

一种大环化合物、药物组合物及其用途

技术领域

本公开申请提供一种大环化合物、药物组合物和用途，该大环化合物是一种通过血脑屏障能力强且高选择性的 TYK2 变构抑制剂，可用于调节 TYK2 介导的疾病。

背景技术

JAK 家族在介导引起炎症的众多细胞因子的信号传导方面至关重要，其包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。TYK2 和 JAK1/2/3 通常成对工作，或称为“二聚体”，将细胞外细胞因子的信号传递到细胞核。TYK2 选择性地参与促炎细胞因子如 IL-23、IL-12 和 I 型 IFN 信号的传递。因此，TYK2 抑制剂可以成为各种严重炎症和自身免疫疾病的有效治疗手段。

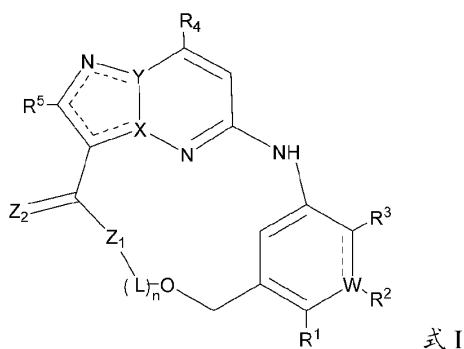
JAK 家族中的 JAK1、JAK2、JAK3 以及 TYK2 都有 JAK 同源结构域(JAK homology domain, JH)，其中 JH1 结构域也称为激酶域，JH2 为假激酶域。最早出现的 TYK2 抑制剂如辉瑞的 Brepocitinib 等，均作用于 JH1 激酶催化结构域，即直接作用于 ATP 的结合口袋，由于 JH1 催化结构域高度的同源性，其对 JAK 家族其它成员的选择性有限，因而也难以避免 JAK 类抑制剂常见的心血管事件或静脉血栓栓塞等不良事件。

BMS 的 TYK2 变构抑制剂 Deucravacitinib，作用于 TYK2 JH2 假激酶域中的特异性口袋，以变构抑制的方式实现了对其他 JAK 家族成员以及整个激酶家族的高度选择性，降低了心血管事件或静脉血栓栓塞等不良事件的发生风险，Deucravacitinib 也因此成为了首个上市不带黑框警告的口服 JAK 抑制剂。

然而，Deucravacitinib 对 JAK1 的 JH2 结构域也有一定作用，存在因抑制 JAK1 所带来的不良事件的风险。开发一款对 JAK1 选择性更高的 TYK2 变构抑制剂，能进一步降低 JAK1 抑制带来的不良反应，为自身免疫性疾病带来更安全的治疗手段；同时，很多自身免疫性疾病进展到后期，会侵袭大脑，出现多灶或弥漫性脑损害等症状，目前能透脑的高选择性 TYK2 分子尚未见报道，临床药物急缺；此外，TYK2 是针对一系列促炎细胞因子的 STAT 通路激活剂，抑制 TYK2 可能在减少包括帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症和多发性硬化症等疾病在内的神经退行性疾病中的炎症方面发挥重要作用，因此开发一种选择性更好且通过血脑屏障能力较强的 TYK2 变构抑制剂来解决神经退行性疾病的药物是临床的迫切需求。

发明内容

本公开一方面提供如式 I 所示的化合物、其同位素异构体、或其药学上可接受的盐：



该化合物是一种通过血脑屏障能力强且高选择性的 TYK2 变构抑制剂，可用于调节 TYK2 介导的疾病。

本公开还涉及一种药物组合物，其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及药学可接受的载体。

本公开还涉及本公开公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及药物组合物在制备用于治疗酪氨酸激酶介导的疾病的用途。

本公开涉及一种治疗酪氨酸激酶介导的疾病的方法，包括将治疗有效量的本公开公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或药物组合物，给药于需要给药的患者。

在一种实施方式中，所述酪氨酸激酶选自 TYK2 激酶。在一种实施方式中，所述酪氨酸激酶介导的疾病包括炎性自身免疫性疾病、肿瘤、神经退行性疾病，例如，炎性自身免疫性疾病选自特应性皮炎、化脓性汗腺炎、银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、硬皮病、自身免疫性脑病等；肿瘤选自白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、脑瘤等癌症；神经退行性疾病选自脑萎缩、老年痴呆症、帕金森综合征、阿尔茨海默病、肌肉萎缩侧索硬化、多发性硬化症等。

具体实施方式

下面通过实施例对本公开进一步详细说明。通过这些说明，本公开的特点和优点将变得更为清楚明确。

在这里专用的词“示例性”意为“用作例子、实施例或说明性”。这里作为“示例性”所说明的任何实施例不必解释为优于或好于其它实施例。

此外，下面所描述的本公开不同实施方式中涉及的技术特征只要彼此之间未构成冲突就可以相互结合。

定义

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人

员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本文发明主题做任何限制。在本公开中，必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其他形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

标准化学术语的定义可以在文献著作中找到，包括 Carey 和 Sundberg 的“Advanced Organic Chemistry 4th Ed, Vol A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. 除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及医学和药物化学等化学上的相关的命名和实验室操作和技术，是本领域技术人员已知的。标准技术可以用于化学合成，化学分析，药物制备，制剂，递药和患者的治疗。标准技术可以用于重组 DNA，寡核苷酸合成，以及组织培养和转化（例如电穿孔、脂质传染法）。举例来说，可以使用附有生厂商提供的说明书的试剂盒，或者按照本领域公知的方法，或者按照本公开表述的方法，来实施反应和纯化技术。一般而言，前述技术和步骤可以通过本领域众所周知的和在各种一般文献或更具体文献中描述的常规方法来实施，这些文献在本公开中被引用和讨论。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言，CH₂O 等同于 OCH₂。

术语“取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的即可。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

本文所用 C_{m-n} 指该部分中具有 m~n 个碳原子。举例而言，所述“C₁₋₈”基团是指该部分中具有 1-8 个碳原子，即基团包含 1 个碳原子，2 个碳原子、3 个碳原子.....8 个碳原子。因此，举例而言“C₁₋₈ 烷基”是指含有 1-8 个碳原子的烷基，即所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基.....辛基等。本文中的数字范围，例如“1-8”是指给定范围中的各个整数，例如“1-8 个碳原子”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子、7 个碳原子或 8 个碳原子。

术语“元”是指构成环的骨架原子的个数。例如吡啶是六元环，吡咯是五元环。

在本公开中，各基团可以具有如下的定义：

氢可表示为-H，也可以替换为氘、氚等同位素。

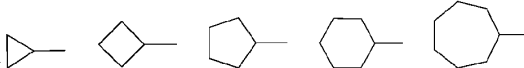
卤素可包括氟、氯、溴、碘。

C₁₋₈ 烷基可包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基、庚基、辛基等。

氘代 C₁₋₈ 烷基、氚代 C₁₋₈ 烷基可以表示该 C₁₋₈ 烷基上的一个或多个甚至全部的氢原子替换为氘、氚等同位素。

C₁₋₈ 烷氧基可表示为-OC₁₋₈ 烷基，其中的 C₁₋₈ 烷基包括的基团如前定义；例如，C₁₋₈ 烷氧基可包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

C₁₋₈ 卤代烷基可表示为 C₁₋₈ 烷基中的任意个数的氢原子被卤素取代后的基团，其中的 C₁₋₈ 烷基、卤素包括的基团如前定义；例如，C₁₋₈ 卤代烷基可包括-CF₃ 等。

C₃₋₈ 环烷基可表示为非芳香的饱和碳环，包括单碳环（具有一个环）及双碳环（具有两个环），例如，C₃₋₈ 环烷基可包括  等。

C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₈ 烷基可表示为带有 C₃₋₈ 环烷基的 C₁₋₈ 烷基，其中 C₃₋₈ 环烷基以及 C₁₋₈ 烷基的定义如上所述，例如 C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₈ 烷基可包括环丙基甲基、环丁基甲基、环己基乙基等。

C₃₋₈ 杂环基可表示为 C₃₋₈ 环烷基中的任意个数的环原子被 O、S、N、P、Si 等杂原子取代后所得的基团，其中的 C₃₋₈ 环烷基包括的基团如前定义。例如，C₃₋₈ 杂环基可包括环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基、吡啶基、噁丁环基、噻丁环基、四氢呋喃基、吡咯烷基、噁唑烷基、四氢吡唑基、吡咯啉基、二氢呋喃基、二氢噻吩基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、二氢噻喃基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚基、氮杂螺[3.3]庚基等。

C₆₋₂₀ 芳基可包括单环芳基、双环芳基或更多环芳基，例如，可包括苯基、联苯基、萘基、菲基、蒽基、萘基等。

C₅₋₂₀ 杂芳基可表示含有任意个数的 O、S、N、P、Si 等杂原子作为环原子所得的不饱和基团。例如，C₅₋₂₀ 杂芳基可包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

羟基可表示为-OH。

巯基可表示为-SH。

羧基可表示为-COOH。

酯基可表示为-COOR', R'可为 C₁₋₈ 烷基, 例如 C₁₋₈ 烷基取代的酯基可表示为-COOC₁₋₈ 烷基, 其中的 C₁₋₈ 烷基包括的基团如前定义。

酰基可表示为-COR', R'可为 C₁₋₈ 烷基, 例如 C₁₋₈ 烷基取代的酰基可表示为-COC₁₋₈ 烷基, 其中的 C₁₋₈ 烷基包括的基团如前定义。

氨基可表示为-NH₂、-NHR'或-N(R')₂, R'可为 C₁₋₈ 烷基, 例如 C₁₋₈ 烷基取代的氨基可表示为-NHC₁₋₈ 烷基或-N(C₁₋₈ 烷基)₂, 其中的 C₁₋₈ 烷基包括的基团如前定义。

酰胺基可表示为-CO 氨基, 其中的氨基如前定义。

磺酰基可表示为-S(O)₂R', R'可为 C₁₋₈ 烷基, 例如 C₁₋₈ 烷基取代的磺酰基可表示为-S(O)₂C₁₋₈ 烷基, 其中的 C₁₋₈ 烷基包括的基团如前定义。

氰基可表示为-CN。

氧代可表示为(=O)。

前述定义中, 当碳原子数变化时, 上述定义仅根据碳原子数变化而变化, 不影响基团种类的定义; 例如, “C₁₋₅ 烷基”可包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基等前述“C₁₋₈ 烷基”定义中符合碳原子数为 1-5 的所有基团。

术语“药学上可接受的”是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言, 它们在可靠的医学判断的范围之内, 适用于与人类和动物的组织接触使用, 而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症, 与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指保留了指定化合物的游离酸和游离碱的生物效力, 并且在生物学或其它方面上没有不良作用的盐。除特别指示外, 本公开中的盐可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。金属盐的非限制性实例包括但不限于碱金属的盐, 例如钠盐、钾盐等; 碱土金属的盐, 例如钙盐、镁盐、钡盐等; 铝盐等。与有机碱形成的盐的非限制性实例包括但不限于与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺等形成的盐。与无机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。与有机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸等形成的盐。与碱性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。与酸性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下, 这样的盐的制备方法是: 在水或有机溶剂或两者的混合物中, 经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地, 优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

