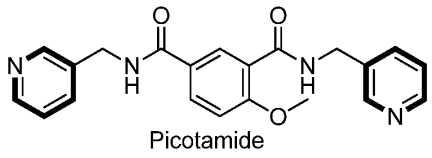
一类含氮杂环吡啶类化合物

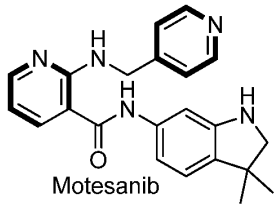
技术领域

本发明涉及一种含氮杂环类化合物，该类化合物可通过抑制 TYK2，从而调节多种细胞因子信号传导，本发明还涉及该类化合物的制备方法和及其在疾病治疗中的应用。

背景技术

含氮杂环是一类具有特殊结构且具有广泛生物活性的含氮杂环化合物。自从含氮杂环类除草剂被成功开发后，含氮杂环类化合物的研究得到了快速的发展。例如，含氮杂环霉菌素是第一例具有天然杀菌活性的含氮杂环化合物，研究发现含氮杂环化合物在农药和医药方面存在较好的生物活性，如除草，杀虫，抗菌，抗病毒，降压等。





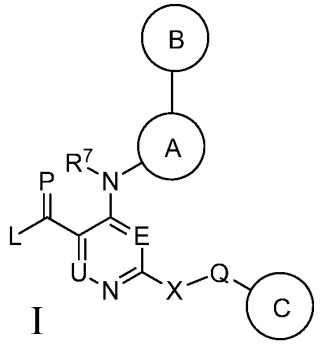
细胞因子白介素 IL-12 及 IL-23 活化抗原递呈细胞，且在 T 细胞的分化及增殖中起到重要作用，这些细胞因子参与介导了多种自身免疫性疾病，包括类风湿性关节炎，多发性硬化，炎性肠病及红斑狼疮。

酪氨酸激酶 2（Tyrosine kinase 2，TYK2），是 JAK 家族成员（其他成员包括 JAK1，JAK2 和 JAK3），负责参与 IFN-α，IL-6，IL-10 和 IL-12 信号传导，TYK2 可以促进 IL-12，IL-23 和 I 型干扰素受体下游的 STAT 蛋白的磷酸化。通过抑制 TYK2 的活性，可以有效地治疗多种自身免疫性疾病，包括多发性硬化，类风湿性关节炎，炎性肠病，红斑狼疮，神经性皮炎，皮炎，牛皮癣，牛皮癣性关节炎，克罗恩病，干燥综合征和硬皮病。

如何设计具有更好药效，药代性能和更优类药性的 TYK2 抑制剂，是药物化学家面临的巨大挑战。近年来，尽管已经公开了系列的 TYK2 抑制剂，但是，仍然需要发现并开发，新的具有更好药效，药代性能和更好理化特征的化合物，本发明设计具有通式（I）结构的化合物，并发现该类化合物表现出优异的 TYK2 抑制效果和综合性能。

发明内容

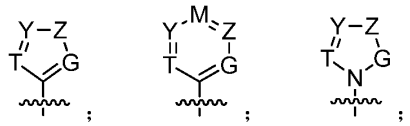
本发明提供一种式（I）化合物，其立体异构体，互变异构体或药学上可接受的盐，



I

L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

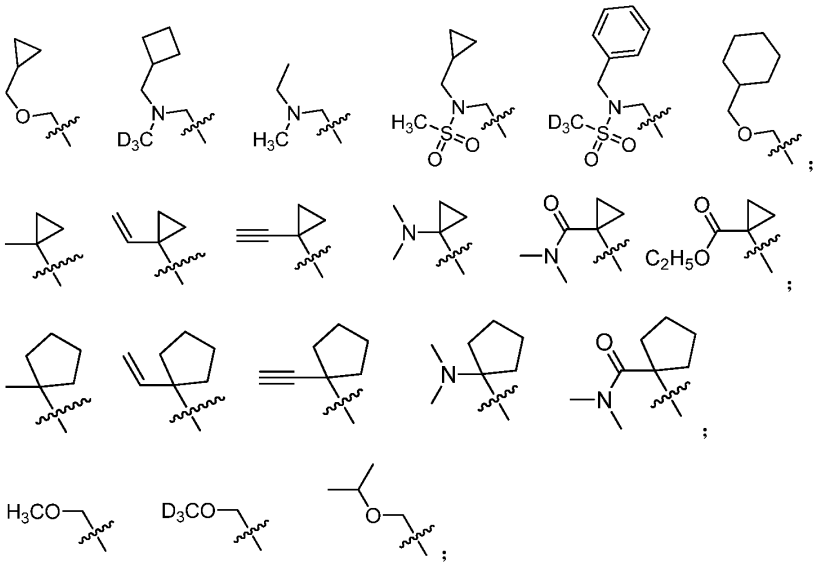
环 B 为芳基，杂芳基，杂环基，环 B 选自以下基团：



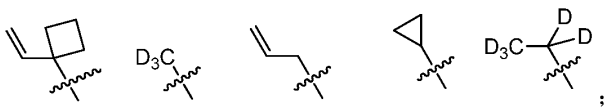
其中，T，G，Y，Z，M 各自独立地选自氧原子，CR^{A1}，CR^{A2}，氮原子或者 NR^{B}；

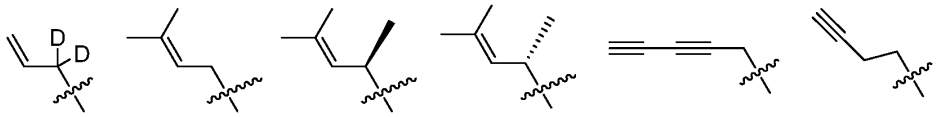
E 为氮原子或者碳原子；

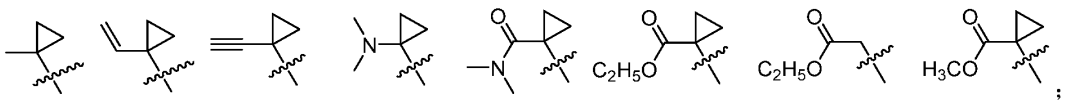
R^{A1}，R^{A2} 选自氢，氘，C_{1-6} 烷基，卤素，及以下结构：

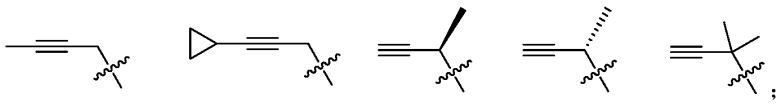


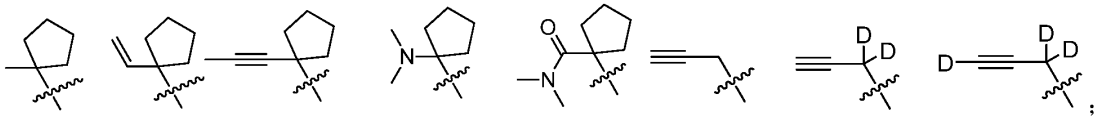
R^{B} 选自氢，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 氘代烷基，C_{1-6} 烷基-C(O)-，C_{1-6} 卤代烷基-C(O)-，环烷基-C(O)-，芳基-C(O)-，取代氨基-C(O)-，C_{1-6} 烷基-$S(O)_2$-，烯基，氘代烯基，炔基，氘代炔基，及以下结构：

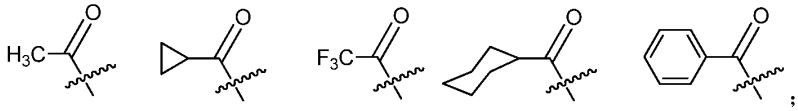


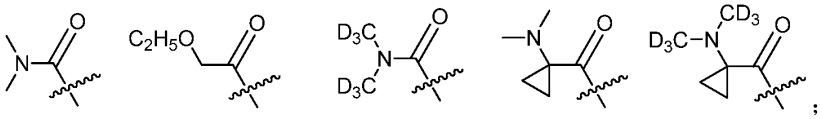

;

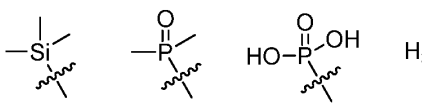

;


;

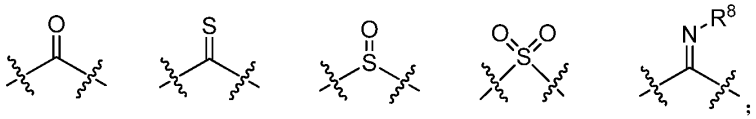

;


;


;


;

Q 为化学键或者-C(O)-，-C(S)-，-S(O)-，-S(O)$_2$-，-C(N-R^8)-，即是：


;

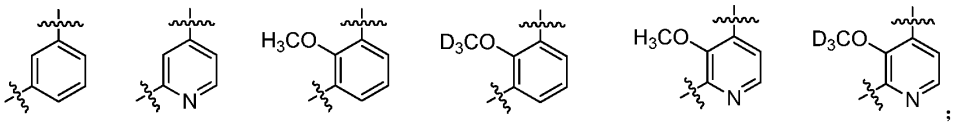
P 为氧原子或者硫原子；

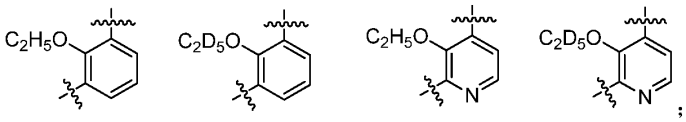
X 为化学键，氧原子，或者 NH 或者 NR^A；

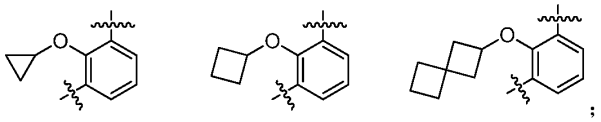
R^A 为烷基，氘代烷基，卤代烷基；

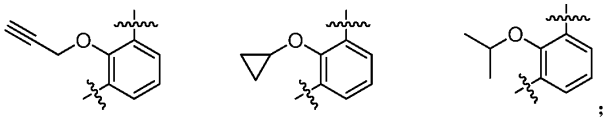
U 为氮原子或者碳原子；

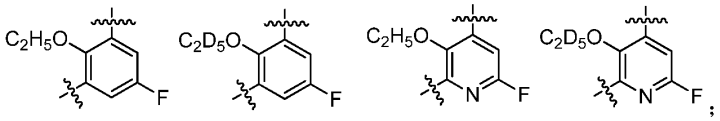
环 A 为芳基，杂芳基，杂环基，环 A 选自以下基团：


;

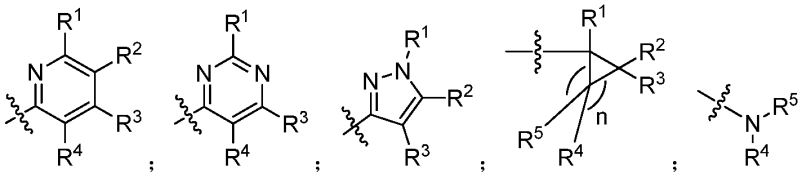

;


;


;


;

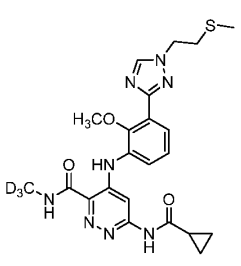
C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：

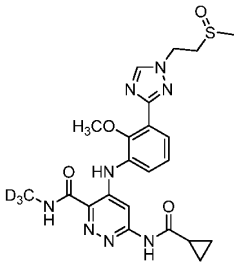


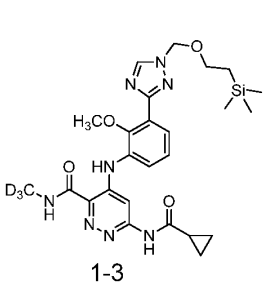
其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7，R^8 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烯基羰基，氘代烯基羰基，烷基，氘代烷基，烷基羰基，氘代烷基羰基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

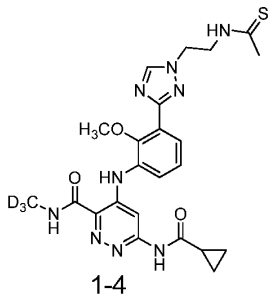
n=1，2，3，4，5，6。

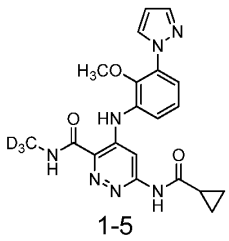
本发明下列化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，

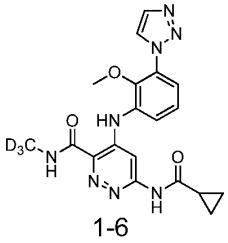

1-1

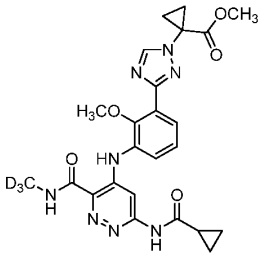

1-2

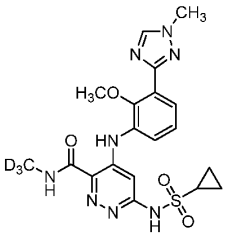

1-3

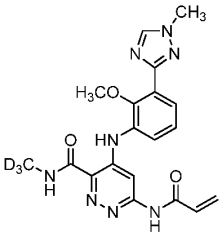

1-4


1-5


1-6

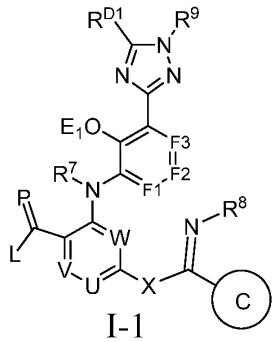

1-7


1-8


1-9

。

本发明一种式（I-1）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，


I-1

其中，L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

P 为氧原子或者硫原子；

X 为氧原子，或者 NH 或者 NR^9；

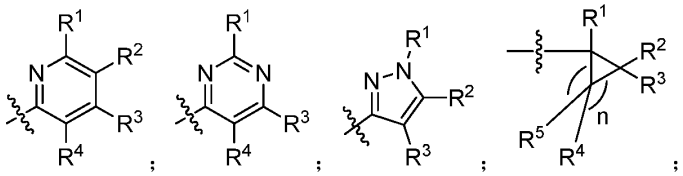
V，U，W 为氮原子，CR^6；

R^{D1} 选自氢，C_{1-6} 烷基，卤素；

F1，F2 和 F3 为氮原子，碳原子；

E1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，环 C 选自以下基团：



其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^8选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^9选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基，卤素，氨基，巯基，硝基，羟基，氰基，氧代基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基，杂芳基，$-(CH_2)_{n1}R_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$，$-SR_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}OR_{aa}$，$-SR_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，$-C(O)OR_{aa}$，$-C(O)R_{aa}$，$-S(O)_{m1}R_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，$-NR_{aa}R_{bb}$，$-C(O)NR_{aa}R_{bb}$，$-NR_{aa}C(O)R_{bb}$，$-NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$；

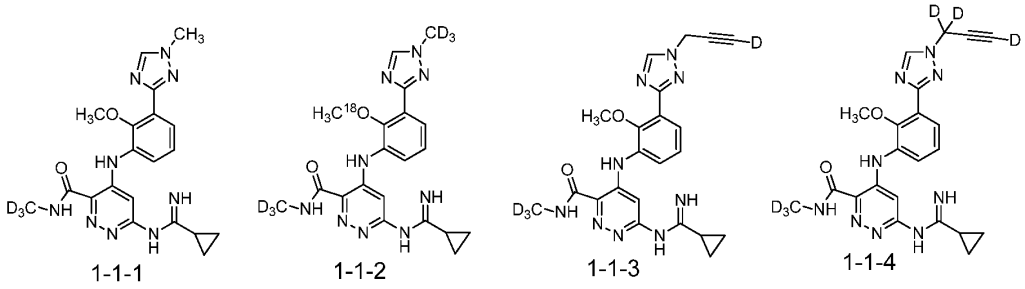
R_{aa}，R_{bb}各自独立地选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，卤素，氰基，硝基，羟基，氨基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，其中所述的烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢，氘，硅基，烷基硅基，取代或未取代的烷基，卤素，羟基，取代或未取代的氨基，氧代基，硝基，氰基，取代或未取代烯基，取代或未取代炔基，取代或未取代烷氧基，取代或未取代羟烷基，取代或未取代的环烷基，取代或未取代的杂环基，取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中一个或多个取代基所取代；

n=1，2，3，4；

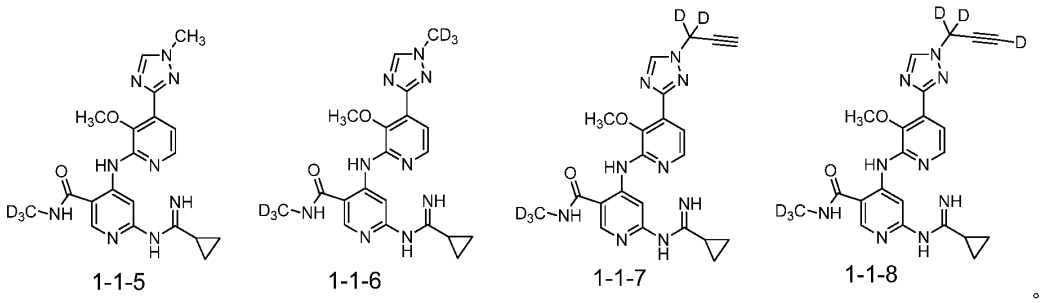
n1=0，1，2，3，4；

m1=0，1，2，3，4。

本发明下列化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，

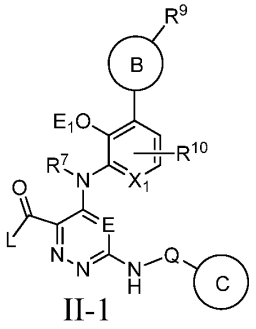


1-1-1　1-1-2　1-1-3　1-1-4



。

本发明一种式（II-1）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



其中，环 B 为芳基，杂芳基，杂环基；

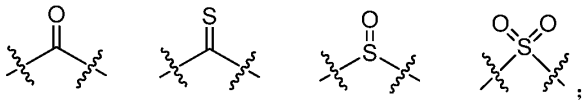
X_1，E 为氮原子或者碳原子；

L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

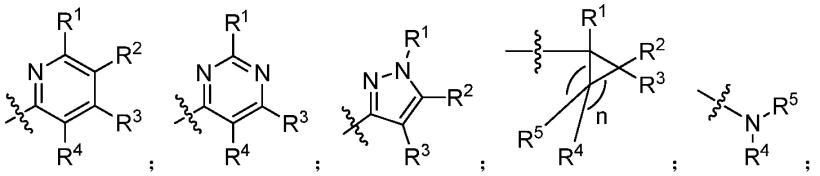
R^{10} 为氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

Q 为化学键或者-C(O)-，-C(S)-，-S(O)-，-$S(O)_2$-，即是：


；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：


；；；；；

其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，

环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^9选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基，卤素，氨基，巯基，硝基，羟基，氰基，氧代基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基，杂芳基，$-(CH_2)_{n1}R_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$，$-SR_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}OR_{aa}$，$-SR_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，$-C(O)OR_{aa}$，$-C(O)R_{aa}$，$-S(O)_{m1}R_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，$-NR_{aa}R_{bb}$，$-C(O)NR_{aa}R_{bb}$，$-NR_{aa}C(O)R_{bb}$，$-NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$；

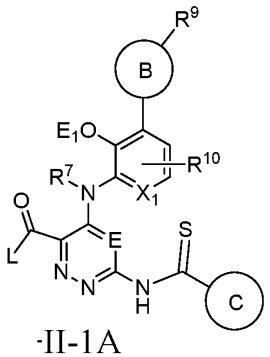
R_{aa}，R_{bb}各自独立地选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，卤素，氰基，硝基，羟基，氨基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，其中所述的烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢，氘，硅基，烷基硅基，取代或未取代的烷基，卤素，羟基，取代或未取代的氨基，氧代基，硝基，氰基，取代或未取代烯基，取代或未取代炔基，取代或未取代烷氧基，取代或未取代羟烷基，取代或未取代的环烷基，取代或未取代的杂环基，取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中一个或多个取代基所取代；

n=1，2，3，4；

n1=0，1，2，3，4；

m1=0，1，2，3，4。

本发明一种式（II-1A）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



-II-1A

其中，环 B 为芳基，杂芳基，杂环基；

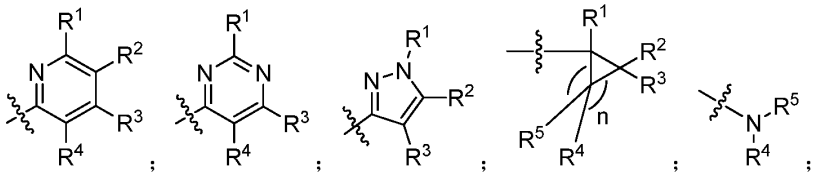
X_1，E 为氮原子或者碳原子；

L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

R^{10}为氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1为氢，氘，烷基，氘代烷基；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：



其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^9选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基，卤素，氨基，巯基，硝基，羟基，氰基，氧代基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基，杂芳基，$-(CH_2)_{n1}R_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$，$-SR_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}OR_{aa}$，$-SR_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，$-C(O)OR_{aa}$，$-C(O)R_{aa}$，$-S(O)_{m1}R_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，$-NR_{aa}R_{bb}$，$-C(O)NR_{aa}R_{bb}$，$-NR_{aa}C(O)R_{bb}$，$-NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$；

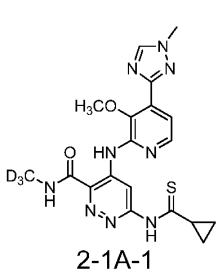
R_{aa}，R_{bb}各自独立地选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，卤素，氰基，硝基，羟基，氨基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，其中所述的烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢，氘，硅基，烷基硅基，取代或未取代的烷基，卤素，羟基，取代或未取代的氨基，氧代基，硝基，氰基，取代或未取代烯基，取代或未取代炔基，取代或未取代烷氧基，取代或未取代羟烷基，取代或未取代的环烷基，取代或未取代的杂环基，取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中一个或多个取代基所取代；

n=1，2，3，4；

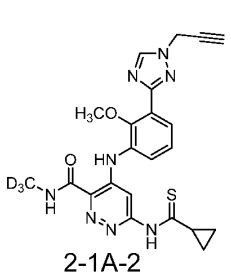
n1=0，1，2，3，4；

m1=0，1，2，3，4。

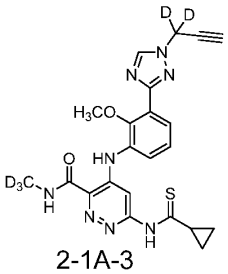
本发明下列化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



