(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119677744 A
(43)申请公布日 2025.03.21

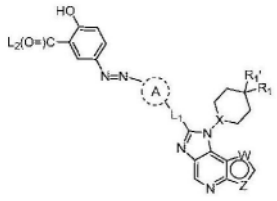
(21)申请号 202380059508.6
(22)申请日 2023.08.24
(66)本国优先权数据
PCT/CN2022/114802 2022.08.25 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/114558 2023.08.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/041586 ZH 2024.02.29
(71)申请人 启元生物(杭州)有限公司
地址 311100 浙江省杭州市临平区东湖街道兴中路355号2幢901室
(72)发明人 刘鹏飞 沈旺 白如珺 丁悦 丁师哲
(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事务所(普通合伙) 11413
专利代理师 刘继富 王春伟
(51)Int.Cl.
C07D 471/14(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)

(54)发明名称

一种JAK激酶抑制剂的前药

(57)摘要

本发明涉及含JAK抑制剂的前药、组合物及其应用。特别地,本发明涉及式(II)所示的化合物、含有本发明化合物的药物组合物,及其作为JAK抑制剂前药在治疗炎症性疾病和肿瘤相关疾病中的用途。



(II)

CN 119677744 A

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 2 月 29 日 (29.02.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/041586 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/114558

(22) 国际申请日: 2023 年 8 月 24 日 (24.08.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
PCT/CN2022/114802
2022年8月25日 (25.08.2022) CN

(71) 申请人: 启 元 生 物 （杭 州）有 限 公 司 (**ENITIATE BIOPHARMACEUTICALS (HANGZHOU) CO., LTD**) [CN/CN]; 中 国 浙 江 省 杭 州 市 临 平 区 东 湖 街 道 兴 中 路 355 号 2 幢 901 室, Zhejiang 311100 (CN)。

(72) 发明人: 刘鹏飞 (**LIU, Pengfei**); 中国浙江省杭州市临平区东湖街道兴中路355号2幢901室, Zhejiang 311100 (CN)。 沈旺 (**SHEN, Wang**); 中国浙江省杭州市临平区东湖街道兴中路355号2幢901室, Zhejiang 311100 (CN)。 白如珺 (**BAI, Rujun**); 中国浙江省杭州市临平区东湖街道兴中路355号2幢901室, Zhejiang 311100 (CN)。 丁悦 (**DING, Yue**); 中国浙江省杭州市临平区东湖街道兴中路355号2幢901室, Zhejiang 311100 (CN)。 丁师哲 (**DING, Shizhe**); 中国浙江省杭州市临平区东湖街道兴中路355号2幢901室, Zhejiang 311100 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

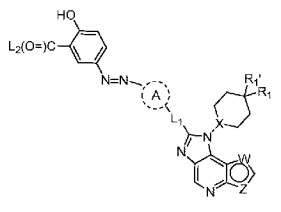
(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

WO 2024/041586 A1

(54) **Title:** PRODRUG OF JAK KINASE INHIBITOR

(54) 发明名称: 一种JAK激酶抑制剂的前药



(II)

(57) **Abstract:** The present invention relates to a prodrug containing a JAK inhibitor, a composition, and use thereof . In particular, the present invention relates to a compound represented by formula (II), a pharmaceutical composition containing the compound of the present invention, and use thereof as a JAK inhibitor prodrug in treating inflammatory diseases and tumor-related diseases.

(57) 摘要: 本发明涉及含JAK抑制剂的前药、组合物及其应用。特别地，本发明涉及式 (II) 所示的化合物、含有本发明化合物的药物组合物，及其作为JAK抑制剂前药在治疗炎症性疾病和肿瘤相关疾病中的用途。

一种 JAK 激酶抑制剂的前药

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体地说，本发明涉及一种 JAK 酶抑制剂前药及其制备方法和用途。

背景技术

炎症性肠病（Inflammatory Bowel Disease, IBD）如溃疡性结肠炎（Ulcerative Colitis, UC）和克罗恩病（Crohn's Disease, CD），对患者的生活质量有显著的不利影响。在疾病的活动性阶段，常见的 IBD 症状包括腹泻、直肠出血、腹部出血疼痛，体重减轻，疲劳，恶心和呕吐。2018 年，全球有 1260 万溃疡性结肠炎和 610 万克罗恩流行病例，预计到 2027 年，这一数字将分别增加到 1350 万和 650 万。

虽然存在多种治疗方案来诱导和维持 IBD 患者的疾病缓解，但均都有其局限性。氨基水杨酸类药物通常在轻度疾病中有效，但在中度和重度疾病中效果并不显著，而长期使用类固醇维持治疗有安全问题(如骨质疏松、肌肉萎缩、神经精神障碍等)。全身免疫抑制剂，如硫唑嘌呤、巯基嘌呤、甲氨蝶呤等，在中重度患者中疗效一般，长期使用存在感染和淋巴瘤增加的风险。抗肿瘤坏死因子(TNF)抗体(例如，英夫利昔单抗和阿达木单抗)需要皮下或静脉注射，多达三分之一的初次使用者不能充分应答，而另外三分之一有应答的患者会由于产生对药物的抗性而失去应答。

目前的临床需求仍未得到满足，需要一种有效的口服疗法来诱导和维持 IBD 的缓解，并避免慢性系统性免疫抑制引起的安全性问题。将药物直接作用于肠粘膜是实现这一目标的方法。具有适当理化性质的化合物或制剂可以实现对肠道的定向给药，非活性的前药在胃肠道转运过程中经过酶的裂解生成一种活性的母药是另一种选择。由于溃疡性结肠炎(如 IL-6、IL-13、IL-15、IL-23 和 IFNγ)和克罗恩病(如 IL-13、IL-15、IL-22、IL-24 和 IL-27)中许多促炎细胞因子的升高依赖于 Janus 激酶(JAK)酪氨酸激酶家族的信号转导，抑制 JAK 可能对溃

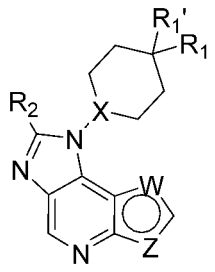
疡性结肠炎和克罗恩病的治疗有益。目前，FDA 和 EMA 已经批准托法替尼(tofacitinib)用于中至重度活动性溃疡性结肠炎，乌帕替尼（Upadacitinib）也在2022 年 3 月获批治疗中至重度活动性溃疡性结肠炎，并在临床实验中表现出对克罗恩病比较好的治疗效果。但是由于这些药物会提高癌症、血栓、严重心脏事件和死亡的风险，FDA 对这些 JAK 抑制剂发布了黑框警告。如果选择性肠道 JAK 抑制足以达到临床疗效，则可能将 JAK 抑制剂有益的抗炎症活性与潜在有害的系统暴露分离开来。

因此，临床上亟需开发新的 JAK 抑制剂，可以用于治疗局部性炎症或局部性免疫疾病，既能达到很好的治疗效果，同时避免系统暴露引发的上述毒性。具体来说，开发口服定向给药，且在最小的全身暴露下，实现治疗炎症性肠炎（克罗恩病，溃疡性结肠炎）的 JAK 抑制剂是非常有必要的。

发明内容

本发明提供了 JAK 抑制剂的前药，所述前药被胃肠道中的微生物产生的酶裂解。此裂解将 JAK 抑制剂定向或局部释放在胃肠道中，从而增加了胃肠炎症部位处的 JAK 抑制剂水平以提高疗效并最小化系统性暴露于其它部位以减少副作用。

一方面，本发明提供了一种如式 I 所示的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐：



式 I

其中

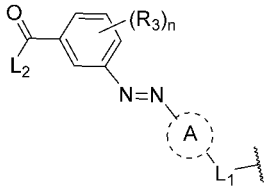
X 选自 CR_a 或 N；

W、Z 分别独立地选自 O、N、S、NR_b 或 CR_c；W 和 Z 不能同时为 CR_c；

R_1 选自 H、卤素、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基；所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基任选地被一个或多个 R_d 取代；

R_1'选自 H、卤素、氨基、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}卤代烷氧基；

R_2选自$-L_1-ONO_2$、$-L_1-NHC(=O)-L_2$、$-L_1-OC(=O)-L_2$、$-L_1-C(=O)O-L_2$或



；其中，

L_1为不存在或C_{1-14}（优选C_{1-7}）二价饱和或不饱和的直链或支链烃基，所述烃基中的 1 个、2 个或 3 个亚甲基可任选地且独立地替换为：$-CH(R_e)-$、$-C(R_e)_2-$、C_{3-5}亚环烷基、$-N(R_e)-$、$-N(R_e)C(=O)-$、$-C(=O)N(R_e)-$、$-N(R_e)S(=O)_2-$、$-S(=O)_2N(R_e)-$、-O-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-S-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$；

环 A 选自不存在、C_{6-14}芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元杂环基或 3-14 元碳环基；所述C_{6-14}芳基、5-14 元杂芳基、3-14 元杂环基和 3-14 元碳环基可以任选地被 1 个或多个R_f取代。

L_2选自 H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、$-C_{0-6}$亚烷基$-NH(C_{1-6}$烷基)或$-C_{0-6}$亚烷基$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$；所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、$-C_{0-6}$亚烷基$-NH(C_{1-6}$烷基)和$-C_{0-6}$亚烷基$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$任选地被一个或多个氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-OR_g$、$-NR_gR_h$、$-ONO_2$、$-NO_2$、$-S(=O)_2OR_g$、$-N=CR_gR_h$、$-COOR_g$、$-CONHR_g$、$-C_{0-6}$亚烷基$-NHC(=O)R_g$、$-C_{0-6}$亚烷基$-C(=O)NHR_g$或$-C(=O)NR_gR_h$取代；

R_3独立地选自 H、OH、卤素、氨基、$-NR_gR_h$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}卤代烷氧基；

R_a、R_b、R_c分别独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}卤代烷氧基；

R_d独立地选自 H、卤素、CN、$-NO_2$、OH、NH_2、$-NH(C_{1-6}$烷基)、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-S-C_{1-6}$烷基、$-S(=O)-C_{1-6}$烷基、$-S(=O)_2-C_{1-6}$烷基、$-S(=O)NH_2$、$-S(=O)NHC_{1-6}$烷基、$-S(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C_{0-6}$亚烷基$-NHS(=O)_2-C_{1-6}$烷基、$-C(=O)-C_{1-6}$烷基、-

C(=O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基或-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基；所述-OH、NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-S-C_{1-6}烷基、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(=O)NH_2、-S(=O)NHC_{1-6}烷基、-S(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{0-6}亚烷基-NHS(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基和-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基任选地被一个或多个H、卤素、CN、-NO_2、OH、NH_2、-COOH、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-COO(C_{1-6}烷基)、-CONH(C_{1-6}烷基)、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O)C_{1-6}烷基、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O)C_{1-6}卤代烷基、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O)C_{2-6}烯基、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$取代；

R_e、R_f、R_g和R_h分别独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C_{0-6}亚烷基-NHS(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基或-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基；其中，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C_{0-6}亚烷基-NHS(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基和-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基任选地被一个或多个H、卤素、CN、-NO_2、OH、NH_2、-COOH、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-COO(C_{1-6}烷基)、-CONH(C_{1-6}烷基)、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O)C_{1-6}烷基、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O)C_{1-6}卤代烷基、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O)C_{2-6}烯基、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$取代；

n选自0、1、2、3或4。

在某些实施方案中，X选自CH或N。

在某些实施方案中，W选自O、N、S、NH或CH；优选地，W选自CH。

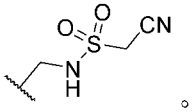
在某些实施方案中，Z选自N、NR_b或CR_c。

在某些实施方案中，Z选自N、NH或CH；优选地，Z选自NH。

在某些实施方案中，R_d选自H、OH、卤素、氨基、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基或-NHS(=O)$_2$-C_{1-6}烷基；所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}

烷氧基、-NHS(=O)$_2$-C$_{1-6}$烷基任选地被一个或多个卤素、CN、OH、NH$_2$、-NH(C$_{1-6}$烷基)、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$取代。

在某些实施方案中，R$_1$选自H或C$_{1-4}$烷基；所述C$_{1-4}$烷基任选地被一个或多个CN、C$_{1-6}$烷氧基、-S-C$_{1-6}$烷基或-NHS(=O)$_2$C$_{1-6}$烷基-CN取代。

在某些实施方案中，R$_1$选自H、-CH$_2$-CN、-CH$_2$-S-CH$_3$或。

在某些实施方案中，R$_1$'选自H或C$_{1-3}$烷基。

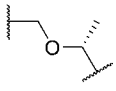
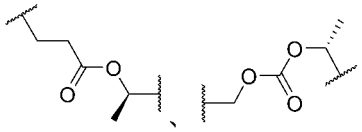
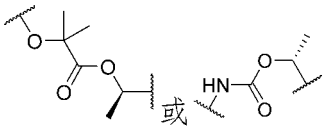
在某些实施方案中，R$_1$'选自H或CH$_3$。

在某些实施方案中，R$_e$选自H、氨基、C$_{1-4}$烷基、C$_{1-4}$卤代烷基或C$_{1-4}$烷氧基。

在某些实施方案中，R$_e$选自H、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某些实施方案中，L$_1$选自不存在或C$_{1-14}$（优选为C$_{1-4}$）二价饱和或不饱和的直链或支链烃基；所述烃基中的1个、2个或3个亚甲基可任选地且独立地替换为：-CH(R$_e$)-、-C(R$_e$)$_2$-、C$_{3-5}$亚环烷基、-N(R$_e$)-、-N(R$_e$)C(=O)-、-C(=O)N(R$_e$)-、-O-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-。

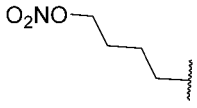
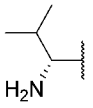
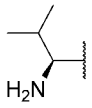
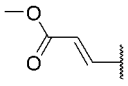
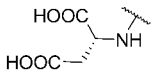
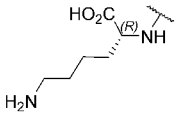
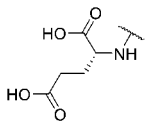
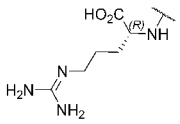
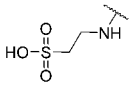
在某些实施方案中，L$_1$选自不存在、-C$_{1-6}$亚烷基-、-C$_{1-6}$亚烷基-O-C$_{1-6}$亚烷基-、-C$_{1-6}$亚烷基-OC(=O)C$_{1-6}$亚烷基-、-C$_{1-6}$亚烷基-OC(=O)OC$_{1-6}$亚烷基-、-C$_{1-6}$亚烷基-OC(=O) C$_{1-6}$亚烷基-O-、-C$_{1-6}$亚烷基-OC(=O)-NR$_a$C$_{1-6}$亚烷基-或-C$_{1-6}$亚烷基-OC(=O)-NR$_a$-；所述C$_{1-6}$亚烷基任选地被1-6个R$_e$取代。

在某些实施方案中，L$_1$选自不存在、-CH$_2$-、-CH$_2$CH$_2$-、、、、、或。

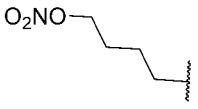
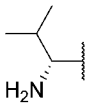
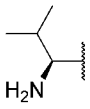
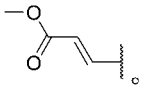
在某些实施方案中，R$_g$、R$_h$分别独立地选自H、C$_{1-6}$烷基、氨基或-COOH。

