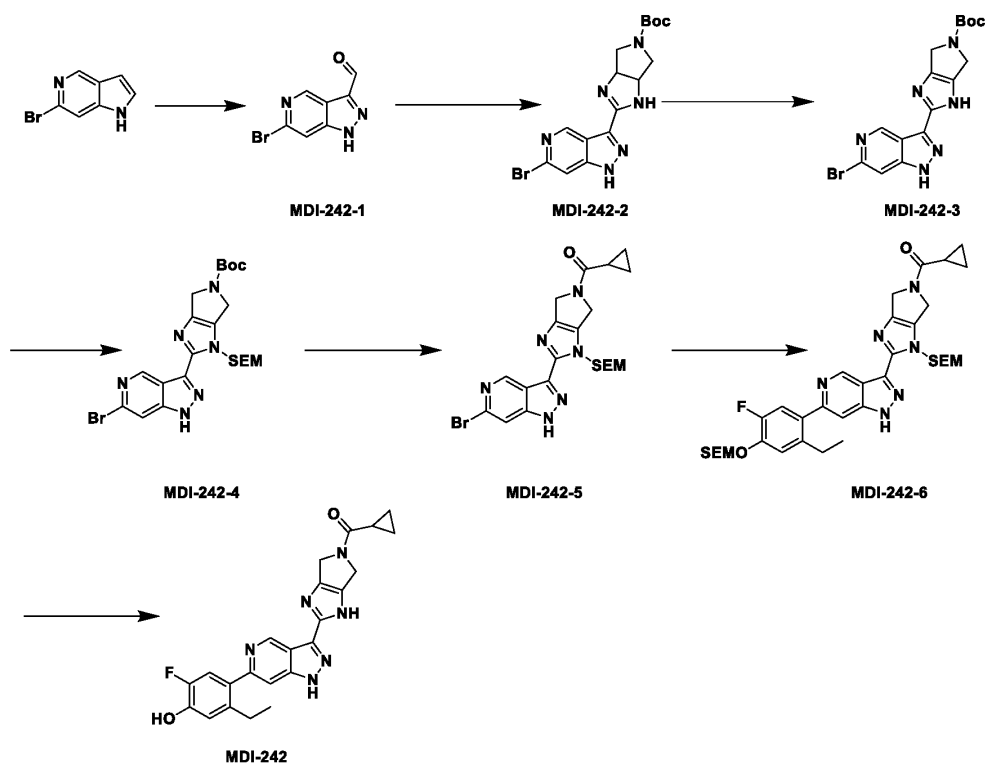
20

实施例 38: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮 (MDI-242)



MDI-242

MDI-242 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-242-1: 6-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-甲醛

5 亚硝酸钠(1.68 g, 24.4 mmol)溶于 15 ml DMF 和 15 ml 水中, 0 度加 3N HCl(7.1 ml, 21.3 mmol), 搅拌 10 分钟, 0 度滴加 6-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (600 mg, 3.04 mmol)的 DMF (15 ml) 溶液, 室温反应 30 分钟, 50 度反应 3 小时, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-242-1 350 mg, 收率 50.9 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

10

合成中间体 MDI-242-2: 2-(6-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3a,4,6a-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯

15 中间体 MDI-242-1(350 mg, 1.55 mmol)溶于 15 ml 叔丁醇中, 加入 3,4-二氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3734 mg, 1.86 mmol), 碳酸钾(775 mg, 5.57 mmol)和碘(590 mg, 2.32 mmol), 60 度搅拌 3 小时, 加入饱和硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸

钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得中间体 MDI-242-2 240 mg，收率 38.1 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 4.52 - 4.49 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 3H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

5

合成中间体 MDI-242-3: 2-(6-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯

中间体 MDI-242-2(240 mg, 0.59 mmol)溶于 15 ml DMSO 中，加入 IBX(330 mg, 1.18 mmol), 45 度搅拌过夜，用乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，
10 用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得中间体 MDI-242-3 100 mg，收率 41.9 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.65 - 4.53(m, 4H), 1.54 (s, 9H).

15 **合成中间体 MDI-242-4: 2-(6-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯**

中间体 MDI-242-3(100 mg, 0.25 mmol)溶于 15 ml THF 中，降到 0 度，加入 NaH (60%) (21.7 mg, 0.54 mmol), 0 度搅拌 20 分钟，加入 SEM-Cl(103 mg, 0.62 mmol)，反应 2 小时，用乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，用水和
20 饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得中间体 MDI-242-4 100 mg，收率 75.7 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.53 - 9.51 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.65 - 4.52 (m, 4H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.90 - 0.86 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

25

合成中间体 MDI-242-5: (2-(6-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(环丙基)甲酮

中间体 MDI-242-4(100 mg, 0.19 mmol)溶于 5 ml 二氯甲烷中，加入溴化锌(168 mg, 0.75 mmol)，室温搅拌 4 小时，加入氨水，用二氯甲烷萃取 2

次，合并有机相，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩。把得到的化合物溶于 5 ml 二氯甲烷中，加入三乙胺 (56.6 mg, 0.56 mmol)，冷却到 0 度，缓慢加入环丙基甲酰氯(29.3 mg, 0.28 mmol)，室温反应 2 小时，加入水淬灭反应，用二氯甲烷萃取 2 次，合并有机相，用水和饱和食盐水洗，
5 无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得中间体 MDI-242-5 60.0 mg，收率 63.8 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.97 - 4.67 (m, 4H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 1H), 1.13 - 1.09 (m, 2H), 0.99 - 0.89 (m, 4H), -0.05 (s, 9H).

10

合成中间体 MDI-242-6: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮

中间体 MDI-242-5(60 mg, 0.12 mmol)溶于 5 ml 二氧六环和 1 ml 水中，
15 加入(2-((5-乙基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷(56.7 mg, 0.14 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13.8 mg, 0.01 mmol) 和碳酸钾(49.4 mg, 0.36 mmol)，置换氮气，100 度搅拌 2 小时，加入水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，用水和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化，得中间体 MDI-242-6 40 mg，收率 48.4 %。

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.95 - 5.90 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.00 - 4.70 (m, 4H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 5H), 1.02 - 0.96 (m, 4H), 0.92 - 0.88 (m, 2H), 0.03 (s, 9H), -0.02 - -0.04 (m, 9H).

25

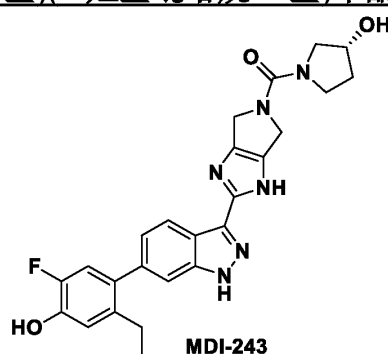
合成化合物 MDI-242: 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮(MDI-242)

中间体 MDI-242-6 (40 mg, 0.06 mmol) 溶于 4 ml 甲醇中，加入 2 ml 浓盐酸，加热到 50 度，反应 6 小时，浓缩，固体用 1 ml 甲醇溶解，用氨水调

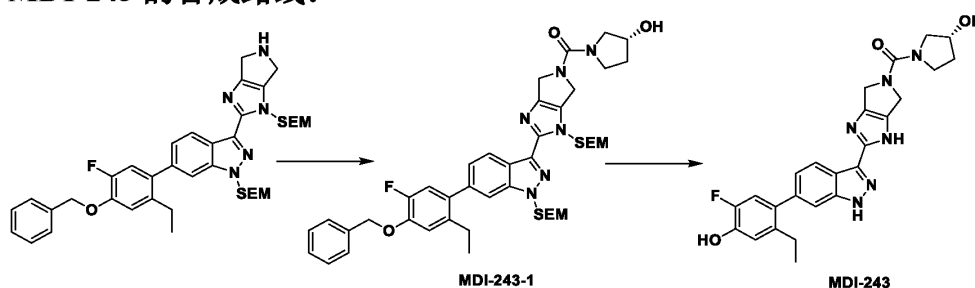
pH=8-9, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 8.0 mg, 收率 32.0 %。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07 - 4.88 (m, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 2.69 - 2.64 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 3H), 1.01 - 0.98 (m, 2H), 0.96 - 0.94 (m, 2H).

实施例 39: (R)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮 (MDI-243)



MDI-243 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-243-1: (R)-(2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮

将三光气(54.1 mg, 0.18 mmol)溶于 10 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑 (130 mg, 0.18 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴加干燥三乙胺(184 mg, 1.80 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失,

加入(R)-吡咯烷-3-醇(31.8 mg, 0.36 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 室温搅拌 20 分钟, 加水淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-243-1 118 mg, 收率 78.4 %。

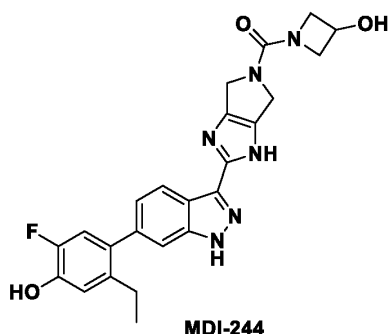
5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.95 – 4.56 (m, 4H), 4.50 – 4.45 (m, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 5H), 3.46 – 3.42 (m, 1H), 2.54 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.06 – 2.01 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.99 – 0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.05
10 (d, $J = 3.4$ Hz, 9H).

合成化合物 MDI-243: (R)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮

将 MDI-243-1(118 mg, 0.14 mmol)溶于 20 ml 甲醇中, 加入 20 mg 钨
15 碳, 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶于 12ml 甲醇, 加入 6ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于 8ml 甲醇, 加 0.8 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 28 mg, 收率 41.2 %。

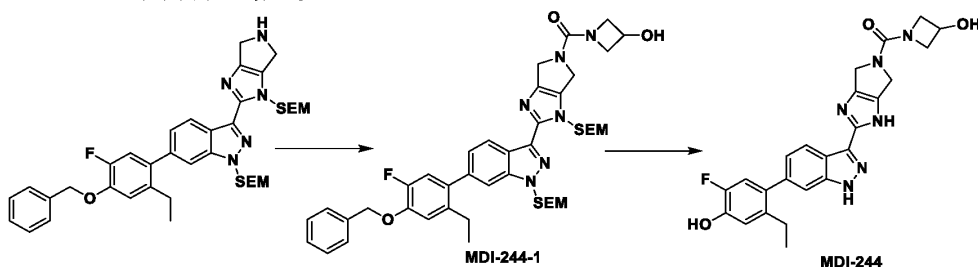
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.0$ Hz,
20 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 4.82 – 4.60 (m, 4H), 4.47 – 4.45 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.60 – 3.57 (m, 1H), 3.46 – 3.43 (m, 1H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

实施例 40: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲酮 (MDI-244)
25



MDI-244

MDI-244 的合成路线:



合成方法:

- 5 合成中间体 MDI-244-1: (2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲酮

将三光气(54.1 mg, 0.18 mmol)溶于 10 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加
 中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲
 10 基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪
 唑-2-基)-1H-吡唑 (130 mg, 0.18 mmol) 的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴
 加干燥三乙胺(185 mg, 1.8 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失, 加
 入氮杂环丁烷-3-醇(26.7 mg, 0.36 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 室温搅拌
 20 分钟, 加水淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗
 15 涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-244-1 110 mg,
 收率 74.3 %。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.51 (m, 2H),
 7.48 – 7.35(m, 4H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06-6.96(m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.76
 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.73 – 4.58 (m, 4H), 4.39 – 4.31 (m, 2H), 4.22 – 4.18 (m,
 20 1H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.88 – 3.85 (m, 1H), 3.65 – 3.57(m, 4H), 2.54 (q, *J* = 7.6

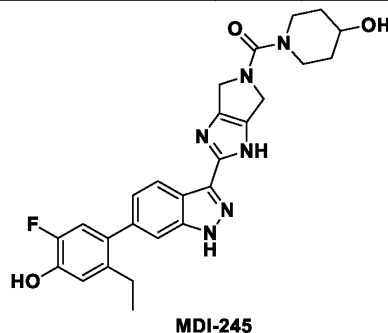
Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.99 – 0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 9H).

合成化合物 MDI-244:(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲酮

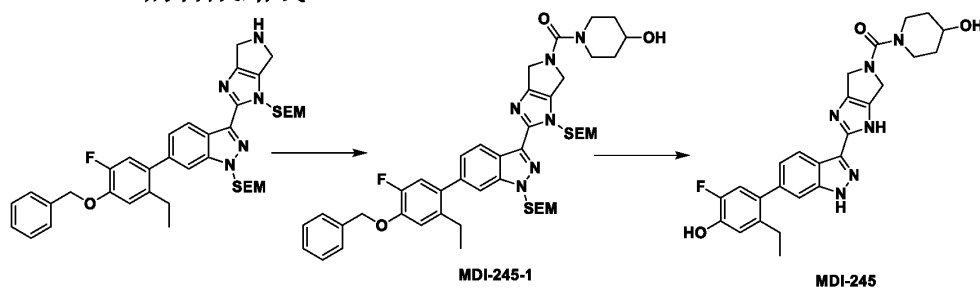
将 MDI-244-1(110 mg, 0.14 mmol)溶于 20 ml 甲醇中, 加入 20 mg 钨碳, 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶于 12ml 甲醇, 加入 6ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于 8ml 甲醇, 加 0.8 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 34 mg, 收率 54.4 %。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.62 – 4.56 (m, 4H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.51 – 3.46 (m, 1H), 3.41 – 3.37 (m, 1H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

实施例 41: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮(MDI-245)



MDI-245 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-245-1: (2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮

- 5 将三光气(54.1 mg, 0.18 mmol)溶于 10 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加
 中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲
 基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪
 唑-2-基)-1H-吡啶 (130 mg, 0.18 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴
 10 加干燥三乙胺(185 mg, 1.8 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失, 加
 入哌啶-4-醇(36.9 mg, 0.36 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 室温搅拌 20 分钟,
 加水淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水
 硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-245-1 116 mg, 收率
 75.7 %。

- 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H),
 15 7.47 – 7.35(m, 4H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-6.97(m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.75
 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.79 – 4.66 (m, 4H), 3.95 – 3.92 (m, 1H), 3.75 – 3.72 (m,
 2H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.12 – 3.07 (m, 2H), 2.54 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02 – 1.91
 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.99 – 0.89 (m, 4H), 0.02
 (s, 9H), -0.05 (d, J = 3.4 Hz, 9H).

