一种前药化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及药物小分子领域，具体地，本发明提供了一类作为激酶抑制剂前药化合物，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，以及含有上述组分的药物组合物（优选为外用制剂）。

背景技术

JAK-STAT 信号通路是近年来发现的一条由细胞因子刺激的信号转导通路，JAK 在细胞因子信号传导中起着重要的作用，JAK 激酶家族的下游底物包括转录蛋白的信号转导剂和激活剂(STAT)。JAK 蛋白是该通路中重要成员，而其活性的异常提高往往导致疾病的发生，很多疾病都与 JAK-STAT 信号通路异常细胞反应有关，这些疾病包括自身免疫病、炎性病、骨病、代谢病、神经和神经变性病、癌症、心血管病、变态反应和哮喘、阿尔兹海默氏病。

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种临床常见的慢性自身免疫性疾病，主要表现为关节肿胀、疼痛、僵硬、畸形和功能严重受损等，人群发病率为 0.5%-1.0%。由于 RA 的发病机制尚未明确，因此其病理过程难以控制，致残率高，严重损害患者身心健康，降低患者生存质量。目前用于治疗 RA 的药物主要有非甾体抗炎药(NSAID)、改善病情抗风湿药(DMARD)、以及抗体类药物。长期以来，治疗 RA 的一线药物为 DMARDs，1988 年，第 1 个 DMARD 药物甲氨蝶呤(MTX)获 FDA 批准治疗 RA，MTX 是 RA 治疗史上的一个重要里程碑。该药物因其有效性、耐受性、安全性等优势而被广泛应用，但其具有包括恶心、呕吐、胃部不适、肝毒性等不良反应。相比之下，新近发展的抗体类药物对于中重度 RA 具有较好的疗效和安全性指标，但是因其靶向特定的细胞因子，获益人群受到明显限制，同时治疗费用和注射方式给药也限制了这类药物的推广。

在过去 20 年的发展历程中，RA 治疗已经取得长足进步，患者病情经现有治疗方法已经可以有效控制。尽管如此，RA 患者仍经受疾病复发、治疗有效性不理想、长期耐受性差及一些不良反应等问题。更为重要的是，RA 患者的生活质量包括关节等器官功能在现有治疗手段并没有得到真正的改善，因此，着眼于恢复患者的正常机能在这一领域仍存在巨大的未满足的临床需求。

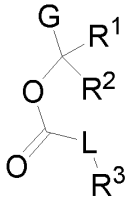
研究表明，在 RA 中起核心治病作用的是 RA 滑膜组织及细胞中浸润的单核/巨噬细胞、淋巴细胞等通过自分泌的方式产生大量细胞因子，这些细胞因子相互作用，通过不同途径激活 JAK/STAT 信号通路(Janus kinase/Signal transducer and activators of transcription signaling pathway)，通过特异性抑制 JAK/STAT 信号通路，可阻断上述细胞因子的级联放大作用，从而改善 RA 患者受损关节症状，因此，JAK/STAT 信号通路成为治疗 RA 的潜在靶点。

由于 JAK 激酶参与体内各种重要的生理过程，对不同亚型的广泛抑制有可能产生不良反应，Tofacitinib 用于 MTX 反应不足或不耐受的中重度 RA 患者，临床试验观察其伴随一定的不良反应，包括感染、结核、肿瘤、贫血、肝损伤及胆固醇增加等。

Tofacitinib 对 JAK1，JAK2，JAK3 亚型均有显著的抑制活性，由于 JAK2 活性与红细胞分化以及脂代谢过程相关，上述部分不良反应被认为与该药物的非选择性抑制特点相关。因此，寻找选择性 JAK1 和/或 JAK3 抑制剂将成为 RA 药物研究的新方向。目前 JAK 抑制剂已经被证实可以用于血液系统疾病、肿瘤、类风湿性关节炎及银屑病等治疗药物。然而，本领域可以用于外用给药的 JAK 抑制剂组合物仍然非常有限。

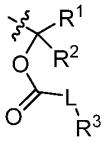
发明内容

本发明的第一方面，提供了一种药用化合物 G'的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的药物分子 G'的疏水系数 CLogP<4；且所述的前药分子具有如下式（I）所示的结构：



(I)

其中，所述的 G 为药物分子 G'失去 H 原子形成的部分结构片段，其通过分子内任意



N，O 或 S 原子与 R^3 相连；

所述的 R^1 和 R^2 各自独立地选自下组：H、D、取代或未取代的 C1-C6 的烷基、取代或未取代的 C1-C6 的杂烷基、取代或未取代的 C3-C8 的环烷基、取代或未取代的 3-8 元的杂环基、或 R^1 和 R^2 和与其相连的碳原子构成 C3-C8 的碳环或杂环；

L 选自下组：无、取代或未取代的 C1-C6 的亚烷基、取代或未取代的 C1-C6 的亚杂烷基；

R^3 选自下组：取代或未取代的 C1-C20 的烷基（直链或支链的）、取代或未取代的 C3-C20 的环烷基、取代或未取代的 C1-C20 的杂烷基、取代或未取代的 3-20 元的杂环基、取代或未取代的 C6-C14 的芳基，或者 R^3 和 R^1 或 R^2 相连，从而形成一个取代或未取代的 5-20 元的内酯环或杂内酯环；其中，所述的杂内酯环指所述内酯环的环骨架上包括 1-3 个选自下组的杂原子：N、O 或 $S(O)_p$；

其中，所述的杂烷基指碳链上的一个或多个碳原子被选自下组的杂原子替代：N、O 或 $S(O)_p$；

所述的杂环基包括 1-3 个选自下组的杂原子：N、O 或 $S(O)_p$；

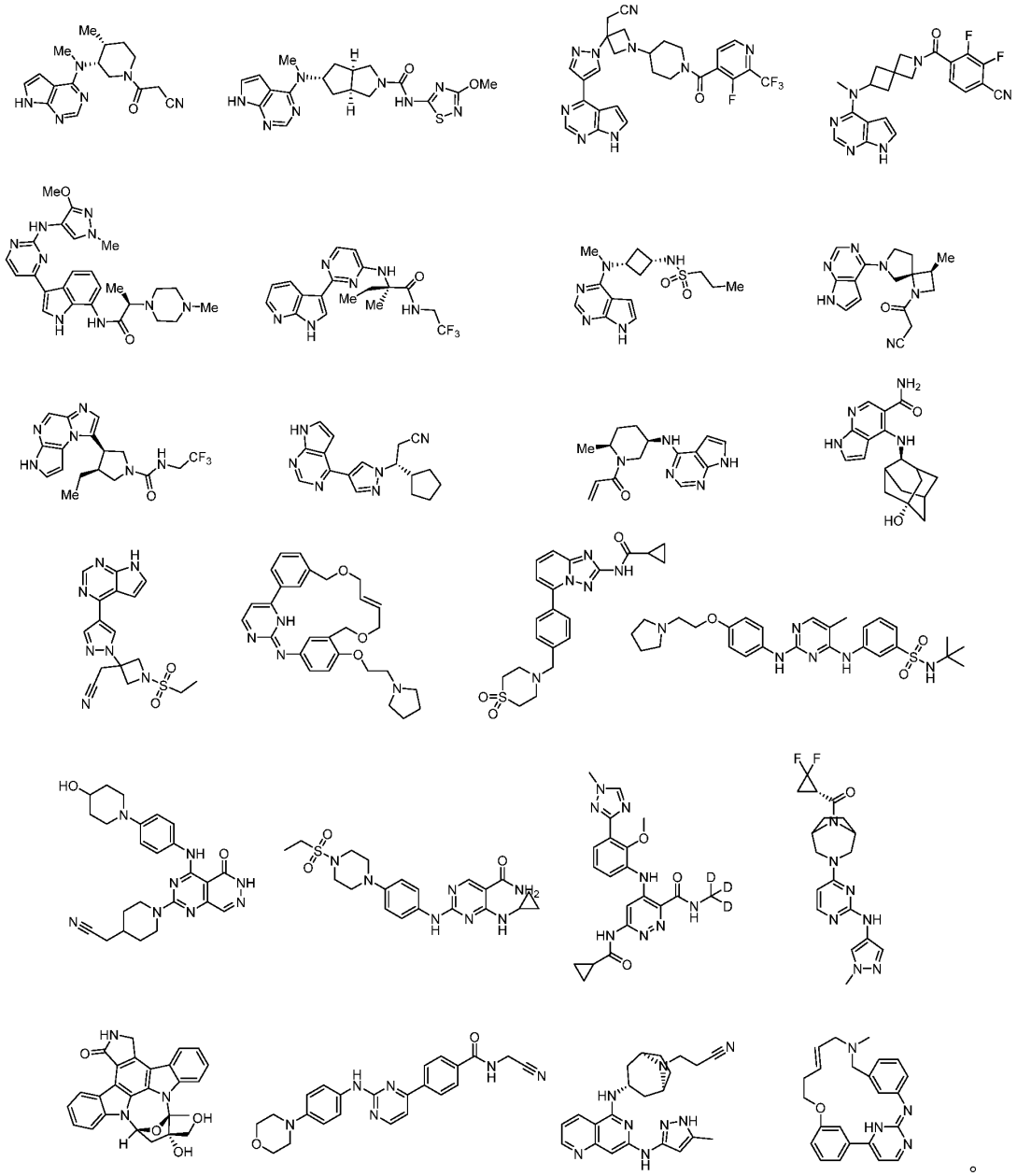
p 选自 0、1 或 2；

除非特别说明，所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个（例如 2 个、3 个、4 个等）取代基所取代：氘原子、卤素、C1-C6 烷基、卤代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、卤代的 C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环基、氧代、-CN、羟基、氨基、羧基、酰胺、磺酰胺、砜基、未取代或被一个或多个取代基取代的选自下组的基团：C6-C10 芳基、卤代的 C6-C10 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10

元杂芳基、卤代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环基；且所述的取代基选自下组：卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、=O。

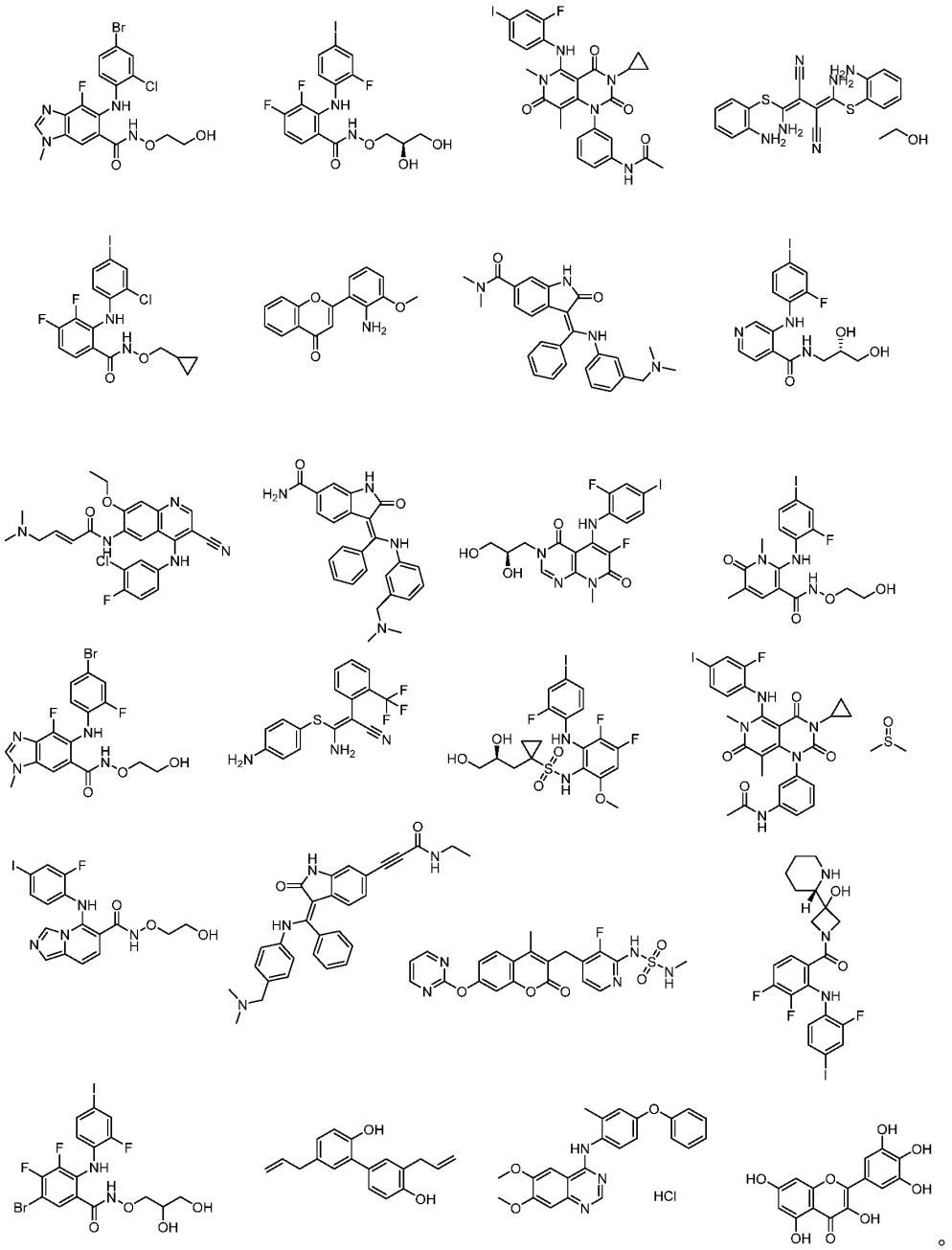
在另一优选例中，所述的药物分子 G'选自下组：JAK 抑制剂、MEK 抑制剂、BTK 抑制剂。

在另一优选例中，所述的 JAK 抑制剂选自下组：INCB-52793、ATI-502、Deuterium-modified ruxolitinib analog、ATI-501、R-348、NS-018、Jaktinib、KL-130008、DTRMHS-07、WXSH-0150、TQ05105、WXFL10203614、或选自下组的分子或其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物：

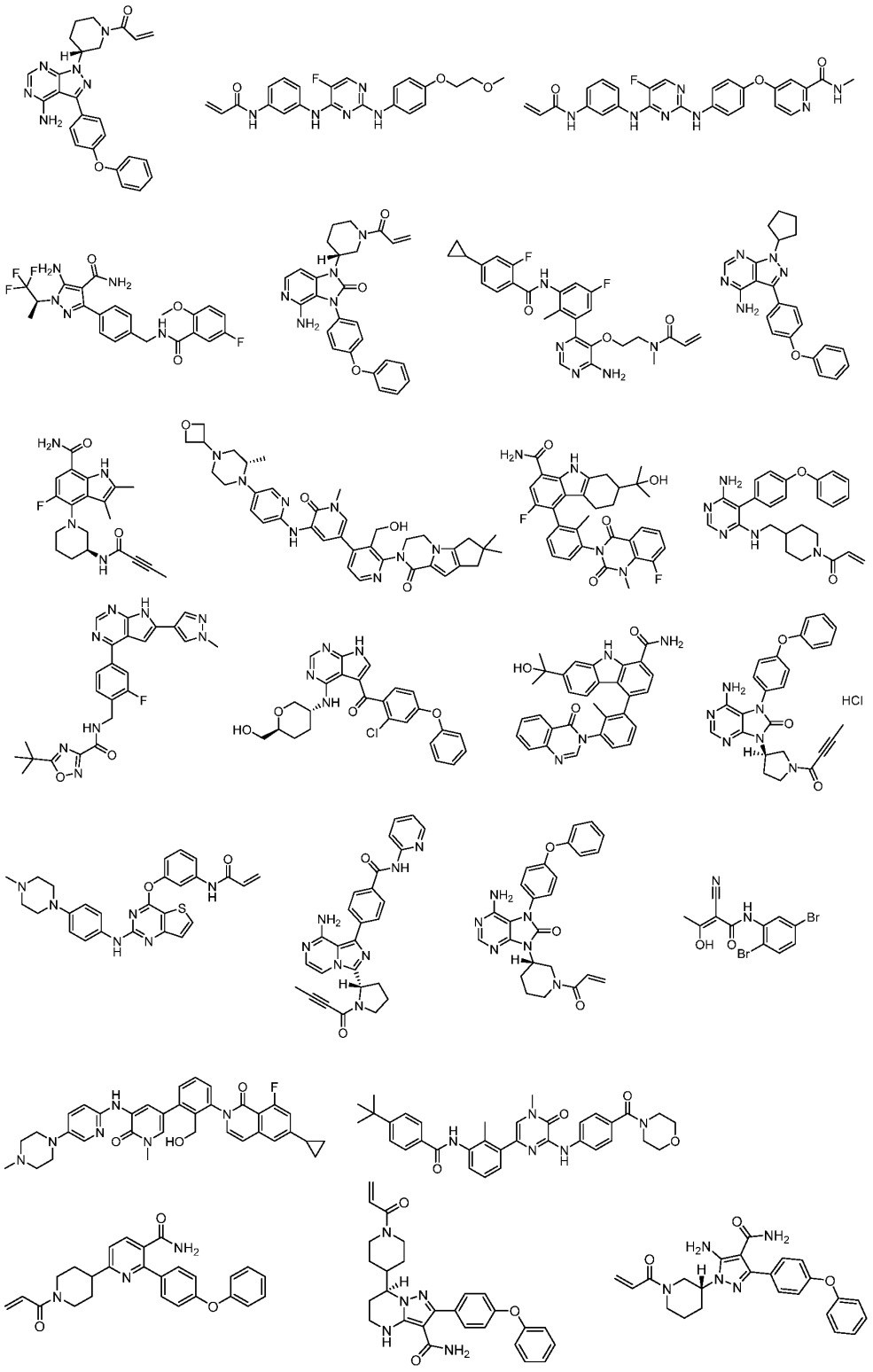


。

在另一优选例中，所述的 MEK 抑制剂为选自下组的分子，或其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物：

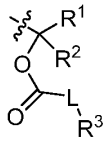


在另一优选例中，所述的 BTK 抑制剂为选自下组的分子，或其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物：



在另一优选例中，所述的药物分子 G'包含结构 A，且 A 是任选取代的 5-20 元杂芳基或任选取代的 5-20 元杂环基，所述杂芳基或杂环基包含一个或多个选自 N、S 和 O

的杂原子，并且

G’通过 A 中其中一个杂原子与  相连。

在另一优选例中，所述的 G’的 CLogP 小于 3。

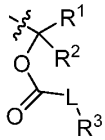
在另一优选例中，所述的 G’的 CLogP 小于 2。

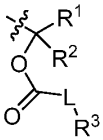
在另一优选例中，所述的 G’的分子量小于 900 Da。

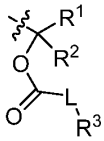
在另一优选例中，所述的 G’的分子量小于 700 Da。

在另一优选例中，所述的 G’的分子量小于 500 Da。

在另一优选例中，所述的 G’的分子量不小于 900 Da。

在另一优选例中，所述的 G’通过 N 原子与  相连。

在另一优选例中，所述的 G’通过 S 原子与  相连。

在另一优选例中，所述的 G’通过 O 原子与  。

在另一优选例中，所述的结构 A 为 5-20 元杂芳基。

在另一优选例中，所述的 R^1 和 R^2 各自独立地为 H、D、或 C1-C6 的烷基，L 选自无或 C1-C6 的亚烷基，且所述的 R^3 选自下组：C1-C20 的烷基，C3-C20 的环烷基，C6-C14 的芳基；其中，所述的烷基、亚烷基、环烷基或芳基可以任选地被选自下组的取代基取代：卤素，C1-C4 的烷基。

在另一优选例中，所述的 R^1 和 R^2 各自独立地为 H，L 选自无，且所述的 R^3 选自下组：C1-C20 的烷基；其中，所述的烷基可以任选地被选自下组的取代基取代：卤素，C1-C4 的烷基。

在另一优选例中，R^3 为任选取代的 C_{1-20} 烷基或取代的苯基。

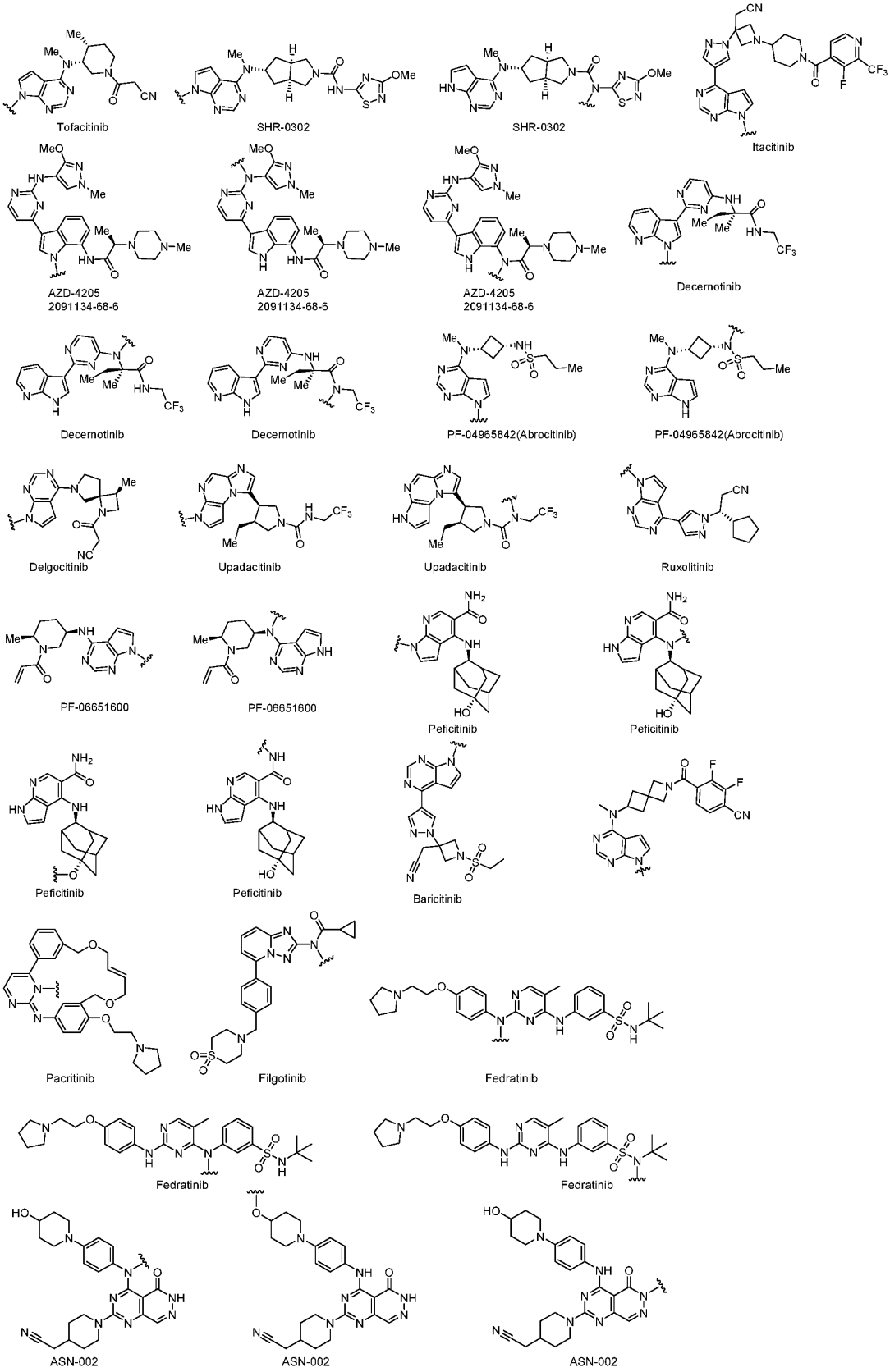
在另一优选例中，R^3 为任选取代的 C_{1-12} 烷基。

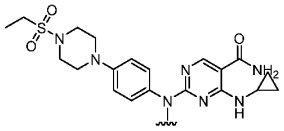
在另一优选例中，R^3 为任选取代的 C_{10-15} 烷基。

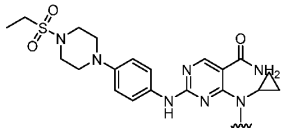
在另一优选例中，R^3 为直链烷基。

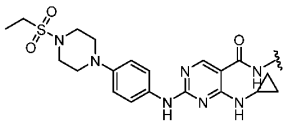
在另一优选例中，R^3 为支链烷基。

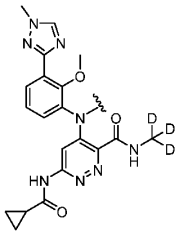
在另一优选例中，所述的 G 基团选自下组：

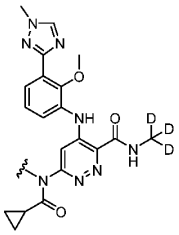

Tofacitinib
SHR-0302
SHR-0302
Itacitinib
AZD-4205
2091134-68-6
AZD-4205
2091134-68-6
AZD-4205
2091134-68-6
Decernotinib
Decernotinib
Decernotinib
PF-04965842(Abrocitinib)
PF-04965842(Abrocitinib)
Delgocitinib
Upadacitinib
Upadacitinib
Ruxolitinib
PF-06651600
PF-06651600
Peficitinib
Peficitinib
Peficitinib
Peficitinib
Baricitinib
Pacritinib
Filgotinib
Fedratinib
Fedratinib
Fedratinib
ASN-002
ASN-002
ASN-002

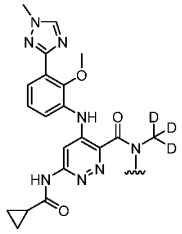

Cerdulatinib

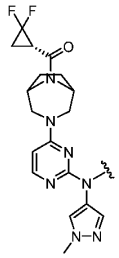

Cerdulatinib

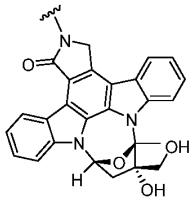

Cerdulatinib

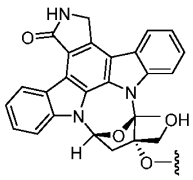

BMS-986165

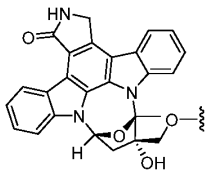

BMS-986165

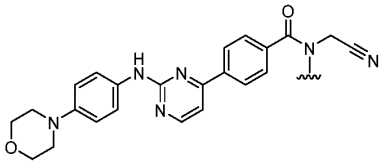

BMS-986165

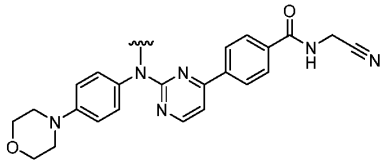

PF-06700841

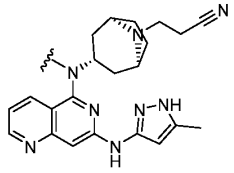

Lestaurtinib

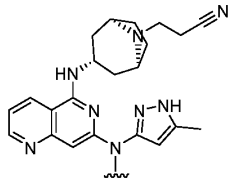

Lestaurtinib

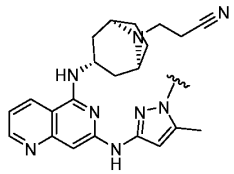

Lestaurtinib

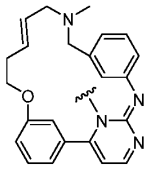

Momelotinib

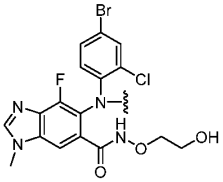

Momelotinib

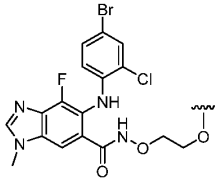

TD-1473

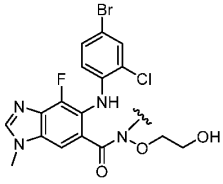

TD-1473

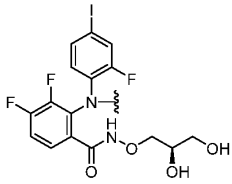

TD-1473

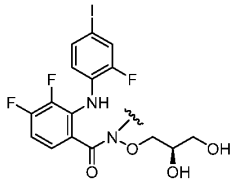

Zotiraciclib

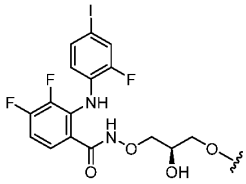

Selumetinib (AZD6244)

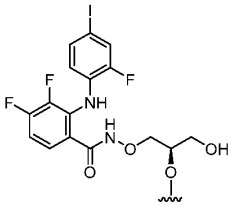

Selumetinib (AZD6244)

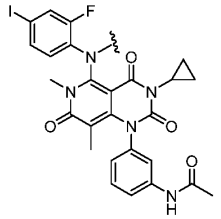

Selumetinib (AZD6244)

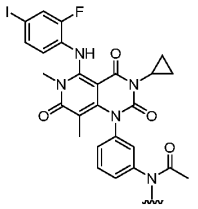

Mirdametinib (PD0325901)

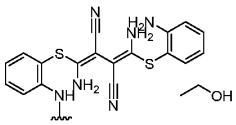

Mirdametinib (PD0325901)

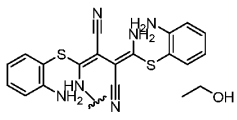

Mirdametinib (PD0325901)

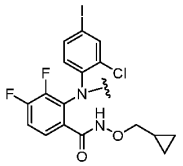

Mirdametinib (PD0325901)

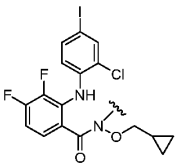

Trametinib (GSK1120212)

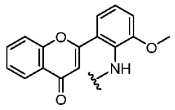

Trametinib (GSK1120212)

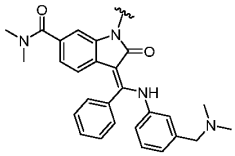

U0126

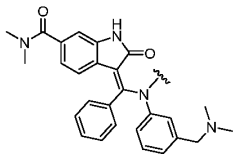

U0126

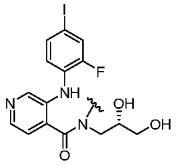

PD184352 (CI-1040)