术语“溶剂化物”是指本公开中的一个化合物与一个或多个溶剂分子形成的物理聚

集体，这个物理聚集体包括离子的不同程度和共价键，例如氢键。已证实这个溶剂化物可以被分离，例如，当晶体的晶格中混有一个或多个溶剂分子时。“溶剂化物”包括溶剂相和可分离的溶剂化物两部分。相应的溶剂化物例子有很多，包括乙醇溶剂化物、甲醇溶剂化物等。“水合物”是一种以水（H₂O）分子为溶剂的溶剂化物。本公开中的一个或多个化合物都可以随意的制备成溶剂化物。溶剂化物的制备众所周知。例如 M. Caira *et al*, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004)中描述了抗真菌药氟康唑的溶剂化物的制备，即用乙酸乙酯和水制备。E. C. van Tonder *et al*, AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); 和 A. L. Bingham *et al*, Chem. Commun., 603-604 (2001)中也描述了溶剂化物、水合物的类似制备方法。一种典型的、非限制性的制备过程是在高于常温的温度时将发明的化合物溶解于所需要量的理想溶剂中（有机溶剂或水或它们的混合溶剂），降温，放置析晶，然后用标准的方法分离挑出晶体。用 I. R. 光谱学分析技术可以证实结晶中形成溶剂化物（水合物）的溶剂（水）的存在。

术语“活性代谢物”是指在化合物代谢时形成的该化合物的具有活性的衍生物。

术语“多晶型物”是指以不同的晶格形式存在的本公开化合物。

术语“同位素标记物”是指有同位素标记的本公开化合物。例如本公开的化合物中的同位素可包括 H, C, N, O, P, F, S 等元素的各种同位素，如 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F 和 ³⁶S。

术语“药学上可接受的前药”或“前药”是指本公开化合物的任何药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其它衍生物，其在向受体施用后能够直接或间接地提供本公开的化合物或其具有药学活性的代谢物或残基。特别优选的衍生物或前药是在施用于患者时可以提高本公开化合物生物利用度的那些化合物（例如，可以使口服的化合物更易于被吸收到血液中），或者促进母体化合物向生物器官或作用位点（例如脑部或淋巴系统）递送的那些化合物。可通过常规操作或在体内，按可分解为母体化合物的修饰方式，修饰存在于化合物中的官能团，制备前药。各种前药形式是本领域熟知的。参见，在 T. Higuchi 和 V. Stella 所著的 Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association 和在 Pergamon Press 中提供了有关前药的讨论。Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. *et al.*, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, 第五章, 113-191 页；以及 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, 以上文献通过引用并入本文。

术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体。本公开化合物含有不对称或手性中心、双键等结构，因此，本公开的化合物可能包括光学异构体、几何异构体、互变异构体、阻转异构体等多种异构体形式，这些异构体及其单一异构体、外消旋体等等都包括在本公开的范围之内。例如，对于光学异构体而言，可以

通过手性拆分、手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。例如,可通过与适当的光学活性物质(例如手性醇或 Mosher's 莫氏酰氯)反应转换为非对映异构体,将其分离并转化(如水解)为相对应的单一的异构体。再例如,还可通过色谱柱进行分离。

术语“药物组合物”是指任选的混合有至少一种药学上可接受的化学成分或试剂的生物活性化合物,所述药学上可接受的化学成分或试剂即为“载体”,其有助于将化合物引入到细胞或组织中,包括但不限于稳定剂、稀释剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂。

本文的“药物组合物”可按药剂领域中熟知的方式制备,并可通过多种途径给予或施用它们,这取决于是否需要局部或全身治疗和所治疗的区域。可局部(例如,透皮、皮肤、眼和粘膜包括鼻内、阴道和直肠递药)、肺(例如,通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过喷雾器:气管内、鼻内)、口服或肠胃外给药。肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉注射或输注;或颅内例如鞘内或脑室内给药。可按单次大剂量形式肠胃外给药,或可通过例如连续灌注泵给药。本文的药物组合物包括但不限于以下形式:片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(固体或溶于液体溶媒);含例如高达 10%重量活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液和无菌包装粉末等。

本文的药物组合物可按单位剂型配制,每一剂量可含约 0.1~1000 mg,通常约 5~1000 mg 活性成分,更通常约 100~500 mg 活性成分。术语“单位剂型”是指物理上分离的适宜作为用于人患者和其它哺乳动物的单一剂量单位,各单位含有与适宜的药物载体混合的经计算可产生所需疗效的预定量的活性物质。

术语“个体”是指患有疾病、病症或病况等的个体,包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实施例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人,非人的灵长类动物(例如黑猩猩和其它猿类和猴);家畜,例如牛、马、绵羊、山羊、猪;家养动物,例如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿类动物,例如大鼠、小鼠和豚鼠等。

术语“治疗”和其它类似的同义词包括缓解、减轻或改善疾病或病症症状,预防其它症状,改善或预防导致症状的潜在代谢原因,抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症的发展,缓解疾病或病症,使疾病或病症好转,缓解由疾病或病症导致的症状,或者中止疾病或病症的症状,此外,该术语还可包含预防的目的。该术语还包括获得治疗效果和/或预防效果。所述治疗效果是指治愈或改善所治疗的潜在疾病。此外,对与潜在疾病相关的一种或多种生理症状的治愈或改善也是治疗效果,例如尽管患者可能仍然受到潜在疾病的影响,但观察到患者情况改善。就预防效果而言,可向具有患特定疾病风险的患者施用所述组合物或化合物,或者即便尚未做出疾病诊断,但向出现该疾病的一个或多个生理症状的患者施用所述组合物或化合物。

术语“获得必要的治疗效果的计量”或“治疗有效量”是指施用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解,或生物系统的任何其它所需变化。可使用诸如剂

量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。实际给予的化合物、药物组合或药剂的量通常由医师根据相关情况决定，包括所治疗的病症、所选择的给药途径、所给予的实际化合物；患者个体的年龄、重量和反应；患者症状的严重程度等。

本公开化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性（例如疏水性）、给药途径等。例如可通过含约 0.1~10%w/v 该化合物的生理缓冲水溶液提供本公开化合物，用于肠胃外给药。某些典型剂量范围为约 1 μ g/kg~约 1g/kg 体重/日。在某些实施方案中，剂量范围为约 0.01 mg/kg~约 100 mg/kg 体重/日。剂量很可能取决于此类变量，如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状况、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其给药途径。

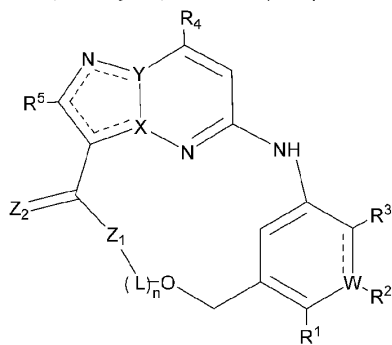
术语“施用”是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌肉、动脉内注射或输注)、外用和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。

术语“IC₅₀”是指在测量这样的效应的分析中获得最大效应的 50%抑制。

为使本公开的目的、技术方案和优点更加清楚，下面将进一步描述本公开的示例性实施例的技术方案。

化合物

本公开提供一种如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，



式 I

其中，X 和 Y 选自 N 或 C，且 X 和 Y 中之一为 N，另一个为 C；

W 选自 N 或 C；

Z₁ 独立地选自 O 或 S；

Z₂ 选自 O、S 或 NR，R 为氢或 C₁₋₆ 烷基；

----- 为单键或双键；

R¹、R² 和 R³ 各自独立地选自氢、卤素、氧代、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；或者，R²

和 R^3 与它们所连接的环原子一起形成取代有 0-2 个 R^{23} 的 5-6 元杂芳基环；

R^4 选自 $NR^{41}R^{42}$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

R^5 选自氢或 $NR^{51}R^{52}$ ；

L 各自独立地选自 $-CR^{L1}R^{L2}-$ ；

各个 L 上的 R^{L1} 和 R^{L2} 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基, 或者相邻两个 L 上的两个 R^{L2} 与它们所连接的 L 上的碳原子一起形成取代有 0-2 个 R^{23} 的 C_{3-6} 环烷基环；

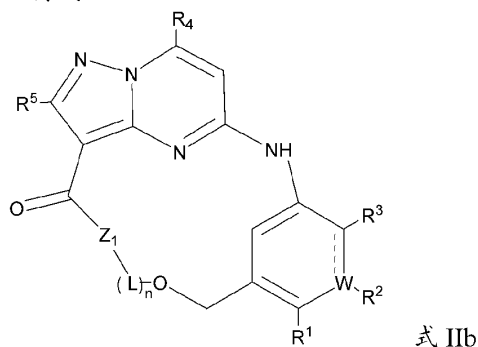
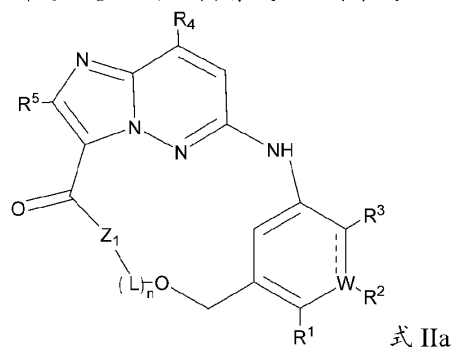
R^{23} 各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

R^{41} 和 R^{42} 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基；

R^{51} 和 R^{52} 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基；

n 为 2-5 的整数。

在包含 X 和 Y 的五元环结构中, $\equiv$ 可以为单键或双键, 不过根据 X 和 Y 的选择, 该五元环中单键或双键需要使得该五元环结构为杂芳环结构。根据 X 和 Y 的选择, 所述化合物可以具有式 IIa 或者式 IIb 的结构式



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、W、L 和 n 的定义如前。

在以上式 I、IIa 和 IIb 中, 当 W 为 C 原子, 在 W 和 R^3 所连接的 C 原子之间存在双键, 即包含该 W 原子的六元环为苯环结构。

在一种实施方式中, Z_1 为 O 或者 S。

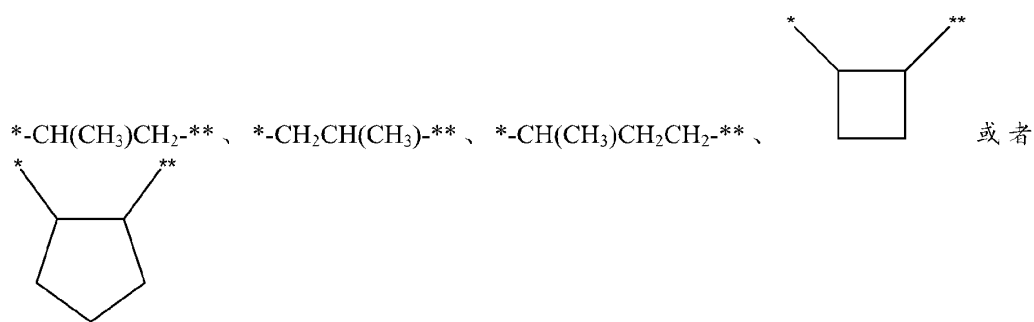
在一种实施方式中, R^4 为 $NR^{41}R^{42}$, 其中, R^{41} 为氢, R^{42} 为 C_{1-3} 烷基。在一种实施方式中, R^4 为 $NR^{41}R^{42}$, 其中, R^{41} 为氢, R^{42} 为甲基, 即 R^4 为甲氨基。