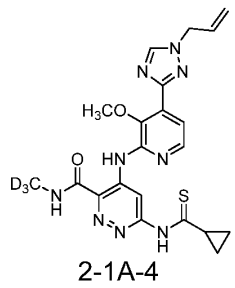
2-1A-1

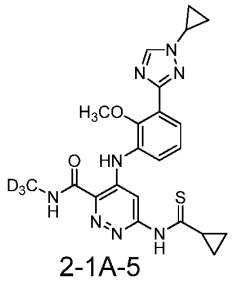


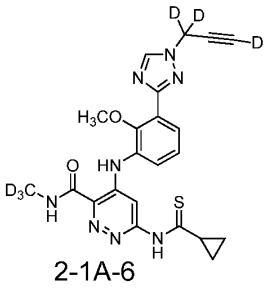
2-1A-2

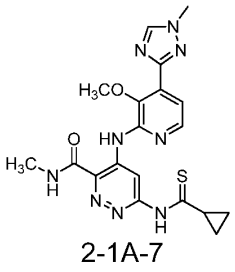


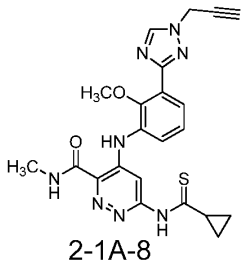
2-1A-3

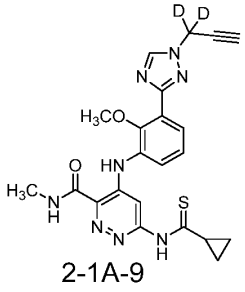

2-1A-4


2-1A-5

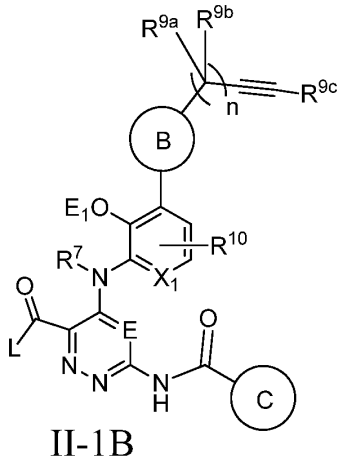

2-1A-6


2-1A-7


2-1A-8


2-1A-9

本发明一种式（II-1B）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，


II-1B

其中，环 B 为芳基，杂芳基，杂环基；

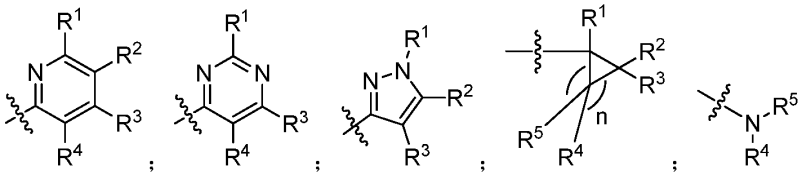
X_1，E 为氮原子或者碳原子；

L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

R^{10} 为氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：

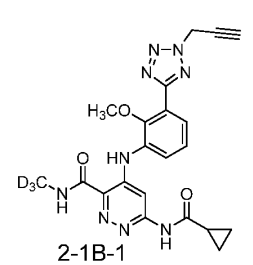


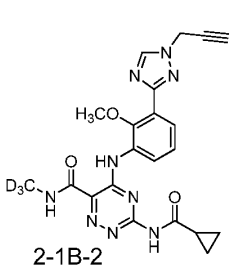
其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

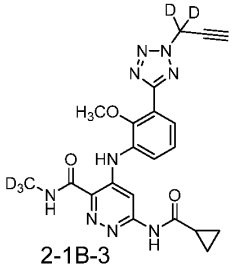
R^{9a}，R^{9b}，R^{9c}选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，环烷基，氘代环烷基，炔基，氘代炔基，或者R^{9a}和R^{9b}与相连的碳原子一起形成环烷基；

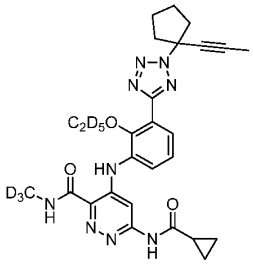
n=1，2，3。

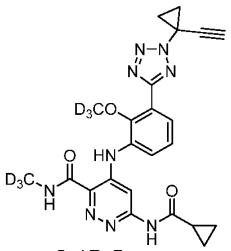
本发明下列化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，

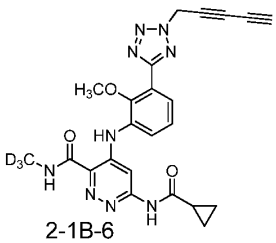

2-1B-1

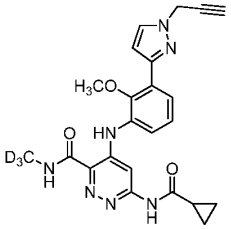

2-1B-2

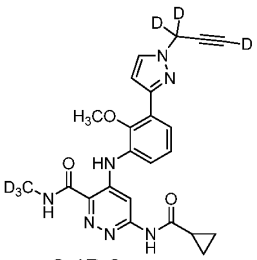

2-1B-3

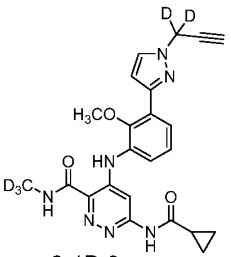

2-1B-4

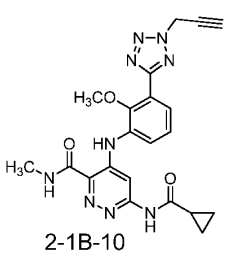

2-1B-5

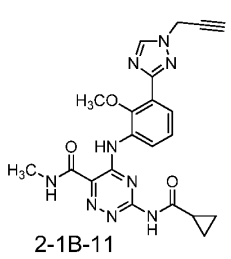

2-1B-6

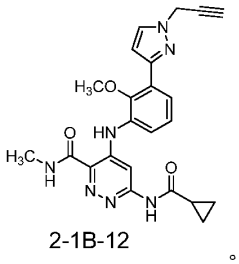

2-1B-7


2-1B-8


2-1B-9

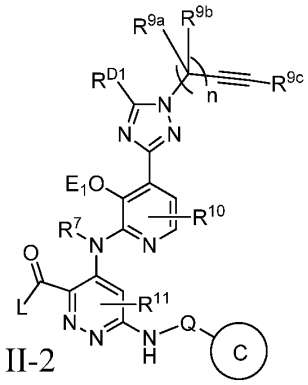

2-1B-10


2-1B-11


2-1B-12

。

本发明一种式（II-2）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，


II-2

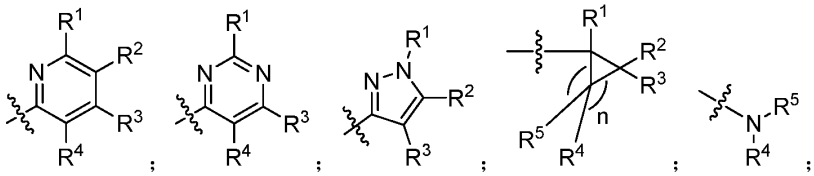
其中，L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

R^{10}，R^{11}，R^{D1} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

Q 为化学键，羰基；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：

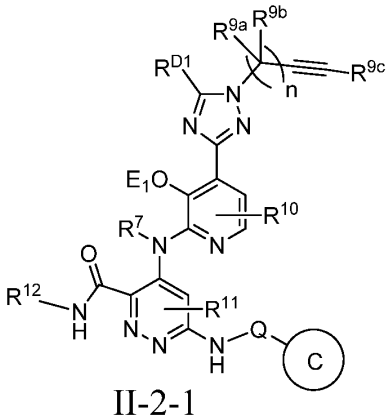

；

其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^{9a}，R^{9b}，R^{9c} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，环烷基，氘代环烷基，炔基，氘代炔基，或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与相连的碳原子一起形成环烷基；

n=1，2，3。

本发明一种式（II-2-1）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



II-2-1

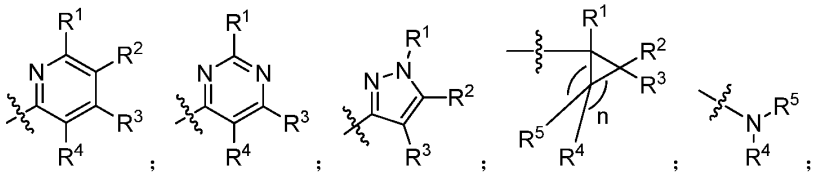
其中，R^{12} 为氘，氢，烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

R^{10}，R^{11}，R^{D1} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

Q 为化学键，羰基；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：

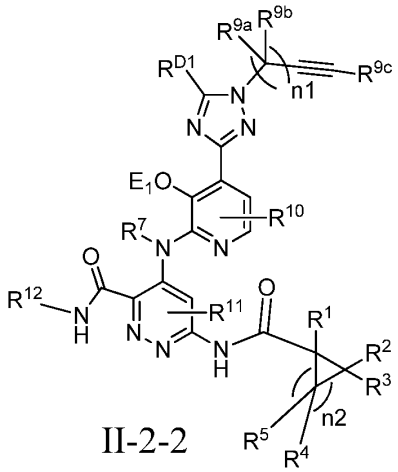


其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^{9a}，R^{9b}，R^{9c} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，环烷基，氘代环烷基，炔基，氘代炔基，或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与相连的碳原子一起形成环烷基；

n=1，2，3。

本发明一种式（II-2-2）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



II-2-2

其中，R^{12} 为氘，氢，烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

R^{10}，R^{11}，R^{D1} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

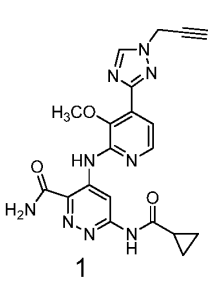
其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^{9a}，R^{9b}，R^{9c} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，环烷基，氘代环烷基，炔基，氘代炔基，或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与相连的碳原子一起形成环烷基；

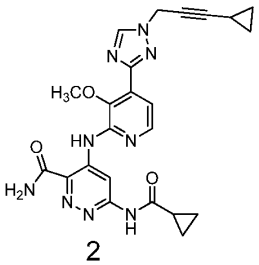
n1=1，2，3；

n2=1，2，3。

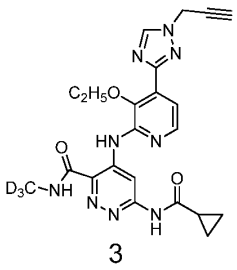
本发明下列化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



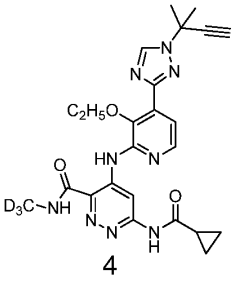
1



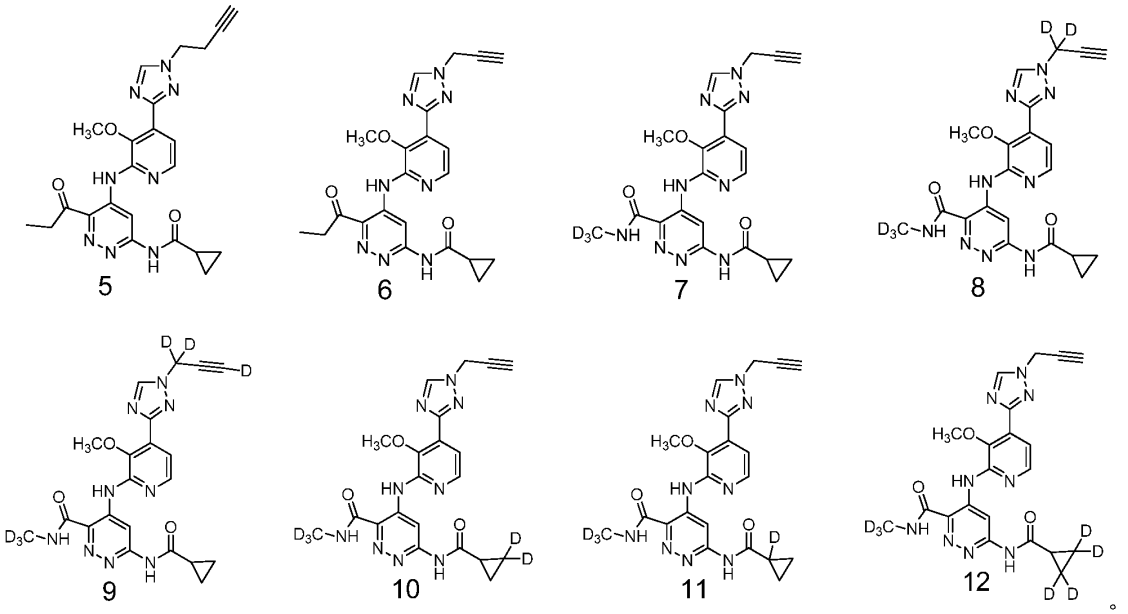
2



3



4



本发明提供一种药物组合物，其包含一种或多种本发明中任一项的化合物和可药用载体或稀释剂。

本发明中任一项的化合物在制备治疗疾病的药物中的用途，其中所述疾病是激酶 TYK2 介导的炎性或自体免疫性疾病，肿瘤，包括多发性硬化，类风湿性关节炎，炎性肠病，红斑狼疮，神经性皮炎，皮炎，特应性皮炎，牛皮癣，牛皮癣性关节炎，克罗恩病，干燥综合征或硬皮病。

发明详述

本说明书所使用的所有技术和科学术语均具有本领域普通技术人员通常所理解的含义。

术语“氢”在本文中是指-H。

术语“氘”在本文中是指-D。

术语“卤素”在本文中是指-F，-Cl，-Br 和-I。

术语“氧原子”在本文中是指 O。

术语“碳原子”在本文中是指 C 。

术语“氮原子”在本文中是指 N。

术语“硫原子”在本文中是指 S。

术语“羰基”在本文中是指-C(O)-。

术语“氨基”在本文中是指-NH_2。

术语“羟基”在本文中是指-OH。

术语“烷基”在本文中是指具有 1 至 10 个碳原子的饱和脂肪族烃基基团，该术语包括直链和支链烃基。烷基的非限制性实例包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，新戊基，正己基等。本文所述烷基可以任选地被一个或多个下列取代基所取代：氟，氯，溴，碘，氰基，硝基，羟基，羧基，氨基，烷基，烷氧基，酰基，酰氧基，氧代，酰胺基，酯基，胺基，环烷基，环烯基，杂环烷基，烯基，烯氧基，炔基，环烷氧基，杂环烷基氧基，芳氧基，杂芳氧基，芳基或杂芳基。

术语“环烷基”是指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代的烷基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 10 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基，环丁基，环戊基，环戊烯基，环己基，环己烯基，环己二烯基，环庚基，环庚三烯基，环辛基等；多环环烷基包括螺环，稠环和桥环的环烷基。

术语“芳基”在本文中是指 6 至 10 元全碳单环或稠合多环（即共享相邻碳原子对的环）基团，具有共轭的π电子体系的多环（即带有相邻碳原子对的环）基团。芳基可以在产生稳定结构的任意碳原子上与所定义的化学结构共价连接。本文所述芳基可以任选地被一个或多个下列取代基所取代：氟，氯，溴，碘，氰基，硝基，羟基，羧基，氨基，烷基，烷氧基，酰基，酰胺基，酯基，胺基，磺酰基，亚磺酰基，环烷基，环烯基，杂环烷基，烯基，炔基和环烷氧基。

术语“杂芳基”在本文中是指由 5 至 10 个原子所组成的并且含有至少一个选自 N，O 或 S 等杂原子的芳香族基团。该术语可以具有单个环（非限制性实例包括呋喃，噻吩，咪唑，吡唑，吡啶，吡嗪，恶唑，噻唑等）或多个稠环（非限制性实例包括苯并噻吩，苯并呋喃，吲哚，异吲哚等），其中稠环可以是或者可以不是包含杂原子的芳香族基团，假定连接点是通过芳族杂芳基基团的原子。本文所述杂芳基可以任选地被一个或多个下列取代基所取代：氟，氯，溴，碘，氰基，硝基，羟基，氨基，烷基，烷氧基，酰基，酰氧基，酰胺基，酯基，胺基，磺酰基，亚磺酰基，环烷基，环烯基，杂环烷基，烯基，炔基和环烷氧基。

术语“烯基”在本文中是指具有 2 至 8 个碳原子并且具有至少一个烯基不饱和位点的烯基基团。烯基的非限制性实例包括乙烯基，丙烯基，烯丙基，异丙烯基，丁烯基，异丁烯基等。本文所述烯基可以任选地被一个或多个下列取代基所取代：氘，氟，氯，溴，碘，氰基，硝基，羟基，羧基，氨基，烷基，烷氧基，酰基，酰胺基，酯基，胺基，磺酰基，亚磺酰基，环烷基，环烯基，杂环烷基，环烷氧基，巯基，烷基巯基，氘代烷基巯基，砜基，亚砜基，氨基，硅基，膦酰基，氘代烷基，杂环烷基，芳基，杂芳基，炔基，烯基，芳基烷基，酯基。

术语“炔基”在本文中是指涉及其中两个相邻碳原子通过三键连接的烷基，其中所述烷基如本文中所定义。炔基指至少由两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的不饱和烷基，例如乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-，2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氘，氟，氯，溴，碘，氰基，硝基，羟基，羧基，氨基，烷基，烷氧基，酰基，酰胺基，酯基，胺基，磺酰基，亚磺酰基，环烷基，环烯基，杂环烷基，环烷氧基，巯基，烷基巯基，氘代烷基巯基，砜基，亚砜基，氨基，硅基，膦酰基，氘代烷基，杂环烷基，芳基，杂芳基，炔基，烯基，芳基烷基，酯基。

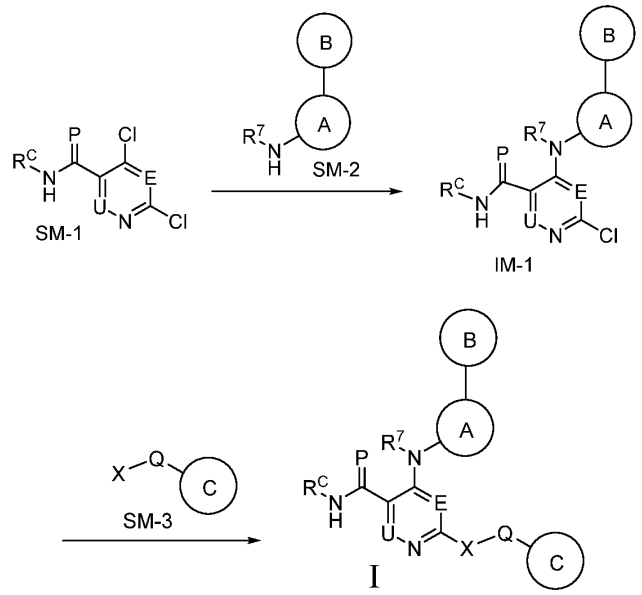
具体实施方式：

下面用实施例来进一步说明本发明，但本发明并不受其限制。贯穿本申请，本文提及本发明的化合物

和方法的多个实施例。本发明不限于这些实施例，以下实施例只是提供实践本发明的方法，并不以任何方式限制本发明的范畴。

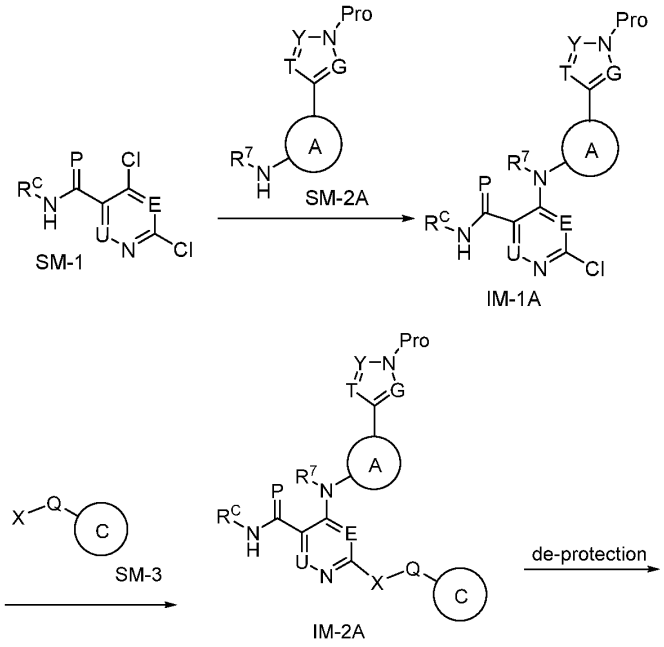
本发明提供的化合物可以通过本领域公知的标准合成方法来制备，本说明书提供了制备本发明化合物的一般方法。起始原料通常可通过商业化获得，或者通过本领域技术人员所熟知的方法进行制备。

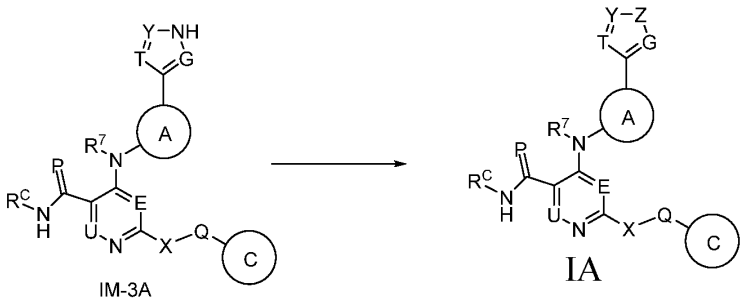
流程 1 如下：



首先，以 SM-1 为起始原料，与 SM2 反应得到 IM-1，然后与 SM-3 反应得到化合物 I。

流程 2 如下：



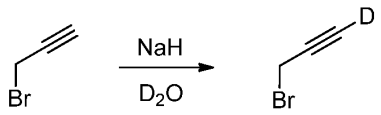


首先，以 SM-1 为起始原料，与 SM-2A 反应得到 IM-1A，然后与 SM-3 反应得到 IM-2A，经过保护基脱除得到 IM-3A，然后进一步反应得到化合物 IA。

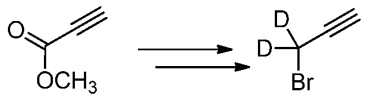
下文通过实施例与制备进一步解释并列举本发明化合物及相应的制备方法。应了解，尽管具体实施例中给出了典型或优选的反应条件，但是本领域技术人员也可以使用其它反应条件。最佳反应条件可随所用的特定反应底物或溶剂而发生改变，但所述条件可由所属领域的技术人员通过常规优化而确定。

中间体制备

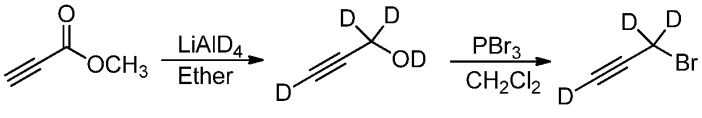
以 3-溴丙炔为原料，参考文献中的制备方案（Journal of Medicinal Chemistry (2004), 47(2), 400-410）制备得到氘代炔丙基溴。MS: m/z 262.1, $[M+H]^+$。



