

取代的吡嗪-3-甲酰胺化合物作为 TYK2 抑制剂

发明领域

5 本发明涉及药物化学领域，具体涉及取代的吡嗪-3-甲酰胺化合物、包含其的组合物、其制备方法及其作为 TYK2 抑制剂的用途。

背景技术

Janus 激酶家族(JAK)是胞内非受体酪氨酸激酶，介导各种细胞因子的信号传导和激活。JAK 功能获得性表达或突变与诸多自体免疫疾病、炎症和癌症相关。该家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2，其中，JAK1、JAK2 和 TYK2 广泛存在于人体各种组织和细胞中，JAK3 主要存在于骨髓细胞、胸腺细胞、NK 细胞及活化的 B 细胞、T 细胞中。

JAK 介导的信号通路包括 3 个关键部分：细胞表面的细胞因子受体、JAK 和下游蛋白。细胞因子如多种干扰素 (IFN) 和白介素 (IL) 与细胞表面的细胞因子受体结合，使与受体胞内结构域结合的 JAK 靠近。然后，JAK 的酪氨酸残基被磷酸化，增加了激酶域的活性。接着，激活的 JAK 磷酸化受体的酪氨酸残基，为具有 SH2 域的蛋白创造了结合位点。STAT (信号转导和转录激活因子) 通过其 SH2 域与受体上的磷酸化酪氨酸结合，被 JAK 磷酸化，产生磷酸化的 STAT 二聚体，然后二聚体转位到细胞核诱导靶基因的转录。此外，其他具有 SH2 域的蛋白质也可以与激活的 JAK 结合，从而与其他信号通路交联，如 PI3K/AKT、MAPK/ERK 等。

TYK2 是一种介导免疫信号的非受体酪氨酸激酶，主要调控 IL-23、IL-12 和 I 型干扰素 (IFN α) 驱动的信号通路，通过抑制 TYK2 介导的信号转导用作 IL-12、IL-23 和/或 IFN α 调节剂。TYK2 在传递炎症和免疫应答信号方面具有重要的作用，参与多种免疫相关疾病的病理生理过程，如银屑病 (PS)、类风湿性关节炎 (RA)、系统性红斑狼疮 (SLE)、炎性肠病 (IBD) 等。TYK2 不介导其他激酶 (如 IL-6、造血生长因子、IL-2) 驱动的细胞因子应答，因此 TYK2 抑制剂通过不作用于其他亚型，可以避免现有上市 JAK 抑制剂的不良反应。

通常的小分子 JAK 抑制剂为活性位点导向的抑制剂，其结合于 JAK 蛋白的催化结构域 (JH1) 的腺苷三磷酸 (ATP) 位点。由于 JAK 家族激酶 ATP 位点的高度同源性和人激酶组 ATP 结合区的相似性，因此普遍存在选择性不高的问题。

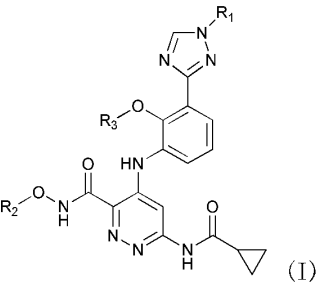
经研究，JAK 家族中具有明显催化活性的假激酶结构域 (JH2)，其可以为发现 TYK2 选择性抑制剂提供一个理想的变构位点。化合物 BMS-986165 是目前已知的一种可以选择性地结合到 TYK2 的 JH2 的化合物，通过变构效应抑制 TYK2 激酶功能。

目前需要活性更优的通过结合 JH2 而选择性抑制 TYK2 的药物，从而在疾病的治疗中提供治疗益处。

发明内容

35 基于此，本发明提供了一种取代的吡嗪-3-甲酰胺化合物，其具有优异的选择性抑制 TYK2 的活性，治疗多种 TYK2 介导的疾病。

本发明提供通式 (I) 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物：



40 其中，各取代基如本发明中所定义。

在一个实施方案中，本发明提供药物组合物，其含有如本发明所定义的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，和药学上可接受的赋形剂；优选地，其还含有其它治疗剂。

在一个实施方案中，本发明提供如本发明所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、

非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，包含其的药物组合物在制备用于治疗/或预防 TYK2 介导的疾病的药物中的用途。

在一个实施方案中，本发明提供如本发明所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含所述化合物的药物组合物，其用于治疗/或预防 TYK2 激酶介导的疾病。

在一个实施方案中，本发明提供如本发明所定义的化合物在受试者中治疗和/或预防 TYK2 激酶介导的疾病的方法，包括向所述受试者给药所述化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物。

如本发明所述的 TYK2 激酶介导的疾病选自自身免疫性疾病、皮肤病、变应性疾病、器官排斥、癌症、干眼病、骨髓纤维化、红细胞增多症。进一步，所述自身免疫性疾病为狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、青少年关节炎、银屑病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病或自体免疫性甲状腺疾病；所述皮肤病为牛皮癣、皮疹或特应性皮炎；所述变应性疾病为哮喘或鼻炎病；所述器官移植排斥为异体抑制排斥或移植体抗宿主疾病；所述癌症为肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈部癌、甲状腺癌、肺癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、淋巴瘤或白血病。

在一些实施方案中，本方法涉及所述 TYK2 激酶介导的疾病选自类风湿性关节炎、银屑病、溃疡性结肠炎和克罗恩病。

具体实施方式

定义

以下结合具体实施例对本发明的化合物、其制备方法及其用途作进一步详细的说明。本发明可以以许多不同的形式来实现，并不限于本文所描述的实施方式。相反地，提供这些实施方式的目的是使对本发明公开内容理解更加透彻全面。

除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文在说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的，不是旨在限制本发明。文所使用的术语“和/或”意指一个或多个相关的所列项目中的任意一种和所有项目的组合。

术语“烷基”是指包含伯(正)碳原子、或仲碳原子、或叔碳原子、或季碳原子、或其组合的饱和烃。烷基优选为例如 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₅ 烷基、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₃ 烷基。以“C₁-C₃ 烷基”为例，其是指包含 1~3 个碳原子的烷基，每次出现时，可以互相独立地为 C₁ 烷基、C₂ 烷基、C₃ 烷基。合适的实例包括但不限于：甲基(Me、-CH₃)、乙基(Et、-CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr、n-丙基、-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr、i-丙基、-CH(CH₃)₂)。

“亚烷基”是指除去烷基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中，C₁₋₆ 亚烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₂₋₃ 亚烷基和 C₁₋₃ 亚烷基是优选的。未取代的所述亚烷基包括但不限于：亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)，等等。示例性的取代的所述亚烷基，例如，被一个或多个烷基(甲基)取代的所述亚烷基，包括但不限于：取代的亚甲基(-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-)、取代的亚乙基(-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂-)、取代的亚丙基(-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂C(CH₃)₂-)，等等。

“烯基”是本发明定义的烷基中包含至少一个碳-碳双键。在其中一个实例中，所述烯基含有 2 至 20 个碳原子，优选 2 至 12 个碳原子，进一步优选 2 至 8 个碳原子，更进一步优选为 2 至 6 个碳原子。烯基的非限定实例包括取代或未取代的乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基或 4-癸烯基等。当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“炔基”是本发明定义的烷基中包含至少一个碳-碳叁键。在其中一个实例中，所述炔基含有 2 至 20 个碳原子，优选 2 至 12 个碳原子，进一步优选 2 至 8 个碳原子，更进一步优选 2 至 6 个碳原子。炔基的非限定实例包括取代或未取代的乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、3-丁炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基或 4-癸炔基等，当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“碳环基”或“环烷基”是指饱和或者部分不饱和的环状含碳基团，例如 5-6 元的饱和碳环和 5-6 元的部分不饱和碳环。在其中一个实施方案中，碳环基是 3 至 4 元的单环、3 至 5 元的单环、3

至 6 元的单环、3 至 7 元的单环、3 至 8 元的单环、3 至 10 元的单环、5 至 8 元的单环、5 至 6 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环系统。碳环包括桥环或者螺环。碳环基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环戊烯基、环己二烯基、环庚三烯基、苯并环戊基、二环[3.2.1]辛烷基、二环[5.2.0]壬烷基、三环[5.3.1.1]十二烷基、金刚烷基或螺[3.3]庚烷基等。碳环基可以任选被取代。当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且所述取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

术语“卤素”是指 -F、-Cl、-Br 或 -I。进一步，术语“卤代烷基”是指经卤素基团取代的烷基，其中烷基如上文所定义，优选为 C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₅ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₂ 卤代烷基。

术语“芳基”是指在芳香环化合物的基础上除去一个氢原子衍生的芳族烃基，可以为单环芳基、或稠环芳基、或多环芳基，优选为 6-10 元芳基。对于多环的环种，至少一个是芳族环系。包含该术语的短语，例如，“5-6 元芳基”是指芳香环系包含 5-6 个环原子。优选地，芳基为苯基。

术语“杂芳基”是指含有杂原子的芳基，其可为单环或稠合环，所述杂原子独立地选自 N、O 和 S，优选为 5-12 元杂芳基，5-10 元杂芳基，优选为 5-8 元杂芳基，更优选为 5-6 元杂芳基，更优选为 5 元杂芳基。杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、三唑基、四氢吡咯基和噻二唑基。在某一方案中，典型地含 1 个或多个，优选 1-3 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元单环杂芳基。除非另外说明，“5-元杂芳基”为包含一个杂原子的示例性 5-元杂芳基基团包括但不限于，吡咯基、呋喃基以及噻吩基；包含两个杂原子的示例性 5-元杂芳基基团包括但不限于，咪唑基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基以及异噻唑基；包含三个杂原子的示例性 5-元杂芳基基团包括但不限于，噻唑基、噁二唑基以及噻二唑基；包含四个杂原子的示例性 5-元杂芳基基团包括但不限于，四唑基。

“杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的饱和或者部分不饱和的含杂原子的环状基团，所述杂原子选自 N、O 和 S。进一步，术语“杂环基”指的是非芳香环的一个或多个构成环的原子是杂原子、其余为碳的稳定的 3-10 元饱和杂环系统的基团。所述的杂原子包括但不限于氮原子、氧原子和硫原子等。所述杂环基可以是 3 至 7 元的单环、5 至 8 元的单环、5 至 6 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环系统，优选 3 至 10 元杂环基，且包含至少 1 个，优选 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环烷基基团可以是单环的（“单环的杂环烷基”），或者是双环、三环或更多环的环体系，其可包括并环的（稠合的）、桥联的（桥环的）或螺的环系统（例如二环系统（“二环的杂环烷基”））。二环杂环烷基的环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子；并且是饱和的。示例性 3-元杂环基基团包括但不限于，氮杂环丙基、环氧乙烷基以及硫杂环丙烷基，或者其立体异构体；示例性 4-元杂环基基团包括但不限于，氮杂环丁烷基，环氧丙烷基，硫杂环丁烷基，或者其同分异构体和立体异构体；示例性 5-元杂环基基团包括但不限于，四氢呋喃基，四氢噻吩基，吡咯烷基，噻唑烷基，异噻唑烷基，噁唑烷基，异噁唑烷基，咪唑烷基，吡啶烷基，二氧戊烷基，氧杂硫杂环戊基，二硫杂环戊基，或者其同分异构体和立体异构体。示例性 6-元杂环基基团包括但不限于，哌啶基，四氢吡喃基，硫杂环己烷基，吗啉基，硫吗啉基，二噻烷基，二噁烷基，哌嗪基，三嗪烷基，或者其同分异构体和立体异构体；示例性 7-元杂环基基团包括但不限于，氮杂环庚烷基，氧杂环庚烷基，硫杂环庚烷基，以及二氮杂环庚烷基，或者其同分异构体和立体异构体。在某一方案中，典型的杂环基为含 1 个或多个，优选 1-4 个，更优选 1-3 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元单环杂环基。在一个实施方案中，“杂环烷基”为 4-6 元杂环烷基，其中杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1、2 或 3 个。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。在一些具体的结构中，当烷基基团清楚地表示为连接基团时，则该烷基基团代表连接的亚烷基基团，例如，基团“-C₁-C₃ 卤代烷基”中的烷基应当理解为亚烷基。

术语“药学上可接受的盐”是指化合物可以通过传统的方法转化为相应的盐，其在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容，并在生理上与受体相兼容。该盐可以为化合物与无机和/或有机酸和/或与无机和/或有机碱形成的酸式和/或碱式盐，也包括两性离子盐（内盐），还包括季铵盐，例如烷基铵盐。这些盐可以在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将本发明的化合物或其立体异构体或溶剂合物，与一定数量的酸或碱适当混合而得到的。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集，或在溶剂蒸发后回收而得到，或在水介质中反应后冷却干燥制得。具体地，盐优选为水溶性的药学上可接受的无毒酸加成盐，实例为氨基与无机酸（如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫

酸以及高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中传统的其他方法(例如离子交换法)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。适当时,另外的药学上可接受的盐还可以包括衍生自适当碱的盐,包括碱金属盐、碱土金属盐以及铵盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。适当时,另外的药学上可接受的盐包括使用如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根以及芳基磺酸根等平衡离子与无毒铵、季铵以及胺阳离子形成的盐。

术语“溶剂合物”也可以称为“溶剂化合物”、“溶剂化物”,指的是含有溶剂分子的化合物,其中溶剂分子可以以包括配位键、共价键、范德华力、离子键、氢键等方式与化合物分子相结合。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成,例如,结晶形式,且可被溶剂化。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物且进一步包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。在一些情况下,所述溶剂化物将能够分离,例如,当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液状态的溶剂化物和可分离的溶剂化物。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常,包含在化合物的水合物中的水分子数与该化合物中该化合物分子数的比率确定。因此,化合物的水合物可用例如通式 $R \cdot x H_2O$ 代表,其中 R 是该化合物,和 x 是大于 0 的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型,包括,例如,单水合物(x 为 1)、低级水合物(x 是大于 0 且小于 1 的数,例如,半水合物($R \cdot 0.5 H_2O$))和多水合物(x 为大于 1 的数,例如,二水合物($R \cdot 2 H_2O$)和六水合物($R \cdot 6 H_2O$))。

术语“前药”是指当被施用至生物体时由于自发化学反应、酶催化的化学反应、光解和/或代谢化学反应而产生药物,即活性成分的任何化合物。前药因此是治疗活性化合物的共价改性的类似物或潜在形式。合适的实例包括但不限于:化合物的羧酸酯、碳酸酯、磷酸酯、硝酸酯、硫酸酯、砒酯、亚砒酯、氨基化合物、氨基甲酸盐、偶氮化合物、磷酰胺、葡萄糖苷、醚、乙缩醛等形式。

本发明还包括同位素标记的化合物(同位素变体),它们等同于本申请所述的那些通式或具体化合物,但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别例如 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl ,优选为 3H (即氚, D)。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入放射性同位素(例如 3H 和 ^{14}C)的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氚、即 3H 和碳-14、即 ^{14}C 同位素是特别优选的,因为它们容易制备和检测。另外,被较重的同位素例如氘(即 2H)取代,由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处,例如延长体内半衰期或减少剂量需求,因而在有些情况下是优选的。同位素标记的本发明化合物及其前体药物一般可以这样制备,在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时,用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

本发明化合物包括一个或多个不对称中心,且因此可以存在多种立体异构体形式,例如,对映异构体和/或非对映异构体形式。例如,本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体),或者可为立体异构体的混合物的形式,包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,所述方法包括:手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

“任选的”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“芳基任选被烷基取代”意味着烷基可以但不必须存在,该术语包括芳基被烷基取代的情形和芳基不被烷基取代的情形。