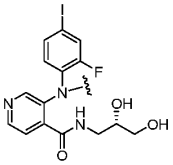

PD184352 (CI-1040)

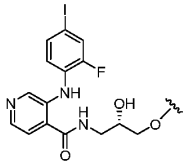

PD98059

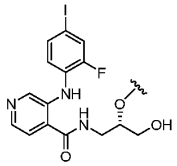

BIX 02189

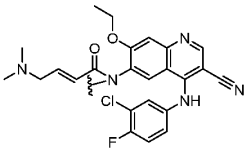

BIX 02189

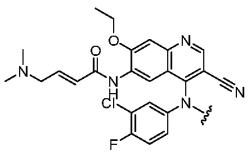

Pimasertib (AS-703026)

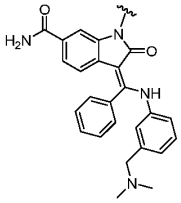

Pimasertib (AS-703026)

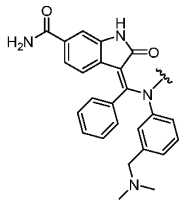

Pimasertib (AS-703026)

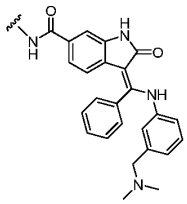

Pimasertib (AS-703026)

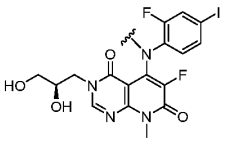

Pelitinib (EKB-569)

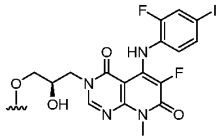

Pelitinib (EKB-569)

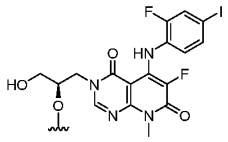

BIX 02188

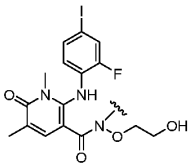

BIX 02188

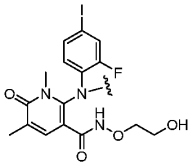

BIX 02188

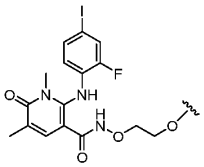

TAK-733

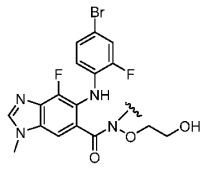

TAK-733

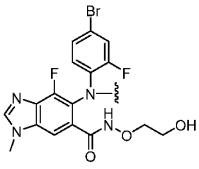

TAK-733

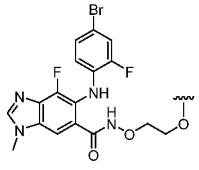

AZD8330

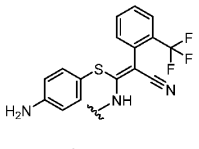

AZD8330

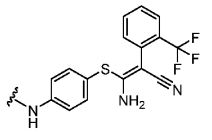

AZD8330

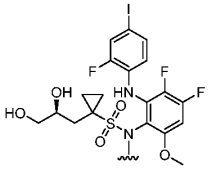

Binimetinib (MEK162)

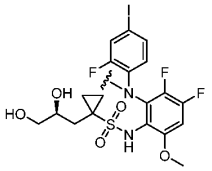

Binimetinib (MEK162)

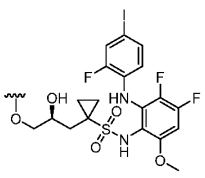

Binimetinib (MEK162)

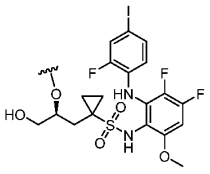

SL-327

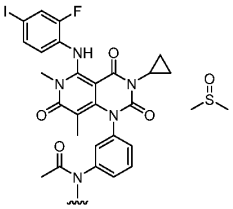

SL-327

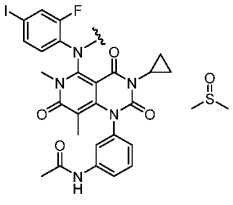

Refametinib (RDEA119)

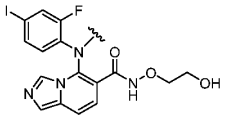

Refametinib (RDEA119)

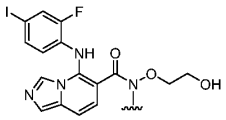

Refametinib (RDEA119)

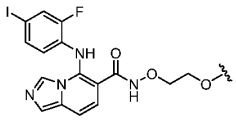

Refametinib (RDEA119)

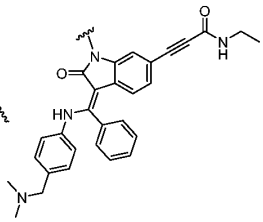

Trametinib

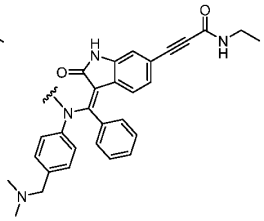

Trametinib

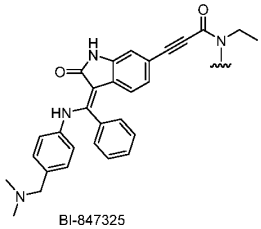

GDC-0623

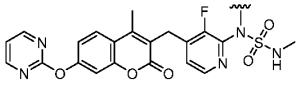

GDC-0623

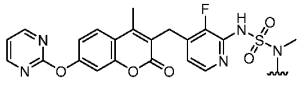

GDC-0623

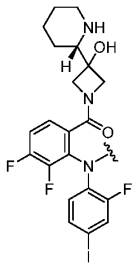

BI-847325

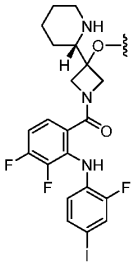

BI-847325

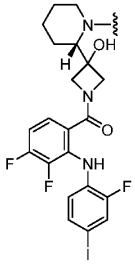

BI-847325

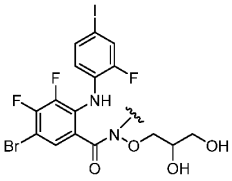

RO5126766 (CH5126766)

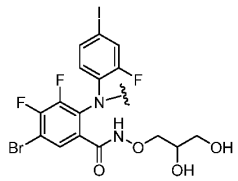

RO5126766 (CH5126766)

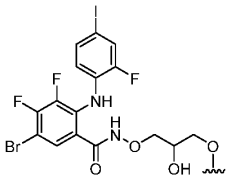

Cobimetinib (GDC-0973)

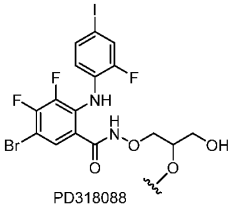

Cobimetinib (GDC-0973)

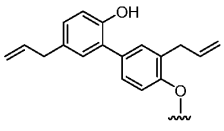

Cobimetinib (GDC-0973)

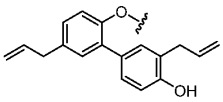

PD318088

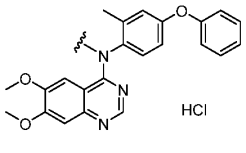

PD318088

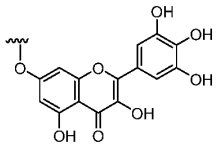

PD318088

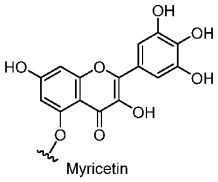

PD318088

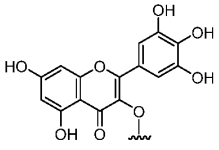

Honokiol (NSC 293100)

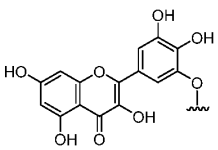

Honokiol (NSC 293100)

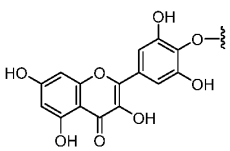

APS-2-79 HCl

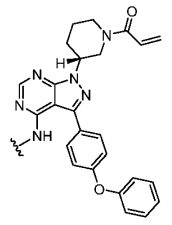

Myricetin

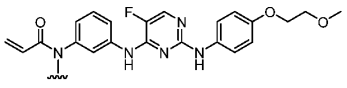

Myricetin

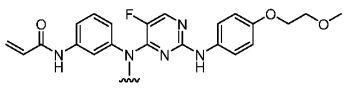

Myricetin

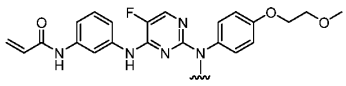

Myricetin

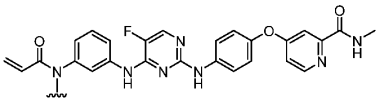

Myricetin

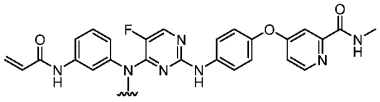

Ibrutinib (PCI-32765)

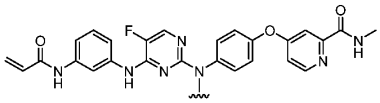

Spebrutinib (CC-292)

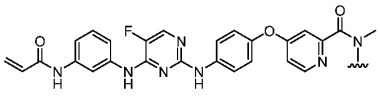

Spebrutinib (CC-292)

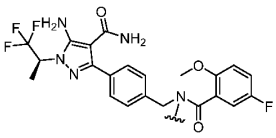

Spebrutinib (CC-292)

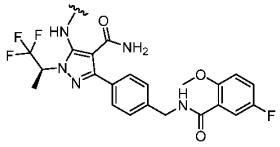

CNX-774

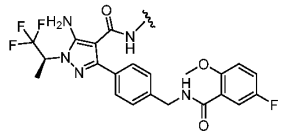

CNX-774

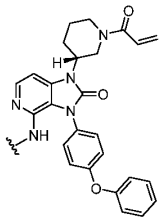

CNX-774

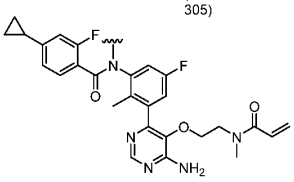

CNX-774

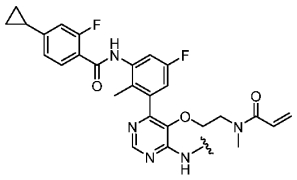

Pirtobrutinib (LOXO-305)

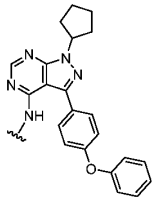

Pirtobrutinib (LOXO-305)

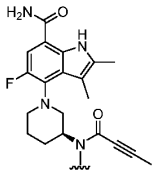

Pirtobrutinib (LOXO-305)

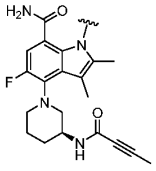

Tolebrutinib (SAR442168)

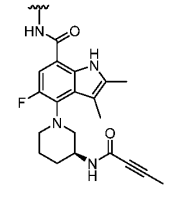

Remibrutinib (LOU064)

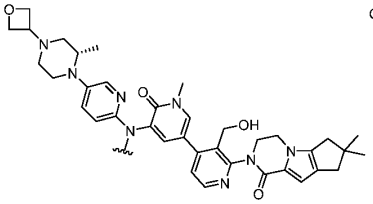

Remibrutinib (LOU064)

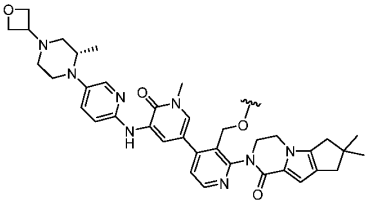

PCI 29732

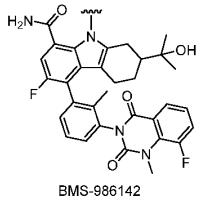

Branebrutinib (BMS-986195)

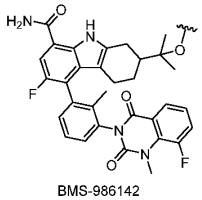

Branebrutinib (BMS-986195)

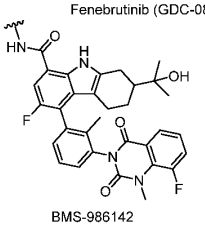

Branebrutinib (BMS-986195)

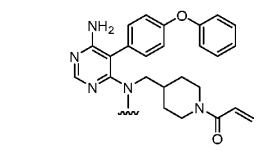

Fenebrutinib (GDC-0853)

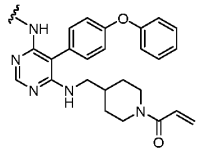

Fenebrutinib (GDC-0853)

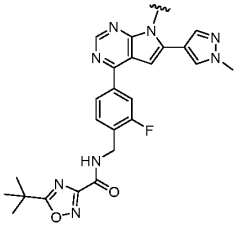

BMS-986142

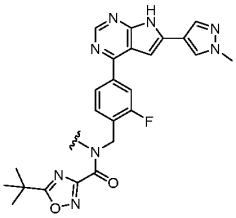

BMS-986142

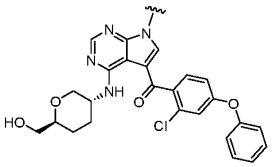

BMS-986142

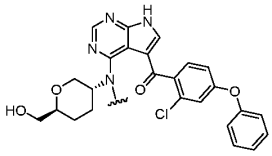

Evobrutinib (M-2951)

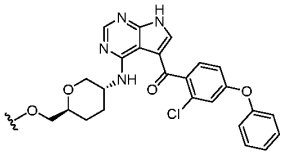

Evobrutinib (M-2951)

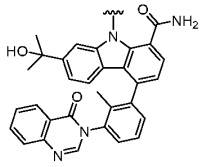

CAS: 2230724-66-8

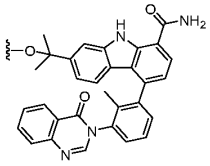

CAS: 2230724-66-8

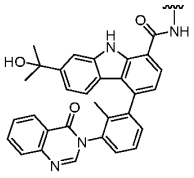

Nemtabrutinib (ARQ 531)

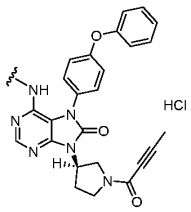

Nemtabrutinib (ARQ 531)

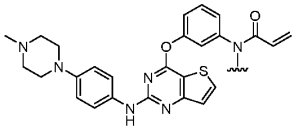

Nemtabrutinib (ARQ 531)

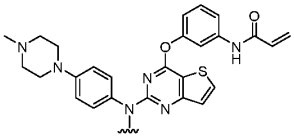

BMS-935177

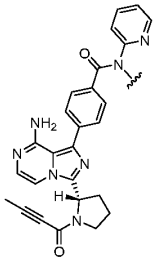

BMS-935177

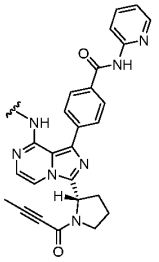

BMS-935177

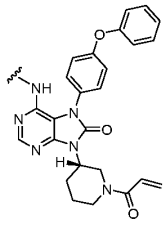

tirabrutinib(ONO-4059) hydrochloride

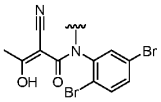

Olmutinib (BI 1482694)

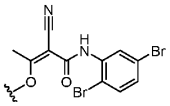

Olmutinib (BI 1482694)

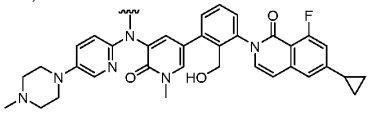

Acalabrutinib (ACP-196)

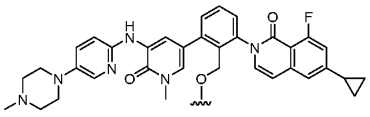

Acalabrutinib (ACP-196)

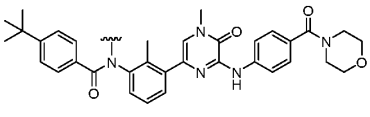

ONO-4059 analogue

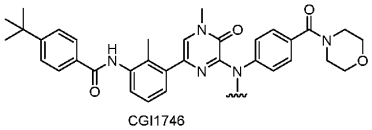

LFM-A13

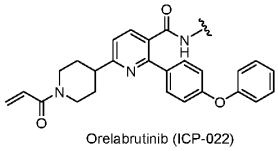

LFM-A13

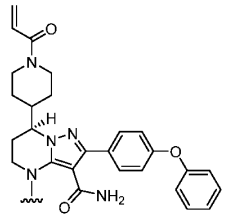

RN486

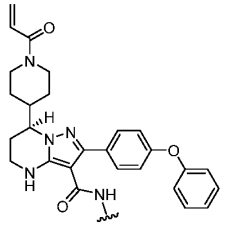

RN486

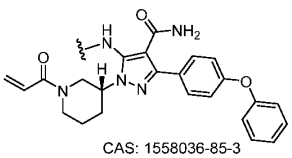

CGI1746

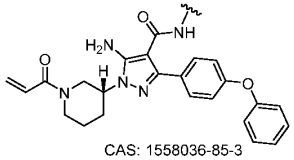

CGI1746


Orelabrutinib (ICP-022)

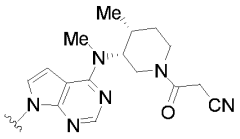

Zanubrutinib (BGB-3111)

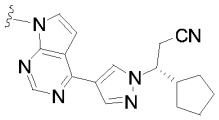

Zanubrutinib (BGB-3111)

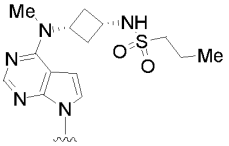

CAS: 1558036-85-3

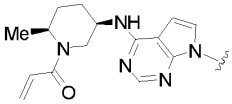

CAS: 1558036-85-3 。

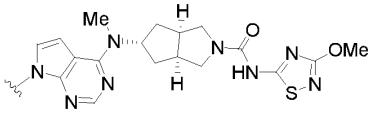
在另一优选例中，所述的 G 基团选自下组：

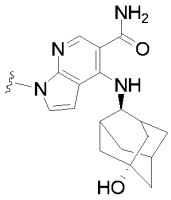


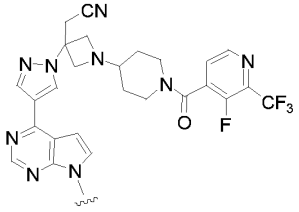


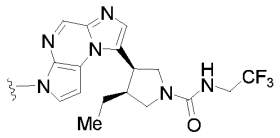


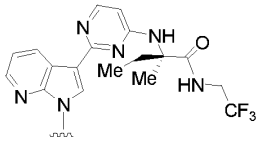




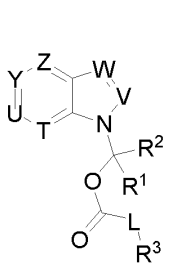


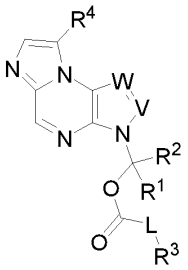


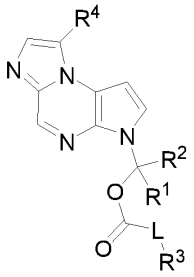



。

在另一优选例中，所述的式（I）化合物具有如下式（IIB），（IIC）或(IID)所示的结构：


(IIB)


(IIC)

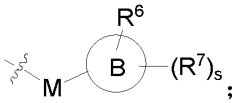

(IID)

其中，

Z、T、U、V、W 各自独立地为 N 或 CR^4；

Y 为 N 或 CR^5；

其中，R^4 和 R^5 各自独立地选自下组：H、卤素、-CN、$-C(O)NH_2$、



M 选自下组：无、C(O)、C(O)O、S(O)、$S(O)_2$、NR^8、5-7 元杂芳基，或 5-7 元杂芳基(CHR^8)-；

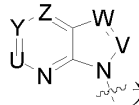
B 环选自下组：5-7 元杂芳基，4-10 元杂环基、C4-C10 环烷基、或 4-10 元杂环基取代的 4-10 元杂环基（其中，所述的杂芳基、环烷基或杂环基包括单环、并环、螺环或桥环）；

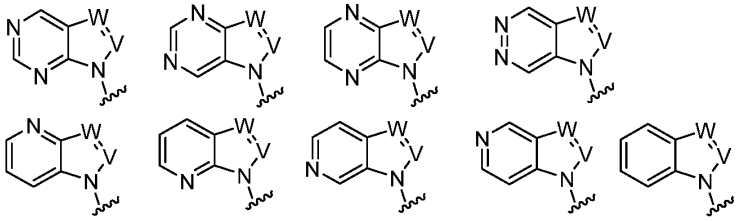
R^8 选自下组：H、C1-C4 烷基、C2-C6 氰基烷基；

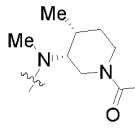
R^6 选自下组：C1-C4 烷基、C2-C6 氰基烷基、$-C(O)CH_2CN$、$-C(O)CH=CH_2$、$-C(O)NHR^7$、$-NHS(O)_2R^7$、$-NHC(R^8)_2C(O)NHR^7$、$-C(O)NHR^7$；

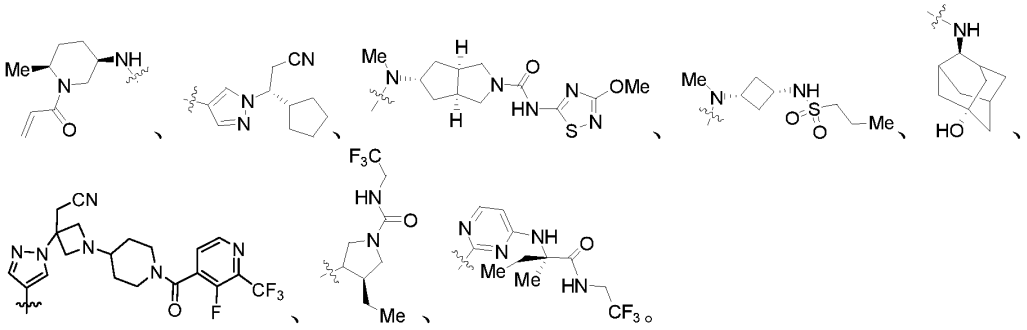
R^7 选自下组：-OH、卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、5-7 元杂芳基、C2-C6 氰基烷基；其中，所述的杂芳基可以被一个或多个选自下组的取代基取代：-OH、卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基。

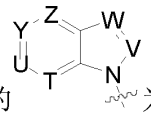
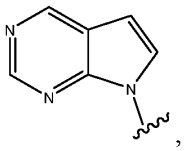
s 选自 0 或 1。

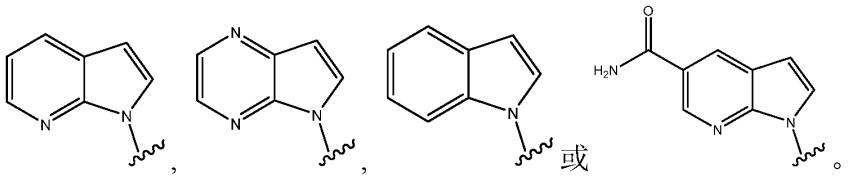
在另一优选例中，为选自下组的结构：



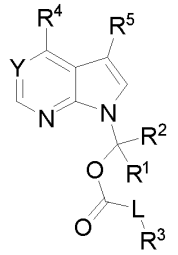
在另一优选例中，所述的 R^4 或 R^5 各自独立地选自下组：、



在另一优选例中，所述的为选自下组的结构：，



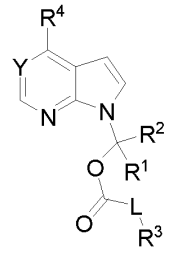
在另一优选例中，所述的式（I）化合物具有如下式所示的结构：



其中，

Y 为 N、CH 或 C-C(O)NH_2。

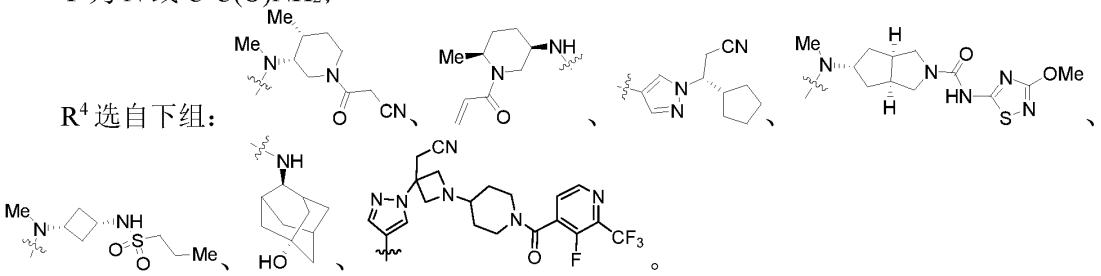
在另一优选例中，所述的式（I）化合物具有如下式（IIA）所示的结构：



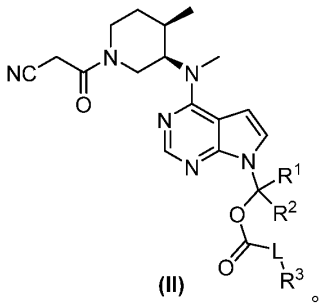
(IIA)