20

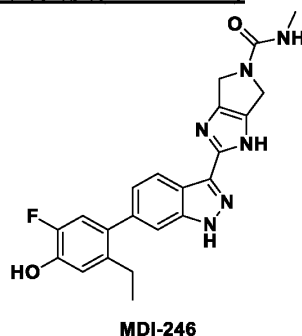
**合成化合物 MDI-245: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二
 氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮**

- 将 MDI-245-1(116 mg, 0.14 mmol)溶于 20 ml 甲醇中, 加入 20 mg 钯
 碳, 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶
 25 于 12ml 甲醇, 加入 6ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐
 酸, 浓缩, 溶于 8ml 甲醇, 加 0.8 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终
 产物 30 mg, 收率 44.4 %。

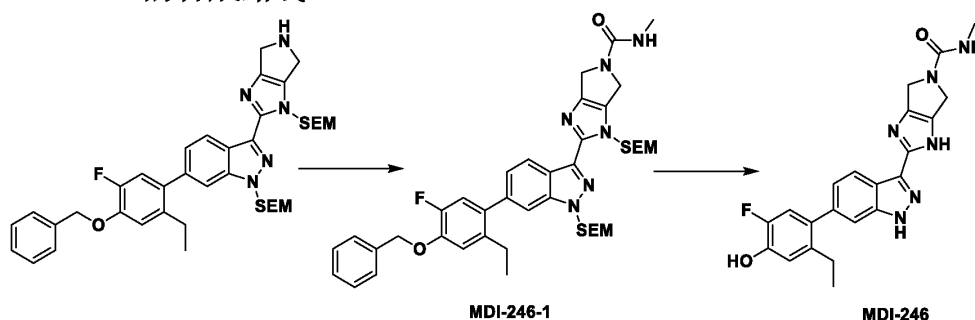
1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18
 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.72 – 4.65 (m, 4H), 3.88 – 3.82 (m, 1H),

3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 2H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.97 – 1.95 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

实施例 42: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺(MDI-246)



MDI-246 的合成路线:



合成方法:

- 10 **合成中间体 MDI-246-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺**

- 15 将三光气(20.8 mg, 0.07 mmol)溶于 5 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑 (50 mg, 0.07 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴加干燥三乙胺(70.9 mg, 0.70 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失, 加入甲胺盐酸盐 (9.5 mg, 0.14 mmol), 室温搅拌 2 小时, 加水淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩,

硅胶柱纯化，得中间体 MDI-246-1 42 mg，收率 77.8 %。

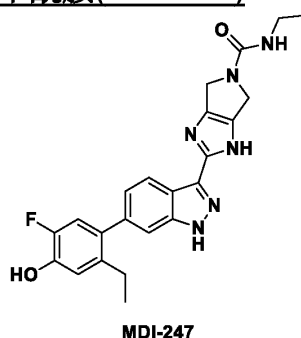
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.37(m, 4H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 – 6.96(m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 – 4.54 (m, 4H), 3.65 – 3.58 (m, 4H), 2.64 (s, 3H),
5 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.95 – 0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.04 – -0.05 (m, 9H).

合成化合物 MDI-246: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-N-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺

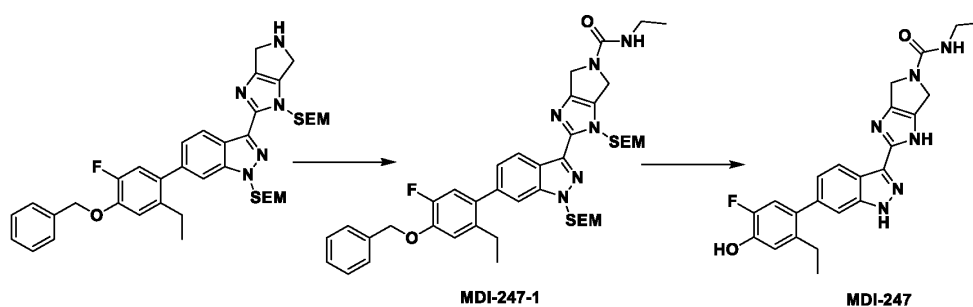
10 将 MDI-246-1(42 mg, 0.055 mmol)溶于 10 ml 甲醇中，加入 8 mg 钯碳，置换氢气，40 度反应 1 小时，反应完毕，过滤，滤液浓缩，浓缩物溶于 6ml 甲醇，加入 3ml 浓盐酸，50 度反应 7 小时，浓缩，加甲醇带 3 次盐酸，浓缩，溶于 5ml 甲醇，加 0.5 ml 氨水，浓缩，制备板纯化，得到最终产物 10.3 mg, 收率 45.1 %。

15 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.56 (s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

实施例 43: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-N-乙基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺(MDI-247)



MDI-247 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-247-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-N-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺

将三光气(22.9 mg, 0.08 mmol)溶于 6 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶 (55 mg, 0.08 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴加干燥三乙胺(78.0 mg, 0.8 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失, 加入乙胺盐酸盐(12.6 mg, 0.16 mmol), 室温搅拌 2 小时, 加水淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-247-1 47 mg, 收率 77.7 %。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.35(m, 4H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 – 6.97(m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 – 4.54 (m, 4H), 3.65 – 3.58 (m, 4H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 2.54 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.18 – 1.14 (m, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.95 – 0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.05 (d, *J* = 3.4 Hz, 9H).

合成化合物 MDI-247: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-乙基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺

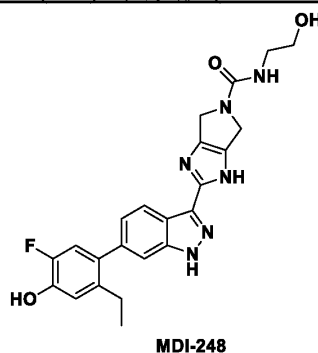
将 MDI-247-1(47 mg, 0.06 mmol)溶于 10 ml 甲醇中, 加入 8 mg 钯碳, 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶于 6 ml 甲醇, 加入 3 ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于 5 ml 甲醇, 加 0.5 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物

11 mg, 收率 42.4 %。

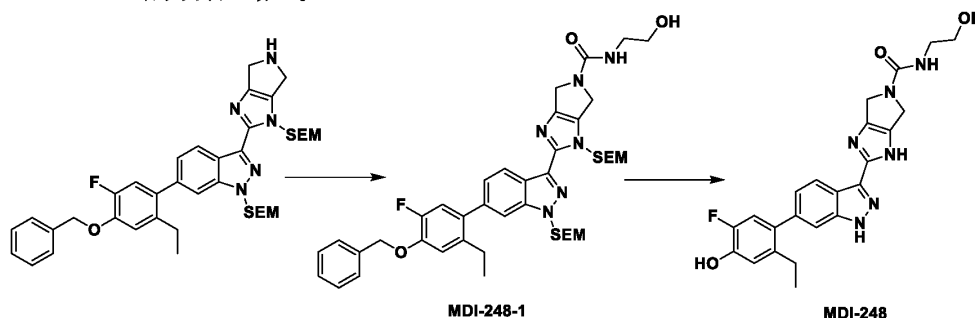
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 3.38 – 3.28 (m, 2H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

5

实施例 44: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-N-(2-羟基乙基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺(MDI-248)



MDI-248 的合成路线:



10

合成方法:

合成中间体 MDI-248-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(2-羟基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺

15 将三光气(22.9 mg, 0.08 mmol)溶于 6 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑 (55 mg, 0.08 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴加干燥三乙胺(78.0 mg, 0.8 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失, 加入

乙醇胺 (9.4 mg, 0.16 mmol) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液, 室温搅拌 1 小时, 加水淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-248-1 44 mg, 收率 71.3 %。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.51 (m, 2H),
 5 7.48 – 7.35 (m, 4H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.73 – 4.57 (m, 4H), 3.65 – 3.53 (m, 6H), 3.33 – 3.29 (m, 2H), 2.54 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.95 – 0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.05 (s, 9H).

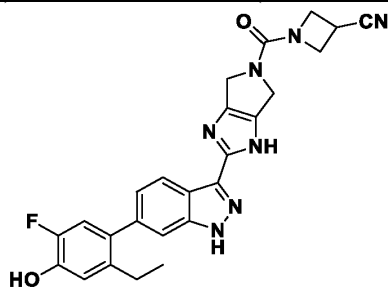
10 合成化合物 MDI-248: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-N-(2-羟基乙基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺

将 MDI-248-1 (44 mg, 0.06 mmol) 溶于 10 ml 甲醇中, 加入 8 mg 钯碳, 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶于 6 ml 甲醇, 加入 3 ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸,
 15 浓缩, 溶于 5 ml 甲醇, 加 0.5 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 14 mg, 收率 56.6 %。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.59 (s, 4H), 3.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)

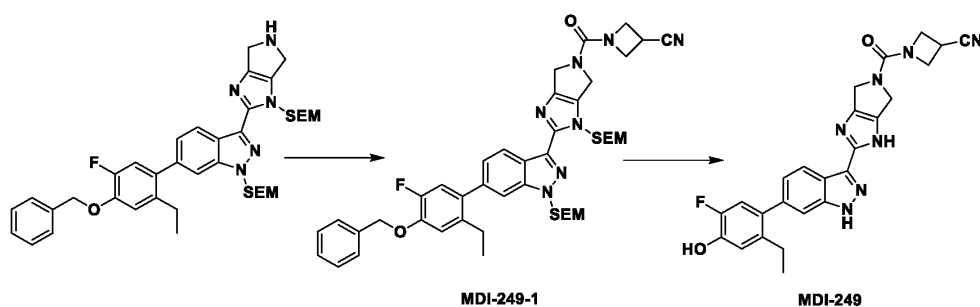
20

实施例 45: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)氮杂环丁烷-3-腈(MDI-249)



MDI-249

MDI-249 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-249-1: 1-(2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)氮杂环丁烷-3-腈

将三光气(15.8 mg, 0.05 mmol)溶于 5 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-咪唑 (38 mg, 0.05 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴加干燥三乙胺(53.9 mg, 0.50 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失, 加入氮杂环丁烷-3-腈盐酸盐 (8.8 mg, 0.10 mmol), 室温搅拌 2 小时, 加水淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-249-1 26 mg, 收率 59.4 %。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.36(m, 4H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06– 6.97(m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 – 4.56 (m, 4H), 4.42 – 4.34 (m, 2H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 4H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 2.53 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.95 – 0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.04 – -0.05 (m, 9H).

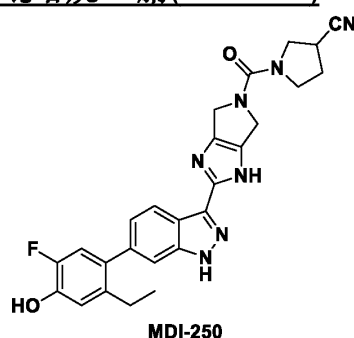
合成化合物 MDI-249: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)氮杂环丁烷-3-腈

将 MDI-249-1(26 mg, 0.03 mmol)溶于 10 ml 甲醇中, 加入 6 mg 钯碳, 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶于 6ml 甲醇, 加入 3ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于 5ml 甲醇, 加 0.5 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物

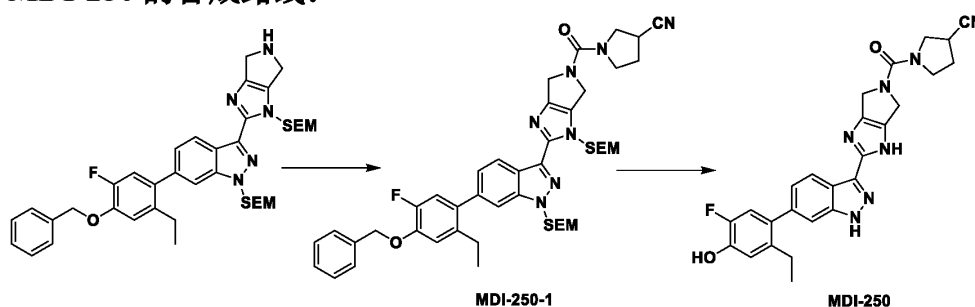
5.3 mg, 收率 33.5 %。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.60 (s, 4H), 3.86 – 3.81 (m, 2H), 3.65 – 3.53 (m, 2H), 3.19 – 3.13 (m, 1H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

实施例 46: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-3-腈(MDI-250)



MDI-250 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-250-1: 1-(2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)吡咯烷-3-腈

将三光气(14.9 mg, 0.05 mmol)溶于 6 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加中间体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑 (36 mg, 0.05 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴加干

干燥三乙胺(51.1 mg, 0.50 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失, 加入吡咯烷-3-腈盐酸盐(9.7 mg, 0.10 mmol), 室温搅拌 2 小时, 加水淬灭, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-250-1 26 mg, 收率 61.6 %。

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.80 – 4.67 (m, 4H), 3.79 – 3.46 (m, 8H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.54 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 – 2.16 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.96 – 0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 9H).