“药学上可接受的赋形剂”指药学上可接受的材料、组合物或媒剂,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”包括与药物施用相容的缓冲剂、注射用无菌水、溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂及抗真菌剂、等渗剂及吸收延迟剂及诸

如此类。在与配制物中其他成分兼容且对患者无害的意义上,每种赋形剂必须为“药学上可接受的”。合适的实例包括但不限于:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖及蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉及经取代或未经取代的 β -环糊精;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及乙酸纤维素;(4)粉状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂及栓剂蜡;(9)油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油;(10)二醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇;(12)酯类,例如油酸乙酯及月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁及氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲液;及(21)药物配制物中所采用的其他无毒兼容物质。

术语“多晶型”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂化物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

除非另有规定,本文使用的所有技术术语和科学术语具有要求保护主题所属领域的标准含义。倘若对于某术语存在多个定义,则以本文定义为准。应该理解,在本发明中使用的单数形式,如“一种”,包括复数指代,除非另有规定。

此外,术语“包括”、“包含”是开放性限定并非封闭式,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

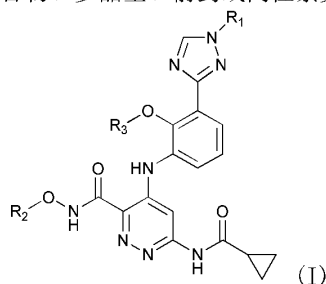
除非另有说明,本发明采用质谱、核磁等传统方法鉴定化合物,各步骤和条件可参照本领域常规的操作步骤和条件。

除非另有指明,本发明采用分析化学、有机合成化学和光学的标准命名及标准实验室步骤和技术。在某些情况下,标准技术被用于化学合成、化学分析、发光器件性能检测。

另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本发明中所采用的描述方式“…分别独立地”应做广义理解,是指所描述的各个个体之间是相互独立的,可以独立地为相同或不同的具体基团。更详细地,描述方式“…分别独立地”既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互不影响;也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互不影响。

具体地,本发明涉及如下技术方案

在一个实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物:



其中:

R_1 选自H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 亚烷基-OR_a、 C_{1-6} 亚烷基-SR_a、 C_{1-6} 亚烷基-NR_bR_c、 C_{1-6} 亚烷基-C(O)R_a、 C_{1-6} 亚烷基-C(O)OR_a、 C_{1-6} 亚烷基-C(O)NR_bR_c、 C_{1-6} 亚烷基-OC(O)R_a、 C_{1-6} 亚烷基-NR_bC(O)R_a、 C_{1-6} 亚烷基-S(O)_mR_a、 C_{1-6} 亚烷基-S(O)_mNR_bR_c或 C_{1-6} 亚烷基-NR_bS(O)_mR_a,所述基团任选地被一个或多个氘取代,直至完全氘代;

R_2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基,所述基团任选地被一个或多个氘取代,直至完全氘代;

R_3 选自H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,所述基团任选地被一个或多个氘取代,直至完全氘代;

R_1 、 R_2 和 R_3 中的各基团任选地被1、2、3或4个R取代;

其中 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基;

$m=1$ 或2;

R选自H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在更具体的实施方案中,本发明提供了上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,以及它们的混合物,其

中, R_1 选自 H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- SR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- NR_bR_c 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)R_a$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)OR_a$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)NR_bR_c$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $OC(O)R_a$ 或 C_{1-6} 亚烷基- $NR_bC(O)R_a$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代; 优选地, R_1 选自 H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- SR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- NR_bR_c 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)OR_a$ 或 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)NR_bR_c$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代; 优选地, R_1 选自 H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 亚烷基-OH、 C_{1-6} 亚烷基-SH、 C_{1-6} 亚烷基- NH_2 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)OH$ 或 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)NH_2$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代; 优选地, R_1 选自 H 或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代; 优选地, R_1 为 C_{1-6} 亚烷基- OR_a , 其中 R_a 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在更具体的实施方案中, 本发明提供了上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中, R_2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基或 3-7 元杂环基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代; 优选地, R_2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基或 3-7 元杂环基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代; 优选地, R_2 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代。

在更具体的实施方案中, 本发明提供了上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中, R_3 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代; 优选地, R_3 为甲基, 其任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代。

在更具体的实施方案中, 本发明提供了上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中:

R_1 选自 H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- SR_a 或 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)OR_a$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基或 3-7 元杂环基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_1 、 R_2 和 R_3 中的各基团任选地被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

其中 R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R 选自 H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在更具体的实施方案中, 本发明提供了上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中:

R_1 选自 H、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 亚烷基- OR_a 或 C_{1-4} 亚烷基- $C(O)OH$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-7} 环烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_3 选自 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

其中 R_a 选自 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

在更具体的实施方案中, 本发明提供了上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中:

R_1 为 C_{1-4} 亚烷基- OR_a , 其任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-7} 环烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代; 优选 C_{1-4} 烷基, 其任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_3 选自 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

其中 R_a 选自 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

在更具体的实施方案中, 本发明提供了上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中:

R_1 选自 H、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 亚烷基-OH 或 C_{1-4} 亚烷基- $C(O)OH$, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

R_2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-7} 环烷基, 所述基团任选地被一个或多个氘取代, 直至完全氘代;

代；优选 C_{1-4} 烷基，其任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_3 选自 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中：

R_1 选自 H、 C_{1-6} 亚烷基- OR_a 和 C_{1-6} 亚烷基-S R_a ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_2 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_1 、 R_2 和 R_3 中的各基团任选地被 1、2、3 或 4 个 R 取代；

其中 R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

R 选自 H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中：

R_1 选自 H 和 C_{1-4} 亚烷基- OR_a ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_2 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3 为 C_{1-6} 烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

其中 R_a 选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

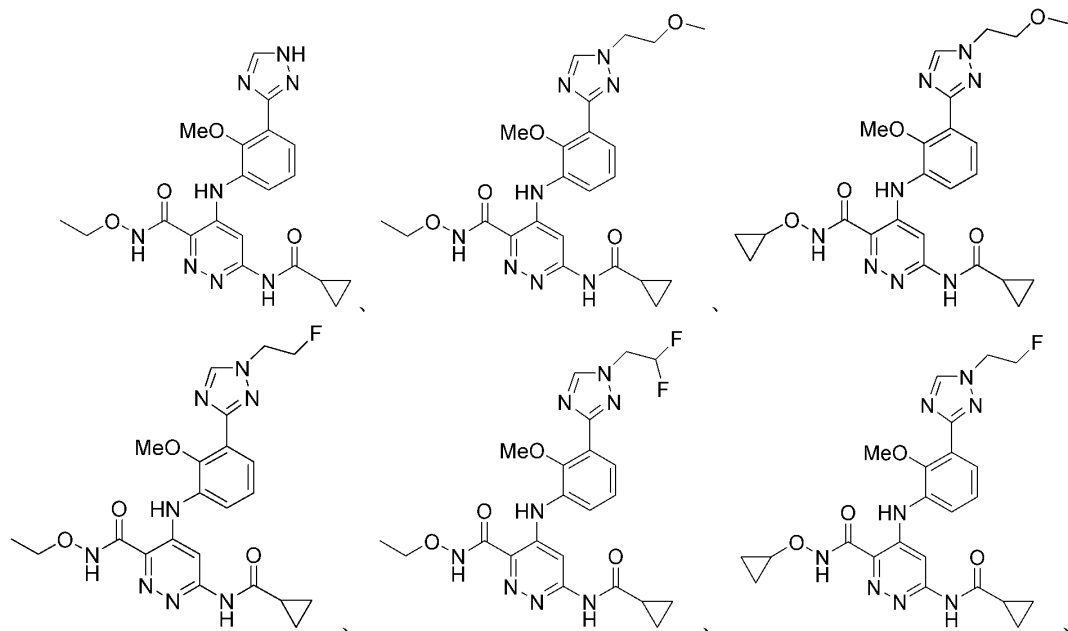
在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中：

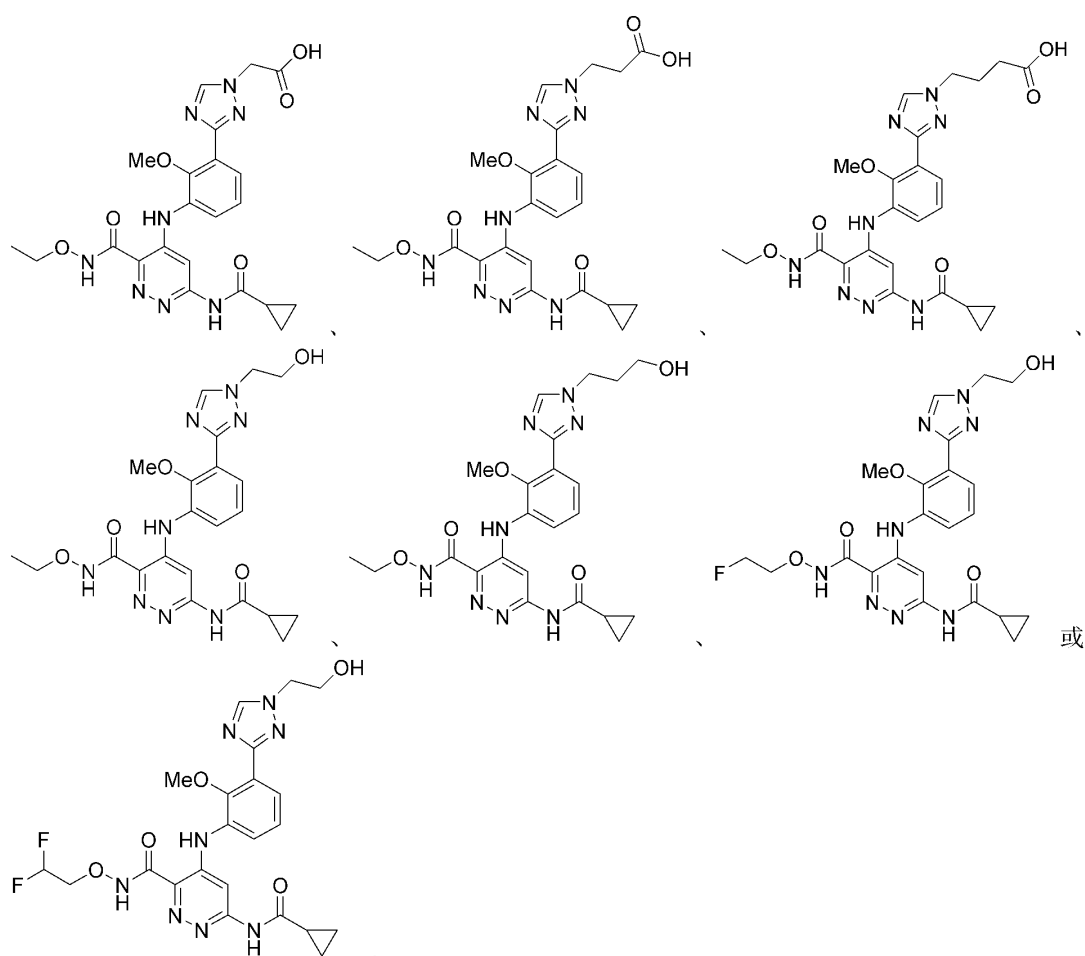
R_1 选自 H 和 C_{1-4} 亚烷基- OR_a ，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_2 为 C_{1-4} 烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R_3 为 C_{1-4} 烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

其中 R_a 为 C_{1-4} 烷基。在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中所述化合物选自以下：





在一个实施方案中，本发明提供药物组合物，其含有如本发明所定义的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，和药学上可接受的赋形剂；优选地，其还含有其它治疗剂。

在一个实施方案中，本发明提供如本发明所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，包含其的药物组合物在制备用于治疗/或预防 TYK2 激酶介导的疾病的药物中的用途。

在一个实施方案中，本发明提供如本发明所定义的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含所述化合物的药物组合物，其用于治疗/或预防 TYK2 激酶介导的疾病。

在一个实施方案中，本发明提供如本发明所定义的化合物在受试者中治疗和/或预防 TYK2 激酶介导的疾病的方法，包括向所述受试者给药所述化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或包含其的药物组合物。

如本发明所述的 TYK2 激酶介导的疾病选自自身免疫性疾病、皮肤病、变应性疾病、器官排斥、癌症、干眼病、骨髓纤维化、红细胞增多症。进一步，所述自身免疫性疾病为狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、青少年关节炎、银屑病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病或自体免疫性甲状腺疾病；所述皮肤病为牛皮癣、皮疹或特应性皮炎；所述变应性疾病为哮喘或鼻炎病；所述器官移植排斥为异体抑制排斥或移植抗宿主疾病；所述癌症为肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈部癌、甲状腺癌、肺癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、淋巴瘤或白血病。

在一些实施方案中，本方法涉及所述 TYK2 激酶介导的疾病选自类风湿性关节炎、银屑病、溃疡性结肠炎和克罗恩病。

本领域技术人员可以理解，在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件可任意组合，即得本

发明各较佳实例。

给药

本发明的(I)化合物可通过适于所要治疗疾病状态的任何手段施用,该手段可取决于对位点特异性治疗的需要或所要递送药物的量。虽然涵盖其它递送模式,但是局部施用通常对于皮肤相关疾病是优选的,且全身治疗对于癌性或癌前疾病状态是优选的。例如,所述化合物可以下列方式递送:口服,例如以片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉末剂或液体制剂(包括糖浆剂)的形式;局部,例如以溶液剂、悬浮剂、凝胶剂或软膏剂的形式;舌下;经颊;肠胃外,例如通过皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射或输注技术(例如,以无菌可注射水溶液或非水溶液或悬浮液形式);经鼻,例如通过吸入喷雾;局部,例如以乳霜或软膏形式;直肠,例如以栓剂形式;或脂质体。可施用含有无毒可药用载体或稀释剂的单位剂量制剂。所述化合物可以适于立即释放或延长释放的形式施用。立即释放或延长释放可利用适宜药物组合物或尤其在延长释放的情况下利用例如皮下植入体或渗透性泵装置来达到。

用于局部施用的示例性组合物包括局部载体。

用于口服施用的示例性组合物包括悬浮液,其可含有例如用于赋予体积的微晶纤维素、作为悬浮剂的海藻酸或海藻酸钠、作为增粘剂的甲基纤维素和甜味剂或矫味剂,例如本领域已知的那些;和速释片剂,其可含有例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其它赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,例如本领域已知的那些。本发明化合物也可通过舌下和/或经颊施用口腔递送,例如,利用模制的、压缩的或冷冻干燥的片剂。示例性组合物可包括快速溶解稀释剂,例如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精。这些制剂也可包括高分子量赋形剂,例如纤维素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG);用以帮助粘膜粘附的赋形剂,例如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(CMC)和/或马来酸酐共聚物(例如,GANTREZ®);和用于控制释放的试剂,例如聚丙烯酸系共聚物(例如,CARBOPOL 934®)。也可添加润滑剂、助流剂、矫味剂、着色剂和稳定剂以便于制备和使用。

用于经鼻气溶胶或吸入施用的示例性组合物包括溶液,其可含有例如苯甲醇或其它适宜防腐剂、用以增强吸收和/或生物利用度的吸收促进剂和/或其它增溶剂或分散剂,例如本领域已知的那些。

用于肠胃外施用的示例性组合物包括可注射溶液或悬浮液,其可含有例如肠胃外可接受的适宜无毒稀释剂或溶剂,例如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液,或其它适宜分散剂或湿润剂和悬浮剂,包括合成的单-或二甘油酯和脂肪酸,包括油酸。

用于直肠施用的示例性组合物包括栓剂,其可含有例如适宜的非刺激性赋形剂,例如可可油、合成甘油酯或聚乙二醇,这些赋形剂在常温为固体但在直肠腔内液化和/或溶解以释放药物。