参考文献中的制备方案（Journal of the Chinese Chemical Society (Taipei) (1998), 45(2), 307-312）及相应的氘代试剂（氘代水），制备得到氘代炔丙基溴。



参考文献中的制备方案（Bioorganic & Medicinal Chemistry (2013), 21(21), 6634-6641）及相应的氘代试剂（氘代氢化锂铝），制备得到氘代炔丙基溴。



步骤 1：

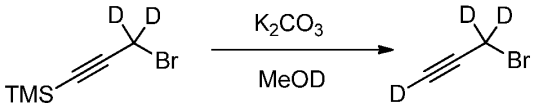
2.4g 氘代氢化铝锂分散于 150ml 乙醚，降温至-50°C，向其缓慢滴加 6.0 g 丙炔酸甲酯的 150ml 乙醚溶液，滴加完毕后，继续在-30°C 搅拌，然后升至室温搅拌过夜。向反应液中依次滴加 3ml 重水，氢氧化钠

（0.22g 溶于 1.5ml 重水），2ml 重水。抽滤，滤饼用 30ml 乙醚洗涤两次，收集滤液，减压浓缩得深黄色油状产物，将其于 130°C 减压蒸馏，得无色油状物 2.3g。

步骤 2：

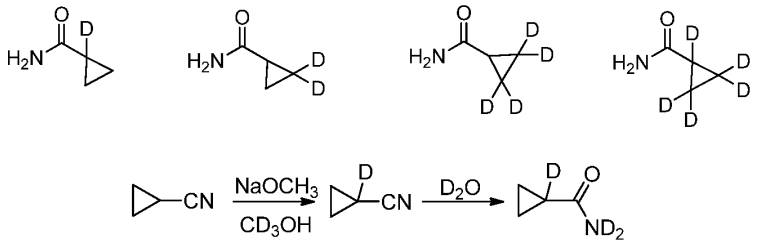
1.2g 氘代炔丙醇溶于 15 ml 二氯甲烷，氮气保护，降温至-5°C，缓慢滴加 6.0g 三溴化磷，滴加完毕后，继续在-5°C 搅拌 1 小时，再升至室温搅拌。向反应液中加入 15ml 冰水，分液，有机层依次用 25ml 饱和碳酸氢钠溶液和 25 ml 水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩除去溶剂，得淡黄色油状液体 1.6g。

或者采用以下的方案制备：

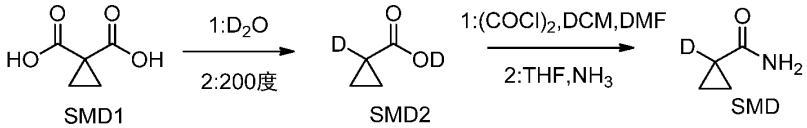


在 50 ml 单口瓶中，加入(3-溴丙-1-炔-1-基-3,3-d2)三甲基硅烷（300 mg，1.55 mmol），碳酸钾（644 mg，4.7 mmol）和甲醇-OD（3 ml），加毕室温搅拌反应 30 min。过滤除去反应液中不溶物，向滤液中加入 50 ml 重水，乙醚萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得产物。

参考文献中的制备方案（WO2017181918；Journal of the American Chemical Society (1990), 112(8), 3156-3162；Journal of Organic Chemistry (1988), 53(20), 4748-4758）；Organic Letters (2007), 9(16), 2981-2984；Bulletin of the Chemical Society of Japan (2003), 76(2), 347-353；Angewandte Chemie, International Edition (2016), 55(9), 3171-3175；制备得到以下的氘代中间体：



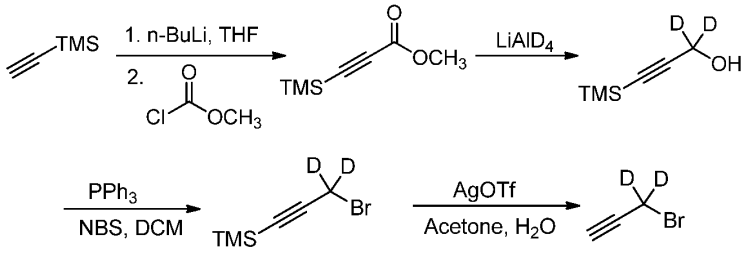
将氰基环丙烷滴加入含有甲醇钠的氘代甲醇溶液中，回流反应 16h，减压浓缩除去氘代甲醇，浓缩后得黄色溶液（GC-MS：69.1）。然后加入氘代甲醇和氘代水的混合溶液，继续回流 8h，减压浓缩除去溶剂，既可以得到目标产物。



向 500 ml 三口瓶中，加入 SMD1 (50 g)，重水(35 ml)，氮气保护，升温至 100°C 溶清，减压蒸馏除去大部分水（约 25 ml-30 ml）；向体系补加重水(25 ml)，再次减压蒸馏除去水，照此重复操作 3 次，以使羧基氢与重水中的氘充分交换。将体系升温至 160°C，继续减压蒸馏除去水；将体系升温至 200°C，减压蒸

馏蒸收集 180℃～200℃馏分，5-10 分钟完成蒸馏，得无色油状馏分 22 g。

在 250 mL 的三口瓶中，加入 SMD2（6.5 g），二氯甲烷（30 ml），DMF（0.5 ml），氮气保护，降温至 0～-10°C，滴加草酰氯（9.5 g）保持内温 0°C 以下。滴加完毕，保温 0°C 反应 2-3 h。TLC 检测反应完毕，减压浓缩除去二氯甲烷。在另一反应瓶中，加入 150 ml THF，氮气保护，降温至 0°C，通入氨气至饱和。将酰氯浓缩液分批加入至 THF 溶液中，加毕回温至 20°C 搅拌 20min，过滤，滤液浓缩得目标产品 1.6 g。



步骤 1

在 250 ml 三口瓶中，加入三甲基硅炔（10.0 g）和干燥的四氢呋喃（100 ml），降温至-80°C，滴加正丁基锂（40 ml），加毕于-80°C 反应 30 min；继续滴加氯甲酸甲酯（10.6 g），滴毕，自然升温至-50°C 左右，保温反应 30 min。将反应液倒入 200 ml 氯化铵水溶液中淬灭，200 ml 乙醚萃取，分液，干燥，浓缩得粗品，硅胶柱层析纯化，得淡黄色液体 8.0 g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.79 (s, 3H), 0.26 (s, 9H)。

步骤 2

在 500 ml 单口瓶中，加入上步产物（7.0 g）和乙醚（300 ml），降温至 0°C，分批加入 $LiAlD_4$（1.5 g），加毕，保温反应 1h。向反应液缓慢滴加适量水淬灭反应，滴毕，加入适量无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，柱层析纯化，得 4.0 g 无色液体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.95 (br s, 1H), 0.18 (s, 9H).

步骤 3

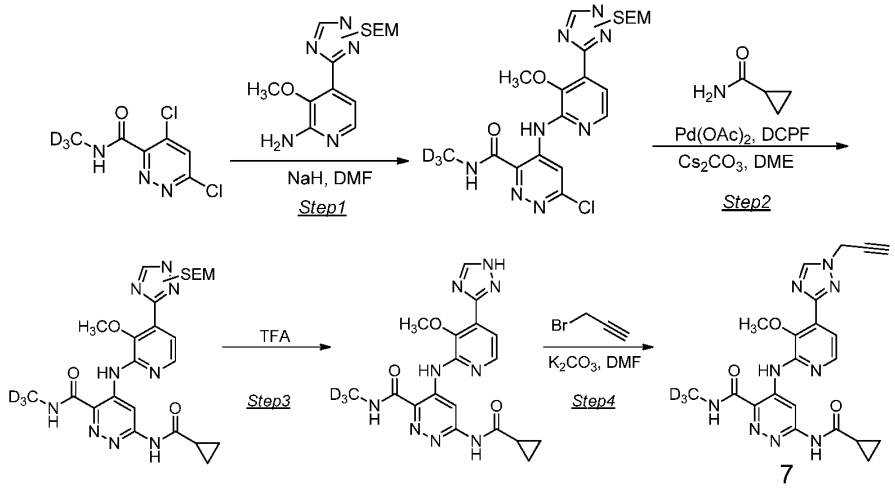
在 250 ml 单口瓶中，加入上步产物（4.0 g），三苯基膦（8.1 g）和二氯甲烷（100 ml），降温至 0°C，分批加入 NBS（5.5 g，30.9 mmol），加毕搅拌 30min。将反应液于 0°C 减压浓缩除去大部分二氯甲烷溶剂，剩余物加入 100 ml 正己烷搅拌过滤，滤液直接柱层析，洗脱液于 10°C 减压浓缩得无色液体约 3.0g。

步骤 4

在 50 ml 单口瓶中，加入上步产物（2.0 g），丙酮（40 ml），水（1 ml），三氟甲磺酸银（270 mg），加毕于室温搅拌 1 h。将反应液倒入 200 ml 饱和氯化铵水溶液中，200 ml 乙醚萃取，分液，干燥，0°C 减压浓缩得无色液体 2.0 g（含少量溶剂），直接使用。

化合物制备

实施例 1：



步骤 1

向反应瓶中加入 2-氨基吡啶化合物（3.0 g），*N,N*-二甲基甲酰胺（50 ml），冷却至 0°C，分批加入氢化钠（1.5 g），加毕搅拌 20 min，再缓慢升至室温搅拌 30 min。将反应液冷却至 0°C，缓慢滴加 4,6-二氯-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（3.9 g）的四氢呋喃溶液（40 ml），控制温度小于 5°C，滴毕搅拌过夜。向反应液中加入氯化铵水溶液（20 ml），水（40 ml），搅拌 30 min 后抽滤，滤饼用水淋洗两次，干燥后得灰白色固体 3.95g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.53 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.74 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 0.02 (s, 9H). MS: m/z 494.2 $[M+H]^+$。

步骤 2

向反应瓶中依次加入上步产物（2.4 g），DCPF（1.1 g），醋酸钯（111 mg），碳酸铯（8 g）和 DME（90 ml），氮气置换后升温至 90°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温，抽滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得浅黄色固体化合物 2.76 g。MS: m/z 543.3 $[M+H]^+$。

步骤 3

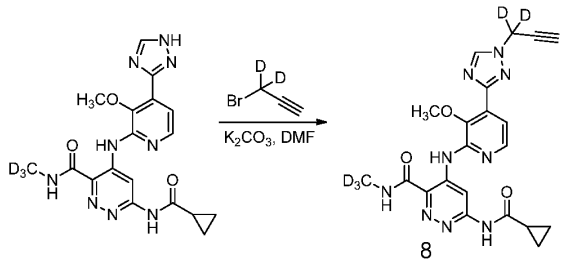
向反应瓶中依次加入上步产物（2.7 g）和三氟乙酸（60 ml），于 70°C 搅拌过夜，减压浓缩至干，加入甲苯（100 ml）再次浓缩至干。向浓缩物中加入四氢呋喃（100 ml），室温下缓慢加入碳酸氢钠调节 pH 至 7～8，抽滤，除去固体，滤液浓缩后直接用于下一步。

步骤 4

向上步产物中加入 *N,N*-二甲基甲酰胺（50 ml），溴丙炔（3.6 g），室温搅拌 30 min；分批加入碳酸钾（2.8 g），加毕，室温反应 2 h。向反应液加入水（100 ml），甲基叔丁基醚萃取三次，合并有机相，浓缩至干，硅胶柱层析纯化，得浅黄色固体 450 mg 化合物 7。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.46 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 2.5

Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 0.98 – 0.81 (m, 4H). MS: m/z 451.2 $[M+H]^+$。

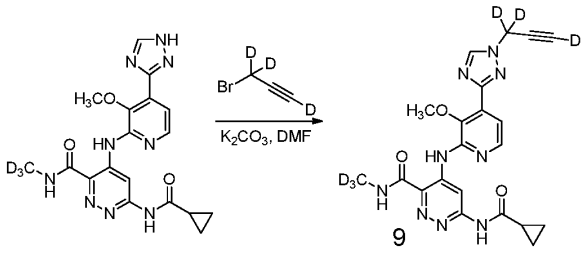
实施例 2：



参考实施例 1 的制备方案，可以制备得到化合物 8。MS: m/z 453.2, $[M+H]^+$。具体制备方法如下：

在 50 ml 单口瓶中，加入三唑化合物（310 mg），*N*,*N*-二甲基甲酰胺（45 ml）和 3-溴丙-1-炔-3,3-d_2（1.2 g），搅拌下，再分批加入碳酸钾（310 mg），加毕，室温搅拌反应 1 h。将反应液倒入 400 ml 水中淬灭，200 ml 乙酸乙酯萃取，分液，有机相再用 200 ml 水洗三次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，硅胶柱层析纯化，得淡黄色固体 120 mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.47 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 4H)。

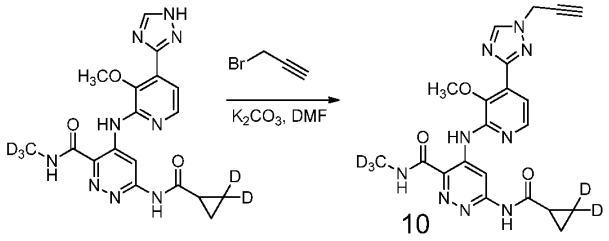
实施例 3：



参考实施例 1 的制备方案，可以制备得到化合物 9。MS: m/z 454.4, $[M+H]^+$。具体制备方法如下：

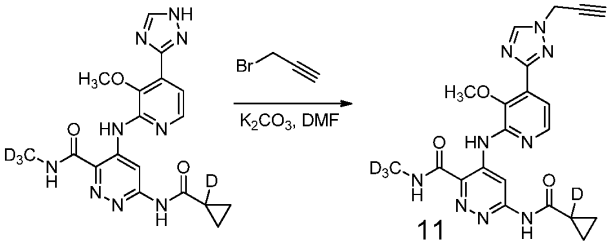
在 25 ml 单口瓶中，加入三唑化合物（200 mg），*N*,*N*-二甲基甲酰胺（15 ml）和 3-溴丙-1-炔-1,3,3-d_3（1.0 g），搅拌下，再分批加入碳酸钾（210 mg），加毕，室温搅拌反应 1 h。将反应液倒入 200 ml 水中淬灭，100 ml 乙酸乙酯萃取，分液，有机相再用 100 ml 水洗三次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，硅胶柱层析纯化，得淡黄色固体 80 mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.47 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 1H), 0.95-0.82 (m, 4H). HR-MS: m/z 454.2226 $[M+H]^+$。

实施例 4：

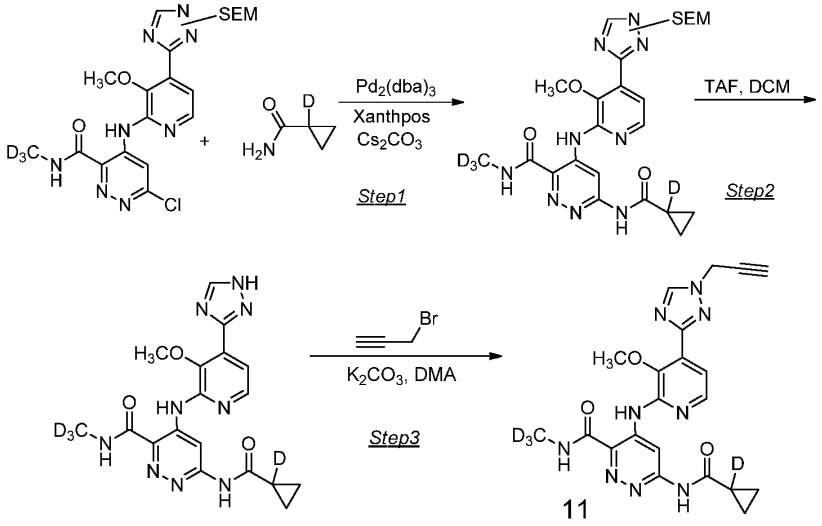


参考实施例 1 的制备方案，可以制备得到化合物 10。MS: m/z 453.4 $[M+H]^+$。

实施例 5：



参考实施例 1 的制备方案，可以制备得到化合物 11。MS: m/z 452.3 $[M+H]^+$。具体制备方法如下：



步骤 1

向反应瓶中依次加入三唑化合物（1.20 g），环丙烷-1-*d*-1-甲酰胺（0.42 g），Xanthpos（0.28 g），Cs_2CO_3（1.58 g），$Pd_2(dba)_3$（0.22 g）和 1,4-二氧六环（30 ml），氮气保护，加热至 100°C 搅拌反应。反应完毕，降温，加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机层，减压浓缩得油状物，硅胶柱层析纯化，得黄色固体 0.74 g。MS: m/z 544.3 $[M+H]^+$。

步骤 2

向反应瓶中依次加入上步产物（0.72 g），二氯甲烷（2.2 ml）和四乙基氟化铵（2.16 g），搅拌下滴加三氟乙酸（5.04 ml），滴毕室温搅拌反应。反应完毕，浓缩，加入水，甲基叔丁基醚萃取杂质，收集水相

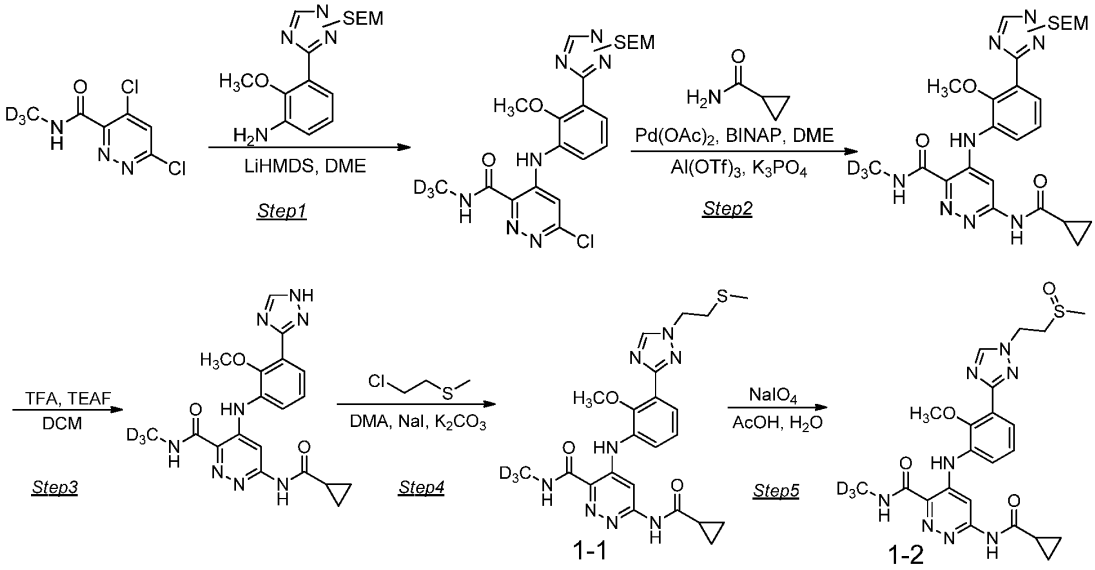
用饱碳酸氢钠调 pH，析出固体，过滤，干燥得淡黄色固体 0.44 g。MS: m/z 414.2 $[M+H]^+$。

步骤 3

反应瓶中依次加入上步产物（0.43 g），*N,N*-二甲基乙酰胺（20 ml）和溴代丙炔（0.99 g），搅拌溶清，分批加入碳酸钾（1.01 g），保持室温反应，反应完毕，加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机层，水洗涤，干燥，减压浓缩得黄色油状物，硅胶柱层析纯化，得白色固体 81 mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.47 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 0.94-0.83 (m, 4H)。

在适当的反应条件下，在实施例 1，实施 5 等结构的制备过程中，最后一步三氮唑炔丙基化化学反应的化学选择性优于甲基等取代基的化学选择性；且优于通式（I）中“A 环”为其他环系的类似结构的三氮唑氮原子相应连接反应的化学选择性；得到的化合物产品，易于结晶。以上特征易于后处理和纯化。

实施例 6：



步骤 1

在 500 ml 单口瓶中，加入 4,6-二氯-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（9.66 g），三唑化合物（10.0 g）和乙二醇二甲醚（200 ml），搅拌溶清，降温至 10°C～20°C，滴加 LiHMDS（1M in THF，110 ml），加完后室温搅拌 2 h。TLC 监测反应完全，将反应液倒至 300 ml 饱和氯化铵水溶液中，乙酸乙酯萃取，分液，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。向剩余物中加入甲基叔丁基醚 500 ml，析出固体，过滤，滤液浓缩至干。再向浓缩物中加入正己烷：乙酸乙酯 = 4：1 的溶剂 500 ml，静置过夜结晶得淡黄色固体 5.3 g。

步骤 2

在 250 ml 单口瓶中，加入上步产物（4.0g），环丙酰胺（1.4g），磷酸钾（5.16g），BINAP（2.0g），醋

酸钯（182mg），三氟甲磺酸铝（192mg）和乙二醇二甲醚（150ml），氮气置换后，升温至 90°C 反应过夜。将反应液冷却至室温，倒入 500ml 水中，乙酸乙酯萃取，分液，干燥，浓缩得粗品 6.5g，直接用于下一步。

步骤 3

在 250 ml 单口瓶中，加入上步粗品（6.5 g），二氯甲烷（70 ml）和四乙基氟化铵（4.2 g），搅拌 10 分钟后，加入三氟乙酸（60 ml），室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩，剩余物倒入饱和 100 ml 饱和碳酸氢钠水溶液中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，再用 50 ml 乙酸乙酯打浆，得黄色固体 3.5 g。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.36 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 1H), 0.88-0.75 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 174.2, 167.0, 156.3, 154.5, 150.9, 148.6, 145.2, 135.5, 132.6, 126.4, 125.1, 124.7, 124.0, 97.2, 61.6, 14.9, 8.6。