在一种实施方式中, R^5 为氢或者 $-NH_2$ 。

在一种实施方式中, n 为 2 或 3; L 各自独立地选自 $-CR^{L1}R^{L2}-$; 其中, 各个 L 上的 R^{L1} 为氢, 各个 L 上的 R^{L2} 各自独立地选自氢和甲基。优选地, n 个 L 形成的 $(L)_n$ 中有且仅有一个 R^{L2} 为甲基。

在一种实施方式中, n 为 2 或 3; L 各自独立地选自 $-CR^{L1}R^{L2}-$, 其中, 各个 L 上的 R^{L1} 为氢, 相邻两个 L 上的两个 R^{L2} 与它们所连接的 L 上的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环例如环丁基环、环戊基环等。

在一种实施方式中, n 个 L 形成的 $(L)_n$ 选自 $^*-CH_2CH_2-^{**}$ 、 $^*-CH_2CH_2CH_2-^{**}$ 、



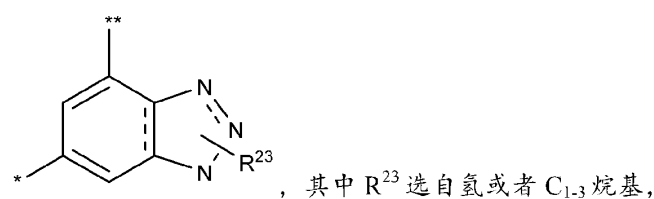
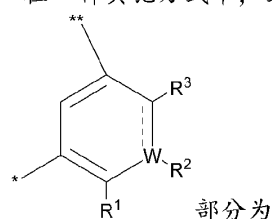
其中，*表示与 Z_1 原子连接的位点，**表示与 O 原子连接的位点。

在一种实施方式中，W 为 N。优选地，在 W 为 N 原子的实施方式中， R^1 为氢， R^2 为氢或 C_{1-3} 烷基， R^3 为氧代。

在一种实施方式中，W 为 C。优选地，在 W 为 C 原子的实施方式中， R^1 为氢或卤素， R^2 为氢或卤素， R^3 为 C_{1-3} 烷氧基。在一种实施方式中，W 为 C， R^1 为氢， R^2 为氟， R^3 为甲氧基。在一种实施方式中，W 为 C， R^1 为氟， R^2 为氢， R^3 为甲氧基。在一种实施方式中，W 为 C， R^1 为氢， R^2 为氢， R^3 为甲氧基。在以上实施方式中，在 W 和 R^3 所连接的 C 原子之间的 ===== 为双键，即包含该 W 原子的六元环为苯环结构。

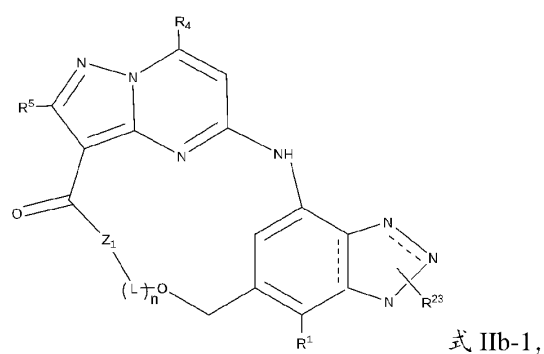
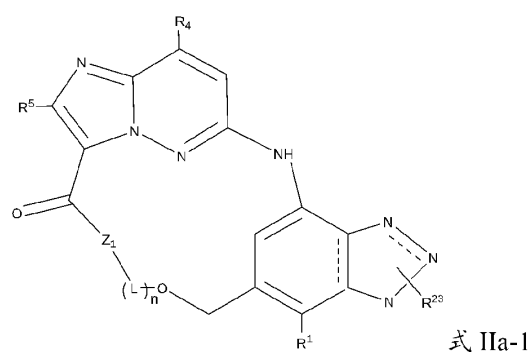
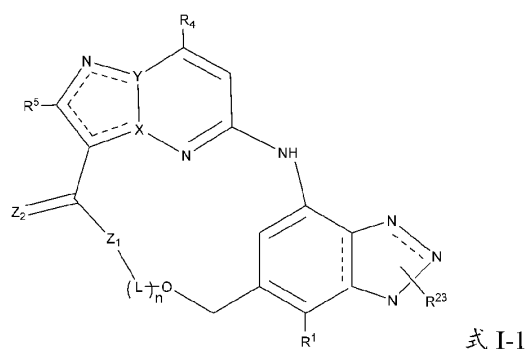
在一种实施方式中，W 为 C，且 R^2 和 R^3 与它们所连接的环原子一起形成取代有 0-2 个 R^{23} 的 5-6 元杂芳基环例如三唑环等。

在一种实施方式中，式 I、IIa 以及 IIb 结构中的



*表示与 CH_2 连接的位点，**表示与 NH 连接的位点。

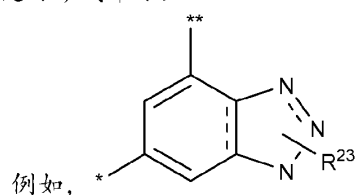
由此，本公开化合物可以具有以下的通式之一：



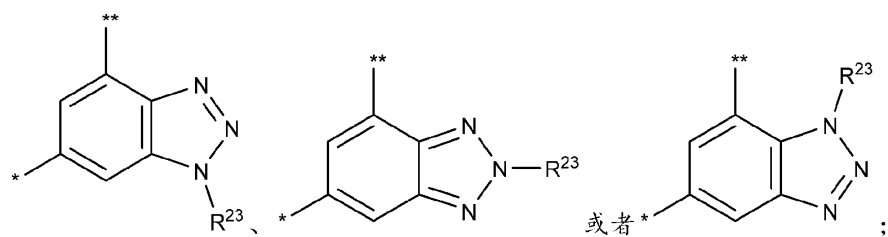
其中各基团定义如上。

在以上式 I-1 中, 优选地, Z_2 为 O。

需要说明的是, 在以上式 I-1、IIa-1 以及 IIb-1 中, R^{23} 基团在三唑环上的不同取代位置会使得苯并三唑结构中双键的位置会发生变化, 只要苯并三唑环结构中的双键呈共轭双键的形式即可。