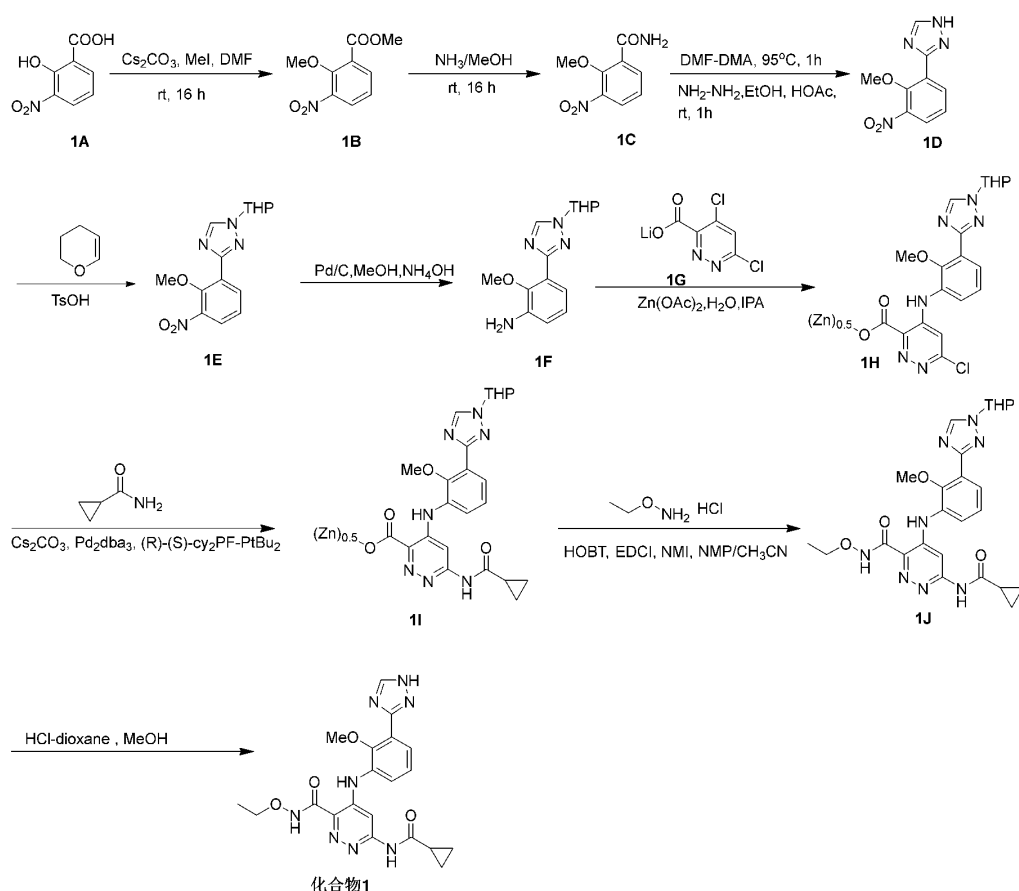
本发明化合物的治疗有效量可由本领域技术人员测定,且对于哺乳动物而言包括每天约0.05 - 1000 mg/kg、1 - 1000 mg/kg、1 - 50 mg/kg、5 - 250 mg/kg、250 - 1000 mg/kg体重的活性化合物的示例性剂量,其可以单剂或以个别分次剂量的形式(例如每天1至4次)施用。应理解,任一特定个体的具体剂量水平和给药频率可能有所不同且应取决于各种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、该个体的物种、年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食、施用模式和时间、排泄速率、药物组合和特定疾病状态的严重程度。用于治疗的优选的个体包括动物,最优选为哺乳动物物种,例如人类和家畜,例如狗、猫、马等。因此,当在本文中使用时,术语“患者”时,此术语是指包括所有个体,最优选为患有TYK2激酶介导的疾病的哺乳动物物种。

实施例

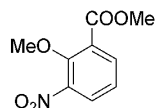
本文所用的材料或试剂为可购买到的或由本领域通常已知的合成方法制备。

实施例1

6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物1)



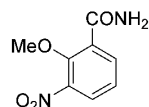
第一步：2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯



将 3-硝基水杨酸 (15 g, 81.91 mmol) 和碳酸铯 (106.756 g, 327.65 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (300 mL) 中, 反应体系加入碘甲烷 (58.54 g, 409.57 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加水 (1.5 L) 进行淬灭, 过滤后, 干燥滤饼得到标题化合物 (12.886 g, 收率: 74.5%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 212.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

第二步：2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺



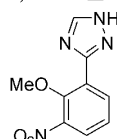
10

将 2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯 (6.66 g, 31.54 mmol) 溶解在甲醇 (36.63 mL) 中, 加入氨水 (27.3 mL), 室温中反应 16 小时。停止反应, 反应液减压浓缩后柱层析 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇 = 95 : 5) 分离纯化得到标题化合物 (5.2 g, 收率: 84%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 197.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

15

第三步：3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑

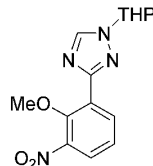


将 2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺 (5.2 g, 26.53 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (67.6

5 mL) 中, 在 95° C 下反应 1h, 将反应液真空旋除溶剂, 用乙醇 (13 mL) 溶解得粗品; 将乙醇 (110 mL) 和醋酸 (26 mL) 于 0° C 下搅拌 5 分钟, 再向其中加入水合肼 (13.18 mL), 搅拌反应十五分钟之后加入上述粗品液, 升至室温, 搅拌反应一小时。停止反应, 将反应液减压浓缩之后, 加入乙酸乙酯 (451 mL) 萃取, 后用饱和碳酸氢钠溶液 (451 mL) 洗涤两次, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 粗品通过柱层析 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇=9 : 1) 分离纯化得到标题化合物 (3.71 g, 收率: 63.5%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 221.1 [M+H]⁺;

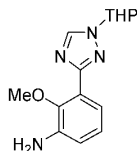
第四步: 3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1, 2, 4-三唑



10 将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑 (1.3 g, 5.9 mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃 (2.5 g, 29.52 mmol) 和 4-甲基苯磺酸 (224.61 mg, 1.18 mmol) 溶解在四氢呋喃 (52 mL) 中, 反应液在 80° C 下搅拌 16 小时。停止反应, 向反应液中加水 (50 mL) 进行淬灭, 后用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、减压浓缩后柱层析 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=1 : 1) 分离纯化得到标题化合物 (1.8 g, 收率: 100 %, 黄色油状物)。

15 MS (ESI): m/z 305.1 [M+H]⁺;

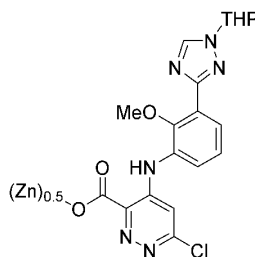
第五步: 2-甲氧基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基) 苯胺



20 将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1, 2, 4-三唑 (1.8 g, 5.92 mmol) 溶解在甲醇 (50 mL) 中, 加入氨水 (0.85 mL), 再分批加入钯/炭 (251.8 mg, 2.4 mmol); 氢气置换后, 室温中反应 16 小时。停止反应, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩后柱层析 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇=100: 1) 分离纯化得到标题化合物 (1.572 g, 收率: 97%, 黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 275.1 [M+H]⁺;

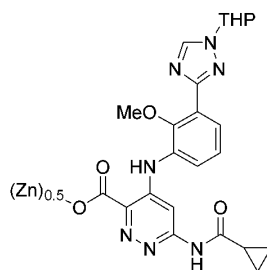
第六步: ((6-氯-4-((2-甲氧基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) 吡嗪-3-羧基) 氧基) 锌 (0.5)



25 将 2-甲氧基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基) 苯胺 (400 mg, 1.46 mmol) 和 4,6-二氯吡嗪-3-羧酸锂 (348.21 mg, 1.75 mmol) 和醋酸锌 (321.08 mg, 1.75 mmol) 溶解在水: 异丙醇=7: 1 的 10 mL 溶剂中; 氮气置换后, 65° C 下反应 16 小时。停止反应, 反应液加入 15 mL 水, 搅拌一小时后抽滤, 并用四氢呋喃 (0.5 mL) 洗涤, 干燥滤饼后得到标题化合物 (365 mg, 收率: 54 %, 白色固体)。

30 MS (ESI): m/z 431.1 [M+H]⁺;

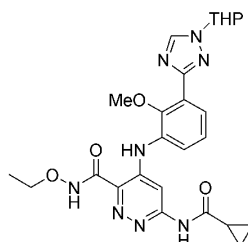
第七步: ((6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基) 苯基) 氨基)) 吡嗪-3-羧基) 氧基) 锌 (0.5)



将((6-氯-4-((2-甲氧基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-羰基)氧基)锌(0.5) (335 mg, 0.724 mmol), 环丙甲酰胺(308.18 mg, 3.62 mmol), (2R)-1-[(1R)-1-[双(1,1-二叔丁基)膦]乙基]-2-(二环己基膦)二茂铁(120.49 mg, 0.217 mmol), 三[二亚苄基丙酮]二钨(132.64 mg, 0.145 mmol)和碳酸铯(471.97 mg, 1.45 mmol)溶于N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中, 氮气置换后, 140°C下反应1小时。停止反应, 反应液过滤后, 滤液经反相柱层析(C18, 水/0.1%TFA: 乙腈=70: 30)分离纯化得到标题化合物(216 mg, 产率: 58%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 480.4 [M+H]⁺;

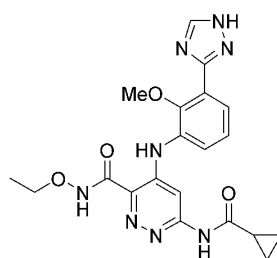
第八步: 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺



将N-甲基吡咯烷酮(3 mL)和乙腈(3 mL)加入到反应瓶中, 再加入((6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-羰基)氧基)锌(0.5) (100 mg, 0.196 mmol), 0-乙基胍盐酸盐(28.62 mg, 0.293 mmol), N-甲基咪唑(48.18 mg, 0.587 mmol), 氮气置换后, 油浴65°C中反应15分钟后, 最后加入1-羟基苯并三唑(52.87 mg, 0.39 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(75 mg, 0.39 mmol), 氮气置换后, 油浴65°C中反应16小时。停止反应, 向反应液中加水(10 mL)进行淬灭, 后用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤滤液真空旋除溶剂得到标题化合物(124 mg, 褐色油状物)。

MS (ESI): m/z 523.2 [M+H]⁺;

第九步: 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物1)



将6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(114 mg)溶于甲醇(2 mL)中, 向其中加入氯化氢二氧六环溶液(2 mL), 于室温下反应1小时。停止反应, 将反应液真空旋除溶剂得到粗品, 粗品经反相制备色谱(甲酸体系)分离纯化得到标题化合物(12.71 mg, 收率: 13.38%, 白色固体)。

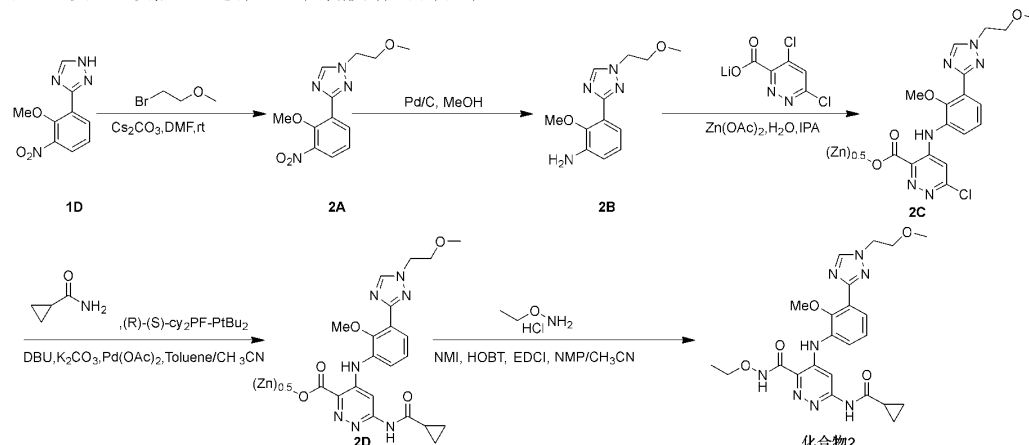
MS (ESI): m/z 439.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H),

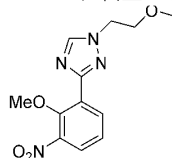
3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.08 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.83 - 0.81 (m, 4H).

实施例 2

6-(环丙基甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物 2)



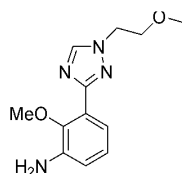
第一步：3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑



将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑 (1.0 g, 4.542 mmol) 溶解在超干 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入碳酸铯 (4439 mg, 13.626 mmol), 氮气置换后, 缓慢滴加 1-溴-2-甲氧基乙烷 (947 mg, 6.813 mmol), 在室温下反应 2 小时。停止反应, 将反应液过滤后倒入水 (30 mL) 中, 水相用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并的有机相经饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液真空旋除溶剂得到标题化合物 (1.33 g, 淡黄色油状物)

MS (ESI): m/z 279.0 [M+H]⁺;

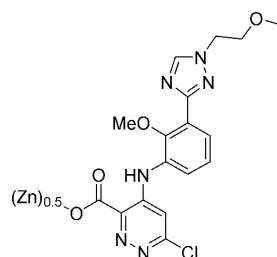
第二步：2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯胺



将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑 (1.3 g, 4.672 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 加入钯/炭 (198 mg, 1.869 mmol), 置换氢气三次, 室温下反应 16 小时。停止反应, 将反应液过滤后旋干, 粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:3) 分离纯化得到标题化合物 (830 mg, 收率: 71.6%, 无色油状物)。

MS (ESI): m/z 249.1 [M+H]⁺;

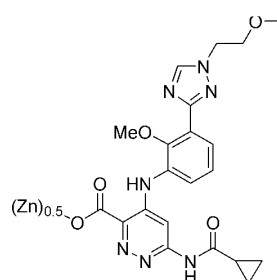
第三步：((6-氯-4-((2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-基)氧基)锌 (0.5)



将 2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯胺(750 mg, 3.021 mmol) 溶于水(21 mL)和异丙醇(3 mL)中,加入 4,6-二氯哒嗪-3-羧酸锂(722 mg, 3.625 mmol)、醋酸锌(665 mg, 3.625 mmol), 氮气置换三次后,油浴 65℃中反应 16 小时。停止反应,反应液中加水(21 mL), 室温下搅拌 1 小时,然后抽滤,滤饼用水(6 mL×2)、四氢呋喃(1 mL)淋洗,滤饼干燥得到标题化合物(730 mg, 收率: 55.3%, 淡黄色固体)。

MS (ESI): m/z 404.9 [M+H]⁺;

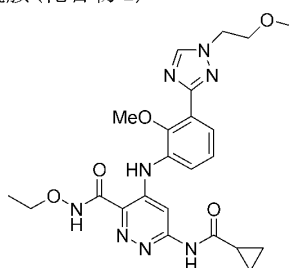
第四步: ((6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5)



将((6-氯-4-((2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5)(730 mg, 1.672 mmol)溶于甲苯(8 mL)和乙腈(4 mL)中,加入环丙甲酰胺(356 mg, 4.180 mmol)、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二叔丁基膦(185 mg, 0.334 mmol)、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(254 mg, 1.672 mmol)、碳酸钾(462 mg, 3.344 mmol)、醋酸钯(75 mg, 0.334 mmol), 氮气置换后,油浴 75℃中反应 16 小时。停止反应,反应液冷却至室温,加入水(15 mL)、醋酸(7.5 mL),混合体系用石油醚(30 mL×2)洗涤,水相用二氯甲烷(15 mL×3)萃取,合并的二氯甲烷有机相经无水硫酸钠干燥、过滤,滤液真空旋除溶剂得到标题化合物(1410 mg, 褐色固体),直接投下一步。