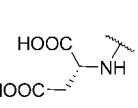
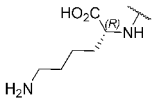
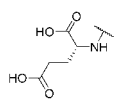
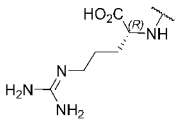
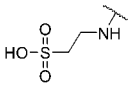
在某些实施方案中，L$_2$选自氢、OH、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、-C$_{0-6}$亚烷基-NH(C$_{1-6}$烷基)或-C$_{0-6}$亚烷基-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$；所述C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、-C$_{0-6}$亚烷基-NH(C$_{1-6}$烷基)和-C$_{0-6}$亚烷基-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$任选地被一个或多个氢、卤素、

CN、OH、NH_2、$-ONO_2$、-COOH、$-S(=O)_2OH$、$-N=C(NH_2)_2$、C_{1-6}烷基或-COO(C_{1-6}烷基)取代。

在某些实施方案中，L_2选自 OH、CH_3、、、、、、、、、或。

在某些实施方案中，L_2选自 OH。

在某些实施方案中，L_2选自 CH_3、、、、或。

在某些实施方案中，L_2选自、、、或。

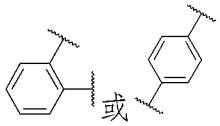
在某些实施方案中，R_f选自 H、C_{1-3}烷基。

在某些实施方案中，环 A 选自不存在或 C_{6-14}芳基；所述 C_{6-14}芳基可以任选地被 1 个或多个 R_f取代。

在某些实施方案中，R_f选自 H、C_{1-3}烷基。

在某些实施方案中，环 A 选自不存在或 C_{6-10}芳基。

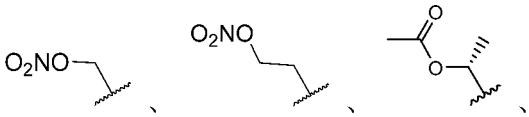
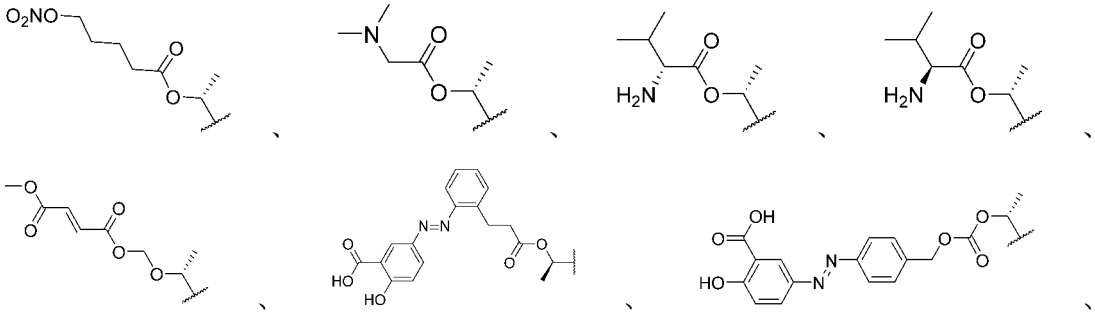
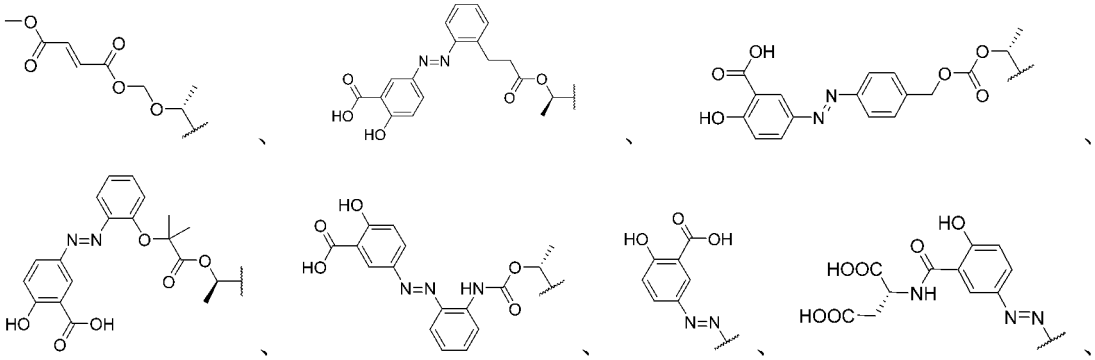
在某些实施方案中，环 A 选自不存在或苯环。

在某些实施方案中，环 A 选自不存在或或。

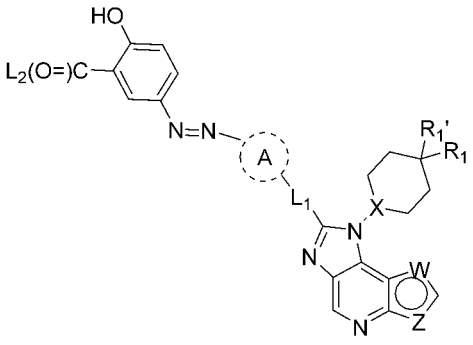
在某些实施方案中，R_3选自 H、羟基、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基或 C_{1-3}烷氧基。

在某些实施方案中，R_3选自 H 或 OH。

在某些实施方案中，n 选自 1 或 2。

在某些实施方案中，R_2选自 、、、、或。

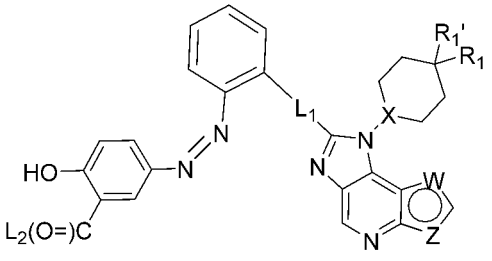
在某些实施方案中，所述式 I 化合物选自如下所示的式 II 化合物：



式 II

式 II 化合物中的 X、W、Z、R_1、R_1'、L_1、L_2和环 A 的定义如前述式 I 所定义。

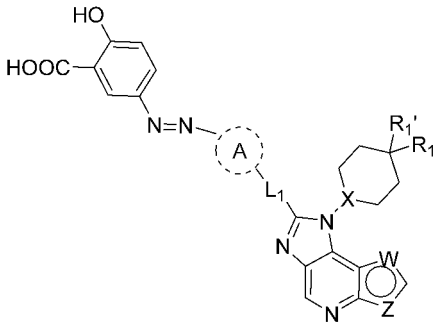
在某些实施方案中，所述式 I 化合物选自如下所示的式 III 化合物：



式 III

式 III 化合物中的 X、W、Z、R_1、R_1'、L_1 和 L_2 的定义如前述式 I 所定义。

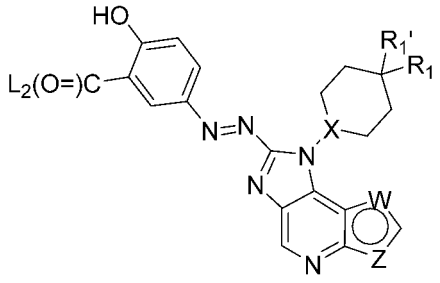
在某些实施方案中，所述式 I 化合物选自如下所示的式 IV 化合物：



式 IV

式 IV 化合物中的 X、W、Z、R_1、R_1'、L_1 和环 A 的定义如前述式 I 所定义。

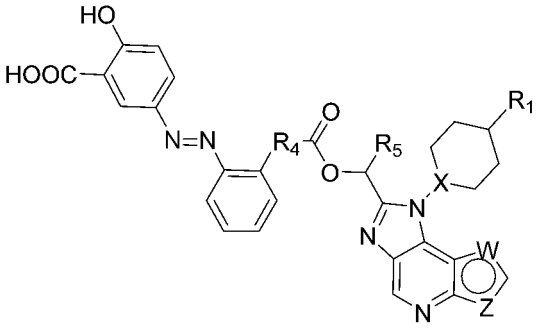
在某些实施方案中，所述式 I 化合物选自如下所示的式 V 化合物：



式 V

式 V 化合物中的 X、W、Z、R_1、R_1'和 L_2 的定义如前述式 I 所定义。

在某些实施方案中，所述式 I 化合物选自如下所示的式 VI 化合物：



式 VI

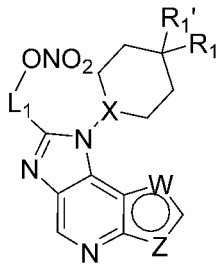
R_4 为 C_{1-3} 亚烷基或 C_{1-3} 亚烷氧基；

R_5 为氢或 C_{1-3} 烷基；

其中，R_4、R_5 任选地被 1 个或多个 R_e 取代，R_e 如前述式 I 中所定义；

式 VI 化合物中的 X、W、Z 和 R_1 的定义如前述式 I 所定义。

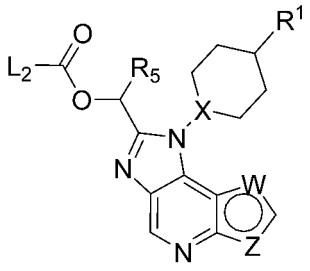
在某些实施方案中，所述式 I 化合物选自如下所示的式 VII 化合物：



式 VII

式 VII 化合物中的 X、W、Z、R_1、R_1'和 L_1 的定义如前述式 I 所定义。

在某些实施方案中，所述式 I 化合物选自如下所示的式 VIII 化合物：

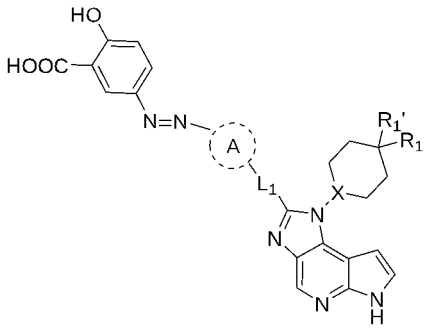


式 VIII

R_5 为氢或 C_{1-3} 烷基；所述 C_{1-3} 烷基任选地被 1-6 个 R_e 取代，R_e 如前述式 I 中所定义；

式 VIII 化合物中的 X、W、Z、R_1 和 L_2 的定义如前述式 I 所定义。

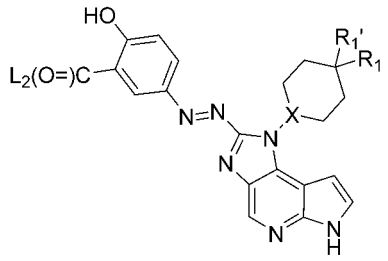
在某些实施方案中，所述式 I 化合物选自如下所示的式 IX 化合物：



式 IX

式 IX 化合物中的 X、R_1、R_1'、L_1 和环 A 的定义如前述式 I 所定义。

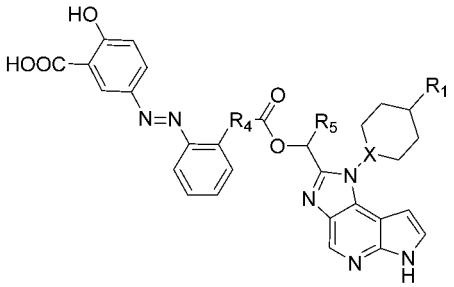
在某些实施方案中，所述式 I 化合物选自如下所示的式 X 化合物：



式 X

式 X 化合物中的 X、R_1、R_1'和 L_2 的定义如前述式 I 所定义。

在某些实施方案中，所述式 I 化合物选自如下所示的式 XI 化合物：



式 XI

R_4 为 C_{1-3} 亚烷基或 C_{1-3} 亚烷氧基；

R_5 为氢或 C_{1-3} 烷基；

其中，R_4、R_5 任选地被 1 个或多个 R_e 取代，R_e 如前述式 I 中所定义；

式 XI 化合物中的 X 和 R_1 的定义如前述式 I 所定义。

一些实施方式中，所述式 I 化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，所述式 I 化合物选自：

(*R,E*)-5-((2-(3-(1-(1-(4-(氰基甲基) 哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*] 吡咯并[2,3-*b*] 吡啶-2-基) 乙氧基)-3-氧代丙基) 苯基) 二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

(*R,E*)-5-((4-((((1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

（*R,E*）-5-（(2-（(1-（1-（1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙氧基）-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基）氧基）苯基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

（*R*，*E*）-5-（(2-（(1-（1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙氧基）羰基）氨基）苯基）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸；

（*R*） -1-（1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙酸乙酯；

(*R*)-1-(1-(4-(氰基甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 5 -(硝基氧基)戊酸酯；

(*R*)-1-(1-(4-(氰基甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 二甲基甘氨酸酯；

(*R*)-1-(1-(4-(氰甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 *D*-缬氨酸酯；

(*R*)-1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 *L*-缬氨酸酯；

(*R*)-(1-(1-(4-(氰甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙氧基)甲基 富马酸单甲酯；

（1-（4-甲基-4-（(甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）硝酸甲酯；

2-（1-（4-甲基-4-（(甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）硝酸乙酯；

5-（(*E*）-（1-（(1*r*，4*r*）-4-（氰甲基）环己基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基 ）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸；

(*E*)-5-((1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基) 环己基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*] 吡咯[2,3-*b*] 吡啶-2- 基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-天冬氨酸；

(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2- 基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-赖氨酸；

(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基） 环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2- 基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-谷氨酸；

(*R*)-2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰胺基)-5-((二氨基亚甲基)氨基)戊酸；

2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*r*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶- 2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸；

(*E*)-2-羟基-5-((1-(哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)二氮烯基) 苯甲酸；

(*E*)-5-((1-(4-(((氰基甲基)磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-b]吡啶 -2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

5-((*E*)-(1-((1*r*,4*r*)-4-(氰基甲基)环己基)-1*H*-咪唑并[4,5-*d*]噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

5-((*E*)-(1-((1r,4r)-4-(氰基甲基)环己基)-1H-呋喃[3,2-b]咪唑并[4,5-*d*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

1-(哌啶-1-基)-1,6 二氢咪唑[4,5-*d*]并吡咯[2,3-*b*]并吡啶-2-胺；

N-（（1-（2-氨基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-基）-哌啶-4-基）甲基）-1-氰基甲磺酰胺；

2-（（1*R*，4*R*）-4-（2-氨基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-乙基）环己基）乙腈；

2-（1-（2-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*d*]噻吩并[3,2-*b*]吡啶-1-基）哌啶-4-基）乙腈；或

2-（（1*R*，4*R*）-4-（2-氨基-1*H*-呋喃并[3,2-*b*]咪唑并[4,5-*d*]吡啶-1-基）环己基）乙腈。

本发明还提供了一种药物组合物，药物组合物包含治疗有效量的至少一种所述式 I 所示化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

进一步地，本发明还提供了一种药物组合物，所述药物组合物还包含附加治疗剂；所述附加治疗剂优选为抗炎药、免疫调节剂或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的活性剂、用于治疗糖尿病的活性剂、用于治疗腹泻的活性剂和/或用于治疗自体免疫疾病的活性剂。

本发明还涉及所述的式 I 化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备 JAK 抑制剂药物中的应用。具体而言，该应用包含 JAK 抑制剂的前药，所述前药在所述应用中通过肠内酶而释放出 JAK 抑制剂，优选 JAK1 和/或 JAK2 抑制剂。

本发明还涉及所述的式 I 化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备治疗炎症性疾病和/或肿瘤疾病相关药物中的应用。

本发明还涉及一种治疗炎症性疾病和/或肿瘤性疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的所述的式 I 化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，或所述的药物组合物。

在某些实施方式中，所述炎症性疾病和/或肿瘤性疾病是由 JAK 所介导的。

在某些实施方式中，所述的炎症性疾病选自类风湿性关节炎、皮炎、银屑病、炎症性肠病；所述的肿瘤性疾病选自骨髓纤维化、真性红细胞增多症及原发性血小板增多症、骨髓细胞性白血病(AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、乳腺导管癌及非小细胞肺癌(NSCLC)。其中炎症性肠病是慢性肠道炎症性疾病，进一步优选溃疡性结肠炎和克罗恩氏病。