其中，

Y 为 N 或 C-C(O)NH_2；

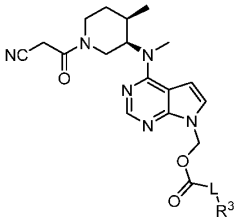
R^4 选自下组：。

在另一优选例中，所述的式（I）化合物具有如下式（II）所示的结构：

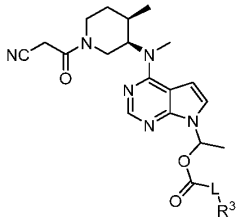


(II)。

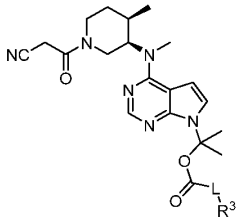
在另一优选例中，所述的式（I）化合物具有如下式所示的结构：



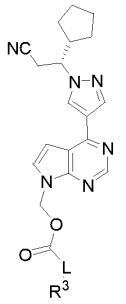
I-A



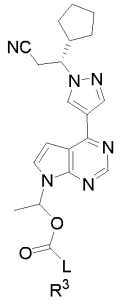
I-B



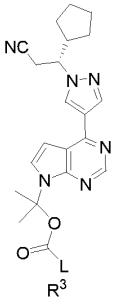
I-C



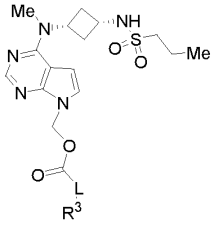
II-A



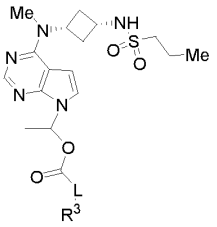
II-B



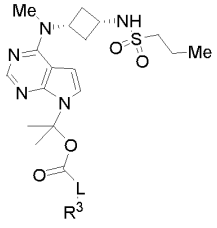
II-C



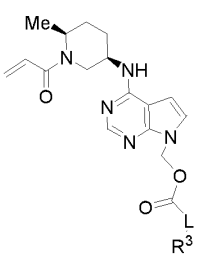
III-A



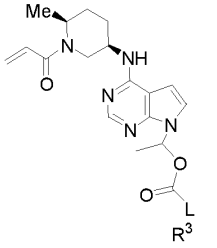
III-B



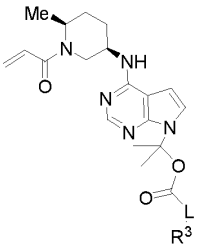
III-C



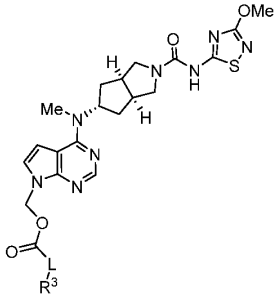
IV-A



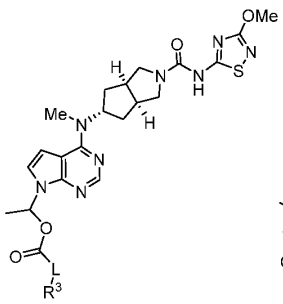
IV-B



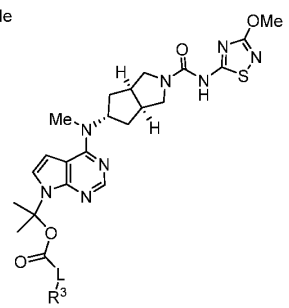
IV-C



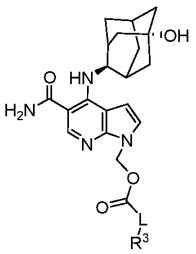
V-A



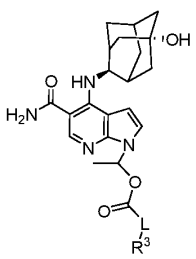
V-B



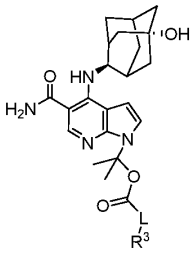
V-C



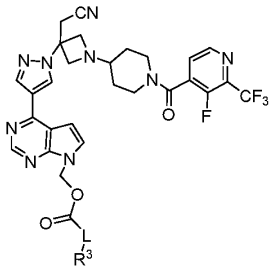
VI-A



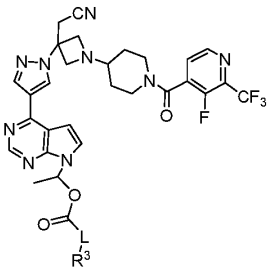
VI-B



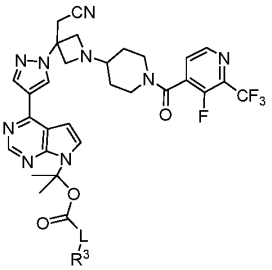
VI-C



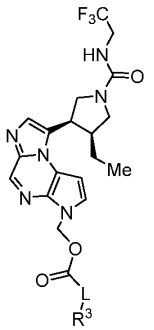
VII-A



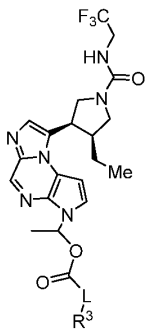
VII-B



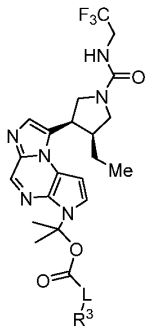
VII-C



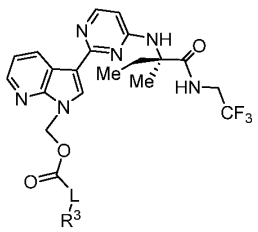
VIII-A



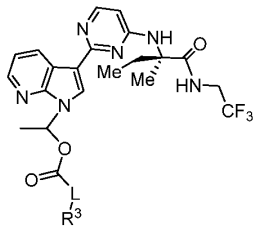
VIII-B



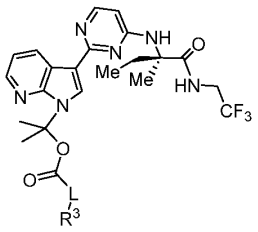
VIII-C



IX-A



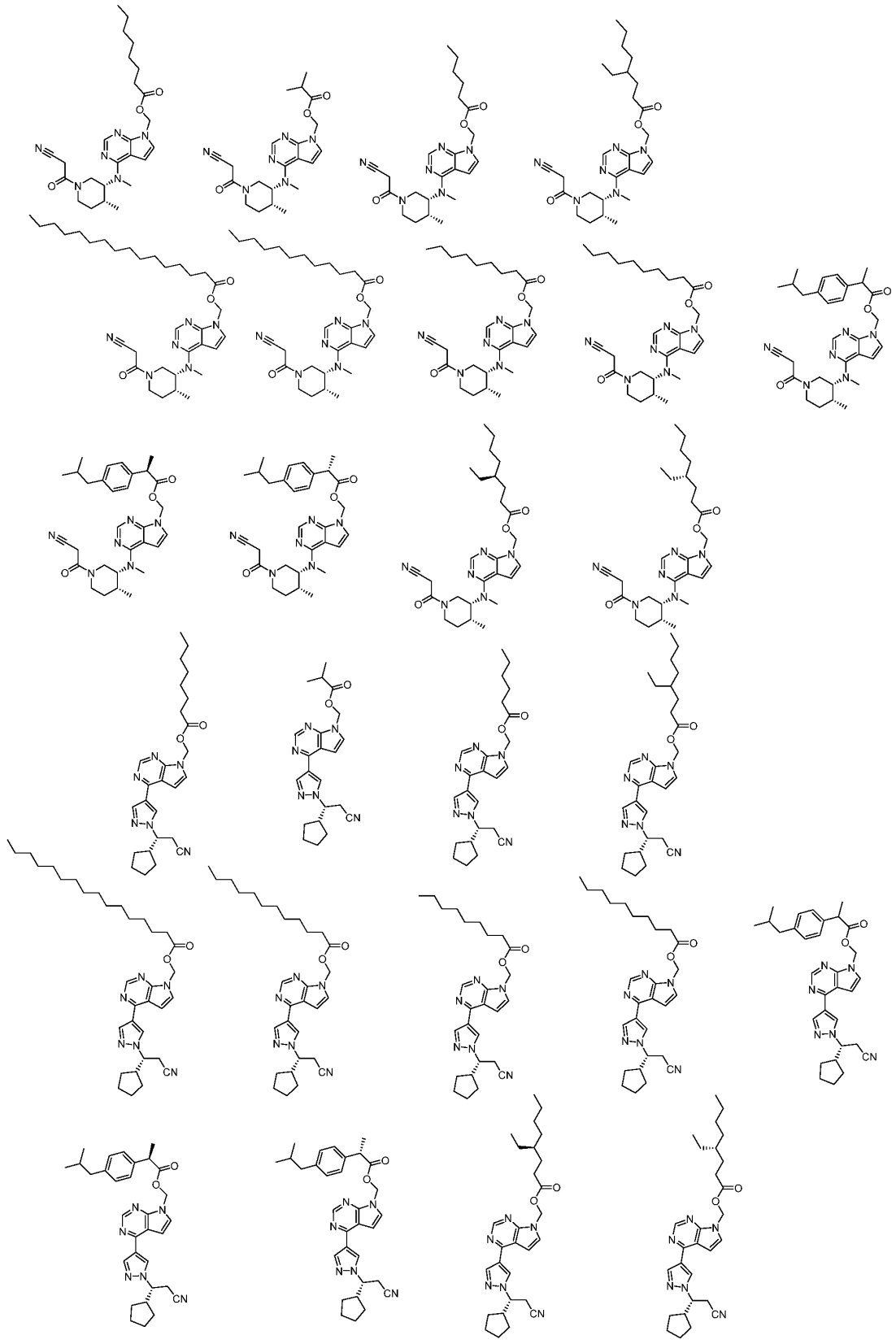
IX-B

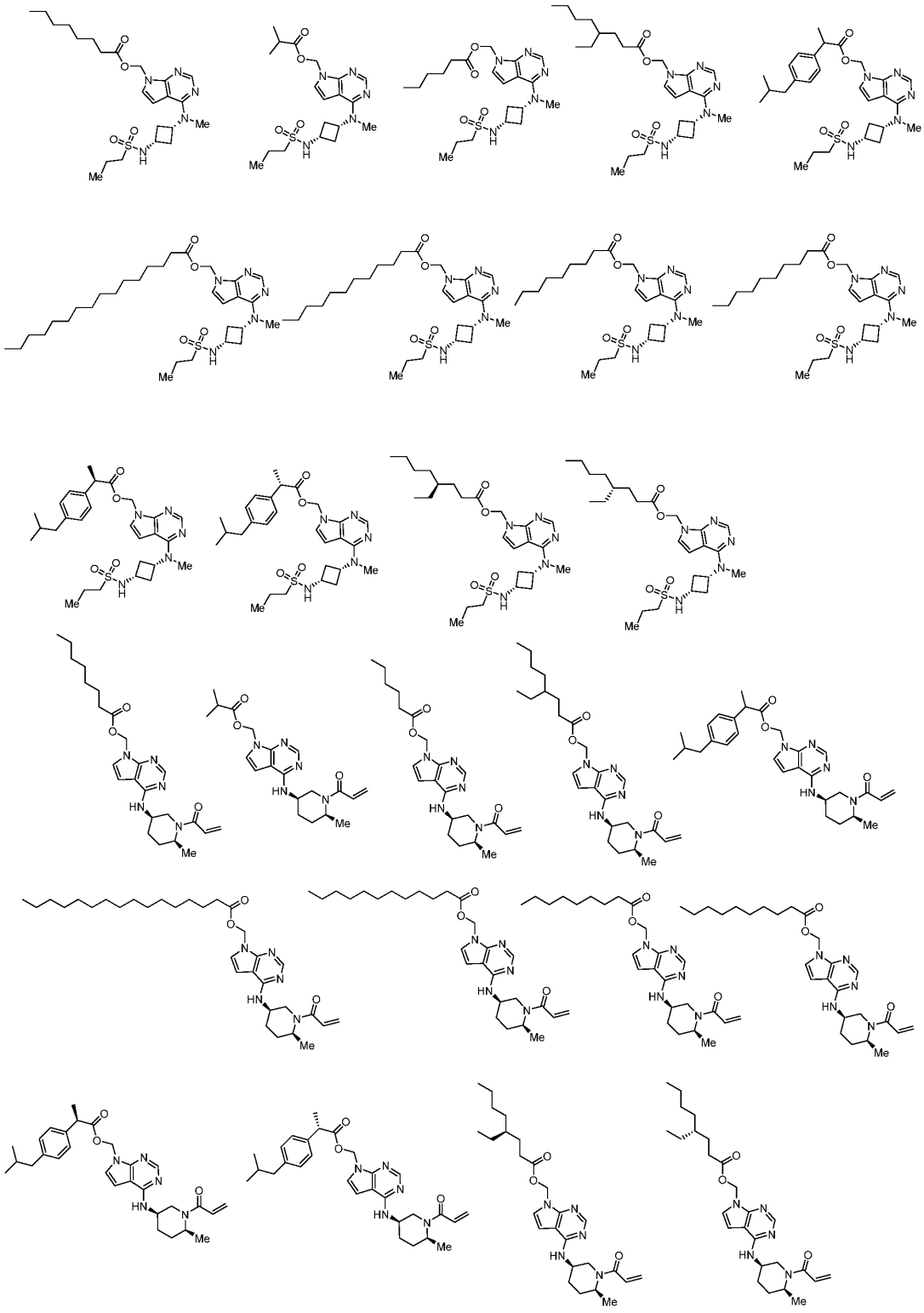


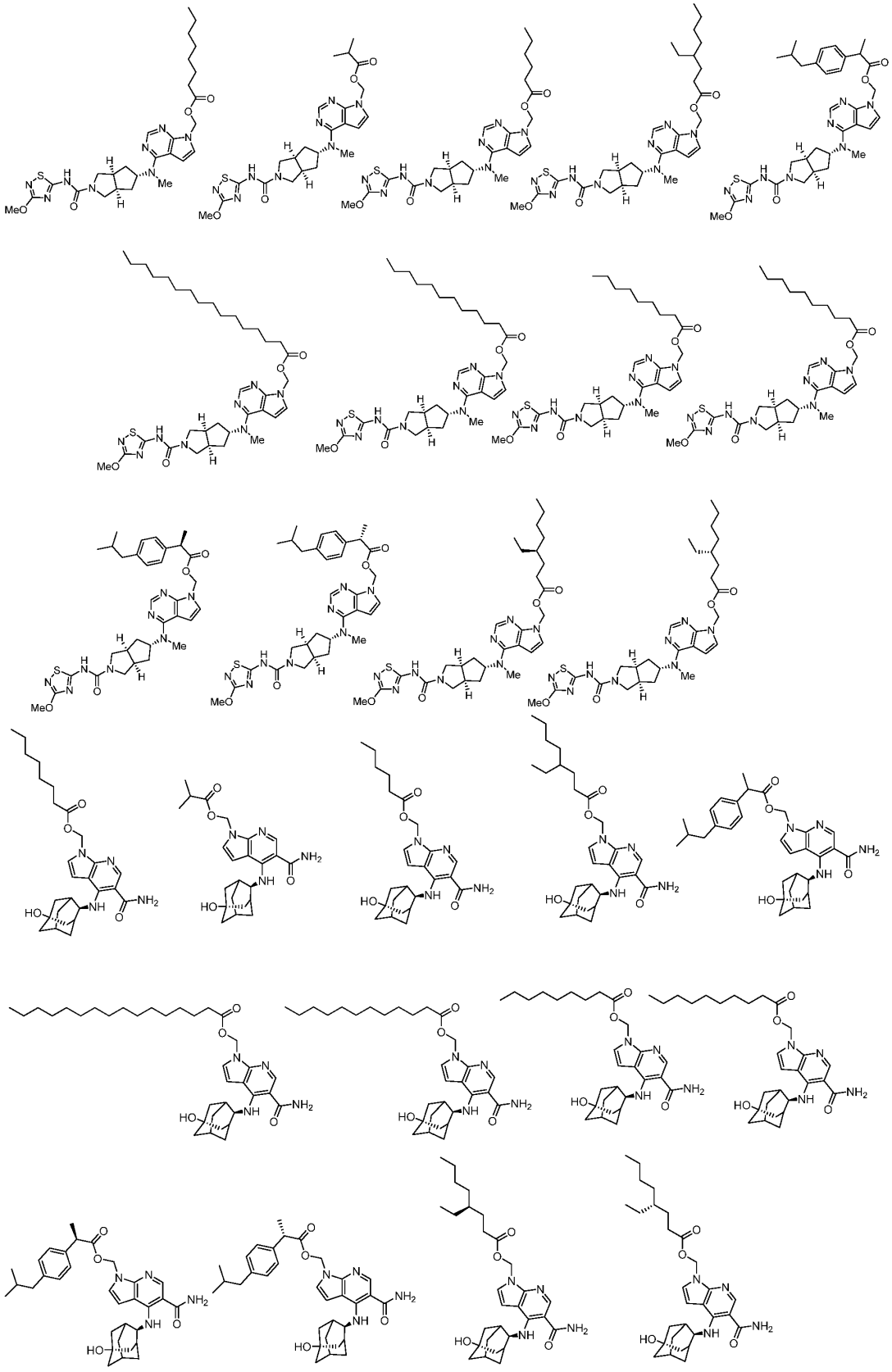
IX-C

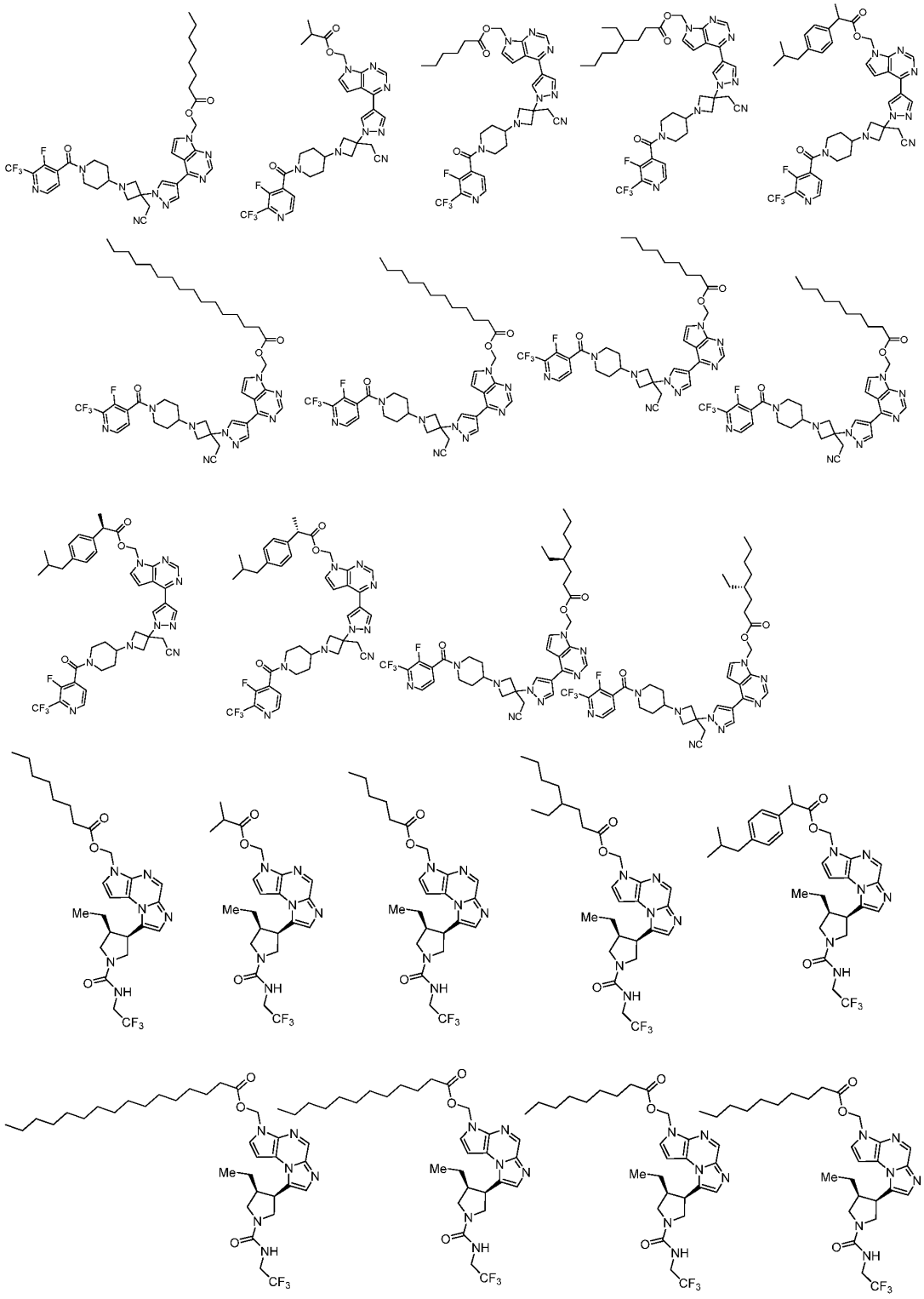
。

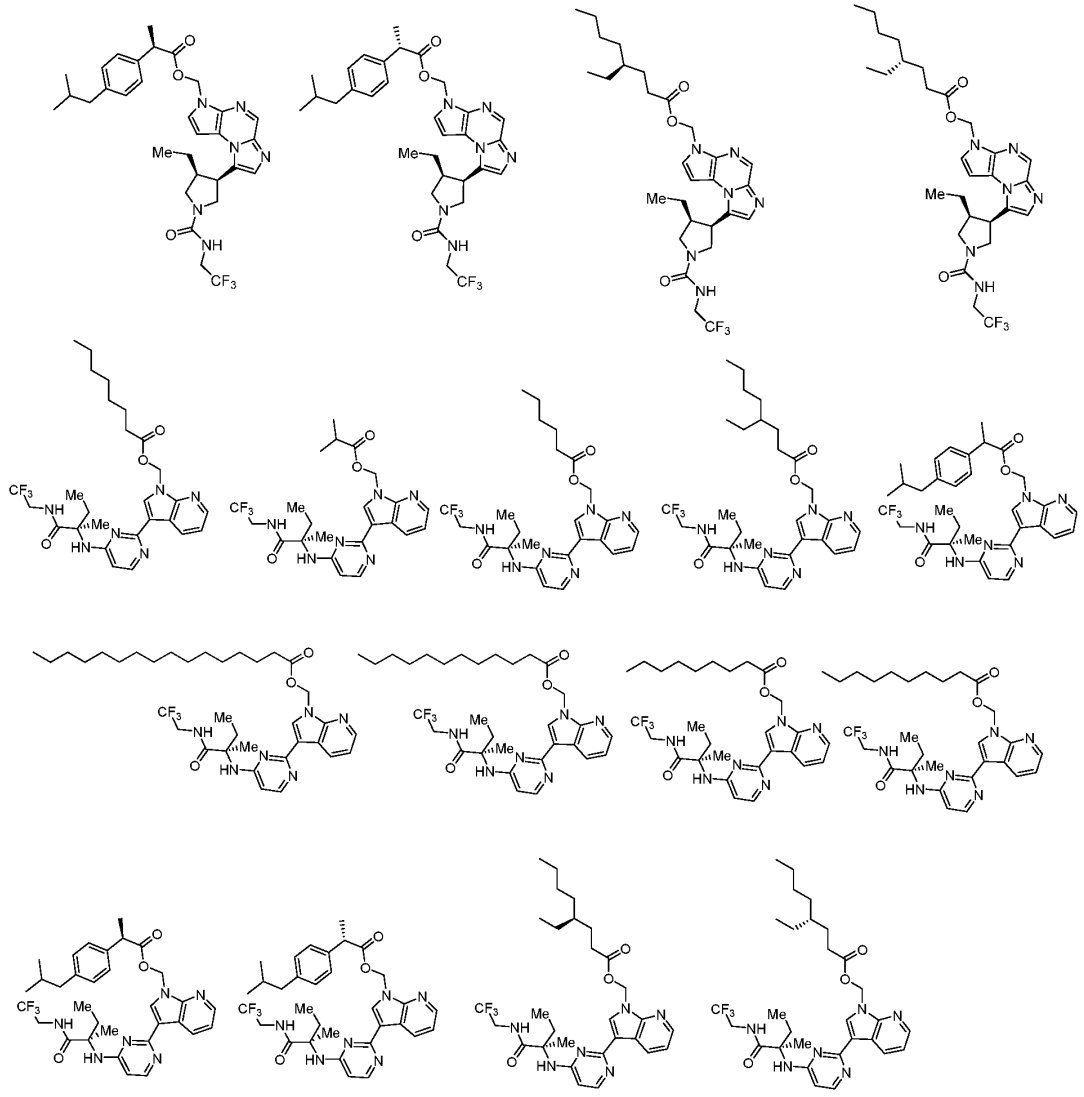
在另一优选例中，所述的式（I）化合物具有选自下组的结构：



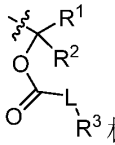




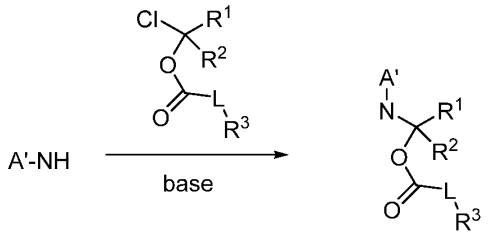




在另一优选例中，所述的药学上可接受的盐为盐酸盐。

本发明的第二方面，提供了一种制备如本发明第一方面所述的化合物的方法，药物分子 G'可通过以下方案将分子中的 N，O 原子与  相连:

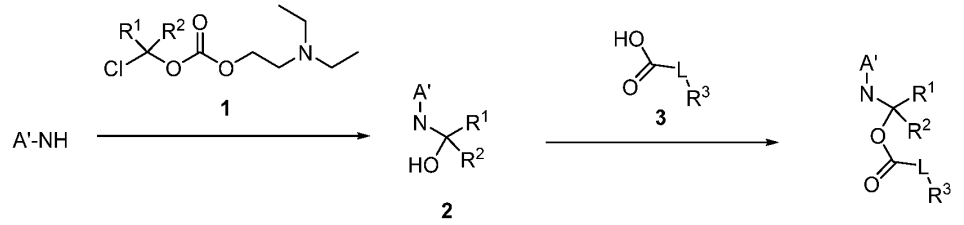
（1） 方案1：



上述反应式中 A'-NH 等同于 G'，A'-N 等同于 G。氯代烷基酯在碱性条件下与 G'反

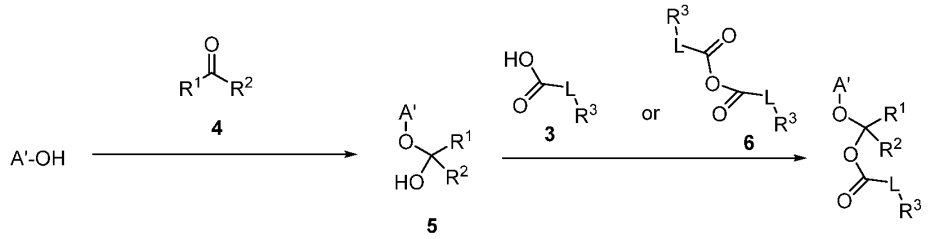
应，使 N 原子连接上本发明的前药基团。

（2） 方案2：



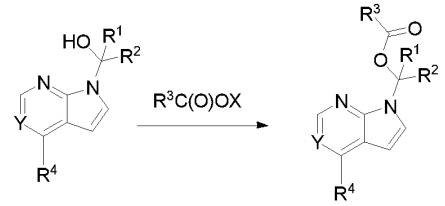
上述反应式中 A’-NH 等同于 G’，A’-N 等同于 G。通过两步法，先将氯代烷基碳酸脂 1 与 G’反应，得到中间体 2，然后与 3 缩合，使 N 原子连接上本发明的前药基团。

（3） 方案3：



上述反应式中 A’-OH 等同于 G’，A’-O 等同于 G。在碱性或酸性条件下，A’-OH 与羰基化合物 4 缩合得到中间体 5，然后与酸 3 或酸酐 6 进行缩合，使 O 原子连接上本发明的前药基团。

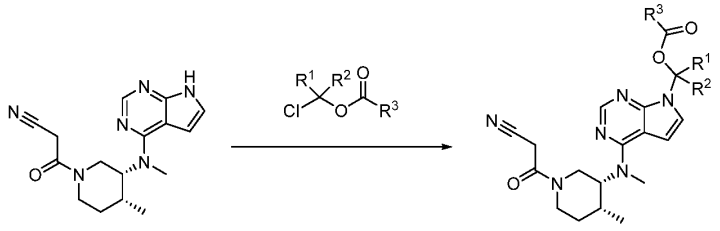
在另一优选例中，化合物（IIA）的方法，其特征在于，包括步骤：



在惰性溶剂中，用式 2e 化合物与 $R^3C(O)X$ 反应，得到式(IIA)化合物；其中，Y 为 N 或 C-$C(O)NH_2$，所述的 X 为 OH 或活化基团（优选为卤素或 $OC(O)R^3$），其余各基团的定义如上文中所述。

在另一优选例中，其包括步骤：

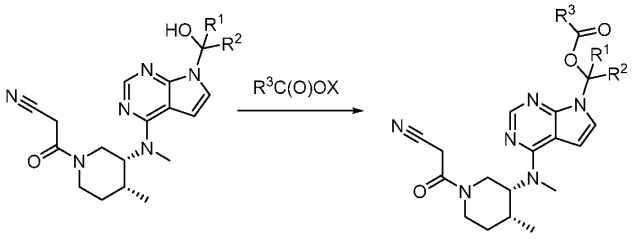
（1） 方案1：



在惰性溶剂中，用式托法替布游离碱与 $R^3C(O)CR^1R^2Cl$ 反应，得到式(II)化合物；

或

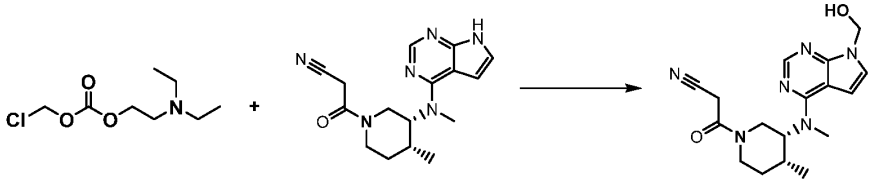
（2） 方案2：



2e' (II)

在惰性溶剂中，用式 2e'化合物与 $R^3C(O)X$ 反应，得到式(II)化合物；其中，所述的 X 为 OH 或活化基团（优选为卤素或 $OC(O)R^3$），其余各基团的定义如本发明第一方面中所述。

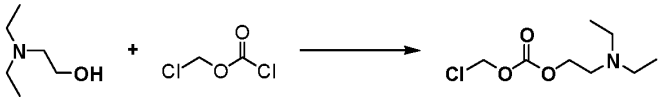
在另一优选例中，所述的方法还包括步骤：



1c 1d 1e

用 1c 与 1d 反应，得到化合物 1e。

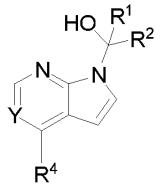
在另一优选例中，所述的方法还包括步骤：



1a 1b 1c

用化合物 1a 和氯甲酸氯甲酯反应，得到化合物 1c。

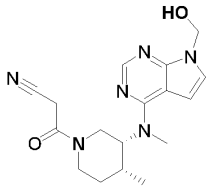
本发明的第三方面，提供了一种如下式 2e 所示的中间体：



2e ；

其中，Y 为 N 或 C-$C(O)NH_2$；其余各基团的定义如上文中所述。

在另一优选例中，所述的式 2e 化合物具有如下式 1e 所示的结构：



1e

本发明的第四方面，提供了一种药物组合物，其含有药学上可接受的载体和本发明第一

方面所述的化合物，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物。

在另一优选例中，所述的药物组合物为外用制剂。

在另一优选例中，所述的药物组合物还具有皮肤渗透促进剂（如表面活性剂、二甲亚砜、癸基甲基亚砜、氮酮类促进剂、醇类促进剂、挥发油、氨基酸、磷脂、油酸）。

在另一优选例中，所述的药物组合物透皮给药后，所述的式 I 化合物在体内代谢形成托法替尼。

在另一优选例中，所述的药物组合物用于治疗或预防与 JAK 激酶的活性或表达量相关的疾病；较佳地，所述的疾病选自下组：癌症、骨髓增殖性疾病、炎症、免疫性疾病、器官移植、病毒性疾病、心血管疾病或代谢性疾病、人或动物自身免疫疾病、类风湿性关节炎、皮肤病症、多发性硬化，类风湿关节炎、银屑性关节炎、炎性肠病、重症肌无力、牛皮癣。

本发明的第五方面，提供了一种如本发明第一方面所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物的用途，其用于制备治疗或预防与 JAK 激酶的活性或表达量相关的疾病的药物组合物。

在另一优选例中，所述的疾病选自下组：癌症、骨髓增殖性疾病、炎症、免疫性疾病、器官移植、病毒性疾病、心血管疾病或代谢性疾病、人或动物自身免疫疾病、类风湿性关节炎、皮肤病症、多发性硬化，类风湿关节炎、银屑性关节炎、炎性肠病、重症肌无力、牛皮癣。

本发明的第六方面，提供了一种外用制剂，其包括：

本发明第一方面所述的化合物；

任选的皮肤渗透促进剂，优选地，所述的皮肤渗透促进剂选自下组：表面活性剂、二甲亚砜及其类似物、氮酮类化合物、吡咯酮衍生物、醇类化合物、醚类化合物、脂肪酸类化合物及脂肪酸酯类化合物，或其组合；

任选的支撑层。

在另一优选例中，所述的药物以单一相或者多相，溶液或者混悬存在。

在另一优选例中，所述的制剂以溶液、混悬剂、凝胶剂、乳剂、膏剂、泡沫剂等形式给药。

在另一优选例中，所述的支撑层是膜聚合物或骨架聚合物。

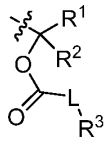
在另一优选例中，所述的支撑层选自下组：压敏胶材料、背衬材料、防粘材料、药库材料。

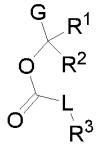
在另一优选例中，所述的外用制剂还包括剥离层。

在另一优选例中，所述的制剂为透膜给药制剂。

在另一优选例中，所述的制剂为缓释制剂。

本发明的另一方面，提供了一种提高药物分子 G’透膜性的方法，所述方法包括步骤：

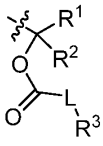
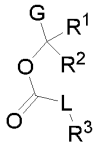
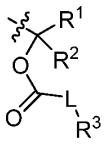
将药物分子 G’进行修饰，从而在分子中引入片段 ，形成 CLogP＞4 的