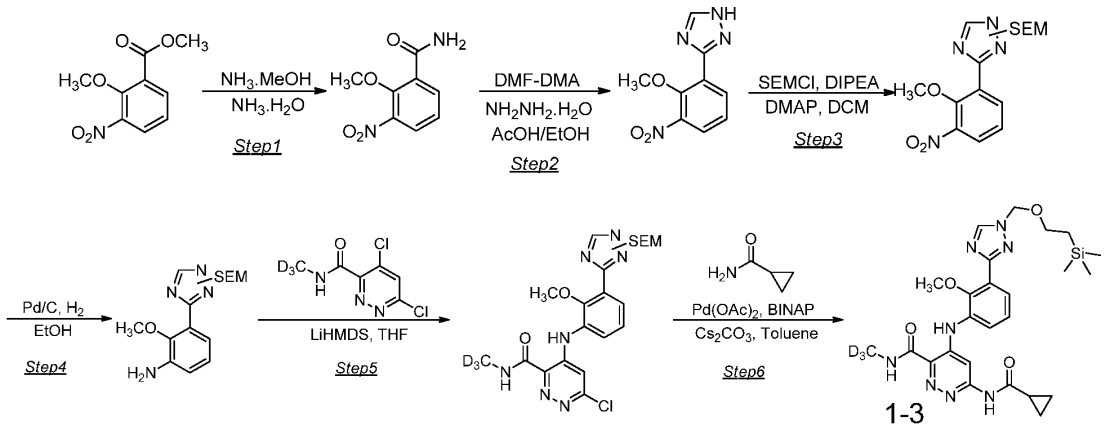
步骤 4

在 50 ml 单口瓶中，加入上步产物（1.3 g），2-氯乙基甲基硫醚（1.4 g），*N*,*N*-二甲基乙酰胺（30 ml），碳酸钾（1.1 g）和碘化钠（100 mg），加毕升温至 100°C 反应 1h。将反应液倒入 500 ml 水中，乙酸乙酯萃取，合并有机相，用水洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，硅胶柱层析纯化，得淡黄色固体 400 mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.35 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.66 (s,1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 0.87-0.79 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 174.2, 167.0, 159.4, 156.3, 151.0, 145.6, 145.2, 135.5, 133.0, 126.6, 126.5, 124.8, 123.2, 97.2, 61.6, 48.6, 33.4, 14.8, 8.6. MS: m/z 486.2 $[M+H]^+$。

步骤 5

在 50 ml 单口瓶中，加入上步产物（360 mg），乙酸（10 ml），$NaIO_4$（500 mg），2 滴水，加毕升温至 50°C 反应 2 h。将反应液倒入 100 ml 饱和碳酸氢钠水溶液中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后经硅胶柱层析纯化，得淡黄色固体 250 mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.35 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.70 (s,1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 0.89-0.75 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 174.2, 167.0, 159.6, 156.3, 151.0, 145.6, 145.2, 135.5, 133.0, 126.51, 126.48, 124.8, 123.3, 97.2, 61.6, 52.6, 43.2, 38.6, 14.9, 8.6. MS: m/z 502.2 $[M+H]^+$。

实施例 7：



步骤 1

于 2000 ml 的单口瓶中加入 2-甲氧基-3-硝基-苯甲酸甲酯（55 g），氨甲醇溶液（7 M，1200 ml）和氨水（500 ml），加毕于室温搅拌 17 小时。反应完毕，浓缩至干，加入 1000 ml 水打浆 10 分钟，过滤，滤饼用水洗涤 2 次，收集滤饼干燥，得黄色固体 50g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H). MS: m/z 197.1 $[M+H]^+$。

步骤 2

于 3000 ml 单口瓶中加入 2-甲氧基-3-硝基-苯甲酰胺（50 g）和 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛（DMF-DMA, 300ml），加毕于 95°C 搅拌 1 小时，浓缩至干，用 1,2-二氯乙烷共沸二次。向浓缩物中加入无水乙醇（2000ml），乙酸（250ml），冰浴下缓慢滴入水合肼（120ml），滴毕，室温继续搅拌 6 小时。反应完毕，浓缩至干，加入 1000ml 水搅拌 10 分钟，过滤，滤饼用水洗涤，收集滤饼，干燥得黄色固体 55g。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). MS: m/z 221.1 $[M+H]^+$。

步骤 3

向 500ml 单口瓶加入上步产物（10g），*N,N*-二异丙基乙胺（8.2g），4-二甲氨基吡啶（55.5mg）和二氯甲烷（150ml），室温滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯（9.1g），加毕室温搅拌 3 小时，TLC 监测约反应 50%左右。将反应液过滤，减压浓缩，剩余物用乙酸乙酯 200 ml 溶解，加水洗涤三次（200 ml/次），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得黄色油状物 5.3 g。产品为同分异构体混合物，比例约为 62：38，含量较多的异构体氢谱如下：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H). MS: m/z 351.2 $[M+H]^+$。

步骤 4

向 500 ml 的单口瓶加入上步产物（5.3 g），乙醇（150 ml），5%的钯碳（530 mg），加毕用氢气充分置换，室温反应 3 小时。反应完全后，将反应液垫硅藻土过滤，滤液浓缩得黄色油状物 4.8 g。MS: m/z 321.2 $[M+H]^+$。

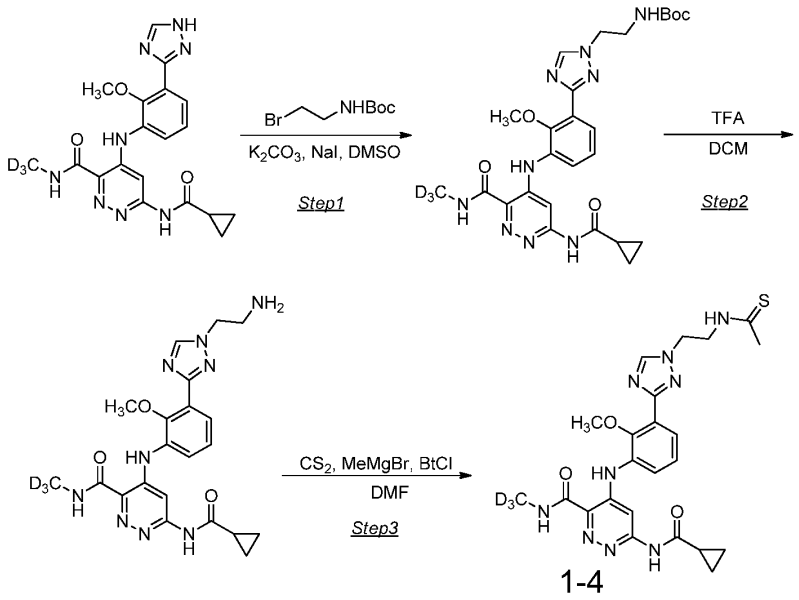
步骤 5

向 250 ml 的单口瓶加入上步产物（4.8 g），4,6-二氯-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（2.97 g）和四氢呋喃（20 ml），氮气置换，冰浴下缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基锂（35.7 ml），滴毕，继续反应 0.5 小时。反应完全后，将反应液倒入 50 ml 氯化铵水溶液中，再加入 200 ml 水和 200 ml 乙酸乙酯，搅拌，静置，分液，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得黄色油状物 5g。MS: m/z 493.2 $[M+H]^+$。

步骤 6

向 500 ml 的单口瓶加入上步产物（5g），环丙酰胺（1.2 g），碳酸铯（19 g），BINAP（1.6 g），甲苯（150 ml），和醋酸钯（262 mg），加毕后用氮气充分置换，于 90°C 反应 1.5 小时。分析反应完全后，降温至室温，加入 200 ml 水稀释，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得黄色油状物 3g。MS: m/z 542.3 $[M+H]^+$。

实施例 8：



步骤 1

于 100 ml 单口瓶中加入 6-(环丙基酰胺)-4-((2-甲氧基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基）苯基)氨基)-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（3 g），2-(Boc-氨基)-溴乙烷（4.8 g），碳酸钾（2.18 g），碘化钠（200 mg）和 DMSO（70 ml），加毕升温 100°C 搅拌 2 小时。反应完毕，冷却至室温，加水淬灭，乙酸乙酯萃取，合并有机层，水洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化，得 800 mg 淡黄色固体，收率 19%。MS: m/z 555.3

$[M+H]^+$。

步骤 2

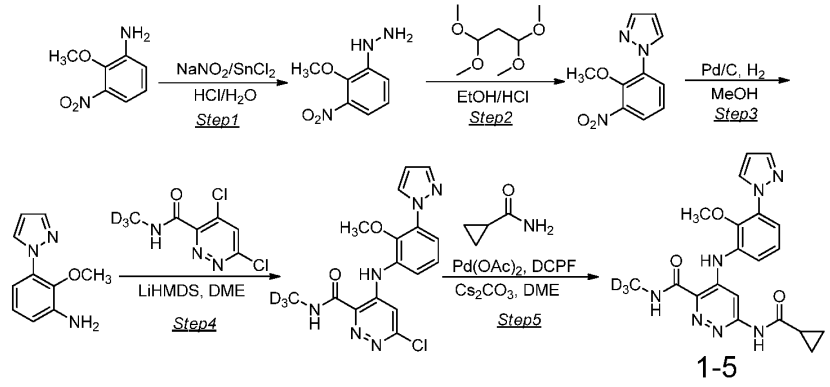
于 100ml 单口瓶中加入上步产物（800 mg）和二氯甲烷（20 ml），缓慢滴入 TFA（10 ml），室温搅拌 2h。反应完毕，减压浓缩，浓缩液中加入碳酸氢钠饱和水溶液，乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化（乙酸乙酯），得类白色固体产物 600 mg。

步骤 3

于 100 ml 单口瓶中加入二硫化碳（0.5 g）和四氢呋喃（50 ml），氮气置换，室温缓慢滴入甲基溴化镁（1M），滴毕升温至 65°C 搅拌 1 小时。反应完毕，冷却至室温，加入 1-氯苯并三唑（1 g），室温继续搅拌 20 分钟，备用。

于 50 ml 单口瓶中加入上步产物（350 mg）和 DMF（35 ml），室温缓慢滴入上述备用试剂（9 ml），搅拌 30 分钟。反应完毕，缓慢倒入水中淬灭，乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化，得红棕色固体 180 mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.99 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.17-8.10 (m, 3H), 7.83 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 202.4, 173.6, 166.8, 160.5, 155.7, 151.4, 146.0, 144.2, 134.8, 132.2, 127.2, 125.7, 124.9, 124.3, 98.1, 61.5, 47.0, 45.1, 34.0, 16.0, 8.9. MS: m/z 513.2$[M+H]^+$。

实施例 9：



步骤 1

于 500 ml 三口瓶中加入浓盐酸（40 ml）和水（40 ml），冰浴下缓慢滴入亚硝酸钠（2.1 g，30.4 mmol）的水溶液（20 ml），0～5°C 搅拌 1 小时。缓慢滴入氯化亚锡（17.1 g，90.2 mmol）的浓盐酸溶液（20 ml），0～5°C 搅拌 2 小时。反应完毕，垫硅藻土过滤，滤液用饱和氢氧化钠水溶液调节 pH 至 8 左右，乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，加入甲基叔丁基醚（30

ml），常温搅拌 20 分钟，过滤，滤饼干燥，得黄色固体 2.4g。MS: m/z 184.1 $[M+H]^+$。

步骤 2

于 100 ml 单口瓶中加入上步产物（2.4 g），1,1,3,3-四甲氧基丙烷（2.6 g）和无水乙醇（60 ml），升温至 80°C 搅拌 2 小时。缓慢滴入浓盐酸（1.5 ml），80°C 搅拌 2 小时。反应完毕，降温至室温，浓缩至干，缓慢加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节水相 pH 为 7～8，乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化，得 2.8g 粉红色固体。MS: m/z 220.1 $[M+H]^+$。

步骤 3

于 100 ml 单口瓶中加入上步产物（2.8 g，12.8 mmol），5% Pd/C（1 g）和甲醇（60 ml），氢气置换，室温搅拌 5 小时。反应完毕，垫硅藻土过滤，滤液浓缩，得粉红色固体 1.8 g。MS: m/z 190.1 $[M+H]^+$。

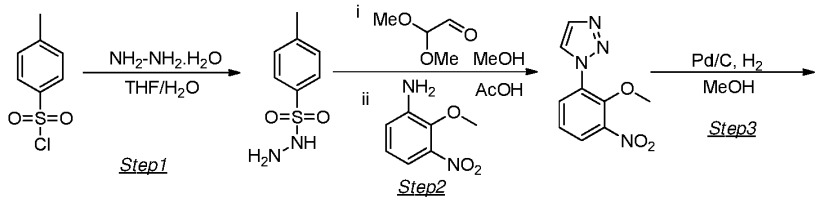
步骤 4

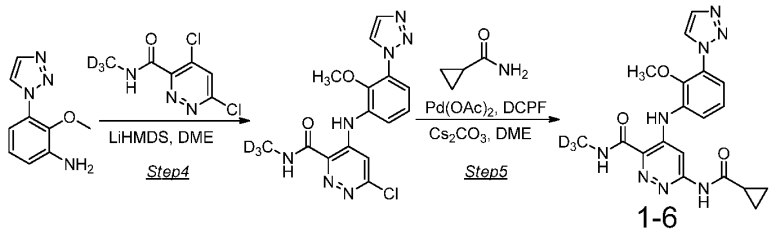
于 250 ml 三口瓶中加入上一步产物（1.8 g，9.6 mmol），4,6-二氯-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（3.0 g，14.4 mmol）和乙二醇二甲醚（70 ml），氮气置换，降温至 10～15°C，缓慢滴入 LiHMDS（1M in THF，38.4 ml），室温反应 30 分钟。反应完毕，加入饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，加入甲基叔丁基醚（60 ml），常温搅拌 20 分钟，过滤，滤饼干燥，得淡黄色固体 2.8 g。MS: m/z 362.1 $[M+H]^+$。

步骤 5

于 100 ml 单口瓶中加入上步产物（1.5 g），环丙酰胺（530 mg），碳酸铯（6.8 g），乙二醇二甲醚（60 ml），1,1'-二(二环己基膦)-二茂铁（961 mg）和醋酸钯（95 mg），升温至 90°C 搅拌 2 小时。反应完毕，降温至室温，加入水，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，加入甲基叔丁基醚（60 ml），常温搅拌 20 分钟，过滤，滤饼溶于二氯甲烷（20 ml）中，缓慢加入甲基叔丁基醚（80 ml），常温搅拌 20 分钟，过滤，滤饼干燥，得类白色固体 950 mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.38 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 0.88-0.79 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 174.2, 167.0, 156.4, 145.2, 144.9, 141.1, 135.5, 134.8, 133.1, 131.9, 125.2, 121.6, 121.3, 107.8, 97.5, 61.2, 14.9, 8.6. MS: m/z 411.2 $[M+H]^+$。

实施例 10：





步骤 1

于 250 ml 三口瓶中加入 80%水合肼（32.8 g）和水（60 ml），冰浴下缓慢滴入对甲基苯磺酰氯（10.0 g）的四氢呋喃溶液（30 ml），室温搅拌 30 分钟。反应完毕，浓缩掉四氢呋喃，降温至室温，过滤，滤饼干燥，得白色固体 8.3 g。MS: m/z 187.1 $[M+H]^+$。

步骤 2

于 100 ml 单口瓶中加入上步产物（4.8 g），2,2-二甲氧基乙醛（3.6 g）和甲醇（60 ml），氮气置换，常温搅拌 3 小时。加入乙酸（1.3 g）和 2-甲氧基-3-硝基苯胺（3 g），升温至 75°C 搅拌 16 小时。反应完毕，浓缩至干，缓慢加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节水相 pH 为 7～8，乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化，得 3.8g 类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H). MS: m/z 221.1 $[M+H]^+$。

步骤 3

于 100 ml 单口瓶中加入上步产物（3.7 g），5%Pd/C（2 g）和甲醇（70 ml），氢气置换，室温搅拌 5 小时。反应完毕，垫硅藻土过滤，滤液浓缩，得类白色固体 3.0 g。MS: m/z 191.1 $[M+H]^+$。

步骤 4

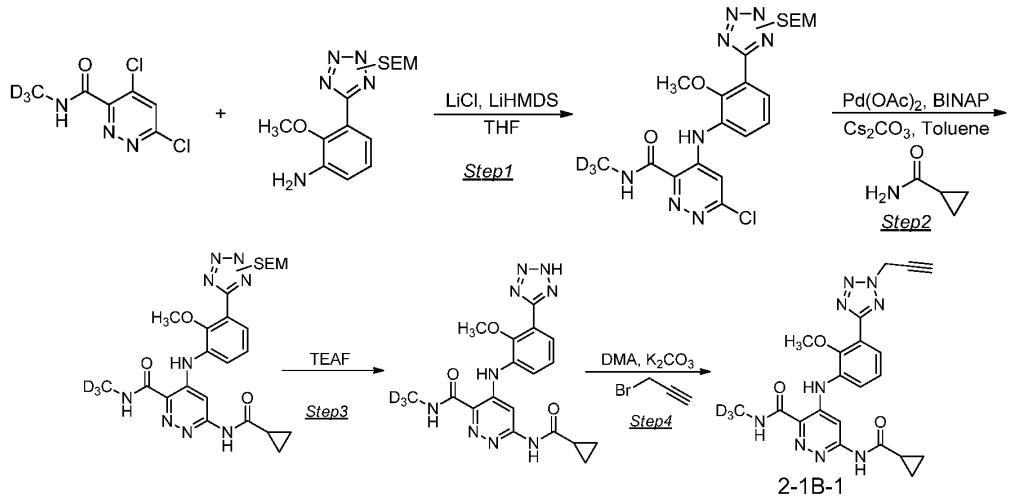
于 250 三口瓶中加入上一步产物（3.0 g），4,6-二氯-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（5.0 g）和乙二醇二甲醚（80 ml），氮气置换，降温至 10～15°C，缓慢滴入 LiHMDS （1M in THF），室温反应 30 分钟。反应完毕，加入饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，加入甲基叔丁基醚（100 ml），常温搅拌 20 分钟，过滤，滤饼干燥，得黄色固体 4.6 g。MS: m/z 363.1 $[M+H]^+$。

步骤 5

于 100 ml 单口瓶中加入上步产物（1.5 g），环丙酰胺（529 mg），碳酸铯（6.8 g），乙二醇二甲醚（60 ml），1,1'-二(二环己基膦)-二茂铁（961 mg）和醋酸钯（95 mg），升温至 90°C 搅拌 2 小时。反应完毕，降温至室温，加入水，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化，得 230 mg 类白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.41 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H),

2.14-2.05 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 174.3, 167.0, 156.4, 146.0, 144.8, 135.5, 134.3, 133.3, 131.8, 127.1, 125.5, 123.6, 122.4, 97.5, 61.7, 14.9, 8.7. MS: m/z 412.2 $[M+H]^+$。

实施例 11：



步骤 1

在 500 ml 单口瓶中，加入四唑化合物（18 g），4,6-二氯-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（15 g），氯化锂（5.8g）和干燥的四氢呋喃（350 ml），加毕后氮气置换，冰浴降温至 0°C。滴加双(三甲基硅基)氨基锂（150 ml），加完自然升温至室温反应 2 h。将反应液倒入 500 ml 饱和氯化铵水溶液，乙酸乙酯（500 ml）萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。向浓缩物加入 200 ml 二氯甲烷溶清，三乙胺（3 g），三苯基氯甲烷（8 g），室温搅拌反应 30 min，以除去未反应完的四唑原料。反应完毕，将反应液用 200 ml 水洗涤，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得淡黄色油状物 19.0g。

步骤 2

在 500 ml 单口瓶中，加入上步产物（19 g），环丙酰胺（6.6 g），BINAP （9.6 g），碳酸铯（62.8 g）和甲苯（450 ml），加毕后用氮气充分置换，升温至 60°C 后加入醋酸钯（865 mg），再升温至 90°C 反应 5 h，TLC 监测剩余部分原料。将反应液倒入 500 ml 水中，乙酸乙酯（300 ml）萃取，有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化，得黄色固体 10g。

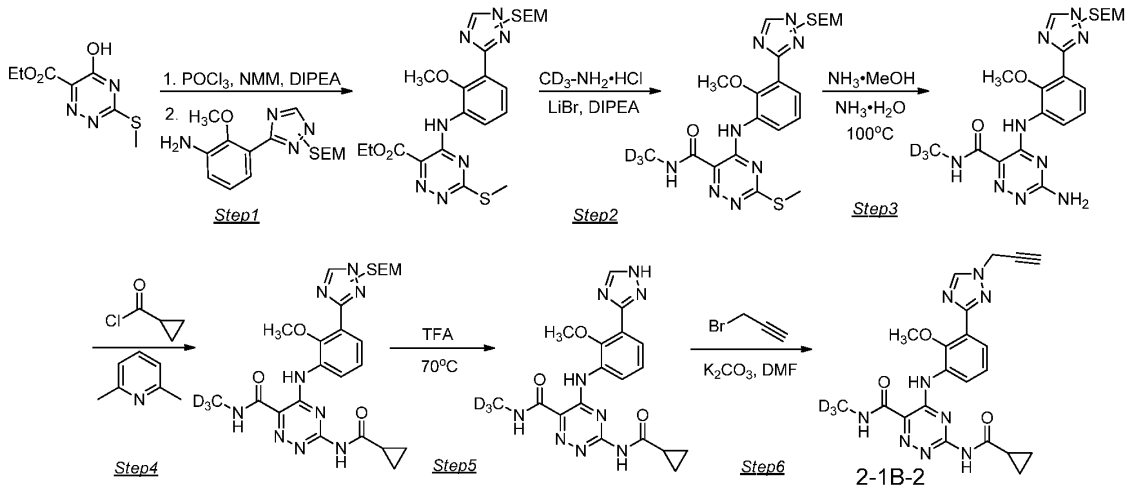
步骤 3

在 250 ml 单口瓶中加入四乙基氟化铵二水合物（100 g），升温至 85°C 溶融，加入上步产物（10 g），保温反应 3 h，TLC 监测剩余部分原料。将反应液倒入 500 ml 水中搅拌 20 min，析出大量固体，过滤，滤饼再用 200 ml 水洗涤，滤饼移入 250 ml 的单口瓶中，加入 100 ml 乙酸乙酯，室温搅拌 30 min，过滤，滤饼干燥得淡黄色固体 5g。

步骤 4

在 100 ml 单口瓶中，加入上步产物（2.5 g），*N,N*-二甲基乙酰胺（50 ml）和溴丙炔（5.7 g），加毕在室温搅拌 20 min，再分批加入碳酸钾（5.9 g），加毕室温搅拌反应 3 h，LTC 监测反应完全。将反应液倒入 500 ml 冰水中，乙酸乙酯 200 ml 萃取 2 次，有机相再用水 300 ml 洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品 1.5 g。粗品经硅胶柱层析纯化，再经乙酸乙酯（50 ml）打浆得类白色固体 650 mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.38 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 1H), 0.90-0.75 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 174.2, 167.0, 162.5, 156.3, 151.2, 145.0, 135.5, 133.3, 126.3, 125.5, 125.0, 122.4, 97.3, 78.8, 76.0, 61.9, 43.2, 14.9, 8.6. MS: m/z 451.2 $[M+H]^+$。

实施例 12：



步骤 1

向反应瓶中加入 5-羟基-3-(甲硫基)-1,2,4 -三嗪-6-羧酸乙酯（4 g）和四氢呋喃（70 ml），冷却至 0°C，依次缓慢加入 DIPEA（6.5 ml），NMM（94 mg），控制温度小于 3°C 滴加三氯氧磷（2.6 ml），滴毕反应 1 小时。向反应液中加入正己烷搅拌 10 min，垫硅藻土抽滤，滤饼用正己烷淋洗一次，滤液浓缩后得浅黄色固体 3.13 g。

向浓缩物中加入 NMP（30 ml）和三唑-SEM 化合物（4.7 g），室温反应 1h。向反应液中加入饱和氯化铵（10 ml），水（20 ml），冰浴搅拌 30 min，抽滤，滤饼用水冲洗两次，干燥得浅黄色固体 6.9 g。MS: m/z 518.2 $[M+H]^+$。