定义和说明

上述结构通式中使用的一般化学术语具有通常的含义。

例如，本发明所用的术语“卤代”和“卤素”是指氟、氯、溴或碘。优选的卤素基团包括氟、氯和溴。

在本发明中，术语“烃链”或“烃基”是指饱和或不饱和的、直链或支链的碳链，如烷基、烯基以及炔基。优选的烃链由 1-14 个碳原子组成，更优选由 1-7 个碳原子组成，最优选 1-4 个碳原子组成，如甲基、乙基、正丙基、异丙

基、丁基，烯丙基等。其中二价“烃链”或“烃基”包括亚烷基，非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH_2-)、1,1-亚乙基(-$CH(CH_3)$-)、1,2-亚乙基(-CH_2CH_2-)、1,1-亚丙基(-$CH(CH_2CH_3)$-)、1,2-亚丙基(-$CH_2CH(CH_3)$-)、1,3-亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、1,7-亚庚基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。

在本发明中，术语“烷基”是指包括直链或支链的一价饱和烃基，优选“C_{1-8}烷基”，更优选“C_{1-6}烷基”。本文中使用的烷基基团可以任选地被一至多个取代基取代。烷基基团的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基等。类似的，“C_{1-6}烷基”中的“C_{1-6}”是指包含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链、支链或环状形式排列的基团。

术语“烯基”和“炔基”是指包括直链或支链的烯基和炔基，优选“C_{2-8}烯基”或“C_{2-8}炔基”，更优选“C_{2-6}烯基”或“C_{2-6}炔基”。同样地，“C_{2-6}烯基”和“C_{2-6}炔基”是指含有 2、3、4、5、6 个碳原子以直链或支链形式排列的烯基或炔基。

术语“烷氧基”是指前述的直链或支链烷基的氧醚形式。

术语“卤代烷基”是指前述的“烷基”被 1 个或多个卤素取代。

在本发明中，“一”、“一个”、“该”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用。因此，例如，包含“一种”药学上可接受的赋形剂的组合物可以被解释为表示该组合物包括“一种或多种”药学上可接受的赋形剂。

在本发明中，通式结构的环中出现的O是指该环具有芳香性。

术语“芳基”，在本发明中，除非另有说明，是指未取代或取代的包括碳原子的单环、并环或稠环芳香基团，所述芳基优选为 C_{6-14}芳基，所述 C_{6-14}芳基进一步优选为 C_{6-10}芳基，所述 C_{6-10}芳基进一步优选为苯基。

术语“杂芳基”是指具有至少一个杂原子环成员（例如，1到4个杂原子，或优选为1到3个杂原子）的单环或多环（例如稠合双环）芳香族杂环，所述杂原子选自N、O和/或S。并且其中氮或硫杂原子可任选被氧化，并且氮杂原子可任选被季铵化。杂芳基可以连接在任何杂原子或碳原子上，产生稳定的结构。所

述杂芳基优选为5-10元杂芳基，所述5-10元杂芳基更进一步优选为5-6元杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、咪唑基、异恶唑基、恶唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异恶唑基、苯并恶唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基腺嘌呤基、喹啉基或异喹啉基。

术语“碳环基”是指饱和的或不饱和的但不具有芳香性的环状基团。根据其饱和度的特殊水平，分别采用术语“环烷基”、“环烯基”或“环炔基”。单环碳环基基团包括但不限于，环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或环己烯等类似基团；多环碳环基包括螺环、稠环、桥环的碳环基。所述碳环基优选为C_{3-14}碳环基，所述C_{3-14}碳环基进一步优选为C_{3-8}碳环基，所述C_{3-8}碳环基更进一步优选为C_{3-6}碳环基，所述C_{3-8}碳环基更进一步优选为C_{5-6}碳环基。

术语“环烷基”，是指在环中仅含碳原子的饱和单环和多环系统，并且可以任选地被一至多个取代基取代。多环“环烷基”基团包括桥环、稠环和螺环的环状系统。环烷基的非限制性实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、螺[3.4]辛基、双环[2.2.1]庚烷等。所述环烷基优选为 C_{3-14} 环烷基，所述 C_{3-14} 环烷基进一步优选为 C_{3-8} 环烷基，所述 C_{3-8} 环烷基更进一步优选为 C_{3-6} 环烷基，所述 C_{3-8} 环烷基更进一步优选为 C_{5-6} 环烷基。

术语“杂环基”，在本发明中，除非另有说明，是指由碳原子和 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成的未取代或取代的单环和多环系统，并且包括饱和的或不饱和的环状系统以及具有不饱和部分和/或芳香部分的多环系统。其中氮或硫杂原子可以选择性地被氧化，并且氮杂原子可以选择性地被季铵化。该杂环基可以被连接到任何的杂原子或碳原子上以形成稳定的结构。应该理解，多环杂环烷基基团包括稠环、桥环和螺环的环状系统。所述杂环基优选为 3-14 元杂环基，所述 3-14 元杂环基进一步优选为 3-8 元杂环基或 5-10 元杂环基，所述 3-8 元杂环基更进一步优选为 3-6 元杂环基，所述 3-6 元杂环基更进一步优选为 5-6 元杂环基。本文中使用的杂环烷基基团可以任选地被一至多个取代基取代。这些杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢咪唑基、四氢噻唑

基、四氢恶唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砜、硫代吗啉基砜基和四氢恶二唑基。

但是，在任何情况下，杂环基和碳环基都不会彼此交叉或相互包含。因此，根据上述定义，如果至少一个全碳环与一个杂环基稠合形成一个二-、多-或螺-环，将仍然定义为杂环基。

另外，如果一个杂芳基与一个杂环基稠和形成一个二-、多-或螺-环，将定义为杂环基而不是杂芳基。

术语“取代的”是指基团中的一个或多个氢原子分别被相同的或者不同的取代基所取代。典型的取代基包括但不限于卤素（F、Cl、Br 或 I）、C_{1-8} 烷基、C_{3-12} 环烷基、$-OR^1$、$-SR^1$、=O、=S、$-C(O)R^1$、$-C(S)R^1$、$=NR^1$、$-C(O)OR^1$、$-C(S)OR^1$、$-NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、CN、硝基、$-S(O)_2R^1$、$-O-S(O_2)OR^1$、$-O-S(O)_2R^1$、$-OP(O)(OR^1)(OR^2)$；其中 R^1 和 R^2 独立地选自-H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施例中，取代基独立地选自包含-F、-Cl、-Br、-I、-OH、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、$-SCH_3$、$-SC_2H_5$、甲醛基、$-C(OCH_3)$、CN、硝基、$-CF_3$、$-OCF_3$、氨基、二甲基氨基、甲硫基、磺酰基和乙酰基的基团。

术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。当本发明提供的化合物是酸时，可以从药学上可接受的无毒的碱，包括无机碱和有机碱，方便地制得其相应的盐。

由于式 I 所示化合物将作为药物应用，较优地，使用一定纯度，例如，至少为 60%纯度，比较合适的纯度为至少 75%，特别合适地纯度为至少 98%（%是重量比）。

显然的，一个分子中任何取代基或特定位置的变量的定义是独立于分子中其他位置的。很容易理解，本领域技术人员可以通过现有技术手段及本发明中所述的方法来选择本发明中的化合物的取代基或取代形式，以获得化学上稳定且易于合成的化合物。

本发明所述化合物可能含有一个或多个不对称中心，并可能由此产生非对映异构体和光学异构体。本发明包括所有可能的非对映异构体及其外消旋混合

物、其基本上纯的拆分对映异构体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。

上述式 I 化合物没有确切定义该化合物某一位置的立体结构。本发明包括式 I 所示化合物的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。进一步地，立体异构体的混合物及分离出的特定的立体异构体也包括在本发明中。制备此类化合物的合成过程中，或使用本领域技术人员公知的外消旋化或差向异构化的过程中，制得的产品可以是立体异构体的混合物。

当式 I 所示化合物存在互变异构体时，除非特别声明，本发明包括任何可能的互变异构体和其药学上可接受的盐，及它们的混合物。

当式 I 所示化合物及其药学上可接受的盐存在溶剂化物或多晶型时，本发明包括任何可能的溶剂化物和多晶型。形成溶剂化物的溶剂类型没有特别的限定，只要该溶剂是药学上可以接受的。术语“组合物”，在本发明中，是指包括包含指定量的各指定成分的产品，以及直接或间接地由指定量的各指定成分的组合生产的任何产品。因此，含有本发明的化合物作为活性成分的药物组合物以及制备本发明化合物的方法也是本发明的一部分。此外，化合物的一些结晶形式可以多晶型存在，并且此多晶型包括在本发明中。另外，一些化合物可以与水（即水合物）或常见的有机溶剂形成溶剂化物，并且此类溶剂化物也落入本发明的范围内。

本发明提供的药物组合物包括作为活性组分的式 I 所示化合物（或其药学上可接受的盐）、一种药学上可接受的赋形剂及其他可选的治疗组分或辅料。尽管任何给定的情况下，最适合的活性组分给药方式取决于接受给药的特定的主体、主体性质和病情严重程度，但是本发明的药物组合物包括适于口腔、直肠、局部和不经肠道（包括皮下给药、肌肉注射、静脉给药）给药的药物组合物。本发明的药物组合物可以方便地以本领域公知的单位剂型存在和药学领域公知的任何制备方法制备。

本发明的药物组合物可以采用任何制药学上的方法制备。一般情况下，这种方法包括使活性组分和组成一个或多个必要成分的载体缔合的步骤。一般情况下，所述药物组合物经由活性组分与液体载体或精细分割的固体载体或两者

的混合物经过统一的密切的混合制得。另外，该产品可以方便地制备成所需要的外观。

因此，本发明的药物组合物包括药学上可接受的载体和式 I 所示化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐。式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，与其他一种或多种具有治疗活性的化合物的联合用药也包括在本发明的药物组合物中。