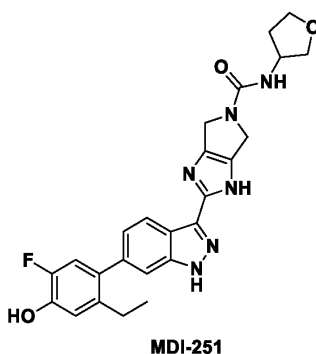
10

合成化合物 MDI-250: 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羧基)吡咯烷-3-腈

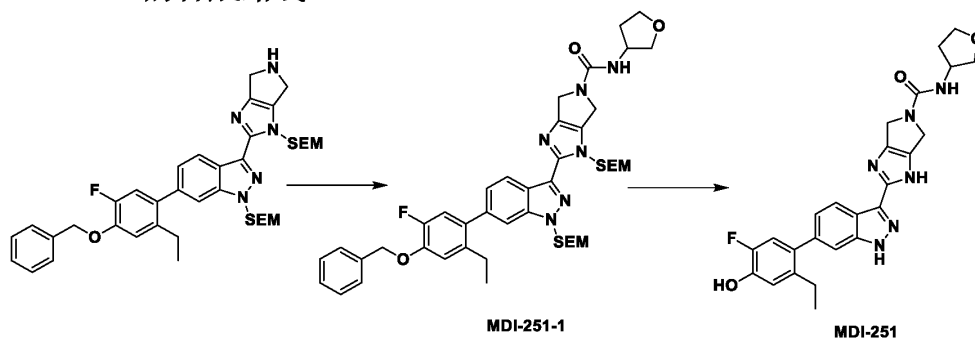
将 MDI-250-1(26 mg, 0.03 mmol)溶于 10 ml 甲醇中, 加入 6 mg 钨碳, 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶于 6
15 ml 甲醇, 加入 3 ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于 5 ml 甲醇, 加 0.5 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 6 mg, 收率 39.8 %。

20 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 4.70 (s, 4H), 3.89 – 3.85 (m, 1H), 3.78 – 3.76 (m, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.23 – 3.18 (m, 1H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.42 – 2.19 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

实施例 47: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺(MDI-251)



MDI-251 的合成路线:



合成方法:

- 5 **合成中间体 MDI-251-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)-1-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺**

- 将三光气(19.1 mg, 0.06 mmol)溶于 6 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加中间
 10 体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-
 3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-
 基)-1H-吡唑 (46 mg, 0.06 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴加干
 燥三乙胺(65.3 mg, 0.6 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失, 加入
 四氢呋喃-3-胺盐酸盐 (16.4 mg, 0.13 mmol), 38 度反应 5 小时, 加水淬灭,
 15 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥,
 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-251-1 32 mg, 收率 60.3 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.35(m, 4H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.07 – 6.97(m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.70 – 4.53 (m, 4H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.06 – 3.58 (m, 8H), 2.54 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.40 – 1.99 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.95

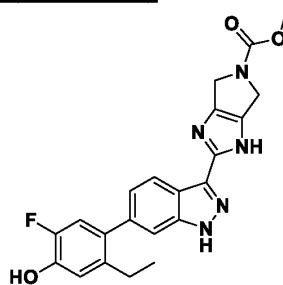
– 0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.05 (s, 9H).

合成化合物 MDI-251: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺

5 将 MDI-251-1 (32 mg, 0.04 mmol) 溶于 10 ml 甲醇中, 加入 6 mg 钯碳, 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶于 6 ml 甲醇, 加入 3 ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于 5 ml 甲醇, 加 0.5 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 3 mg, 收率 16.3 %。

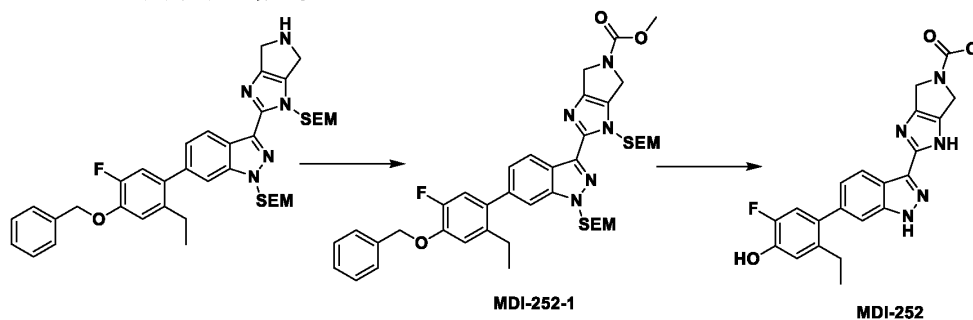
10 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.63 (s, 4H), 4.45 – 4.40 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 1H), 3.71 – 3.68 (m, 1H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 – 1.87 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

15 **实施例 48: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸甲酯(MDI-252)**



MDI-252

MDI-252 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-252-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸甲酯

- 5 将三光气(16.6 mg, 0.06 mmol)溶于 5 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加中间
 体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-
 3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-
 基)-1H-吡啶 (40 mg, 0.06 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴加干
 燥三乙胺(56.8 mg, 0.56 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失, 反应
 10 液浓缩, 溶于 10 ml 甲醇, 加入 DMAP(6.9 mg, 0.06 mmol), 70 度反应 4
 小时, 反应液浓缩加水, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐
 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-252-1 30 mg,
 收率 69.4 %。

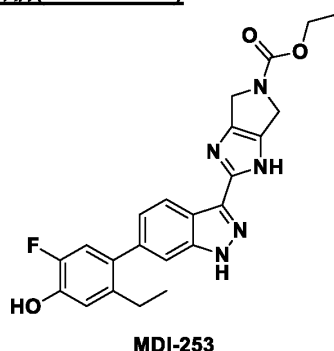
- 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 – 8.39 (m, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H),
 15 7.48 – 7.36(m, 4H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.96(m, 2H), 5.95 (s, 2H),
 5.78 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.75 – 4.59 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.66 – 3.57 (m, 4H),
 2.53 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.95 – 0.88 (m, 4H), 0.02 (s,
 9H), -0.04 – -0.05 (m, 9H).

- 20 **合成化合物 MDI-252: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二
 氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸甲酯**

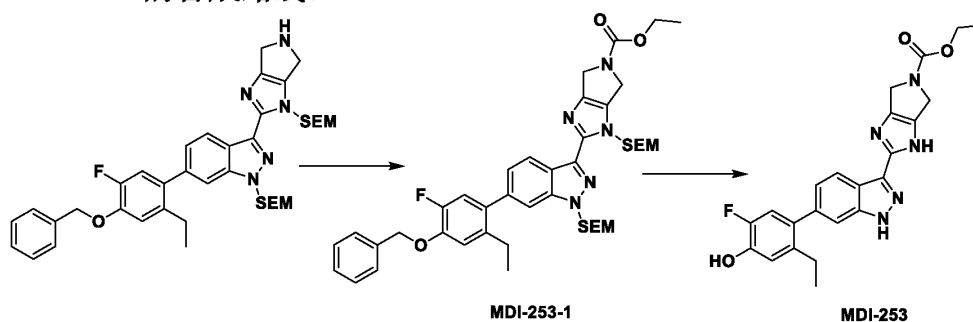
- 将 MDI-252-1(30 mg, 0.04 mmol)溶于 10 ml 甲醇中, 加入 6 mg 钯碳,
 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶于
 6ml 甲醇, 加入 3ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸,
 25 浓缩, 溶于 5ml 甲醇, 加 0.5 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物
 8 mg, 收率 48.9 %。

- 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18
 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.61 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (q, J =
 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

实施例 49: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸乙酯(MDI-253)



5 MDI-253 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-253-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸乙酯

- 10 将三光气(20.1 mg, 0.07 mmol)溶于 5 ml 干燥二氯甲烷中, 0 度滴加中间
 体 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-
 3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-
 基)-1H-吡唑 (48 mg, 0.07 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 加完后缓慢滴加干
 15 燥三乙胺(68.1 mg, 0.67 mmol)室温搅拌 10 分钟, TLC 监测原料消失, 反应
 液浓缩, 溶于 10 ml 乙醇, 加入 DMAP(8.2 mg, 0.07 mmol), 80 度反应 4
 小时, 反应液浓缩加水, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐
 水洗滌, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得中间体 MDI-253-1 33 mg,
 收率 62.5 %。

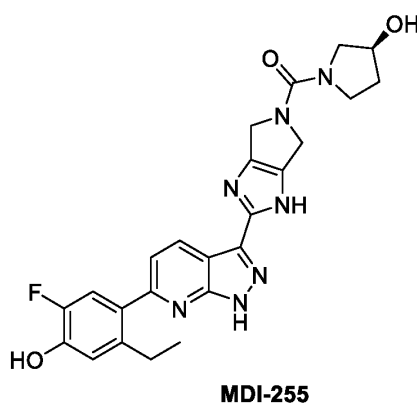
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 – 8.45 (m, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.37(m, 4H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 – 6.96(m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 – 4.59 (m, 4H), 4.29 – 4.25 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 4H), 2.54 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.38 – 1.34 (m, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H),
 5 0.95 – 0.89 (m, 4H), 0.02 (s, 9H), -0.05 (s, 9H).

合成化合物 MDI-253: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸乙酯

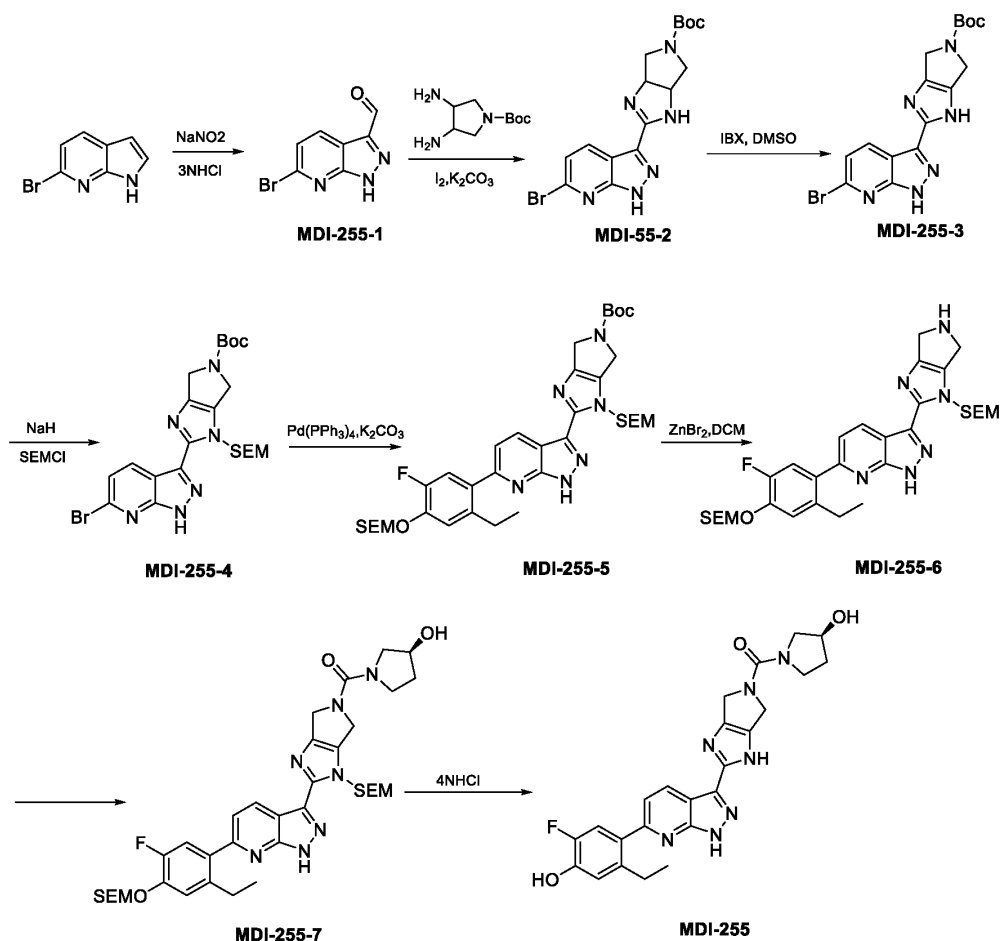
将 MDI-253-1(33 mg, 0.04 mmol)溶于 10 ml 乙醇中, 加入 6 mg 钯碳,
 10 置换氢气, 40 度反应 1 小时, 反应完毕, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物溶于 6 ml 乙醇, 加入 3 ml 浓盐酸, 50 度反应 7 小时, 浓缩, 加乙醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于 5 ml 乙醇, 加 0.5 ml 氨水, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 10 mg, 收率 54.8 %。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 4.60 (s, 4H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H),
 15 2.57 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

实施例 50: (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮 (MDI-255)



MDI-255 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-551-1: 6-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛

将亚硝酸钠(2.80 g, 40.6 mmol) 溶于 15 ml DMF 和 20 ml 水中, 冷却到 0 度, 缓慢滴加 3N HCl(11.9 ml, 35.6 mmol), 滴加完反应 10 分钟。在 0 度下, 向反应液中缓慢滴加 6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.00 g, 5.08 mmol) 的 DMF(15 ml)溶液, 滴加完, 加热到 50 度, 反应 5 小时。用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用水洗 3 次, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得 540 mg 中间体 MDI-255-1, 收率 47.0%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.36 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

合成中间体 MDI-255-2: 2-(6-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-3a,4,6,6a-四氢

吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯

中间体 MDI-255-1(540 mg, 2.39 mmol)和 3,4-二氨基吡咯啉-1-甲酸叔丁酯(529 mg, 2.63 mmol)溶于 30 ml 叔丁醇中, 室温搅拌 30 分钟, 加入 I₂(759 mg, 2.99 mmol)和 K₂CO₃(989.1 mg, 7.17 mmol)加热到 70 度反应 3 小时, 冷却到室温, 加入饱和硫代硫酸钠溶液, 搅拌 20 分钟, 直到碘的颜色消失。用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得 396 mg 中间体 MDI-255-2, 收率 40.7%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 3H), 3.60-3.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

合成中间体 MDI-255-3: 2-(6-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯

将 MDI-255-2(396 mg, 0.97 mmol)溶于 6 ml DMSO 中, 加入 IBX (543 mg, 1.94 mmol), 50 度反应 6 小时, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得 227 mg 中间体 MDI-255-3, 收率 57.6%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.59 (s, 1H), 8.64 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.67-4.53 (m, 4H), 1.56 (s, 9H).

合成中间体 MDI-255-4: 2-(6-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯

将中间体 MDI-255-3(227 mg, 0.56 mmol)溶于 15 ml 干燥的四氢呋喃中, 冷却到 0 度, 缓慢加入氢化钠 (60%) (67.2 mg, 1.68 mmol), 搅拌 10 分钟, 缓慢滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(280.3 mg, 1.68 mmol), 滴加完室温反应 1 小时, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得 126 mg 中间体 MDI-255-4, 收率 42.0%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.63

(dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.67-4.52 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

合成中间体 MDI-255-5: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸叔丁酯

将中间体 MDI-255-4 (126 mg, 0.24 mmol), (2-((5-乙基-2-氟-4-(4, 4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (143 mg, 0.36 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27.2 mg, 0.02 mmol) 和碳酸钾 (99.4 mg, 0.72 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 ml) 和水 (4 ml) 中, 氮气置换 3 次, 加热到 100 度, 反应 3 小时, 冷却到室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得 83 mg 中间体 MDI-255-5, 收率 47.7 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 5.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.69-4.54 (m, 4H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.04-0.99 (m, 4H), 0.05 (s, 9H), 0.02 (s, 9H).