步骤 2

向反应瓶中依次加入上步产物（6.9 g），氘代甲胺盐酸盐（1.32 g，18.7 mmol），溴化锂（4.6 g），乙腈（120 ml）和 DIPEA（12 ml），氮气置换后于室温搅拌 45 分钟。向反应液中加入饱和氯化胺（50 ml），乙酸乙酯（30×3）萃取，饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得浅黄色固体 4.65 g。MS: m/z 506.2

$[M+H]^+$。

步骤 3

向反应瓶中加入上步产物（4.5 g），氨甲醇溶液（7M）和氨水（70 ml），加毕，缓慢升温至 110°C 反应 6 小时。将反应液浓缩至小体积，抽滤，滤液用二氯甲烷萃取两次；合并滤饼固体，用二氯甲烷溶解，合并二氯甲烷溶液，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得黄色固体 4.2g。MS: m/z 475.2 $[M+H]^+$。

步骤 4

向反应瓶中依次加入上步产物（4.2 g），二氯甲烷（80 ml）和 2.6-二甲基吡啶（5.7 g），氮气置换后冷却至 0°C，缓慢滴加环丙酰氯（2.3 g），滴加完毕反应 30 min。向反应液加入饱和氯化铵淬灭，MTBE 萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干，硅胶柱层析纯化，得浅黄色固体 4.2g。MS: m/z 543.3 $[M+H]^+$。

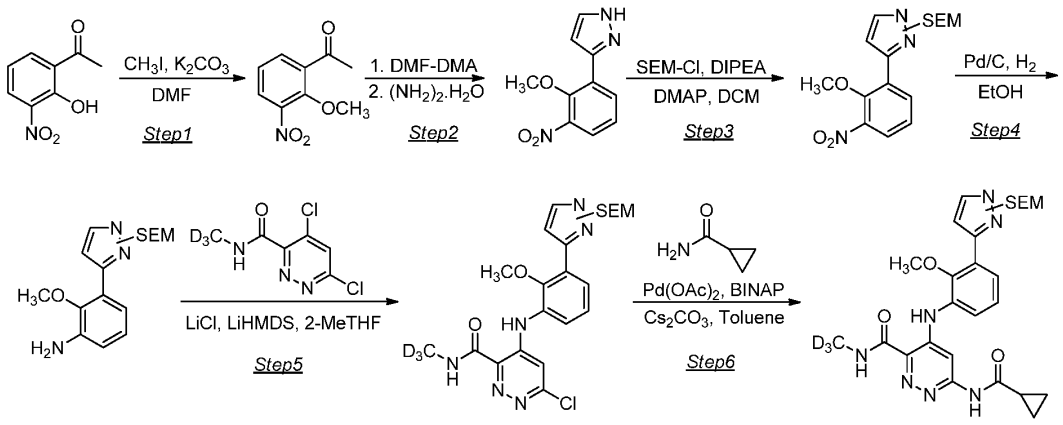
步骤 5

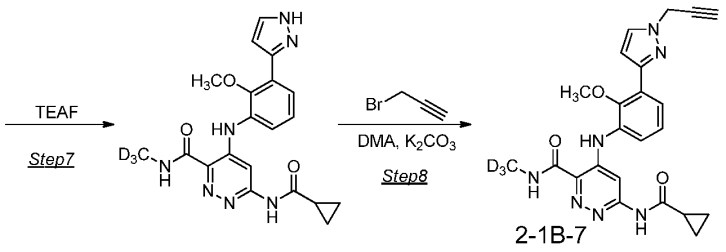
向反应瓶中加入上步产物（4.2 g），二氯甲烷（4 ml）和 TFA（80 ml），升温至 40°C 反应 30 分钟。减压浓缩至干，加入 THF（80 ml），碳酸氢钠（20 g），搅拌至无气泡放出，抽滤，滤液干燥后浓缩至，直接用于下一步。

步骤 6

向反应瓶中依次加入上步产物，DMF（40 ml），碳酸钾（2.1 g），室温下滴加溴丙炔（7.4 g），滴毕室温反应 1 h。加入水淬灭反应，MTBE 萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干，硅胶柱层析纯化，再经制备液相纯化，得浅黄色固体 134mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.15 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 9.29 – 9.18 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 0.98 – 0.87 (m, 4H). MS: m/z 451.2 $[M+H]^+$。

实施例 13：





步骤 1

向 1000 ml 三口瓶，依次加入 2-羟基-3-硝基苯乙酮（30 g），碳酸钾（46 g）和 *N,N*-二甲基甲酰胺（300 ml），加毕于常温搅拌。缓慢滴加碘甲烷（38.4 g），滴毕于常温反应 20 min, 再升温至 50°C 搅拌过夜。反应完毕，冷却至室温，向体系中加入饱和食盐水（500 ml），甲基叔丁基醚萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得淡黄色固体 34.9g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

步骤 2

向 500 ml 三口瓶，依次加入上步产物（32 g），DMF-DMA（39 g）和甲苯（200 ml），氮气保置换后于 110°C 回流反应 6 h。减压浓缩除去大部分溶剂，向浓缩物中加入乙酸（20.8 g），80%的水合肼（16.4 g）和四氢呋喃（300 ml），升温至 65°C 搅拌反应过夜。反应完毕，浓缩除去大部分溶剂，加入乙酸乙酯（1000 ml），用水（300 ml）洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩除去大部分溶剂后，加入石油醚（600 ml），常温打浆 30 min，过滤，干燥得黄色固体 32.5 g。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.20 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). MS: m/z 242.1 $[M+Na]^+$。

步骤 3

于 1000 ml 的三口瓶，依次加入上步产物（21 g），二异丙基乙胺（18.6 g），DMAP（1.17 g）和二氯甲烷（210 ml），加毕搅拌 10 min。缓慢滴加 SEM-Cl（38.4 gl）的二氯甲烷（50 ml）溶液，滴毕，常温反应。向体系中加入饱和氯化铵溶液（400 ml）淬灭反应，分液，有机相再用 NH_4Cl 溶液（400 ml）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化，得黄色油状物 38 g（含有少量 SEM-Cl）。MS: m/z 372.1 $[M+Na]^+$。

步骤 4

于 1000 ml 单口瓶中加入上步产物（38 g），5%钯碳（3.8 g）和乙醇（380 ml），加毕用氢气充分置换，常温反应过夜。反应完毕，过滤，滤液减压浓缩，再经硅胶柱层析纯化得暗红色液体 22g。MS: m/z 320.2 $[M+H]^+$。

步骤 5

于 3 升三口瓶中加入上步产物（22 g），4,6-二氯-*N*-(甲基-d_3）哒嗪-3-甲酰胺（18.9 g），氯化锂（8 g）和 2-甲基四氢呋喃（400 ml）。加毕降温至 0°C，缓慢滴加 LiHMDS（194 ml），滴毕，自然回温至室温反应 1 h，TLC 监测有少部分原料未反应完全。向反应体系中加入饱和氯化铵溶液（400 ml），乙酸乙酯（400 ml）萃取，有机相用饱和食盐水（300 ml）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤。向滤液中加入三苯基氯甲烷（19.2 g）和三乙胺（20 ml），加毕常温搅拌，以除去未反应完的原料苯胺化合物。向反应体系中加入饱和氯化铵溶液（400 ml）洗涤 3 次，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化，得 26.3g 黄色固体。MS: m/z 492.2 $[M+H]^+$。

步骤 6

于 250 ml 单口瓶中加入上步产物（14.3 g），环丙酰胺（4.76 g），BINAP（7.15 g），醋酸钯（0.66 g），碳酸铯（47.6 g）和甲苯（200ml），加毕用氮气充分置换，升温至 90°C 反应 8 h，TLC 监测。反应完毕，向反应体系中加入水（400 ml），乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，有机相再用饱和食盐水（300 ml）洗涤 1 次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化，得淡黄色固体 10.8g。MS: m/z 541.3 $[M+H]^+$。

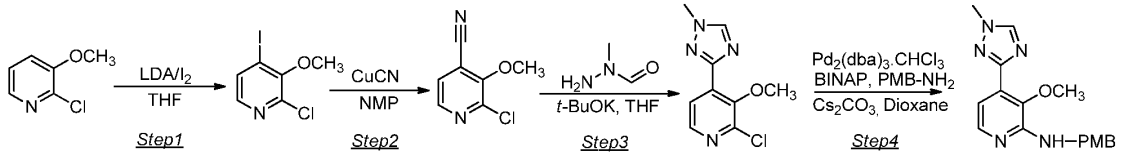
步骤 7

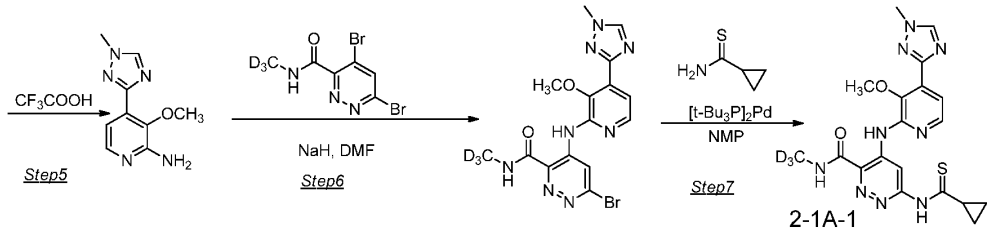
于 250 ml 单口瓶中加入上步产物（5.4g）和四乙基氟化铵三水合物（25g），于 85°C 反应过夜，TLC 监测。反应完毕，加入大量水搅拌 30 min，析出白色固体，过滤，滤饼用乙酸乙酯（200 ml）溶解，用水（200 ml）洗涤 3 次，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，加入适量乙酸乙酯和甲醇混合溶剂（80：1）打浆 30 min，过滤得白色固体。将白色固体置于 50 ml 单口瓶中，加入 20 ml 乙酸乙酯打浆 1 h，抽滤，干燥，得类白色固体 1.7g。MS: m/z 411.2 $[M+H]^+$。

步骤 8

于 50 ml 单口瓶中加入 *N,N*-二甲基乙酰胺（15 ml），上步产物（2.0 g）和 3-溴丙炔（5.2 g），搅拌溶清，再分批加入碳酸钾（5.4 g），加毕常温反应 24 h。反应完毕，加入水（300 ml），乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，有机相再用饱和食盐水（200 ml）洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化，得淡黄色固体 0.5 g。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.34 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 2.19-1.99 (m, 1H), 0.96-0.73 (m, 4H)。MS: m/z 449.2126 $[M+H]^+$。

实施例 14：





步骤 1

反应瓶中依次加入 2-氯-3-甲氧基吡啶（250.0 g）和四氢呋喃（2.5 L），氮气保护，降温至-75±5°C。滴加 LDA（1.13 L），控温-75±5°C，滴加完毕，在-75±5°C 保温反应 2.5~3 小时。滴加碘（274.5g）的四氢呋喃（500 ml）溶液，控温-75±5°C，滴加完毕，自然升温至 20~30°C 反应 2~3 小时。反应完毕，依次滴加饱和氯化铵水溶液（4.0 L）和饱和硫代硫酸钠水溶液（4.0 L），控温 20±5°C，滴加完毕，搅拌。正已烷萃取 2 次，合并有机层，食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得棕色油固混合物 420.0g，打浆，干燥得黄色固体 274.0 g。MS: m/z 269.9, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

步骤 2

反应瓶中依次加入 2-氯-4-碘-3-甲氧基吡啶（100 g），*N*-甲基吡咯烷酮（500 ml）以及氰化亚铜（66.3 g，0.74 mol），升温至 120±5°C 搅拌 4~6 小时。反应完毕，降温至室温，滴加氨水 500 ml，控温至 20±5°C；滴加完毕，乙酸乙酯萃取。合并有机层，食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得棕黄色固体 54.3 g，硅胶柱层析纯化，得白色固体 32.1g。MS: m/z 169.0, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H)。

步骤 3

反应瓶中依次加入 2-氯-3-甲氧基异烟腈（3.0 g），甲基甲酰肼（3.9 g）和四氢呋喃（80 ml），降温至 0°C，缓慢滴加叔丁醇钾（4.4 g）的四氢呋喃溶液（50 ml），控温 0±5°C，滴加完毕，保温 0±5°C 反应 0.5~1 小时。反应完毕，倒入饱和氯化铵水溶液中（130 ml），乙酸乙酯萃取，合并，食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得 3.5 g，柱层析纯化，得白色固体 1.1g。MS: m/z 225.1, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz，DMSO-d_6): δ 8.68 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

步骤 4

反应瓶中依次加入上步产物（1.0 g），4-甲氧基苄胺（10.8 g），三(二亚苄基丙酮)二钯-氯仿加合物（0.46g），1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦（1.1 g），碳酸铯（4.35 g）和 1,4-二氧六环（30 ml），氮气保护下，加热至 90±5°C 保温反应 14~16 小时。反应完毕，降温至 20~30°C，加入水，用乙酸乙酯萃取，浓缩得油状物粗品 4.5g。MS: m/z 326.2 $[M+H]^+$。

步骤 5

反应瓶中依次加入上步产物粗品（4.5 g），三氟乙酸（45 ml），加热至 90±5°C 保温反应 1~2 小时。反应完毕，浓缩干，加入甲醇（110 ml）溶解，再加入碳酸氢钠调节 pH 至 7~8，搅拌 30 分钟，过滤，浓缩得棕色油状物 2.51g，经硅胶柱层析纯化得黄色油固体混合物 2.1g。MS: m/z 206.1, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz，DMSO-d_6): δ 8.62 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.73(s, 3H)。

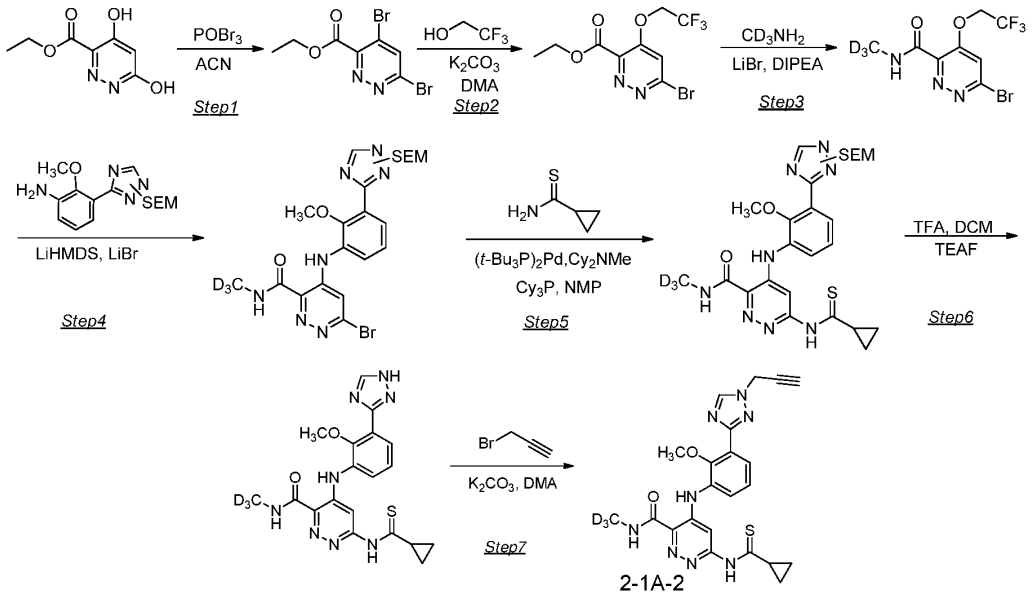
步骤 6

反应瓶中依次加入 3-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺（1.2 g，5.85 mmol），4,6-二溴-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（2.27 g），*N*,*N*-二甲基甲酰胺（24 ml），氮气保护，降温至 0±5°C，加入氢化钠（0.94g），0±5°C 搅拌 0.5~1 小时，自然升温至 20±5°C 保温反应 3~4 小时。反应完毕，反应液滴加至饱和氯化氨溶液中，控温 10±5°C，滴加完毕，搅拌 1~2 小时，过滤，固体用水洗涤 2 次，干燥，得棕黄色固体 0.84g。MS: m/z 424.1, $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz，DMSO-d_6): δ 12.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91(s, 3H)。

步骤 7

反应瓶中依次加入上步产物（400 mg），*N*-甲基吡咯烷酮（16 ml），环丙烷硫代甲酰胺（288.3 mg，2.85mmol），三环已基磷（106.6 mg），*N*-甲基二环已胺（556.7 mg）和二(三叔丁基膦)钯（97.5 mg），氮气保护，加热至 110±5°C 保温反应 1~2 小时。反应完毕，降温至 20±5°C，将反应液滴加至冰乙酸溶液中，用二氯甲烷萃取 3 次，合并有机层，食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得棕色油状物 1.2 g，经硅胶柱层析纯化，得黄色固体 30.0 mg。MS m/z 443.2 $[M+H]^+$。

实施例 15：



步骤 1

在 250 ml 单口瓶中，加入 4,6-二羟基哒嗪-3-羧酸乙酯（8.5 g), 乙腈（100 ml），氮气保护，降温至 0°C，滴加三溴氧膦（39.7 g）的乙腈溶液，滴毕，自然升温至室温，在 25°C，55°C，75°C，95°C 各搅拌反应 40min，TLC 监测显示反应完全。向体系中加入 50 ml 乙酸乙酯，过滤，滤液浓缩至干，向浓缩物加入 100 ml 二氯甲烷溶解，饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 7～8，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，硅胶柱层析纯化，得黄色固体产物 9.36g。

步骤 2

在 100 ml 单口瓶中，加入上步产物（7.3 g），DMA（75 ml），三氟乙醇（2.61 g l）和碳酸钾（4.9 g），加毕于室温搅拌过夜。向体系加入 200 ml 水，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩至干，浓缩物用甲基叔丁基醚和正己烷混合溶剂打浆，得棕色固体 4.86g。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.62-4.45 (m, 4H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS: m/z 329.0 $[M+H]^+$。

步骤 3

在 250 ml 单口瓶中，加入上步产物（4.86 g），乙腈（100 ml），溴化锂（5.15 g），氮气保护，室温搅拌 30 min，再降温至-26°C，加入二异丙基乙胺（9.58 g），搅拌 10 min，-30°C 分批加入氘代甲胺盐酸盐（1.04g），加毕于-25°C 继续反应 2h，TLC 显示基本反应完全。向体系中加入 200 ml 冰水，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，浓缩物用石油醚打浆得类白色固体 2.93g。

步骤 4

在 100 ml 单口瓶中，加入上步产物（2.22 g），芳胺化合物（1.5 g），溴化锂（814 mg）和 2-甲基四氢呋喃（30 ml），氮气保护，降温至 0°C，滴加 LiHMDS（18.75 ml），滴毕，移至室温反应 3h，TLC 显示反应基本完成。用 10%的氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得淡黄色固体 2.1g。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.8, 4.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.71 (s,3H), 3.66 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H). MS: m/z 537.2 $[M+H]^+$。

步骤 5

在 100 ml 单口瓶中，加入上步产物（1.42 g），环丙烷硫代甲酰胺（400 mg），三环己基膦（222 mg），*N*,*N*-二环己基甲胺（1.55 g），二(三叔丁基膦)钯（200 mg）和 N-甲基吡咯烷酮（14 ml），氮气置换，升温至 110°C 反应 2h。将体系冷却后，加入水，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得黄色油状产物 1.0g。MS: m/z 558.1 $[M+H]^+$。

步骤 6

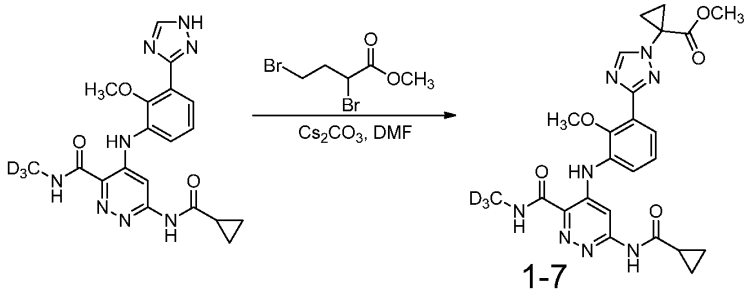
在 100 ml 单口瓶中，加入上步产物（900 mg），二氯甲烷（16 ml），四乙基氟化铵（2.7 g）和三氟乙酸（40 ml），加毕于室温搅拌反应 2h。将体系减压浓缩，向浓缩物加入乙酸乙酯溶清，水洗 3 次，有机相

用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得淡黄色固体 300mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.13 (s, 1H), 12.76 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.74 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.80-2.62 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H). MS: m/z 428.2 $[M+H]^+$。

步骤 7

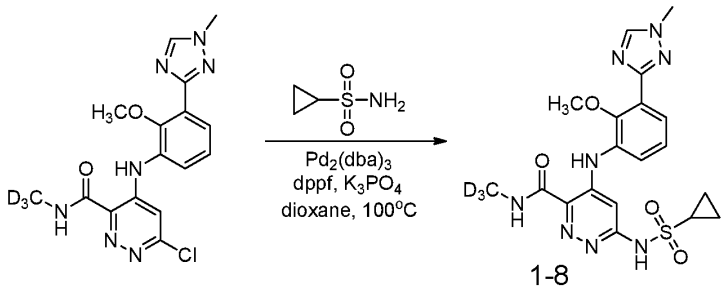
在 100 ml 单口瓶中，加入上步产物（270 mg），DMA（5 ml），溴丙炔（600 mg），加毕升温至 50°C，分批加入碳酸钾（610 mg），加毕继续搅拌 3h。加入水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得黄色固体 30mg。MS: m/z 466.2, $[M+H]^+$。

实施例 16：



向 25 ml 洁净单口瓶，依次加入三唑化合物（100 mg），*N,N*-二甲基甲酰胺（10 ml），2,4-二溴丁酸甲酯（70 mg）和碳酸铯（317 mg），加毕用氮气置换，于 45°C 反应，TLC 监测至反应完全。将反应液加至 50 ml 饱和氯化铵溶液中，乙酸乙酯（30 ml）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（30 ml）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品约 200 mg，再经硅胶柱层析纯化得产物 80mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.04 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H), 0.95-0.87 (m, 2H). MS: m/z 510.2 $[M+H]^+$。