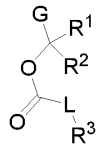


(I)，同时修饰形成的前药分子（I）的 CLogP 比药物分子 G'的 CLogP 提高至少 1 个单位。

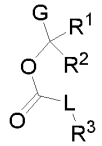
在另一优选例中，修饰形成的前药分子（I）的 CLogP 比药物分子 G'的 CLogP 提高至少 2 个单位。

在另一优选例中，修饰形成的前药分子（I）的 CLogP 比药物分子 G'的 CLogP 提高至少 3 个单位。

在另一优选例中，修饰药物分子 G'加上片断  而形成  (I) 的方法，包括药物分子 G'与  偶联。



在另一优选例中，前药分子 (I) 的 Skin-Pampa 的 Pe 值比修饰前的药物分子 G'提高 2-100 倍。



在另一优选例中，前药分子 (I) 的 Skin-Pampa 的 Pe 值比修饰前的药物分子 G'提高 4-20 倍。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，开发了一种如式（I）所示的化合物。所述的化合物由亲水性药物分子端和疏水性末端组成，因此可以具有良好的透皮性能，在外用给药后可以于体内被代谢形成原型药物分子，从而完成给药过程。基于上述发现，发明人完成了本发明。

定义

如本文所用，术语“烷基”包括直链或支链的烷基。例如 C_1-C_6 烷基表示具有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等，“C1-C20 烷基”具有类似的含义。术语“亚烷基”指失去一个氢原子的烷基，例如 C1-C6 亚烷基表示具有 1-6 个碳原子的直链或支链的亚烷基。术语“杂烷基”指碳链上的一个或多个碳原子被选自下组的杂原子取代的烷基：O、S、NH、C（O）或 C（NH），术语“亚杂烷基”具有类似的含义。

如本文所用，术语“C3-C8 环烷基”指具有 3-8 个碳原子的环烷基。其可以是单环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或类似基团。也可以是双环形式，例如桥环、并环或螺环形式，“C3-C20 的环烷基”具有类似的定义。

如本文所用，术语“C6-C14 芳基”是指具有 6-14 个碳原子的芳基，例如，苯基或萘基等类似基团。

如本文所用，术语“具有 1-3 个选自下组 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基” 指具有 5-10 个原子的且其中 1-3 个原子为选自下组 N、S 和 O 的杂原子的环状芳香基团。其可以是单环，也可以是稠环形式。具体的实例可以为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基以及(1,2,4)-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基等。

如本文所用，术语“3-20 元杂环基”是指具有 3-20 个环原子，且其中 1-3 个原子为选自下组 N、S 和 O 的杂原子的饱和或部分饱和的环状基团，优选为 3-10 元杂环基，或 4-7 元杂环基或 9-15 元杂环基。其可以是单环，也可以是双环形式，例如桥环或螺环形式。具体的实例可以为氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、吗啉基和吡咯烷基等。“3-8 元杂环基”具有类似的定义。

本发明所述的基团除非特别说明是“取代的或未取代的”，否则本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代：卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C1-C6 烷基-胺基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷基、卤代 C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 炔基、卤代 C1-C6 烷氧基、烯丙基、苄基、C6-C12 芳基、C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基-羰基、苯氧羰基、C2-C6 炔基-羰基、C2-C6 烯基-羰基、C3-C6 环烷基-羰基、C1-C6 烷基-磺酰基等。

如本文所用，“卤素”或“卤原子”指 F、Cl、Br、和 I。更佳地，卤素或卤原子选自 F、Cl 和 Br。“卤代的”是指被选自 F、Cl、Br、和 I 的原子所取代。

除非特别说明，本发明所描述的结构式意在包括所有的同分异构形式(如对映异构，非对映异构和几何异构体(或构象异构体))：例如含有不对称中心的 R、S 构型，双键的(Z)、(E)异构体等。因此，本发明化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

如本文所用，术语“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、具体实施方式与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式、以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

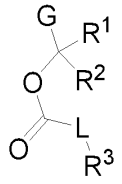
本申请所使用的溶剂可以经市售获得。本申请采用的缩略词如：aq 代表水溶液；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N’,N’-四甲基脲六氟磷酸盐；EDCI 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N’-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表

当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；Cbz 代表苄氧羰基，一种氨基保护基；Boc 代表叔丁基氧羰基，一种氨基保护基；HOAc 代表乙酸；$NaCNBH_3$ 代表氰基硼氢化钠；r.t.代表室温；THF 代表四氢呋喃；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；Boc_2O 代表二-叔丁基二碳酸酯；LDA 代表二异丙基氨基锂。

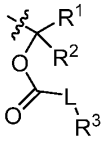
化合物经人工或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

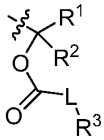
适用于外用给药的前药化合物

本发明中，提供了一种药用化合物的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述前药分子在施用后于体内代谢形成药物分子 G'；且所述的药物分子 G'的疏水系数 CLogP<3；且所述的前药分子具有如下式（I）所示的结构：



(I)

其中，所述的 G 为药物分子 G'失去官能团或 H 原子形成的部分结构片段，其通过分子内任意 N，O 或 S 原子与  相连。

本发明中，形如  的亲脂性基团可以有效增加化合物的透皮效率，从而将制备成可以通过外用给药从而代谢成原型化合物分子的新化合物。适用于该前药分子的药物分子 G'可以是任意结构，在优选的实施方式下，该药物分子的疏水系数 CLogP<3。

由于此类药物分子具有亲脂性端和亲水性的药物分子端，因此可以具有非常好的透膜性，尤其是改善了在皮肤给药过程中药物分子的透皮性。优选的情况下，药物分子是用于皮肤类疾病的药物分子，例如 JAK 抑制剂，MEK 抑制剂，BTK 抑制剂等。

所述的 R^1 和 R^2 各自独立地选自下组：H、D、取代或未取代的 C1-C6 的烷基、取代或未取代的 C1-C6 的杂烷基、取代或未取代的 C3-C8 的环烷基、取代或未取代的 3-8 元的杂环基、或 R^1 和 R^2 和与其相连的碳原子构成 C3-C8 的碳环或杂环；

L 选自下组：无、取代或未取代的 C1-C6 的亚烷基、取代或未取代的 C1-C6 的亚杂烷基；

R^3 选自下组：取代或未取代的 C1-C20 的烷基、取代或未取代的 C3-C20 的环烷基、取代或未取代的 C1-C20 的杂烷基、取代或未取代的 3-20 元的杂环基、取代或未取代的 C6-C14 的芳基，或者 R^3 和 R^1 或 R^2 相连，从而形成一个取代或未取代的 5-20 元的内酯环或杂内酯环；其中，所述的杂内酯环指所述内酯环的环骨架上包括 1-3 个选自下组的杂原子：N、O 或 $S(O)_p$；

p 选自下组：0、1 或 2；

其中，所述的杂烷基指碳链上的一个或多个碳原子被选自下组的杂原子取代：N、O 或 $S(O)_p$；

所述的杂环基包括 1-3 个选自下组的杂原子：N、O 或 $S(O)_p$；

除非特别说明，所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个(例如 2 个、3 个、4 个等)取代基所取代：卤素、C1-C6 烷基、卤代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、卤代的 C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环基、氧代、-CN、羟基、氨基、羧基、酰胺、磺酰胺、砜基、未取代或被一个或多个取代基取代的选自下组的基团：C6-C10 芳基、卤代的 C6-C10 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、卤代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环基；且所述的取代基选自下组：卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、=O。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物在外用给药后能够在体内代谢形成治疗活性成分，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于预防和/或治疗(稳定、减轻或治愈)癌症、骨髓增殖性疾病、炎症、免疫性疾病、器官移植、病毒性疾病、心血管疾病或代谢性疾病等在内的多种自身免疫及炎症相关疾病。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物及药学上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 1-200mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明的前药化合物可方便地配制成包含一种或多种本发明化合物和药用载体的药学组合物。参见 Remington：The Science and Practice of Pharmacy 第 19 版(宾夕法尼亚州 Easton，Mack Publishing Co.，1995)，该书公开了典型的载体和制备药学组合物的常用方法，所述方法可按叙述使用或经改良，制成含有本发明化合物的药剂。如前所述，本发明的化合物还可以药用盐等形式施用。

本发明的化合物可以含有常用的非毒性药用载体、辅剂和赋形剂的药剂的形式，经口给药、肠胃外给药、外用给药、直肠给药、经鼻给药、口含给药、阴道给药或通过植入的贮器给药。优选地，本发明的化合物可用常用的外用给药系统通过皮肤或粘膜组织进行给药，其中，药剂含于多层结构中，所述多层结构固定在皮肤上，起给药装置的作用。在这样的结构中，药物组合物含于上部的背衬层之下的一层亦即“贮器”层中。多层结构可含有单个贮器，也可含有多个贮器。在一个实例中，贮器包含药用压合式粘合物质的高分子基质，所述粘合物质起着在给药过程中将系统固定于皮肤的作用。合适的皮肤压合式粘合物质包括但不限于聚乙烯、聚硅氧烷、聚异丁烯、聚丙烯酸酯、聚氨酯等。或者，含有药

物的贮器和皮肤压合 式粘合剂可作为分开的和不同的层存在，在这种情况下，粘合剂在贮器之下，而贮器可以是上述高分子基质，也可以是液体或水凝胶贮器，或者是其他形式。

在这些多层中，作为装置上表面的背衬层起着多层结构的主要结构元素的作用，为装置提供了许多柔韧性。所选的用作背衬材料的物质应基本上不会被 活性物质和存在的其他任何物质透过；背衬最好由柔软的弹性材料片或膜制成。适合用作背衬层的聚合物的例子包括聚乙烯、聚丙烯、聚酯等。

在贮存过程中和使用之前，多层结构包括剥离层。在临用之前，将该层从装置上除去，将其底面或药物贮器或单独的压合式粘合剂层露出，使系统可固定在皮肤上。剥离层应由不会被药物/赋形剂透过的材料制成。

外用给药装置可用本领域已知的常用技术制作，例如，在背衬层上浇注粘合剂、药物和赋形剂的流体混合物，然后层压剥离层。类似地，可将粘合剂混 合物浇注在剥离层上，然后层压背衬层。或者，可在没有药物或赋形剂的情况下制作药物贮器，然后通过浸泡装入药物/赋形剂混合物。

多层的外用给药系统还可含有皮肤渗透促进剂。即，由于皮肤对某些药物的固有的渗透性可能太小，无法使治疗水平的药物透过相当大小的未破皮肤，需要将皮肤渗透促进剂与这些药物一起施用。合适的促进剂是本领域周知的，例如包括二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、N，N-二甲基乙酰胺(DMA)、癸基甲基亚砜(C10MSO)、C2-C6 链烷二醇和1-取代的氮杂环庚-2-酮、醇等。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的治疗剂联合给药。

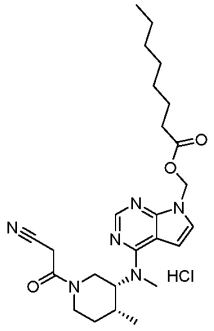
联合给药时，所述药物组合物还包括与一种或多种(2 种，3 种，4 种，或更多种)其他药学上可接受的治疗剂。该其他药学上可接受的治疗剂中的一种或多种(2 种，3 种，4 种，或更多种)可与本发明的化合物同时、分开或顺序地用于预防和/或治疗细胞因子和/或干扰素介导的疾病。

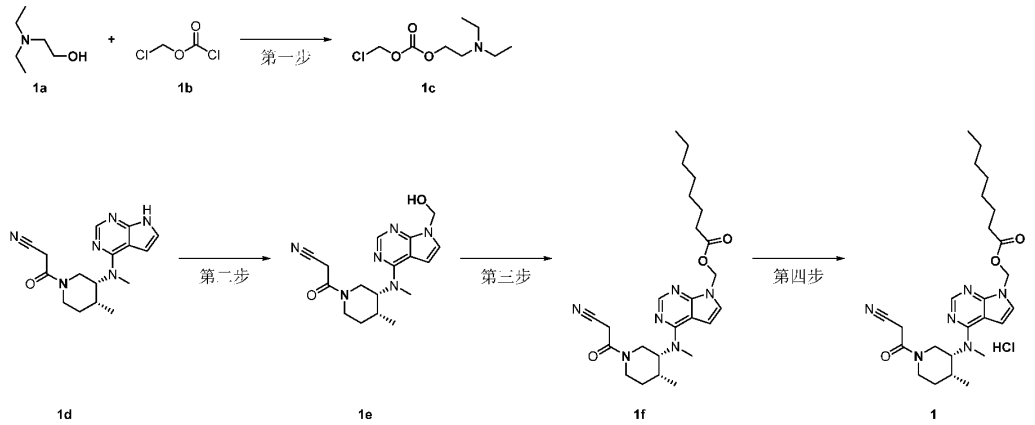
使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1～2000mg，优选 1～500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围之内的。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

实施例

实施例 1





第一步

在氮气保护和 0ºC 条件下，向化合物 **1a** (4.00 g，34.13 mmol)和吡啶(5.40 g，68.26 mmol)的 50 mL 二氯甲烷溶液中加入氯甲酸氯甲酯(4.90 g，38.00 mmol)。滴加完毕，反应液自然升至室温并继续反应 4 小时。反应结束，反应液减压浓缩得到 **1c** 粗品(12.00 g)。

第二步

氮气保护下，将 **1c** 粗品(12.00 g，34.13 mmol)，化合物 **1d** (5.00 g，16.01 mmol)和碳酸钾(6.60 g，47.75 mmol)的 50 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液置于 60ºC 反应过夜。反应结束，冷却，反应液直接经反相柱层析(乙腈：水 = 0-100%)纯化得到 **1e** (3.00 g)，收率：55%。

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 343，实测值 343。

第三步

在氮气保护和 0ºC 条件下，向化合物 **1e** (1.10 g，3.21 mmol)和三乙胺(650 mg，6.42 mmol)30 mL 二氯甲烷溶液中加入辛酰氯(750 mg，4.61 mmol)，加完后继续反应 0.5 小时。反应结束，反应液用二氯甲烷(30 mL)稀释，用水(50 mL x 1)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经制备 HPLC(乙腈：水 = 0-100%)纯化得到 **1f** (600 mg)，收率：40%。

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 469，实测值 469。

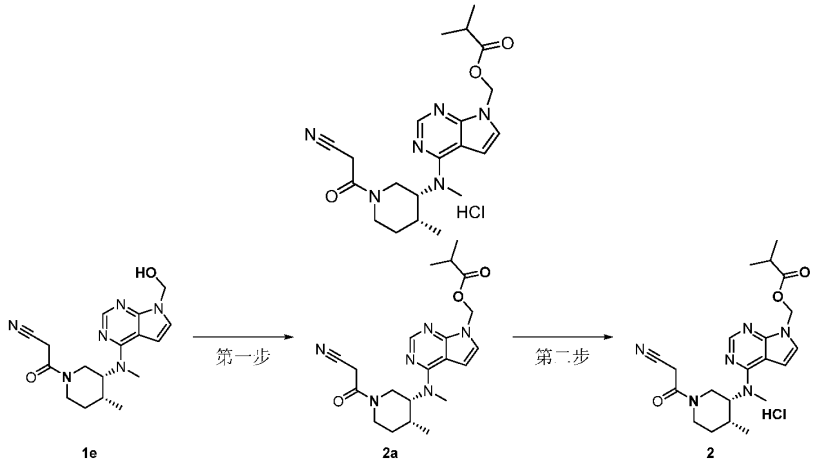
第四步

在氮气保护下，向化合物 **1f** (600 mg，1.28 mmol)的 30 mL 乙酸乙酯溶液中，缓慢滴加氯化氢乙酸乙酯溶液(5 M，0.30 mL，1.50 mmol)。滴加完毕，继续搅拌 1 小时，然后维持温度低于 20ºC 减压浓缩得到固体，将固体溶于乙腈(10 mL)和水(100 mL)的溶液中冻干得到 **1** (620 mg)，收率：96%。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29-8.26 (m, 1H), 7.40-7.40 (m, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.15-6.14 (m, 2H), 4.77 (brs, 1H), 4.16-3.94 (m, 3H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 3H), 1.24-1.16 (m, 8H), 1.04-1.01 (m, 3H), 0.83-0.80 (m, 3H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 469，实测值 469。

实施例 2



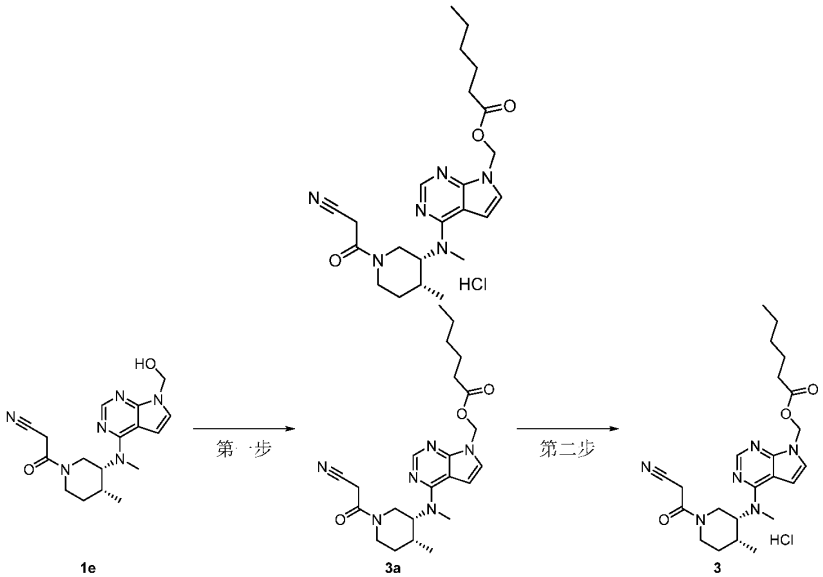
第一步

参照实施例 **1** 合成方法由化合物 **1e** 经两步反应得到化合物 **2** (500 mg)，两步收率：39%。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40-8.36 (m, 1H), 7.53 (brs, 1H), 6.87 (brs, 1H),6.20-6.18 (m, 2H), 4.67 (brs, 1H), 4.19-3.73 (m, 5H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.41-2.40 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.12-1.10 (m, 9H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 413，实测值 413。

实施例 3

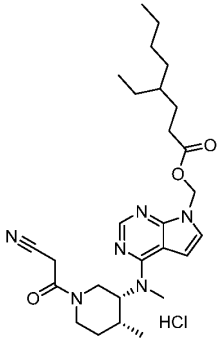


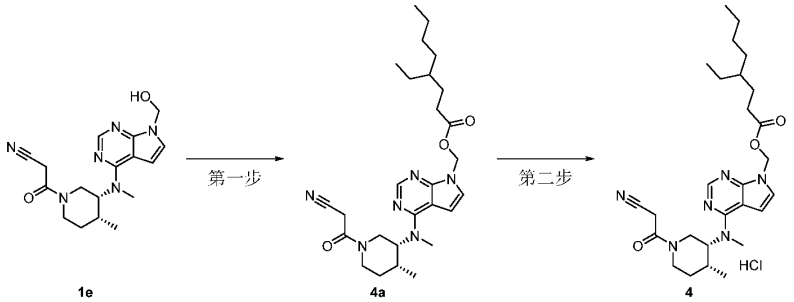
参照实施例 **1** 合成方法由化合物 **1e** 经两步反应得到化合物 **3** (500 mg)，两步收率：37%。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38-8.34 (m, 1H), 7.50 (brs, 1H), 6.85(brs, 1H), 6.19-6.17 (m, 2H), 4.68(brs, 1H), 4.19-3.74 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 5H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.29 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 3H), 1.24-1.16 (m, 4H), 1.07-1.02 (m, 3H), 0.82-0.78 (m, 3H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 441，实测值 441。

实施例 4





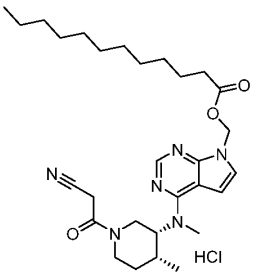
1e 4a 4

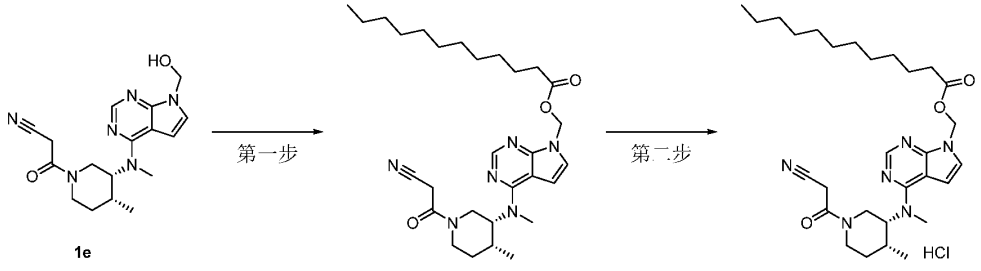
参照实施例 **1** 合成方法由化合物 **1e** 经两步反应得到化合物 **4** (4.47 g)，两步收率：64%。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38-8.34 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 6.20-6.18 (m, 2H), 4.69 (brs, 1H), 4.19-3.74 (m, 5H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 12H), 0.84-0.80 (m, 3H), 0.76-0.72 (m, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 497，实测值 497。

实施例 5





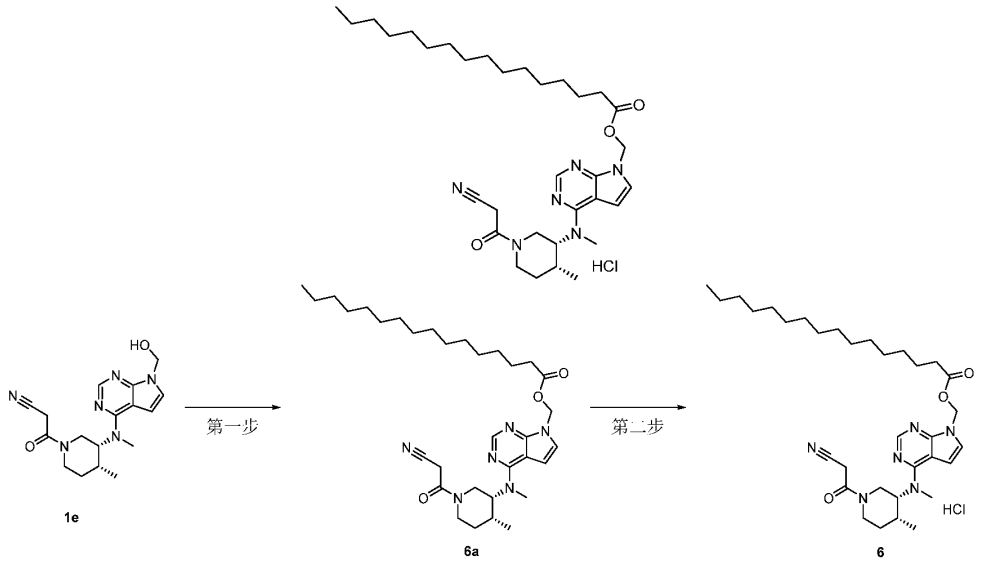
1e 5a 5

参照实施例 **1** 合成方法由化合物 **1e** 经两步反应得到化合物 **5** (815 mg)，两步收率：42%。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27-8.26 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 6.76-6.75 (m, 1H), 6.15-6.14 (m, 2H), 4.77 (brs, 1H), 4.17-3.70 (m, 5H), 3.43-3.20 (m, 5H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.28-1.17 (m, 16H), 1.04-1.01 (m, 3H), 0.87-0.83 (m, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 525，实测值 525。

实施例 6

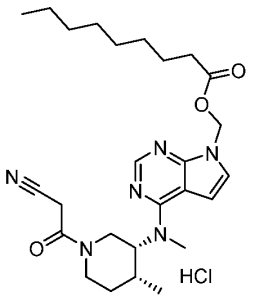


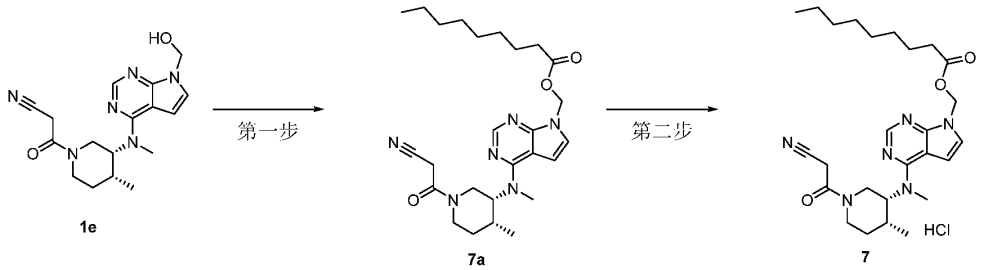
参照实施例 **1** 合成方法由化合物 **1e** 经两步反应得到化合物 **6** (510 mg)，两步收率：35%。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-8.27 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 6.16-6.15(m, 2H), 4.73(brs, 1H), 4.17-3.70 (m, 5H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 3H), 1.27-1.17 (m, 24H), 1.05-1.01 (m, 3H), 0.87-0.83 (m, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 581，实测值 581。

实施例 7



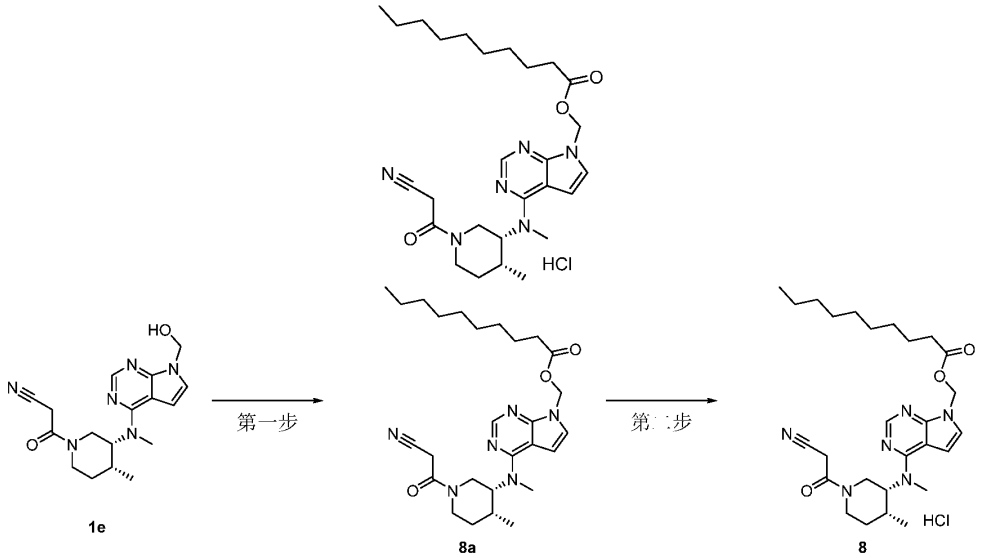


参照实施例 **1** 合成方法由化合物 **1e** 经两步反应得到化合物 **7** (350 mg)，两步收率：33%。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37-8.37 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.19-6.17 (m, 2H), 4.70 (brs, 1H), 4.18-3.71 (m, 5H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.62-1.46 (m, 3H), 1.24-1.17 (m, 10H), 1.07-1.02 (m, 3H), 0.83-0.82 (m, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 483，实测值 483。

实施例 8

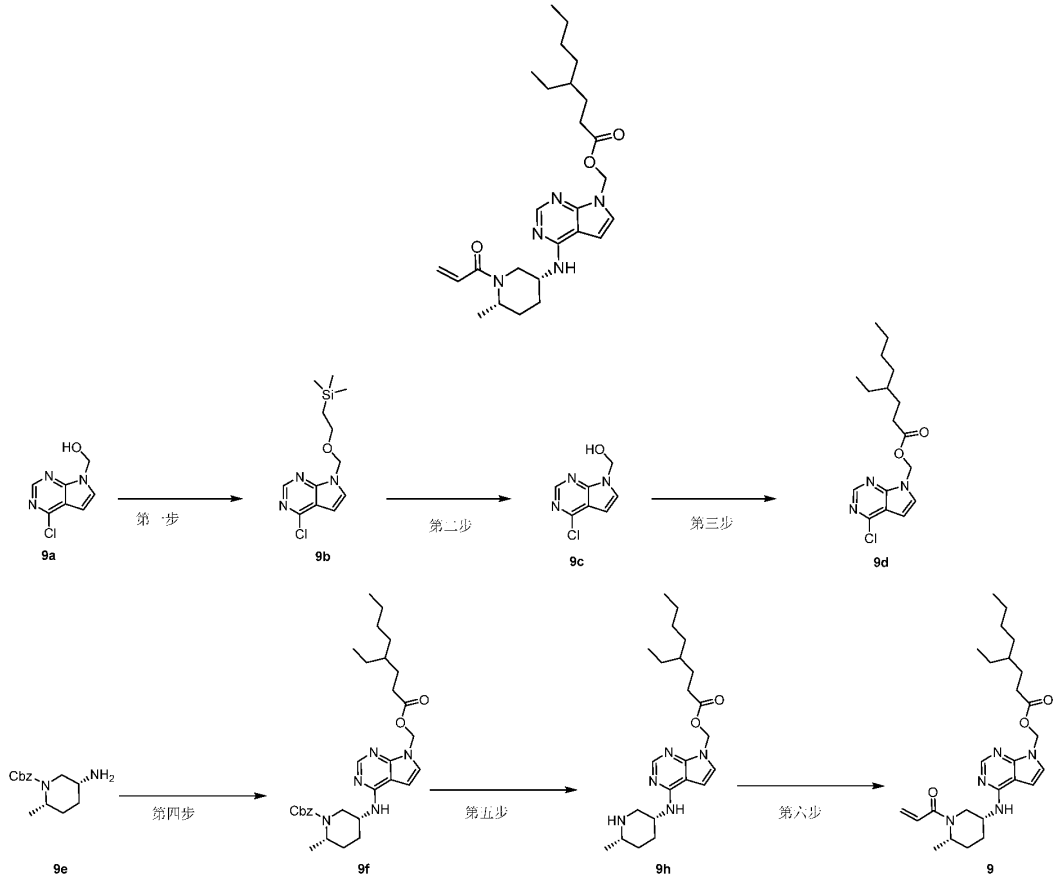


参照实施例 **1** 合成方法由化合物 **1e** 经两步反应得到化合物 **8** (350 mg)，两步收率：36%。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38-8.34 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.18-6.17 (m, 2H), 4.69 (brs, 1H), 4.18-3.68 (m, 5H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92-1.83(m, 1H), 1.62-1.46 (m, 3H), 1.24-1.18 (m, 12H), 1.07-0.98 (m, 3H), 0.86-0.83 (m, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 497，实测值 497。