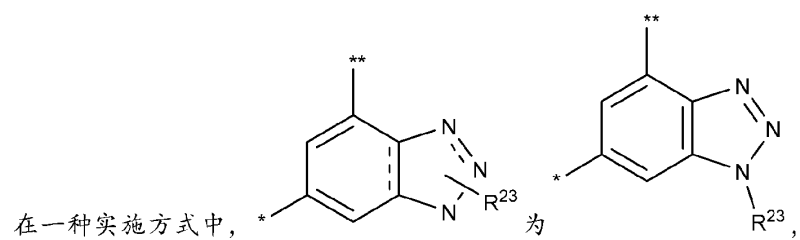


根据 R^{23} 基团在三唑环上的不同取代位置可以为



其中 R^{23} 选自氢或 C_{1-3} 烷基，

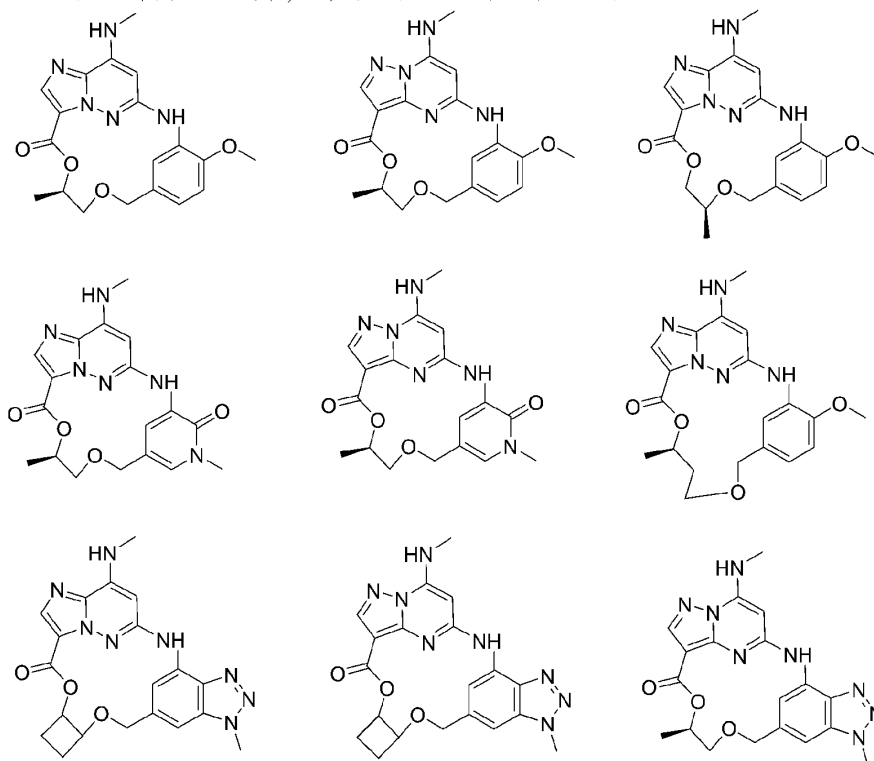
*表示与 CH_2 连接的位点，**表示与 NH 连接的位点。

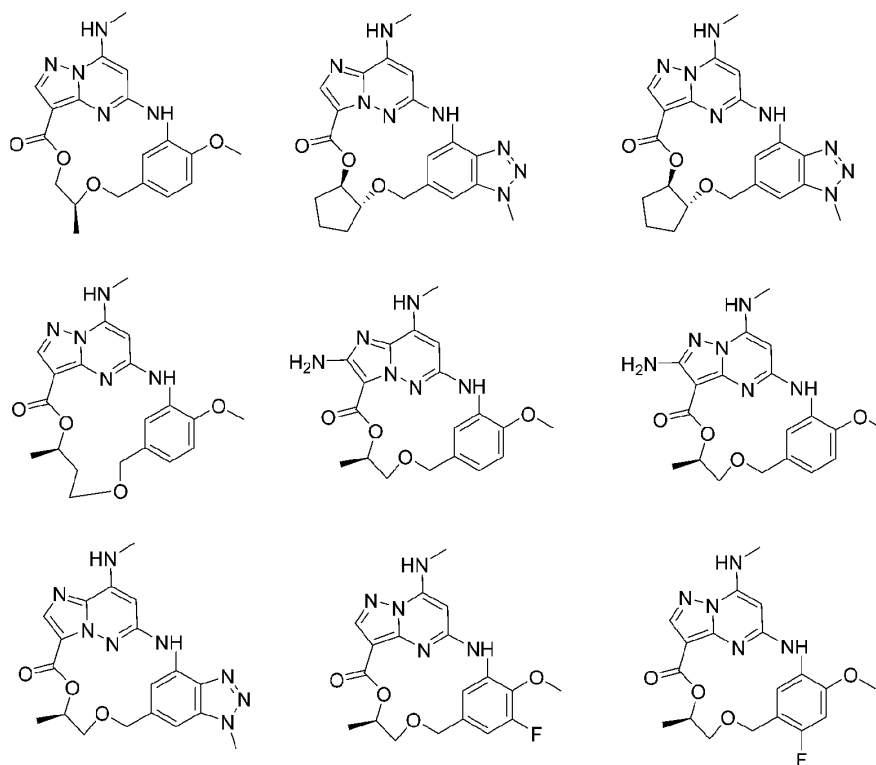


其中， R^{23} 为甲基；

*表示与 CH_2 连接的位点，**表示与 NH 连接的位点。

在一种实施方式中，所述化合物选自以下的化合物：





。

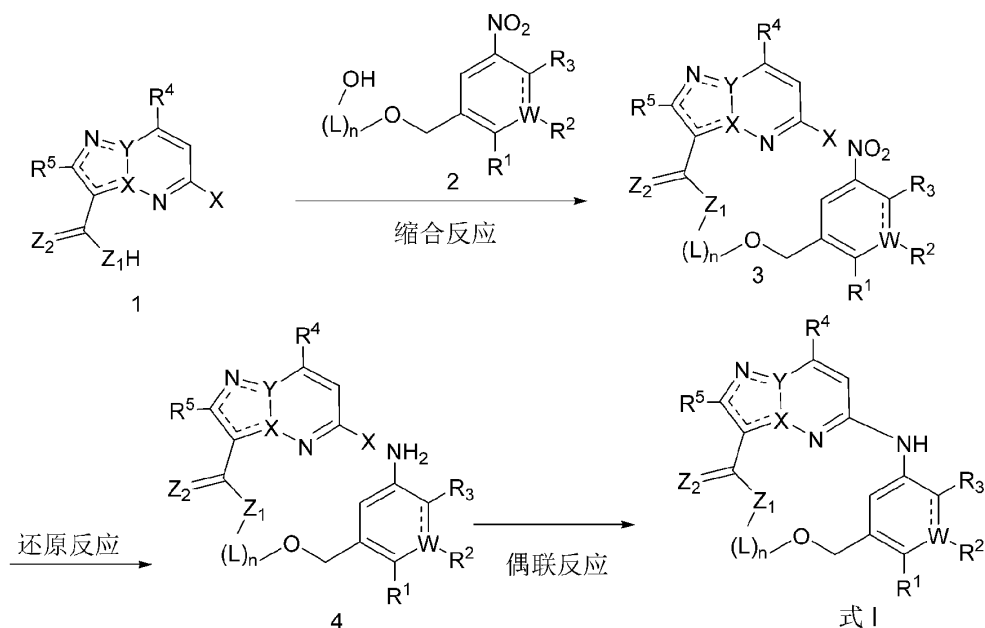
本公开可以通过下述方法制备本公开所述的化合物。以下方法和实施例是为了说明这些方法。这些流程和实施例不应以任何方式被解释为对本公开的限制。也可使用本领域技术人员已知的标准合成技术合成本文所述的化合物，或者组合使用本领域已知方法和本文所述方法。

本公开实施例的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本公开的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本公开的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域任何合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本公开中的氨基）选择合适的保护基。对于经过训练的从业者来说，Greene and Wuts 的（Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991）是这方面的权威。本公开引用的所有参考文献整体上并入本公开。

可按照本领域中已知的任何合适的方法监测本文中所述的反应。例如，可通过广谱方法例如核磁共振波谱（例如 ^1H 或 ^{13}C ）、红外光谱、分光光度测定（例如 UV-可见光）、质谱等，或通过色谱例如高效液相色谱（HPLC）或薄层层析监测产物形成。

本公开通式 I 的化合物可以由有机合成领域技术人员通过以下流程用本领域的标准方法来制备：



化合物 1 与化合物 2 通过缩合反应生成化合物 3，化合物 3 经过还原反应生成化合物 4，化合物 4 发生分子内偶联反应得到本公开式 I 化合物。

药物组合物与应用

本公开涉及一种药物组合物，其包含本公开上述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及药学可接受的载体。

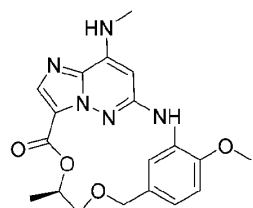
如本公开所证实的，本公开的化合物具有良好的 TYK2 抑制活性，特别是可以作用于 TYK2 JH2 假激酶域，是一种通过血脑屏障能力强且高选择性的 TYK2 变构抑制剂，可以用于调节 TYK2 介导的疾病。因此，本公开还涉及上述化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及药物组合物在制备用于治疗酪氨酸激酶介导的疾病的用途。

在一种实施方式中，所述酪氨酸激酶选自 TYK2 激酶。在一种实施方式中，所述酪氨酸激酶介导的疾病包括炎性自身免疫性疾病、肿瘤、神经退行性疾病等。其中炎性自身免疫性疾病主要有特应性皮炎、化脓性汗腺炎、银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、中枢神经系统等脑部自身免疫性疾病等；肿瘤主要有白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、脑瘤等癌症；神经退行性疾病主要有脑萎缩、老年痴呆症、帕金森综合征、阿尔茨海默病、肌肉萎缩侧索硬化、多发性硬化症等。

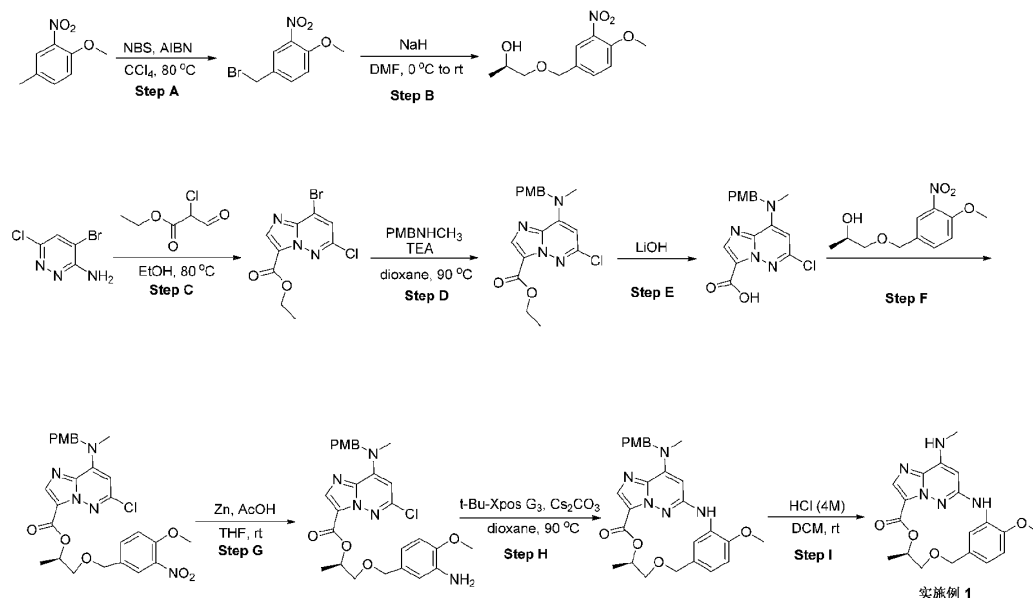
本公开还涉及一种治疗酪氨酸激酶介导的疾病的方法，包括将治疗有效量的本公开上述化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或药物组合物，给药于需要给药的患者。

通过具体的实施例更详细地说明本公开。为说明目的提供以下实施例，它们不应以任何方式限制本公开。本领域技术人员应容易认识到，可改变或修改多种非关键性参数，得到基本上相同的结果。按照一种或多种本文中所述的测定，发现以下实施例化合物是 TYK2 变构抑制剂。

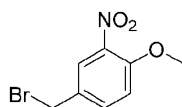
实施例 1: (7*R,E*)-3⁶-甲氧基-7-甲基-1⁸-(甲氨基)-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-*b*]哒嗪杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮



合成路线:



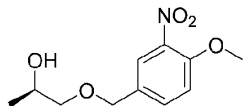
步骤 A: 4-(溴甲基)-1-甲氧基-2-硝基苯



将 10 g (59.8 mmol, 1.0eq) 1-甲氧基-4-甲基-2-硝基苯加入到 150 mL 的四氯化碳中，置换氮气后加入 10.7 g (60.4 mmol, 1.01 eq) N-溴代丁二酰亚胺和 1.96 g (12.0 mmol, 0.2 eq) 偶氮二异丁腈，加完后将反应体系移至 80℃ 反应过夜。反应完全，冷却至室温，反应液浓缩，残余物加水稀释，混合液用二氯甲烷萃取。合并有机相用水洗，无水硫酸钠干燥，

减压浓缩。残余物用硅胶柱层析(PE:EA=10:1~4:1)得到产物(13 g, 产率=88%)。

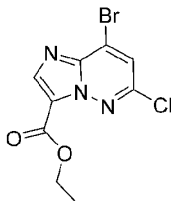
步骤 B: (R)-1-((4-甲氧基-3-硝基苄基)氧基)丙-2-醇



将 5 g (20.3 mmol, 1.0 eq) 4-溴甲基-1-甲氧基-2-硝基苯加入到 50 mL N, N-二甲基甲酰胺中, 然后加入 1.55 g (20.3 mmol, 1.0 eq) (R)-1,2-丙二醇, 置换氮气后将反应体系降温至 0 °C 后分批次加入 0.73 g (30.5 mmol, 1.5 eq) 60% 氢化钠, 加完后将反应体系移至室温反应两小时。反应完全, 冰水浴下加水淬灭, 用 3 M 的盐酸溶液调 pH 至 6~7, 混合液用乙酸乙酯萃取。合并有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析(PE:EA=5:1~4:1)得到产物(1.28 g, 产率=27%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z=242.1

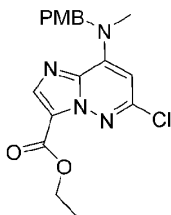
步骤 C: 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯



将 20 g (96.0 mmol, 1.0 eq) 4-溴-6-氯哒嗪-3-胺加入到 200 mL 乙醇中, 然后加入 23.1 g (153.5 mmol, 1.6 eq) 2-氯-3-氧代丙酸乙酯, 置换氮气后将反应体系移至 80 °C 反应过夜。反应完全, 减压蒸干溶剂, 残余物用乙酸乙酯萃取。合并有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析(PE:EA=6:1~5:1)得到产物(21 g, 产率=72%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z=303.9

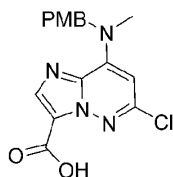
步骤 D: 6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯



将 10 g (32.8 mmol, 1.0 eq) 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯加入到 100 mL 的 1,4-二氧六环中, 然后加入 5.46 g (36.1 mmol, 1.1 eq) [(4-甲氧基苄基)甲基](甲基)胺和 6.65 g (65.7 mmol, 2.0 eq) 三乙胺, 加完后置换氮气将反应体系移至 90 °C 反应过夜。反应完全, 冷却至室温, 反应液浓缩, 加水稀释, 二氯甲烷萃取, 合并有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得产物(12 g, 产率=97%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z=375.1。

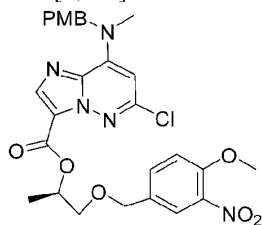
步骤 E: 6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸



室温下, 将 5 g (13.3 mmol, 1.0 eq) 6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯加入到 150 mL 四氢呋喃中, 然后加入 1.28 g (53.4 mmol, 4.0 eq) 氢氧化锂 (溶解于 25 mL 水), 室温下搅拌过夜。使用 1 M 的 HCl 溶液调节 PH=4, 使用乙酸乙酯萃取水相, 将合并的有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干得到粗产物直接用于下一步。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z=347.1

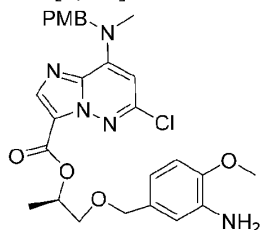
步骤 F: (R)-1-((4-甲氧基-3-硝基苄基)氧基)丙-2-基 6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸酯



将 600 mg (1.7 mmol, 1.0 eq) 6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸加入到 6 mL 二氯甲烷中, 然后加入 835 mg (3.5 mmol, 2.0 eq) (R)-1-((4-甲氧基-3-硝基苄基)氧基)丙-2-醇, 428 mg (2.1 mmol, 1.2 eq) 二环己基碳二亚胺和 21 mg (0.2 mmol, 0.1 eq) N,N'-二甲基吡啶, 室温下搅拌过夜。减压蒸干溶剂, 残余物用二氯甲烷萃取。合并有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析(PE:EA=5:1~4:1)得到产物(1.1 g, 产率=89%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z=570.2

步骤 G: (R)-1-((3-氨基-4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基 6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸酯

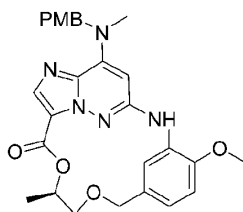


将 100 mg (0.2 mmol, 1.0 eq) (R)-1-((4-甲氧基-3-硝基苄基)氧基)丙-2-基 6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸酯加入到 1 mL 四氢呋喃中的, 然后加入 0.1 mL 醋酸和 115 mg (1.8 mmol, 10 eq) 锌粉, 室温下搅拌过夜。反应完全, 减压蒸干溶剂, 残余物用乙酸乙酯萃取。合并有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗

产物直接用于下一步。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z=540.2

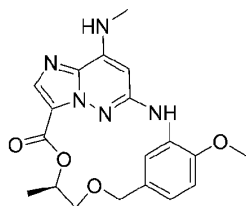
步骤 H: (7*R,E*)-3⁶-甲氧基-1⁸-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-7-甲基-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-b]哒嗪杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮



在室温下, 向 10 毫升反应瓶内加入原料(*R*)-1-((3-氨基-4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基 6-氯-8-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲酸酯(900 mg, 粗品)加入 5mL 1,4-二氧六环, 再加入 869 mg(2.7 mmol, 2.0 eq) 碳酸铯和 106 mg (0.1 mmol, 0.1 eq) 二叔丁基[2,4,6-三(丙基-2-基)-[1,1'-联苯]-2-基]膦;2'-氨基-[1,1'-联苯]-2-基}甲磺酸钯酯立刻进行氮气置换, 将反应瓶放在 90 °C 下搅拌过夜。冷却, 将反应混合物浓缩, 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相合并, 浓缩, 残余物通过柱色谱分离纯化得到产物(170 mg, 25%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z=504.2

步骤 I: (7*R,E*)-3⁶-甲氧基-7-甲基-1⁸-(甲氨基)-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-b]哒嗪杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮

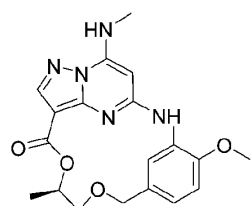


将 160 mg (0.3 mmol, 1.0 eq) (7*R,E*)-3⁶-甲氧基-1⁸-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-7-甲基-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-b]哒嗪杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮溶于 3 mL 二氯甲烷溶, 加入 1 mL 盐酸 (4M in 1,4-二氧六环) 溶液, 置于室温搅拌两小时。反应液浓缩, 残余物通过高压制备液相分离纯化得到产物(8.8 mg)。

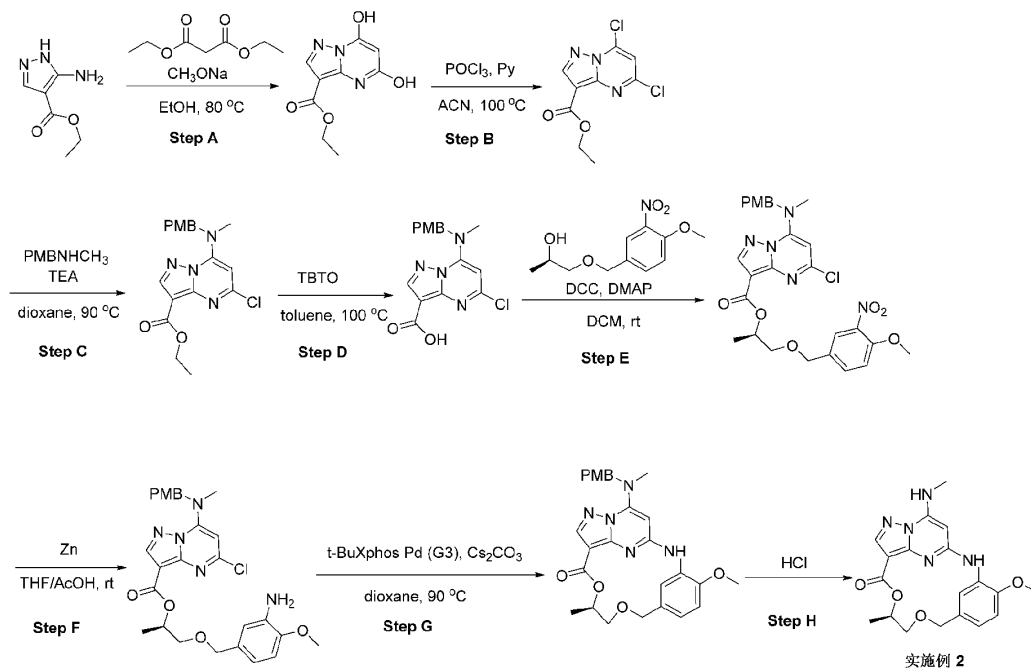
LC-MS: (M+H)⁺; m/z=384.2

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=8.0, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.87 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 1.32 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

实施例 2: (*R*,1³*E*,1⁴*E*)-3⁶-甲氧基-7-甲基-1⁷-(甲氨基)-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮

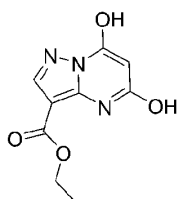


合成路线:



实施例 2

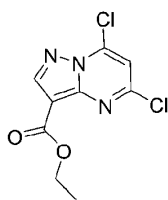
步骤 A: 5,7-二羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯



室温下, 将 20.0 g (129.0 mmol, 1.0 eq) 5-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯溶于 200 mL 乙醇中, 依次加入 21.3 g (387.1 mmol, 3.0 eq) 甲醇钠和 31.0 g (194.1 mmol, 1.5 eq) 丙二酸二甲酯, 将反应液置于 80 °C 下搅拌过夜。反应完全后, 减压浓缩出去溶剂, 加水稀释, 有固体析出, 过滤, 滤饼烘干得产品 (21.0 g, 73%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z = 224.1

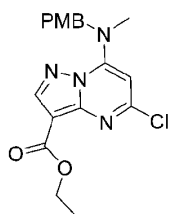
步骤 B: 5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯



室温下, 将 21.0 g (93.8 mmol, 1.0 eq) 5,7-二羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯溶于 200 mL 乙腈中, 依次加入 22.2 g (281.3 mmol, 3.0 eq) 吡啶和 73 g (469.1 mmol, 5.0 eq) 三氯氧磷, 将反应液置于 100℃ 下搅拌过夜。反应完全后, 减压浓缩出去三氯氧磷, 冰水浴下加入水稀释, 饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至中性, 用二氯甲烷萃取, 减压浓缩得产品 (17.0 g, 70%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z = 260.0

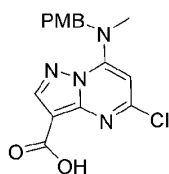
步骤 C: 5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯



将 5 g (19.2 mmol, 1.0 eq) 5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯加入到 100 mL 的 1,4-二氧六环中, 然后加入 5.19 g (21.1 mmol, 1.1 eq) [(4-甲氧基苄基)甲基](甲基)胺和 3.89 g (38.4 mmol, 2.0 eq) 三乙胺, 加完后置换氮气将反应体系移至 90℃ 反应过夜。反应完全, 冷却至室温, 反应液浓缩, 加水稀释, 二氯甲烷萃取, 合并有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 残余物通过柱层析色谱分离纯化得到产物 (2.1 g, 30%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z = 375.1

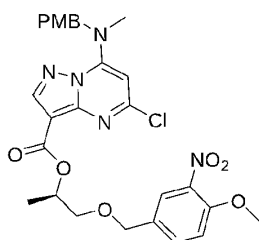
步骤 D: 5-氯-7-((4-甲氧基苄基)甲基)(甲基)氨基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸



将 2.0 g (5.3 mmol, 1.0 eq) 5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯加入到 20 mL 的甲苯中, 然后加入 4.7 g (8.0 mmol, 1.5 eq) 三丁基氧化锡, 反应液置于 100℃ 反应过夜。反应完全, 冷却至室温, 反应液浓缩, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 残余物通过反相 C18 柱分离纯化得到产物 (1.0 g, 54%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z = 347.1

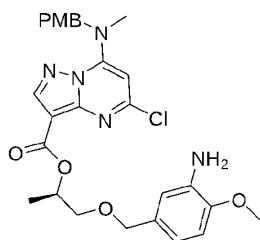
步骤 E: (R)-1-((4-甲氧基-3-硝基苄基)氧基)丙-2-基 5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸酯



室温下, 将 1 g (2.9 mmol, 1.0 eq) 5-氯-7-[(4-甲氧基苄基)甲基](甲基)氨基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸溶于 20 mL 二氯甲烷中, 依次加入 1.39 g (5.8 mmol, 2.0 eq) (2*R*)-1-[(4-甲氧基-3-硝基苄基)甲氧基]丙醇, 0.71 g (3.5 mmol, 1.2 eq) *N,N'*-二环己基碳二亚胺和 40 mg (0.3 mmol, 0.1 eq) 4-二甲氨基吡啶, 将反应液置于室温下搅拌过夜。反应完全后加入水稀释, 混合液用二氯甲烷萃取, 将有机相合并, 硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物通过柱层析分离纯化得到淡黄色油状产品(1.5 g, 73%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z = 570.2