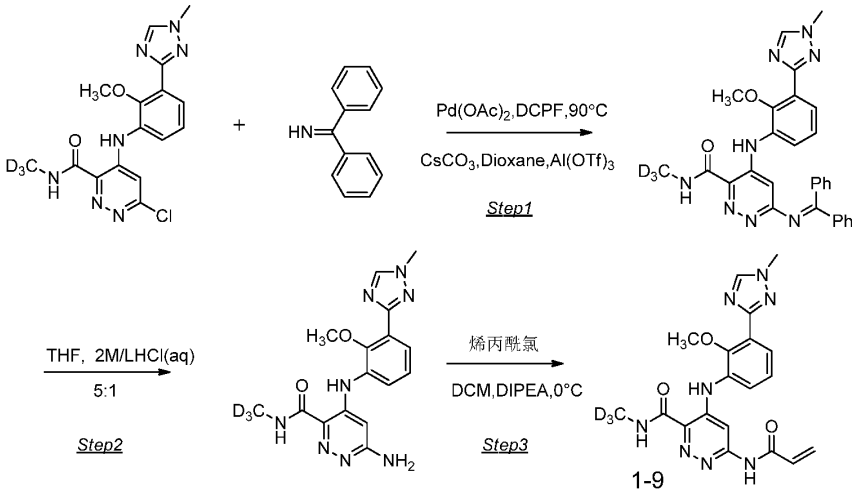
实施例 17：



于 100 ml 单口瓶中加入 6-氯-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（500 mg，1.33 mmol），环丙烷磺酰胺（322 mg），磷酸钾（560 mg），1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁（150

mg），三(二亚苄基丙酮)二钯（119 mg），1,4-二氧六环（15 ml），加毕后氮气充分置换，100°C 搅拌 24 小时。反应液浓缩至干，加入水 20 毫升，二氯甲烷萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩至干，硅胶柱层析纯化，得黄色固体 330 mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.61 (br s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7, 160.0, 155.9, 151.8, 146.9, 144.0, 131.3, 131.0, 128.2, 126.2, 124.6, 124.3, 98.5, 61.8, 36.5, 31.7, 5.47. MS: m/z 462.2, $[M+H]^+$。

实施例 18：



第一步：

在 250ml 的单口瓶中，加入原料（1g），二苯甲酮亚胺（3.0g），醋酸钯（185mg），碳酸铯（13.4g），1,1'-二(二环己基膦)-二茂铁（1.9g），三氟甲磺酸铝（195mg），二氧六环 120ml，氮气置换保护，升温至 100°C 反应 10h，体系冷却后，倒入 300ml 水中洗涤，乙酸乙酯 300ml 萃取，分液，浓缩，柱层析得到浅黄色固体产物 2g。MS: m/z 522.24, $[M+H]^+$；

第二步：

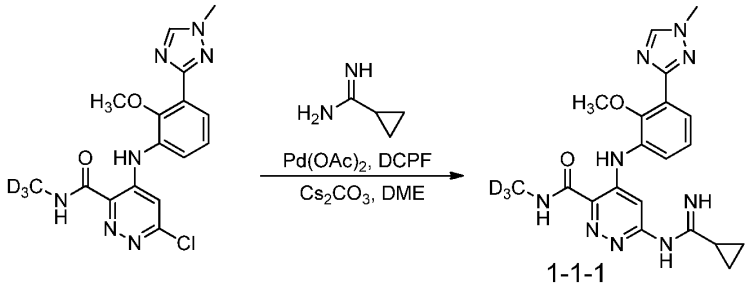
在 100ml 的单口瓶中，加入原料（2.2g），THF 80ml,室温下慢慢加入 2M/L HClaq 16ml，加完室温搅拌反应 2h。将体系倒入饱和碳酸氢钠溶液 200ml 中洗涤，乙酸乙酯 200ml 萃取，分液，干燥，浓缩，柱层析得到红棕色固体产物 1.1g。MS: m/z 358.18, $[M+H]^+$；

第三步：

在 250ml 的单口瓶中，加入原料（500mg），二氯甲烷 80ml 溶清，DIPEA（180mg），冰浴降温至 0°C，滴加烯丙酰氯 （130mg），的二氯甲烷溶液 20ml，加完室温搅拌反应。将体系 100ml 水洗涤，分液，干燥，浓缩，柱层析得到黄色固体产物 150mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.26 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.17 (s, 1H),

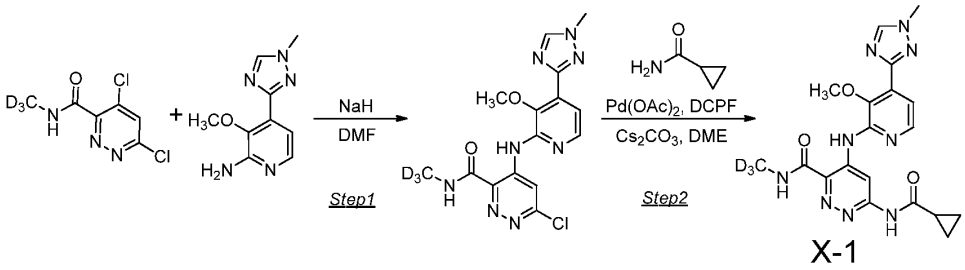
8.57 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 1H), 6.33 (dd, *J* = 1.7, 17.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 1.6, 10.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)；MS: m/z 412.19, $[M+H]^+$。

实施例 19：



在 250 ml 单口瓶中，加入 6-氯-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（1.5 g），碳酸铯（5.2 g），环丙甲脒盐酸盐（962 mg），醋酸钯（89 mg），1,1'-二(二环己基膦)-二茂铁（884 mg）和乙二醇二甲醚（100 ml），氮气置换后升温至 90℃反应。将反应液冷却后倒入 200 ml 水中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化淡黄色固体 800 mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.70 (s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (s,1H), 8.28 (br s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.69-1.57 (m, 1H), 0.98-0.89 (m, 2H), 0.83-0.74 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 167.4, 167.0, 166.5, 159.4, 150.9, 145.6, 144.9, 134.3, 133.3, 126.7, 126.2, 124.8, 123.7, 102.9, 61.6, 36.5, 16.0, 8.4. MS: m/z 425.2, $[M+H]^+$。

实施例 20：



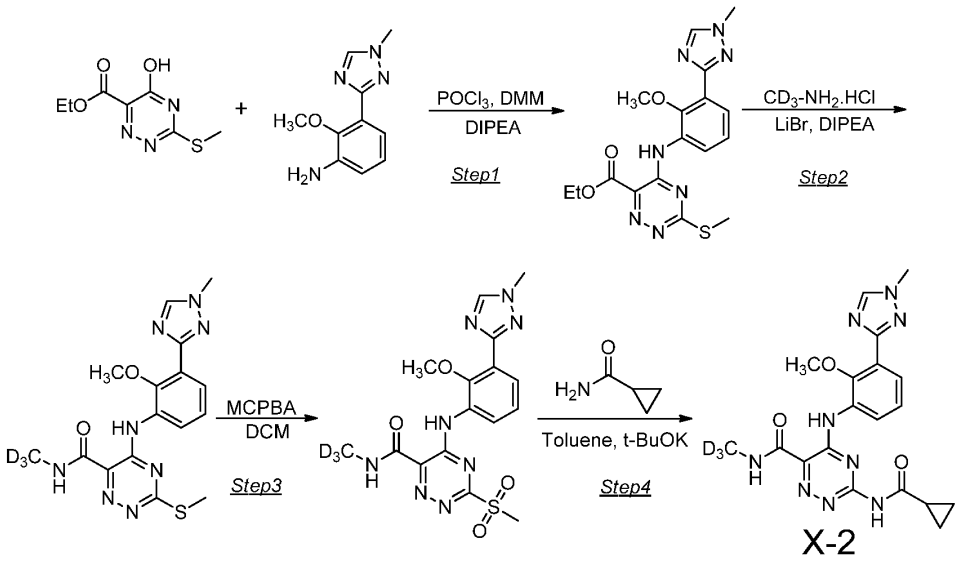
步骤 1

向反应瓶中加入 3-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺（1.4 g），*N*,*N*-二甲基甲酰胺（50 ml），冷却至 0°C，分批加入氢化钠（1.1 g），加料完毕搅拌 20 min，再缓慢升至室温搅拌 30 min。将反应液冷却至 0°C，缓慢滴加 4,6-二氯-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（4.3 g）的四氢呋喃溶液（40 ml），控制温度小于 5°C，3 小时内滴完，搅拌过夜。向反应液中加入氯化铵水溶液（20 ml），水（40 ml），搅拌 30 min 后抽滤，滤饼用水淋洗两次，滤饼干燥后得灰白色固体 1.82g。MS: m/z 378.1 $[M+H]^+$。

步骤 2

向反应瓶中依次加入上步产物（1.82 g，4.8 mmol），DCPF（1.1 g），醋酸钯（108 mg），碳酸铯（7.9 g）和 DME（60 ml），氮气置换后升温至 90°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温，抽滤，滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化，得浅黄色固体化合物 430mg。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 0.96-0.81 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 173.8, 167.0, 157.6, 156.6, 150.1, 146.2, 142.6, 142.5, 142.0, 135.5, 131.4, 117.2, 102.2, 61.7, 36.8, 14.9, 8.6. MS: m/z 427.2 $[M+H]^+$。

实施例 21：



步骤 1

于反应瓶中加入 5-羟基-3-甲硫基-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯（4.62 g），乙腈（50 ml），冷却至 0°C，加入 DIPEA（5.17 g），*N*-甲基吗啉（101 mg），随后缓慢滴加三氯氧磷（4.6 g），滴加完毕缓慢回温至室温反应 1 小时，反应毕，反应液冷却至 0°C，加入 DIPEA 调节 pH 约 7～8，随后滴加 2-甲氧基-3-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯胺（3.27 g）的四氢呋喃溶液（10 ml），滴毕，回温至 30°C 反应 4h。向体系加入饱和氯化铵水溶液洗涤，二氯甲烷萃取，有机相干燥浓缩，硅胶柱层析纯化得 5.0g。

步骤 2

于反应瓶中加入上步产物（5.0 g），氘代甲氨盐酸盐（1.02 g)和乙腈（50 ml），冷却至 0°C，加入 DIPEA（4.65 g），溴化锂（2.08 g），加毕缓慢回温至室温反应 1 小时。向体系加入饱和氯化铵水溶液，二氯甲烷萃取，有机相干燥浓缩，硅胶柱层析纯化得 4.18g。

步骤 3

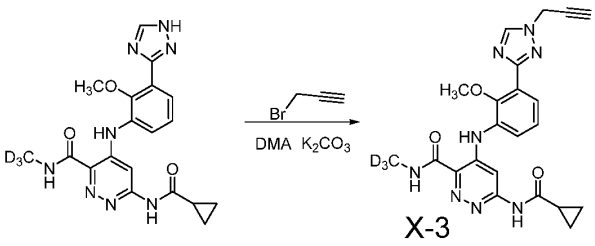
在 50 ml 的单口瓶中，加入甲基硫醚化合物（600 mg），二氯甲烷（20 ml），氮气置换保护，分批加入

MCPBA（800 mg），室温搅拌反应 3h。将体系倒入碳酸氢钠水溶液中，再加入 1 g 硫代硫酸钠，搅拌 10 分钟，二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，硅胶柱层析纯化，得黄色固体 200mg。MS: m/z 422.1, $[M+H]^+$。

步骤 4

在 50 ml 单口瓶中，加入上步产物（100 mg），环丙酰胺（50 mg），叔丁醇钾（150 mg），甲苯（10 ml），氮气保护，升温到 80°C 反应 3h。将体系倒入氯化铵水溶液中，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得黄色固体 30mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.10 (s, 1H), 8.85 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H). MS: m/z 427.2 $[M+H]^+$。

实施例 22



向 50 ml 单口瓶加入 6-(环丙基酰胺)-4-((2-甲氧基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)胺基)-*N*-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺（500 mg，1.2 mmol），*N*,*N*-二甲基乙酰胺（20 ml），炔丙基溴（1.3 g，10.9 mmol）和碳酸钾（1.3 g，9.4 mmol），加毕室温反应 2 小时。反应完全后，将反应液倒入 400 ml 水中淬灭，乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得类白色固体 250mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.01 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 173.2, 166.7, 160.6, 155.7, 151.5, 146.1, 143.0, 135.0, 132.4, 127.1, 125.7, 124.6, 123.6, 97.8, 76.1, 75.1, 61.6, 39.7, 16.0, 8.8，MS: m/z 450.2102 $[M+H]^+$。

生物测试和其他应用实施例

生物测试例 1：小鼠银屑病样模型中药效的测定

实验动物：Balb/c 小鼠；

动物分组：

（1）阴性对照组（涂抹凡士林，溶媒灌胃），

（2）模型对照组[涂抹咪喹莫特(IMQ)]，

（3）给药组（涂抹 IMQ，化合物 7，8，9，10，146 号化合物灌胃）；

其中，“146 号化合物”即是参考文献 WO2014074661 实施例 146 化合物，参考该文献方法制备得到。

给药剂量和方式：20mg/kg，BID，灌胃；

实验过程：Day0 天对动物背部测试部位剃毛并分组，Day1~Day7 天每天早上第一次给药 1h 后，在小鼠背部测试部位处涂抹 40mg 的 5%咪喹莫特乳膏一次，然后在同日内进行第二次给药。通过银屑病面积和严重程度指数（PASI）评分（红斑，鳞屑，增厚程度）判断银屑病皮损症状和药效，分值越高症状越严重。

第 7 天 PASI 评分结果列如下表，其中，

“+”代表评分≥6；

“++”代表评分大于 5 且小于 6；

“+++”代表评分大于 4 且小于等于 5；

“++++”代表评分小于等于 4。

给药组别	PASI 评分
模型对照组	+
146 号化合物	++
化合物 7	++++
化合物 8	++++
化合物 9	++++
化合物 10	++++

以上数据表明，化合物 7，化合物 8，化合物 9，化合物 10，在咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样模型中能改善银屑病症状，146 号化合物在咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样模型中，也能改善银屑病症状。化合物 7，化合物 8，化合物 9，化合物 10，作用效果优于 146 号化合物。

生物测试例 2：小鼠银屑病样模型中药效的测定

采用测试例 1 相同的方案，研究在咪喹莫特诱导小鼠银屑病样模型中药效，数据表明，化合物 11，在咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样模型中能改善银屑病症状，化合物 11 作用效果优于 146 号化合物。

其中，“146 号化合物”即是参考文献 WO2014074661 实施例 146 化合物，参考该文献方法制备得到。

第 7 天 PASI 评分结果列如下表，其中，

“+”代表评分≥6；

“++”代表评分大于 5 且小于 6；

“+++”代表评分大于 4 且小于等于 5；

“++++”代表评分小于等于 4。

给药组别	PASI 评分
模型对照组	+
146 号化合物	++
化合物 11	++++

生物测试例 3：体外酶学实验

实验步骤：用 DMSO 溶解化合物到 10mM 的存储浓度。在化合物稀释板子中配备 200 倍于终浓度的化合物不同浓度梯度，并转移到 Echo 板中。用 Echo 仪器将化合物从 Echo 板转移 75nL 到 384 实验板。加 5μl 3 倍于终浓度的 TYK2-JH2 激酶到 384 孔实验板中。加 5μl 3 倍于终浓度的 Tb 抗体到 384 孔实验板中。加 5μl 3 倍于终浓度的 Tracer 到 384 孔实验板中。离心 30 秒，室温孵育 60 分钟。Envision 酶标仪（PerkinElmer）读取 495nm/520nm 荧光信号比值。使用 XL-Fit 软件进行数据分析，并计算出化合物 IC50。

其中“A”代表 TYK2-JH2 结合抑制活性（IC50 值）小于 0.10nM；

“B”代表 TYK2-JH2 结合抑制活性（IC50 值）范围 0.10nM~0.50nM；

“C”代表 TYK2-JH2 结合抑制活性（IC50 值）范围 0.50nM~1nM；

“D”代表 TYK2-JH2 结合抑制活性（IC50 值）大于 1nM。

化合物编号	TYK2-JH2 结合抑制活性（IC50）
化合物 7	A
化合物 8	A
化合物 9	A
化合物 2-1A-1	A
化合物 11	A
化合物 2-1B-1	B
化合物 2-1B-2	C
化合物 2-1B-7	B
化合物 X-1	B

以上数据表明，化合物 7，化合物 8，化合物 9，化合物 10，化合物 11，化合物 2-1B-1，化合物 2-1B-2，化合物 2-1B-7，化合物 X-1，对 TYK2-JH2 的活性具有抑制作用。其中部分化合物作用显著。

生物测试例 4：流式细胞荧光分选技术（FACS）检测化合物对 CD3+细胞中 pSTAT5 表达的抑制作用

化合物稀释配制：化合物用 DMSO 配制成 10mM 溶液，在 DMSO 中稀释至 500 倍于终浓度的不同浓度梯度溶液。转移 5μL 稀释好的化合物到 120μl 含 0.1%BSA 的 PBS 溶液中。设置阳性和阴性对照组，阳性对照和阴性对照组最终含 0.2%DMSO。

实验步骤：

1) 在 96 孔细胞培养板中每孔加入 0.5million 且体积为 67.5uL 的人源 PBMC 细胞。

2) 加入 3.5μl 稀释好的化合物，混匀。

3) 在 37°C 培养箱中孵育 60 分钟。

4) 将 IFN-alpha 在含 0.1%BSA 的 DPBS 中稀释成 600ng/mL。上述 60 分钟孵育完成后，加入 5uL 每孔的 PE-anti-hCD3 抗体，加入 4μL 每孔的稀释好的 IFN-alpha。

5) 在 37°C 培养箱中孵育 30 分钟。

6) 将所有细胞转移到 96 孔深孔板中，加入 1mL37°C 预热的 Lyse/fix buffer。

7) 37°C 避光孵育 10 分钟。

8) 600g 离心 5 分钟后弃上清，加入 1mL PBS 洗两遍并离心。

9) 细胞沉淀中加入 1mL Perm buffer III。

10) 4°C 避光孵育 30 分钟。

11) 600g 离心 5 分钟后弃上清，加入 1mL PBS 洗两遍并离心。

12) 将 APC anti-human pSTAT5 抗体在 Staining buffer 中 200 倍稀释，100uL 每孔加入细胞孔中，混匀。

13) 室温孵育 40 分钟。

14) 加入 Staining buffer 洗两遍，1mL 每孔，600g 离心 5 分钟。

15) 弃上清后细胞沉淀在 300uL Staining buffer 中重悬。

16) 在 Beckman CytoFlex 流式细胞仪中上样分析。

实验结果总结如下：

其中“A”代表 p-STAT5 表达的抑制活性（IC50 值）小于 1nM；

“B”代表 p-STAT5 表达的抑制活性（IC50 值）范围 1nM~5nM；

“C”代表 p-STAT5 表达的抑制活性（IC50 值）范围 5nM~10nM；

“D”代表 p-STAT5 表达的抑制活性（IC50 值）大于 10nM。

化合物编号	p-STAT5 表达的抑制活性（IC50）

化合物 7	A
化合物 8	A
化合物 9	A
化合物 10	A
化合物 11	A
化合物 2-1A-1	A
化合物 2-1B-1	C
化合物 2-1B-2	C
化合物 2-1B-7	C
化合物 X-1	B

以上数据表明，化合物 7，化合物 8，化合物 9，化合物 10，化合物 11，化合物 2-1A-1，化合物 2-1B-1，化合物 2-1B-2，化合物 2-1B-7，化合物 X-1，对 p-STAT5 表达具有抑制效应。其中，部分化合物抑制活性显著。

生物测试例 5：体内药代动力学研究

试验动物：8-10 周龄雄性 SD 大鼠，给药前 12 h 禁食。

药物配制方法

灌胃给药：采用混合溶液（乙醇+TPGS+PEG300=5:5:90）作为给药溶媒。

注射给药：采用混合溶液（PEG400+ddH20=80:20）作为给药溶媒。

给药容量：5 ml/kg

动物分组：分为静脉组 IV 组和灌胃 PO 组，每组 3 只雄性 SD 大鼠。

给药途径及剂量：静脉组 IV 组给药按照 1 mg/kg；灌胃 PO 组给药按照 10 mg/kg。

给药频率：单次给药。

采样：

IV 采血点：给药后 5，15，30 min，1，2，4，6，8，24 h；

PO 采血点：给药后 15，30 min，1，2，4，6，8，24 h；

样品处理

将大鼠全血 10000 rpm，5 min 离心分离血浆，4°C 保存。取 0.1 ml 血浆。加入 0.2 ml 的乙腈，涡旋 1 min，10000 rpm 离心 5 min 取上清。0.22 μm 过滤后送测分析药物含量。

试验结果总结如下：

化合物编号	绝对生物利用度（F%）

化合物 11	97.8%
146 号化合物	73.3%

其中，“146 号化合物”即是参考文献 WO2014074661 实施例 146 化合物，参考该文献方法制备得到。

通过对化合物 11 和化合物 X-1 的体内药代动力学研究，结果表明，化合物 11 的绝对生物利用度大于化合物 146。

生物测试例 6：在咪喹莫特诱导小鼠银屑病样模型中药效的测定

采用测试例 1 相同的方案，研究在咪喹莫特诱导小鼠银屑病样模型中药效，第 7 天 PASI 评分结果列如下表，其中，

“+”代表评分≥6；

“++”代表评分大于 5 且小于 6；

“+++”代表评分大于 4 且小于等于 5；

“++++”代表评分小于等于 4。

给药组别	PASI 评分
模型对照组	+
146 号化合物	++
化合物 X-1	++
化合物 1-1	++
化合物 1-2	++
化合物 1-3	++
化合物 1-4	++
化合物 1-5	++
化合物 1-6	++
化合物 1-7	++
化合物 1-8	+
化合物 1-9	+
化合物 1-1-1	+
化合物 2-1A-1	++++
化合物 2-1B-1	++
化合物 2-1B-2	++

化合物 2-1B-7	++
化合物 7	++++
化合物 8	++++
化合物 9	++++
化合物 11	++++

以上数据表明，所列化合物，在咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样模型中，能改善银屑病症状，其中部分化合物效果突出。

应用实施例 7：软膏制备

本发明化合物作用的通路涉及自身免疫性疾病和其他疾病，如强直性脊柱炎 ，特应性皮炎，肠炎等，部分疾病涉及皮肤有关疾病，将本发明化合物开发为外用制剂，在一定情形下，使用更加方便和直接。

软膏配方组成：

名称	配方占比
化合物 7 或者化合物 X-1	5%
凡士林	70%
轻质液状石蜡	23.5%
抗氧剂（BHA）	1.0%
抑菌剂（苯甲醇）	0.5%
合计	100%

软膏制备：

均质处理：将处方量凡士林投入主锅，70°C~90°加热至完全熔化，并控制至 75±5°C，备用；将化合物 7 或者化合物 X-1，抗氧剂 BHA（丁羟茴香醚）和苯甲醇加约 1/2 的轻质液状石蜡中，采用机械搅拌，使其分散均匀，得混合物 1；将混合物 1，剩余的轻质液状石蜡和融化好的凡士林溶液加入主锅中，开启刮壁搅拌 30~60rpm，均质搅拌转速 1000~2800rpm，真空度-50~-100Kpa，温度 70±5°C，均质 20~30min；再缓慢降温至 35°C 以下，得膏体。

灌装：将制得的膏体采用灌装机按既定规格进行灌装，过程中控制加料漏斗夹套温度 25~30°C，封尾温度 450±20°C。按照以上的配方和软膏制备方案，制备的得到化合物 7 软膏和化合物 X-1 软膏。