合成中间体 MDI-255-6: 6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-3-(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

将中间体 MDI-255-5 (83 mg, 0.11 mmol) 溶于 15 ml 二氯甲烷中, 加入溴化锌 (103 mg, 0.46 mmol), 25 度搅拌 4 小时, 向反应液加入 10 ml 氨水, 分液, 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。得 65 mg 中间体 MDI-255-6, 收率 95.6 %, 粗品直接用做下一步。

合成中间体 MDI-255-7: (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-1-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基

基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮

中间体 MDI-241-6(20 mg, 0.03 mmol)溶于 5 ml 干燥二氯甲烷中, 冷却到 0 度, 加入三光气 (9.5 mg, 0.03 mmol), 缓慢滴加三乙胺(32.3 mg, 0.32 mmol), 滴加完, 室温搅拌 10 分钟, 加入(S)-3-羟基吡咯烷盐酸盐(7.7 mg, 0.06 mmol), 室温搅拌 1 小时, 加入水, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得 19 mg 中间体 MDI-255-7, 粗品直接用做下一步。

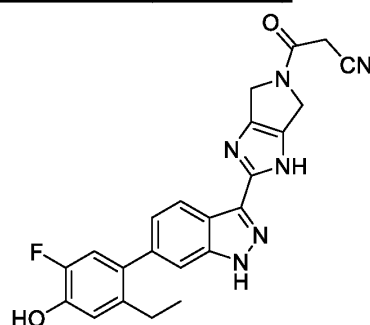
合成化合物 MDI-255: (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮

中间体 MDI-255-1(19 mg, 0.03 mmol)溶于 4 ml 甲醇中, 加入 2 ml 浓盐酸, 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 加甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水中和, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 4.9 mg, 两步总收率 32.0 %。

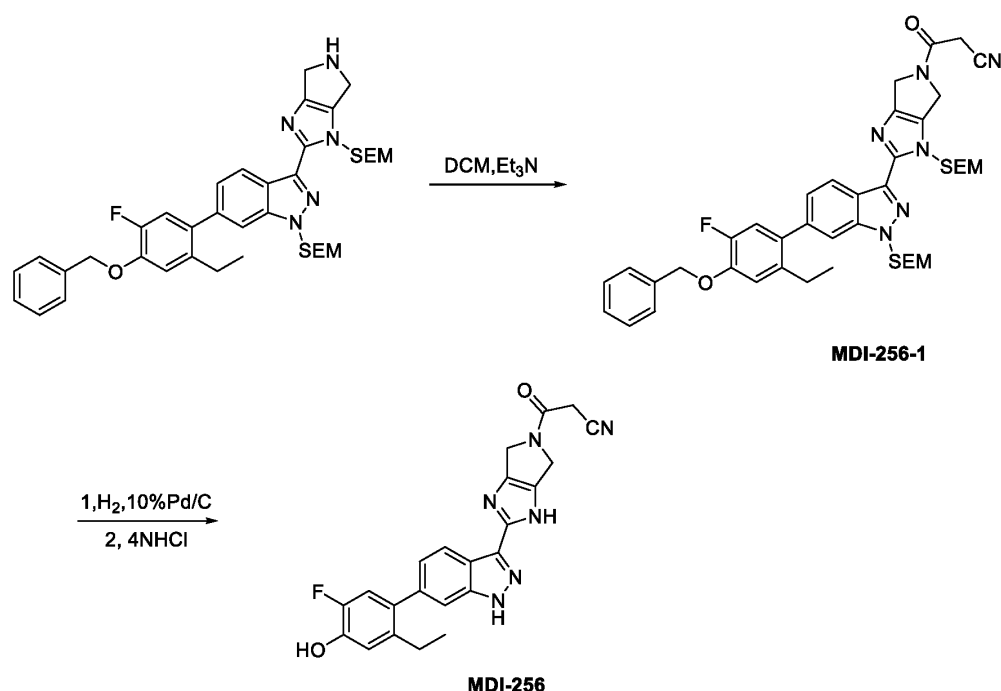
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.61 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.75-4.42 (m, 4H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.41-3.40 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

20

实施例 51: 3-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)-3-氧丙腈 (MDI-256)

**MDI-256**

MDI-256 的合成路线:



合成方法:

- 5 合成中间体 MDI-256-1: 3-(2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)-3-氧丙烷腈

- 将 6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-咪唑 (50 mg, 0.07 mmol) 溶于 5 ml 二氯甲烷中, 加入 Et_3N (21.2 mg, 0.21 mmol) 中, 冷却到 0 度, 缓慢加入 2-腈基乙酰氯 (8.7 mg, 0.08 mmol), 室温反应 1 小时, 加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化, 得 31 mg 中间体 MDI-256-1, 收率 56.7%。

15

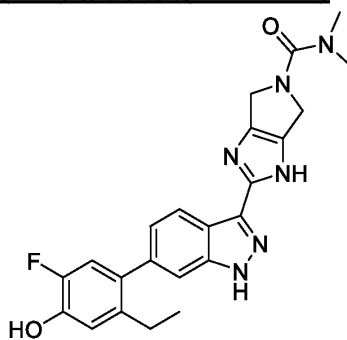
合成化合物 MDI-256: 3-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)-3-氧丙腈

将中间体 MDI-256-1 (31 mg, 0.04 mmol) 溶于甲醇 (6 ml) 中, 加入 6 mg

10%Pd/C, 氢气置换 3 次, 加热到 40 度, 反应 1 小时, 过滤, 浓缩, 加甲醇 4 ml 和浓盐酸 1 ml, 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 用甲醇带 3 次盐酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水中和, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 3 mg, 收率 17.4 %。

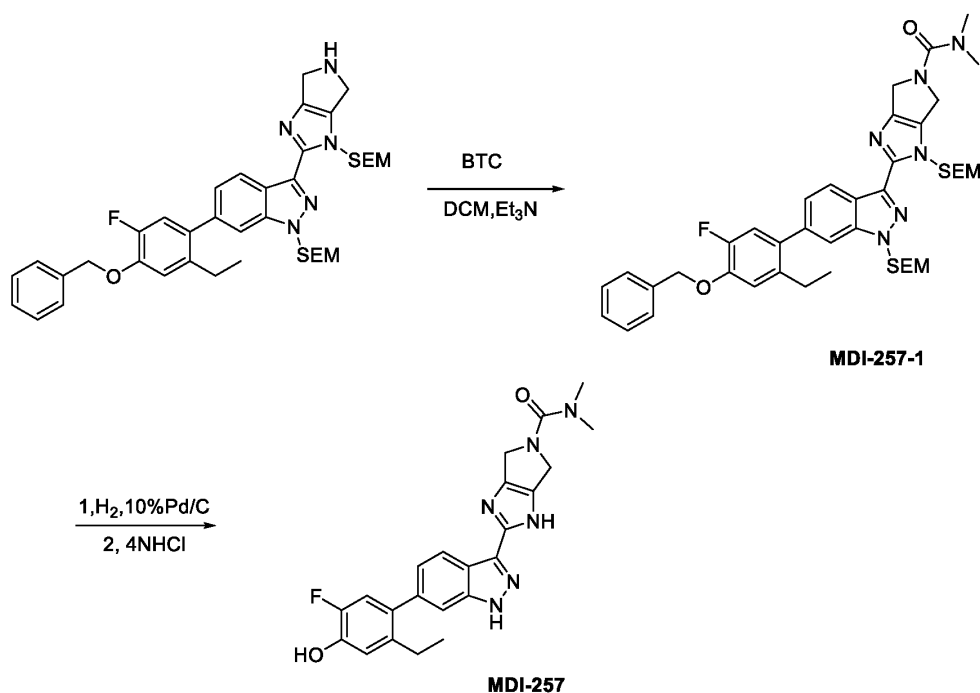
- 5 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 20.0$ Hz, 2H), 4.77-4.70 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

实施例 52: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺(MDI-257)



MDI-257

MDI-257 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-257-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲
5 硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙
氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺

合成过程类似中间体 MDI-246-1 的合成方法，用二甲胺盐酸盐替代甲胺盐酸盐。

10

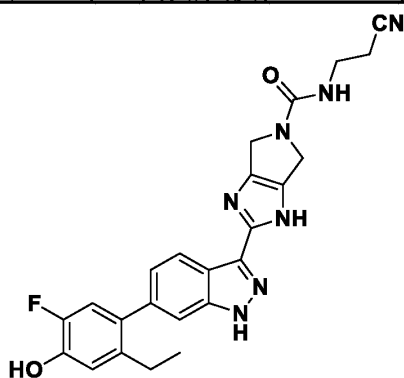
合成化合物 MDI-257: 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-咪唑-3-基)-N,N-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺

将中间体 MDI-257-1(41 mg, 0.05 mmol)溶于甲醇(6 ml)中，加入 8 mg 10%Pd/C，氢气置换 3 次，加热到 40 度，反应 1 小时，过滤，浓缩，加甲
15 醇 4 ml 和浓盐酸 1 ml，加热到 50 度，反应 6 小时，浓缩，用甲醇带 3 次盐
酸，浓缩，溶于甲醇，加 1 ml 氨水中和，浓缩，制备板纯化，得到最终产
物 8 mg, 收率 35.2 %。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.28 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0

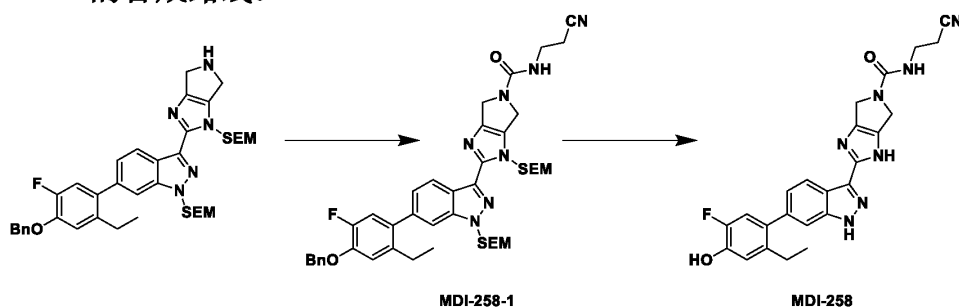
Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.54-4.53 (m, 4H), 2.85 (s, 6H), 2.50-2.46 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

5 **实施例 53: N-(2-氰基乙基)-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺(MDI-258)**



MDI-258

MDI-258 的合成路线:



10 **合成方法:**

合成中间体 MDI-258-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-(2-氰基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺

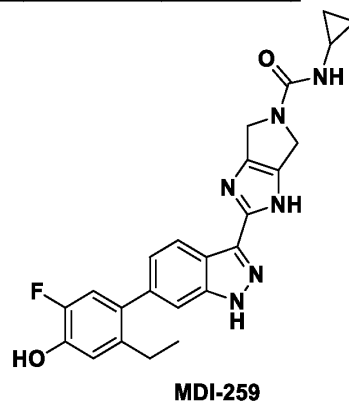
15 合成过程类似中间体 MDI-246-1 的合成方法, 用 3-氨基丙腈替代甲胺盐酸盐。

合成化合物 MDI-258: N-(2-氰基乙基)-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺

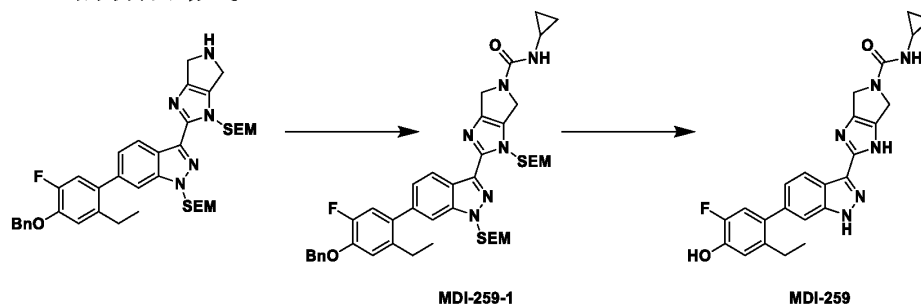
中间体 MDI-258-1(36 mg, 0.04 mmol) 溶于 4 ml 甲醇中, 加入 3.6 mg 10%Pd/C, 氢气置换 3 次, 加热到 40 度, 反应 1 小时, 过滤, 浓缩, 把浓缩得到的产物用 4 ml 甲醇溶解, 加入 2 ml 浓盐酸, 加热到 60 度, 反应 6 小时, 浓缩, 固体用 1 ml 甲醇溶解, 用氨水调 pH=8-9, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 7.0 mg, 收率 34.2 %。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 20.8, 10.3 Hz, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 4H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 2.66 - 2.51 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

10 实施例 54: N-环丙基-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺(MDI-259)



MDI-259 的合成路线:



15 合成方法:

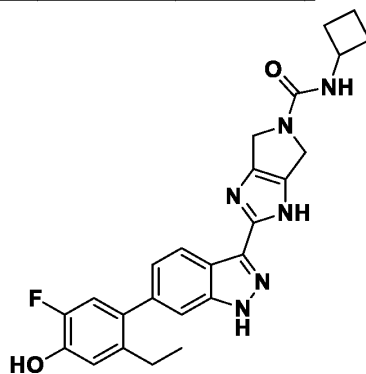
合成中间体 MDI-259-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-环丙基-1-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺

合成过程类似中间体 MDI-246-1 的合成方法，用环丙胺替代甲胺盐酸盐。

合成化合物 MDI-259: N-环丙基-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺

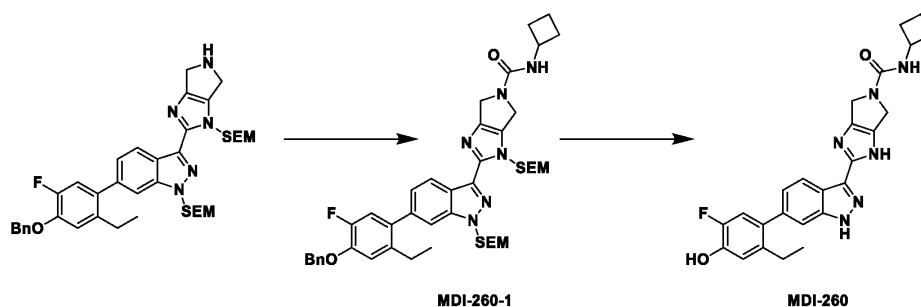
- 5 中间体 MDI-259-1 (36 mg, 0.04 mmol) 溶于 4 ml 甲醇中，加入 3.6 mg Pd/C，氢气置换 3 次，加热到 40 度，反应 1 小时，过滤，浓缩，把浓缩得到的产物用 4 ml 甲醇溶解，加入 2 ml 浓盐酸，加热到 60 度，反应 6 小时，浓缩，固体用 1 ml 甲醇溶解，用氨水调 pH=8-9，浓缩，制备板纯化，得到最终产物 8.0 mg, 收率 39.6 %。
- 10 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 20.6, 10.4 Hz, 2H), 4.66 - 4.48 (m, 4H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.76 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.56 (m, 2H).