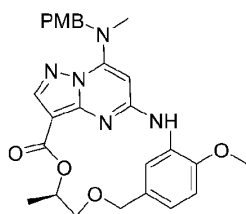
步骤 F: (R)-1-((3-氨基-4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基 5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸酯



室温下, 将 1.4 g (2.0 mmol, 1.0 eq) (R)-1-((4-甲氧基-3-硝基苄基)氧基)丙-2-基 5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸酯溶于 20 mL 四氢呋喃, 依次加入 2 mL 醋酸和 1.28 g (19.7 mmol, 10 eq) 锌粉。将反应液置于室温下搅拌过夜。反应完全后, 将锌粉过滤, 滤液用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相用水洗, 硫酸钠干燥, 减压浓缩得产品 (1.4 g, 粗品)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z = 540.2

步骤 G: (R,1³*E*,1⁴*E*)-3⁶-甲氧基-1⁷-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-7-甲基-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮

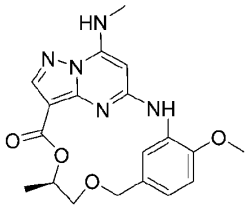


室温下, 将 1.3 g (粗品) (R)-1-((3-氨基-4-甲氧基苄基)氧基)丙-2-基 5-氯-7-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸酯溶于 15 mL 1,4-二氧六环, 依次加入 1.18 g

(3.6 mmol, 2.0 eq)碳酸铯, 140 mg (0.2 mmol, 0.1 eq) 二叔丁基[2, 4, 6-三(丙基-2-基)-[1,1'-联苯]-2-基]膦;2'-氨基-[1,1'-联苯]-2-基}甲磺酸钯酯, 置换氮气, 将反应液置于 90℃下搅拌 6 小时。冷却, 减压浓缩, 残余物加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物通过柱层析色谱分离纯化得到淡黄色固体产品 (750 mg, 74%)。

LC-MS: (M+H)⁺; m/z = 504.2

步骤 H: (R,1³E,1⁴E)-3⁶-甲氧基-7-甲基-1⁷-(甲氨基)-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮



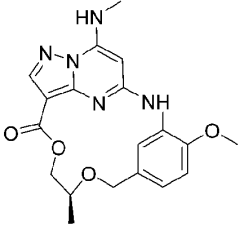
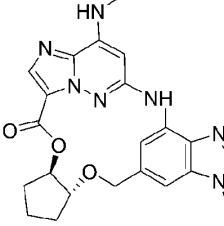
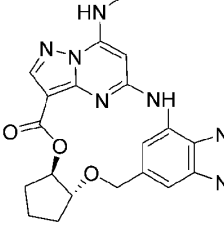
将 650 mg (1.3 mmol, 1.0 eq) (R, 1³E, 1⁴E)-3⁶-甲氧基-1⁷-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-7-甲基-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮溶于 10 mL 二氯甲烷, 加入 3 mL 盐酸 (4M in 1,4-二氧六环) 溶液, 置于室温搅拌两小时。反应完全后减压浓缩, 粗产物通过高压液相制备分离纯化得到产品(96.8 mg, 20%)。

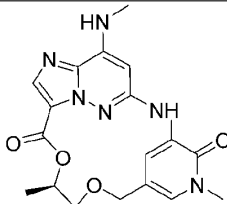
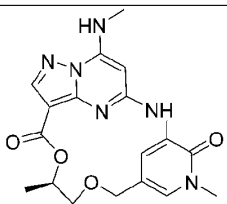
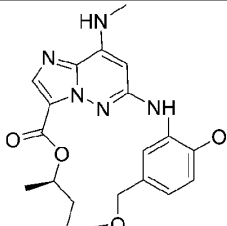
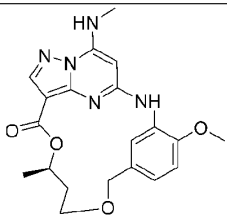
LC-MS: (M+H)⁺; m/z = 384.2

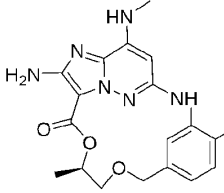
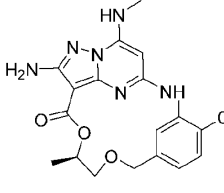
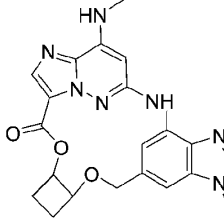
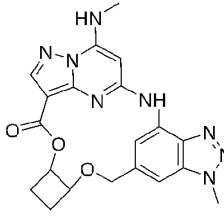
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.87 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66- 3.61 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.32 (d, *J*=6.4Hz, 3H)。

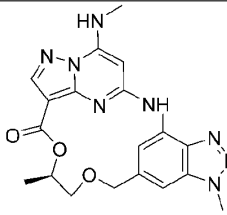
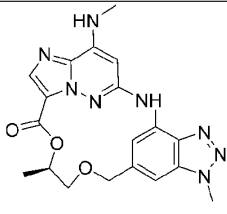
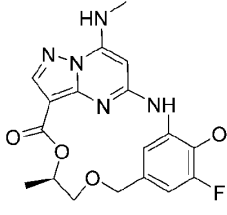
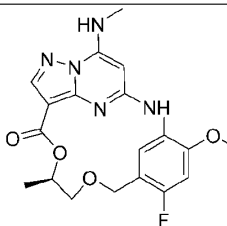
以下实施例参照实施例 1 或实施例 2 中实验路线与方法进行制备:

实施例3: (6 <i>S</i> , <i>E</i>)-3 ⁶ -甲氧基-6-甲基-1 ⁸ -(甲氨基)-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2- <i>b</i>]哒嗪杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮		
	LC-MS: (M+H) ⁺ ; m/z=384.3 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.67-4.55 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.08 (t, <i>J</i> =9.6Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (d, <i>J</i> =4.4Hz, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> =5.6Hz, 3H).	参照实施例1路线
实施例4: (<i>S</i> , 1 ³ <i>E</i> ,1 ⁴ <i>E</i>)-3 ⁶ -甲氧基-6-甲基-1 ⁷ -(甲氨基)-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(5, 3)-吡		

	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=384.2 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i>=5.2Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i>=8.4Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.68-4.50 (m, 2H), 4.22 (d, <i>J</i>=10.8Hz, 1H), 3.91-3.87 (m, 5H), 2.90 (d, <i>J</i>=4.4Hz, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.16 (d, <i>J</i>=5.6Hz, 3H).	参照实施例2路线
实施例5: (6¹<i>R</i>,6²<i>R</i>,<i>E</i>)-3¹-甲基-1⁸-(甲氨基)-3¹<i>H</i>-5,7-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-<i>b</i>]噻嗪杂-3(4,6)-苯并[<i>d</i>][1,2,3]三唑杂-6(1,2)-环戊烷杂环辛烷-8-酮		
	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=435.1 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i>=4.8Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 4H), 4.30-4.19 (m, 1H), 2.89 (d, <i>J</i>=4.8Hz, 3H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 2H).	参照实施例1路线
实施例6: (1³<i>E</i>,1⁴<i>E</i>,6¹<i>R</i>,6²<i>R</i>)-3¹-甲基-1⁷-(甲氨基)-3¹<i>H</i>-5,7-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-<i>a</i>]嘧啶杂-3(4,6)-苯并[<i>d</i>][1,2,3]三唑杂-6(1,2)-环戊烷杂环辛烷-8-酮		
	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=435.1 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.23 (d, <i>J</i>=4.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.11 (d, <i>J</i>=14.2Hz, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.77 (d, <i>J</i>=14.2Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.14 (d, <i>J</i>=4.8Hz, 3H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 1H).	参照实施例2路线
实施例7: (1⁵<i>E</i>,3³<i>E</i>,7<i>R</i>)-3¹, 7-二甲基-1⁸-(甲氨基)-3¹, 3²-二氢-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-<i>b</i>]噻嗪杂-3(3,5)-吡啶杂环壬烷-3², 9-二酮		

	LC-MS: (M+H) ⁺ ; m/z=385.1	参照实施 例1路线
实施例 8: (R,1 ³ E,1 ⁴ E,3 ³ E)-3 ¹ ,7-二甲基-1 ⁷ -(甲氨基)-3 ^{1,32} -二氢-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-3(3,5)-吡啶杂环壬烷-3 ² ,9-二酮		
	LC-MS: (M+H) ⁺ ; m/z=385.1	参 照 实 施 例2路线
实施例 9: (8R,E)-3 ⁶ -甲氧基-8-甲基-1 ⁸ -(甲氨基)-5,9-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-b]哒嗪杂-3(1,3)-苯杂环癸烷-10-酮		
	LC-MS: (M+H) ⁺ ; m/z=398.1	参 照 实 施 例 1 路 线
实施例 10: (R,1 ³ E,1 ⁴ E)-3 ⁶ -甲氧基-8-甲基-1 ⁷ -(甲氨基)-5,9-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-3(1,3)-苯杂环癸烷-10-酮		
	LC-MS: (M+H) ⁺ ; m/z=398.1	参 照 实 施 例 2 路 线
实施例 11: (7R,E)-1 ² -氨基-3 ⁶ -甲氧基-7-甲基-1 ⁸ -(甲氨基)-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-b]哒嗪杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮		

	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=399.1	参照实施 例 1 路线
实施例 12: (R,1³E,1⁴E)-1²-氨基-3⁶-甲氧基-7-甲基-1⁷-(甲氨基)-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮		
	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=399.1	参照实施 例 2 路线
实施例 13: (E)-3¹-甲基-1⁸-(甲氨基)-3¹H-5,7-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-b]噻杂-3(4,6)-苯并[d][1,2,3]三唑杂-6(1,2)-环丁烷杂环辛烷-8-酮		
	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=421.1	参照实施 例 1 路线
实施例 14: (1³E,1⁴E) -3¹-甲基-1⁷-(甲氨基)-3¹H-5,7-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-3(4,6)-苯并[d][1,2,3]三唑杂-6(1,2)-环丁烷杂环辛烷-8-酮		
	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=421.1	参照实施 例 2 路线
实施例 15: (R,1³E,1⁴E)-3¹,7-二甲基-1⁷-(甲氨基)-3¹H-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(5,3) -吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-3(4,6)-苯并[d][1,2,3]三唑杂环壬烷-9-酮		

	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=409.1	参照实施 例2路线
实施例 16: (7<i>R,E</i>)-3¹,7-二甲基-1⁸-(甲氨基)-3¹<i>H</i>-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-<i>b</i>]哒嗪杂-3(4,6)-苯并[<i>d</i>][1,2,3]三唑杂环壬烷-9-酮		
	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=409.1	参照实施 例1路线
实施例 17: (<i>R</i>,1³<i>E</i>,1⁴<i>E</i>)-3⁵-氟-3⁶-甲氧基-7-甲基-17-(甲氨基)-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-<i>a</i>]嘧啶杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮		
	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=402.1	参照实施 例2路线
实施例 18: (<i>R</i>,1³<i>E</i>,1⁴<i>E</i>)-3⁴-氟-3⁶-甲氧基-7-甲基-1⁷-(甲氨基)-5,8-二氧杂-2-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-<i>a</i>]嘧啶杂-3(1,3)-苯杂环壬烷-9-酮		
	LC-MS: (M+H)⁺; m/z=402.1	参照实施 例2路线