本发明采用的药物载体可以是，例如，固体载体、液体载体或气体载体。

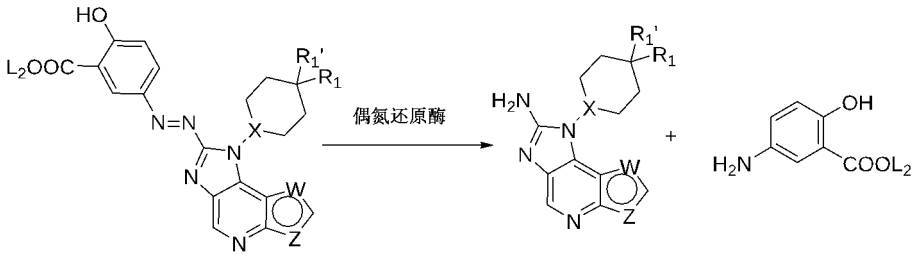
附图说明

图 1：分别给药化合物 A3、A13 后，大鼠体内活性成分 A13 在血浆和结肠组织的 AUC 对比图。

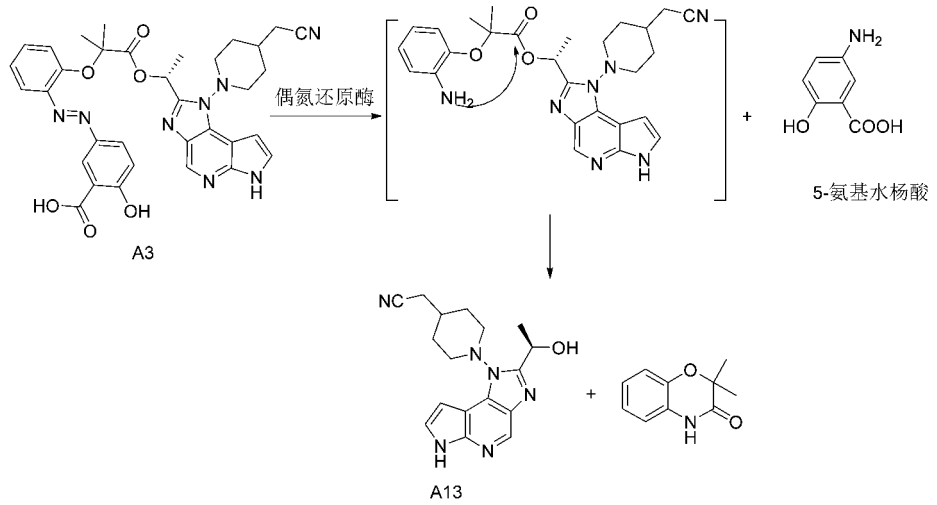
前药的裂解

当与偶氮还原酶在胃肠道中接触时，本发明化合物中的偶氮键将被偶氮还原酶裂解，并且释放出 JAK 抑制剂。裂解示例如下：

示例 1



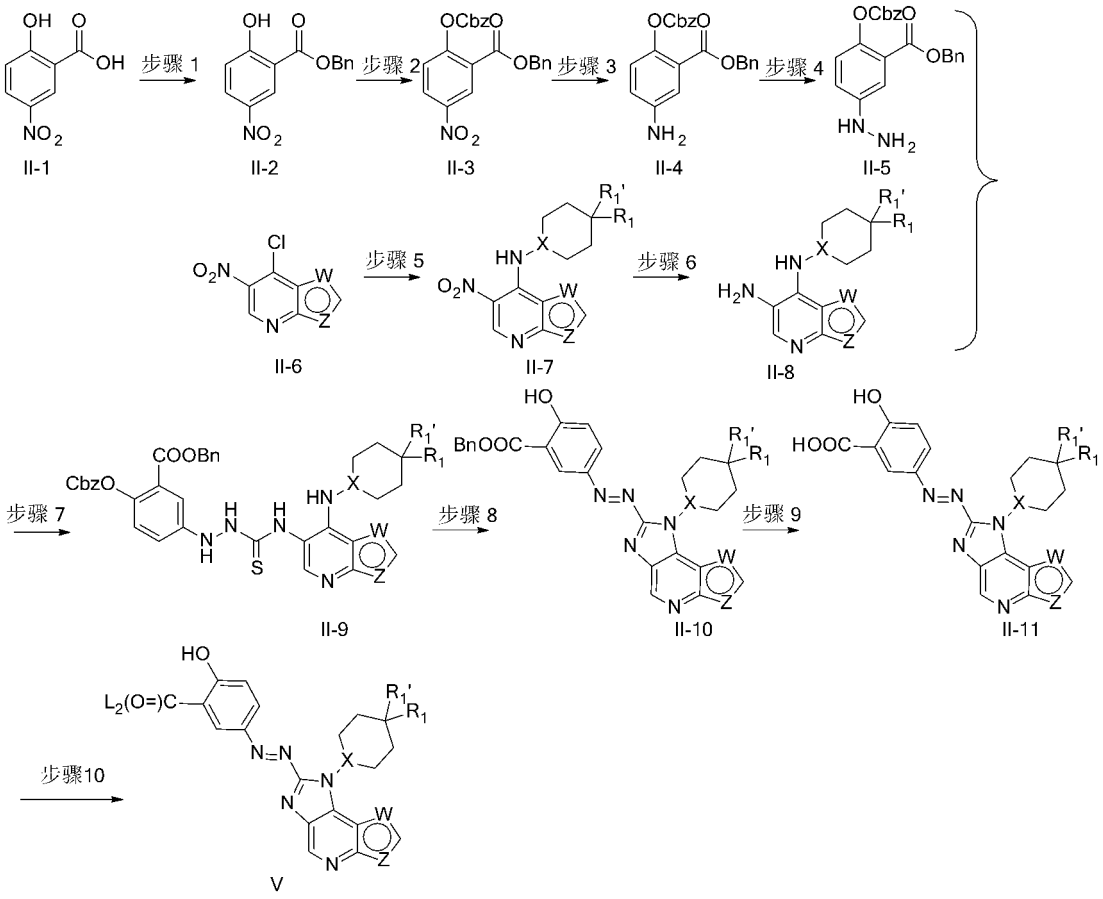
示例 2



A13

与化合物A3裂解方式类似，化合物A1、A2（参见实施例）可以利用肠内酶（例如，偶氮还原酶）释放出化合物A13。

本发明化合物可依据文献中已知的许多制备途径制得。制备本发明化合物的合成方法的实例在以下方案中提供，以下为示例性的通用合成方案：



具体由如下工艺步骤制造而成：

S1、以 II-1 为原料，其上的羧基基团被苄基保护生成化合物 II-2；

S2、化合物 II-2 的酚羟基被 Cbz 保护生成化合物 II-3；

S3、化合物 II-3 中的硝基经还原成胺基得到化合物 II-4；

S4、化合物 II-4 中的胺基经亚硝化再还原后得到化合物 II-5；

S5、化合物 II-6 为另一个原料，通过加成反应（如与肼）得到化合物 II-7；

S6、化合物 II-7 中的硝基经还原成胺基得到化合物 II-8；

S7、化合物 II-5 和化合物 II-8 经硫羰基结合为化合物 II-9；

S8、化合物 II-9 关环，同时脱掉酚羟基的保护基得化合物 II-10；

S9、化合物 II-10 脱掉羧基保护基得化合物 II-11，可作为终产物或者作为中间体继续反应；

S10、化合物 II-11 可与胺基或羟基化合物缩合得化合物 V。

上述反应的具体过程为：式 II-1 化合物可以从直接购得，或通过已知的常见合成方法获得。式 II-1 的羧酸和酚羟基用保护基保护后得到 II-3，硝基可以通过铁粉、锌粉、催化氢化、氯化亚锡等还原剂将中间产物 II-3 转化成 II-4，II-4 可以被亚硝基化，HNO_2 ($NaNO_2$ 加酸获得)，然后在二氯亚锡的作用下还原成 II-5。化合物 II-6 是可以直接购得，或通过已知的常见合成方法获得。II-6 可与肼加成得到化合物 II-7，硝基可以通过铁粉、锌粉、催化氢化、氯化亚锡等方式进行还原得到 II-8。化合物 II-5 与 II-8 通过硫羰基二咪唑或硫光气的作用下得到硫羰基连接的化合物 II-9，化合物 II-9 在缩合剂的作用下（如 EDCI，DCC 等）环合同时脱掉酚羟基保护基得化合物 II-10，然后化合物 II-10 脱掉羧基保护基得化合物 II-11，化合物 II-11 的羧酸基团可与胺基或羟基化合物缩合生成式 V 所示化合物。

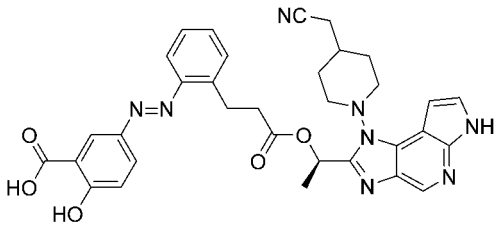
具体实施方式

为使上述内容更清楚、明确，本发明将用以下实施例来进一步阐述本发明的技术方案。以下实施例仅用于说明本发明的具体实施方式，以使本领域的技术人员能够理解本发明，但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中，未作特别说明的技术手段或方法等为本领域的常规技术手段或方法等。

除非另有说明，本发明所有的一部分和百分比均按重量计算，所有温度均指摄氏度。

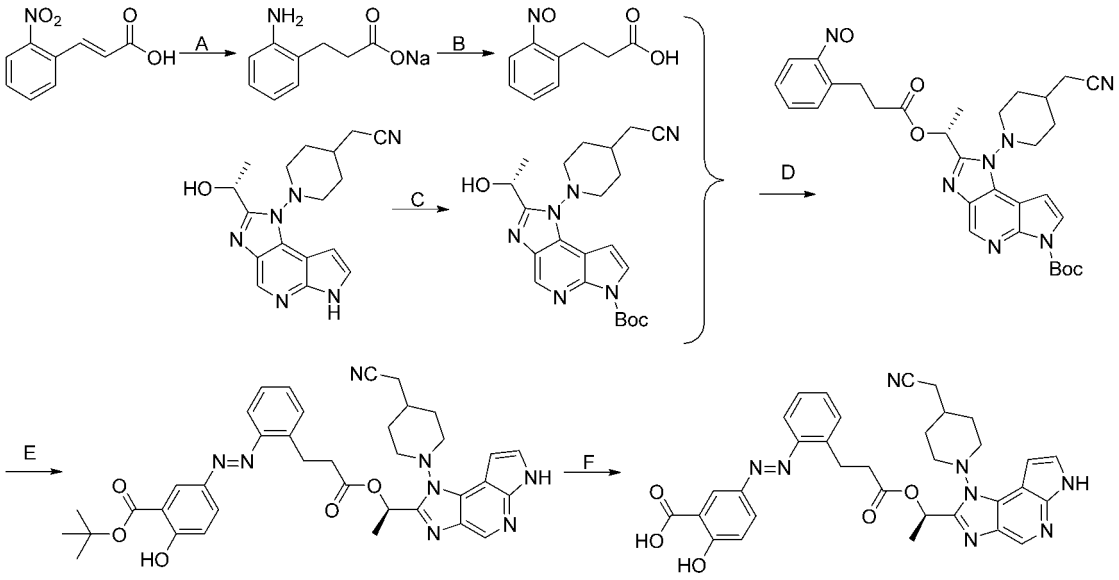
实施例所用的原料、试剂均可以从商业来源获得或通过本领域的常规方法制备得到。

实施例 1：化合物 A1 的合成



(*R*,*E*)-5-((2-(3-(1-(1-(4-(氰基甲基) 哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*] 吡咯并[2,3-*b*] 吡啶-2-基) 乙氧基)-3-氧代丙基) 苯基) 二氮烯基)-2-羟基苯甲酸

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将 2-硝基肉桂酸（5.0 g）溶解在 100 mL 水以及 103 mL 2% NaOH 中，然后加入 10% Pd/C(500 mg)。氢气环境下，将反应液在室温下搅拌 64 小时。反应结束后，过滤，旋干，得粗品化合物邻氨基苯丙酸钠（6.8 g）。

步骤 B：

将化合物邻氨基苯丙酸钠（2.0 g）溶解在 20 mL 水以及 60 mL 二氯甲烷中，0℃下缓慢加入单过硫酸氢钾（9.862 g），室温下搅拌 2 小时。将反应液用二氯甲烷萃取(2×20 mL)，合并有机相，无水硫酸钠干燥得粗品化合物邻亚硝基苯丙酸（1.8g）。

步骤 C：

将化合物（*R*）-2-（1-（2-（1-（羟乙基））咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-基）哌啶-4-基）乙腈（10.0 g），4-二甲氨基吡啶(377 mg)以及三乙胺(9.352 g)溶解在 100 mL 二氯甲烷中，氮气保护中，0℃下缓慢加入二羰酸二叔丁酯（6.728 g）。反应结束后，旋干，柱层析纯化得化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-羟乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-羧酸叔丁酯（11.6 g，产率 88%）。LC-MS: m/z 425.0 $[M+H]^+$.

步骤 D：

将化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-羟乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-羧酸叔丁酯（1.13 g），粗品化合物邻亚硝基苯丙酸(1.8 g)，二环己基碳二亚胺(1.104 g)以及 4-二甲氨基吡啶(33 mg)溶解在 50 mL 二氯甲烷中，氮气保护中，室温下搅拌 16 小时。反应结束后，过滤，旋干，柱层析纯化得化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-((3-(2-亚硝基苯基)丙酰基)

氧基)乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯（568 mg，产率 37%）。LC-MS: m/z 586.4 $[M + H]^+$.

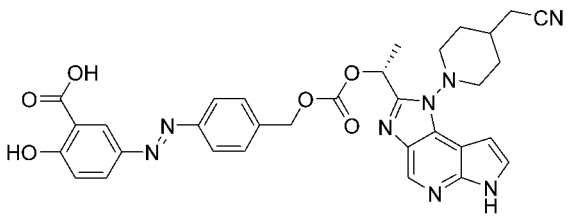
步骤 E：

将化合物 5-氨基水杨酸叔丁酯(568 mg)以及化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-((3-(2-亚硝基苯基)丙酰基)氧基)乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯(305 mg)溶于 10 mL 乙酸中。氮气保护中，室温条件下搅拌 16 小时。反应结束后，旋干，柱层析纯化得化合物（*R,E*）-5-((2-(3-(1-(1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙氧基)-2-丙酰基)苯基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯（695 mg）。LC-MS: m/z 677.4 $[M + H]^+$.

步骤 F：

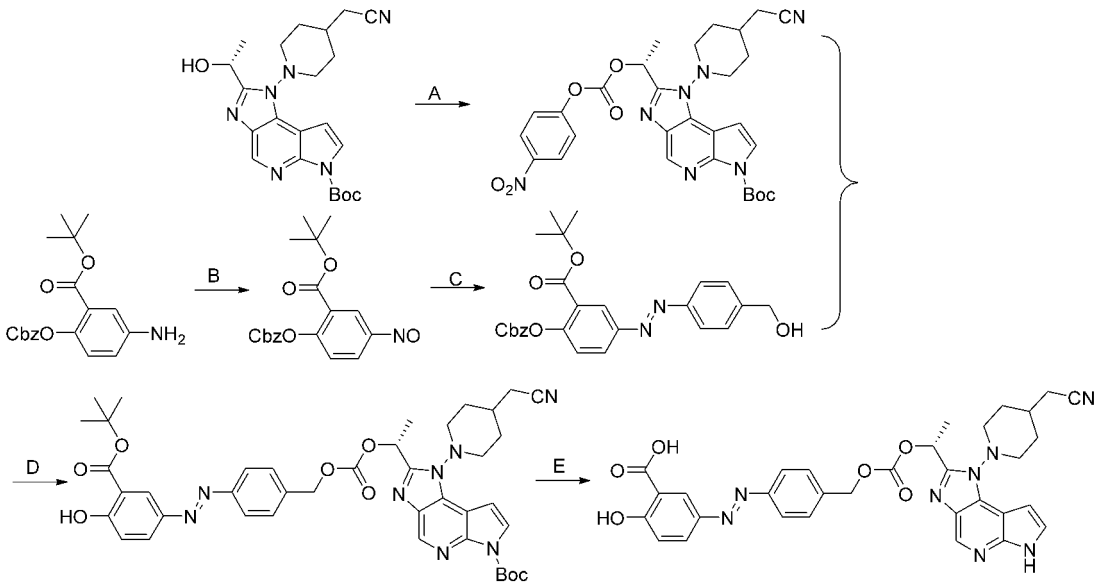
将化合物（*R,E*）-5-((2-(3-(1-(1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙氧基)-2-丙酰基)苯基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯 (695 mg)溶于 20 mL 二氯甲烷中，加入 3 mL 三氟乙酸。氮气保护中，室温条件下搅拌 3 小时。反应结束后，旋干，柱层析纯化得化合物(*R,E*)-5-((2-(3-(1-(1-(4-(氰基甲基) 哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*] 吡咯并[2,3-*b*] 吡啶-2-基) 乙氧基)-3-氧代丙基) 苯基) 二氮烯基)-2-羟基苯甲酸（379 mg，产率 59%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.52 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.30 - 6.25 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 3H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 3.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.55 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13–2.00 (m, 1H), 1.97–1.81 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.55 - 1.32 (m, 2H). LC-MS: m/z 621.4 $[M + H]^+$.

实施例 2：化合物 A2 的合成



(*R,E*)-5-((4-((((1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将（*R*）-1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-2-（1-羟乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*))-羧酸叔丁酯（500 mg）溶解在 20 mL 二氯甲烷中，加入吡啶（279 mg）以及 4-硝基氯甲酸苯酯（594 mg）。将反应液在 20°C 下搅拌 3 小时。反应结束后，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，柱层析纯化得化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-（((4-硝基苯氧基）羰基）氧基）乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯 2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯（639 mg，产率 92%）。

步骤 B：

将化合物 5-氨基-2-（(苄氧羰基）氧基）苯甲酸叔丁酯（1.7 g）溶解在 40 mL 二氯甲烷中，缓慢滴加间氯过氧苯甲酸（1.709 g）的二氯甲烷（20 mL）溶液，室温条件下搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，柱纯化得化合物叔丁基 5-亚硝基-2-（(苄氧羰基）氧基）苯甲酸酯（1.238 g，产率 70%）。

步骤 C：

将化合物 5-氨基-2-（(苄氧羰基）氧基）苯甲酸叔丁酯（1.238 g）以及对氨基苄醇（950 mg）溶解在 10 mL 醋酸中，室温下搅拌 1 小时。反应结束后，将反应液旋干，柱层析纯化得化合物（*E*）-2 -（(苄氧基羰基）氧基）-5 -((4-（羟甲基）苯基）二氮烯基）苯甲酸叔丁酯（1.167 g，产率 72.8%）。LC-MS: m/z 463.1 $[M + H]^+$.

步骤 D：

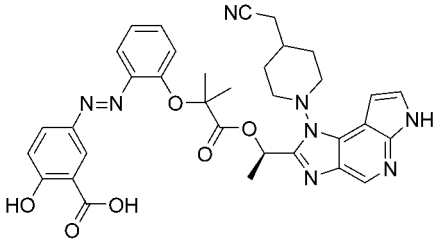
将化合物（*E*）-2 -（(苄氧基羰基）氧基）-5 -((4-（羟甲基）苯基）二氮烯基）苯甲酸叔丁酯（500 mg），4-二甲氨基吡啶（311 mg），三乙胺（257 mg）以及化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-（((4-硝基苯氧基）羰

基）氧基）乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯 2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯（784 mg）溶解在 10 mL 二氯甲烷中，氮气保护下，在 30 ℃下搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液旋干，柱层析纯化得化合物（*R,E*）-2-（1-（（（(4-((3-(叔丁氧基羰基)-4-羟苯基）二氮烯基）苄基)氧基）羰基）乙基）-1-(4-氰基甲基哌啶-1-基）咪唑并吡唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯（414 mg，产率 64%）。LC-MS: m/z 779.4 $[M + H]^+$.