软膏长期稳定性观察结果总结：

软膏	**室温放置观察 10 天观察**	**室温放置观察 20 天观察**	**室温放置观察 30 天观察**
5%软膏（化合物 7）	膏体均匀	膏体均匀	膏体均匀
5%软膏（化合物 X-1）	膏体均匀	膏体出现可见颗粒状物质	膏体出现可见颗粒状物质

比较化合物 7 的 5%的软膏和化合物 X-1 的 5%的软膏的稳定性，可以看出，化合物 X-1 制备得到的 5%含量的软膏，放置 20 天后，膏体出现可见颗粒状物质，应该是化合物 X-1 长时间放置后，产品析出所致。但是，化合物 7 制备得到的 5%含量的软膏，放置 30 天后，膏体均匀，没有出现任何可见颗粒状物质。以上现象表明，使用化合物 7，制备得到的含量为 5%的软膏，有利于保存和使用。

生物测试例 8：采用灌胃给药方法，在咪喹莫特诱导 IL-17 升高的大鼠模型中药效的测定

IL-17 调节的疾病包括自身自身免疫性疾病，例如强直性脊柱炎，类风湿性关节炎，特应性皮炎，肠炎等疾病，本发明化合物通过调节 IL-17 水平，对自身免疫性疾病具有潜在的治疗作用。

实验动物：8-10 周龄 SD 大鼠，雌雄各半；

实验分组：

（1）阴性对照组（涂抹凡士林，溶媒灌胃），

（2）模型对照组[涂抹咪喹莫特(IMQ)]，

（3）给药组（涂抹 IMQ，本发明化合物灌胃）；

给药剂量和方式：20mg/kg，BID，灌胃；

模型建立：SD 大鼠背部皮肤每日一次涂抹 40 mg 咪喹莫特软膏以构建大鼠模型。

试验检测：第 6 天，进行血液 IL-17F 细胞因子含量的测定。

试验结果：

其中，A 代表 IL-17F 含量小于 30pg/mL；

B 代表 IL-17F 含量范围 30-100pg/mL；

C 代表 IL-17F 含量范围 100-300pg/mL；

D 代表 IL-17F 含量范围 300-400pg/mL；

E 代表 IL-17F 含量大于 400pg/mL；

试验组别	皮肤内 IL-17F 的含量水平
阴性对照组	A
模型对照组	E
化合物 7 治疗组	A
化合物 11 治疗组	A
化合物 X-1 治疗组	C

不同化合物对咪喹莫特诱导大鼠模型的研究表明，化合物 7 的效果优于化合物 X-1。其中经过灌胃化合物 7 或者化合物 11 治疗，实验动物体内的炎症因子 IL-17F 接近于正常动物水平。同时相应观察到，经过灌胃化合物 7 或者化合物 11 治疗，大鼠皮损现象大大减轻；大鼠皮肤病变面积和严重程度指数评分，

优于化合物 X-1 治疗组；进一步试验表明，也优于其他具有类似骨架的化合物。

生物测试例 9：采用灌胃给药方法，在咪喹莫特诱导 IL-17 升高的大鼠模型中药效的测定

采用生物测试实施例 8 的相同方案，评价本发明化合物的药效，得到以下试验结果：

试验结果：

其中，A 代表 IL-17F 含量小于 30pg/mL；

B 代表 IL-17F 含量范围 30-100pg/mL；

C 代表 IL-17F 含量范围 100-300pg/mL；

D 代表 IL-17F 含量范围 300-400pg/mL；

E 代表 IL-17F 含量大于 400pg/mL；

试验组别	皮肤内 IL-17F 的含量水平
阴性对照组	A
模型对照组	E
化合物 2-1A-1 治疗组	A
化合物 1-1-1	D
化合物 X-1 治疗组	C

不同化合物对咪喹莫特诱导大鼠模型的治疗研究表明，化合物 2-1A-1 的治疗效果优于化合物 1-1-1 和化合物 X-1。其中经过灌胃化合物 2-1A-1 治疗，实验动物体内的炎症因子 IL-17F 接近于正常动物水平。同时观察到，经过灌胃化合物 2-1A-1 治疗，大鼠皮损现象大大减轻；大鼠皮肤病变面积和严重程度指数评分，优于化合物 1-1-1，化合物 X-1 治疗组。

生物测试例 10：采用涂抹给药方法，在咪喹莫特诱导 IL-17 升高的大鼠模型中药效的测定

实验动物：8-10 周龄 SD 大鼠，雌雄各半

模型建立：SD 大鼠背部皮肤每日一次涂抹 40 mg 咪喹莫特软膏以构建银屑病样大鼠模型。

实验过程：提前 3 天将 SD 大鼠背部皮肤进行脱毛处理。首先涂抹咪喹莫特 40mg，然后将软膏按照 1g/天/只的剂量进行涂抹给药（涂抹面积 5×15cm），每天给药涂抹一次，连续给药 5 天，对照组不进行涂抹。每次涂抹前搽拭干净皮肤。

试验检测：第 6 天，搽拭干净大鼠皮肤，然后取皮肤，与细胞裂解液混合研磨，静置取上清液，进行皮肤 IL-17F 细胞因子含量的测定。

试验结果：

其中，A 代表 IL-17F 含量小于 2000pg/g；

B 代表 IL-17F 含量范围 2000~5000pg/g；

C 代表 IL-17F 含量范围 5000-10000pg/g；

D 代表 IL-17F 含量范围 15000-20000pg/g；

E 代表 IL-17F 含量大于 20000pg/g；

试验组别	皮肤内 IL-17F 的含量水平
阴性对照组	A
模型对照组	E
化合物 7 软膏治疗组	A
化合物 11 软膏治疗组	A
化合物 X-1 软膏治疗组	C

不同化合物软膏对咪喹莫特诱导大鼠模型的治疗研究表明，化合物 7 软膏的治疗效果优于化合物 X-1 软膏。其中经过灌胃化合物 7 软膏或者化合物 11 软膏治疗，实验动物皮肤内的炎症因子 IL-17F 接近于正常动物水平。同时观察到，经过灌胃化合物 7 软膏或者化合物 11 软膏治疗，大鼠皮损现象大大减轻；大鼠皮肤病变面积和严重程度指数评分，优于化合物 X-1 软膏治疗组；进一步试验表明，也优于其他具有类似骨架的化合物。

生物测试例 11：采用涂抹给药方法，在咪喹莫特诱导 IL-17 升高的大鼠模型中药效的测定

采用生物测试实施例 10 的相同方案，评价本发明化合物的药效，得到以下试验结果：

其中，A 代表 IL-17F 含量小于 2000pg/g；

B 代表 IL-17F 含量范围 2000~5000pg/g；

C 代表 IL-17F 含量范围 5000-10000pg/g；

D 代表 IL-17F 含量范围 15000-20000pg/g；

E 代表 IL-17F 含量大于 20000pg/g；

试验组别	皮肤内 IL-17F 的含量水平
阴性对照组	A
模型对照组	E
化合物 2-1A-1 软膏治疗组	A
化合物 1-1-1 软膏治疗组	D
化合物 X-1 软膏治疗组	C

不同化合物软膏对咪喹莫特诱导大鼠模型的治疗研究表明，化合物 2-1A-1 软膏的治疗效果优于化合物 1-1-1 软膏和化合物 X-1 软膏。其中经过灌胃化合物 2-1A-1 软膏治疗，实验动物皮肤内的炎症因子 IL-17F 接近于正常动物水平。同时观察到，经过灌胃化合物 2-1A-1 软膏治疗，大鼠皮损现象大大减轻；大鼠皮肤病变面积和严重程度指数评分，优于化合物 1-1-1 软膏，化合物 X-1 软膏治疗组。

制剂应用实施例 12：化合物 2-1A-1 的片剂制备

配方组成：

成分	作用	每粒用量（mg）
化合物 2-1A-1	主药	12
淀粉	稀释剂	30
微晶纤维素	稀释剂	50
聚维酮 K30	粘合剂	适量
羧甲淀粉钠	崩解剂	5
硬脂酸镁	润滑剂	2

片剂制备方法：

混合：将已称好的化合物 2-1A-1，淀粉，微晶纤维素，羧甲淀粉钠加入湿法混合制粒机混合。

粘合剂溶液配制：称取纯化水，在搅拌状态下，缓缓加入适量聚维酮 K30，搅拌分散均匀制备得到黏合剂——聚维酮 K30 水溶液。

制软材：采用湿法混合制粒机，控制搅拌转速和剪切转速，缓缓加入聚维酮 K30 水溶液，搅拌，剪切，制得混合物材料。

制粒：将制得的混合物材料采用摇摆式制粒机 24 目筛制粒，得湿颗粒。

干燥：将湿颗粒加入流化床中，进行干燥颗粒。

整粒：将干燥颗粒采用摇摆式制粒机筛整粒，得整粒后的颗粒，称量。

混合：将整粒后的颗粒加入三维多向运动混合机中，待混合结束，再加入硬脂酸镁，继续混合约 3 分钟，总混得总混颗粒。

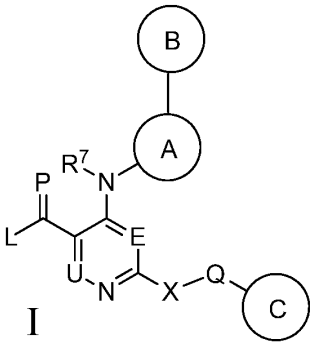
压片：采用压片机进行压片，制备得到：外观完整光洁，色泽均匀，有适宜的硬度和耐磨性的片剂。

本发明制备得到的化合物具有酪氨酸激酶 2（Tyrosine kinase 2，TYK2）抑制作用，在自身免疫性疾病和肿瘤等治疗方面具有广阔的应用前景。

本发明化合物的活性和类药性具有突出特点，不同结构类型化合物在吸收，代谢，分布方面具有不同特征，有利于为肠炎，强直性脊柱炎，涉及皮肤的炎症等不同部位的自身免疫性疾病和其他相关疾病提供更加有效，方便和多样可选择的治疗途径。另外，在原料与制剂制备，产品稳定性等方面也带来了综合的积极效果。

权利要求书

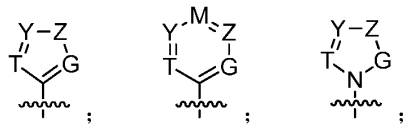
1．一种式（I）化合物，其立体异构体，互变异构体或药学上可接受的盐，



I

L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

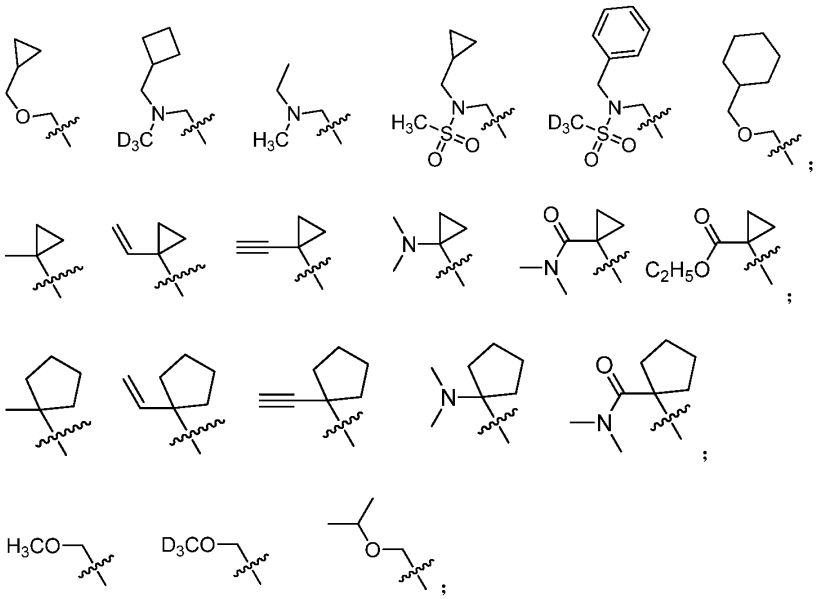
环 B 为芳基，杂芳基，杂环基，环 B 选自以下基团：



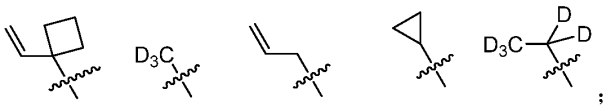
其中，T，G，Y，Z，M 各自独立地选自氧原子，CR^{A1}，CR^{A2}，氮原子或者 NR^{B}；

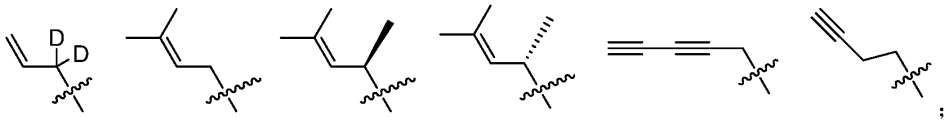
E 为氮原子或者碳原子；

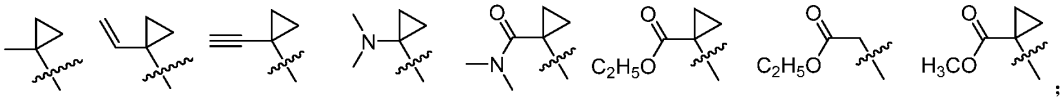
R^{A1}，R^{A2} 选自氢，氘，C_{1-6} 烷基，卤素，及以下结构：

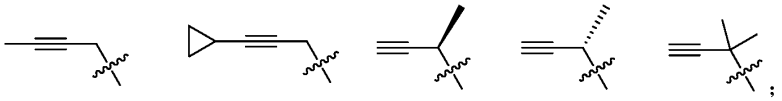


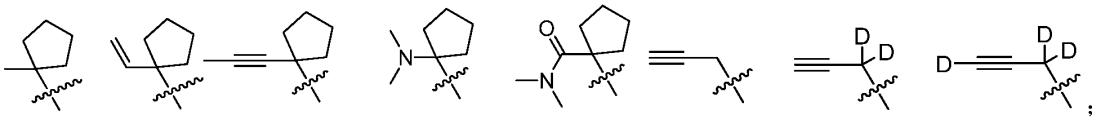
R^{B} 选自氢，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 氘代烷基，C_{1-6} 烷基-C(O)-，C_{1-6} 卤代烷基-C(O)-，环烷基-C(O)-，芳基-C(O)-，取代氨基-C(O)-，C_{1-6} 烷基-$S(O)_2$-，烯基，氘代烯基，炔基，氘代炔基，及以下结构：

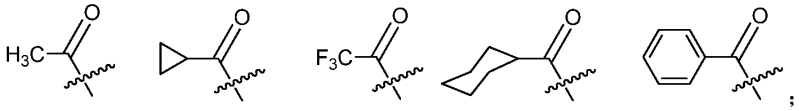

;

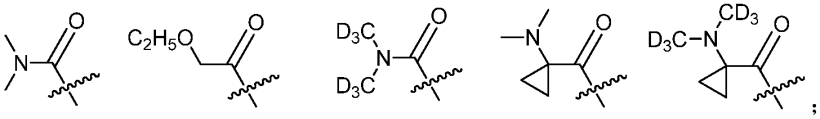

;

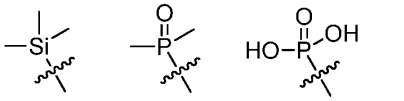

;

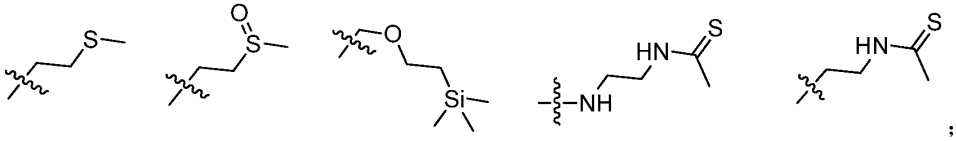

;


;

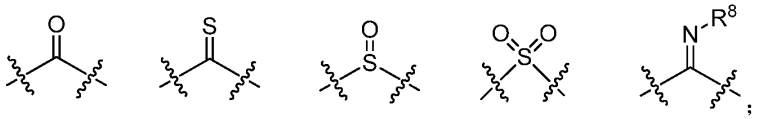

;


;


;


;

Q 为化学键或者-C(O)-，-C(S)-，-S(O)-，-S(O)$_2$-，-C(N-R^8)-，即是：


;

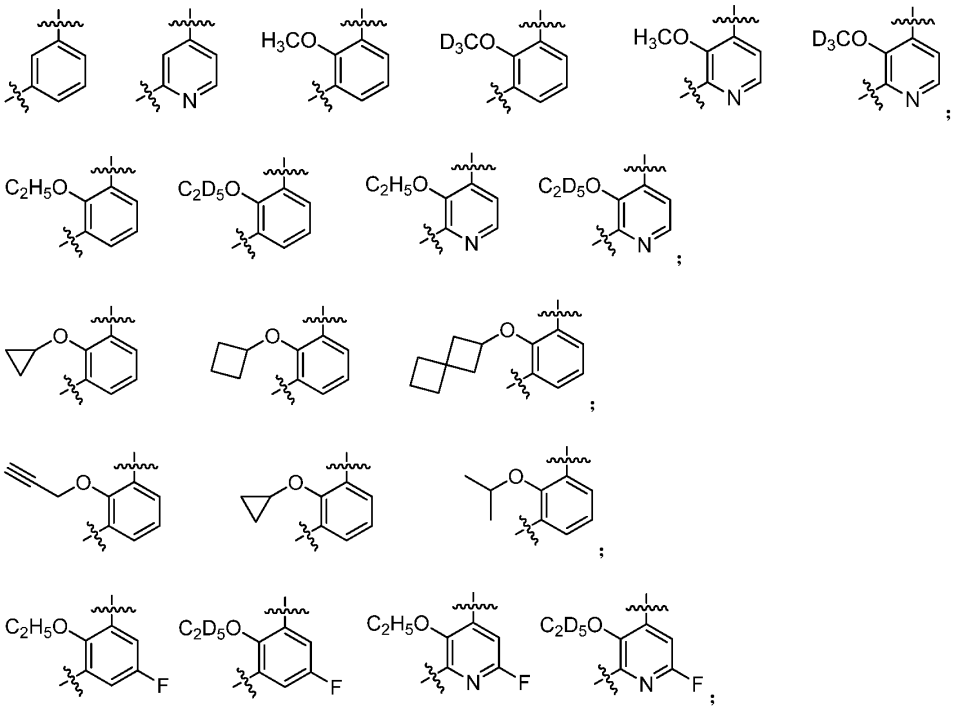
P 为氧原子或者硫原子；

X 为化学键，氧原子，或者 NH 或者 NR^A；

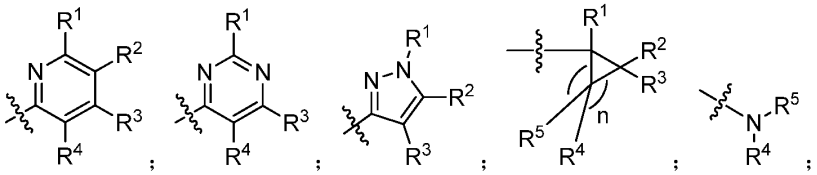
R^A 为烷基，氘代烷基，卤代烷基；

U 为氮原子或者碳原子；

环 A 为芳基，杂芳基，杂环基，环 A 选自以下基团：



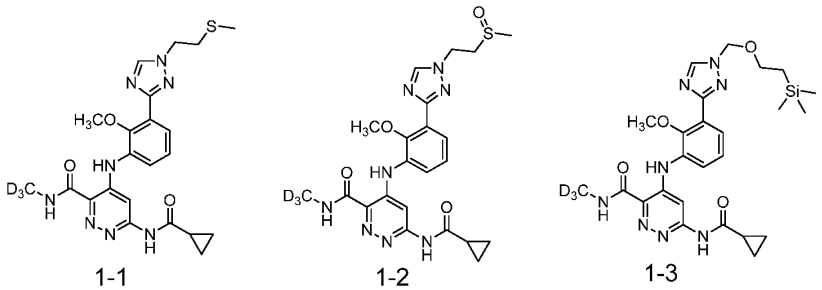
C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：

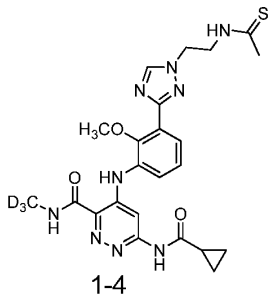


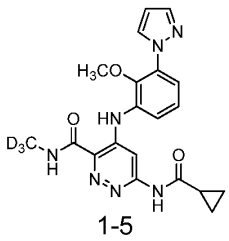
其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7，R^8 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烯基羰基，氘代烯基羰基，烷基，氘代烷基，烷基羰基，氘代烷基羰基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

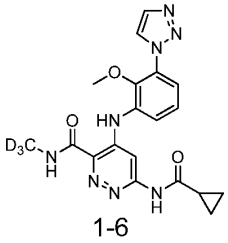
n=1，2，3，4，5，6。

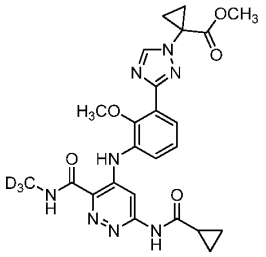
2．下列化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，

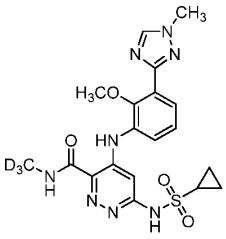


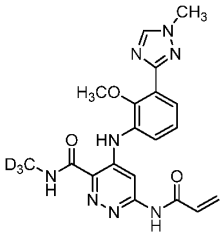

1-4


1-5


1-6

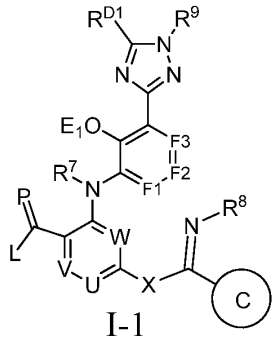

1-7


1-8


1-9

。

3．一种式（I-1）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，


I-1

其中，L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

P 为氧原子或者硫原子；

X 为氧原子，或者 NH 或者 NR^9；

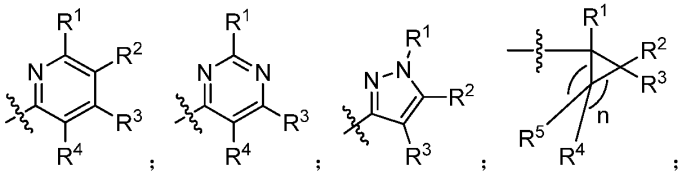
V，U，W 为氮原子，CR^6；

R^{D1} 选自氢，C_{1-6} 烷基，卤素；

F1，F2 和 F3 为氮原子，碳原子；

E1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，环 C 选自以下基团：


；

其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^8 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^9选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基，卤素，氨基，巯基，硝基，羟基，氰基，氧代基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基，杂芳基，$-(CH_2)_{n1}R_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$，$-SR_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}OR_{aa}$，$-SR_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，$-C(O)OR_{aa}$，$-C(O)R_{aa}$，$-S(O)_{m1}R_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，$-NR_{aa}R_{bb}$，$-C(O)NR_{aa}R_{bb}$，$-NR_{aa}C(O)R_{bb}$，$-NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$；