生物活性与药代动力学实验

1、化合物 TYK2-JH2 和 JAK1-JH2 酶学活性(IC₅₀) 检测实验

将对照化合物 A、Deucravacitinib 和待测化合物从 10 mmol/L 储液稀释到 0.2 mmol/L, 即取 1.2 μL 的化合物加入 58.8 μL 的 DMSO 中, 然后开始 4 倍

稀释，10 个浓度；使用 Echo 转移 50 nL 待测物到 384 反应板中，每个化合物两个复孔，1000 rpm，离心 1 分钟，DMSO 终浓度均为 0.5%。添加 5 μL TYK2 (或 JAK1) 到 384 反应板中，1000 rpm 离心 1 分钟，25℃孵育 10 分钟。添加 5 μL JH2 probe1 到 384 反应板中，1000 rpm 离心 1 分钟，25℃孵育 60 分钟。用 BMG 高通量药筛多功能酶标仪读 FP 520/48 信号。

用 GraphPad Prism 8 软件对 TYK2-JH2 实验数据进行分析，将阴性对照(0.5% DMSO 孔)的读值设为 0%抑制率，阳性对照（对照化合物最高浓度孔）的读值设为 100%抑制率，计算抑制率后，利用软件非线性拟合公式得到对照化合物以及待测化合物的 IC₅₀ 值（半数抑制浓度）；

$$\% \text{ 化合物抑制率} = \left[\frac{\overline{\text{Data}}_{\text{阴性对照}} - \text{Data}_{\text{化合物}}}{\overline{\text{Data}}_{\text{阴性对照}} - \overline{\text{Data}}_{\text{阳性对照}}} \right] * 100\%$$

$\overline{\text{Data}}_{\text{阳性对照}}$ ： 阳性对照孔数值的平均值

$\overline{\text{Data}}_{\text{阴性对照}}$ ： 阴性对照孔数值的平均值

具体 IC₅₀ 检测结果如下表 1 所示：

表 1 实施例化合物的 IC₅₀ 检测结果

实施例	TYK2-JH2 IC ₅₀ (nM)	JAK1-JH2 IC ₅₀ (nM)
1	<5	>5000
2	<5	>5000
3	<20	>5000
4	<20	>5000
5	<5	>5000
6	<10	
7	<5	>5000
8	<5	>5000
对照化合物 A	<5	>1000
Deucravacitinib	<5	<5

由表中数据可见：本公开的实施例化合物对 TYK2-JH2 均有很好的酶学抑制活性，其中一部分化合物 IC₅₀ 甚至<5 nM，对 JAK1-JH2 抑制活性较弱，IC₅₀>5000nM。因此本公开化合物为一种强效的更高选择性的 TYK2 (酪氨酸激酶 2)变构抑制剂。

2、化合物对 JAK1-JH2 以及 TYK2-JH2 亲和力(K_d)试验

- 1) Buffer 配制：根据情况配制适用的 running buffer。
- 2) 预富集：采用 CM5 芯片偶联配体,对 TYK2/JAK1 偶联条件摸索。
- 3) 配体偶联：在芯片上固定合适量的 TYK2/JAK1。
- 4) 动力学检测：选择合适的动力学方法通常为 single-cycle kinetics 或 multi-cycle kinetics，根据实际情况设定 Contact time 和 Dissociation time，Flow rate，依据可能的 KD 值设置分析物的浓度梯度，仪器实时监测分子互作情况。
- 5) 数据分析：用 Biacore Insight Evaluation Software 软件对 TYK2 实验数据进行分析，软件自动拟合 TYK2-JH2 与 JAK1-JH2 结合的 K_d 值。

试验结果显示，实施例化合物对 TYK2-JH2 亲和力高，对 JAK1-JH2 亲和力低，其对后者有极高的选择性。

3、药代动力学试验

将雄性 SD 大鼠分组，每组 3 只，分别静脉注射实施例 2 化合物 (2 mg/kg) 和口服单次灌胃实施例 2 化合物和对照化合物 (10 mg/kg)。动物在实验前禁食过夜，禁食前从给药前 10 小时至给药后 4 小时。静脉注射给药后 0.0833、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采血，口服给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采血。动物经异氟烷麻醉后通过眼底静脉丛采取 0.3mL 全血,放于肝素抗凝管中,样品于 4℃、4000rpm 离心 5min，血浆转移至离心管中，并放于-80℃保存直至样品分析。血浆中样品使用蛋白质沉淀法萃取，萃取液通过 LC/MS/MS 分析。药代动力学结果如下表 2 和 3 所示：

表 2 实施例 2 化合物在静脉给药后在大鼠血浆中的药物动力学参数

PK 参数	实施例 2
C_0 (ng/mL)	2260
$T_{1/2}$ (hr)	0.93
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	2019
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	2026
V_z (L/Kg)	1.33
Cl (mL/min/kg)	16.7
V_{ss} (L/Kg)	1.28
MRT (hr)	1.28

表 3 实施例 2 化合物在口服给药后在大鼠血浆中的药物动力学参数

PK 参数	实施例 2	对照化合物 A	对照化合物 B
$T_{1/2}$ (hr)	2.46	3.07	1.08
T_{max} (hr)	0.5	1.83	0.50
C_{max} (ng/mL)	2457	126	192

AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	5774	592	327
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	5785	735	332
MRT (hr)	1.97	3.16	1.63
Bioavailability (%)	57.1%		

由表中数据可见：本公开实施例 2 化合物经口服给药后有较好的生物利用度，生物利用度为 57.1%，其口服药物暴露量远优于对照化合物 A 和 B。

4、血脑分布实验

将雄性 SD 大鼠分组，每组 3 只，分别口服单次灌胃(PO)给予药物化合物(10 mg/kg)或者单次静脉注射(IV)给予药物化合物(2 mg/kg)。动物在实验前禁食过夜，禁食从给药前 10 小时至给药后 4 小时。每只大鼠 PO 给药后 0.5 小时处死(IV 给药后 5 分钟处死)并采集血与脑组织，样品于 4℃、4000 rpm 离心 5 min，血浆转移至离心管中，并放于-80℃保存直至样品分析。血浆中样品使用蛋白质沉淀法萃取，萃取液通过 LC/MS/MS 分析。数据显示本公开实施例化合物具有出乎意料的通过血脑屏障能力。

如表 4 所示，在口服给药 0.5 h 后，实施例 2 化合物的药物浓度脑/血比达到 5.08，其透脑能力出人意料，而 Deucravacitinib 和对照化合物 A 透脑率极低。

表 4 实施例 2 大鼠口服给药 0.5h 后药物浓度的血脑比

PK 参数	实施例 2
血浆中药物浓度(ng/mL)	515
脑组织药物浓度(ng/mL)	2615
脑/血 药物浓度比	508%

进行类似的测试，其他实施例化合物也具备出乎意料的极高的药物浓度脑/血比

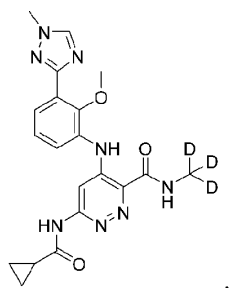
表 5 不同实施例给药后药物浓度的血脑比

实施例	给药方式	脑/血 药物浓度比
1	IV	315%
5	IV	121%
6	IV	32.2%
对照化合物 A	IV	8.79%
对照化合物 B	IV	22.8%
Deucravacitinib	PO	3.20%

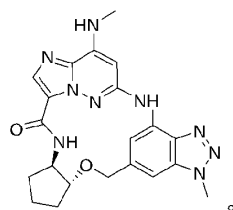
本公开化合物是目前已知的首类具备透脑性能的高选择性 TYK2 变构抑制剂，也是见于报道的分子结构中透脑能力最强的结构类型。

在本公开中，用作对比的 Deucravacitinib、对照化合物 A 以及对照化合物 B 的性质如下：

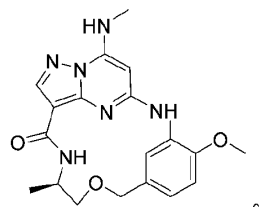
Deucravacitinib 具有如下的结构式



对照化合物 A 具有如下的结构式，可以根据文献 WO2022060973A1 中的 Example 1 的制备方法制备：



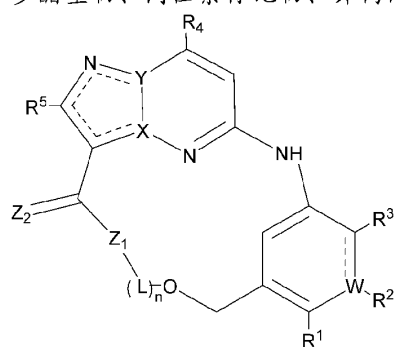
对照化合物 B 具有如下的结构式，可以根据文献 WO2020185755A1 中的 Example 25 的制备方法制备：



以上结合了优选的实施方式对本公开进行了说明，不过这些实施方式仅是范例性的，仅起到说明性的作用。在此基础上，可以对本公开进行多种替换和改进，这些均落入本公开的保护范围内。

权利要求书

1. 一种如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，



式 I

其中，X 和 Y 选自 N 或 C，且 X 和 Y 中之一为 N，另一个为 C；

W 选自 N 或 C；

Z₁ 独立地选自 O 或 S；

Z₂ 选自 O、S 或 NR，R 为氢或 C₁₋₆ 烷基；

----- 为单键或双键；

R¹、R² 和 R³ 各自独立地选自氢、卤素、氧代、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；或者，R² 和 R³ 与它们所连接的环原子一起形成取代有 0-2 个 R²³ 的 5-6 元杂芳基环；

R⁴ 选自 NR⁴¹R⁴²、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；

R⁵ 选自氢或 NR⁵¹R⁵²；

L 各自独立地选自 -CR^{L1}R^{L2}-；

各个 L 上的 R^{L1} 和 R^{L2} 各自独立地选自氢和 C₁₋₆ 烷基，或者相邻两个 L 上的两个 R^{L2} 与它们所连接的 L 上的碳原子一起形成取代有 0-2 个 R²³ 的 C₃₋₆ 环烷基环；

R²³ 各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；

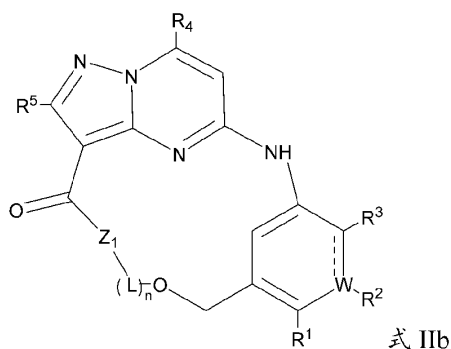
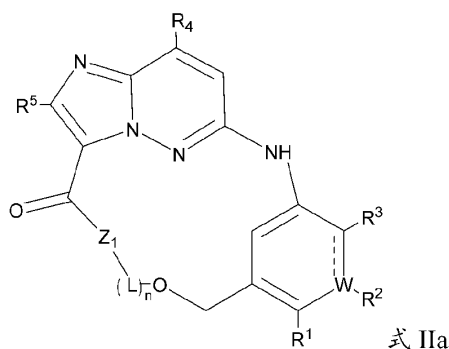
R⁴¹ 和 R⁴² 各自独立地选自氢和 C₁₋₆ 烷基；