步骤 E：

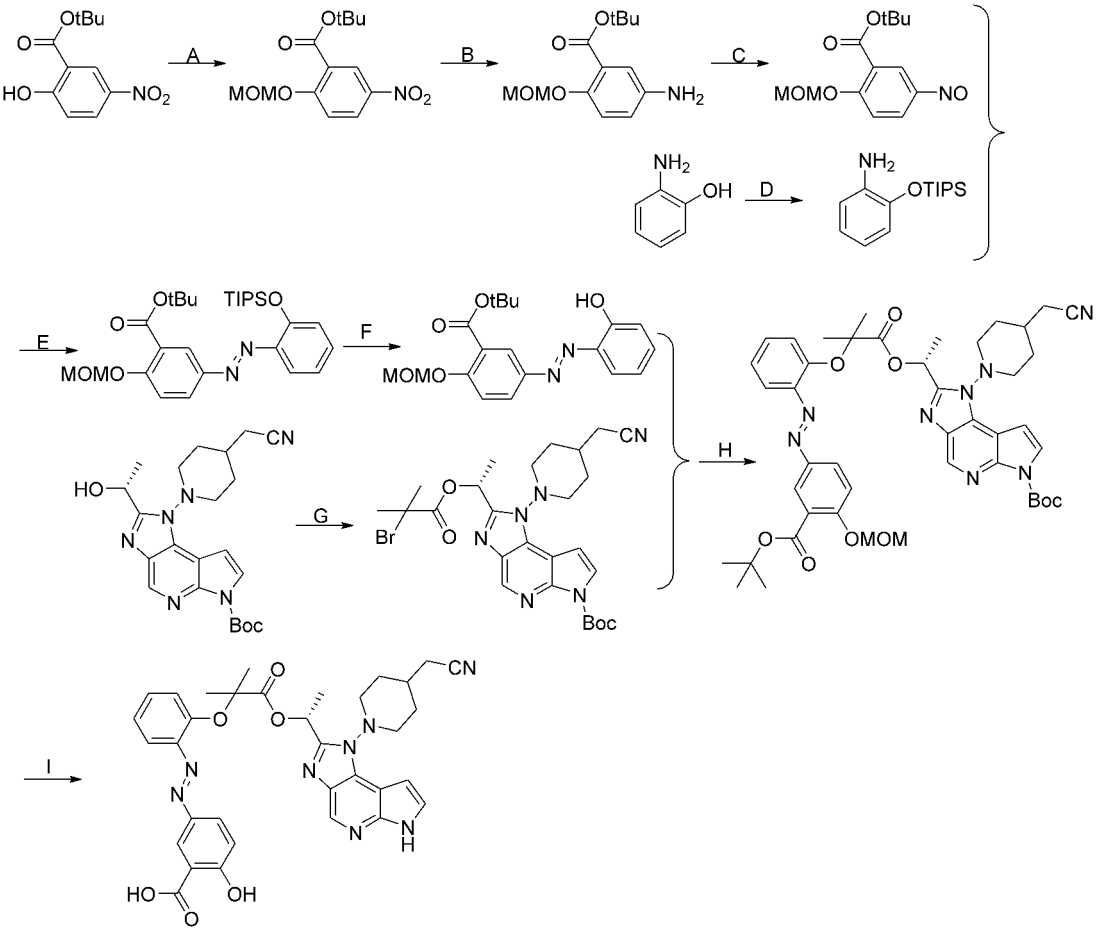
将化合物（*R,E*）-2-（1-（（（(4-((3-(叔丁氧基羰基)-4-羟苯基）二氮烯基）苄基)氧基）羰基）乙基）-1-(4-氰基甲基哌啶-1-基）咪唑并吡唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯（410 mg）溶解在 10 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸（3 mL）。在 35 ℃下搅拌 16 小时。反应结束后，旋干，柱层析纯化得化合物(*R,E*)-5-((4-((((1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸（318 mg，产率 97%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62–7.56 (m, 2H), 7.53 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.22 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 3H), 3.25–3.18 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.98–1.90 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.60–1.49 (m, 1H), 1.45–1.32 (m, 1H). LC-MS: m/z 623.1 $[M + H]^+$.

实施例 3：化合物 A3 的合成



（*R,E*）-5-（(2-（(1-（1-（1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙氧基）-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基）氧基）苯基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将化合物 5-硝基水杨酸叔丁酯（5.6 g）溶解在 50 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，0 ºC 下缓慢加入氢化钠（730 mg），然后加入溴甲基甲醚（4.095 g）加完之后，将反应液在室温下搅拌 2 小时。反应结束后，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取（2×50 mL），合并有机相，饱和食盐水洗涤，将有机相用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，柱层析纯化得化合物 2-甲氧甲醚基-5-硝基苯甲酸叔丁酯（3.5 g，产率 52.8%）。

步骤 B：

将化合物 2-甲氧甲醚基-5-硝基苯甲酸叔丁酯（3.5 g）溶解在 50 mL 甲醇中，加入 10% 钯/碳（350 mg），氢气环境下室温搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液过滤，旋干，柱纯化得化合物 2-甲氧甲醚基-5-氨基苯甲酸叔丁酯（2.753 g，产率 89.2%）。

步骤 C：

将化合物 2-甲氧甲醚基-5-氨基苯甲酸叔丁酯（900 mg）溶解在 30 mL 二氯甲烷中，0 ºC 下缓慢加入间氯过氧苯甲酸（1.165 g）的二氯甲烷（30 mL）溶液，将反应液在 0 ºC 下搅拌 1.5 小时。反应结束后，过滤，旋干，柱层析纯化得化合物 2-甲氧甲醚基-5-亚硝基苯甲酸叔丁酯（439 mg，产率 33.6%）。

步骤 D：

将化合物 2-羟基苯胺（2.0 g）溶解在 30 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，0 ºC 下缓慢加入咪唑（1.872 g）以及三异丙基氯硅烷（4.593 g），氮气环境下，将反应液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后，0 ºC 下加入水（30 mL），用乙酸乙酯萃取（3×50 mL），合并有机相，饱和食盐水洗涤，将有机相用无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，柱层析纯化得化合物 2-（（三异丙基硅基）氧基）苯胺（3.87 g，产率 79.5%）。

步骤 E：

将化合物 2-甲氧甲醚基-5-亚硝基苯甲酸叔丁酯（439 mg）以及化合物 2-（（三异丙基硅基）氧基）苯胺（566 mg）溶于乙酸（10 mL）中，将反应液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后，旋干，柱层析纯化得化合物叔丁基 （*E*）-2-(甲氧基甲醚基)-5-（（2-（（三异丙基硅基）氧基）苯基）二氮烯基）苯甲酸酯（341 mg，产率 40.3%）。

步骤 F：

将化合物（*E*）-2-(甲氧基甲醚基)-5-（（2-（（三异丙基硅基）氧基）苯基）二氮烯基）苯甲酸叔丁酯（340 mg）以及氟化铯（301 mg）加入到乙腈（6 mL）中，将反应液在 60 ºC 下搅拌 1 小时。反应结束后，过滤，旋干，柱层析纯化得化合物（*E*）-5-（（2-羟苯基）二氮烯基）2-(甲氧基甲醚基)-苯甲酸叔丁酯 （211 mg，产率 89.1%）。

步骤 G：

将化合物（*R*）-1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-2-（1-羟乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*) ）羧酸叔丁酯（1.0 g），1,3-二环己基碳二亚胺（2.634 g）,4-(二甲基氨基)吡啶（78 mg）以及 2-溴-2-甲基丙酸（1.18 g）加入到 50 mL 二氯甲烷中，氮气环境下，将反应液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后，过滤，旋干，过柱纯化得化合物（*R*）-2-（1-（（2-溴-2-甲基丙酮酸）氧基）乙基）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*) -羧酸叔丁酯（1.134 g，产率 83.9%）。

步骤 H：

将化合物（*E*）-5-（（2-羟苯基）二氮烯基）2-(甲氧基甲醚基)-苯甲酸酯（200 mg），化合物叔丁基（*R*）-2-（1-（（2-溴-2-甲基丙酮酸）氧基）乙基）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*) -羧酸叔丁酯（959 mg）以及碳酸钾（231 mg）加入到 10 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，氮气环境下，将反应液在 80 ºC 下搅拌 4 小时。反应结束后，过滤，旋干，过柱纯化得化合物（*R*,*E*）-2-（1-（（2-(2-((3-(叔丁氧羰基)-4-（甲氧基甲醚基）苯基)二氮烯基)苯氧基)2-甲基丙酮酸）氧基）乙基）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）咪唑并

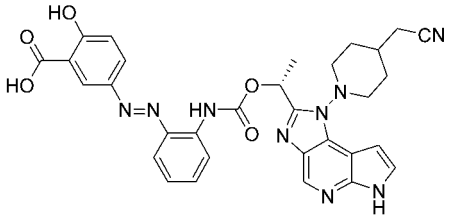
[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*) -羧酸叔丁酯（446 mg，产率 93.9%）。LC-MS: m/z 851.6 $[M + H]^+$.

步骤 I:

将化合物（*R,E*）-2-（1-（(2-(2-((3-(叔丁氧羰基)-4-（甲氧基甲醚基）苯基)二氮烯基)苯氧基)2-甲基丙酮酸）氧基）乙基）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*) -羧酸叔丁酯（200 mg）溶解在 10 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸（1.0 mL）。在 60 °C 下搅拌 16 小时。反应结束后，旋干，柱层析纯化得化合物（*R,E*）-5-((2-((1-（1-（1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙氧基）-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基）氧基）苯基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸（55 mg，产率 36%）。

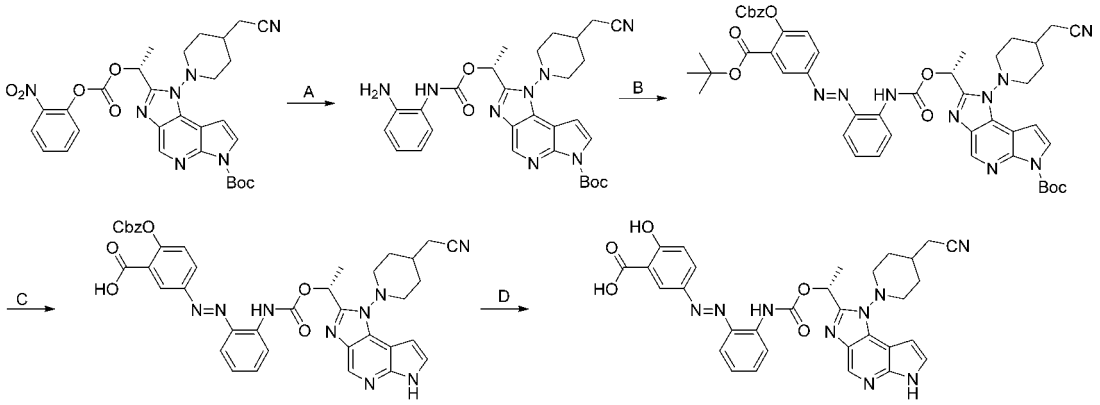
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s,1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.21–7.06 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.35 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.81–3.54 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.17–2.06 (m, 1H), 1.98–1.89 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.61–1.52 (m, 8H). LC-MS: m/z 651.3 $[M + H]^+$.

<u>实施例 4 化合物 A4 的合成</u>



（*R*，*E*）-5-((2-((1-（1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙氧基）羰基）氨基）苯基）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸

具体实施方式如下所示：



步骤 A:

将化合物（*R*）-1-（4-（氰基甲基）哌啶-1-基）-2-（1-（2-硝基苯氧基）羰基）氧基）乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯（368 mg）和苯二胺（337 mg）溶解在 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，氢气保护下，将

反应液在 80℃下搅拌 16 小时。反应结束后，旋干，柱层析纯化得化合物（*R*）-2-（1-（(2-氨基苯甲酰胺）氧基）乙基）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯（300 mg，产率 86%）。

步骤 B：

将化合物（*R*）-2-（1-（(2-氨基苯甲酰胺）氧基）乙基）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯（150 mg）以及化合物叔丁基 5-亚硝基-2-((苄氧羰基）氧基）苯甲酸酯（144 mg）溶解在 10 mL 醋酸中，20℃下搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液旋干，柱层析纯化得化合物（*R,E*）-2-（1-（(（2-((4-((苄氧羰基)氧基)-3-（叔丁氧羰基）苯基)二氮烯基)苯基）氨基甲酰基)氧基）乙基）-1-（4-（氰甲基哌啶-1-基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯（84 mg，产率 34.8%）。LC-MS: m/z 898.4 $[M + H]^+$.

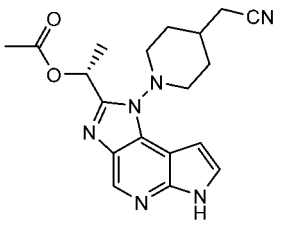
步骤 C：

将化合物（*R,E*）-2-（1-（(（2-((4-((苄氧羰基)氧基)-3-（叔丁氧羰基）苯基)二氮烯基)苯基）氨基甲酰基)氧基）乙基）-1-（4-（氰甲基哌啶-1-基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6（1*H*）-羧酸叔丁酯（75 mg）溶解在 10 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸（0.5 mL）。在 45 ℃下搅拌 16 小时。反应结束后，旋干，得粗品化合物（*R,E*）-2-（((苄氧羰基)氧基)-5-((2-(((1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 2-基)乙氧基)羰基)氨基)苯基)二氮烯基)苯甲酸（61 mg，产率 99%）。

步骤 D：

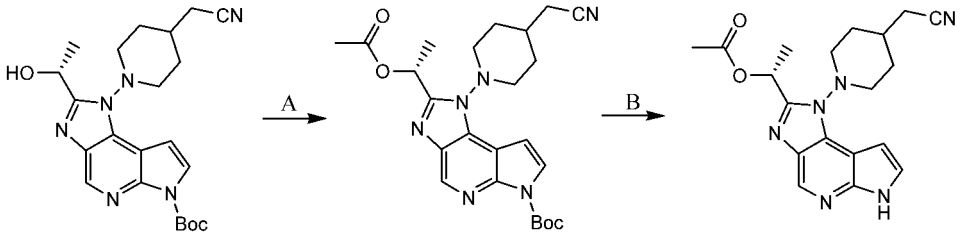
将化合物（*R,E*）-2-（((苄氧羰基)氧基)-5-((2-(((1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 2-基)乙氧基)羰基)氨基)苯基)二氮烯基)苯甲酸（61 mg）溶解在 6 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺（3.0 mL）。在 35 ℃下搅拌 72 小时。反应结束后，旋干，制备得化合物（*R*，*E*）-5-((2-((1-（1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙氧基）羰基）氨基）苯基）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸（18 mg，产率 36%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 6.37 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.62–3.50 (m, 2H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 2.50–2.45 (m, 1H), 2.12–1.91 (m, 2H), 1.79–1.73 (m, 3H), 1.62 - 1.43 (m, 2H). LC-MS: m/z 608.3 $[M + H]^+$.

实施例 5 化合物 A5 的合成



（*R*） -1-（1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙酸乙酯

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

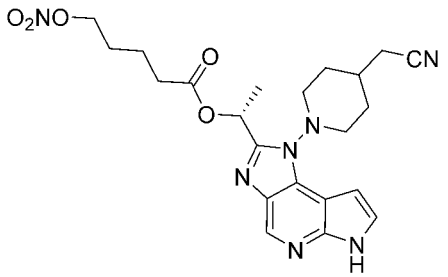
将化合物（*R*）-1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-2-（1-羟乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*))羧酸叔丁酯（50 mg），乙酸酐（120 mg），三乙胺（238 mg）以及 4-二甲氨基吡啶（1 mg）溶解在 5 mL 二氯甲烷中，将反应液在室温下搅拌 0.5 小时。反应结束后旋干，柱层析纯化得化合物（*R*）-2-（1-乙酰氧基乙基）-1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*))-羧酸叔丁酯（55 mg，产率 100%）。

步骤 B：

将化合物（*R*）-2-（1-乙酰氧基乙基）-1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*))- 羧酸叔丁酯（55 mg）溶解在 6 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸（0.3 mL），将反应液在室温下搅拌 1 小时。反应结束后，将反应液饱和碳酸氢钠溶液洗涤，干燥，纯化得化合物（*R*） -1-（1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙酸乙酯（32 mg，产率 74.1%）。

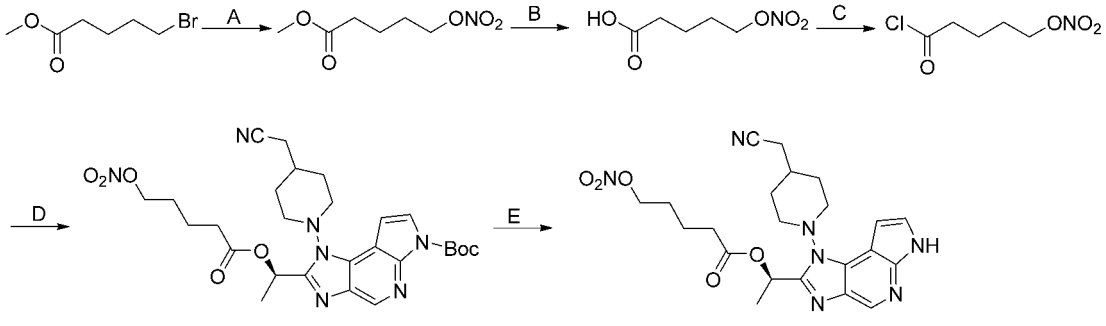
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82–3.59 (m, 2H), 3.32 – 3.29 (m, 1H), 3.19–3.17 (m, 1H), 2.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.15 - 1.67 (m, 11H). LC-MS: m/z 367.2 $[M + H]^+$.