实施例 9



第一步

氮气保护下，将化合物 **9a** (5.00 g，32.89 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中，降温到 0℃，加入 60%氢化钠(1.58 g，36.18 mmol)。0℃反应 0.5 小时，加入 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(6.00 g，36.18 mmol)，自然升至室温反应 1 小时。加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(100 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **9b** (5.10 g)，收率：55%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.52 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 284，实测值 284。

第二步

将化合物 **9b** (2.00 g，7.07 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)中，加入三氟乙酸(8.80 g, 70.67 mmol)，室温反应 16 小时。加入水(50 mL)，二氯甲烷(50 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(50 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **9c** (1.20 g)，收率：92%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 184，实测值 184。

第三步

将化合物 **9c** (2.00 g，7.07 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨丙基)碳二亚胺盐酸盐(2.50 g，

13.11 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(1.60 g，13.11 mmol)依次加入到二氯甲烷(30 mL)中，室温反应 0.5 小时，加入 4-乙基辛酸(1.19 g，13.11 mmol)，室温反应 16 小时。加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(100 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **9d** (1.21 g)，收率：55%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 9H), 0.85 (t, *J* = 5.4 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

第四步

将化合物 **9e** (0.27 g，0.98 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(0.25 g，1.96 mmol)和化合物 **9d** (0.33 g，1.08 mmol)依次加入到二甲基亚砜(5 mL)中，100℃反应 16 小时。加入水(50 mL)，乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(50 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **9f** (0.35 g)，收率：66%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.23-5.10 (m, 2H), 4.58-4.45 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.00-1.83 (m, 4H), 1.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 12H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

第五步

将化合物 **9f** (0.35 g，0.64 mmol)加入到四氢呋喃(5 mL)中，加入 10%的湿钯碳(0.15 g)，氢气气球置换三次，室温反应 2 小时。硅藻土过滤，收集滤液，减压浓缩得化合物 **9h** (0.26 g)，收率：97%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.18-2.93 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.66-1.45 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 9H), 1.10 (d, *J* = 6.0, 3H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 416，实测值 416。

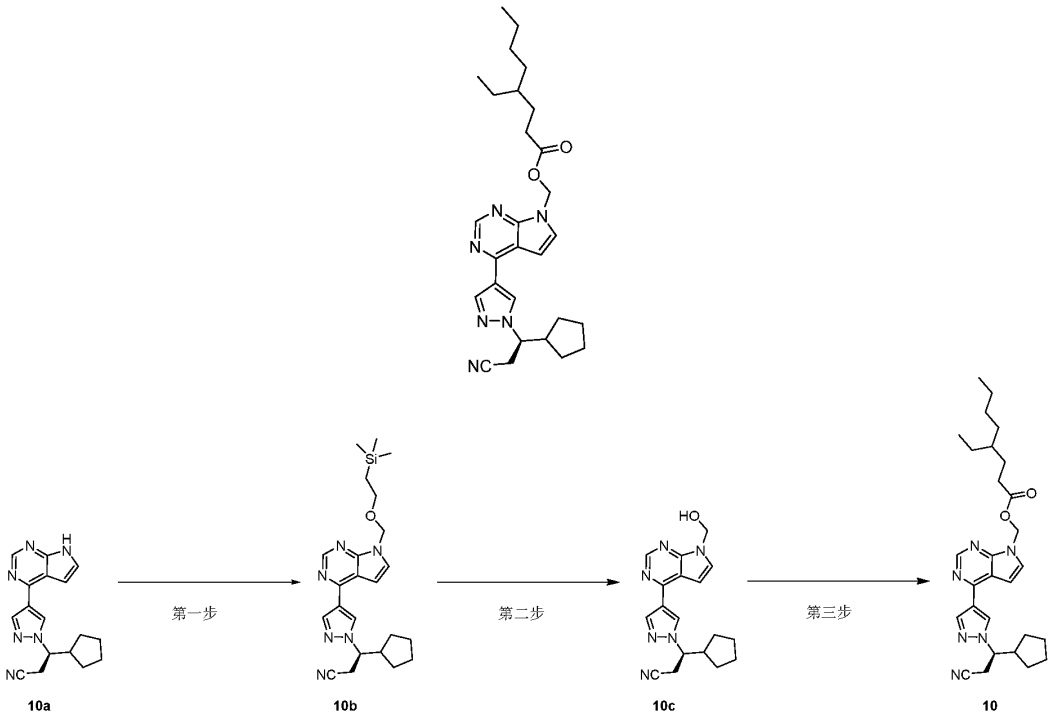
第六步

将化合物 **9h** (0.22 g，0.52 mmol)加入到四氢呋喃(10 mL)中，加入 0.52 N 碳酸氢钠水溶液(5 mL)，降温到 0℃，逐滴加入丙烯酰氯(0.06 g，0.62 mmol)，自然恢复至室温反应 2 小时。加入水(50 mL)，乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(50 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **9** (0.21 g)，收率：87%。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 16.5, 10.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 6.07 (dd, *J* = 16.5, 2.5 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 4.86-4.15 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 2.97-2.60 (m, 1H), 2.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.89-1.65 (m, 4H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.22-1.13 (m, 12H), 0.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 470，实测值 470。

实施例 10



第一步

将化合物 **10a** (48 mg，0.16 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(30 mg，0.24 mmol)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中，室温搅拌 5 分钟，加入 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(39 mg，0.24 mmol)，室温反应 3 小时。减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **10b** (62 mg)，收率：91%。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.54 (td, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.85-1.22 (m, 8H), 0.83 (t, J = 8.5 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 437，实测值 437。

第二步

将化合物 **10b** (58 mg，0.13 mmol)加入到二氯甲烷(2 mL)中，加入三氟乙酸(379 mg, 3.33 mmol)，室温反应 6 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)，二氯甲烷(20 mL x 3)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **10c** (48 mg)，收率：99%。

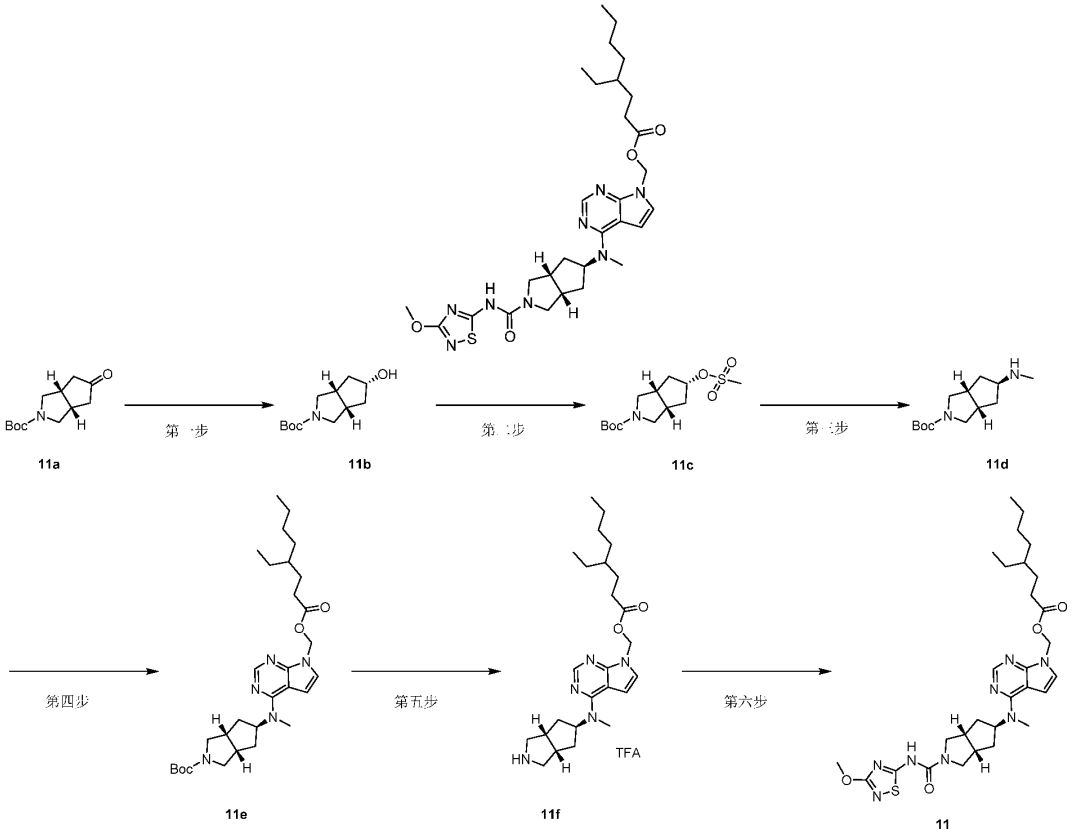
第三步

将化合物 **10c** (36 mg，0.11 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨丙基)碳二亚胺盐酸盐(41 mg，0.21 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(26 mg，0.21 mmol)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中，室温反应 0.5 小时，加入 4-乙基辛酸(37 mg，0.21 mmol)，室温反应 2 小时。减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **10** (37 mg)，收率：71%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.27 (td, J = 9.4, 3.2Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.73-1.54 (m, 8H), 1.22-1.16 (m, 9H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 491，实测值 491。

实施例 11



第一步

氮气保护下，将化合物 **11a** (0.99 g，4.40 mmol)加入到甲醇(10 mL)中，降温到 0℃，加入硼氢化钠(0.20 g，5.29 mmol)，自然恢复至室温反应 1 小时。加入饱和氯化钠水溶液(50 mL)，二氯甲烷(50 mL x 3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **11b** (1.01 g)，收率：99%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.30 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

第二步

氮气保护下，将化合物 **11b** (0.80 g，3.52 mmol)加入二氯甲烷(3 mL)中，依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.91 g，7.05 mmol)和甲磺酸酐(1.23 g，7.05 mmol)，室温反应 3 小时，加入水(25 mL)，乙酸乙酯(25 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和氯化钠水溶液(50 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **11c** (0.90 g)，收率：84%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.11 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.05-2.96 (m, 3H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.25 (s, 9H).

第三步

在 Schlenk 管中，将化合物 **11c** (0.90 g，2.95 mmol)加入到 30%的甲胺甲醇溶液(10 mL)中，80℃密封反应 7 小时。冷却至室温，加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合

并有机相，饱和氯化钠水溶液(50 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(二氯甲烷：甲醇 = 0-100%)纯化得到化合物 **11d** (0.68 g)，收率：86%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.53-3.48 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

第四步

在微波管中，将化合物 **11d** (0.68 g，2.01 mmol)、化合物 **9d** (0.54 g，2.01 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.52 g，4.03 mmol)依次加入到 *N*-甲基吡咯烷酮(8 mL)中，微波 150℃反应 3 小时。加入水(50 mL)，乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和氯化钠水溶液(50 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **11e** (0.65 g)，收率：60%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.57-5.47 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.32-3.10 (m, 5H), 2.83 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.25-1.16 (m, 9H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值$[M+1]^+$ 542，实测值 542。

第五步

将化合物 **11e** (0.65 g，1.20 mmol)加入到二氯甲烷(20 mL)中，加入三氟乙酸(2.74 g，24.03 mmol)，室温反应 3 小时。减压浓缩得到化合物 **11f** (0.80 g)，收率：99%。

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 442，实测值 442。

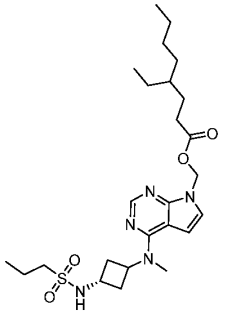
第六步

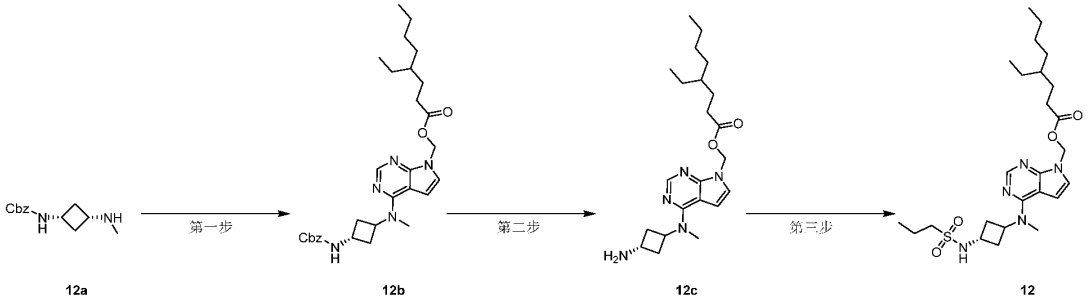
将化合物 **11f** (0.80 g，1.2 mmol)、三乙胺(0.97 g，9.60 mmol)和苯基(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸酯(0.33 g，1.32 mmol)依次加入到四氢呋喃(10 mL)中，70℃反应 5 小时，加入水(50 mL)，乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和氯化钠水溶液(50 mL x1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **11** (0.56 g)，收率：79%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.44 (p, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.20-1.07 (m, 9H), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 599，实测值 599。

实施例 12





12a 12b 12c 12

第一步

氮气保护下，将化合物 **12a** (195 mg，0.83 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(215 mg，1.67 mmol)和化合物 **9d** (337 mg，1.00 mmol)依次加入到二甲亚砜(6 mL)中，100℃下反应 7 小时。加入水(50 mL)，乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和氯化钠水溶液(50 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **12b** (420 mg)，收率：94%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.96-4.85 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.34-0.91 (m, 9H), 0.80 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 536，实测值 536。

第二步

将化合物 **12b** (0.42 g，0.79 mmol)加入到四氢呋喃(12 mL)中，加入 10%的湿钯碳(0.20 g)，氢气球置换三次，室温搅拌 1.5 小时。硅藻土过滤，收集滤液，减压浓缩得残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **12c** (0.30 g)，收率：95%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.19-1.06 (m, 9H), 0.80 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 402，实测值 402。

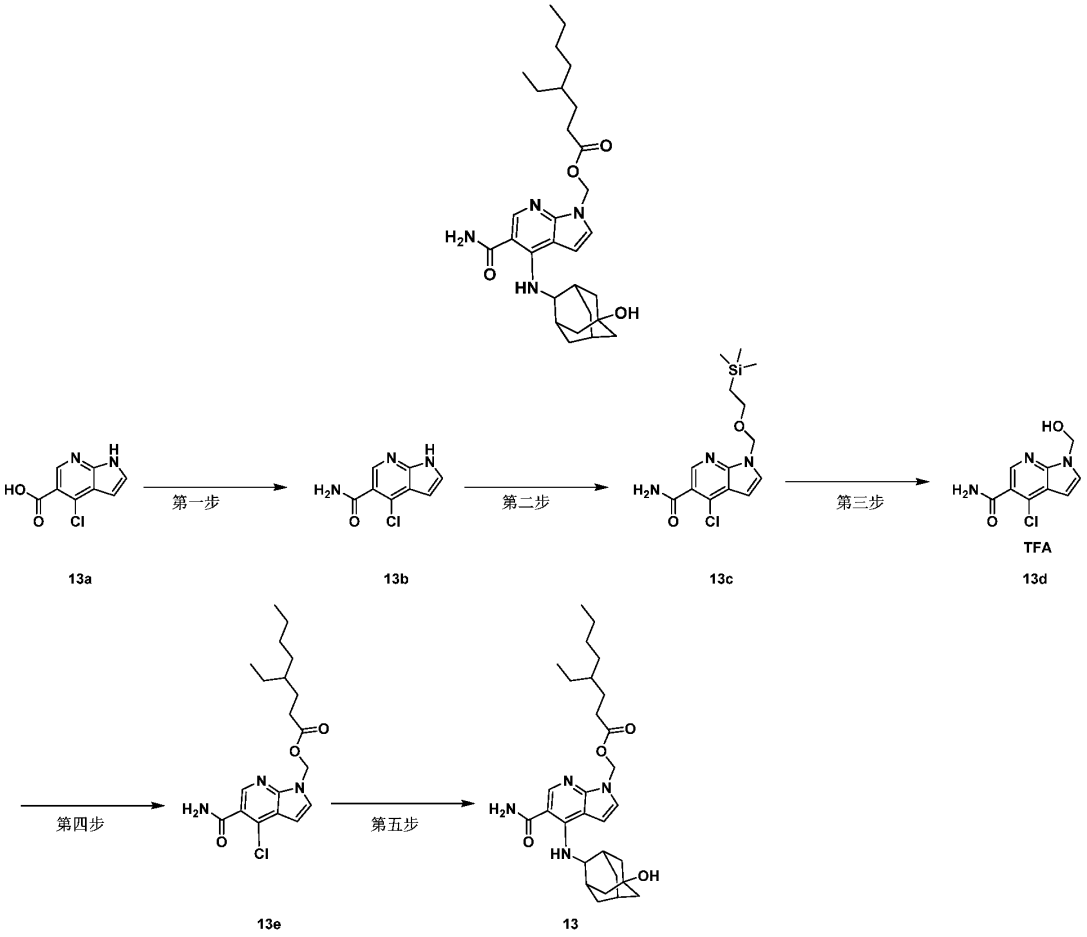
第三步

氮气保护下，将化合物 **12c** (298 mg，0.74 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)中，降温到 0 ℃，加入三乙胺(150 mg，14.9 mmol)，逐滴加入丙基磺酰氯(127 mg，0.89 mmol)，自然恢复到室温反应 2 小时。减压浓缩得残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **12** (260 mg)，收率：69%。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.88 (p, J = 9.5 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.24-1.05 (m, 9H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 508，实测值 508。

实施例 13



第一步

氮气保护下，将化合物 **13a** (0.85 g，4.34 mmol)和 *N,N'*-羰基二咪唑(1.05 g，6.51 mmol)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL)中，室温反应 2 小时，降温到 0℃，逐滴加入 28%的氨水溶液(1.3 mL)，自然恢复到室温反应 1 小时。加入二氯甲烷(50 mL)，过滤，水(50 mL)洗，收集滤饼，真空干燥得到化合物 **13b** (0.77 g)，收率：90%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 196，实测值 196。

第二步

氮气保护下，将化合物 **13b** (0.72 g，3.68 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.71 g，5.52 mmol)依次加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中，逐滴加入 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(0.92 g，5.52 mmol)，室温反应 1 小时。加入水(50 mL)，乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和氯化钠水溶液(50 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **13c** (1.12 g)，收率：93%。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), -0.09 (s, 9H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 326，实测值 326。

第三步

将化合物 **13c** (1.12 g，3.45 mmol)加入到二氯甲烷(20 mL)中，加入三氟乙酸(7.86 g，68.92 mmol)，室温反应 20 小时。减压浓缩得到化合物 **13d** (1.80 g)，收率 95%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 226，实测值 226。

第四步

将 4-乙基辛酸(0.97 g，5.60 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨丙基)碳二亚胺盐酸盐(1.08 g，5.60 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(1.70 mg，14.00 mmol)依次加入到二氯甲烷(30 mL)中，室温搅拌 10 分钟，加入 **13d** (1.60 g，2.80 mmol)，室温反应 2 小时。减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **13e** (750 mg)，收率：75%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 6.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 2.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 9H), 0.81 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 380，实测值 380。

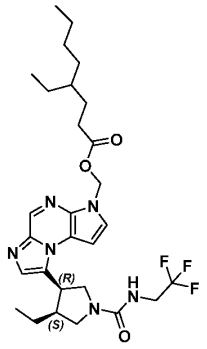
第五步

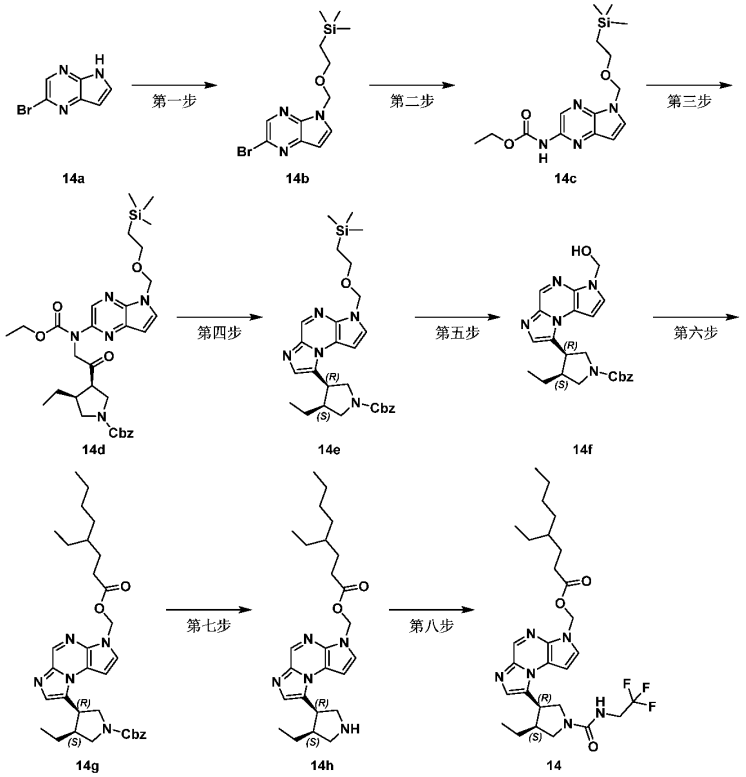
在微波管中，将化合物 **13e** (0.55 g，1.45 mmol)、反式-4-氨基-1-金刚烷醇(0.48 g，2.90 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.37 g，2.90 mmol)依次加入到 *N*-甲基吡咯烷酮(15 mL)中，微波 150℃反应 1 小时。加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和氯化钠水溶液(200 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **13** (0.35 g)，收率：47%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.20-6.05 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.70-1.63 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 4H), 1.24-1.09 (m, 9H), 0.81 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 511，实测值 511。

实施例 14





第一步

氮气保护下，将化合物 **14a** (1.00 g，5.05 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中，降温到 0℃，一次性加入 60%氢化钠(224 mg，6.06 mmol)，0℃反应 0.5 小时。逐滴加入 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(1.01 g，6.06 mmol)，自然升至室温反应 3 小时。加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(100 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **14b** (1.60 g)，收率：96%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 0.82 – 0.78 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

第二步

氮气保护下，将化合物 **14b** (1.50 g，4.57 mmol)、氨基甲酸乙酯(0.81 g，9.15 mmol)、碳酸钾(1.89 g，13.71 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(0.53 g，0.91 mmol)和醋酸钯(0.10 g，0.46 mmol)依次加入到二氧六环(30 mL)中，115℃反应 3 小时。恢复至室温，过滤，收集滤液，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **14c** (0.90 g)，收率：58%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.16 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 8.0, 2H), -0.11 (s, 9H).

第三步

氮气保护下，将化合物 **14c** (900 mg，2.68 mmol)加入到 N,N-二甲基乙酰胺(10 mL)中，降温到 0℃，加入叔丁醇锂(214 mg，2.68 mmol)，0℃反应 30 分钟，降温到-10℃，逐滴加入溶于 N,N-二甲基乙酰胺(5 mL)中的(3R,4S)-3-(2-溴乙酰基)-4-乙基吡咯烷-1-羧酸苄酯(948

mg，2.68 mmol)溶液，-10℃反应 30 分钟。加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(100 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **14d** (1.20 g)，收率：75%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 5H), 6.52 (dd, J = 30.4, 3.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.06 – 5.05 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 2H), 3.59 – 3.42 (m, 6H), 3.20 – 3.16 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.20 – 1.15 (m, 3H), 0.91 – 0.85 (m, 4H), 0.81 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 610，实测值 610。

第四步

氮气保护下，将化合物 **14c** (1.10 g，1.81 mmol)、三氟乙酸酐(1.89 g，9.03 mmol)和吡啶(0.43 g，5.43 mmol)依次加入到乙腈(20 mL)中，75℃反应 2 小时。加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(100 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **14e** (0.61 g)，收率：65%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 7.09 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.18 – 5.09 (m, 2H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 3.93 – 3.710 (m, 3H), 3.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 1.08 – 0.99 (m, 1H), 0.89 – 0.78 (m, 3H), 0.61 – 0.57 (m, 3H), -0.13 (s, 9H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 520，实测值 520。

第五步

将化合物 **14e** (560 mg，1.08 mmol)加入到二氯甲烷(20 mL)中，加入三氟乙酸(4 mL)，室温反应 20 小时。减压浓缩得到化合物 **14f** (660 mg)，收率：99%.

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 420，实测值 420。

第六步

将 4-乙基辛酸(371 mg，2.16 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨丙基)碳二亚胺盐酸盐(412 mg，2.16 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(695 mg，5.40 mmol)依次加入到二氯甲烷(20 mL)中，室温搅拌 10 分钟，加入 **14f** (660 mg，1.08 mmol)，室温反应 2 小时。减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **14g** (502 mg)，收率：81%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 5H), 7.13 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.18 – 5.08 (m, 2H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 3.91 – 3.71 (m, 3H), 3.33 – 3.28 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.13 – 1.08 (m, 4H), 1.06 – 1.01 (m, 5H), 0.90 – 0.81 (m, 2H), 0.76 – 0.66 (m, 6H), 0.64 – 0.58 (m, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 574，实测值 574。

第七步

将化合物 **14g** (502 mg，0.88 mmol)加入到四氢呋喃(20 mL)中，加入 10%的湿 Pd/C(500 mg)，氢气球置换三次，室温搅拌 20 小时。硅藻土过滤，收集滤液，减压浓缩得残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **14h** (213 mg)，收率：55%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.55 –

3.54 (m, 2H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.16 – 1.00 (m, 9H), 0.96 – 0.85 (m, 2H), 0.77 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 440，实测值 440。

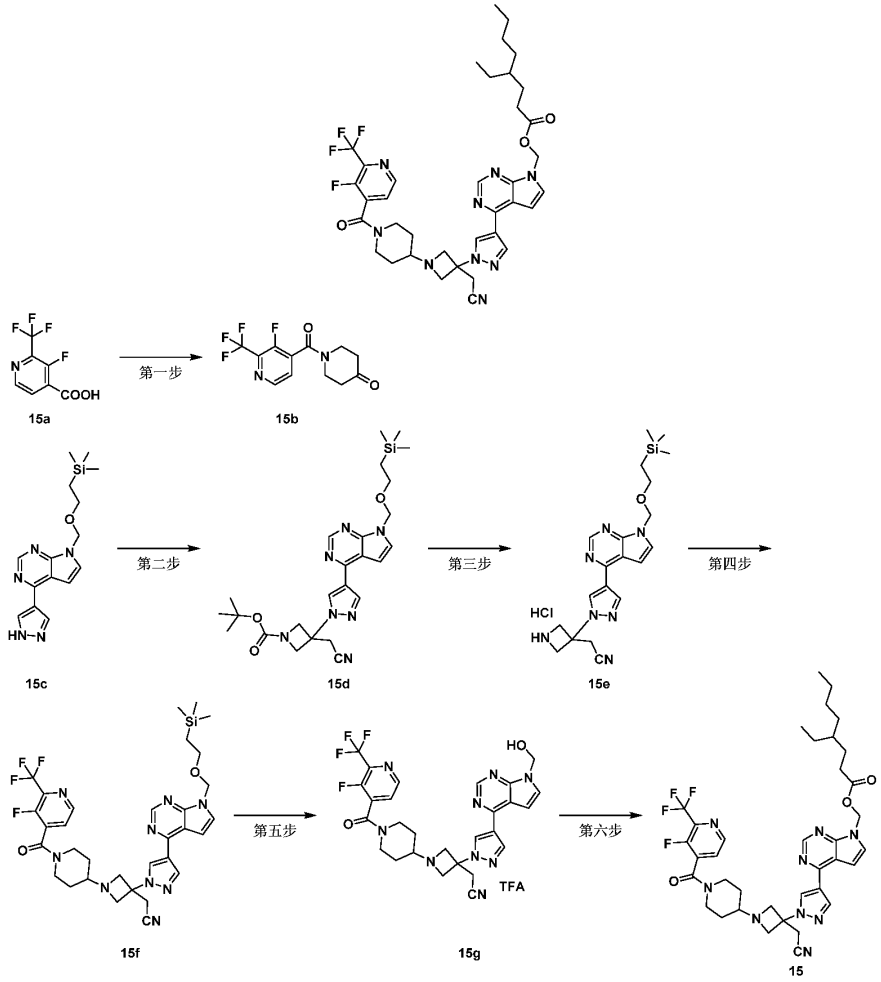
第八步

氮气保护下，将 N,N-碳酰二咪唑(116 mg，0.70 mmol)、三乙胺(70 mg，0.70 mmol)和三氟乙胺(58 mg，0.58 mmol)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中，室温反应 30 分钟，逐滴加入溶于二氯甲烷(2 mL)的化合物 **14h** (170 mg，0.39 mmol)溶液，室温反应 3 小时。减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **14** (182 mg)，收率：83%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.88 – 3.66 (m, 5H), 3.28 – 3.24 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.14 – 1.03 (m, 9H), 0.86 – 0.61 (m, 11H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 565，实测值 565。