MS (ESI): m/z 454.6 [M+H]⁺;

第五步: 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物 2)



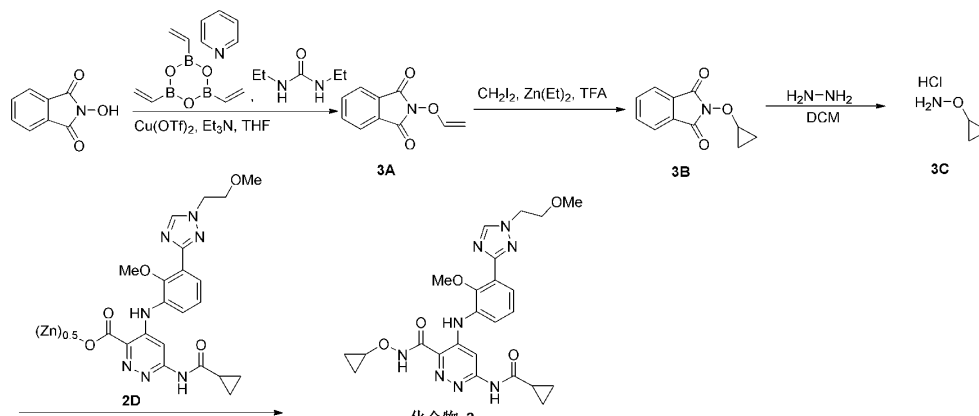
取一 50 mL 反应瓶,瓶中加入 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)和乙腈(3 mL),混合溶剂在室温下搅拌 10 分钟,然后加入((6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5)(400 mg, 0.825 mmol)、O-乙基羟胺盐酸盐(121 mg, 1.238 mmol)、N-甲基咪唑(202 mg, 2.475 mmol), 反应液在油浴 65℃中搅拌 15 分钟,然后加入 1-羟基苯并三唑(223 mg, 1.650 mmol)、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(316 mg, 1.650 mmol), 反应液在油浴 65℃中继续搅拌反应 16 小时。停止反应,将反应液过滤,滤液粗品经高效液相色谱制备(洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈)分离纯化得到标题化合物(79.51 mg, 收率: 19.4%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 497.3 [M+H]⁺;

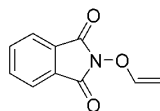
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 5H), 3.25 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 5.4 Hz, 4H).

实施例 3

6-(环丙基酰胺基)-N-环丙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)吡嗪-3-甲酰胺(化合物 3)



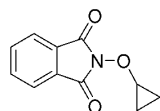
第一步: 2-(乙烯基)异吲哚啉-1,3-二酮



将 2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮 (900 mg, 5.517 mmol) 溶解在超干四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入乙烯硼酸吡啶络合物 (876 mg, 3.641 mmol)、二乙基脲 (256 mg, 2.207 mmol)、二((三氟甲基)磺酰基)氧基铜 (798 mg, 2.207 mmol) 和三乙胺 (1114 mg, 11.034 mmol), 氧气置换后, 在 50°C 下反应 16 小时。停止反应, 将反应液过滤后收集滤液旋干, 粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=4: 1) 分离纯化得到标题化合物 (950 mg, 收率: 91.1%, 白色固体)。

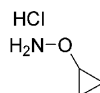
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 - 7.86 (m, 4H), 6.92 (dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 6.4, 3.5 Hz, 1H)。

第二步: 2-环丙氧基异吲哚啉-1,3-二酮



将二乙基锌 (19 mL, 19.0 mmol, 1.0 M solution in Hexanes) 在 0°C 下滴入超干二氯甲烷 (16 mL), 置换氮气, 保持 0°C; 将三氟乙酸 (2.172 g, 19.048 mmol) 溶于超干二氯甲烷 (8 mL) 后缓慢滴入上述溶液, 搅拌 20 分钟。将二碘甲烷 (5.101 g, 19.048 mmol) 溶于超干二氯甲烷 (8 mL) 后缓慢滴入, 继续搅拌 20 分钟。将 2-(乙烯基)异吲哚啉-1,3-二酮 (900 mg, 4.762 mmol) 溶于超干二氯甲烷溶液 (5.5 mL) 后缓慢滴入, 置换氮气, 在室温下反应 16 小时。停止反应, 往反应液中加入稀盐酸 (0.1 N, 16 mL), 分液, 将有机相收集后依次用饱和碳酸氢钠溶液 (17 mL)、饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到粗品。粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 分离纯化得到标题化合物 (850 mg, 收率: 87.9%, 白色固体)。

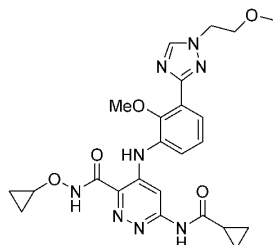
第三步: O-环丙基羟胺盐酸盐



将 2-环丙氧基异吲哚啉-1,3-二酮 (450 mg, 2.217 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 加入水合肼 (222 mg, 4.434 mmol), 氮气置换后, 室温下反应 16 小时。停止反应, 将反应液过滤, 滤液用水 (20 mL × 2) 洗涤。收集水相, 用氯仿/异丙醇混合溶液 (3:1, 15 mL × 6) 萃取。将有机相合并后

干燥, 加入氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (1 mL), 搅拌 1 h 后旋干得到标题化合物 (130 mg, 收率: 53.5%, 白色固体)。

第四步: 6-(环丙甲酰胺基)-N-环丙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物 3)



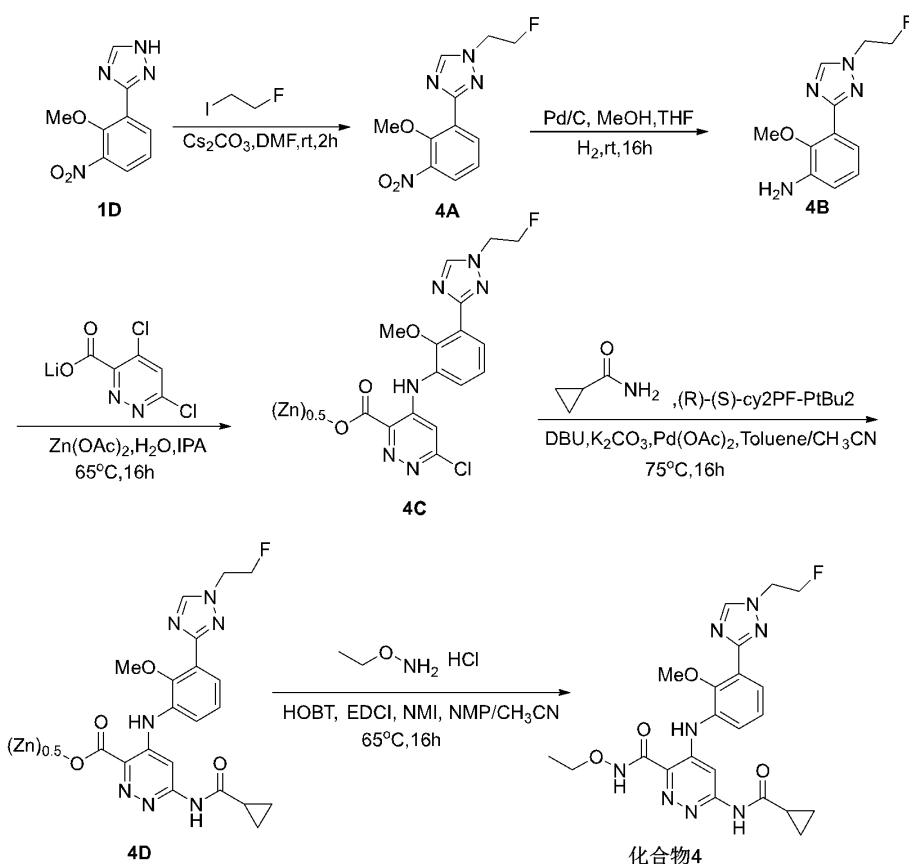
5 将 N-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 和乙腈 (3 mL) 加入到反应瓶中, 加入 ((6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-羰基)氧基)锌 (0.5) (400 mg, 0.825 mmol)、O-环丙基羟胺盐酸盐 (136 mg, 1.238 mmol)、N-甲基咪唑 (202 mg, 2.475 mmol), 反应液在油浴 65°C 中搅拌 15 分钟, 然后加入 1-羟基苯并三唑 (223 mg, 1.650 mmol)、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (316 mg, 1.650 mmol), 反应液在油浴 65°C 中搅拌反应 16 小时。停止反应, 将反应液过滤, 滤液粗品经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 分离纯化得到标题化合物 (57 mg, 收率: 13.6%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 509.2 [M+H]⁺;

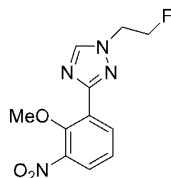
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 0.90 (brs, 2H), 0.82 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 0.62 - 0.55 (m, 2H).

实施例 4

20 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((3-(1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物 4)



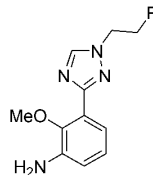
第一步：1-(2-氟乙基)-3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑



将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑 (1 g, 4.54 mmol)、1-氟-2-碘乙烷 (1.2 g, 6.81 mmol) 和碳酸铯 (4.44 g, 13.62 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，反应液在室温下搅拌反应 2 小时。停止反应，向反应液中加入水 (10 mL) 进行淬灭，后用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩后柱层析 (硅胶，二氯甲烷：甲醇=97 : 3) 分离纯化得到标题化合物 (1.16 g, 收率：91.37%，黄色固体)。

MS (ESI): m/z 267.0 $[M+H]^+$;

第二步：3-(1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯胺

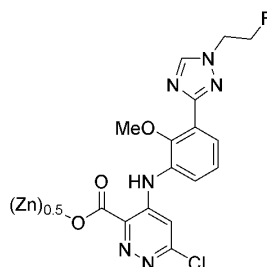


将 1-(2-氟乙基)-3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑 (1.11 g, 4.17 mmol) 溶解在四氢呋喃 (12 mL) 中，加入甲醇 (20 mL) 和氨水 (0.6 mL)，再分批加入钯/炭 (177.48 mg, 1.67 mmol)，氢气置换后，室温中反应 16 小时。停止反应，将反应液过滤，减压浓缩后柱层析 (硅胶，二氯甲烷：甲醇=98 : 2) 分离纯化得到标题化合物 (728 mg, 收率：70.75%，白色固体)。

MS (ESI): m/z 237.1 $[M+H]^+$;

第三步：((6-氯-4-((3-(1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-羰基)

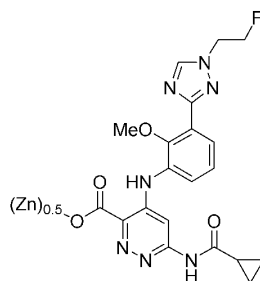
氧基) 锌



将 3-(1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯胺 (300 mg, 1.27 mmol)、4,6-二氯吡嗪-3-羧酸锂 (303.24 mg, 1.52 mmol) 和醋酸锌 (279.62 mg, 1.52 mmol) 溶解在水: 甲苯=7:1 的 9 mL 溶剂中, 氮气置换后, 65° C 下反应 16 小时。停止反应, 反应液加入 12 mL 水, 搅拌一小时后抽滤, 并用四氢呋喃 (0.5 mL) 洗涤, 干燥滤饼后得到标题化合物 (360 mg, 收率: 66.8 %, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 393.0 [M+H]⁺;

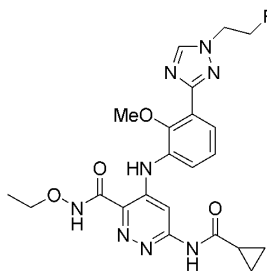
第四步: ((6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡嗪-3-羧基)氧基) 锌 (0.5)



将 ((6-氯-4-((3-(1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡嗪-3-羧基)氧基) 锌 (0.5) (360 mg, 0.848 mmol), 环丙甲酰胺 (216.53 mg, 2.544 mmol), (2R)-1-[(1R)-1-[双(1,1-二叔丁基)膦]乙基]-2-(二环己基膦)二茂铁 (94.07 mg, 0.17 mmol), 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (129.12 mg, 0.848 mmol), 碳酸钾 (351.66 mg, 2.544 mmol) 和醋酸钯 (38.08 mg, 0.17 mmol) 溶于甲苯: 乙腈=2:1 的 6 mL 溶剂中, 氮气置换后, 75° C 下反应 16 小时。停止反应, 反应液加入水: 醋酸=2:1 的 12 mL 溶液, 用石油醚 (20 mL) 洗涤, 水相用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并的二氯甲烷有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂得到标题化合物 (382 mg, 产率: 95.2 %, 褐色固体)。

MS (ESI): m/z 442.2 [M+H]⁺;

第五步: 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((3-(1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡嗪-3-甲酰胺 (化合物 4)



将 N-甲基吡咯烷酮 (11.4 mL) 和乙腈 (11.4 mL) 加入到反应瓶中, 加入二((6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡嗪-3-羧基)氧基) 锌 (380 mg, 0.803 mmol), O-乙基羟胺盐酸盐 (117.52 mg, 1.205 mmol) 和 N-甲基咪唑 (197.83 mg, 2.41 mmol), 氮气置换后, 油浴 65° C 中反应 15 分钟后, 最后加入 1-羟基苯并三唑 (217.06 mg, 1.61 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (307.95 mg, 1.61 mmol), 氮气置换后, 油浴 65° C 中继续反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加水 (20 mL) 进行淬灭, 然后用乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂得到粗

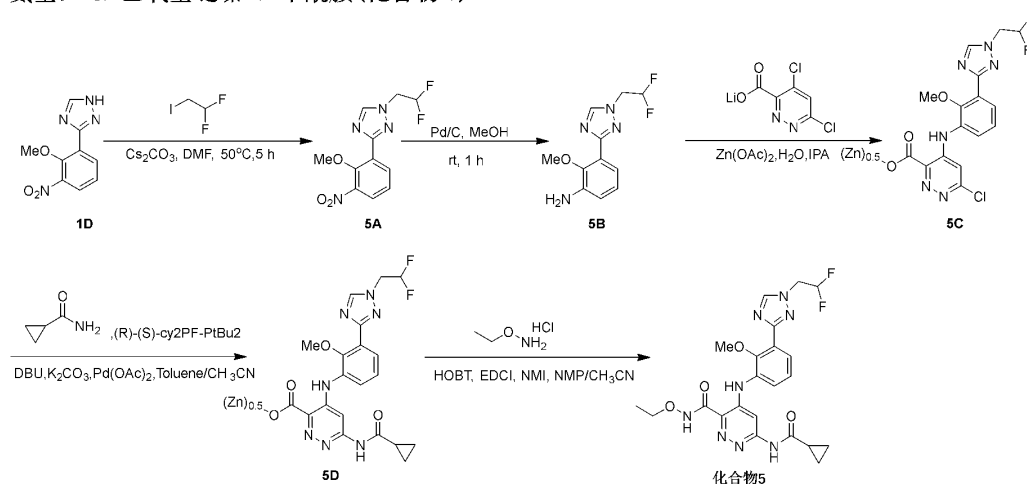
品。粗品经反相制备色谱（洗脱体系：甲酸，水，乙腈）分离纯化得到标题化合物（29.6 mg，收率：7.6%，白色固体）。

MS (ESI): m/z 485.2 $[M+H]^+$;

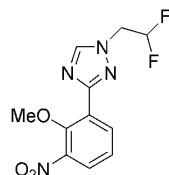
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 5.4$ Hz, 4H).