15 **实施例 55: N-环丁基-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺 (MDI-260)**



MDI-260

MDI-260 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-260-1: 2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-环丁基-1-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺

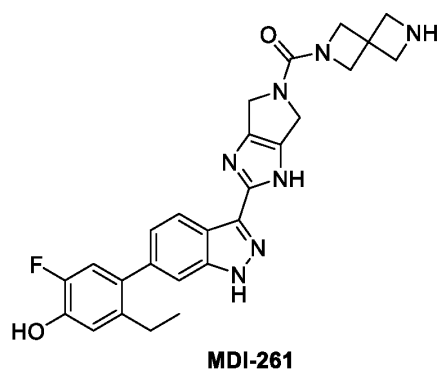
合成过程类似中间体 MDI-246-1 的合成方法，用环丁胺替代甲胺盐酸盐。

合成化合物 MDI-260: N-环丁基-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺

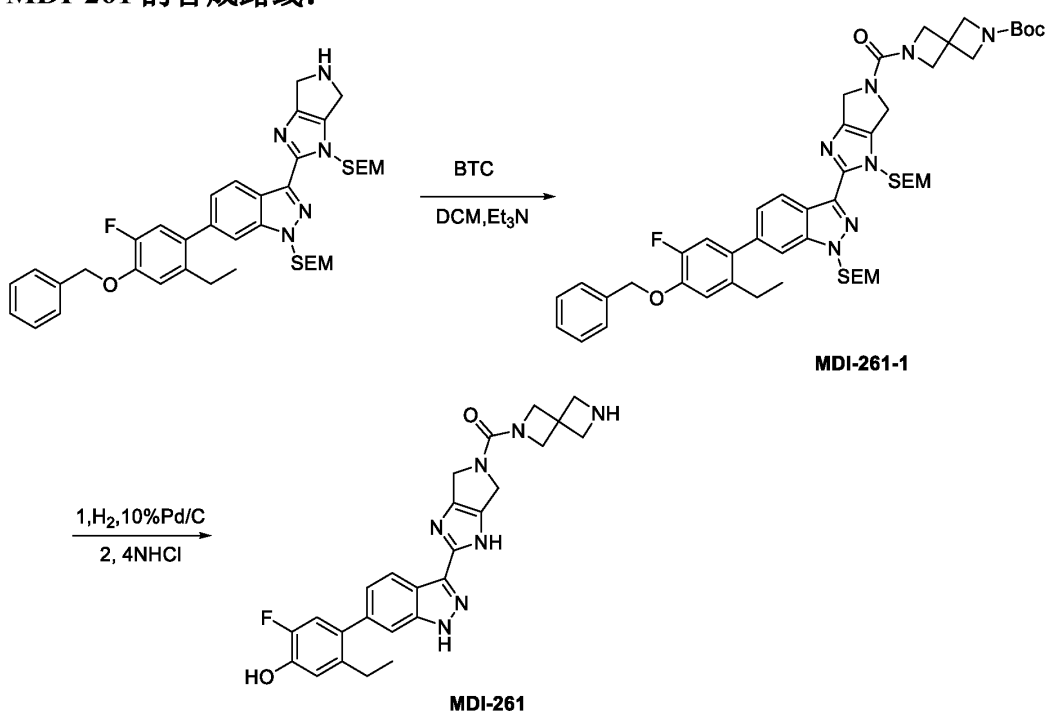
10 中间体 MDI-260-1 (37 mg, 0.04 mmol) 溶于 4 ml 甲醇中，加入 3.7 mg 10% Pd/C，氢气置换 3 次，加热到 40 度，反应 1 小时，过滤，浓缩，把浓缩得到的产物用 4 ml 甲醇溶解，加入 2 ml 浓盐酸，加热到 60 度，反应 6 小时，浓缩，固体用 1 ml 甲醇溶解，用氨水调 pH=8-9，浓缩，制备板纯化，得到最终产物 4.0 mg, 收率 19.0 %。

15 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

20 **实施例 56: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲酮(MDI-261)**



MDI-261 的合成路线:



合成方法:

- 5 合成中间体 MDI-261-1: 6-(2-(6-(4-(苄氧基)-2-乙基-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)-2,6-二氮杂螺并[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯

- 10 合成过程类似中间体 MDI-246-1 的合成方法, 用 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯 草酸盐替代甲胺盐酸盐。

合成化合物 MDI-261: (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基)-4,6-

二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲酮

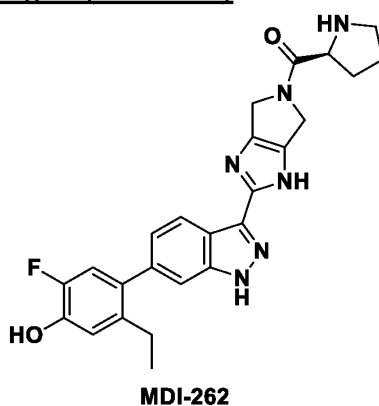
将中间体 MDI-261-1 (52 mg, 0.06 mmol) 溶于甲醇 (6 ml) 中, 加入 10.1 mg 10% Pd/C, 氢气置换 3 次, 加热到 40 度, 反应 1 小时, 过滤, 浓缩, 加甲醇 4 ml 和浓盐酸 1 ml, 加热到 50 度, 反应 6 小时, 浓缩, 用甲醇带 3 次盐

5 酸, 浓缩, 溶于甲醇, 加 1 ml 氨水中和, 浓缩, 制备板纯化, 得到最终产物 6 mg, 收率 22.2 %。

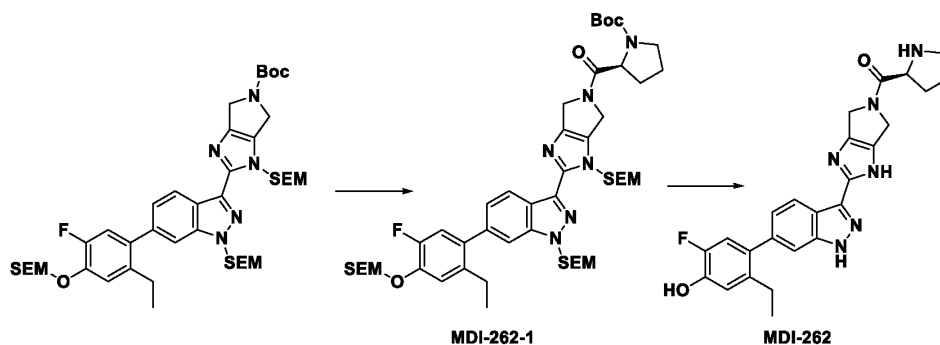
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.02-3.94 (m, 4H), 3.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

10

实施例 57: (S)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酸基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑 (MDI-262)



15 MDI-262 的合成路线:



合成方法:

合成中间体 MDI-262-1: (S)-2-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙

氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

将 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酸叔丁酯 (65.0 mg, 0.08 mmol) 溶于 10 ml DCM 中, 向体系中加入溴化锌 (68.6 mg, 0.31 mmol), 搅拌 5 小时, 向体系中加入水淬灭反应, 用 DCM 萃取 2 次, 合并有机相用氨水洗涤, 再用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用 10 ml DMF 溶解, 向体系中加入 Boc-L-脯氨酸 (19.7 mg, 0.09 mmol), HATU (34.71 mg, 0.09 mmol), DIPEA (11.8 mg, 0.09 mmol), 加入完毕后室温下反应, 反应完成后加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 43.0 mg 中间体 MDI-262-1, 收率 59.4%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.41 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.05-5.87 (m, 2H), 5.76-5.75 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.02-4.23 (m, 5H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.70-3.42 (m, 6H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.37-1.88 (m, 3H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.07-0.98 (m, 5H), 0.94-0.88 (m, 4H), 0.03(s, 9H), -0.06--0.08 (m, 18H).

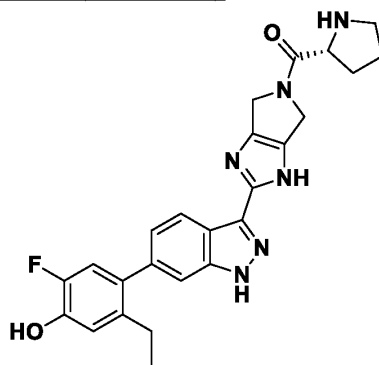
合成化合物 MDI-262: (S)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酸基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶

将中间体 MDI-262-1 (33.0 mg, 0.04 mmol) 溶于 4 ml MeOH 中, 向体系中加入 2 ml 浓盐酸, 加入完毕后升至 50°C 反应。反应 6 小时后降至室温, 减压浓缩蒸去反应溶剂, 然后加入 4 ml 甲醇, 0.5 ml 氨水, 浓缩后残留物薄层析得到 1.8 mg 白色固体 MDI-262, 收率: 11.3%。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.80-4.64 (m, 4H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H). LC-MS *m/z* (ESI) [M+H]⁺针对 C₂₅H₂₆FN₆O₂ 的计

算值为: 461.2; 测量值为: 461.2.

实施例 58: (R)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酰基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡唑(MDI-263)



MDI-263

5

合成过程类似 MDI-262 的合成方法, 用 Boc-D-脯氨酸替代 Boc-L-脯氨酸。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.60 (m, 4H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H),
10 2.08-1.86 (m, 4H), 1.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

实施例 59: 药理学活性评价 I

1. 实验原理

通过基于 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 激酶的药物筛选体系来检测小
15 分子化合物分别对于激酶活性的抑制能力。激酶与其底物 IRS1, IGF1Rtide, Poly (4:1 Glu, Tyr)进行酶学反应, 消耗 ATP 产生 ADP, 利用 ADP-Glo 试剂和发光的方法检测产物的量用以反映激酶的活性。

2. 实验方案

20 **2.1 实验材料和仪器**

序号	名称	来源	货号
1	HEPES	Life Technologies	15630-080
2	BRIJ 35 detergent (10%)	Merck	203728
3	MgCl ₂	Sigma	M1028
4	EGTA	Sigma	E3889
5	ADP-Glo Kinase Assay	Promega	V9101
6	JAK1	Invitrogen	PV4774
7	JAK2	Invitrogen	PV4210
8	JAK3	Invitrogen	PV3855
9	TYK2	Invitrogen	PV4790
10	ATP	Promega	V915B
11	IRS1	Signalchem	I40-58-1000
12	IGF1Rtide	Signalchem	I15-58
13	Poly (4:1 Glu, Tyr)	Sigma	P0275
14	Topseal A	PerkinElmer	E5341
15	OptiPlate-384	PerkinElmer	6007290
16	384-Well Polypropylene microplate	labcyte	PP-0200
17	Envision	Perkin Elmer	2104
18	Echo	Labcyte	550
19	Centrifuge	Eppendorf	5810R

2.2 实验方法

2.2.1 激酶反应试剂配方

2.2.1.1 1X 激酶反应缓冲液 (400 mL)

名称	储液浓度	体积	终浓度
HEPES	1 M (20X)	20 mL	50 mM
MgCl ₂	1 M (100X)	4 mL	10 mM
BRIJ-35	10%(1000X)	400 μ L	0.01%
EGTA	粉末	152 mg	1 mM
ddH ₂ O		375.6 mL	

5 2 mM DTT, 现用现配

2.2.1.2 2X 激酶配方

JAK1 激酶溶液				
名称	储液浓度	体积	2X 终浓度	终浓度
JAK1	7072.4 nM (884X)	0.8 μ L	8 nM	4 nM
1X 激酶反应缓冲液		706.5 μ L		

JAK2 激酶溶液				
名称	储液浓度	体积	2X 终浓度	终浓度
JAK2	4955nM(4955X)	0.2 μ L	1 nM	0.5 nM
1X激酶反应缓冲液		990.8 μ L		

JAK3激酶溶液				
名称	储液浓度	体积	2X 终浓度	终浓度
JAK3	5341.2nM (5341.2X)	0.2 μ L	1 nM	0.5 nM
1X激酶反应缓冲液		1068 μ L		

TYK2激酶溶液				
名称	储液浓度	体积	2X 终浓度	终浓度
TYK2	6104.7nM (763X)	1 μ L	8 nM	4 nM
1X激酶反应缓冲液		762 μ L		

5 2.2.1.3 2X 底物混合物配方

JAK1底物混合物溶液				
名称	储液浓度	体积	2X 终浓度	终浓度
ATP	10 mM (250X)	2.8 μ L	40 μ M	20 μ M
IRS1	1 mg/mL(10X)	70 μ L	0.1 mg/mL	0.05 mg/mL
1X 激酶反应缓冲液		627.2 μ L		

JAK2 底物混合物溶液				
名称	储液浓度	体积	2 X 终浓度	终浓度
ATP	10 mM(500X)	1.4 μ L	20 μ M	10 μ M
IGF1Rtide	1 mg/mL (50X)	14 μ L	0.02 mg/mL	0.01 mg/mL
1X激酶反应缓冲液		684.6 μ L		

JAK3底物混合物溶液				
名称	储液浓度	体积	2X 终浓度	终浓度
ATP	10 mM(500X)	1.4μL	20μM	10μM
Poly (4:1 Glu, Tyr) Peptide	5 mg/mL(83.3X)	8.4μL	0.06 mg/mL	0.03 mg/mL
1X激酶反应缓冲液		690.2μL		

TYK2底物混合物溶液				
名称	储液浓度	体积	2 X 终浓度	终浓度
ATP	10 mM (500X)	1.4 μL	20 μM	10μM
IRS1	1 mg/mL (16.67X)	42 μL	0.06 mg/mL	0.03 mg/mL
1X激酶反应缓冲液		656.6μL		

2.2.1.4 待测化合物

化合物名称	质量/mg	分子量	浓度/mM
Filgotinib	5.0	420.5	10
MDI-2	3.3	552.24	10
MDI-201	2.0	554.59	10
MDI-202	1.9	471.50	10
MDI-206	2.0	503.55	10
MDI-203	1.8	488.57	10
MDI-204	2.1	567.63	10
MDI-205	1.9	549.64	10
MDI-207	1.5	455.50	10
MDI-209	1.9	431.47	10
MDI-211	1.6	445.50	10
MDI-213	1.5	461.50	10
MDI-217	1.6	461.54	10