实施例 15



第一步

氮气保护下，将化合物 **15a** (0.45 g，2.15 mmol)、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(1.23 g，3.23 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.82 g，6.45 mmol)和 4-氧代哌啶酮盐酸盐(0.44 g，3.23 mmol)依次加入到 N,N-二甲基乙酰胺(5 mL)中，室温反应 1 小时。加入水(50 mL)，乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(50 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **15b** (0.60 g)，收率：96%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 2.38 – 2.36 (m, 2H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 291，实测值 291。

第二步

氮气保护下，将化合物 **15c** (1.00 g，3.17 mmol)和 3-(氰基亚甲基)氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.74 g，3.80 mmol)依次加入到乙腈(20 mL)中，逐滴加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.58 g，3.80 mmol)，室温反应 3 小时。减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **15d** (1.38 g)，收率：86%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.51 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 510，实测值 510。

第三步

将化合物 **15d** (1.38 g，2.71 mmol)溶于氯化氢的二氧六环(4.02 M，20 mL)溶液中，室温反应 1 小时。减压浓缩得到化合物 **15e** (1.30 g)，收率：99%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.74 – 4.68 (m, 2H), 4.39 – 4.37 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.84 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.09 (s, 9H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 410，实测值 410。

第四步

氮气保护下，将化合物 **15e** (130 mg，0.26 mmol)、三乙胺(52 mg，0.52 mmol)和化合物 **15b** (113 mg，0.39 mmol)依次加入到二氯甲烷(5 mL)中，室温反应 5 分钟，加入三乙酰氧基硼氢化钠(83 mg，0.39 mmol)，室温反应 1 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(25 mL)，乙酸乙酯(25 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(25 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **15f** (100 mg)，收率：56%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.12 – 4.07 (m, 1H), 3.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 6H), 3.11 – 3.05 (m, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 4H), 0.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 684，实测值 684。

第五步

将化合物 **15f** (95 mg，0.14 mmol)加入到二氯甲烷(5 mL)中，加入三氟乙酸(1 mL)，室温反应 24 小时。减压浓缩得到化合物 **15g** (115 mg)，收率：99%。

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 584，实测值 584。

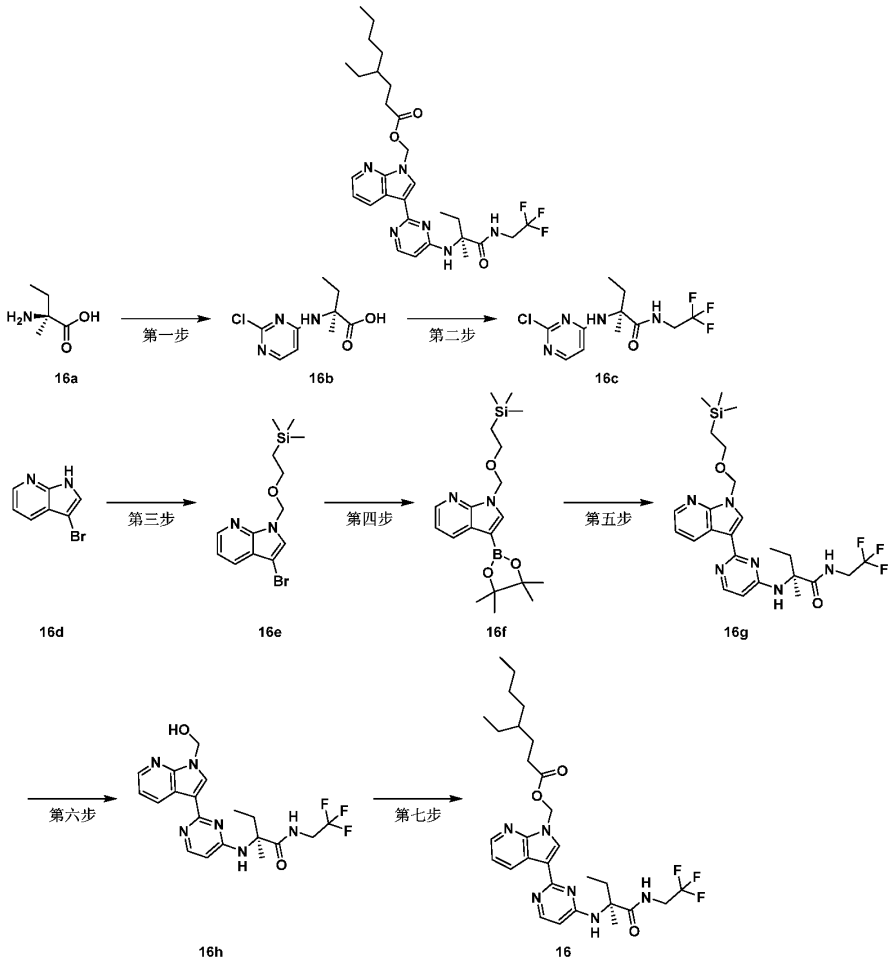
第六步

将 4-乙基辛酸(46 mg，0.27 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨丙基)碳二亚胺盐酸盐(52 mg，0.27 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(83 mg，0.68 mmol)依次加入到二氯甲烷(5 mL)中，室温搅拌 10 分钟，加入 **15g** (660 mg，1.08 mmol)，室温反应 1 小时。减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **15** (65 mg)，收率：73%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.10 – 4.07 (m, 1H), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.60 – 3.56 (m, 4H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.11 – 3.05 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.80 – 1.58 (m, 2H), 1.44 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 1.23 – 1.09 (m, 11H), 0.77 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 738，实测值 738。

实施例 16



第一步

将化合物 **16a** (1.00 g，8.55 mmol)，2,4-二氯嘧啶(1.27 g，8.55 mmol)和碳酸钾(1.75 g，12.83 mmol)依次加入到异丙醇(30 mL)中，100℃反应 8 小时。恢复至室温，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(甲醇：二氯甲烷 = 0-100%)纯化得到化合物 **16b** (1.50 g)，收率：79%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 230，实测值 230。

第二步

氮气保护下，将化合物 **16b** (1.00 g，4.37 mmol)、2,2,2-三氟乙胺(0.65 g，6.55 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.84 g，6.55 mmol)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中，降温到 0 ℃，逐滴加入 50%丙基磷酸酐(50% w/w, 乙酸乙酯溶液，4.20 g，6.55 mmol)，自然恢复至室温反应 17 小时。加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，合并有机相，饱和食盐水(100 mL x 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **16c** (0.50 g)，收率：37%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.61 – 6.59 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.76 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 311，实测值 311。

第三步

氮气保护下，将化合物 **16d** (1.00 g，5.07 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.98 g，7.61 mmol)依次加入到二氯甲烷(20 mL)中，逐滴加入 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(1.26 g，7.61 mmol)，室温反应 3 小时。减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **16e** (1.30 g)，收率：77%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.80 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.12 (s, 9H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 327，实测值 327。

第四步

氮气保护下，将化合物 **16e** (1.05 g，3.22 mmol)、双联频哪醇硼酸酯(2.45 g，9.66 mmol)、醋酸钾(0.95 g，9.66 mmol)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.25 g，0.32 mmol)依次加入到二氧六环(20 mL)中，100℃反应 2 小时。恢复到室温，硅藻土过滤，收集滤液，减压浓缩得残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **16f** (0.80 g)，收率：67%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 12H), 0.80 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H).

MS-ESI 计算值[M+H]$^+$ 375，实测值 375。

第五步

氮气保护下，将化合物 **16f** (675 mg，1.80 mmol)、化合物 16c (700 mg，2.26 mmol)、碳酸钾(623 mg，4.56 mmol)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(177 mg，0.23 mmol)依次加入到二氧六环(20 mL)和水(4 mL)混合溶液中，

100℃反应 2 小时。恢复到室温，硅藻土过滤，收集滤液，减压浓缩得残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **16g** (230 mg)，收率：24%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 – 8.30 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.87 – 3.66 (m, 2H), 3.53 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.85 – 0.80 (m, 5H), -0.11 (s, 9H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 523，实测值 523。

第六步

将化合物 **16g** (220 mg，0.42 mmol)加入到二氯甲烷(20 mL)中，加入三氟乙酸(4 mL)，室温反应 16 小时。减压浓缩得到化合物 **16h** (290 mg)，收率：99%。

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 423，实测值 423。

第七步

将 4-乙基辛酸(290 mg，0.90 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨丙基)碳二亚胺盐酸盐(172 mg，0.90 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(274 mg，2.25 mmol)依次加入到二氯甲烷(15 mL)中，室温搅拌 10 分钟，加入 **16h** (290 mg，0.45 mmol)，室温反应 2 小时。减压浓缩得到残余物，残余物经柱层析(乙酸乙酯：石油醚 = 0-100%)纯化得到化合物 **16** (139 mg)，收率：53%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 3.91 – 3.67 (m, 2H), 2.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.13 – 1.07 (m, 9H), 0.86 – 0.75 (m, 8H), 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS-ESI 计算值$[M+H]^+$ 577，实测值 577。

实施例 17 Skin-Pampa 分析方法

1．将Skin-Pampa膜用水化溶液（hydration solution）过夜进行水化。

2．将各API溶于DMSO中，配制约20mM的母液0.5mL。取50μL母液至相应的5mL供给液中，混合均匀。

3．在接收孔中加入200μL供给液，供给孔中加入200μL样品，每个样品平行12孔，进行孵化。

4．孵化7小时后，取供给孔中样品每孔100μL，接收孔中样品每孔100μL，各加200μL的50%乙腈稀释，涡旋混合后离心，取200μL上清进行HPLC含量检测。

5. 根据下公式计算 Skin-Pampa 参数

$$R = 1 - \frac{C_A(t)}{C_D(0)} - \frac{V_A}{V_D}\frac{C_A(t)}{C_D(0)} \quad (1)$$

$$\log Pe = \log\left[\frac{2.303V_D}{A(t-t_{LAG})}\left(\frac{V_A}{V_A+V_D}\right)\log\left[1-\left(\frac{V_A+V_D}{V_D(1-R)}\right)\frac{C_A(t)}{C_D(0)}\right]\right] \quad (2)$$

Pe – 有效渗透系数（effective permeability coefficient）

V_A – 接收孔体积(ml);

V_D – 供给孔体积(ml);

A – 膜面积(cm^2);

t – 孵化时间(s);

t_{LAG} – 膜平衡时间(s);

$C_D(t)$ –在 t 时供给孔的浓度;
$C_A(t)$ –在 t 时接收孔的浓度;
$C_D(0)$ –供给孔起始的浓度.
表 6. Skin-Pampa 测试结果汇总

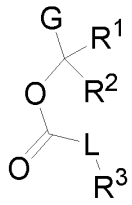
	Clog P	LogPe	Pe（10^{-6}cm/s）	倍率（相对于原型药物）
吡罗昔康（阳性对照）	1.89	-5.73±0.06	1.84±0.24	-
Tofacitinib	1.55	-6.45±0.14	0.36±0.12	-
实施例 1	4.44	-5.80±0.11	1.57±0.50	4.31-4.46
实施例 4	5.37	-5.50±0.17	3.13±1.15	8.25-8.92
实施例 5	6.56	-5.56±0.16	2.78±1.13	6.88-8.15
实施例 7	4.97	-5.53±0.08	2.98±0.56	7.38-10.08
实施例 8	5.50	-5.66±0.08	2.19±0.35	5.29-7.67
Itacitinib	0.83	-6.88±0.34	0.13±0.17	-
实施例 15	4.53	-5.90±0.20	1.26±0.48	5.8-19.5
Upadacitinib	2.26	-6.96±0.20	0.11±0.05	-
实施例 14	6.51	-6.09±0.19	0.81±0.28	6.81-8.83
Peficitinib	1.82	-7.06±0.33	0.11±0.06	-
实施例 13	5.80	-6.01±0.19	1.07±0.39	8.59-15.6

结论：本发明合成的化合物在大鼠透皮实验中具有优良的透皮特性，适合用于制备外用制剂。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

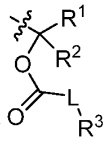
权 利 要 求

1、一种药用化合物 G'的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的药物分子 G'的疏水系数 CLogP<4；且所述的前药分子具有如下式（I）所示的结构：



(I)

其中，所述的 G 为药物分子 G'失去 H 原子形成的部分结构片段，其通过分子内任意



N，O 或 S 原子与 相连；

所述的 R^1 和 R^2 各自独立地选自下组：H、D、取代或未取代的 C1-C6 的烷基、取代或未取代的 C1-C6 的杂烷基、取代或未取代的 C3-C8 的环烷基、取代或未取代的 3-8 元的杂环基、或 R^1 和 R^2 和与其相连的碳原子构成 C3-C8 的碳环或杂环；

L 选自下组：无、取代或未取代的 C1-C6 的亚烷基、取代或未取代的 C1-C6 的亚杂烷基；

R^3 选自下组：取代或未取代的 C1-C20 的烷基（直链或支链的）、取代或未取代的 C3-C20 的环烷基、取代或未取代的 C1-C20 的杂烷基、取代或未取代的 3-20 元的杂环基、取代或未取代的 C6-C14 的芳基，或者 R^3 和 R^1 或 R^2 相连，从而形成一个取代或未取代的 5-20 元的内酯环或杂内酯环；其中，所述的杂内酯环指所述内酯环的环骨架上包括 1-3 个选自下组的杂原子：N、O 或 $S(O)_p$；

其中，所述的杂烷基指碳链上的一个或多个碳原子被选自下组的杂原子替代：N、O 或 $S(O)_p$；

所述的杂环基包括 1-3 个选自下组的杂原子：N、O 或 $S(O)_p$；

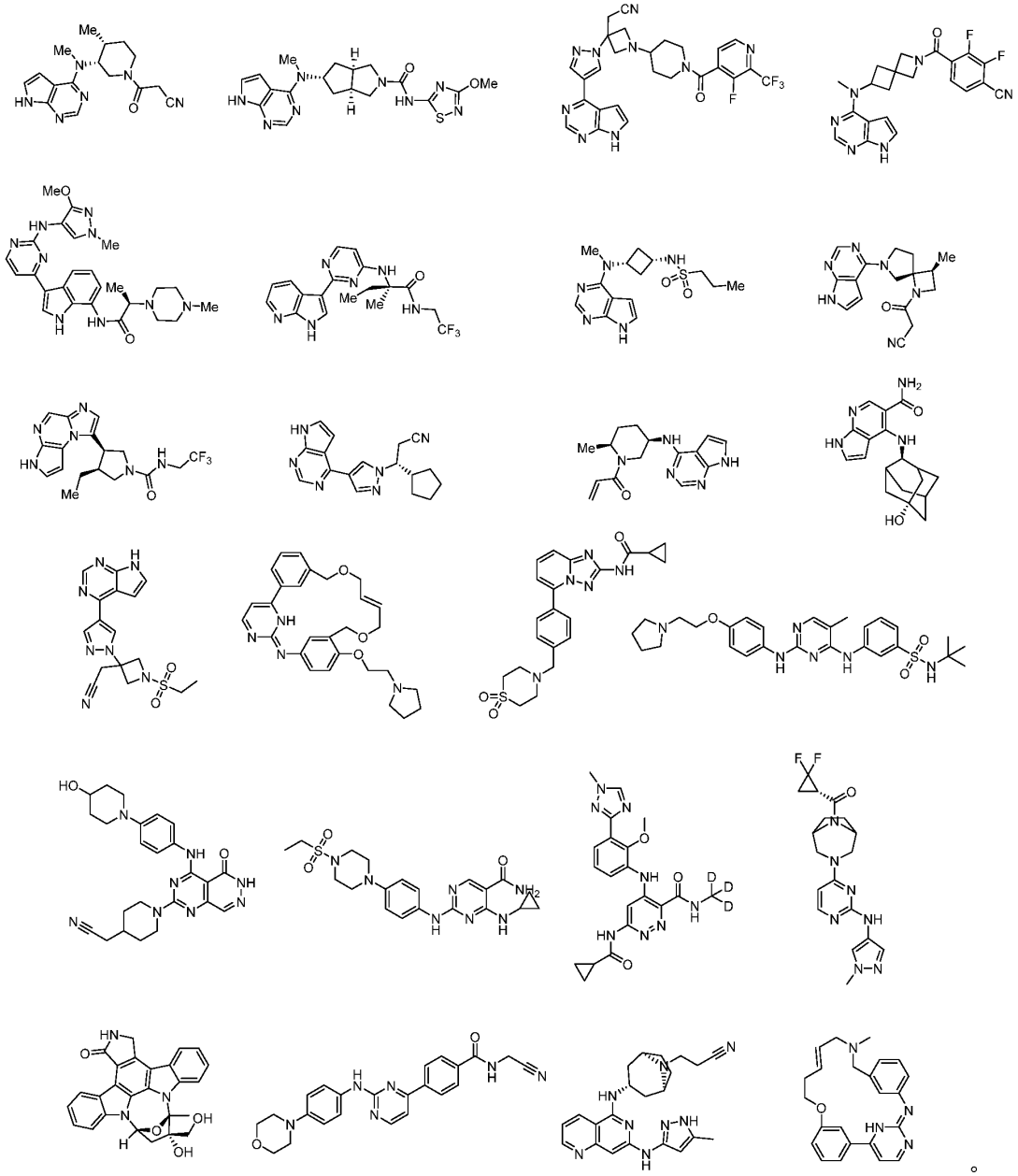
p 选自 0、1 或 2；

除非特别说明，所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个（例如 2 个、3 个、4 个等）取代基所取代：氘原子、卤素、C1-C6 烷基、卤代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、卤代的 C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环基、氧代、-CN、羟基、氨基、羧基、酰胺、磺酰胺、砜基、未取代或被一个或多个取代基取代的选自下组的基团：C6-C10 芳基、卤代的 C6-C10 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、卤代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂环基；且所述的取代基选自下组：卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、=O。

2、如权利要求 1 所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的药物分子 G'选自下组：JAK 抑制剂、MEK 抑制剂、BTK 抑制剂。

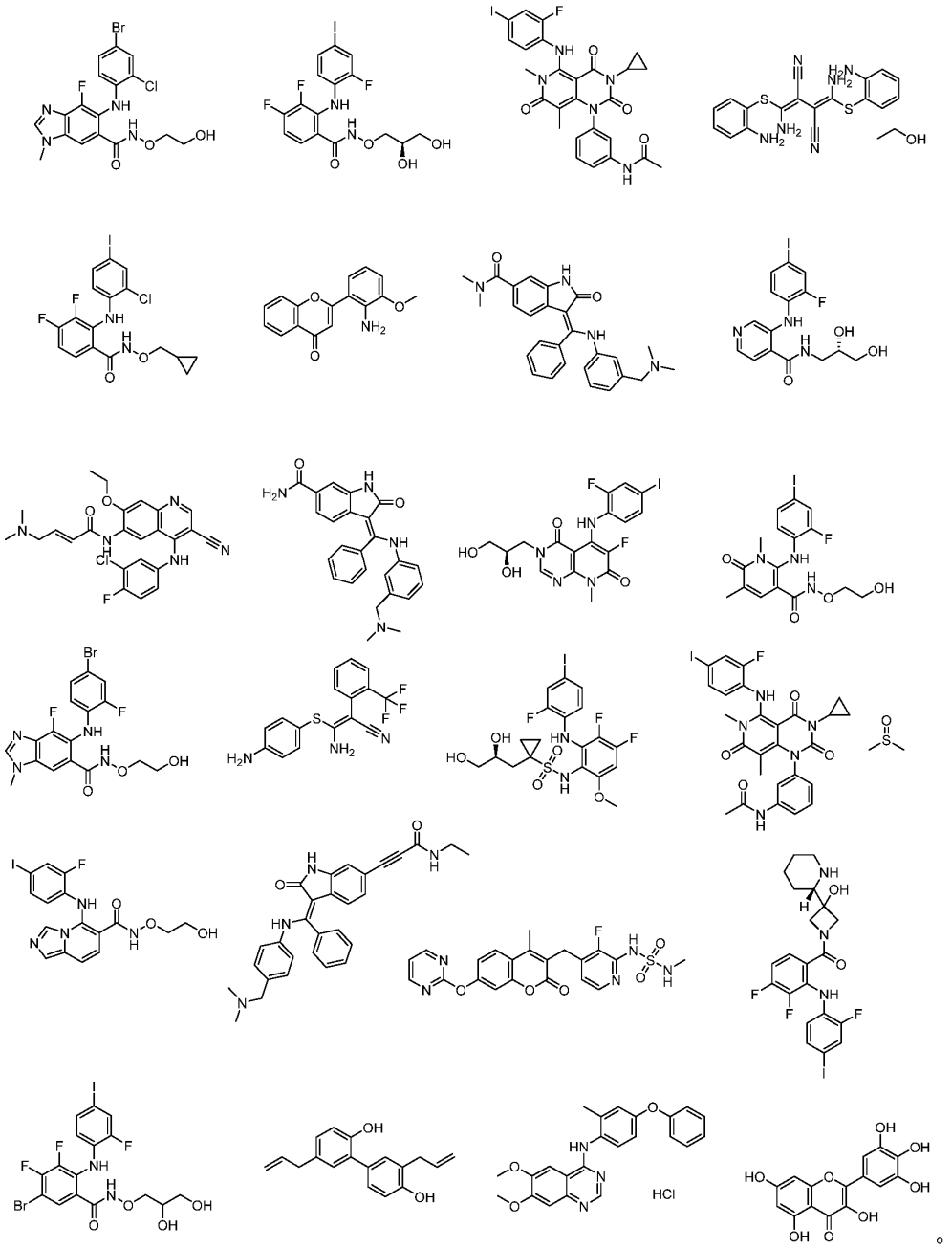
3、如权利要求 1-2 所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其

特征在于，所述的 JAK 抑制剂选自下组： INCB-52793、ATI-502、Deuterium-modified ruxolitinib analog、ATI-501、R-348、NS-018、Jaktinib、KL-130008、DTRMHS-07、WXSH-0150、TQ05105、WXFL10203614，或选自下组的分子或其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物：

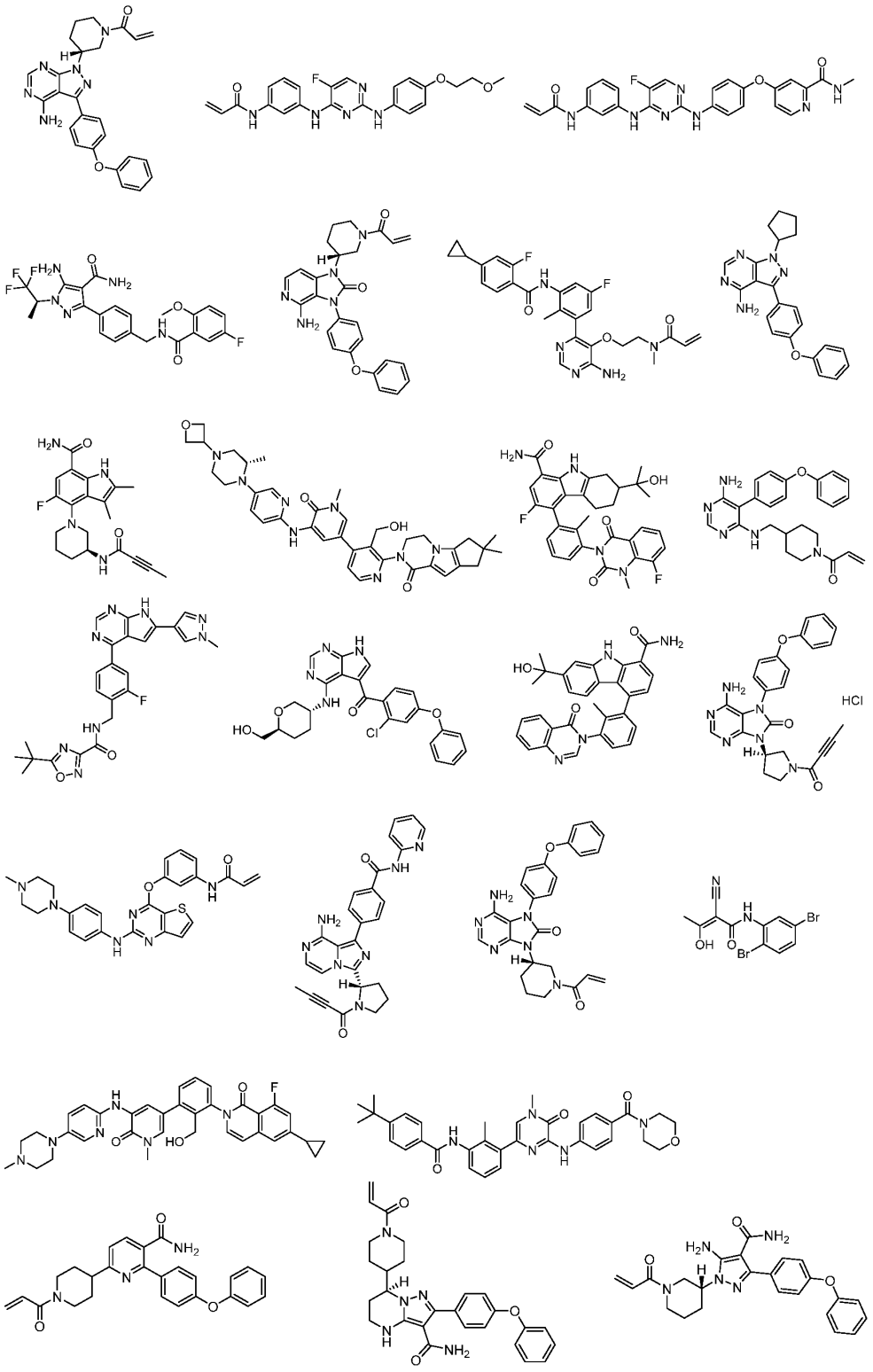


。

4、如权利要求 1-2 所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的 MEK 抑制剂为选自下组的分子，或其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物：



5、如权利要求 1-2 所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的 BTK 抑制剂为选自下组的分子，或其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物：



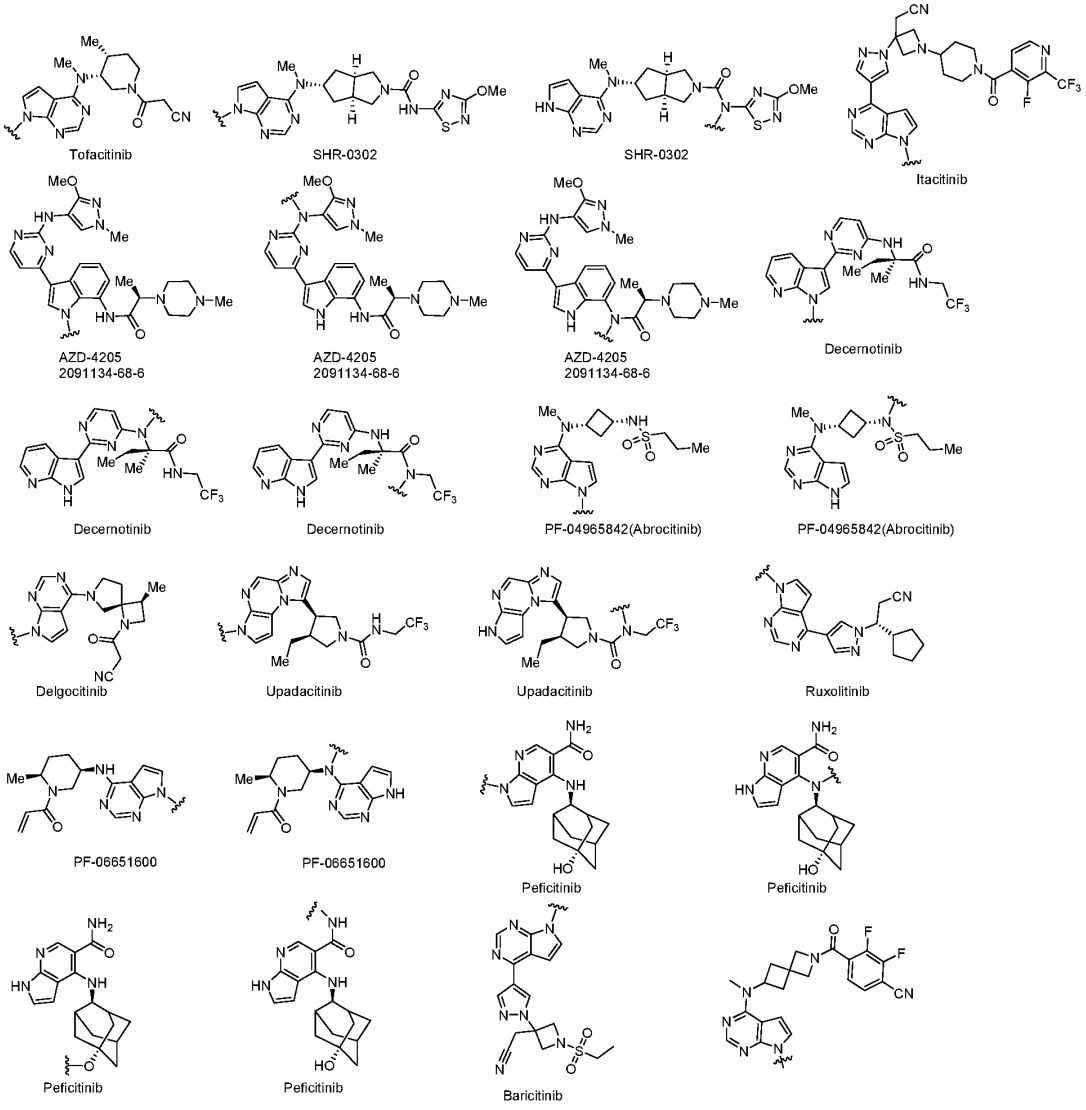
。

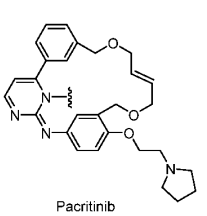
6、如权利要求 1-5 所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的 R^1 和 R^2 各自独立地为 H、D、或 C1-C6 的烷基，L 选自无或 C1-C6 的亚烷基，且所述的 R^3 选自下组：C1-C20 的烷基，C3-C20 的环烷基，C6-C14 的芳基；其中，