实施例 5

6-(环丙基酰胺基)-4-(3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基吡嗪-3-甲酰胺(化合物 5)



第一步：1-(2,2-二氟乙基)-3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑



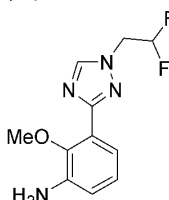
15

将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑 (900 mg, 4.087 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中，加入碳酸铯 (3.995 g, 12.261 mmol)，然后在 0°C 下加入 1,1-二氟-2-碘乙烷 (1.177 g, 6.131 mmol)，氮气置换后，在 65°C 下反应 5 小时。停止反应，将反应液过滤后加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3)；将有机相合并后用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液旋干得到标题化合物 (1.05 g，收率：90.3%，浅黄色油状物)。

20

MS (ESI): m/z 285.2 $[M+H]^+$;

第二步：3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯胺

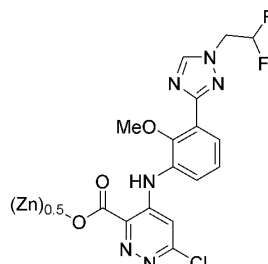


25

将 1-(2,2-二氟乙基)-3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑 (950 mg, 3.339 mmol) 溶于 MeOH (20 mL) 中，加入钯/炭 (146 mg, 1.336 mmol)，氢气置换后，室温下反应 2 小时。停止反应，将反应液过滤后旋干，粗品经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=1：1）分离纯化得到标题化合物 (910 mg，收率：83.6%，浅黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 255.0 $[M+H]^+$;

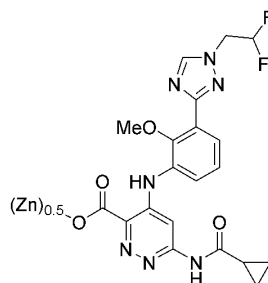
第三步：((6-氯-4-((3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5)



将 3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯胺 (830 mg, 3.264 mmol) 溶于水 (21 mL) 和异丙醇 (3 mL) 中, 加入 4,6-二氯哒嗪-3-羧酸锂 (779 mg, 3.917 mmol)、醋酸锌 (719 mg, 3.917 mmol), 氮气置换三次后, 油浴 65°C 中反应 16 小时。停止反应, 往反应液中加水 (25 mL), 室温下搅拌 1 小时, 然后抽滤, 滤饼用水 (5 mL×2)、四氢呋喃 (1 mL) 淋洗, 滤饼干燥得到标题化合物 (940 mg, 收率: 65.1%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 411.0 [M+H]⁺;

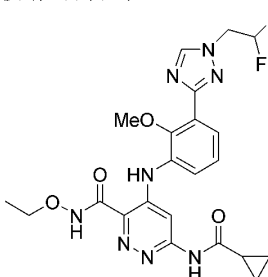
第四步：((6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5)



将 ((6-氯-4-((3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5) (420 mg, 0.949 mmol) 溶于甲苯 (4 mL) 和乙腈 (2 mL), 然后加入环丙甲酰胺 (202 mg, 2.373 mmol)、碳酸钾 (262 mg, 1.898 mmol)、1,8-二氮杂环[5.4.0]十一碳-7-烯 (144 mg, 0.949 mmol)、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二叔丁基膦 (105 mg, 0.190 mmol) 和醋酸钯 (43 mg, 0.190 mmol), 置换氮气, 在 75°C 下反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入水 (15 mL) 和乙酸 (7.5 mL), 用石油醚 (30 mL×2) 洗涤, 水相再用二氯甲烷萃取 (10 mL×3); 将二氯甲烷合并后用无水硫酸钠干燥, 滤液过滤后旋干得到粗品标题化合物 (520 mg, 褐色油状物), 直接投下一步。

MS (ESI): m/z 460.0 [M+H]⁺;

第五步：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基哒嗪-3-甲酰胺(化合物 5)



将 N-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 和乙腈 (3 mL) 加入到反应瓶中, 然后加入 ((6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5) (470 mg, 0.957 mmol)、O-乙基羟胺盐酸盐 (140 mg, 1.436 mmol)、N-甲基咪唑 (235 mg, 2.871 mmol), 反应液在油浴 65°C 中搅拌 15 分钟, 然后加入 1-羟基苯并三唑 (259 mg, 1.914 mmol)、1-乙基-3-(2-甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (367 mg, 1.914 mmol), 反应液在油浴 65°C 中搅拌反

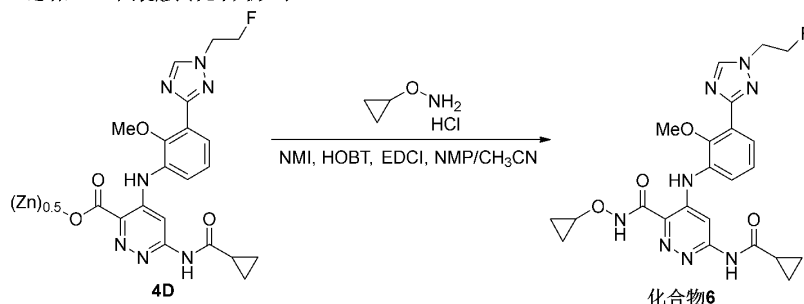
应 5 小时。停止反应，将反应液过滤，滤液粗品经高效液相色谱制备（洗脱体系：三氟乙酸，水，乙腈）分离纯化得到标题化合物（13.54 mg，收率：2.8%，白色固体）。

MS (ESI): m/z 503.0 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64 - 6.32 (m, 1H), 4.83 (td, J = 15.2, 3.4 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 4.6 Hz, 4H).

实施例 6

6-(环丙甲酰胺基)-N-环丙氧基-4-((3-(1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物 6)



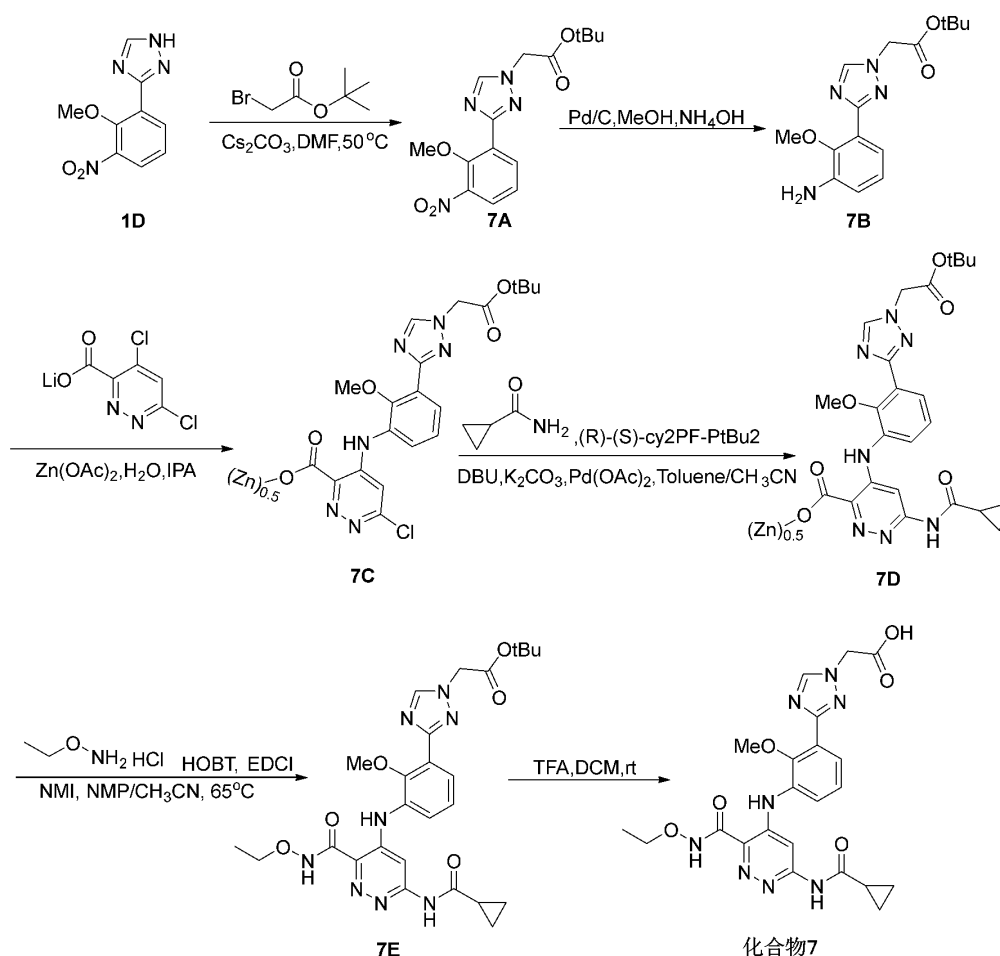
将 N-甲基吡咯烷酮 (4 mL) 和乙腈 (4 mL) 加入到反应瓶中，加入 ((6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(1-(2-氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-基)氧基) 锌 (830 mg, 1.754 mmol)、O-环丙基羟胺盐酸盐 (288 mg, 2.631 mmol) 和 N-甲基咪唑 (430 mg, 5.262 mmol)，反应液在油浴 65°C 中搅拌 15 分钟，然后加入 1-羟基苯并三唑 (474 mg, 3.508 mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (672 mg, 3.508 mmol)，反应液在油浴 65°C 中搅拌反应 16 小时。停止反应，将反应液过滤，滤液粗品经高效液相色谱制备（洗脱体系：甲酸，水，乙腈）分离纯化得到标题化合物 (82.74 mg，收率：63.3%，灰色固体)。

MS (ESI): m/z 497.3 $[M+H]^+$;

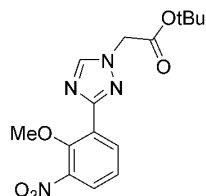
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 0.89 (brs, 2H), 0.81 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 0.61 - 0.54 (m, 2H).

实施例 7

2-(3-(3-((6-(环丙甲酰胺基)-3-(乙氧基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸(化合物 7)



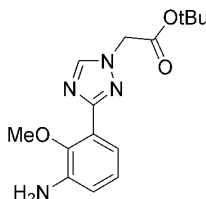
第一步：2-(3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸叔丁酯



将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑 (550 mg, 2.50 mmol)、2-溴乙酸叔丁酯 (730.8 mg, 3.75 mmol) 和碳酸铯 (1.63 g, 5.00 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5.5 mL) 中，反应液在 50°C 下搅拌反应 1 小时。停止反应，向反应液中加水 (5 mL) 进行淬灭，后用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩后柱层析 (硅胶，石油醚：乙酸乙酯=4 : 1) 分离纯化得到得到标题化合物 (554 mg, 收率：66.34%，白色固体)。

MS (ESI): m/z 335.0 [M+H]⁺;

第二步：2-(3-(3-氨基-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸叔丁酯

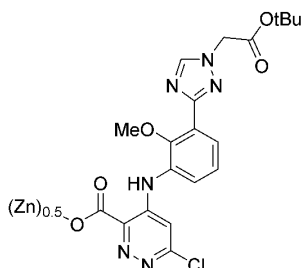


将 2-(3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸叔丁酯 (554 mg, 1.66 mmol) 溶解

在甲醇 (20 mL) 中, 加入氢氧化铵 (0.3 mL), 再分批加入钼/炭 (70.54 mg, 0.66 mmol), 氢气置换后, 室温中反应 16 小时。停止反应, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩后柱层析 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=3 : 7) 分离纯化得到标题化合物 (300 mg, 收率: 59.49%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 305.1 [M+H]⁺;

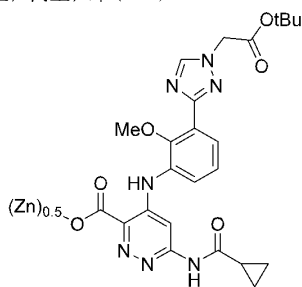
- 5 第三步: ((4-((3-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-氯哒嗪-3-羧基)氧基)锌 (0.5)



- 10 将 2-(3-(3-氨基-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸叔丁酯 (200 mg, 0.657 mmol) 和 4,6-二氯哒嗪-3-羧酸锂 (156.93 mg, 0.789 mmol) 和醋酸锌 (144.7 mg, 0.789 mmol) 溶解在水: 甲苯=7: 1 的 6 mL 溶剂中, 氮气置换后, 油浴 65°C 下反应 16 小时。停止反应, 反应液加入 8mL 水, 搅拌一小时后抽滤, 并用四氢呋喃 (0.5 mL) 洗涤, 干燥滤饼后得到标题化合物 (185 mg, 收率: 57.4%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 461.1 [M+H]⁺;

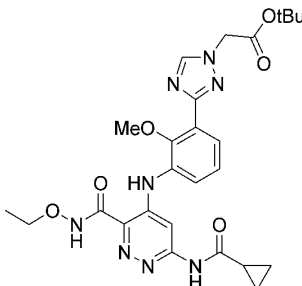
- 15 第四步: ((4-((3-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙烷甲酰氨基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌 (0.5)



- 20 将 ((4-((3-(1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-氯哒嗪-3-羧基)氧基)锌 (0.5) (140 mg, 0.285 mmol), 环丙甲酰胺 (72.86 mg, 0.856 mmol), (2R)-1-[(1R)-1-[双(1,1-二叔丁基)膦]乙基]-2-(二环己基膦)二茂铁 (31.65 mg, 0.0571 mmol), 1,8-二氯杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (43.45 mg, 0.285 mmol), 碳酸钾 (118.33 mg, 0.856 mmol) 和醋酸钼 (12.81 mg, 0.0571 mmol) 溶于甲苯: 乙腈=2:1 的 2mL 溶剂中, 氮气置换后, 75°C 下反应 16 小时。停止反应, 反应液加入水: 醋酸=2:1 的 4.5 mL 溶液, 用石油醚 (8 mL) 洗涤, 然后二氯甲烷 (16 mL×3) 萃取, 合并的二氯甲烷有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂得到标题化合物 (104 mg, 产率: 67.3%, 褐色油状)。

- 25 MS (ESI): m/z 510.1 [M+H]⁺;

第五步: 2-(3-(3-((6-(环丙甲酰胺基)-3-(乙氧基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸叔丁酯

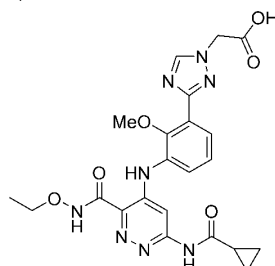


将 N-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 加入 ((4-((3-(1-(2-(叔丁氧基)-2-

氧代乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙烷甲酰氨基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌
(0.5) (84 mg, 0.155 mmol), O-乙基羟胺盐酸盐 (22.91 mg, 0.233 mmol), N-甲基咪唑 (38.23
mg, 0.466 mmol) 氮气置换后, 油浴 65° C 中反应 15 分钟后, 最后加入 1-羟基苯并三唑 (41.94 mg,
0.31 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (59.51 mg, 0.31 mmol), 氮气置换后,
5 油浴 65° C 中反应 16 小时。停止反应, 将反应液用乙酸乙酯 (8 mL×3) 萃取, 合并的有机相经饱和
食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂得到标题化合物 (305 mg, 纯度: 73.73%,
褐色油状)。

MS (ESI): m/z 553.1 [M+H]⁺;

第六步: 2-(3-(3-((6-(环丙甲酰胺基)-3-(乙氧基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-2-甲氧基苯
10 基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸(化合物 7)