实施例 6 化合物 A6 的合成



(*R*)-1-(1-(4-(氰基甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 5 -(硝基氧基)戊酸酯

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将化合物 5-溴戊酸甲酯（2.00 g）溶解在 10 mL 乙腈中，氮气氛围下加硝酸银（2.61g），70 度搅拌 2 小时。减压抽滤，收集滤液，减压蒸除溶剂。将残余物用硅胶柱柱层析（石油醚比乙酸乙酯为 4：1），得到化合物 5-硝酸酯基戊酸甲酯（1.8 g，产率 96%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.73–1.54 (m, 4H).

步骤 B：

将化合物 5-硝酸酯基戊酸甲酯（1.90 g）溶于 20 mL 乙腈中，在冰浴，氮气保护下滴加 LiOH（10 mL），在室温下搅拌 2 小时。用 1N 盐酸中和至 pH = 3，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，抽滤，减压蒸除溶剂。将残余物硅胶柱柱层析（PE 比 EA 为 4 比 1），得到化合物 5-硝酸酯基戊酸（1.7 g，产率 96%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35–2.10 (m, 2H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.62– 1.51 (m, 2H).

步骤 C：

将化合物5-硝酸酯基戊酸（64 mg）溶解在6 mL二氯甲烷中，在氮气保护下加氯化亚砜（0.2 mL），在室温下搅拌3小时。减压蒸除溶剂，减压蒸除溶剂，得到化合物5-硝酸酯基戊酰氯粗产物（626 mg）。

步骤D:

将化合物5-硝酸酯基戊酰氯（500 mg）溶解在10 mL二氯甲烷中，在氮气保护下加化合物叔丁基（*R*）-1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-2-（1-羟乙基）咪唑

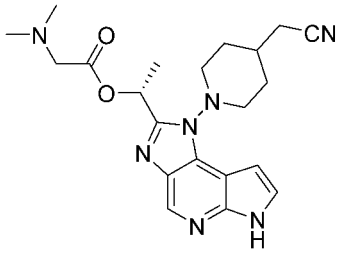
并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*))碳酸酯（50 mg），DMAP(2 mg),TEA(36 mg),在室温下搅拌3小时。减压蒸除溶剂，硅胶柱柱层析（甲醇比二氯甲烷为1比10），得到化合物叔丁基 (*R*)-1-(4-(氰基甲基)哌啶-1-基)-2-(1-((5-硝酸酯基戊酰基)氧基)乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)-羧酸酯（70 mg，产率34%）。

步骤 E:

将化合物 (*R*)-1-(4-(氰基甲基)哌啶-1-基)-2-(1-((5-硝酸酯基戊酰基)氧基)乙基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)-羧酸叔丁酯（70 mg）溶解在 8 mL 二氯甲烷中，在氮气保护下加三氟乙酸（0.2 mL），在室温下搅拌 3 小时。反应结束，加入硫酸氢钠溶液。用二氯甲烷萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，硅胶柱柱层析（甲醇比二氯甲烷为 1 比 10），得到化合物(*R*)-1-(1-(4-(氰基甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 5-硝酸酯基戊酸酯（17 mg，产率 30%）。

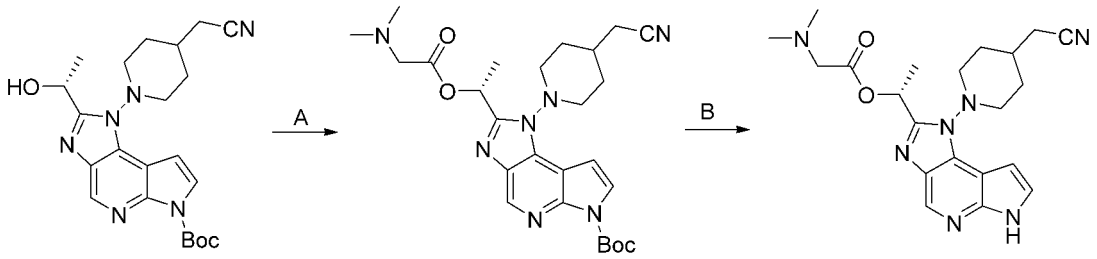
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.57 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.41 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.95 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.74–1.56 (m, 8H). LCMS ESI(+)m/z：470.3（M+1）.

实施例 7：化合物 A7 的合成



(*R*)-1-(1-(4-(氰基甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 二甲基甘氨酸酯

具体实施方式如下所示：



步骤 A:

将二甲基甘氨酸（化合物 1.2，1.093 g），1,3-二环已基碳二亚胺（2.187 g）以及 4-(二甲基氨基)吡啶（43 mg）加入到 10 mL 二氯甲烷中，氮气环境

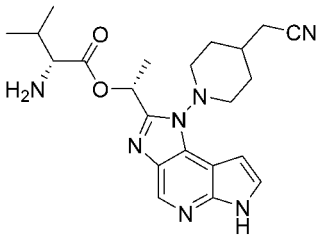
下，将反应液在室温下搅拌 1.5 小时，然后加入化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-羟乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*))羧酸叔丁酯（1.5 g），室温下搅拌 16h。反应结束后，过滤，旋干，过柱纯化得化合物 (*R*)-1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-2-（1-（二甲基甘氨酸乙酯）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)- 羧酸叔丁酯（1.2 g，产率 66.7%）。 LC-MS: m/z 510.1 $[M + H]^+$.

步骤 B：

将化合物(*R*)-1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-2-（1-（二甲基甘氨酸乙酯）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)- 羧酸叔丁酯（1.5 g）加入到 10 mL 二氯甲烷中，加入三氟醋酸（2.5 mL），将反应液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后，将溶液用饱和碳酸氢钠洗涤，将有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，制备得化合物(*R*)-1-(1-(4-(氰基甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 二甲基甘氨酸酯（911 mg，产率 75.5%）。

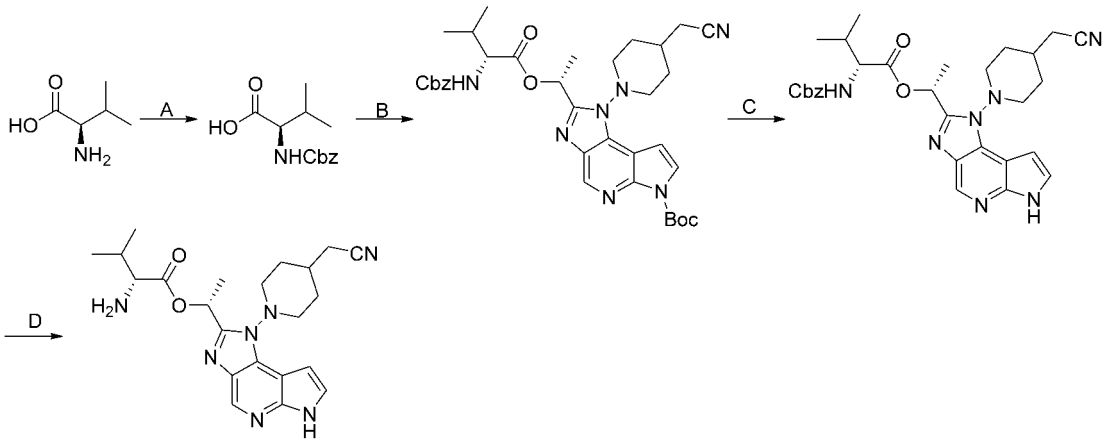
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.17 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.38 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.62–2.43 (m, 2H), 2.27–1.96 (m, 3H), 1.86 - 1.72 (m, 5H). LC-MS: m/z 410.2 $[M + H]^+$.

实施例 8：化合物 A8 的合成



(*R*)-1-(1-(4-(氰甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 *D*-缬氨酸酯

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将 *D*-缬氨酸（化合物 1，5.0 g）加入到水（30 mL）中，然后加入氢氧化钠（1.707 g）以及氯甲酸苄酯（8.01 g），氮气环境下，将反应液在室温下搅拌 16 小时，反应结束后，将反应液用二氯甲烷（30 mLx2），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得化合物 Cbz-*D*-缬氨酸（9.6 g，产率 89.5%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42–7.26 (m, 6H), 5.37–5.22 (m, 1H), 5.20–5.02 (m, 2H), 4.47–4.25 (m, 1H), 2.33–2.07 (m, 1H), 1.12–0.79 (m, 6H).

步骤 B：

将化合物 Cbz-*D*-缬氨酸（4.44 g），1,3-二环己基碳二亚胺（3.645 g）以及 4-(二甲基氨基)吡啶（86 mg）加入到 60 mL 二氯甲烷中，氮气环境下，将反应液在试玩下搅拌 1.5 小时，然后加入化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-羟乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*))羧酸叔丁酯（3.0 g），室温下搅拌 16h。反应结束后，过滤，旋干，过柱纯化得化合物 2-((*R*）-1-(Cbz-*D*-缬氨酸乙酯基)-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)) 羧酸叔丁酯（1.96 g，产率 42.2%）。 LC-MS: m/z 658.3 $[M + H]^+$.

步骤 C：

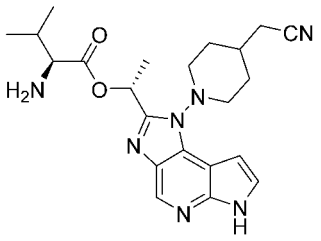
将化合物 2-((*R*）-1-(Cbz-*D*-缬氨酸乙酯基)-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)) 羧酸叔丁酯（1.96 g）加入到 20 mL 二氯甲烷中，加入三氟醋酸（4.0 mL），将反应液在室温下搅拌 3 小时。反应结束后，将溶液用饱和碳酸氢钠洗涤，将有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，过柱得化合物*(R*）-1-（1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2 基）-Cbz-*D*-缬氨酸乙酯（1.36 g，产率 81.8%）。LC-MS: m/z 558.3 $[M + H]^+$.

步骤 D：

将化合物*(R*）-1-（1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2 基）-Cbz-*L*-缬氨酸乙酯（1.36 g）和钯/碳（200 mg，10%）加入到 20 mL 甲醇中，氢气环境下，将反应液搅拌 3 小时。反应结束后，过滤，旋干，过柱纯化得化合物*(R)*-1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 *D*-缬氨酸酯（989 mg，产率 95.7%）。

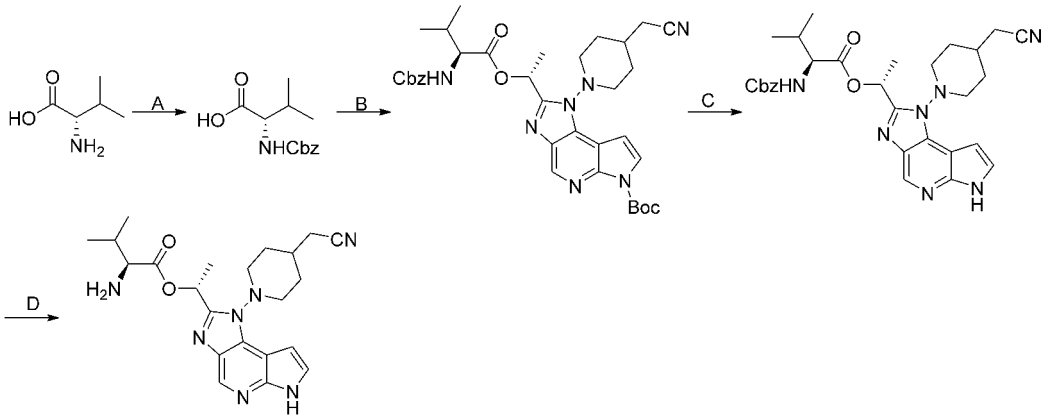
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 –9.47 (m, 1H), 8.82 (d,*J* = 31.1 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.65 - 6.64 (m, 1H), 6.51–6.39 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.43–3.32 (m, 2H), 3.21 -3.15 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.17–2.04 (m, 4H), 1.85–1.70 (m, 4H), 1.26 - 1.22 (m, 1H), 1.03 - 0.85 (m, 6H).LC-MS: m/z 424.2 $[M + H]^+$.

实施例 9：化合物 A9 的合成



(*R*)-1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 *L*-缬氨酸酯

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将 *L*-缬氨酸（3.0 g）加入到水（20 mL）中，然后加入氢氧化钠（1.024 g）以及氯甲酸苄酯（4.81 g），氮气环境下，将反应液在室温下搅拌 16 小时，反应结束后，将反应液用二氯甲烷（30 mLx2），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得化合物 Cbz-*L*-缬氨酸（5.232 g，产率 81.3%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.27 (m, 6H), 5.11 (s, 2H), 4.44-4.31 (m, 1H), 2.31-2.13 (m, 1H), 1.06 - 0.83 (m, 6H).

步骤 B：

将化合物 Cbz-*L*-缬氨酸（3.208 g），1,3-二环己基碳二亚胺（2.634 g）以及 4-(二甲基氨基)吡啶（78 mg）加入到 30 mL 二氯甲烷中，氮气环境下，将反应液在试玩下搅拌 1.5 小时，然后加入化合物（*R*）-1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-2-（1-羟乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)) 羧酸叔丁酯（2.71 g），室温下搅拌 16h。反应结束后，过滤，旋干，过柱纯化得化合物 2-((*R*）-1-(Cbz-*L*-缬氨酸乙酯基)-1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)) 羧酸叔丁酯（2.1 g，产率 50%）。 LC-MS: m/z 658.3 $[M+H]^+$.

步骤 C：

将化合物 2-((*R*）-1-(Cbz-*L*-缬氨酸乙酯基)-1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)) 羧酸叔丁酯（2.1 g）加入到 10 mL 二氯甲烷中，加入三氟醋酸（4.0 mL），将反应液在室温下搅拌 3 小时。反应结束

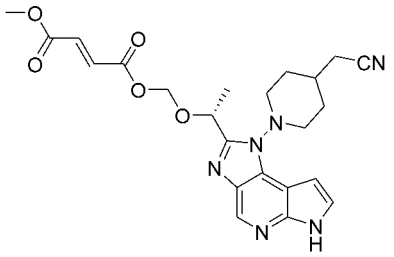
后，将溶液用饱和碳酸氢钠洗涤，将有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，过柱得化合物(*R*）-1-（1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2 基）-Cbz-*L*-缬氨酸乙酯（1.622 g，产率 91.1%）。LC-MS: m/z 558.3 $[M + H]^+$.