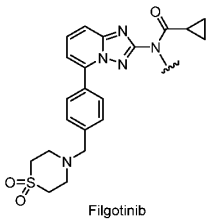
所述的烷基、亚烷基、环烷基或芳基可以任选地被选自下组的取代基取代：卤素，C1-C4的烷基。

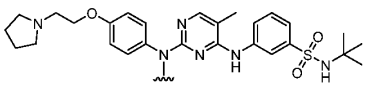
7、如权利要求1-6任一所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的R^1和R^2各自独立地为H，L选自无，且所述的R^3选自下组：C1-C20的烷基；其中，所述的烷基可以任选地被选自下组的取代基取代：卤素，C1-C4的烷基。

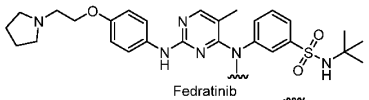
8、如权利要求1-7任一所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的G基团选自下组：

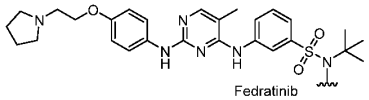


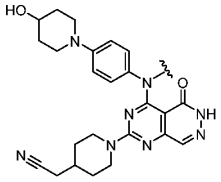

Pacritinib

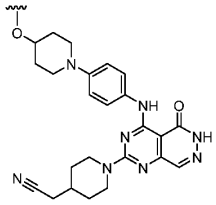

Filgotinib

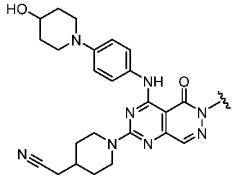

Fedratinib

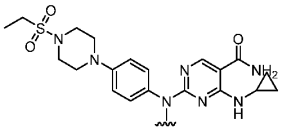

Fedratinib

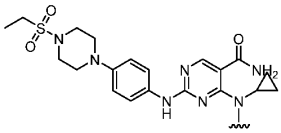

Fedratinib

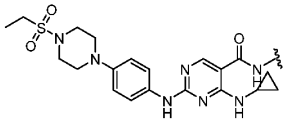

ASN-002

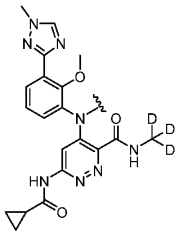

ASN-002

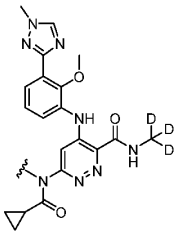

ASN-002

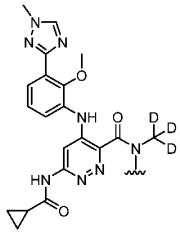

Cerdulatinib

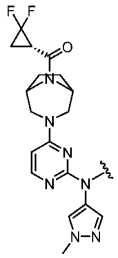

Cerdulatinib

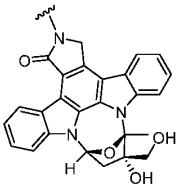

Cerdulatinib

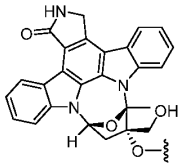

BMS-986165

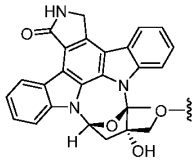

BMS-986165

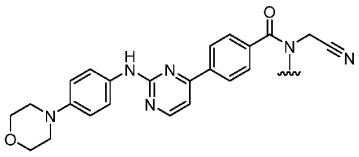

BMS-986165

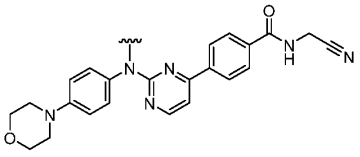

PF-06700841

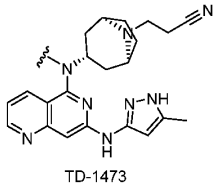

Lestaurtinib

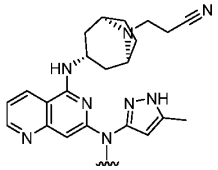

Lestaurtinib

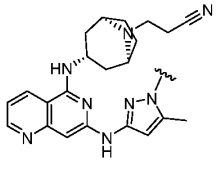

Lestaurtinib

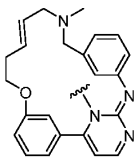

Momelotinib

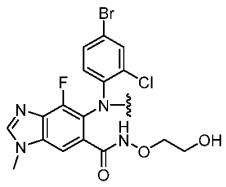

Momelotinib

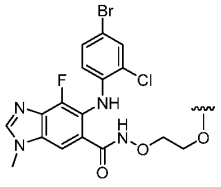

TD-1473

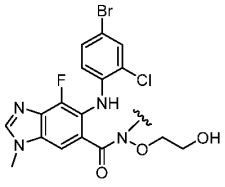

TD-1473

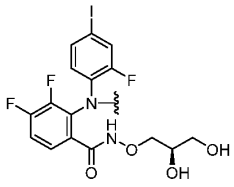

TD-1473

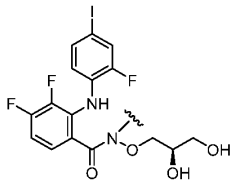

Zotiraciclib

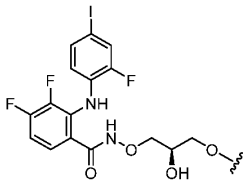

Selumetinib (AZD6244)

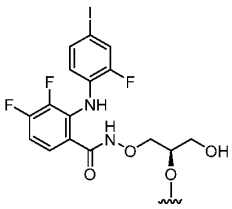

Selumetinib (AZD6244)

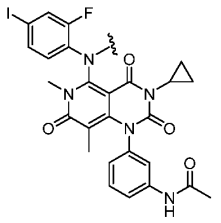

Selumetinib (AZD6244)

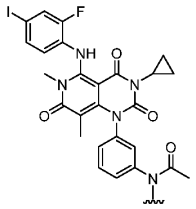

Mirdametinib (PD0325901)

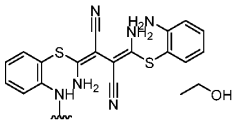

Mirdametinib (PD0325901)

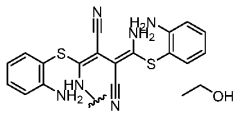

Mirdametinib (PD0325901)

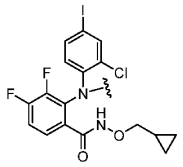

Mirdametinib (PD0325901)

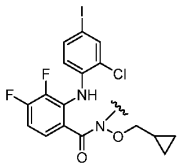

Trametinib (GSK1120212)

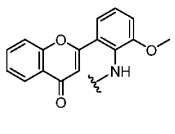

Trametinib (GSK1120212)

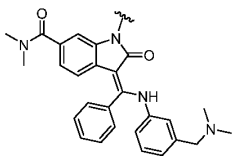

U0126

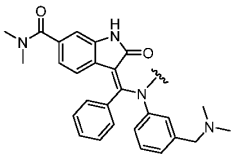

U0126

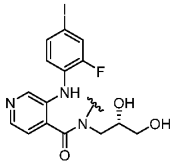

PD184352 (CI-1040)

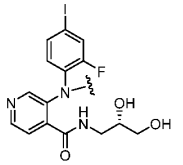

PD184352 (CI-1040)

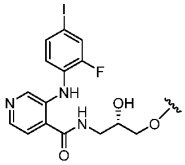

PD98059

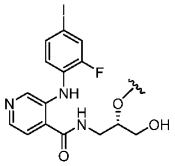

BIX 02189

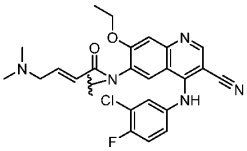

BIX 02189

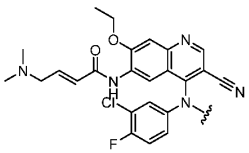

Pimasertib (AS-703026)

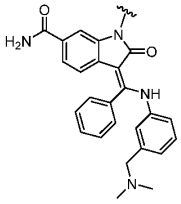

Pimasertib (AS-703026)

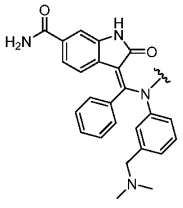

Pimasertib (AS-703026)

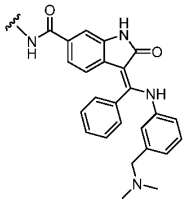

Pimasertib (AS-703026)

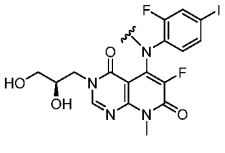

Pelitinib (EKB-569)

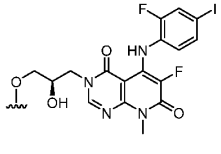

Pelitinib (EKB-569)

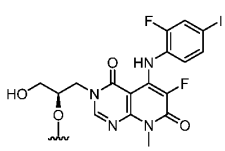

BIX 02188

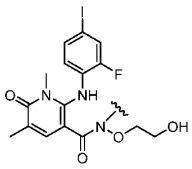

BIX 02188

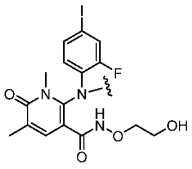

BIX 02188

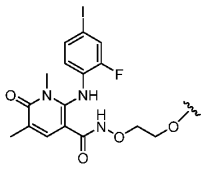

TAK-733

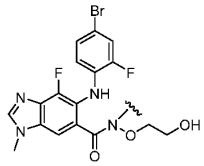

TAK-733

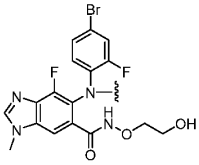

TAK-733

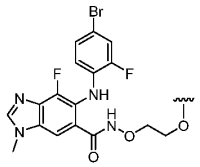

AZD8330

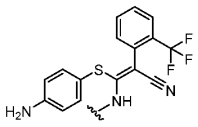

AZD8330

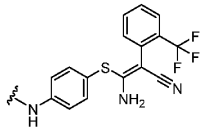

AZD8330

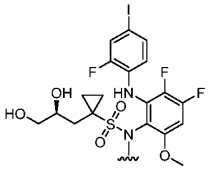

Binimetinib (MEK162)

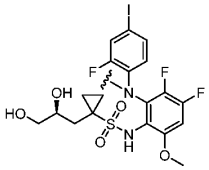

Binimetinib (MEK162)

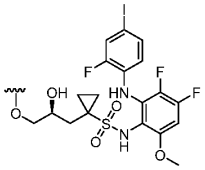

Binimetinib (MEK162)

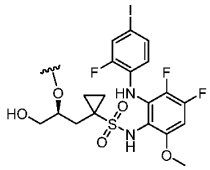

SL-327

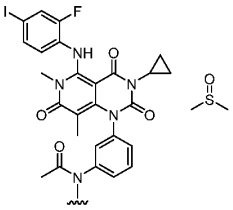

SL-327

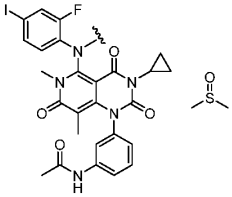

Refametinib (RDEA119)

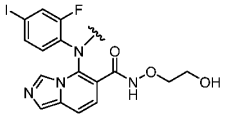

Refametinib (RDEA119)

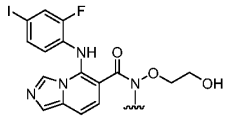

Refametinib (RDEA119)

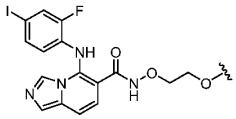

Refametinib (RDEA119)

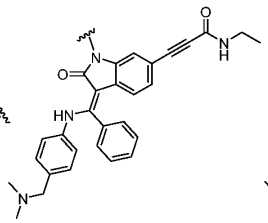

Trametinib

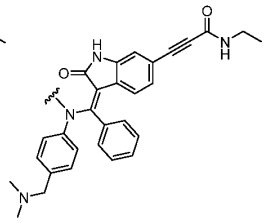

Trametinib

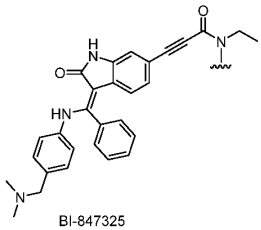

GDC-0623

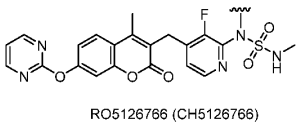

GDC-0623

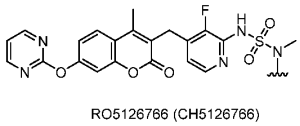

GDC-0623

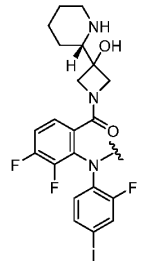

BI-847325

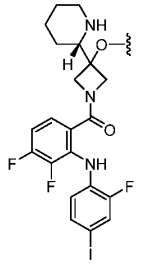

BI-847325

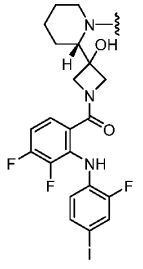

BI-847325

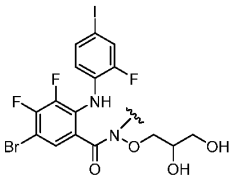

RO5126766 (CH5126766)

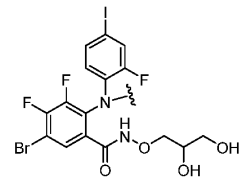

RO5126766 (CH5126766)

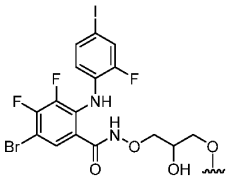

Cobimetinib (GDC-0973)

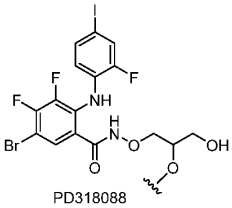

Cobimetinib (GDC-0973)

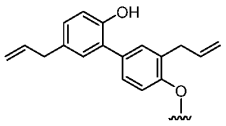

Cobimetinib (GDC-0973)

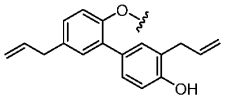

PD318088

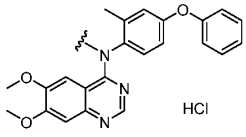

PD318088

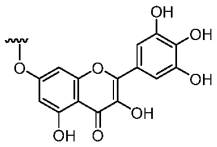

PD318088

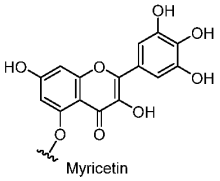

PD318088

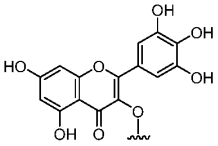

Honokiol (NSC 293100)

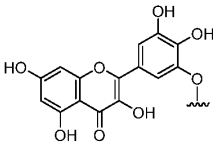

Honokiol (NSC 293100)

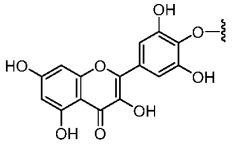

APS-2-79 HCl

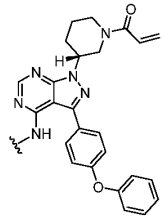

Myricetin

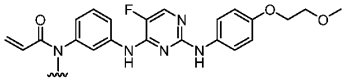

Myricetin

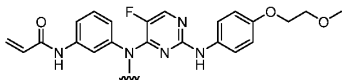

Myricetin

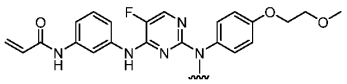

Myricetin

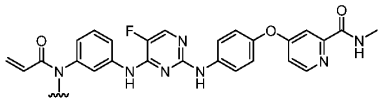

Myricetin

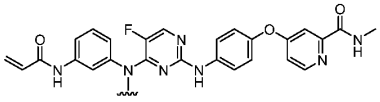

Ibrutinib (PCI-32765)

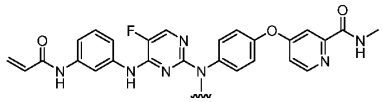

Spebrutinib (CC-292)

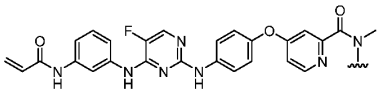

Spebrutinib (CC-292)

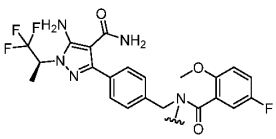

Spebrutinib (CC-292)

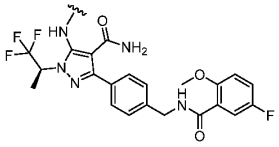

CNX-774

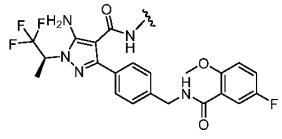

CNX-774

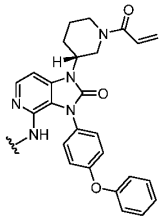

CNX-774

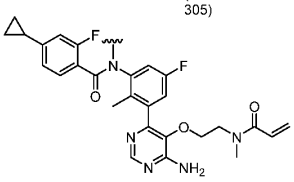

CNX-774

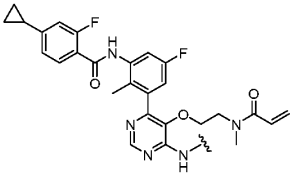

Pirtobrutinib (LOXO-305)

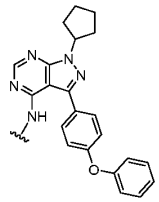

Pirtobrut inib (LOXO-305)

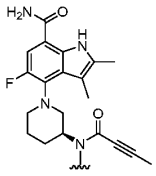

Pirtobrutinib (LOXO-305)

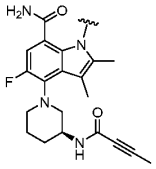

Tolebrutinib (SAR442168)

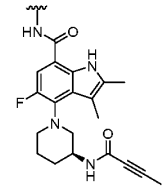

Remibrutinib (LOU064)

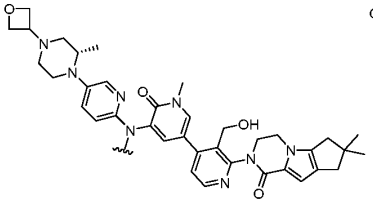

Remibrutinib (LOU064)

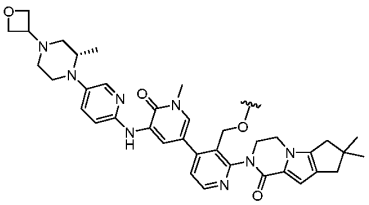

PCI 29732

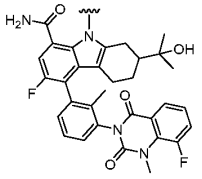

Branebrutinib (BMS-986195)

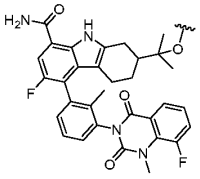

Branebrutinib (BMS-986195)

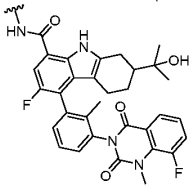

Branebrutinib (BMS-986195)

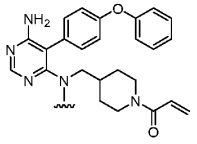

Fenebrutinib (GDC-0853)

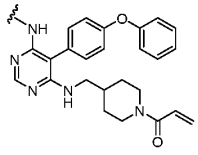

Fenebrutinib (GDC-0853)

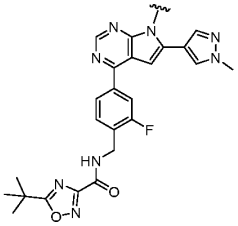

BMS-986142

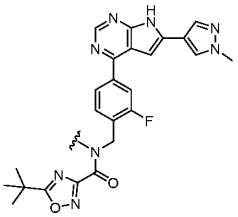

BMS-986142

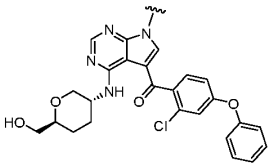

BMS-986142

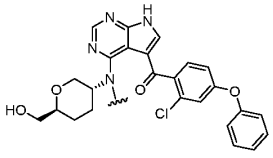

Evobrutinib (M-2951)

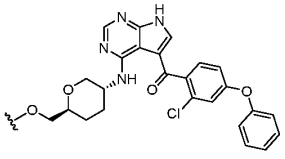

Evobrutinib (M-2951)

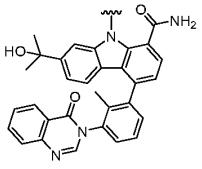

CAS: 2230724-66-8

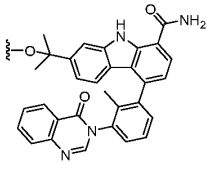

CAS: 2230724-66-8

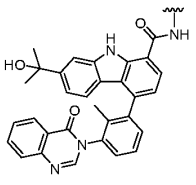

Nemtabrutinib (ARQ 531)

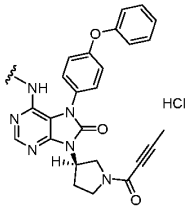

Nemtabrutinib (ARQ 531)

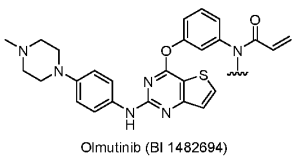

Nemtabrutinib (ARQ 531)

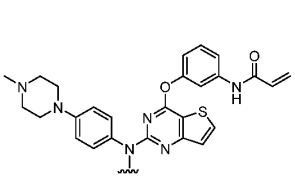

BMS-935177

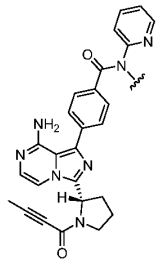

BMS-935177

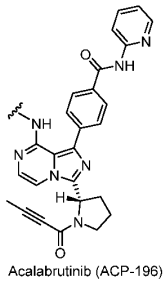

BMS-935177

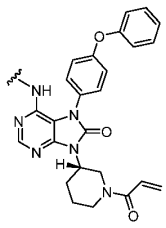

tirabrutinib(ONO-4059) hydrochloride

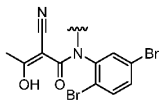

Olmutinib (BI 1482694)

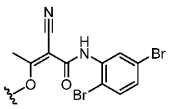

Olmutinib (BI 1482694)

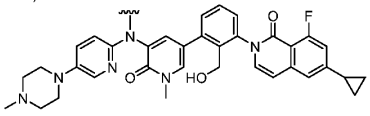

Acalabrutinib (ACP-196)

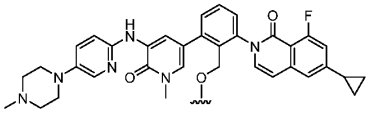

Acalabrutinib (ACP-196)

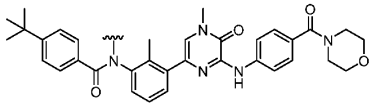

ONO-4059 analogue

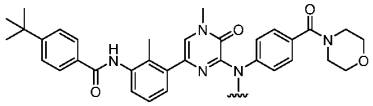

LFM-A13

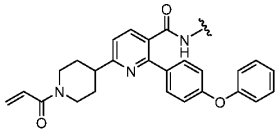

LFM-A13

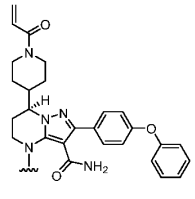

RN486

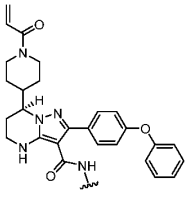

RN486

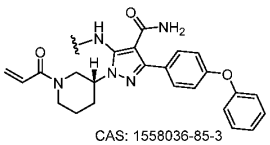

CGI1746

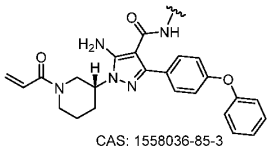

CGI1746


Orelabrutinib (ICP-022)


Zanubrutinib (BGB-3111)

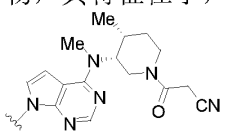

Zanubrutinib (BGB-3111)

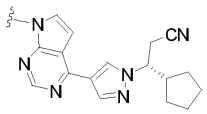

CAS: 1558036-85-3

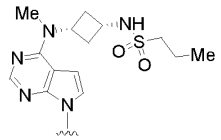

CAS: 1558036-85-3

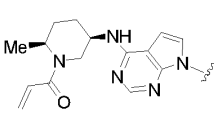
。

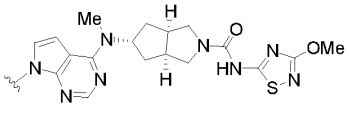
9、如权利要求 1-8 任一所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的 G 基团选自下组：

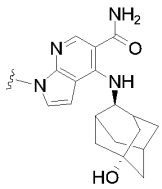


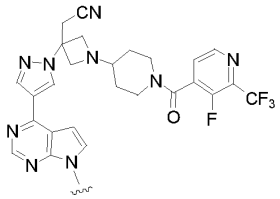


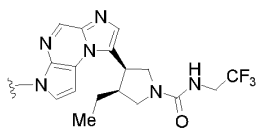


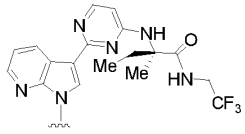






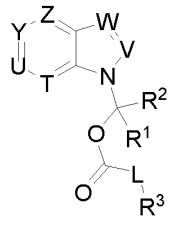




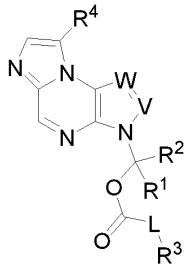


。

10、如权利要求 1-9 任一所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的式（I）化合物具有如下式（IIB）或(IIC)所示的结构：



(IIB)



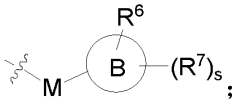
(IIC)

其中，

Z、T、U、V、W 各自独立地为 N 或 CR^4；

Y 为 N 或 CR^5；

其中，R^4 和 R^5 各自独立地选自下组：H、卤素、-CN、$-C(O)NH_2$、



；

M 选自下组：无、C(O)、C(O)O、S(O)、$S(O)_2$、NR^8、5-7 元杂芳基，或 5-7 元杂芳基(CHR^8)-；

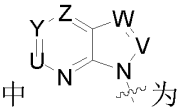
B 环选自下组：5-7 元杂芳基，4-10 元杂环基、C4-C10 环烷基、或 4-10 元杂环基取代的 4-10 元杂环基（其中，所述的杂芳基、环烷基或杂环基包括单环、并环、螺环或桥环）；

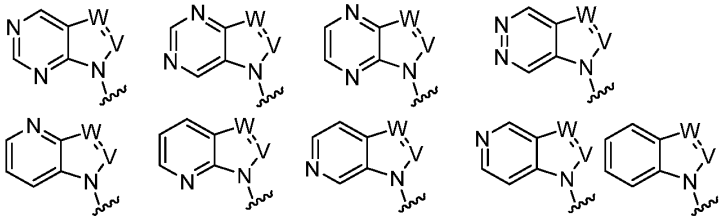
R^8 选自下组：H、C1-C4 烷基、C2-C6 氰基烷基；

R^6 选自下组：C1-C4 烷基、C2-C6 氰基烷基、$-C(O)CH_2CN$、$-C(O)CH=CH_2$、$-C(O)NHR^7$、$-NHS(O)_2R^7$、$-NHC(R^8)_2C(O)NHR^7$、$-C(O)NHR^7$；

R^7 选自下组：-OH、卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、5-7 元杂芳基、C2-C6 氰基烷基；其中，所述的杂芳基可以被一个或多个选自下组的取代基取代：-OH、卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基；

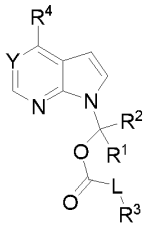
s 选自 0 或 1。

11. 如权利要求 10 所述的前药分子，其中  为选自下组的结构：



。

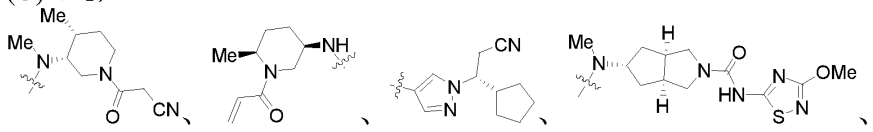
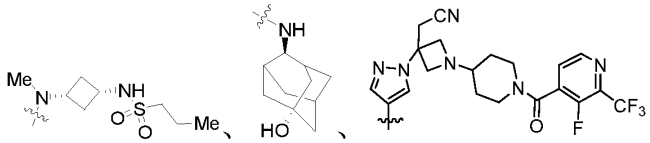
12、如权利要求 1-11 任一所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的式（I）化合物具有如下式（IIA）所示的结构：



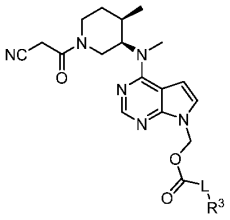
(IIA)

其中，

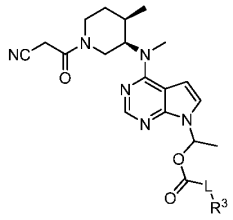
Y 为 N 或 C-C(O)NH_2；

R^4 选自下组：、。

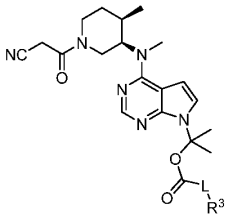
13、如权利要求 1-12 任一所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的式（I）化合物具有如下式所示的结构：