5

2.2.2 激酶反应实验步骤

2.2.2.1 JAK1 & JAK2 激酶反应实验步骤

- a) 用 100% DMSO 将 Filgotinib(10 mM 储液)稀释 10 倍, 待测化合物稀释 10 倍, 在 384 稀释板中 (labcyte, PP-0200) 以 1: 3 进行等比稀释, Filgotinib 浓度: 1000, 333.33, 111.11, 37.04, 12.35, 4.12, 1.37, 0.46, 0.15,

10

- 0.05, 0.02, 0 uM; 待测化合物浓度: 1000, 333.33, 111.11, 37.04, 12.35, 4.12, 1.37, 0.46, 0.15, 0.05, 0 uM。
- b) 用 Echo 转移 0.1 μ L 的待测化合物 (a 步骤中准备) 到 384 反应板中 (PE, 6007290), 1000 rpm/min, 离心 1 min。
- 5 c) 转移 5 μ L 的激酶 (2.2.1.2 步骤中制备) 到 384 反应板中 (b 步骤中准备), 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25 $^{\circ}$ C 孵育 15 min。
- d) 转移 5 μ L 底物混合物 (2.2.1.3 步骤中制备) 到 384 反应板中, 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25 $^{\circ}$ C 孵育 60 min。在反应体系中, Filgotinib 终浓度 10, 3.33, 1.11, 0.37, 0.12, 0.04, 0.014, 0.0046, 0.0015, 0.0005, 0 uM。待
- 10 测化合物终浓度: 10, 3.33, 1.11, 0.37, 0.12, 0.04, 0.014, 0.0046, 0.0015, 0.0005, 0 uM。DMSO 终浓度均为 1%。
- e) 转移 10 μ L ADP-Glo 到 384 反应板中 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25 $^{\circ}$ C 孵育 40 min。
- f) 转移 20 μ L Detection 溶液到 384 反应板中 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25 $^{\circ}$ C
- 15 孵育 40 min。
- g) 使用 Envision 多功能读板机读取 RLU (Relative luminescence unit) 信号。信号强度用于表征激酶的活性程度。

2.2.2.2 JAK3 激酶反应实验步骤

- 20 a) 用 100% DMSO 将 Filgotinib (10 mM 储液), 待测化合物稀释 10 倍, 在 384 稀释板中 (labcyte, PP-0200) 以 1: 3 进行等比稀释, Filgotinib 浓度: 10000, 3333.33, 1111.11, 370.37, 123.46, 41.15, 13.72, 4.57, 1.52, 0.51, 0.17, 0 uM; 待测化合物浓度: 1000, 333.33, 111.11, 37.04, 12.35, 4.12, 1.37, 0.46, 0.15, 0.05, 0 uM。
- 25 b) 用 Echo 转移 0.1 μ L 的待测化合物 (a 步骤中准备) 到 384 反应板中 (PE, 6007290), 1000 rpm/min, 离心 1 min。
- c) 转移 5 μ L 的激酶 (2.2.1.2 步骤中制备) 到 384 反应板中 (b 步骤中准备), 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25 $^{\circ}$ C 孵育 15 min。
- d) 转移 5 μ L 底物混合物 (2.2.1.3 步骤中制备) 到 384 反应板中, 1000

rpm/min, 离心 1 min, 25℃ 孵育 60 min。在反应体系中, Filgotinib 终浓度 100, 33.33, 11.11, 3.70, 1.23, 0.412, 0.137, 0.046, 0.015, 0.005, 0.002, 0uM。待测化合物终浓度: 10, 3.33, 1.11, 0.37, 0.12, 0.04, 0.014, 0.0046, 0.0015, 0.0005, 0uM。DMSO 终浓度均为 1%。

- 5 e) 转移 10 μ L ADP-Glo 到 384 反应板中 1000rpm/min, 离心 1 min, 25℃ 孵育 40 min。
- f) 转移 20 μ L Detection 溶液到 384 反应板中 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25℃ 孵育 40 min。
- g) 使用 Envision 多功能读板机读取 RLU (Relative luminescence unit) 信号。
- 10 信号强度用于表征激酶的活性程度。

2.2.2.3 TYK2 激酶反应实验步骤

- a) 用 100% DMSO 将 Filgotinib (10 mM 储液) 稀释 3.3 倍, 待测化合物稀释 10 倍, 在 384 稀释板中 (labcyte, PP-0200) 以 1: 3 进行等比稀释,
- 15 Filgotinib 浓度: 3000, 1000, 333.33, 111.11, 37.04, 12.35, 4.12, 1.37, 0.46, 0.15, 0.05, 0 uM; 待测化合物浓度: 1000, 333.33, 111.11, 37.04, 12.35, 4.12, 1.37, 0.46, 0.15, 0.05, 0 uM。
- b) 用 Echo 转移 0.1 μ L 的待测化合物 (a 步骤中准备) 到 384 反应板中 (PE, 6007290), 1000 rpm/min, 离心 1 min。
- 20 c) 转移 5 μ L 的激酶 (2.2.1.2 步骤中制备) 到 384 反应板中 (b 步骤中准备), 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25℃ 孵育 15 min。
- d) 转移 5 μ L 底物混合物 (2.2.1.3 步骤中制备) 到 384 反应板中, 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25℃ 孵育 60 min。在反应体系中, Filgotinib 终浓度 30, 10, 3.3333, 1.1111, 0.3704, 0.1235, 0.0412, 0.0137, 0.0046, 0.0015,
- 25 0.0005, 0uM。待测化合物终浓度: 10, 3.33, 1.11, 0.37, 0.12, 0.04, 0.014, 0.0046, 0.0015, 0.0005, 0uM。DMSO 终浓度均为 1%。
- e) 转移 10 μ L ADP-Glo 到 384 反应板中 1000rpm/min, 离心 1 min, 25℃ 孵育 40 min。
- f) 转移 20 μ L Detection 溶液到 384 反应板中 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25℃

孵育 40 min。

- g) 使用 Envision 多功能读板机读取 RLU(Relative luminescence unit)信号。
信号强度用于表征激酶的活性程度。

5 2.2.3 实验数据处理方法

化合物抑制率 (% inh) = (阴性对照-化合物) / (阴性对照-阳性对照) * 100%

阴性对照: DMSO

阳性对照: 10uM/100 uM/30 uM Filgotinib

利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC50 (半数抑制浓度):

$$10 \quad Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

X: 化合物浓度 log 值

Y: 化合物抑制率 (% inh)

Z'因子计算方程:

$$Z' = 1 - 3(\text{SDmin} + \text{SDmax}) / (\text{AVEmax} - \text{AVEmin})$$

15 其中:

Min 为阳性对照 10 uM/100 uM/30 uM Filgotinib RLU 值, Max 为阴性对照 DMSO RLU 值。

SD 为标准误差, AVE 为 RLU 平均值。

20 3. 结果

3.1 化合物检测质控结果

3.1.1 JAK1 结合实验质控结果

$$Z' = 0.77 \text{CV} \% (\text{min}) = 0 \% \text{CV} \% (\text{max}) = 6.2 \%$$

3.1.2 JAK2 结合实验质控结果

$$25 \quad Z' = 0.78 \text{CV} \% (\text{min}) = 2.9 \% \text{CV} \% (\text{max}) = 5.7 \%$$

3.1.3 JAK3 结合实验质控结果

$$Z' = 0.71 \text{CV} \% (\text{min}) = 7.0 \% \text{CV} \% (\text{max}) = 11.3 \%$$

3.1.4 TYK2 结合实验质控结果

$$Z' = 0.77 \text{CV} \% (\text{min}) = 3.9 \% \text{CV} \% (\text{max}) = 6.8 \%$$

3.2 化合物检测结果总结

项目名称	待测化合物	Hillslope	IC50 (nM)
JAK1 实验	Filgotinib	1.067	25.550
	MDI-2	1.356	0.8056
	MDI-201	3.487	0.138
	MDI-202	5.052	0.125
	MDI-206	1.091	0.943
JAK2 实验	Filgotinib	1.142	67.920
	MDI-2	1.271	0.7723
	MDI-201	1.633	0.217
	MDI-202	2.385	0.279
	MDI-206	1.457	0.556
JAK3 实验	Filgotinib	1.318	1343
	MDI-2	1.569	0.7649
	MDI-201	1.989	0.187
	MDI-202	2.038	0.160
	MDI-206	1.216	0.628
TYK2 实验	Filgotinib	1.037	128.0
	MDI-2		1.630
	MDI-201	1.411	0.281
	MDI-202	1.416	0.318
	MDI-206	0.744	7.229

5 为简明起见，下面仅示出待测化合物的 IC50。

10

15

项目名称	待测化合物	IC50 (nM)
JAK1 实验	Filgotinib	25.550
	MDI-203	0.160
	MDI-204	0.152
	MDI-205	0.121
	MDI-207	0.120
	MDI-209	0.128
	MDI-211	0.162
	MDI-213	0.146
	MDI-217	0.122
JAK2 实验	Filgotinib	67.920
	MDI-203	0.208
	MDI-204	0.176
	MDI-205	0.158
	MDI-207	0.160
	MDI-209	0.165
	MDI-211	0.198
	MDI-213	0.166
	MDI-217	0.217
JAK3 实验	Filgotinib	1343
	MDI-203	0.212
	MDI-204	0.238
	MDI-205	0.178
	MDI-207	0.132
	MDI-209	0.158
	MDI-211	0.160
	MDI-213	0.116
TYK2 实验	MDI-217	0.137
	Filgotinib	128.0
	MDI-203	0.328
	MDI-204	0.200
	MDI-205	0.194
	MDI-207	0.474
	MDI-209	0.281
	MDI-211	0.266
	MDI-213	0.146
	MDI-217	0.391

以上实验结果表明： MDI-2、MDI-201、MDI-202、MDI-206、MDI-203、MDI-204、MDI-207、MDI-209、MDI-211、MDI-213、MDI-217 在极低的浓度下能够抑制 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2，这些实施例化合物的抑制活性远远高于 Filgotinib。

实施例 60：药理学活性评价 II

1. 实验原理

本实施例药理学活性评价的实验原理与实施例 59 中所述实验原理相同，但是测试中所使用的实验材料或仪器、和/或具体测试的条件参数（如激酶配方、底物混合物配方、激酶反应实验步骤等）相对于实施例 59 有所调整。

2. 实验方案

2.1 实验材料和仪器

序号	名称	来源	货号
1	HEPES	Life Technologies	15630-080
2	BRIJ 35 detergent (10%)	Sigma	1018940100
3	MgCl ₂	Sigma	M1028
4	EGTA	Sigma	E3889
5	ADP-Glo Kinase Assay	Promega	V9101
6	JAK1	Carna	08-144
7	JAK2	Carna	08-045
8	JAK3	Carna	08-046
9	TYK2	Carna	08-147
10	ATP	Promega	V915B
11	IRS1	Signalchem	I40-58-1000
12	IGF1Rtide	Signalchem	I15-58
13	Poly (4:1 Glu, Tyr)	Sigma	P0275
15	384 polystyrene shallow flat white	Greiner	784075
16	384-Well Polypropylene microplate	labcyte	PP-0200
17	Biotek 酶标仪	Biotek	Synergy 4
18	微孔板低速离心机	湘智	TD5B

2.2 实验方法

2.2.1 激酶反应试剂配方

2.2.1.1 1X 激酶反应缓冲液（400 mL）

与实施例 59 中 1X 激酶反应缓冲液的配方相同。

2.2.1.2 2X 激酶配方

JAK1 激酶溶液				
名称	储液浓度	体积	2X 终浓度	终浓度
JAK1	3225 nM (884X)	5.21 μ L	40 nM	20 nM
1X 激酶反应缓冲液		414.79 μ L		

JAK2 激酶溶液				
名称	储液浓度	体积	2X 终浓度	终浓度
JAK2	4256 nM (4955X)	0.2 μ L	2 nM	1 nM
1X 激酶反应缓冲液		419.8 μ L		

JAK3 激酶溶液				
名称	储液浓度	体积	2X 终浓度	终浓度
JAK3	3195 nM (5341.2X)	0.5 μ L	4nM	2 nM
1X 激酶反应缓冲液		419.5 μ L		

TYK2 激酶溶液				
名称	储液浓度	体积	2X 终浓度	终浓度
TYK2	3174nM (763X)	2.65 μ L	20 nM	10 nM
1X 激酶反应缓冲液		417.35 μ L		

5 2.2.1.3 4X 底物混合物配方

JAK1 底物混合物溶液				
名称	储液浓度	体积	4 X 终浓度	终浓度
ATP	10 mM (125X)	2.4 μ L	80 μ M	30 μ M
IRS1	1 mg/mL (5X)	60 μ L	0.2 mg/mL	0.05 mg/mL
1X 激酶反应缓冲液		237.6 μ L		

JAK2 底物混合物溶液				
名称	储液浓度	体积	4 X 终浓度	终浓度
ATP	10 mM(500X)	6 μ L	20 μ M	5 μ M
IGF1Rtide	1 mg/mL (25X)	12 μ L	0.04 mg/mL	0.01 mg/mL
1X激酶反应缓冲液		287.4 μ L		

JAK3 底物混合物溶液				
名称	储液浓度	体积	4 X 终浓度	终浓度
ATP	10 mM(250X)	1.2 μ L	40 μ M	10 μ M
Poly (4:1 Glu, Tyr) Peptide	5 mg/mL(41.6X)	6 μ L	0.12 mg/mL	0.03 mg/mL
1X激酶反应缓冲液		292.8 μ L		

TYK2 底物混合物溶液				
名称	储液浓度	体积	4 X 终浓度	终浓度
ATP	10 mM (250X)	1.2 μ L	40 μ M	10 μ M
IRS1	1 mg/mL (5X)	60 μ L	0.08 mg/mL	0.02 mg/mL
1X激酶反应缓冲液		238.8 μ L		