步骤 D：

将化合物(*R*）-1-（1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2 基）-Cbz-*L*-缬氨酸乙酯（1.62 g）和钯/碳（200 mg，10%）加入到 20 mL 甲醇中，氢气环境下，将反应液搅拌 3 小时。反应结束后，过滤，旋干，过柱纯化得化合物(*R*)-1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 *L*-缬氨酸酯（960 mg，产率 78.0%）。

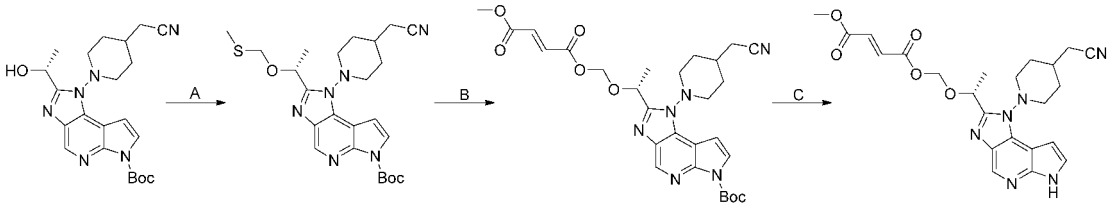
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.55 (s, 1H), 8.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 1H), 3.81 - 3.57 (m, 2H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 3.19–3.16 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 4H), 1.82–1.72 (m, 8H), 1.02 - 0.85 (m, 6H). LC-MS: m/z 424.2 $[M + H]^+$.

实施例 10：化合物 A10 的合成



(*R*)-(1-(1-(4-(氰甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙氧基)甲基 富马酸单甲酯

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-羟乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)) 羧酸叔丁酯（300 mg）和氢氧化钠（85 mg）加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺（10 mL）中，然后加入氯甲基甲硫醚（205 mg），氮气环境下，将反应液在室温下搅拌 3 小时，反应结束后，向反应液中加入水（30 mL），用乙酸乙酯（30 mL）萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，过柱纯化得化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-(甲硫基)甲氧基）乙基）咪唑

并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)) 羧酸叔丁酯（262 mg，产率 76.5%）。LC-MS: m/z 485.1 $[M + H]^+$.

步骤 B：

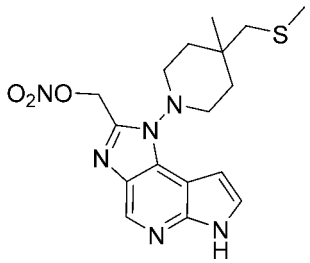
将化合物（*R*）-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-2-（1-(甲硫基)甲氧基）乙基）咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6(1*H*)) 羧酸叔丁酯（200 mg），氯化亚砜（0.8 mL）加入到 10 mL 二氯甲烷中，氮气环境下，将反应液在 55°C 下搅拌 5 小时后旋干，然后将旋干的化合物以及 *N,N*-二异丙基乙胺（213 mg）溶于二氯甲烷中（10 mL），然后加入富马酸单甲酯（107 mg），室温下搅拌 16h。反应结束后，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，过柱纯化得化合物（*R*）-（1-（6-*Boc*-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙氧基）甲基富马酸单甲酯（89 mg，产率 38.1%）。LC-MS: m/z 567.2 $[M + H]^+$.

步骤 C：

将化合物（*R*）-（1-（6-*Boc*-1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙氧基）甲基富马酸单甲酯（84 mg）加入到 5 mL 二氯甲烷中，加入三氟醋酸（0.3 mL），将反应液在室温下搅拌 3 小时。反应结束后，将溶液用饱和碳酸氢钠洗涤，将有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，过柱得化合物(*R*)-(1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙氧基)甲基富马酸单甲酯（8 mg，产率 11.6%）。

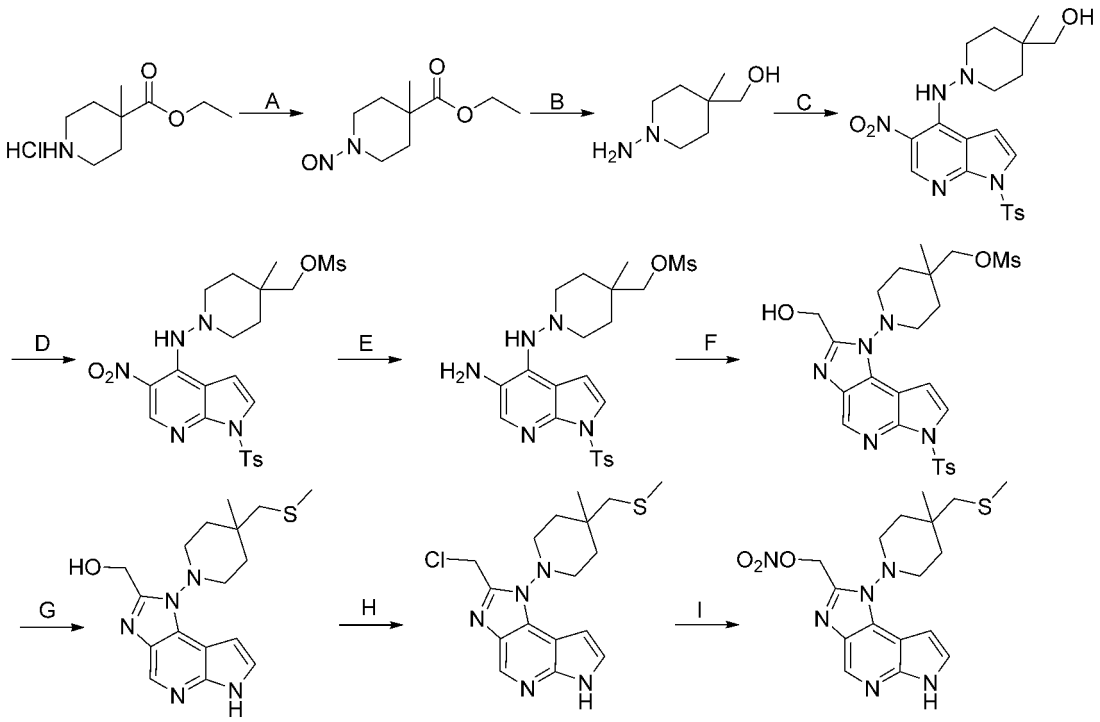
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 7.59 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.86 (q, J = 15.8 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.36–5.26 (m, 2H), 3.82 (s,3H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H)，2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 - 1.19 (m, 2H). LC-MS: m/z 467.2$[M + H]^+$.

<u>实施例 11：化合物 A11 的合成</u>



（1-（4-甲基-4-（（甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）硝酸甲酯

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将 4-甲基哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐（5.0 g）以及亚硝酸钠（4.153 g）溶解在 100 mL 水中，在 0 ℃下缓慢滴加乙酸（2.891 g），滴加完成后将反应液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后，用乙酸乙酯萃取（3×100 mL），合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，得粗品化合物 4-甲基-1-亚硝基哌啶-4-羧酸乙酯（5.944 g，产率 100%）。

步骤 B：

将化合物 4-甲基-1-亚硝基哌啶-4-羧酸乙酯（5.944 g）溶解在 200 mL 四氢呋喃中，在 0°C 下缓慢滴加 2.5 N 四氢锂铝溶液（39 mL），滴加完成后，在氮气保护下，室温下搅拌 3 小时。反应结束后，将反应液冷却至 0°C 后缓慢加入水（3.9 mL）淬灭，然后依次加入 2N 氢氧化钠（3.9 mL），水（11.7 mL），将溶液在室温下搅拌 0.5 小时，过滤，旋干得粗品化合物 4-甲基-1-氨基哌啶-4-羧酸乙酯（6.6 g，产率 100%）。

步骤 C：

将化合物 4-氯-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶（6.96 g），粗品化合物 4-甲基-1-亚硝基哌啶-4-羧酸乙酯（6.6 g）以及 *N,N*-二异丙基乙胺（15.346 g）溶解在 100 mL 异丙醇中，氮气保护下，在 85℃下搅拌 16 小时，反应结束后，将反应液降至室温，过滤，旋干，得化合物（4-甲基-1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基）氨基）哌啶-4-基）甲醇（6.496 g，产率 71.5%）。

步骤 D：

将化合物（4-甲基-1-（（5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基）氨基）哌啶-4-基）甲醇（6.496 g）溶于 200 mL 二氯甲烷中，0℃下加入三乙胺（3.239 g）以及甲磺酰氯（1.86 g），滴加完成后，在室温下搅拌 2 小时，反应结束后，将反应液用饱和食盐水洗涤（3×100 mL），无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得粗品化合物（4-甲基-1-（（5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基）氨基）哌啶-4-基）甲基甲磺酸甲酯（7.3 g，产率 99%）。

步骤 E：

将化合物（4-甲基-1-（（5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基）氨基）哌啶-4-基）甲基 甲磺酸甲酯（2.7 g）溶于 60 mL 乙醇中，然后加入铁粉（2.333 g）以及氯化铵（1.117 g）的水（6 mL）溶液，在 80°C 下搅拌 1 小时，反应结束后，将反应液过滤，旋干，纯化得化合物（4-甲基-1-（（5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基）氨基）哌啶-4-基）甲基甲磺酸甲酯（2.14 g，产率 84%）。

步骤 F：

将羟基乙酰胺（799 mg）以及三乙基氧鎓四氟硼酸盐（2.021 g）溶于 20 mL 无水四氢呋喃中，在 35°C 下搅拌 0.5 小时，旋干，然后将旋干所得化合物与化合物（4-甲基-1-（（5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基）氨基）哌啶-4-基）甲基甲磺酸甲酯（600 mg）溶于 30 mL 乙醇中，在 75°C 下搅拌 1 小时，反应结束后，将反应液旋干，纯化得粗品化合物（4-（2-羟甲基-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-基)-1-甲基环己基）甲基甲磺酸甲酯（647 mg，产率 100%）。

步骤 G：

将化合物（4-（2-羟甲基-6-对甲苯磺酰基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-基)-1-甲基环己基）甲基甲磺酸甲酯（647 mg）以及 20% 甲硫醇钠（2.5 mL）水溶液溶于 10 mL *N*，*N*-二甲基甲酰胺中，在 100°C 下搅拌 1 小时，反应结束后，向反应液中加入 60 mL 水，用二氯甲烷萃取（2×60 mL），合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，纯化得化合物（1-（4-甲基-4-（（甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1，6 二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲醇（126 mg，产率 30.8%）。

步骤 H：

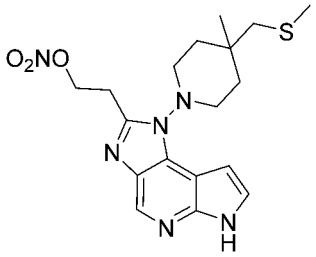
将化合物（1-（4-甲基-4-（（甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1，6 二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲醇（65 mg）以及氯化亚砜（0.5 mL）溶于 50 mL 二氯甲烷中，在室温下搅拌 16 小时，反应结束后，将反应液先用饱和碳酸氢钠洗涤，然后用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，得化合物

2-氯甲基-1-（4-甲基-4-（（甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1，6二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶（68 mg，产率 99%）。

步骤 I：

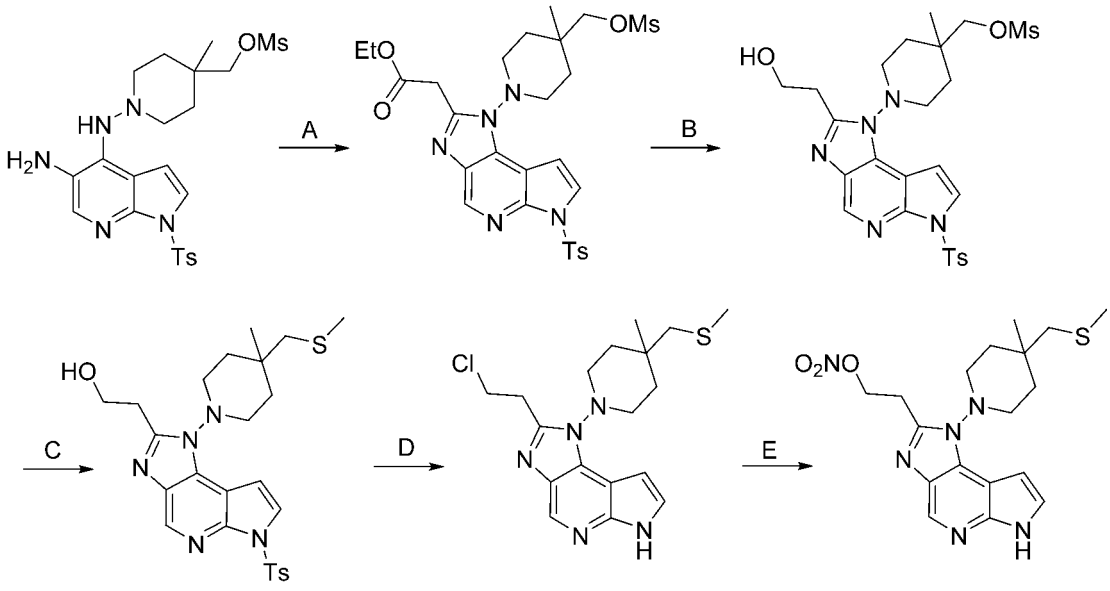
将化合物 2-氯甲基-1-（4-甲基-4-（（甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1，6二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶（68 mg）以及硝酸银（327 mg）加入到 10 mL 乙腈中，在 50°C 下搅拌 16 小时，反应结束后，将反应液过滤，旋干，制备得化合物（1-（4-甲基-4-（（甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）硝酸甲酯（18 mg，产率 24.5%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.82–3.66 (m, 2H), 3.06 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.01–1.68 (m, 4H), 1.38 (s, 3H).LC-MS: m/z 391.2 $[M + H]^+$.