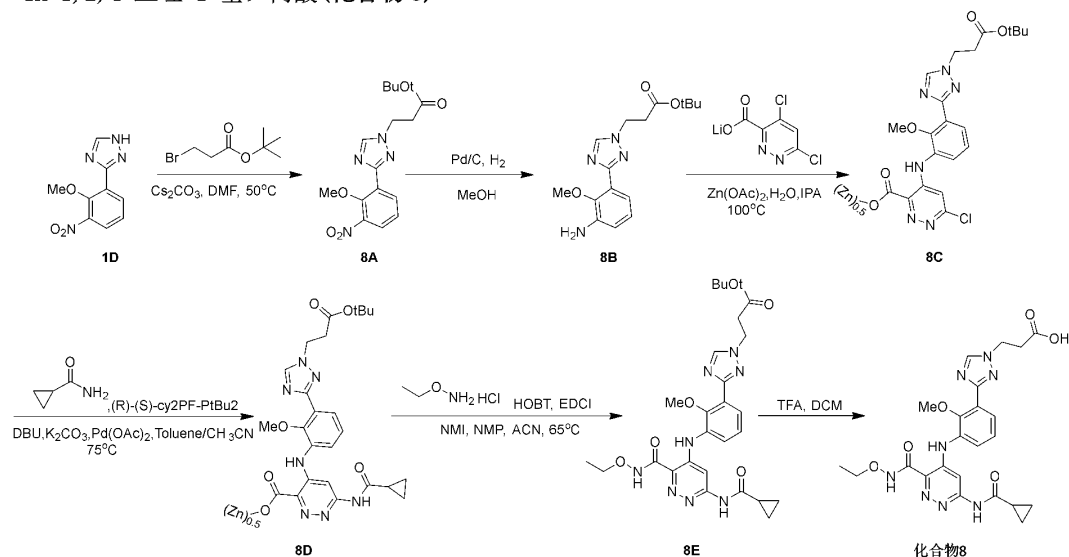
将 2-(3-(3-((6-(环丙甲酰胺基)-3-(乙氧基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-2-甲氧基苯
基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸叔丁酯 (300 mg) 溶于三氟乙酸: 1,2-二氯乙烷=1:1 的 10mL 溶剂中, 室
温下反应 5 小时。停止反应, 反应液经真空旋除溶剂得到粗品, 粗品经反相制备色谱分离纯化得到标
15 题化合物 (5 mg, 收率: 1.8%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 497.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),
7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H),
3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82
20 (d, J = 5.5 Hz, 4H)。

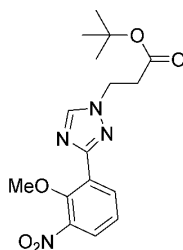
实施例 8

3-(3-(3-((6-(环丙甲酰胺基)-3-(乙氧基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-
1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸(化合物 8)



25

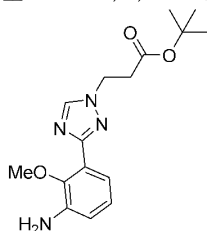
第一步: 3-(3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸叔丁酯



将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑 (400 mg, 1.818 mmol) 溶解在超干 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入碳酸铯 (1.78 g, 5.454 mmol), 氮气置换后, 冰浴 0°C 下缓慢滴加 3-溴丙酸叔丁酯 (570 mg, 2.727 mmol), 然后在 50°C 下反应 16 小时。停止反应, 将反应液倒入水 (20 mL) 中, 水相用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并的有机相经饱和食盐水 (15 mL×3) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=20: 1) 分离纯化得到标题化合物 (490 mg, 收率: 77.5%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 349.0 [M+H]⁺;

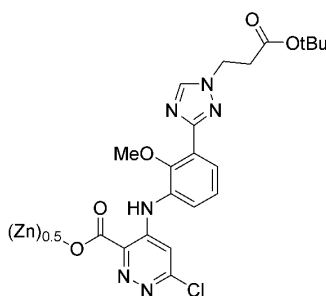
第二步: 3-(3-(3-氨基-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基) 丙酸叔丁酯



将 3-(3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基) 丙酸叔丁酯 (490 mg, 1.408 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入钯/炭催化剂 (37 mg, 0.352 mmol), 氢气置换三次后, 室温下反应 2 小时。停止反应, 过滤掉钯/炭, 滤液真空旋除溶剂得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 分离纯化得到标题化合物 (420 mg, 收率: 93.8%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 319.4 [M+H]⁺;

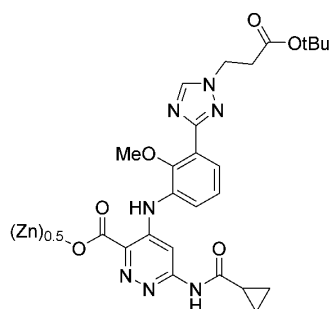
第三步: ((4-((3-(1-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-氯吡嗪-3-羧基)氧基) 锌 (0.5)



将 3-(3-(3-氨基-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基) 丙酸叔丁酯 (420 mg, 1.321 mmol) 溶于水 (7 mL) 和异丙醇 (1 mL) 中, 加入 4,6-二氯吡嗪-3-羧酸锂 (304 mg, 1.585 mmol)、醋酸锌 (291 mg, 1.585 mmol), 氮气置换三次后, 油浴 65°C 中反应 16 小时。停止反应, 反应液中加水 (10 mL), 室温下搅拌 1 小时, 然后抽滤, 滤饼用水 (6 mL×2)、四氢呋喃 (1 mL) 淋洗, 滤饼干燥得到标题化合物 (320 mg, 收率: 47.9%, 棕色固体)。

MS (ESI): m/z 475.1 [M+H]⁺;

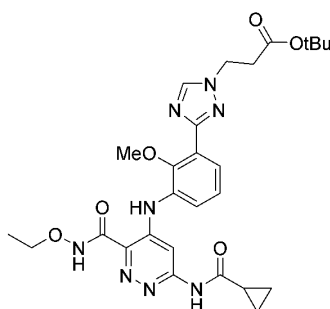
第四步: ((4-((3-(1-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)吡嗪-3-羧基)氧基) 锌 (0.5)



将((4-((3-(1-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-氯吡嗪-3-羰基)氧基)锌(0.5) (320 mg, 0.632 mmol) 溶于甲苯(4 mL)和乙腈(2 mL)中, 加入环丙甲酰胺(134 mg, 1.580 mmol)、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二叔丁基膦(70 mg, 0.126 mmol)、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(96 mg, 0.632 mmol)、碳酸钾(174 mg, 1.264 mmol)和醋酸钯(28 mg, 0.126 mmol), 氮气置换后, 油浴100℃中反应16小时。停止反应, 反应液冷却至室温, 加入水(8 mL)、醋酸(4 mL), 混合体系用石油醚(15 mL×2)洗涤, 水相用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并的二氯甲烷有机相经饱和食盐水(10 mL×2)洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂得到标题化合物(275 mg, 收率: 78.4%, 褐色固体)。

MS (ESI): m/z 524.2 [M+H]⁺;

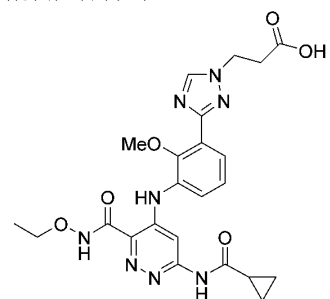
第五步: 3-(3-(6-(环丙甲酰胺)-3-(乙氧基氨甲酰)吡嗪-4-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸叔丁酯



将N-甲基吡咯烷酮(2 mL)和乙腈(2 mL)加入到反应瓶中, 加入((4-((3-(1-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)吡嗪-3-羰基)氧基)锌(0.5) (275 mg, 0.495 mmol)、O-乙基羟胺盐酸盐(72 mg, 0.743 mmol)、N-甲基咪唑(121 mg, 1.485 mmol), 反应液在油浴65℃中搅拌15分钟, 然后加入1-羟基苯并三唑(134 mg, 0.990 mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(190 mg, 0.990 mmol), 反应液在油浴65℃中搅拌16小时。停止反应, 向反应液中加水(10 mL)进行淬灭, 水相乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并的有机相经饱和食盐水(10 mL×2)洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂得到标题化合物(300 mg, 收率: 8.02%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 567.1 [M+H]⁺;

第六步: 3-(3-(3-(6-(环丙甲酰胺基)-3-(乙氧基氨甲酰基)吡嗪-4-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸(化合物8)



将3-(3-(6-(环丙甲酰胺)-3-(乙氧基氨甲酰)吡嗪-4-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸叔丁酯 10 (300 mg, 0.531 mmol) 溶于二氯甲烷(1 mL), 加入三氟乙酸(1 mL),

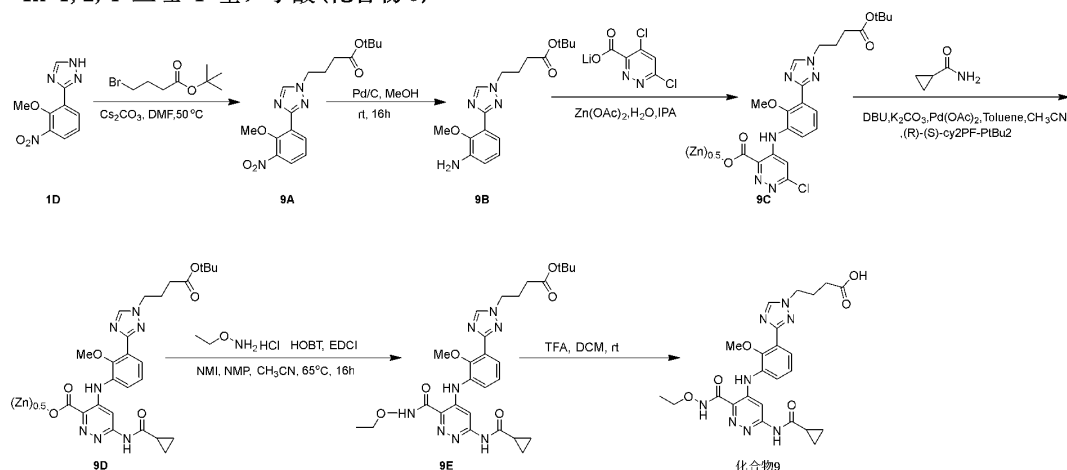
室温下搅拌 1 小时。停止反应，将反应液旋干，粗品经高效液相色谱制备（洗脱体系：甲酸，水，乙腈）分离纯化得到标题化合物（37.98 mg，收率：14.0%，淡黄色固体）。

MS (ESI): m/z 511.2 $[M+H]^+$;

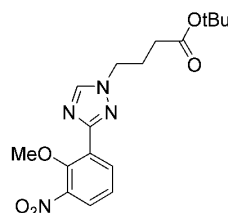
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H).

实施例 9

4- (3- (3- ((6- (环丙甲酰胺基)-3- (乙氧基氨甲酰) 哒嗪-4-基) 氨基)-2-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 丁酸(化合物 9)



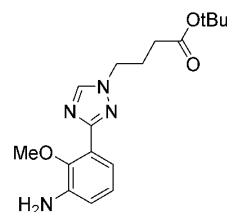
第一步：4- (3- (2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 丁酸叔丁酯



将 3- (2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑 1 (500 mg, 2.27 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，加入 4-溴代丁酸叔丁酯 (760 mg, 3.41 mmol) 和碳酸铯 (1.48 g, 4.54 mmol)，氮气置换三次后，反应液在油浴 50°C 中搅拌 2 小时。停止反应，将反应液倒入水 (40 mL) 中，水相用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 3) 萃取，合并的有机相经饱和食盐水 (40 mL $\times$ 3) 洗涤、无水硫酸钠干燥，过滤后滤液真空旋除溶剂得到粗品，粗品经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=1:1）分离纯化得到标题化合物 (720 mg，收率：87.4%，黄色油状物)。

MS (ESI): m/z 363.1 $[M+H]^+$;

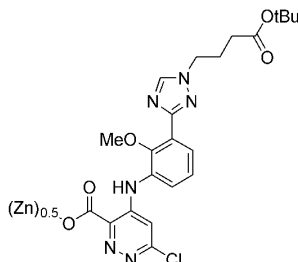
第二步：4- (3- (3-氨基-2-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 丁酸叔丁酯



将 4- (3- (2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 丁酸叔丁酯 (720 mg, 1.987 mmol) 溶于甲醇 (12 mL) 中，加入钯/炭催化剂 (72 mg)，氢气置换三次后，室温下反应 16 小时。停止反应，抽滤掉钯/炭，滤液真空旋除溶剂得到粗品，粗品经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇=15:1）分离纯化得到标题化合物 (500 mg，收率：75.8%，无色透明油状物)。

MS (ESI): m/z 333.2 $[M+H]^+$;

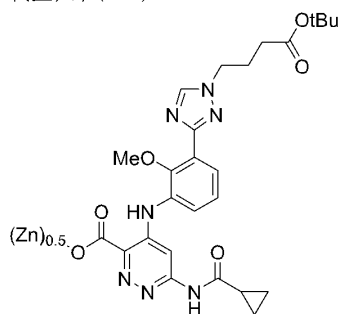
第三步：((4-((3-(1-(4-(叔丁氧基)-4-氧代丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧苯基)氨基)-6-氯哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5)



将4-(3-(3-氨基-2-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丁酸叔丁酯(500 mg, 1.504 mmol)溶于异丙醇(3 mL)和水(21 mL)中,加入4,6-二氯哒嗪-3-羧酸锂(357.4 mg, 1.805 mmol)、醋酸锌(331.2 mg, 1.805 mmol),氮气置换三次后,油浴65℃中反应16小时。停止反应,反应液中加水(10 mL),室温下搅拌1小时,然后抽滤,滤饼用水(10 mL×2)、四氢呋喃(2 mL)淋洗,滤饼干燥后得到标题化合物(620 mg, 收率: 79.2%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 489.1 [M+H]⁺;

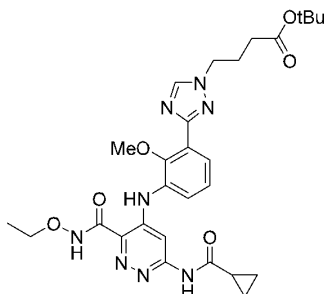
第四步：((4-((3-(1-(4-(叔丁氧基)-4-氧代丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5)



将((4-((3-(1-(4-(叔丁氧基)-4-氧代丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧苯基)氨基)-6-氯哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5)(620 mg, 1.191 mmol)溶于甲苯(6 mL)和乙腈(3 mL)中,加入环丙甲酰胺(253.4 mg, 2.978 mmol)、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二叔丁基膦(132.1 mg, 0.238 mmol)、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(181.3 mg, 1.191 mmol)、碳酸钾(329.2 mg, 2.382 mmol)和醋酸钯(53.5 mg, 0.238 mmol),氮气置换后,油浴75℃中反应16小时。停止反应,反应液冷却至室温,加入水(20 mL)、醋酸(10 mL),混合体系用石油醚(30 mL×3)洗涤,水相用二氯甲烷(40 mL×3)萃取,合并的二氯甲烷有机相经饱和食盐水(40 mL×3)洗涤、无水硫酸钠干燥,过滤后滤液真空旋除溶剂得到标题化合物(650 mg, 收率: 95.9%, 褐色固体)。

MS (ESI): m/z 538.1 [M+H]⁺;

第五步：4-(3-((6-(环丙甲酰胺)-3-(乙氧基氨甲酰)哒嗪-4-基)氨基)-2-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丁酸叔丁酯