R⁵¹ 和 R⁵² 各自独立地选自氢和 C₁₋₆ 烷基；

n 为 2-5 的整数。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，其中，

所述化合物具有式 IIa 或者式 IIb 的结构式



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、W、L 和 n 的定义如权利要求 1。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

Z_1 为 O 或 S。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

R^4 为 $NR^{41}R^{42}$, 其中, R^{41} 为氢, R^{42} 为 C_{1-3} 烷基。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

R^4 为 $NR^{41}R^{42}$, 其中, R^{41} 为氢, R^{42} 为甲基。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

R^5 为氢或者 $-NH_2$ 。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

n 为 2 或 3;

L 各自独立地选自 $-CR^{L1}R^{L2}-$; 其中, 各个 L 上的 R^{L1} 为氢, 各个 L 上的 R^{L2} 各自独立地选自氢和甲基。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

n 个 L 形成的 $(L)_n$ 中有且仅有一个 R^{L2} 为甲基。

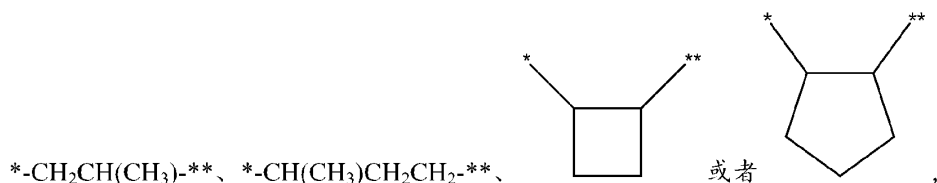
9. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

n 为 2 或 3;

L 各自独立地选自 $-CR^{L1}R^{L2}-$, 其中, 各个 L 上的 R^{L1} 为氢, 相邻两个 L 上的两个 R^{L2} 与它们所连接的 L 上的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基环。

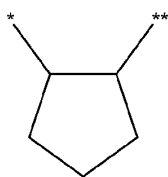
10. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

n 个 L 形成的(L)_n 选自 *-CH₂CH₂-**、 *-CH₂CH₂CH₂-**、 *-CH(CH₃)CH₂-**、



其中, *表示与 Z₁ 原子连接的位点, **表示与 O 原子连接的位点。

11. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,
n 个 L 形成的(L)_n 为 *-CH(CH₃)CH₂-**;



或者, n 个 L 形成的(L)_n 为 ;

其中, *表示与 Z₁ 原子连接的位点, **表示与 O 原子连接的位点。

12. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

W 为 N, R¹ 为氢, R² 为氢或 C₁₋₃ 烷基, R³ 为氧代。

13. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

W 为 C, R¹ 为氢或卤素, R² 为氢或卤素, R³ 为 C₁₋₃ 烷氧基。

14. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

W 为 C, 在 W 和 R³ 所连接的 C 原子之间的 ===== 为双键, R¹ 为氢, R² 为氟, R³ 为甲氧基。

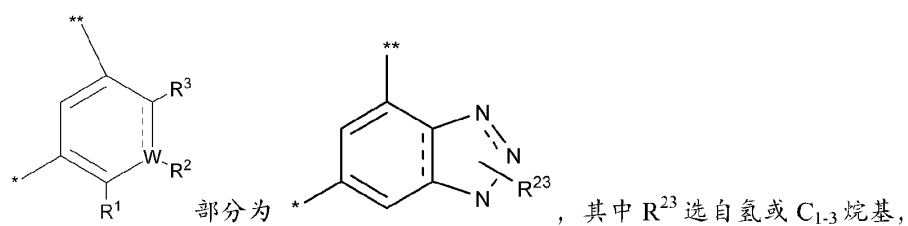
15. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

W 为 C, 在 W 和 R³ 所连接的 C 原子之间的 ===== 为双键, R¹ 为氟, R² 为氢, R³ 为甲氧基。

16. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

W 为 C, 在 W 和 R³ 所连接的 C 原子之间的 ===== 为双键, R¹ 为氢, R² 为氢, R³ 为甲氧基。

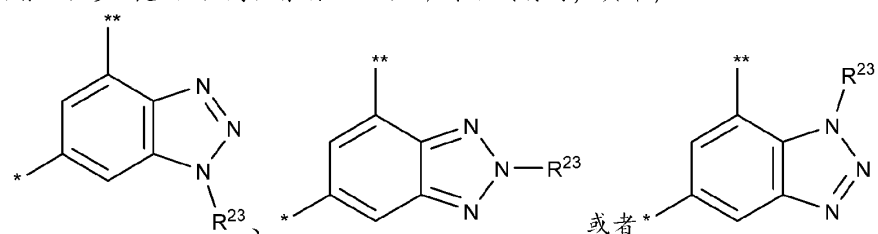
17. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中, 式 I、式 IIa 或者式 IIb 中的



*表示与 CH₂ 连接的位点, **表示与 NH 连接的位点。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活

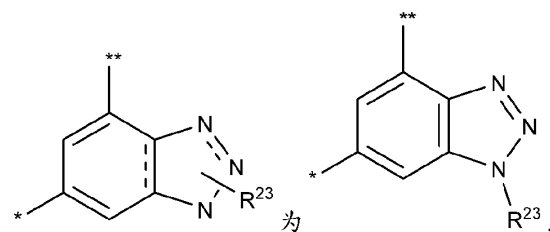
性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中, 为



其中 R²³ 选自氢或 C₁₋₃ 烷基,

*表示与 CH₂ 连接的位点, **表示与 NH 连接的位点。

19. 根据权利要求 17 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

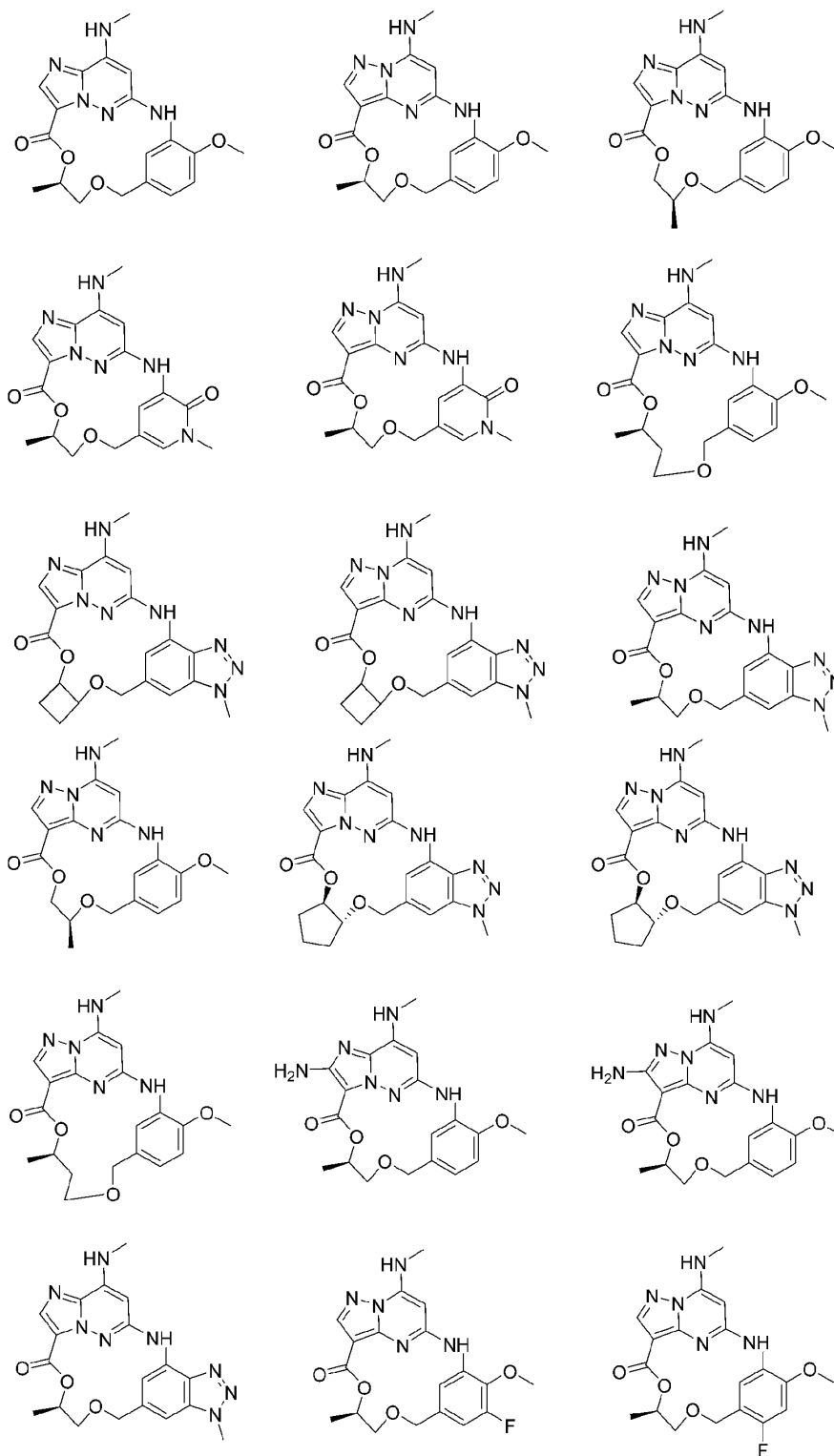


其中, R²³ 为甲基:

*表示与 CH₂ 连接的位点, **表示与 NH 连接的位点。

20. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 其中,

所述化合物选自以下的化合物:



21. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1-20 中任一项所述的化合物或其药学上可接

受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及药学可接受的载体。

22. 权利要求 1-20 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及权利要求 18 所述的药物组合物在制备用于治疗酪氨酸激酶介导的疾病的用途。

23. 根据权利要求 22 所述的用途，其中，所述酪氨酸激酶选自 TYK2 激酶。

24. 根据权利要求 22 所述的用途，其中，所述酪氨酸激酶介导的疾病包括炎性自身免疫性疾病、肿瘤、神经退行性疾病。

25. 根据权利要求 22 所述的用途，其中，炎性自身免疫性疾病选自特应性皮炎、化脓性汗腺炎、银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、硬皮病、自身免疫性脑病等；肿瘤选自白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、脑瘤等癌症；神经退行性疾病选自脑萎缩、老年痴呆症、帕金森综合征、阿尔茨海默病、肌肉萎缩侧索硬化、多发性硬化症等。

26. 一种治疗酪氨酸激酶介导的疾病的方法，包括将治疗有效量的权利要求 1-20 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或权利要求 21 所述的药物组合物，给药于需要给药的患者。