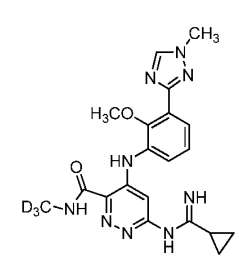
R_{aa}，R_{bb}各自独立地选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，卤素，氰基，硝基，羟基，氨基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，其中所述的烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢，氘，硅基，烷基硅基，取代或未取代的烷基，卤素，羟基，取代或未取代的氨基，氧代基，硝基，氰基，取代或未取代烯基，取代或未取代炔基，取代或未取代烷氧基，取代或未取代羟烷基，取代或未取代的环烷基，取代或未取代的杂环基，取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中一个或多个取代基所取代；

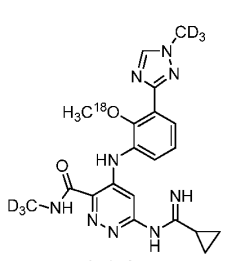
n=1，2，3，4；

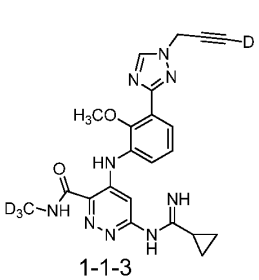
n1=0，1，2，3，4；

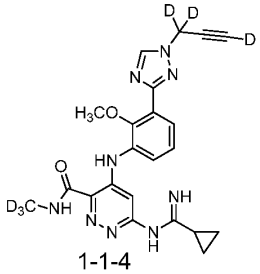
m1=0，1，2，3，4。

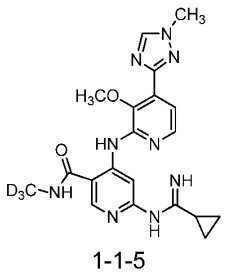
4．下列化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，

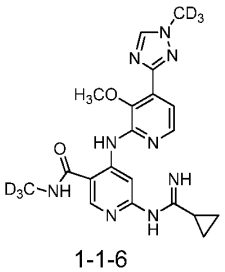

1-1-1

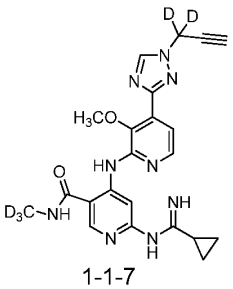

1-1-2

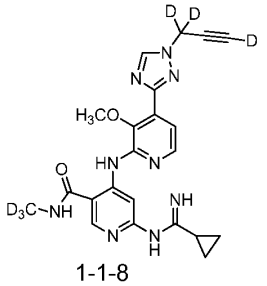

1-1-3


1-1-4


1-1-5

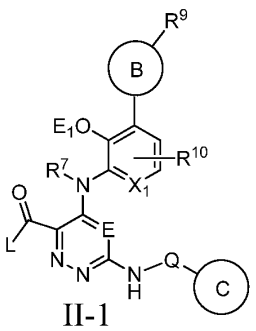

1-1-6


1-1-7


1-1-8

。

5．一种式（II-1）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，


II-1

其中，环 B 为芳基，杂芳基，杂环基；

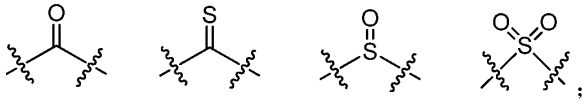
X_1，E 为氮原子或者碳原子；

L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

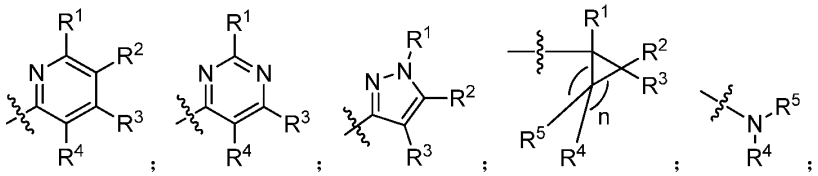
R^{10} 为氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

Q 为化学键或者-C(O)-，-C(S)-，-S(O)-，-$S(O)_2$-，即是：



C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：



其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^9 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基，卤素，氨基，巯基，硝基，羟基，氰基，氧代基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基，杂芳基，-$(CH_2)_{n1}R_{aa}$，-$(CH_2)_{n1}OR_{aa}$，-SR_{aa}，-$(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，-$(CD_2)_{n1}R_{aa}$，-$(CD_2)_{n1}OR_{aa}$，-SR_{aa}，-$(CD_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，-$C(O)OR_{aa}$，-$C(O)R_{aa}$，-$S(O)_{m1}R_{aa}$，-$(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，-$(CD_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，-$NR_{aa}R_{bb}$，-$C(O)NR_{aa}R_{bb}$，-$NR_{aa}C(O)R_{bb}$，-$NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$；

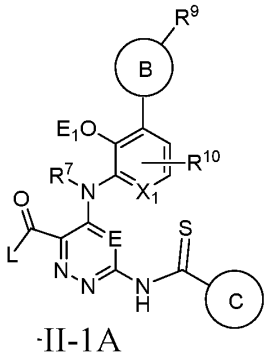
R_{aa}，R_{bb} 各自独立地选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，卤素，氰基，硝基，羟基，氨基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，其中所述的烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢，氘，硅基，烷基硅基，取代或未取代的烷基，卤素，羟基，取代或未取代的氨基，氧代基，硝基，氰基，取代或未取代烯基，取代或未取代炔基，取代或未取代烷氧基，取代或未取代羟烷基，取代或未取代的环烷基，取代或未取代的杂环基，取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中一个或多个取代基所取代；

n=1，2，3，4；

n1=0，1，2，3，4；

m1=0，1，2，3，4。

6．一种式（II-1A）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



-II-1A

其中，环 B 为芳基，杂芳基，杂环基；

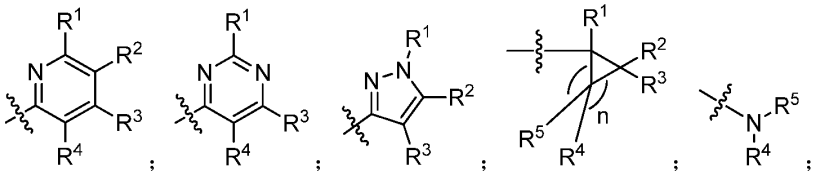
X_1，E 为氮原子或者碳原子；

L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

R^{10} 为氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：



其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^9 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基，卤素，氨基，巯基，硝基，羟基，氰基，氧代基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基，杂芳基，$-(CH_2)_{n1}R_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$，$-SR_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}OR_{aa}$，$-SR_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}C(O)R_{aa}$，$-C(O)OR_{aa}$，$-C(O)R_{aa}$，$-S(O)_{m1}R_{aa}$，$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，$-(CD_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{aa}$，$-NR_{aa}R_{bb}$，$-C(O)NR_{aa}R_{bb}$，$-NR_{aa}C(O)R_{bb}$，$-NR_{aa}S(O)_{m1}R_{bb}$；

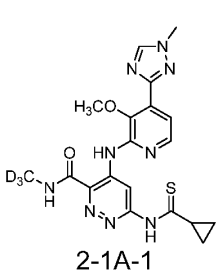
R_{aa}，R_{bb} 各自独立地选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，卤素，氰基，硝基，羟基，氨基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，其中所述的烷基，氘代烷基，卤代烷基，烷氧基，羟烷基，卤代烷氧基，烯基，炔基，环烷基，杂环基，芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢，氘，硅基，烷基硅基，取代或未取代的烷基，卤素，羟基，取代或未取代的氨基，氧代基，硝基，氰基，取代或未取代烯基，取代或未取代炔基，取代或未取代烷氧基，取代或未取代羟烷基，取代或未取代的环烷基，取代或未取代的杂环基，取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中一个或多个取代基所取代；

n=1，2，3，4；

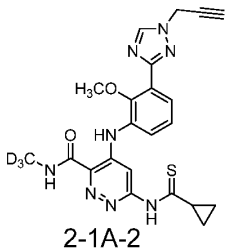
n1=0，1，2，3，4；

m1=0，1，2，3，4。

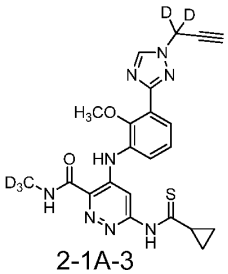
7．下列化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



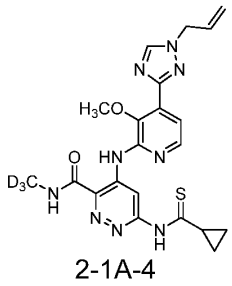
2-1A-1

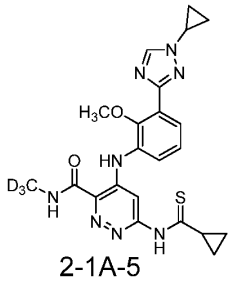


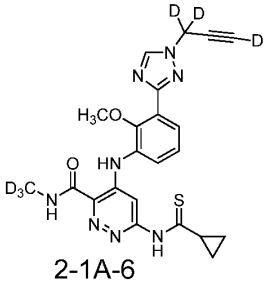
2-1A-2

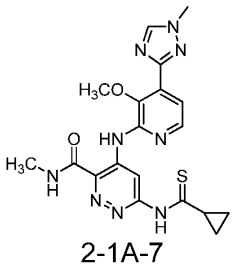


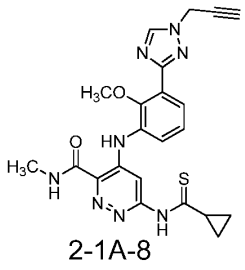
2-1A-3

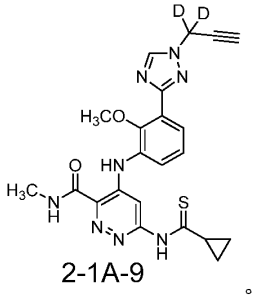

2-1A-4


2-1A-5

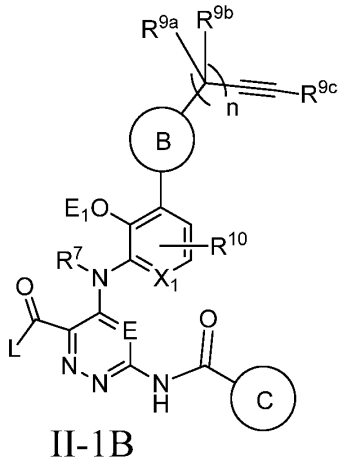

2-1A-6


2-1A-7


2-1A-8


2-1A-9 。

8．一种式（II-1B）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，


II-1B

其中，环 B 为芳基，杂芳基，杂环基；

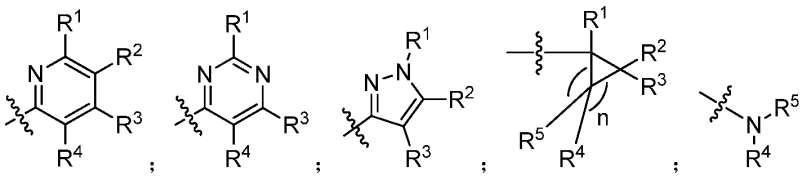
X_1，E 为氮原子或者碳原子；

L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

R^{10} 为氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：


；

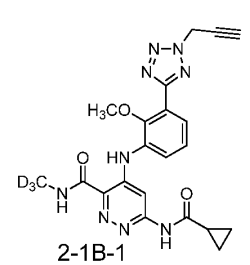
其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，

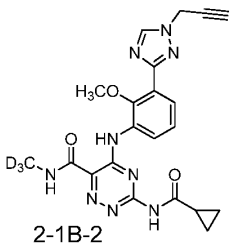
氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

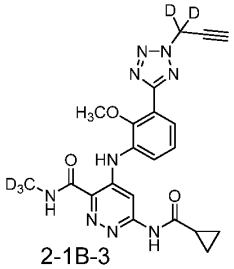
R^{9a}，R^{9b}，R^{9c}选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，环烷基，氘代环烷基，炔基，氘代炔基，或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与相连的碳原子一起形成环烷基；

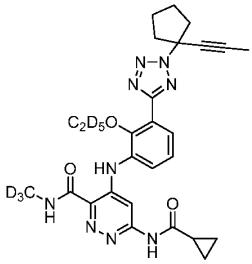
n=1，2，3。

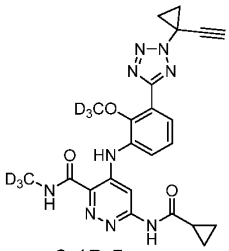
9．下列化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，

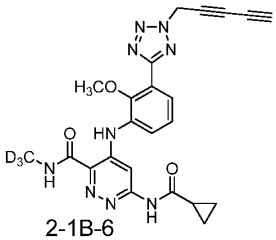

2-1B-1

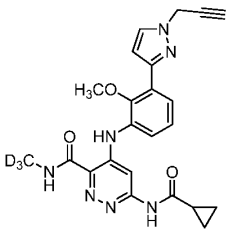

2-1B-2

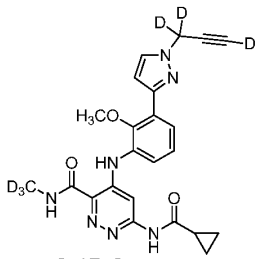

2-1B-3

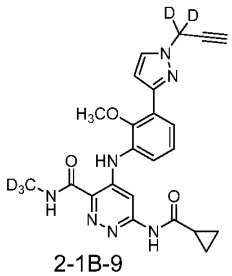

2-1B-4

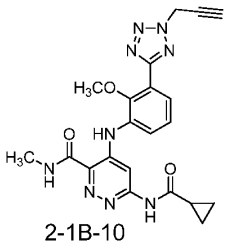

2-1B-5

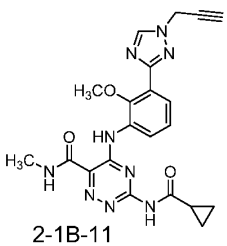

2-1B-6

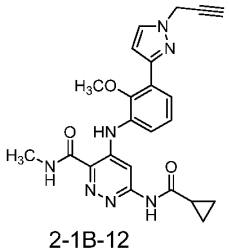

2-1B-7


2-1B-8


2-1B-9

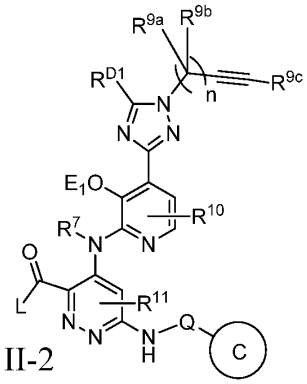

2-1B-10


2-1B-11


2-1B-12

。

10．一种式（II-2）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



II-2

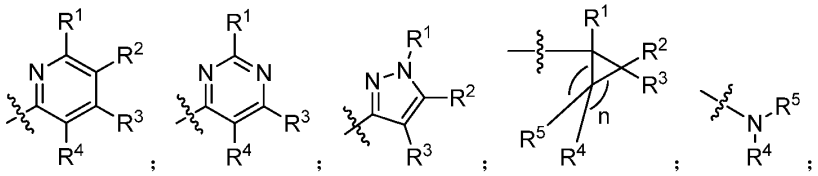
其中，L 为烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

R^{10}，R^{11}，R^{D1} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

Q 为化学键，羰基；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：

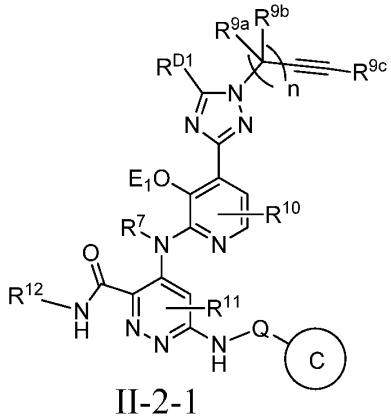


其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^{9a}，R^{9b}，R^{9c} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，环烷基，氘代环烷基，炔基，氘代炔基，或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与相连的碳原子一起形成环烷基；

n=1，2，3。

11．一种式（II-2-1）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



II-2-1

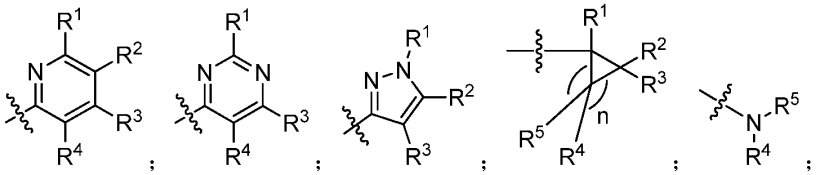
其中，R^{12} 为氘，氢，烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

R^{10}，R^{11}，R^{D1} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

Q 为化学键，羰基；

C 为烷基，环烷基，氨基，取代氨基，芳基，杂芳基，杂环基，C 选自以下基团：

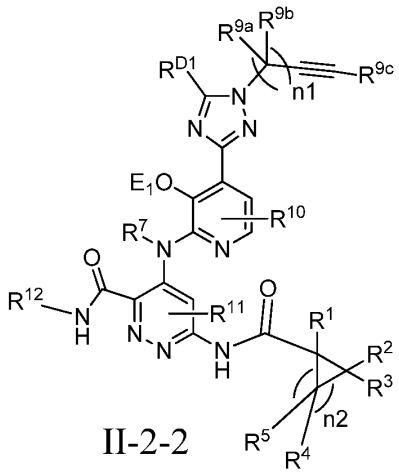


其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^{9a}，R^{9b}，R^{9c} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，环烷基，氘代环烷基，炔基，氘代炔基，或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与相连的碳原子一起形成环烷基；

n=1，2，3。

12．一种式（II-2-2）化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



II-2-2

其中，R^{12} 为氘，氢，烷基，氘代烷基，卤代烷基，氨基，烷基氨基，氘代烷基氨基，环烷基，环烷基氨基，氘代环烷基氨基；

R^{10}，R^{11}，R^{D1} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤素；

E_1 为氢，氘，烷基，氘代烷基；

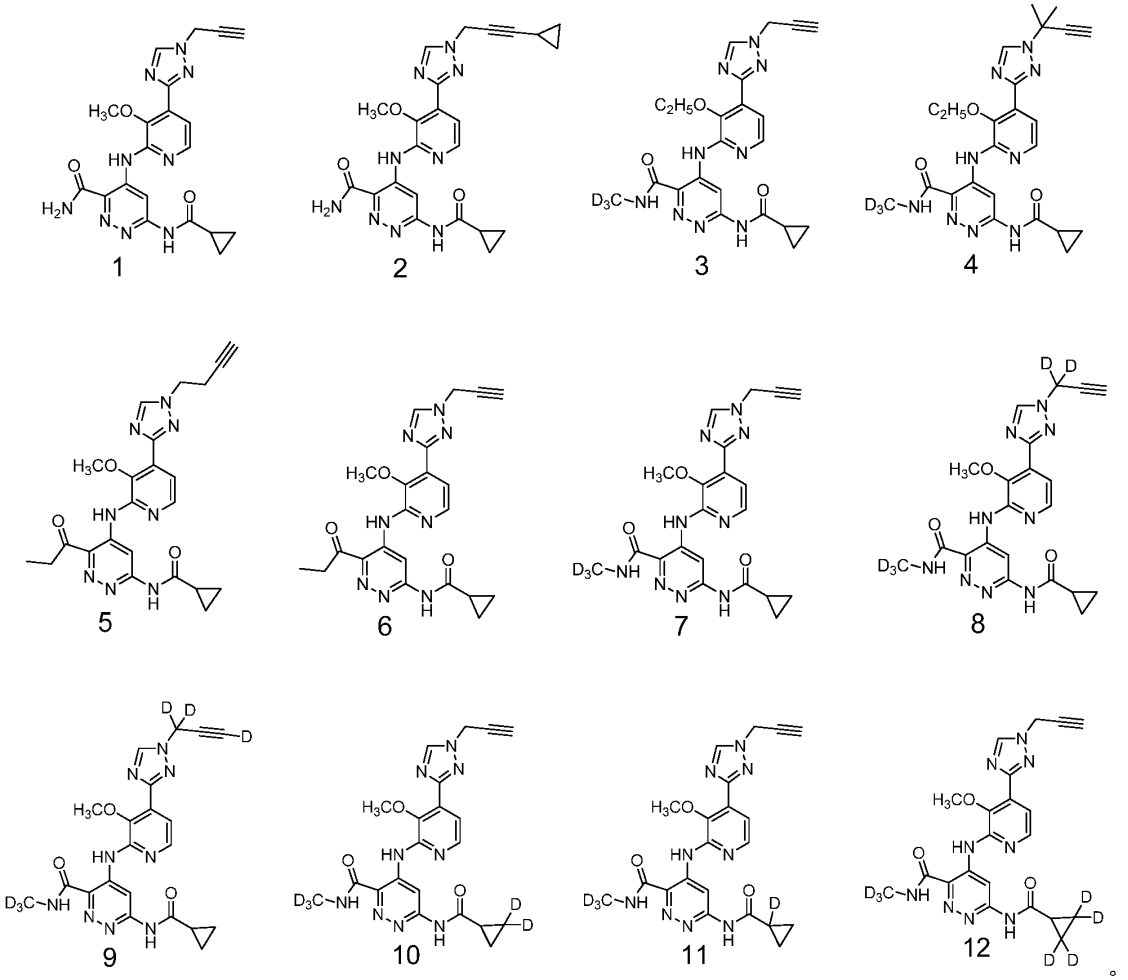
其中，R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^7 选自氢，氘，卤素，氨基，炔基，氘代炔基，烯基，氘代烯基，烷基，氘代烷基；其中，炔基，烯基，氘代炔基，氘代烯基，烷基和氘代烷基，任意被卤素，烷基，羟基，氨基，环烷基，芳基，杂芳基取代；

R^{9a}，R^{9b}，R^{9c} 选自氢，氘，烷基，氘代烷基，卤代烷基，环烷基，氘代环烷基，炔基，氘代炔基，或者 R^{9a} 和 R^{9b} 与相连的碳原子一起形成环烷基；

n1=1，2，3；

n2=1，2，3。

13．下列化合物，其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，



14. 一种药物组合物，其包含一种或多种权利要求 1 至 13 中任一项的化合物和可药用载体或稀释剂。

15. 权利要求 1 至 13 中任一项的化合物在制备治疗疾病的药物中的用途，其中所述疾病是激酶 TYK2 介导的炎性或自体免疫性疾病，肿瘤，包括多发性硬化，类风湿性关节炎，炎性肠病，红斑狼疮，神经性皮炎，皮炎，特应性皮炎，牛皮癣，牛皮癣性关节炎，克罗恩病，干燥综合征或硬皮病。