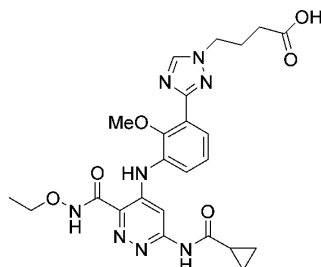


将N-甲基吡咯烷酮(6 mL)和乙腈(6 mL)加入到反应瓶中,加入((4-((3-(1-(4-(叔丁氧基)-4-氧代丁基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)哒嗪-3-羧基)氧基)锌(0.5)(650 mg, 1.142 mmol)、O-乙基羟胺盐酸盐(334.2 mg, 3.426 mmol)、N-甲基咪唑(281.3 mg, 3.426 mmol),反应液在油浴65℃中搅拌15分钟,然后加入1-羟基苯并三唑(308.6 mg, 2.284 mmol)、

1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (437.8 mg, 2.284 mmol), 反应液在油浴 65℃中搅拌反应 16 小时。停止反应, 将反应液倒入水 (40 mL) 中, 水相乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取, 合并的有机相经饱和食盐水 (40 mL×3) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂得到粗品标题化合物 (1 g, 黄色油状物), 直接投下一步。

5 MS (ESI): m/z 581.1 $[M+H]^+$;

第六步: 4-(3-(3-(6-(环丙甲酰胺基)-3-(乙氧基氨甲酰)哒嗪-4-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丁酸(化合物 9)



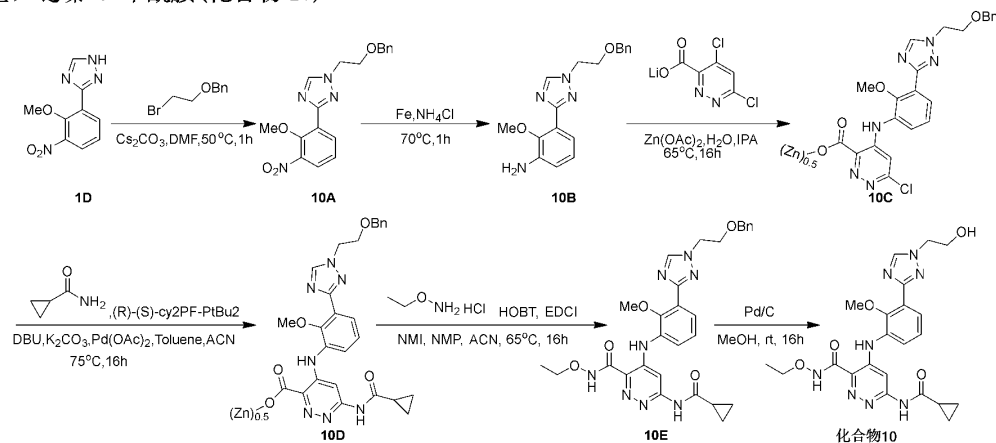
10 将 4-(3-(3-(6-(环丙甲酰胺基)-3-(乙氧基氨甲酰)哒嗪-4-基)氨基)-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丁酸叔丁酯 (1 g, 1.722 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 氮气置换三次后, 室温下反应 8 小时。停止反应, 反应液真空旋除溶剂得到粗品, 粗品经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 甲酸, 水, 乙腈) 分离纯化得到标题化合物 (85.41 mg, 收率: 9.46%, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 525.0 $[M+H]^+$;

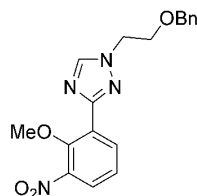
15 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.0 Hz, 4H)。

实施例 10

20 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-(3-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物 10)



第一步: 1-(2-(苄氧基)乙基)-3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑

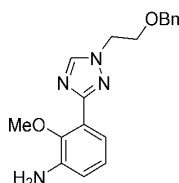


25 将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑 (1000 mg, 4.542 mmol) 溶解在超干 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入碳酸铯 (4440 mg, 13.626 mmol) 与 (2-溴乙氧基) 甲基 苯 (1465 mg, 6.813 mmol), 在 50℃下反应 1 小时。停止反应, 将反应液过滤后倒入水 (20 mL) 中, 水相用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并的有机相经饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤、无水硫酸钠干燥, 滤液过滤

后真空旋除溶剂得到粗品，粗品经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯= 3:1）分离纯化得到标题化合物（1.5 g，收率：93.3%，淡黄色油状物）

MS (ESI): m/z 355.5 $[M+H]^+$;

第二步：3-（1-（2-（苄氧基）乙基）-1H-1,2,4-三唑-3-基）-2-甲氧基苯胺

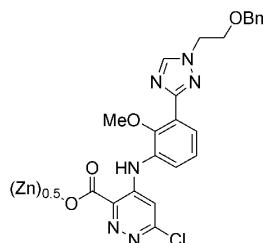


5

将 1-（2-（苄氧基）乙基）-3-（2-甲氧基-3-硝基苯基）-1H-1,2,4-三唑（1.5 g，4.233 mmol）溶于异丙醇（10 mL）与水（0.8 mL）中，加入铁粉（233 mg，21.165 mmol），氯化铵（1132 mg，21.165），置换氮气三次，70℃下反应 1 小时。停止反应，将反应液过滤后旋干，粗品经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=1:5）分离纯化得到标题化合物（1.32 g，收率：96.1%，无色油状物）。

10 MS (ESI): m/z 325.0 $[M+H]^+$;

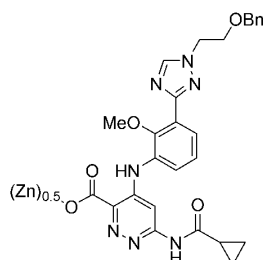
第三步：((4-((3-（1-（2-（苄氧基）乙基）-1H-1,2,4-三唑-3-基）-2-甲氧基苯基)氨基)-6-氯哒嗪-3-羰基)氧基)锌(0.5)



15 将 3-（1-（2-（苄氧基）乙基）-1H-1,2,4-三唑-3-基）-2-甲氧基苯胺（1.2 g，3.699 mmol）溶于水（35 mL）和异丙醇（5 mL）中，加入 4,6-二氯哒嗪-3-羧酸锂（879 mg，4.439 mmol）、醋酸锌（815 mg，4.439 mmol），氮气置换三次后，油浴 65℃中反应 16 小时。停止反应，反应液中加水（40 mL），室温下搅拌 1 小时，然后抽滤，滤饼用水（10 mL×2）、四氢呋喃（1 mL）淋洗，滤饼干燥后得到标题化合物（1.2 g，收率：63.3%，灰色固体）。

MS (ESI): m/z 481.1 $[M+H]^+$;

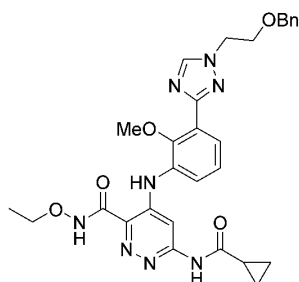
20 第四步：((4-((3-（1-（2-（苄氧基）乙基）-1H-1,2,4-三唑-3-基）-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)哒嗪-3-羰基)氧基)锌(0.5)



25 将 ((4-((3-（1-（2-（苄氧基）乙基）-1H-1,2,4-三唑-3-基）-2-甲氧基苯基)氨基)-6-氯哒嗪-3-羰基)氧基)锌(0.5)（1.2 g，2.138 mmol）溶于甲苯（24 mL）和乙腈（12 mL）中，加入环丙甲酰胺（454 mg，5.345 mmol）、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦)二茂铁]乙基二叔丁基膦（237 mg，0.428 mmol）、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯（325 mg，2.138 mmol）、碳酸钾（590 mg，4.276 mmol）、醋酸钯（96 mg，0.428 mmol），氮气置换后，油浴 75℃中反应 16 小时。停止反应，反应液冷却至室温，加入水（30 mL）、醋酸（15 mL），混合体系用石油醚（50 mL×2）洗涤，水相用二氯甲烷（10 mL×3）萃取，合并的二氯甲烷有机相经饱和食盐水（10 mL×3）洗涤、无水硫酸钠干燥，过滤后滤液真空旋除溶剂得到标题化合物（1.8 g，褐色油状物），直接投下一步反应。

30 MS (ESI): m/z 530.0 $[M+H]^+$;

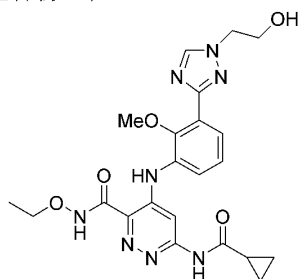
第五步：4-（（3-（1-（2-（苄氧基）乙基）-1H-1,2,4-三唑-3-基）-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基哒嗪-3-甲酰胺



取一 25 mL 反应瓶，瓶中加入 N-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 和乙腈 (2 mL)，加入 ((4-((3-(1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)哒嗪-3-羰基)氧基)锌 (0.5 (400 mg, 0.713 mmol)、O-乙基羟胺盐酸盐 (104 mg, 1.070 mmol)、N-甲基咪唑 (175 mg, 2.139 mmol)，反应液在油浴 65℃ 中搅拌 15 分钟，然后加入 1-羟基苯并三唑 (193 mg, 1.426 mmol)、1-乙基-(3-(二甲基氨基)丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (273 mg, 1.426 mmol)，反应液在油浴 65℃ 中搅拌 16 小时。停止反应，向反应液中加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)。将有机相合并后用饱和食盐水洗涤 (10 mL×3)，无水硫酸钠干燥，过滤后滤液旋干得到标题化合物 (510 mg，褐色油状物)，直接投下一步反应。

MS (ESI): m/z 573.1[M+H]⁺;

第六步: 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物 10)



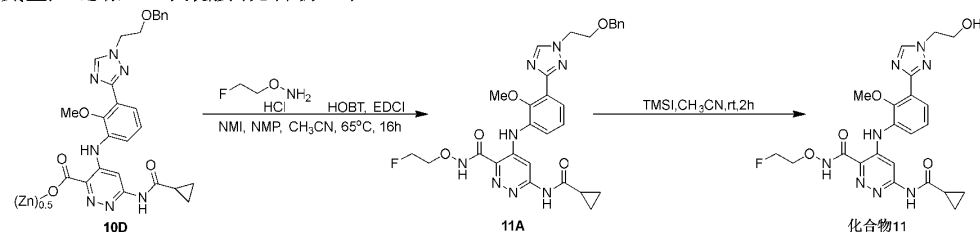
将 4-((3-(1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基哒嗪-3-甲酰胺 (510 mg, 0.891 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)，加入钯炭 (38 mg, 0.356 mmol)，置换氢气后在室温下反应 16 小时。停止反应，将反应液过滤后旋干，粗品经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 氨水, 乙腈, 水) 分离纯化得到标题化合物 (20.4 mg，收率: 4.7%，白色固体)。

MS (ESI): m/z 483.0[M+H]⁺;

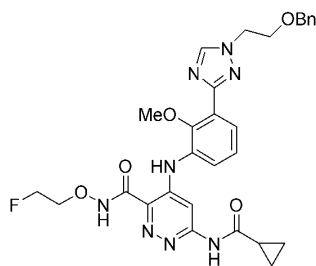
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.26 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78 (brs, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.05 (brs, 1H), 1.20 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 5.7 Hz, 4H).

实施例 11

6-(环丙甲酰胺基)-N-(2-氟乙氧基)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物 11)



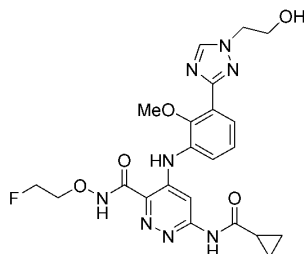
第一步: 4-((3-(1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(2-氟乙氧基)哒嗪-3-甲酰胺



将 N-甲基吡咯烷酮 (9 mL) 和乙腈 (9 mL) 于室温下搅拌十分钟, 加入 ((4-((3-(1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)哒嗪-3-羧基)氧基) 锌 (0.5) (300 mg, 0.64 mmol), 0-(2-氟乙基)羟胺盐酸盐 (110.91 mg, 0.96 mmol) 和 N-甲基咪唑 (158.45 mg, 1.93 mmol), 氮气置换后, 油浴 65°C 中反应 15 分钟后, 最后加入 1-羟基苯并三唑 (172.95 mg, 1.28 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (245.38 mg, 1.28 mmol), 氮气置换后, 油浴 65°C 中反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加水 (20 mL) 进行淬灭, 后用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液真空旋除溶剂得到标题化合物 (300 mg, 产率: 95.1%, 褐色固体)。

MS (ESI): m/z 591.3 [M+H]⁺;

第二步: 6-(环丙甲酰胺基)-N-(2-氟乙氧基)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物 11)



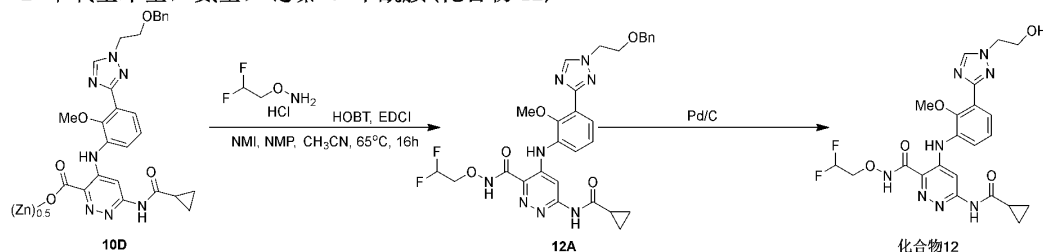
将 4-((3-(1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(2-氟乙氧基)哒嗪-3-甲酰胺 (158 mg, 0.268 mmol) 溶于乙腈 (3 mL), 后加入三甲基碘硅烷 (267.64 mg, 1.338 mmol), 室温下反应 4 小时。停止反应, 真空旋除溶剂得到粗品, 粗品经反相制备色谱 (洗脱体系: 甲酸, 乙腈, 水) 分离纯化得到标题化合物 (27.91 mg, 收率: 20.85%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 501.1 [M+H]⁺;

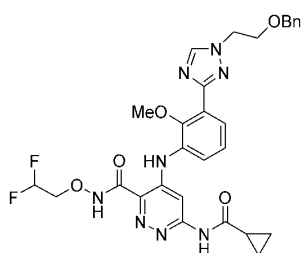
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.29 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 3.80 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 0.85 - 0.80 (m, 4H).

实施例 12

6-(环丙甲酰胺基)-N-(2,2-二氟乙氧基)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(化合物 12)



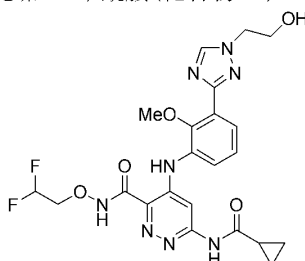
第一步: 4-((3-(1-(2-(苄氧基)乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-3-甲酰胺



将 N-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 加入 ((4-((3-(1-(2-(苄氧基) 乙基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基) 氨基)-6-(环丙甲酰胺基) 吡嗪-3-羰基) 氧基) 锌 (0.5) (400 mg, 0.713 mmol)、O-(2,2-二氟乙基) 羟胺盐酸盐 (143 mg, 1.070 mmol)、N-甲基咪唑 (175 mg, 2.139 mmol), 反应液在油浴 65°C 中搅拌 15 分钟, 然后加入 1-羟基苯并三唑 (193 mg, 1.426 mmol)、1-乙基-(3-二甲氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸盐 (273 mg, 1.426 mmol), 反应液在油浴 65°C 中搅拌反应 16 小时。停止反应, 向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3); 将有机相合并, 用饱和食盐水洗涤 (10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液旋干得到标题化合物 (290 mg, 收率: 66.8%, 褐色油状物)。

MS (ESI): m/z 609.0 [M+H]⁺;

第二步: 6-(环丙甲酰胺基)-N-(2,2-二氟乙氧基)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基) 氨基) 吡嗪-3-甲酰胺 (化合物 12)



取一 50 mL 反应瓶, 将 4-((3-(1-(2-(苄氧基) 乙基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基) 氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(2,2-二氟乙氧基) 吡嗪-3-甲酰胺 (260 mg, 0.427 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 加入钨/炭 (18 mg, 0.171 mmol), 置换氢气后在室温下搅拌反应 40 小时。停止反应, 将反应液过滤后滤液旋干, 粗品经高效液相色谱制备 (洗脱体系: 甲酸, 乙腈, 水) 分离纯化得到标题化合物 (7.65 mg, 收率: 3.5%, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 519.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 4H), 3.82 - 3.70 (m, 5H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 0.81 (d, J = 5.2 Hz, 4H).