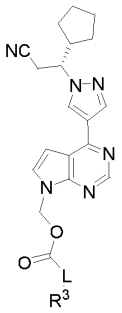
I-A



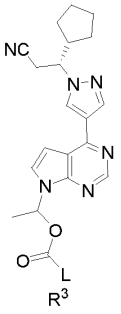
I-B



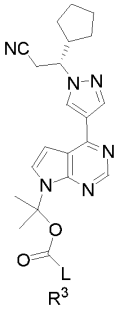
I-C



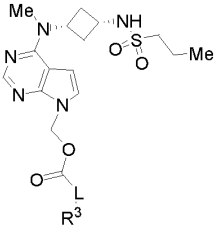
II-A



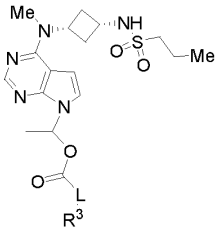
II-B



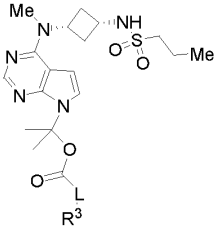
II-C



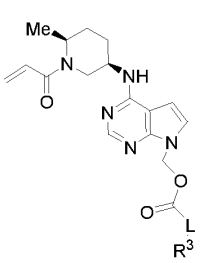
III-A



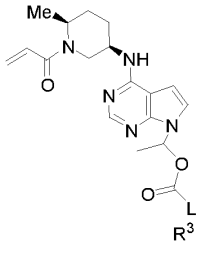
III-B



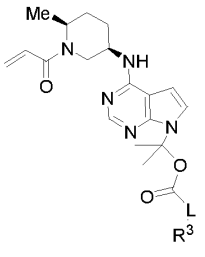
III-C



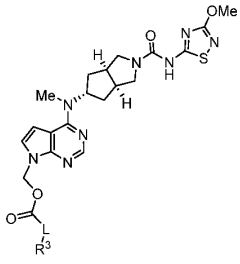
IV-A



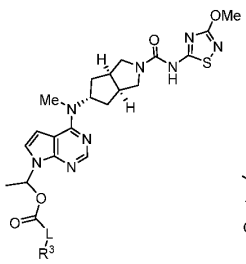
IV-B



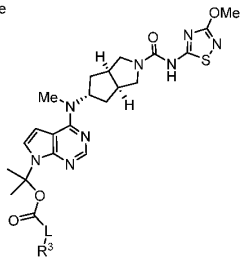
IV-C



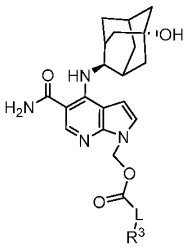
V-A



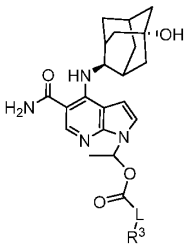
V-B



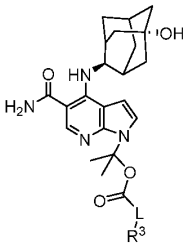
V-C



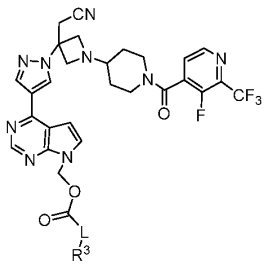
VI-A



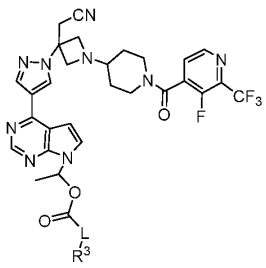
VI-B



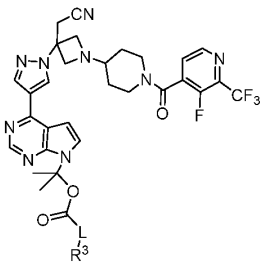
VI-C



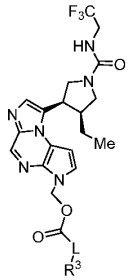
VII-A



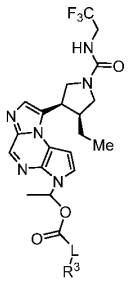
VII-B



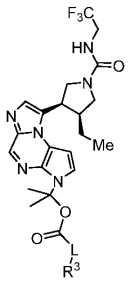
VII-C



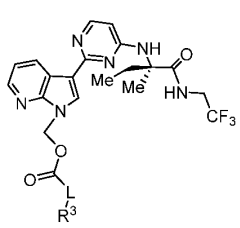
VIII-A



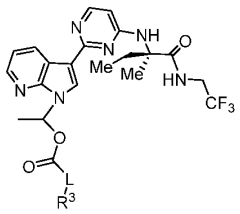
VIII-B



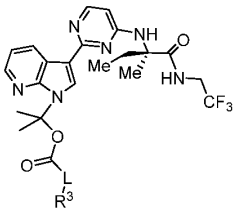
VIII-C



IX-A

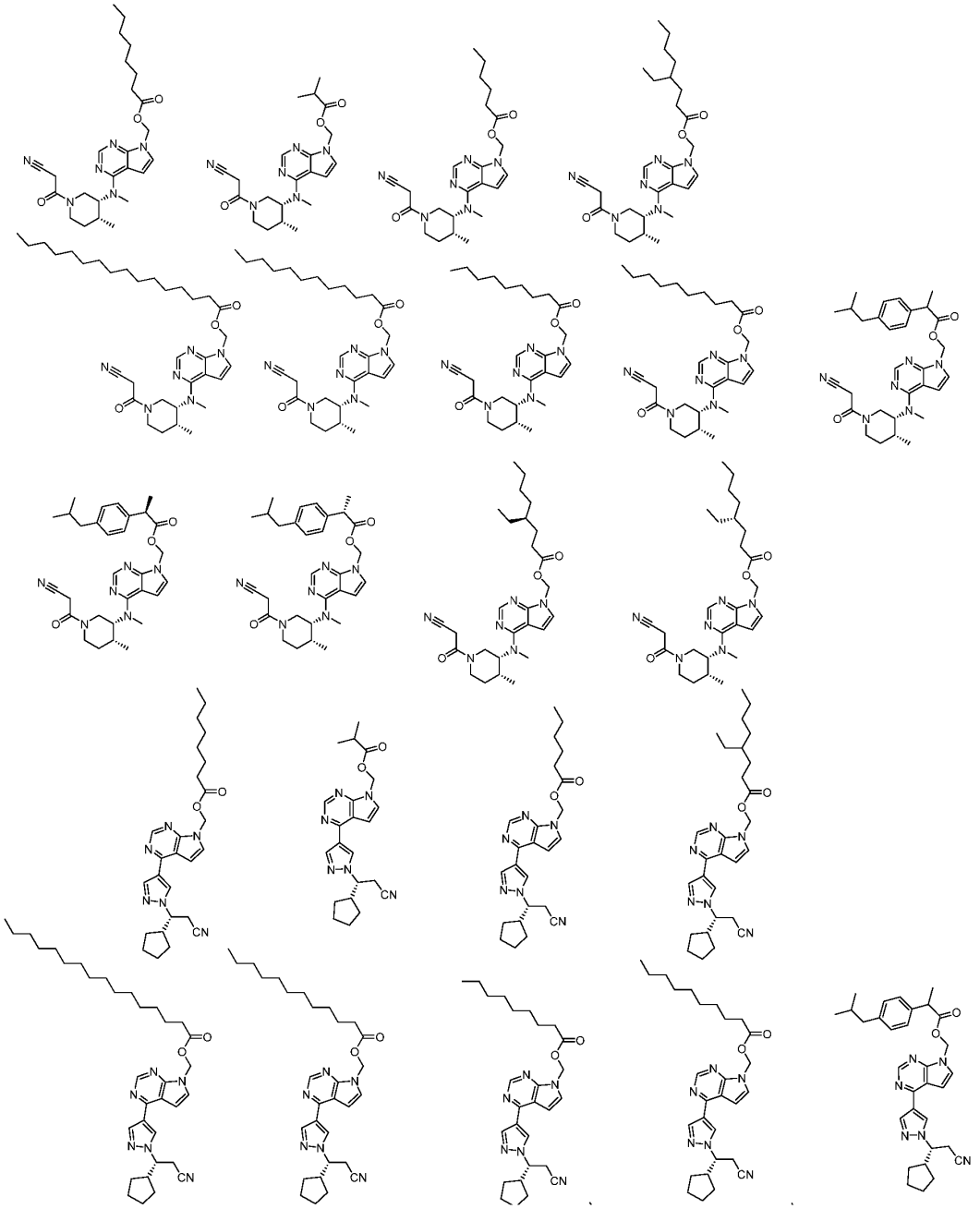


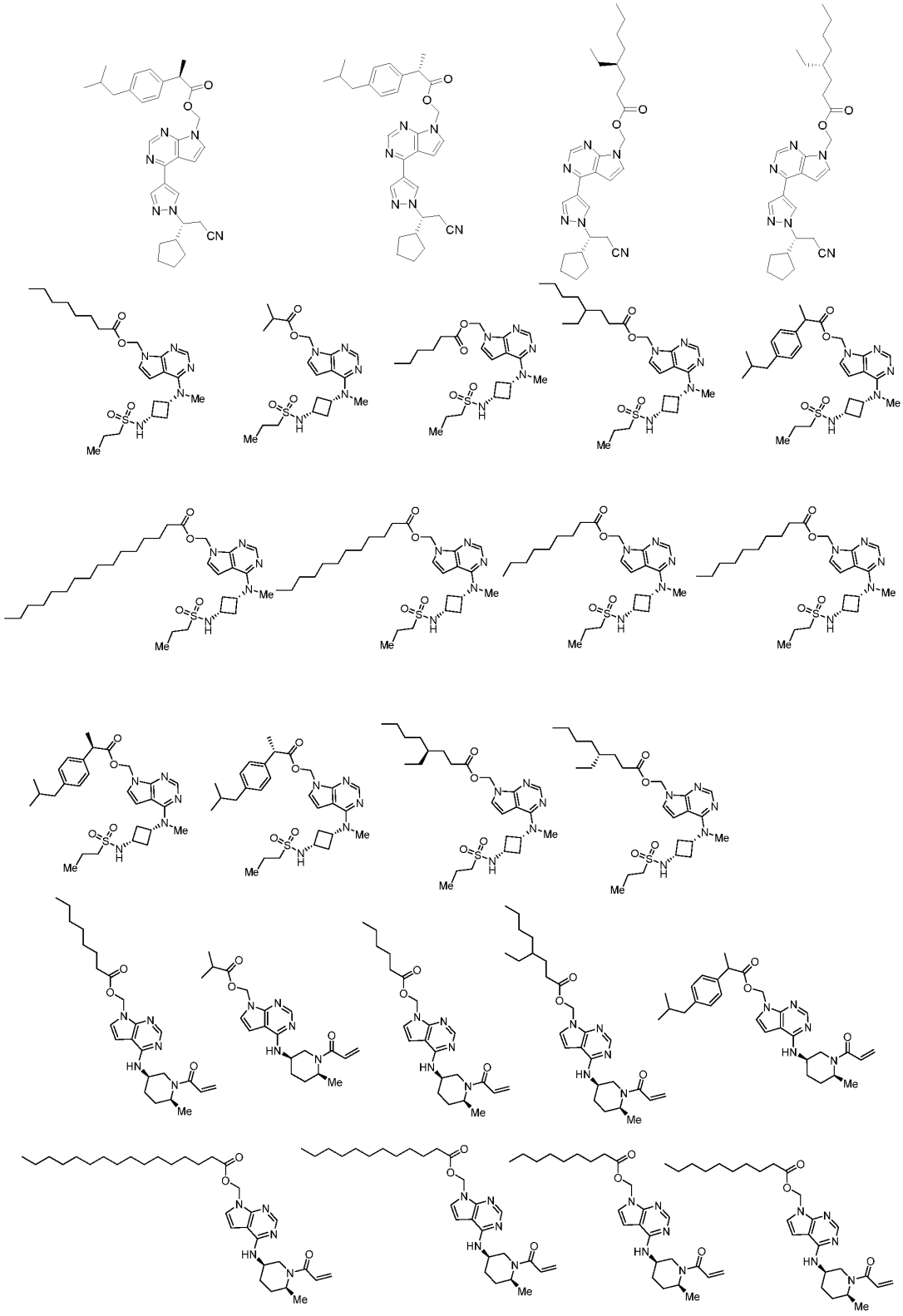
IX-B

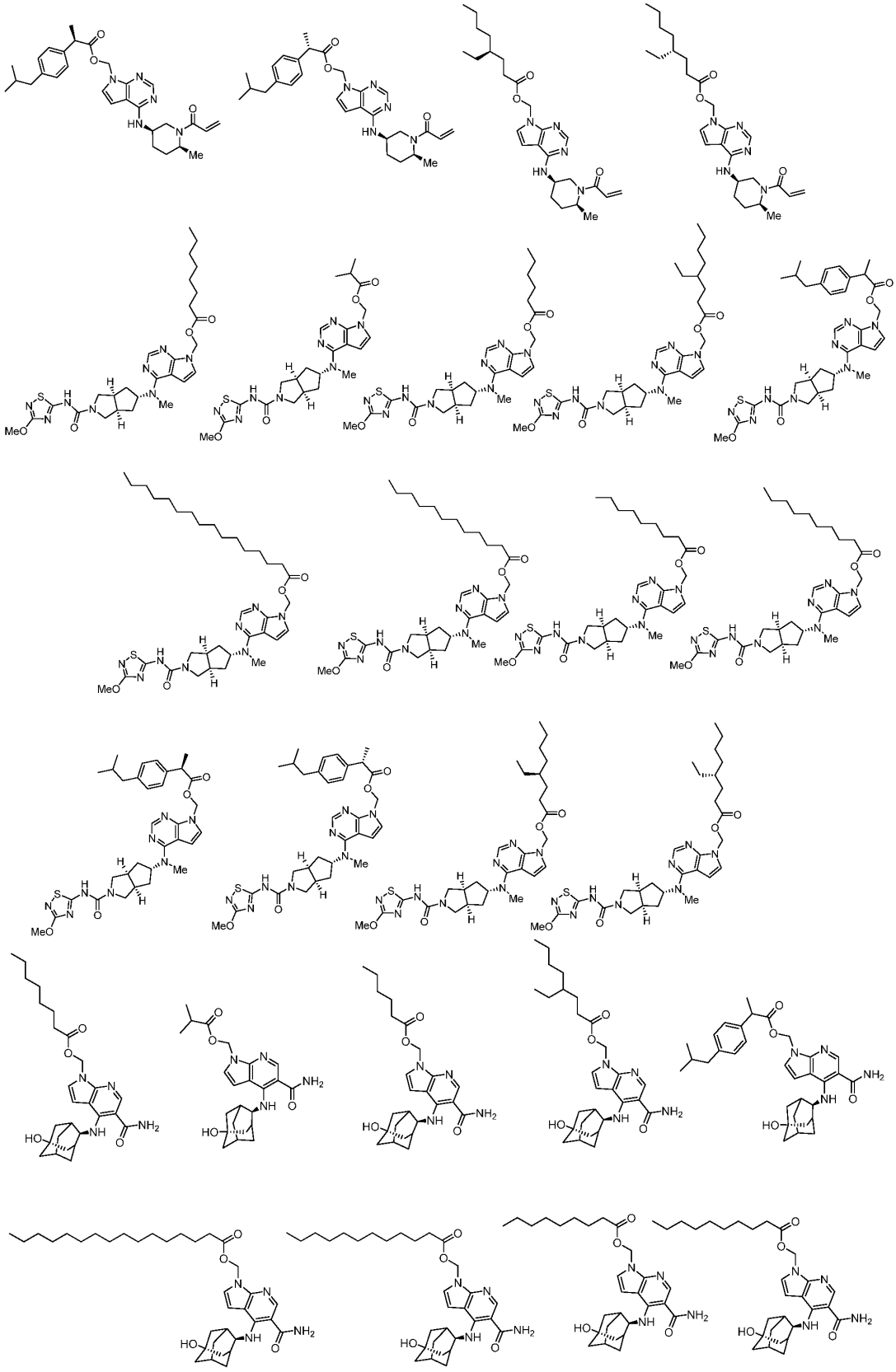


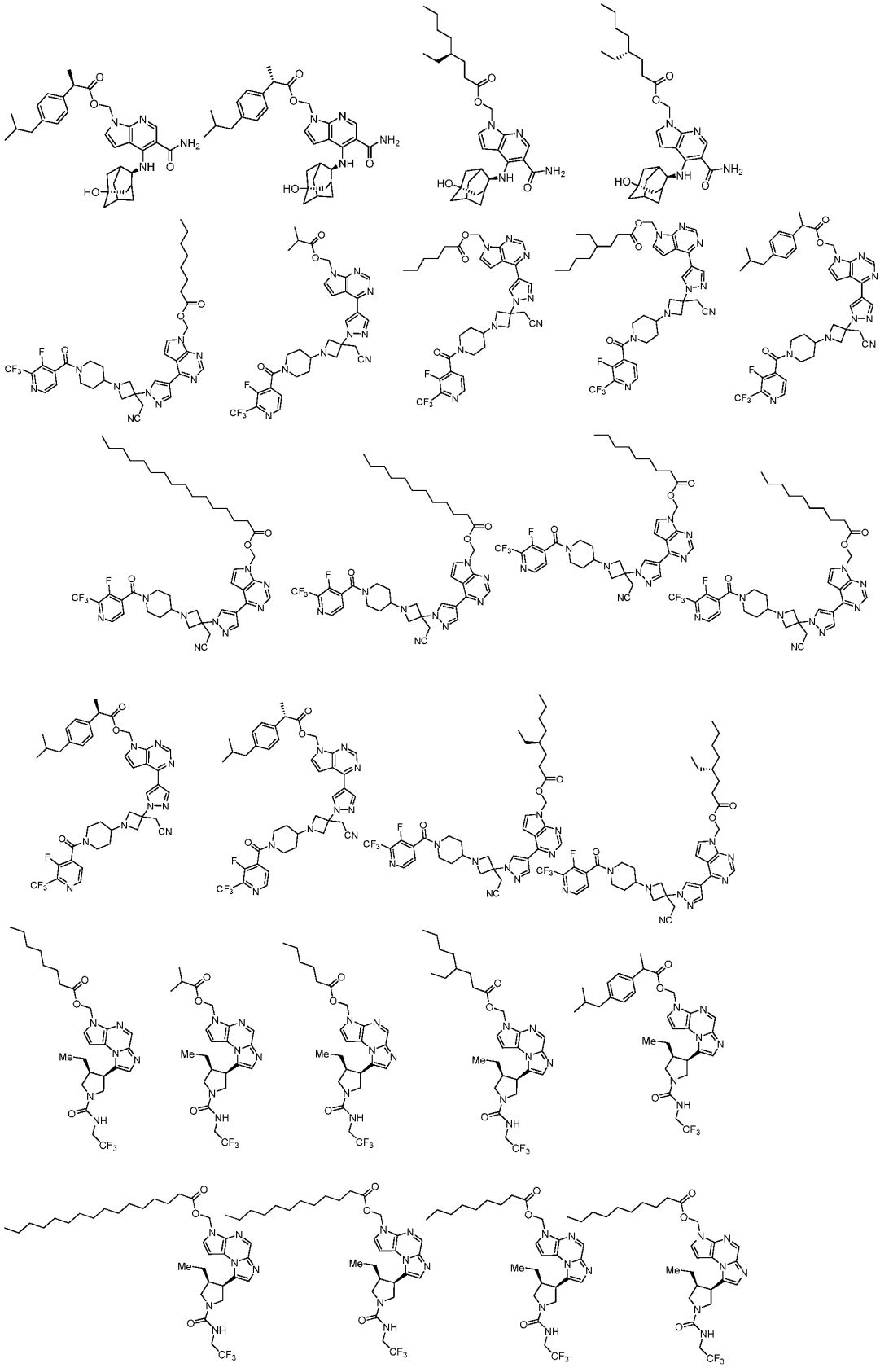
IX-C

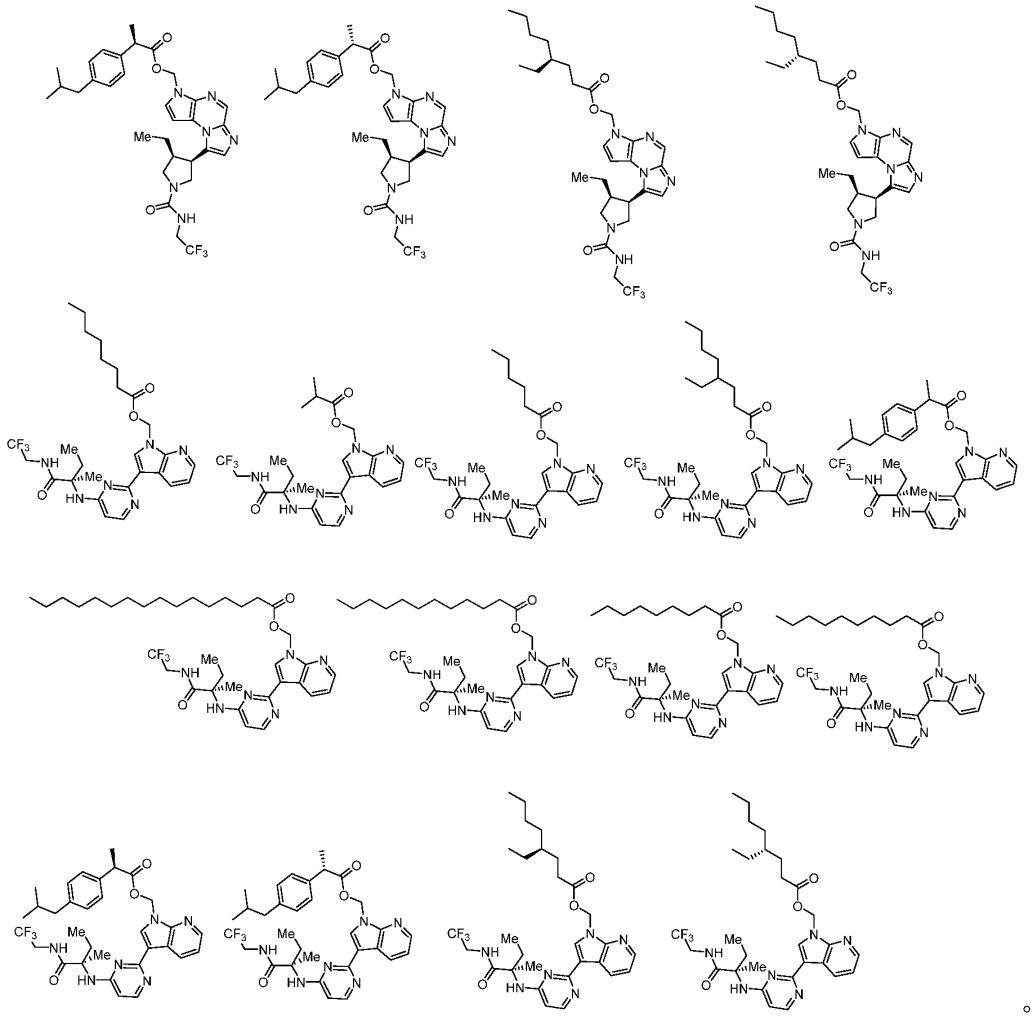
14、如权利要求 1-13 任一所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的式（I）化合物具有选自下组的结构：



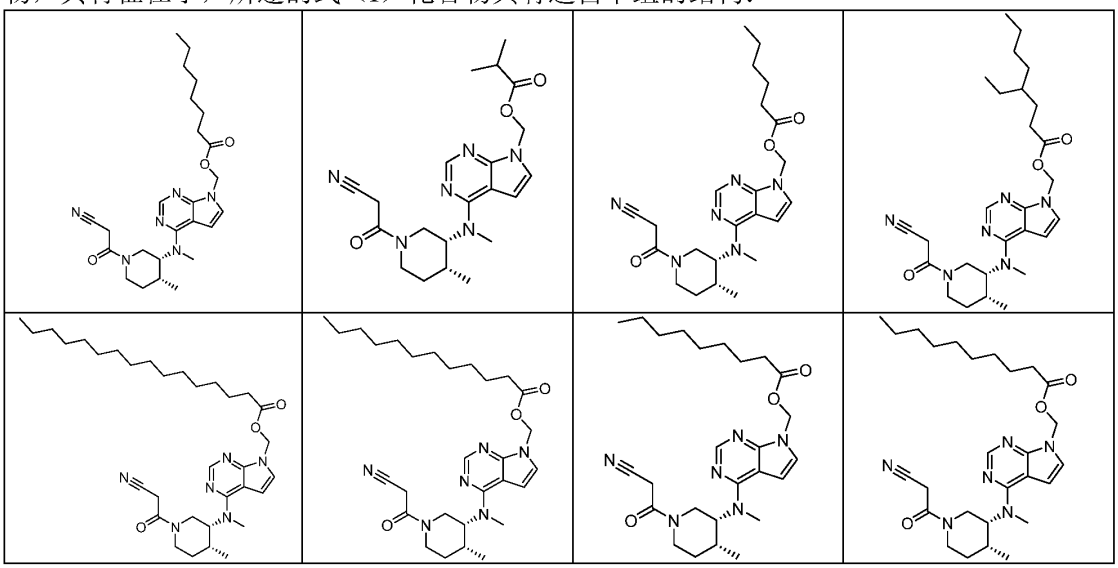


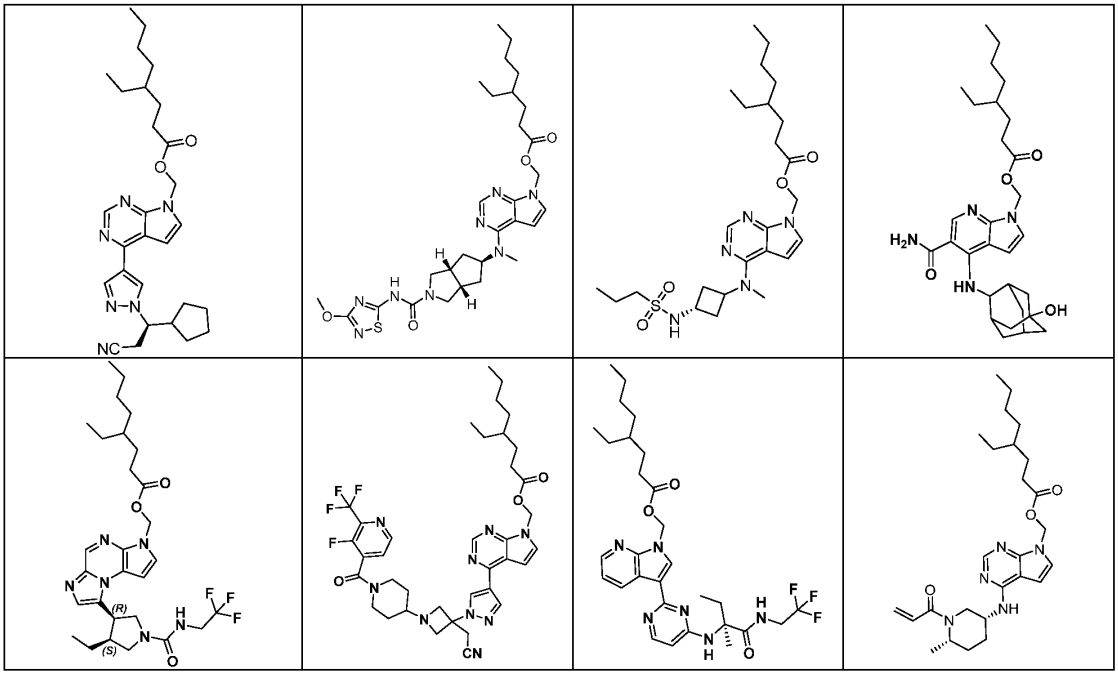






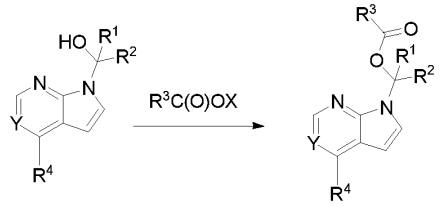
15、如权利要求 1-14 任一所述的前药分子，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的式（I）化合物具有选自下组的结构：





。

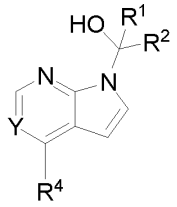
16、一种制备如权利要求 12 所述的化合物的方法，其特征在于，包括步骤：



2e (IIA)

在惰性溶剂中，用式 2e 化合物与 $R^3C(O)X$ 反应，得到式(IIA)化合物；其中，Y 为 N 或 C-C(O)NH_2，所述的 X 为 OH 或活化基团（优选为卤素或 $OC(O)R^3$），其余各基团的定义如权利要求 12 中所述。

17、一种如下式 2e 所示的中间体：



2e ；

其中，Y 为 N 或 C-C(O)NH_2；其余各基团的定义如权利要求 12 中所述。

18、一种药物组合物，其特征在于，它含有药学上可接受的载体和权利要求 1-13 任一所述的化合物，及其药学上可接受的盐，水合物或溶剂合物。

19、一种权利要求 1-15 任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐或水合物的用途，其特征在于，用于制备治疗或预防与 JAK 激酶的活性或表达量相关的疾病的药物组合物。

20、一种外用给药制剂，其特征在于，包括：

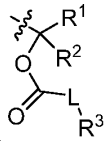
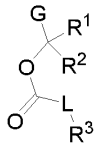
权利要求 1-15 任一所述的化合物；

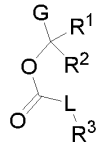
任选的皮肤渗透促进剂，优选地，所述的皮肤渗透促进剂选自下组：表面活性剂、二甲亚砜及其类似物、氮酮类化合物、吡咯酮衍生物、醇类化合物、醚类化合物、脂肪酸类化合物及脂肪酸酯类化合物，或其组合；

任选的支撑层；

较佳地，药物以单一相或者多相，溶液或者混悬存在；制剂以溶液、混悬剂、凝胶剂、乳剂、膏剂或泡沫剂形式给药。

21. 一种提高药物分子 G'透膜性的方法，其特征在于，包括步骤：

将药物分子 G'进行修饰，从而在分子中引入片段 ，形成 CLogP＞4 的  ，同时修饰形成的前药分子（I）的 CLogP 比药物分子 G'的 CLogP 提高至少 1 个单位。



22. 如权利要求 21 所述的方法，其特征在于，前药分子 (I) 的 Skin-Pampa 的 Pe 值比修饰前的药物分子 G'提高 2-100 倍。