2.2.1.4 待测化合物

化合物名称	质量/mg	分子量	浓度/mM
Filgotinib	5.0	420.5	10
MDI-208	1.6	417.49	10
MDI-210	1.4	431.52	10
MDI-214	1.5	469.48	10
MDI-215	1.5	469.48	10
MDI-218	1.5	467.52	10
MDI-219	1.7	481.55	10
MDI-220	1.5	495.57	10
MDI-221	1.5	457.51	10
MDI-224	1.5	431.52	10
MDI-225	1.6	447.51	10
MDI-216	1.5	476.51	10
MDI-226	1.7	405.43	10
MDI-227	1.6	419.46	10
MDI-228	1.5	433.49	10
MDI-229	1.5	445.50	10
MDI-230	1.4	447.51	10
MDI-233	1.6	474.54	10
MDI-235	1.8	489.56	10
MDI-231	1.5	460.51	10
MDI-232	1.8	446.49	10
MDI-234	1.5	476.51	10
MDI-236	1.8	503.58	10

MDI-237	2.3	432.5	10
MDI-239	1.5	445.5	10
MDI-240	1.6	490.5	10
MDI-242	1.4	432.5	10
MDI-243	1.7	476.5	10
MDI-244	1.8	462.5	10
MDI-245	1.6	490.5	10
MDI-246	1.5	420.5	10
MDI-247	1.8	434.5	10
MDI-248	1.5	450.5	10
MDI-249	1.9	471.5	10
MDI-250	1.6	485.5	10
MDI-251	2.1	476.5	10
MDI-252	1.8	421.4	10
MDI-253	1.6	435.5	10
MDI-255	1.4	477.5	10
MDI-256	1.4	430.4	10
MDI-257	1.6	434.5	10
MDI-258	1.5	459.5	10
MDI-259	1.7	446.5	10
MDI-260	1.7	460.5	10
MDI-261	1.6	487.5	10
MDI-262	1.7	460.5	10
MDI-263	1.3	460.5	10

2.2.2 激酶反应实验步骤

2.2.2.1 JAK1 & JAK2 激酶反应实验步骤

- a) 用 100% DMSO 将 Filgotinib(10 mM 储液)原倍, 待测化合物稀释 5 倍,
5 在 96 孔稀释板中进行 4 倍等比稀释,取 1 μ L 的化合物加入 49 μ L 的激酶反应缓冲液中, 在微孔板振荡器上震荡 20min。
- b) 转移 2 μ L 的激酶 (2.2.1.2 步骤中制备) 到 384 反应板中, 加入 1 μ L 的待测化合物 (a 步骤中准备) 到 384 反应板中 (Greiner, 784075), 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25°C 孵育 10 min。
- 10 c) 转移 1 μ L 底物混合物 (2.2.1.3 步骤中制备) 到 384 反应板中, 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25°C 孵育 60 min。在反应体系中, Filgotinib 终浓度 50, 12.5, 3.125, 0.7812, 0.1953, 0.0488, 0.0122, 0.003, 0.00076,

0.00019, 0.000047 μM 。待测化合物终浓度: 10, 2.5, 0.625, 0.15625, 0.039, 0.0097, 0.0024, 0.0006, 0.0015, 0.000038, 0.0000095 μM 。DMSO 终浓度均为 0.5%。

- 5 d) 转移 4 μL ADP-Glo 到 384 反应板中 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25°C 孵育 40 min。
- e) 转移 8 μL Detection 溶液到 384 反应板中 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25°C 孵育 40 min。
- f) 使用 Biotek 多功能读板机读取 RLU(Relative luminescence unit)信号。信号强度用于表征激酶的活性程度。

10

2.2.2.2 JAK3 & TYK2 激酶反应实验步骤

- a) 用 100% DMSO 将 Filgotinib(10 mM 储液)原倍, 待测化合物稀释 5 倍, 在 96 孔稀释板中进行 3 倍等比稀释, 取 1 μL 的化合物加入 49 μL 的激酶反应缓冲液中, 在微孔板振荡器上震荡 20min。
- 15 b) 转移 2 μL 的激酶 (2.2.1.2 步骤中制备) 到 384 反应板中, 加入 1 μL 的待测化合物 (a 步骤中准备) 到 384 反应板中 (Greiner, 784075), 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25°C 孵育 10 min。
- c) 转移 1 μL 底物混合物 (2.2.1.3 步骤中制备) 到 384 反应板中, 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25°C 孵育 60 min。在反应体系中, Filgotinib 终浓度 50, 16.67, 5.555, 1.851, 0.617, 0.205, 0.0686, 0.0228, 0.00762, 20 0.0025 μM 。待测化合物终浓度: 10, 3.33, 1.11, 0.37, 0.12, 0.04, 0.014, 0.0046, 0.0015, 0.0005 μM 。DMSO 终浓度均为 0.5%。
- d) 转移 4 μL ADP-Glo 到 384 反应板中 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25°C 孵育 40 min。
- 25 e) 转移 8 μL Detection 溶液到 384 反应板中 1000 rpm/min, 离心 1 min, 25°C 孵育 40 min。
- f) 使用 Biotek 多功能读板机读取 RLU(Relative luminescence unit)信号。信号强度用于表征激酶的活性程度。

2.2.3 实验数据处理方法

与实施例 59 中的实验数据处理方法相同。

3. 结果

5

项目名称	待测化合物	IC50 (nM)
JAK1 实验	Filgotinib	88
	MDI-208	0.153
	MDI-210	0.347
	MDI-214	0.303
	MDI-215	0.197
	MDI-218	0.825
	MDI-219	1.38
	MDI-220	2.02
	MDI-221	0.128
	MDI-224	0.248
	MDI-225	0.226
	MDI-216	0.134
	MDI-226	0.308
	MDI-227	0.224
	MDI-228	0.398
	MDI-229	0.753
	MDI-230	0.819
	MDI-233	1.31
	MDI-235	0.0395
	MDI-231	0.530
JAK2 实验	MDI-232	0.745
	MDI-234	0.206
	MDI-236	0.0403
	Filgotinib	71
	MDI-208	0.440
	MDI-210	1.11
	MDI-214	0.273
	MDI-215	0.277
	MDI-218	0.614
	MDI-219	1.38
	MDI-220	1.38
	MDI-221	0.363
	MDI-224	0.754
	MDI-225	0.390
	MDI-216	0.233
	MDI-226	0.371
	MDI-227	0.246
	MDI-228	0.355
	MDI-229	0.356
	MDI-230	0.555

	MDI-233	1.33
	MDI-235	0.166
	MDI-231	1.17
	MDI-232	1.04
	MDI-234	0.737
	MDI-236	0.329
JAK3 实验	Filgotinib	1463
	MDI-208	1.11
	MDI-210	0.979
	MDI-214	0.352
	MDI-215	0.308
	MDI-218	0.948
	MDI-219	2.29
	MDI-220	3.15
	MDI-221	0.379
	MDI-224	2.01
	MDI-225	0.487
	MDI-216	0.247
	MDI-226	0.676
	MDI-227	0.441
	MDI-228	0.565
	MDI-229	0.481
	MDI-230	0.821
	MDI-233	2.60
	MDI-235	0.183
	MDI-231	0.893
	MDI-232	0.868
	MDI-234	0.375
	MDI-236	0.141
TYK2 实验	Filgotinib	532
	MDI-208	9.31
	MDI-210	31.5
	MDI-214	2.8
	MDI-215	1.58
	MDI-218	1.75
	MDI-219	1.88
	MDI-220	5.56
	MDI-221	7.60
	MDI-224	16.1
	MDI-225	3.50
	MDI-216	1.62
	MDI-226	4.18
	MDI-227	3.89
	MDI-228	4.76
	MDI-229	4.71
	MDI-230	6.57
	MDI-233	3.50
	MDI-235	0.142
	MDI-231	1.31

	MDI-232	2.26
	MDI-234	0.438
	MDI-236	0.0954

项目名称	待测化合物	IC50 (nM)
JAK1 实验	Filgotinib	46.2
	MDI-237	0.758
	MDI-239	1.15
	MDI-240	0.450
	MDI-242	67.2
	MDI-243	0.118
	MDI-244	0.248
	MDI-245	0.178
	MDI-246	0.241
	MDI-247	0.557
	MDI-248	0.093
	MDI-249	0.307
	MDI-250	0.395
	MDI-251	0.144
	MDI-252	1.8
	MDI-253	2.9
	MDI-255	57.2
	MDI-256	0.700
	MDI-257	0.185
	MDI-258	0.939
	MDI-259	0.659
	MDI-260	2.28
	MDI-261	0.154
	MDI-262	0.319
	MDI-263	0.120
JAK2 实验	Filgotinib	47.6
	MDI-237	0.588
	MDI-239	1.20
	MDI-240	0.842
	MDI-242	28.6
	MDI-243	0.499
	MDI-244	0.915
	MDI-245	0.648
	MDI-246	0.973
	MDI-247	1.88
	MDI-248	0.560
	MDI-249	0.697
	MDI-250	0.974
	MDI-251	0.818
	MDI-252	2.6
	MDI-253	1.6
	MDI-255	37.4
	MDI-256	3.06

	MDI-257	0.600
	MDI-258	3.31
	MDI-259	1.30
	MDI-260	2.99
	MDI-261	0.703
	MDI-262	1.54
	MDI-263	0.717
JAK3 实验	Filgotinib	1051
	MDI-237	1.39
	MDI-239	4.94
	MDI-240	2.02
	MDI-242	152
	MDI-243	0.269
	MDI-244	0.550
	MDI-245	0.306
	MDI-246	0.709
	MDI-247	1.30
	MDI-248	0.303
	MDI-249	0.398
	MDI-250	0.497
	MDI-251	0.406
	MDI-252	2.2
	MDI-253	1.5
	MDI-256	2.71
	MDI-257	0.381
	MDI-258	2.36
	MDI-259	1.29
	MDI-260	2.47
	MDI-261	0.473
	MDI-262	1.22
	MDI-263	0.458
TYK2 实验	Filgotinib	233
	MDI-237	9.68
	MDI-239	19.2
	MDI-240	5.34
	MDI-242	583
	MDI-243	0.167
	MDI-244	1.31
	MDI-245	0.365
	MDI-246	1.52
	MDI-247	2.35
	MDI-248	0.578
	MDI-249	1.93
	MDI-250	0.993
	MDI-251	1.33
	MDI-252	22
	MDI-253	31
	MDI-256	6.14
	MDI-257	0.684

	MDI-258	6.27
	MDI-259	2.94
	MDI-260	8.98
	MDI-261	1.16
	MDI-262	2.59
	MDI-263	0.717

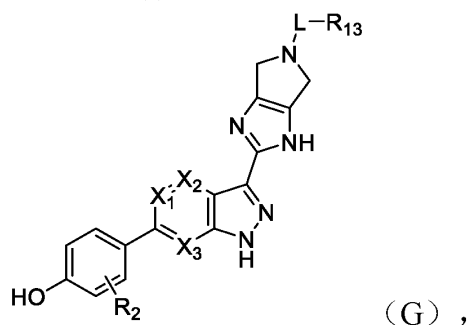
以上实验结果表明：在实施例 60 中所检测的本发明化合物中，除了个别实施例化合物与 Filgotinib 活性相当之外，绝大多数实施例化合物在极低的浓度下能够抑制 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2，这些实施例化合物的抑制活性远远高于 Filgotinib。

虽然已经阐明并描述了本发明的特定实施方式，但并不意味着这些实施方式阐明了并描述了本发明的所有可能形式。更确切地，用在本说明书中的文字仅仅是描述性的文字并非限制性的。对于本领域技术人员明显的是，在不脱离本公开的一般范围的情况下，可以进行各种其他改变和修改。

因此，在所附权利要求中，旨在包括在本发明范围内的所有这些改变和修改。

权 利 要 求 书

1. 一种式 (G) 的化合物:



- 5 或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中：
L 为 C=O、O=S=O、CH₂ 或连接键；且
X₁ 为 N 或 CR₁₄；且
X₂ 为 N 或 CR₁₅；且
10 X₃ 为 N 或 CR₁₆；且
R₁₄、R₁₅、R₁₆ 各自独立地选自 H、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-
15 N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 -S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₄ 羟烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-N(C₁₋₄ 烷基)(C(=O)C₁₋₄ 烷基)、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基取代；且
R₁₃ 为 H、-N(R₁₇)(R₁₈)、C₁₋₆ 烷氧基、-SR₁₂、-OR₁₂、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基或者 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、C₅₋₁₁
25 双环烷基、5-11 元双环杂烷基，且 R₁₃ 被 0、1、2、3 或 4 个 R₁ 取代；其中

R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、 C_{5-11} 双环烷基、5-11 元双环杂烷基，且任选地被一个或多个各自独立选自以下群组的取代基所取代：-OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、-N(R_9)(R_{10})、-N(R_{11})(C(=O) R_{12})、-C(=O)-N(R_9)(R_{10})、-C(=O)- R_{12} 、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O) R_{12} 、-N(R_{11})(S(=O)₂ R_{12})、-S(=O)₂-N(R_9)(R_{10})、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述-S- C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、以及 7-11 元双环杂芳基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、-N(R_9)(R_{10})、-N(R_{11})(C(=O) R_{12})、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O) R_{12} 、-C(=O)-N(R_9)(R_{10})、-N(R_{11})(S(=O)₂ R_{12})、-S(=O)₂-N(R_9)(R_{10})、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；或者 R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 3-14 元环；且 R_2 的个数为 0、1、2、3 或 4 个，并且 R_2 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、-N(R_9)(R_{10})、-N(R_{11})(C(=O) R_{12})、-C(=O)-N(R_9)(R_{10})、-C(=O)- R_{12} 、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O) R_{12} 、-N(R_{11})(S(=O)₂ R_{12})、-S(=O)₂-N(R_9)(R_{10})、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述-S- C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基、 C_{7-11} 双环芳基、以及 7-11 元双环杂芳基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、-N(R_9)(R_{10})、-N(R_{11})(C(=O) R_{12})、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O) R_{12} 、-C(=O)-N(R_9)(R_{10})、-N(R_{11})(S(=O)₂ R_{12})、-S(=