生物学测试评价

测试例 A、本发明化合物 TYK2 JH2 体外酶结合实验

实验目的: 该测试例的目的是采用荧光共振能量转移 (TR-FRET) 的方法测试化合物对 TYK2 JH2 假激酶的结合作用, 进而评价化合物对 TYK2 JH2 的亲合力。

实验方法:

DMSO 溶解化合物配制为 10 mM 母液, 然后在化合物稀释板中配备 200X 化合物不同梯度浓度, 并转移至 Echo 板中。通过 Echo 仪器将化合物从 Echo 板转移 75nL 至 384 实验板, 分别加入 5 μL 3X TYK2 JH2 假激酶 (Bioduro)、5 μL 3X Tb antibody (Cisbio)、5 μL 3X TRACER (Bioduro) 至 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。

实验结果:

化合物编号	TYK2 JH2 结合实验 (IC ₅₀ , nM)
化合物 1	0.21

化合物 2	0.19
化合物 4	0.18
化合物 5	0.26
化合物 7	0.29
化合物 8	0.29
化合物 9	0.42
化合物 10	0.28
BMS-986165	0.25

从实验数据结果可以看出，本发明化合物对 TYK2 JH2 假激酶具有良好的结合作用。

测试例 B、本发明化合物对 IL-2 诱导的人 PBMC 中 CD3+细胞亚群 STAT5 磷酸化试验(JAK1/3)的测定

5 实验目的：该测试例的目的是采用蛋白磷酸化流式细胞分析技术检测化合物对 IL-2 诱导的 STAT5 磷酸化的抑制作用。

实验方法：

10 用化合物对人 PBMC 细胞进行预孵育，在适当刺激条件下诱导 STAT5 进行磷酸化，并对相应细胞亚群和靶标进行染色，使用流式细胞仪读取细胞数据并分析不同化合物浓度条件下磷酸化抗体信号的强弱。将 PBMC 重悬并分配到 96 孔板，62.5 μL/孔；加入 3.5 μL 20X 化合物工作液，37℃孵育 30 分钟；加入 5 μL PE 小鼠抗人 CD3 (BD)，37℃避光孵育 30 分钟；每孔加入 4 μL 20X IL-2 (R&D)，37℃避光孵育 20 分钟；将 96 孔板中所有细胞转移到深孔板，每孔加入 400 μL 固定工作液 (Biolegend)，室温避光孵育 20 分钟。PBS 清洗两遍，加入 400 μL Perm Buffer III (BD)，4℃避光孵育 40 分钟；PBS 清洗细胞两遍，加入 100 μL STAT5 pY694 抗体工作液 (BD)，室温孵育 40 分钟；PBS 清洗一遍，加入 200 μL 染色缓冲液重悬细胞，转移至上样板，使用 FlowJo 软件分析抗体荧光强度，通过 XL-Fit 软件计算化合物 IC₅₀。

实验结论：

化合物编号	hPBMC 中 IL-2 诱导的 CD3+的 pSTAT5 (JAK1/3) (IC ₅₀ , μM)
化合物 1	>30
化合物 2	>30
BMS-986165	0.409

从实验数据结果可以看出，本发明化合物对 JAK1/3 信号通路抑制活性更低，具有更优的选择性。

20

测试例 C、本发明化合物对 JAK1 JH1/JAK2 JH1/JAK3 JH1/TYK2 JH1 激酶抑制作用的测定

实验目的：该测试例的目的是采用均相时间分辨荧光共振能量转移技术 (HTRF) 检测化合物对 JAK1 JH1/JAK2 JH1/JAK3 JH1/TYK2 JH1 激酶活性的抑制作用。

实验方法：

25 用自动化微量移液系统将化合物工作液以 100 nL 每孔转移到 384 孔实验板，每孔加入 5 μL 2X JAK1 JH1/JAK2 JH1/JAK3 JH1/TYK2 JH1 激酶溶液或反应缓冲液，离心混匀，25℃室温孵育 15 分钟。孵育完成后每孔加入 5 μL 2X TK-SUB-biotin 底物和 ATP 混合溶液，离心混匀，25℃孵育 45 分钟 (JAK1/JAK2) 或 60 分钟 (JAK3/TYK2)。孵育完成后每孔加入 10 μL 检测混合液 (TK Antibody-EU 和 Streptavidin-XL 混合液)，离心混匀，25℃孵育 60 分钟 (JAK1/JAK2) 或 120 分钟 (JAK3/TYK2)。

30 孵育结束转入 4℃冰箱过夜孵育，在 Envision 2104 Multilabel Reader 上读取荧光值，通过 XL-Fit 软件计算化合物 IC₅₀。

实验结论：

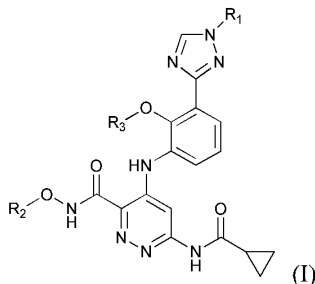
化合物编号	激酶抑制活性 (IC ₅₀ , μM)			
	JAK1 JH1	JAK2 JH1	JAK3 JH1	TYK2 JH1
化合物 1	>10	>10	>10	>10
化合物 2	>10	>10	>10	>10
BMS-986165	1.58	3.62	1.27	>10

从实验数据结果可以看出，本发明化合物对 JAK1 JH1/JAK2 JH1/JAK3 JH1 抑制活性更低，具有更优的选择性。

35

权 利 要 求 书

1. 通式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物:



5

其中:

R_1 选自 H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- SR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- NR_bR_c 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)R_a$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)OR_a$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)NR_bR_c$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $OC(O)R_a$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $NR_bC(O)R_a$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $S(O)_mR_a$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $S(O)_mNR_bR_c$ 或 C_{1-6} 亚烷基- $NR_bS(O)_mR_a$, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代;

R_2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代;

R_3 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代;

R_1 、 R_2 和 R_3 中的各基团任选地被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

其中 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

$m=1$ 或 2;

R 选自 H、D、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中, R_1 选自 H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- SR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- NR_bR_c 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)R_a$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)OR_a$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)NR_bR_c$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $OC(O)R_a$ 或 C_{1-6} 亚烷基- $NR_bC(O)R_a$, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代; 优选地, R_1 选自 H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- SR_a 、 C_{1-6} 亚烷基- NR_bR_c 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)OR_a$ 或 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)NR_bR_c$, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代; 优选地, R_1 选自 H、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 亚烷基-OH、 C_{1-6} 亚烷基-SH、 C_{1-6} 亚烷基-NH₂、 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)OH$ 或 C_{1-6} 亚烷基- $C(O)NH_2$, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代; 优选地, R_1 选自 H 或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代; 优选地, R_1 为 C_{1-6} 亚烷基- OR_a , 其中 R_a 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

30

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中, R_2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基或 3-7 元杂环基, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代; 优选地, R_2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基或 3-7 元杂环基, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代; 优选地, R_2 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代。

35

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中, R_3 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 所述基团任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代; 优选地, R_3 为甲基, 其任选地被一个或多个取代, 直至完全氘代。

40

5. 权利要求 1 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中:

R₁选自H、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆亚烷基-OR_a、C₁₋₆亚烷基-SR_a或C₁₋₆亚烷基-C(O)OR_a，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₂选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₇环烷基或3-7元杂环基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

5 R₃选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₁、R₂和R₃中的各基团任选地被1、2、3或4个R取代；

其中R_a选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

R选自H、D、卤素、CN、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

10 6. 权利要求1的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中：

R₁选自H、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄亚烷基-OR_a或C₁₋₄亚烷基-C(O)OH，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

15 R₂选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₇环烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₃选自C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

其中R_a选自H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基。

20 7. 权利要求1的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中：

R₁为C₁₋₄亚烷基-OR_a，其任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₂选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₇环烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；优选C₁₋₄烷基，其任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₃选自C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

25 其中R_a选自C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基。

8. 权利要求1的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中：

30 R₁选自H、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄亚烷基-OH或C₁₋₄亚烷基-C(O)OH，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₂选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₇环烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；优选C₁₋₄烷基，其任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₃选自C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代。

35 9. 权利要求1的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中：

R₁选自H、C₁₋₆亚烷基-OR_a和C₁₋₆亚烷基-SR_a，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₂选自C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

40 R₃选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₁、R₂和R₃中的各基团任选地被1、2、3或4个R取代；

其中R_a选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

R选自H、D、卤素、CN、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

45 10. 权利要求1的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中：

R₁选自H和C₁₋₆亚烷基-OR_a，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

R₂选自C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

R₃为C₁₋₆烷基，所述基团任选地被一个或多个氘取代，直至完全氘代；

50 其中R_a选自H和C₁₋₆烷基。

11. 权利要求1的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中：

R₁ 选自 H 和 C₁₋₄ 亚烷基-OR_a, 所述基团任选地被一个或多个氟取代, 直至完全氟代;

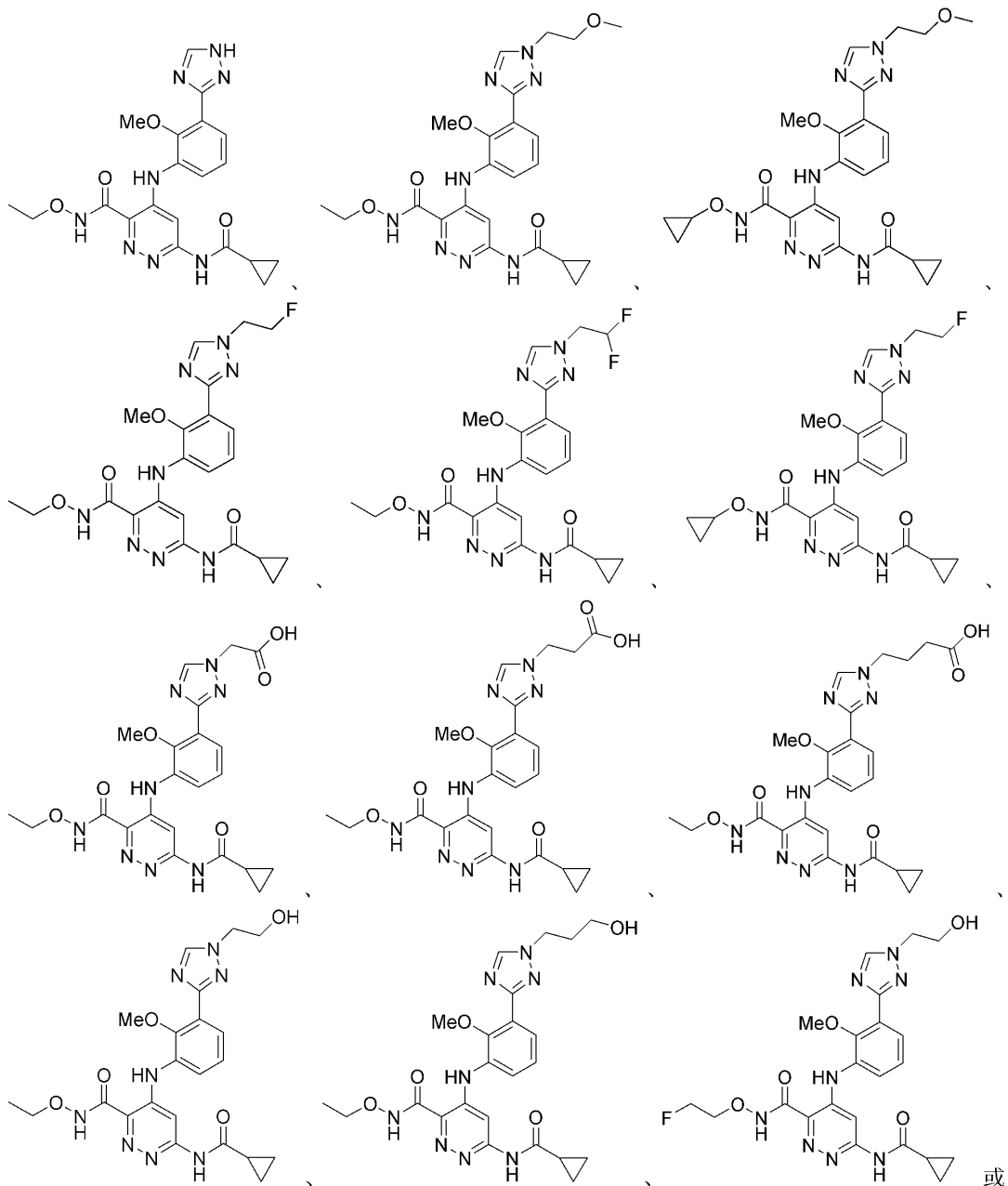
R₂ 为 C₁₋₄ 烷基, 所述基团任选地被一个或多个氟取代, 直至完全氟代;

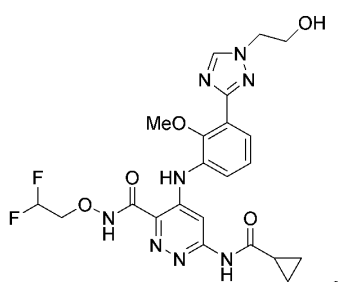
R₃ 为 C₁₋₄ 烷基, 所述基团任选地被一个或多个氟取代, 直至完全氟代;

其中 R_a 为 C₁₋₄ 烷基。

5

12. 权利要求 1 的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 以及它们的混合物, 其中所述化合物选自以下:





13. 药物组合物，其含有权利要求 1-12 中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，和药学上可接受的赋形剂；优选地，其还含有其它治疗剂。

14. 权利要求 1-12 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物在制备用于治疗 and/or 预防 TYK2 激酶介导的疾病的药物中的用途。

15. 权利要求 1-12 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或权利要求 13 的药物组合物，其用于治疗 and/or 预防 TYK2 激酶介导的疾病。

16. 一种在受试者中治疗和/or预防 TYK2 激酶介导的疾病的方法，包括向所述受试者给药权利要求 1-12 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，或权利要求 13 的药物组合物。

17. 权利要求 14 的用途或者权利要求 15 的化合物或药物组合物的用途或者权利要求 16 的方法，其中所述 TYK2 激酶介导的疾病选自自身免疫性疾病、皮肤病、变应性疾病、器官排斥、癌症、干眼病、骨髓纤维化、红细胞增多症；优选地，所述自身免疫性疾病为狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、青少年关节炎、银屑病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病或自体免疫性甲状腺疾病；所述皮肤病为牛皮癣、皮疹或特应性皮炎；所述变应性疾病为哮喘或鼻炎；所述器官移植排斥为异体抑制排斥或移植植物抗宿主疾病；所述癌症为肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈部癌、甲状腺癌、肺癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、淋巴瘤或白血病。

18. 权利要求 14 的用途或者权利要求 15 的化合物或药物组合物的用途或者权利要求 16 的方法，所述 TYK2 激酶介导的疾病选自类风湿性关节炎、银屑病、溃疡性结肠炎和克罗恩病。