O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂及-OR₁₂; 且

- R₁选自H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄烷基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₇环烷基、3-10元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基、C₇₋₁₁双环芳基、7-11元双环杂芳基、11-15元三环基、C₅₋₁₁双环烷基、5-11元双环杂烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂及-OR₁₂, 其中所述-S-C₁₋₄烷基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈烷氧基任选地被1个、2个、3个或4个R₃取代, 并且其中所述C₃₋₇环烷基、3-10元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基、C₇₋₁₁双环芳基、7-11元双环杂芳基任选地被1个、2个、3个或4个R₄取代; 且
- R₃、R₄各自独立地选自H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基、3-10元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基、C₇₋₁₁双环芳基、7-11元双环杂芳基、-N(R₅)(R₆)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-CON(R₇)(R₈)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂及-OR₁₂, 其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3-10元杂环烷基、C₅₋₇芳基、5-7元杂芳基、C₇₋₁₁双环芳基、以及7-11元双环杂芳基各自任选地被1、2、3或4个各自独立选自以下群组的取代基所取代: 卤素、-CN、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂及-OR₁₂; 且
- R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂各自独立地是H或选自以下群组: C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₇环烷基、4-14元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、(C₃₋₇环烷基)-C₁₋₄烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基-、(C₆₋₁₀芳基)-C₁₋₄烷基-以及(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基-, 其中该群组内的各个选项任选地被1、2、3或4个各自独立选自以下群组的取代基所取代: 卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、氧代、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄羟烷基、-S-C₁₋₄烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄烷

基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的
5 盐、或其前体药、或其代谢物，其是式 (G) 的化合物的同位素标记化合物，其中所有 H 各自独立地任选地被 D 取代。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_1 为 N。

10 4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_2 为 N。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的
15 盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_3 为 N。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_1 为 CR_{14} 、 X_2 为 N 或 CR_{15} 、 X_3 为 CR_{16} 。

20 7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 是相同的。

8. 根据权利要求 2 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的
25 盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 是相同的。

9. 根据权利要求 7 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CH。

10. 根据权利要求 8 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 均为 CH。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 L 为 C=O、O=S=O 或 CH₂。

12. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{13} 为 H、-N(R_{17})(R_{18})、C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基或者 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基、C₅₋₁₁ 双环烷基、5-11 元双环杂烷基，且 R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代；其中 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基，且任选地被一个或多个 -OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅ 取代。

13. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{13} 为 H、-N(R_{17})(R_{18})、C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅、-S-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基或者 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基，且 R_{13} 被 0 个、1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 取代。

14. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{13} 为 H、-N(R_{17})(R_{18})、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基或者 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基，且 R_{13} 被 0 个、1 个、2 个、3 个或 4 个 R_1 取代。

15. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{3-7} 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基，且 R_{13} 被 0 个、1 个、2 个或 3 个 R_1 取代。

16. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基，且任选地被一个或多个 -OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅ 取代。

17. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 4-10 元环。

18. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 L 为 C=O，且 R_{13} 为 $-N(R_{17})(R_{18})$ 、 C_{1-6} 烷氧基、-OH、-SH、-CN、卤素、-NO₂、-SF₅ 或 -S- C_{1-4} 烷基，且 R_{13} 被 0、1、2、3 或 4 个 R_1 取代；其中 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基，且任选地被一个或多个 -OH、-CN、-SH、卤素、-NO₂、-SF₅ 取代；或者 R_{17} 、 R_{18} 以及与它们相连的 N 原子共同形成 3-14 元环。

19. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 1 个、2 个或 3 个 R_2 ，并且 R_2 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基，其中所述 -S- C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所

取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基以及C₁₋₄卤代烷氧基。

20. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
5 学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 1 个、2 个或 3 个 R₂，并且 R₂选自卤素、C₁₋₆烷基以及 C₃₋₆环烷基，其中所述 C₁₋₆烷基及 C₃₋₆环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基以及 C₁₋₄卤代烷氧基。

10 21. 根据权利要求 15 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 1 个或 2 个 R₂，并且 R₂选自卤素、C₁₋₆烷基。

22. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
15 学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 R₁₃被 0 个或 1 个 R₁取代，并且 R₁选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、5-7 元杂环烷基、C₃₋₇环烷基，其中所述 C₁₋₆烷基任选地被 1 个、2 个或 3 个 R₃取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基、C₃₋₇环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C₁₋₃烷基取代。
20

23. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中所述化合物选自：

25 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮;

5 (2-(6-(2-乙基-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮;

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;

10 5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(吡嗪-2-基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;

4-(3-(5-(环丙基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮;

15 4-(3-(5-(环丁基甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

环丁基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H, 4H,6H)-基)甲酮;

20 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H,4H,6H)-基)(3-羟基环丁基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-4-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H,4H,6H)-基)(哒嗪-3-基)甲酮;

25 (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(4-羟基环己基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;

4-(3-(5-(环丙磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

4-(3-(5-(环丁基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

5 4-(3-(5-(环戊基磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;

10 4-(3-(5-(环戊烷基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)-5-乙基-2-氟苯酚;

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚;

1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮;

15 1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)丙-1-酮;

(1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-2-甲基丙-1-酮);

20 2-环丙基-1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)乙-1-酮;

1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)-3-甲基丁-1-酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;

25 氮杂环丁烷-1-基((2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)甲酮);

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(哌啶-1-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(吗啉代)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

5 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮;

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;

10 环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;

(S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

环丙基(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)甲酮;

15 (R)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

20 (2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-乙基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-(1H)-甲酰胺;

25 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-(2-羟基乙基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺;

1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)氮杂环丁烷-3-腈;

1-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5-羰基)吡咯烷-3-腈;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-甲酰胺;

5 2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸甲酯;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酸乙酯;

10 (S)-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮;

3-(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)-3-氧丙腈;

2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

15 N-(2-氰基乙基)-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

N-环丙基-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

20 N-环丁基-2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-羧酰胺;

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲酮;

(S)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酸基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶;

25 (R)-6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-3-(5-脯氨酸基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶。

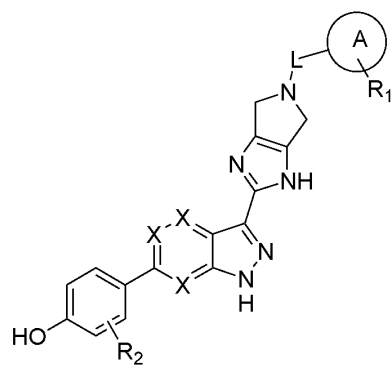
24. 一种药物组合物，其包含如权利要求 1-23 中任意一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或

异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，以及一种或多种药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

25. 根据权利要求 1-23 中任意一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
5 学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物或者根据权利要求 23 所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防与 JAK 相关的疾病或病症的药物中的用途。

26. 根据权利要求 25 所述的用途，其中所述与 JAK 相关的疾病或病症选自关节炎，自身免疫疾病或病症，癌症或肿瘤，糖尿病，眼疾病、病症
10 或病况，肠炎症、变态反应或病况，神经变性疾病，皮肤疾病、病况或病症，变态反应，哮喘和其它阻塞性气道疾病，移植排斥。

27. 一种式 (I) 的化合物：



或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体
15 或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中：

L 为 C=O、O=S=O、CH₂ 或连接键；

X 为 CH 或 N；

环 A 为 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁
20 双环芳基、7-11 元双环杂芳基、11-15 元三环基；

R₁ 的个数为 0、1、2、3 或 4 个，并且 R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基，其中所述 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₃

取代, 并且其中所述 C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、C₅₋₇ 芳基、5-7 元杂芳基、C₇₋₁₁ 双环芳基、7-11 元双环杂芳基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₄ 取代;

- R₂ 的个数为 0、1、2、3 或 4 个, 并且 R₂ 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-C(=O)-R₁₂、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O)R₁₂、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基以及 4-10 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代: 卤素、-CN、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(C(=O)R₁₂)、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O)R₁₂、-C(=O)-N(R₉)(R₁₀)、-N(R₁₁)(S(=O)₂R₁₂)、-S(=O)₂-N(R₉)(R₁₀)、-SR₁₂ 及 -OR₁₂;

- R₃ 选自卤素、氰基、C₁₋₃ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、-N(R₅)(R₆)、-CON(R₇)(R₈) 或 3-7 元杂环烷基, 其中所述 3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R₄ 取代;

R₄ 选自卤素、C₁₋₃ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHCH₃ 或 -N(CH₃)₂;

R₅、R₆、R₇、R₈ 各自独立地为氢或 C₁₋₄ 烷基;

- R₉ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₃₋₇ 环烷基;

- R₁₀ 是 H 或选自以下群组: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、4-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、(C₃₋₇ 环烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(4-10 元杂环烷基)-C₁₋₄ 烷基-、(C₆₋₁₀ 芳基)-C₁₋₄ 烷基-以及 (5-10 元杂芳基)-C₁₋₄ 烷基-, 其中该群组内的各个选项任选地被 1、2、3 或 4 个各自独立选自以下群组的取代基所取代: -OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₄ 羟烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-O-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基以及 C₁₋₄ 卤代烷氧基;

R₁₁ 选自 H、C₁₋₄ 烷基以及 C₃₋₇ 环烷基;

R_{12} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-至 14-元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、(C_{3-7} 环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(4-10 元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基-、(C_{6-10} 芳基)- C_{1-4} 烷基-以及(5-10 元杂芳基)- C_{1-4} 烷基-，其中该群组内的各个选项任
5 选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氧代、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。

28. 根据权利要求 27 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学
10 异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 L 为 $C=O$ 、 $O=S=O$ 或 CH_2 。

29. 根据权利要求 27 所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学
异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中 X 为 CH。

30. 根据权利要求 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合
15 物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中环 A 为 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、 C_{5-7} 芳基、5-7 元杂芳基。

31. 根据权利要求 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合
20 物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中环 A 为 5-6 元杂芳基或苯基。

32. 根据权利要求 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合
物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 0 个或 1 个 R_1 ，并
25 且 R_1 选自 C_{1-6} 烷基、5-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 或 2 个 R_3 取代，并且其中所述 5-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 C_{1-3} 烷基取代。

33. 根据权利要求 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合
物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药

学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 1 个或 2 个 R_2 ，并且 R_2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基以及 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基各任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、
 5 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。

34. 根据权利要求 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药
 学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中：

L 为 C=O 或 O=S=O；

10 X 为 CH；

环 A 为 5-7 元杂芳基、 C_{5-7} 芳基；

R_1 的个数为 0、1、2、3 或 4 个，并且 R_1 选自 C_{1-8} 烷基、3-7 元杂环烷基，其中所述 C_{1-8} 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_3 取代，并且其中所述 3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代；

15 R_2 的个数为 1、2 或 3 个，并且 R_2 选自 H、卤素、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、4-10 元杂环烷基、-N(R_9)(R_{10})、-N(R_{11})(C(=O) R_{12})、-C(=O)-N(R_9)(R_{10})、-C(=O)- R_{12} 、-C(=O)-OR₁₂、-OC(=O) R_{12} 、-N(R_{11})(S(=O)₂ R_{12})、-S(=O)₂-N(R_9)(R_{10})、-SR₁₂ 及 -OR₁₂，其中所述 C_{1-6} 烷
 20 基、 C_{3-7} 环烷基以及 4-10 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、-N(R_9)(R_{10})、-N(R_{11})(C(=O) R_{12})、-C(=O)-OR₁₂、-C(=O)H、-C(=O) R_{12} 、-C(=O)-N(R_9)(R_{10})、-N(R_{11})(S(=O)₂ R_{12})、-S(=O)₂-N(R_9)(R_{10})、-SR₁₂ 及 -OR₁₂；

25 R_3 选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、-N(R_5)(R_6)、-CON(R_7)(R_8)或 3-7 元杂环烷基，其中所述 3-7 元杂环烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_4 取代；

R_4 选自卤素、 C_{1-3} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、-NH₂、-NHCH₃ 或 -N(CH₃)₂；

R₅、R₆、R₇、R₈各自独立地为氢或C₁₋₄烷基；

R₉选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₇环烷基；

R₁₀是H或选自以下群组：C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₇环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、(C₃₋₇环烷基)-C₁₋₄烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基-、(C₆₋₁₀芳基)-C₁₋₄烷基-以及(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基-，其中该群组内的各个选项任选地被1、2、3或4个各自独立选自以下群组的取代基所取代：-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄羟烷基、-S-C₁₋₄烷基、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄烷基、-C(=O)-O-C₁₋₄烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基以及C₁₋₄卤代烷氧基；

R₁₁选自H、C₁₋₄烷基以及C₃₋₇环烷基；

R₁₂选自C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-至14-元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、(C₃₋₇环烷基)-C₁₋₄烷基-、(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基-、(C₆₋₁₀芳基)-C₁₋₄烷基-以及(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基-，其中该群组内的各个选项任选地被1、2或3个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、氧代、-S-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基以及C₁₋₄卤代烷氧基。

35. 根据权利要求34所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中环A为5-6元杂芳基或苯基。

36. 根据权利要求34所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在0个或1个R₁，并且R₁选自C₁₋₆烷基、5-7元杂环烷基，其中所述C₁₋₆烷基任选地被1或2个R₃取代，并且其中所述5-7元杂环烷基任选地被1个、2个、3个或4个C₁₋₃烷基取代。

37. 根据权利要求34所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的

盐、或其前体药、或其代谢物，其中存在 1 个或 2 个 R_2 ，并且 R_2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基以及 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基各任选地被 1、2 或 3 个各自独立选自以下群组的取代基所取代：卤素、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及 C_{1-4} 卤代烷氧基。

38. 根据权利要求 27-29 中任一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，其中所述化合物选自：

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)--4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)--4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(5-吗啉吡嗪-2-基)甲酮；

(2-(6-(2-乙基-5-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-基)--4,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-5(1H)-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮；

5-乙基-2-氟-4-{3-[5-(1-甲基哌啶-4-羰基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡啶-6-基}苯酚；

5-乙基-2-氟-4-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡啶-6-基}苯酚；

3-乙基-4-{3-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H,4H,5H,6H-吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基]-1H-吡啶-6-基}苯酚；

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚；

5-乙基-2-氟-4-(3-(5-(吡嗪-2-甲基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]咪唑-2-基)-1H-吡啶-6-基)苯酚。

39. 一种药物组合物，其包含如权利要求 27-38 中任意一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物，以及一种或多种药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

40. 根据权利要求 27-38 中任意一项所述的化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药、或其代谢物或者根据权利要求 39 所述的组合物在制备用于治疗 and/或预防与 JAK 相关的疾病或病症的药物中的用途。

41. 根据权利要求 40 所述的用途，其中所述与 JAK 相关的疾病或病症选自关节炎，自身免疫疾病或病症，癌症或肿瘤，糖尿病，眼疾病、病症或病况，肠炎症、变态反应或病况，神经变性疾病，皮肤疾病、病况或病症，变态反应，哮喘和其它阻塞性气道疾病，移植排斥。

10