实施例 12：化合物 A12 的合成



2-（1-（4-甲基-4-（（甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）硝酸乙酯

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将琥珀酰胺酸乙酯（2.067 g）以及三乙基氧鎓四氟硼酸盐（2.994 g）溶于40 mL无水四氢呋喃中，在35°C下搅拌2小时，旋干，然后将旋干所得化合物与化合物（4-甲基-1-((5-氨基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基）氨基）哌啶-4-基）甲基甲磺酸甲酯（800 mg）溶于80 mL乙醇中，在75°C下搅拌0.5小时，反应结束后，将反应液旋干，纯化得粗品化合物2-（1-（4-甲基-4-(((甲磺酰基）氧基）甲基）环己基）-6-对甲苯磺酰基-1，6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙酸乙酯（3.6 g，产率100%）。

步骤B：

将化合物2-（1-（4-甲基-4-(((甲磺酰基）氧基）甲基）环己基）-6-对甲苯磺酰基-1，6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙酸乙酯（1.0 g）溶解在30 mL乙醇中，缓慢加入硼氢化钠（1.253 g）。然后将反应液在50°C下搅拌6小时。反应结束后，过滤，旋干，柱层析纯化得化合物2-（1-（4-甲基-4-((甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1，6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）-1-乙醇（352 mg，产率37.8%）。

步骤C：

将化合物2-（1-（4-甲基-4-((甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1，6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）-1-乙醇（351 mg）以及甲硫醇钠（3 mL）溶解在10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中.然后将反应液在80°C下搅拌2小时。反应结束后，向反应液中加入60 mL水，用二氯甲烷萃取（2×60 mL），合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，纯化得化合物2-（1-（4-甲基-4-((甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1，6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）-1-乙醇（79 mg，产率35.2%）。

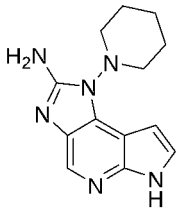
步骤D：

将化合物2-（1-（4-甲基-4-((甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1，6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）-1-乙醇（79 mg）以及氯化亚砜（0.5 mL）溶于50 mL二氯甲烷中，在室温下搅拌2小时，反应结束后，将反应液先用饱和碳酸氢钠洗涤，然后用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，旋干，得化合物2-（2-氯乙基）-1-（4-甲基-4-((甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1，6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶（45 mg，产率54.2%）。

步骤E：

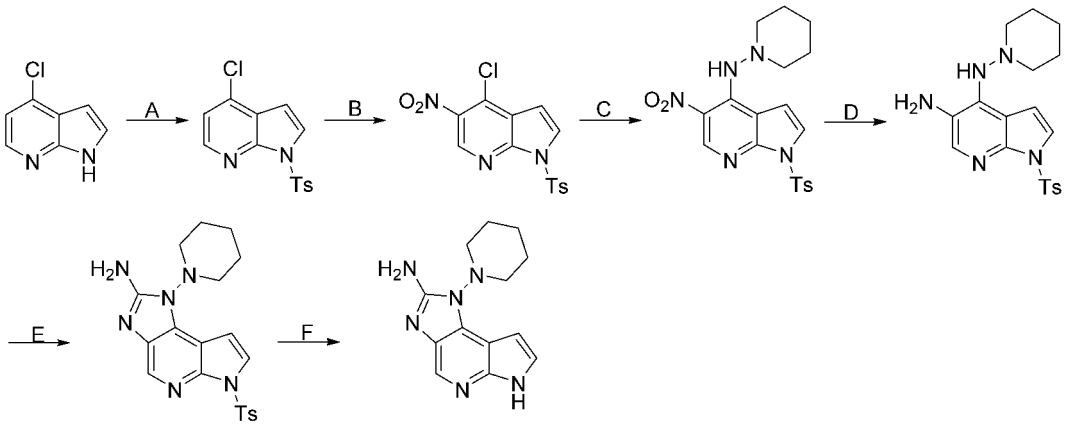
将化合物 2-（2-氯乙基）-1-（4-甲基-4-((甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1，6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶（45 mg）以及硝酸银（405 mg）加入到 30 mL 乙腈中，在 50°C 下搅拌 16 小时，反应结束后，将反应液过滤，旋干，制备得化合物 2-（1-（4-甲基-4-((甲硫基）甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）硝酸乙酯（10 mg，产率 10%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.00 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 5.05–4.93 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.95–1.66 (m, 4H), 1.38 (s, 2H), 1.22 (d, J = 28.5 Hz, 2H). LC-MS: m/z 405.2 $[M + H]^+$.

实施例 13:化合物 B1 的合成



1-(哌啶-1-基)-1,6 二氢咪唑[4,5-*d*]并吡咯[2,3-*b*]并吡啶-2-胺

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将4-氯-7-氮杂吲哚（50.01 g）溶解在1 L二氯甲烷中，加入三乙胺（66.34 g）。然后在0 °C下，分别加入对甲苯磺酰氯（64.36 g）和4-二甲氨基吡啶（0.4 g），然后升温到室温搅拌16小时。反应结束后，减压蒸除溶剂。得到粗品化合物4-氯-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶（99.8 g，粗品收率99%）。

步骤 B：

将化合物 4-氯-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶（50.0 g）溶解在 600 mL 二氯甲烷中。在 0 °C 下，分别加入四丁基硝酸铵（74.44g）和三氟乙酸酐

（53.05g）。然后氮气保护下室温反应，搅拌 20 小时。反应结束后，用 500 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，分离有机相，并用 1.2L 二氯甲烷分两次萃取水相。合并有机相，分别用适量的水和饱和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸钠干燥，过滤，旋蒸。旋蒸后得到的浆状物用 80 mL 乙酸乙酯超声打浆，过滤，并用 100 mL 乙酸乙酯与石油醚的混合溶剂（体积比 3：7）洗涤，干燥滤饼得到化合物 4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶（30.1 g，收率 52%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

步骤 C：

将化合物4-氯-5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶（6.78 g）、*N*,*N*-二异丙基乙胺（5.40 g）和1-氨基哌啶（2.28 g）加入到250 mL异丙醇中（悬浊液）。在95 ºC下，搅拌反应16小时。反应完成后，冷却至室温，加入500 mL水，用750mL乙酸乙酯分三次萃取。合并有机相，用无水硫酸镁干燥，过滤，旋蒸纯化（二氯甲烷与甲醇体积比40:1）得到化合物5-硝基-*N*-(哌啶-1-基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-胺（5.02 g，收率64%）。LCMS ESI(+)m/z：416.1(M+1).

步骤 D：

将化合物5-硝基-*N*-(哌啶-1-基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*]吡啶-4-胺（4.88 g)加至30 mL 乙醇和10 mL水的混合溶中（悬浊液），然后依次加入氯化铵固体（1.88 g）和铁粉（1.96 g）。升温至80 ºC，搅拌3小时。反应完成后，过滤反应液，并用50 mL乙酸乙酯洗涤滤渣。滤液加入50 mL水，用240 mL乙酸乙酯分三次萃取。合并有机相，用100 mL饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，减压浓缩滤液得到粗品化合物N^4-(哌啶-1-基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺（4.01g，粗品收率88%）。LCMS ESI(+)m/z：386.1(M+1).

步骤 E：

将化合物N^4-(哌啶-1-基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺（150 mg）溶解在3 mL 甲醇中，加入溴化氰二氯甲烷溶液（3.0 M，0.19 mL），室温搅拌16小时。加入1N氢氧化钠溶液10 mL并搅拌30分钟，用45 mL乙酸乙酯分三次萃取。合并有机相，用30 mL饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，减压浓缩滤液，硅胶柱柱层析（二氯甲烷和甲醇体积比为20：1）得到化合物1-(哌啶-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺（102 mg，收率64%）。LCMS ESI(+)m/z：411.1(M+1).

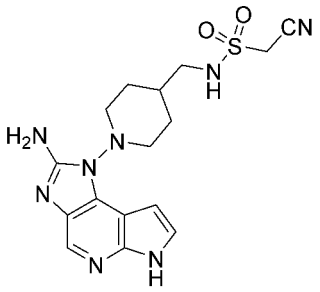
步骤 F：

将化合物 1-(哌啶-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6 二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺（102 mg）溶解在 3 mL 乙腈中，加入氢氧化钠（25 mg），在 60 ºC 条

件搅拌反应 5 小时。反应液加入 20 mL 水，用 45 mL 乙酸乙酯分三次萃取。合并有机相，用 50 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，硅胶柱柱层析（二氯甲烷和甲醇体积比为 15：1）和高效液相色谱法纯化得到化合物 1-(哌啶-1-基)-1,6 二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺（17 mg，收率 26%）。

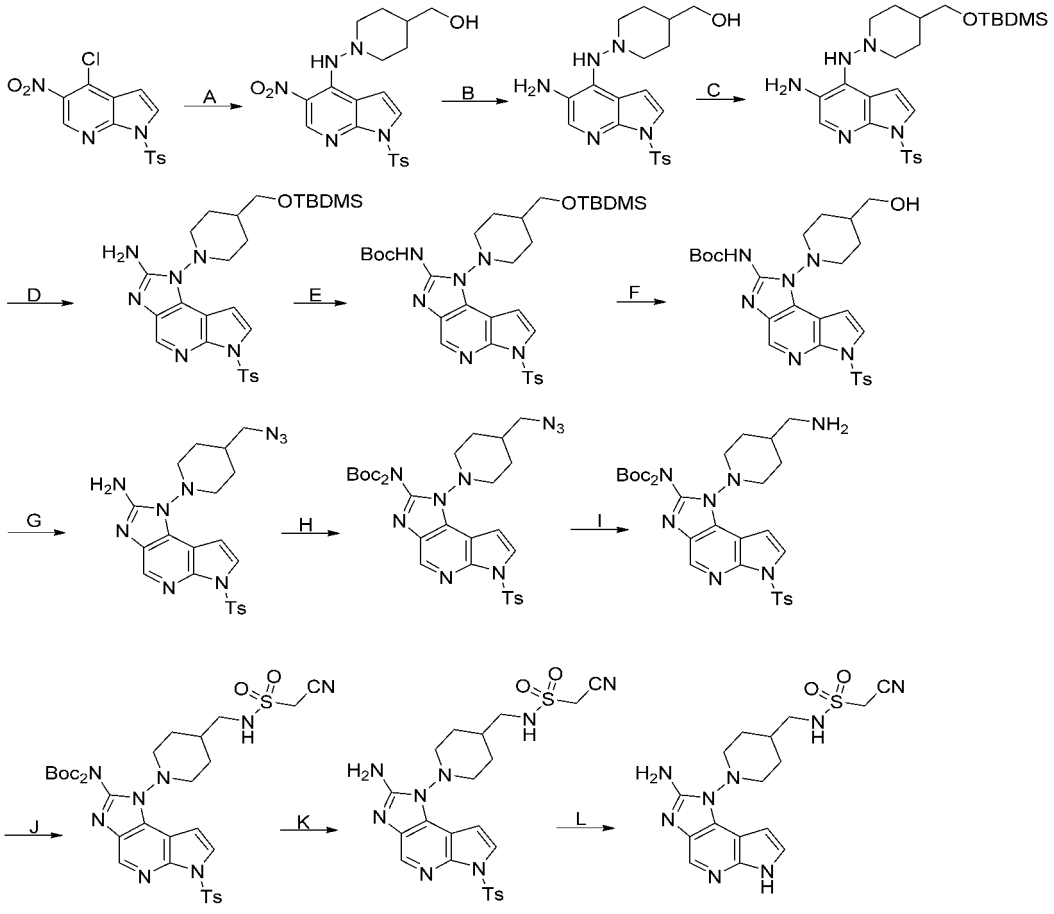
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 6.71 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.47–3.36 (m, 2H), 3.24–3.13 (m, 2H), 1.91–1.74 (m, 5H), 1.57–1.46 (m, 1H). LCMS ESI(+)m/z：257.1(M+1)。

实施例 14:化合物 B2 的合成



N-((1-（2-氨基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-基）-哌啶-4-基）甲基）-1-氰基甲磺酰胺

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

将 4-氯-5-硝基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶（22 g）溶解在 200 mL 异丙醇中，然后加入 DIEA (48.5 g) 和(1-氨基哌啶-4-基)甲醇（6.35 g）。将反应液在 88℃下搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液旋干，柱层析纯化得化合物(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*] 吡啶-4-基) 氨基) 哌啶-4-基)甲醇（27.8 g，产率 100%）。LC-MS: m/z 446.30 $[M + H]^+$.

步骤 B：

将(1-((5-硝基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯[2,3-*b*] 吡啶-4-基) 氨基) 哌啶-4-基)甲醇（12 g）溶解在 400 mL 乙醇和 80 mL 水中，然后加入铁粉 (12.1 g) 和氯化铵（2890 mg）。将反应液在 75℃下搅拌半小时。反应结束后，过滤，滤液旋干，柱层析纯化得化合物 N^4-(哌啶-1-基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺（10 g，产率 89%）。LC-MS: m/z 415.3 $[M + H]^+$.

步骤C：

将化合物N^4-(哌啶-1-基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺（3.00 g)溶于10 mL DMF中，冰浴下氮气保护下依次加入咪唑（1.47 g）和叔丁基二甲基氯硅烷（1.63 g）。滴加完毕后，0度搅拌2小时。反应液倒入100 mL水中，用50 mL乙酸乙酯萃取3次。合并有机相，10 mL饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱柱层析（乙酸乙酯比石油醚为1比2）得到化合物N^4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺（3.70 g，产率97%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.48 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.47 – 1.35 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). LCMS ESI(+)m/z：530.0（M+1）.

步骤D：

将化合物N^4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺（3.70 g）悬浮于200 mL甲醇中，室温氮气保护下依次加入溴化氰（814 mg）。室温搅拌16小时。减压蒸除溶剂，加入饱和碳酸氢钠溶液（15 mL）、饱和硫代硫酸钠（15 mL）和甲醇与乙酸乙酯的混合溶剂（体积比1比10，100 mL），室温搅拌15分钟。分离有机相，用甲醇与乙酸乙酯的混合溶剂（50 mL）萃取水相3次。合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗，无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂，得到化合物1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺粗产物（3.87g，收率为100%）。LCMS ESI(+)m/z：555.2（M+1）.

步骤E：

将化合物1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺（3.87 g) 溶于200 mL甲醇中，室温下加入三乙胺（3.90 mL)和二碳酸二叔丁酯（1.83 g)。氮气保护下室温搅拌16小时。减压浓缩，硅胶柱柱层析（乙酸乙酯比石油醚为1比7）得到化合物1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺（3.03 g，产率66%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 2H), 3.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.54 – 1.37 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

步骤F：

将化合物1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺（3.03 g)溶于在120 mL四氢呋喃中，室温下加入四正丁基氟化铵三水合物（5.84 g)。室温搅拌2小时。加入250 mL乙酸乙酯，用100 mL水洗涤3次。合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗，无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂，硅胶柱柱层析（乙酸乙酯比石油醚为3比1）得到化合物叔丁基（1-（羟甲基）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）氨基甲酸酯（1.14 g，产率46%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 8.54 (s,1H), 8.08–8.01 (m,2H), 7.79 (s,1H), 7.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29–7.22 (m, 2H), 6.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.09–3.99 (m, 2H), 3.63–3.54 (m, 2H), 3.13–3.04 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.63–1.54 (m, 1H), 1.54–1.41 (m, 2H), 1.41–1.32 (m, 1H). LCMS ESI(+)m/z：555.2（M+1）.

步骤 G：

在冰浴冷却和氮气保护下向50 mL甲苯中加入化合物叔丁基（1-（羟甲基）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）氨基甲酸酯（1.10 g)，DPPA（2.24 g)和DBU（2.48 g)。升温到100 °C，搅拌2小时。减压浓缩反应液，将所得残余物硅胶柱柱层析（乙酸乙酯)，得到化合物1-（4-（甲基叠氮）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺（647 mg，产率68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 3H). LCMS ESI(+)m/z：466.2（M+1）.

步骤 H：

将化合物 1-（4-（甲基叠氮）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-胺（525 mg）溶于在 30 mL 二氯乙烷中，加入二碳酸二叔丁酯（1.23 g），三乙胺（571 mg) 和 4,4-二甲氨基吡啶（138 mg)。室温搅拌 1 小时。减压浓缩反应液，将所得残余物硅胶柱柱层析（石油醚比乙酸乙酯为 4 比 1），得到化合物叔丁基（1-（4-（甲基叠氮）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）（叔丁氧羰基）氨基甲酸酯（647 mg，产率 68%）。LCMS ESI(+)m/z：666.2（M+1）.

步骤 I：

将化合物叔丁基（1-（4-（甲基叠氮）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）（叔丁氧羰基）氨基甲酸酯（235 mg）溶于25 mL甲醇，氮气保护下加入10%钯碳（40 mg)。置换氢气。室温氢气氛围下搅拌16小时。抽滤，5 mL甲醇洗涤。减压浓缩滤液，得到化合物叔丁基（1-（4-氨甲基哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）（叔丁氧羰基）氨基甲酸酯粗产物 (145 mg，产率64%)。LCMS ESI(+)m/z：640.3（M+1）.

步骤 J：

将化合物叔丁基（1-（4-氨甲基哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）（叔丁氧羰基）氨基甲酸酯（70 mg）溶于在5 mL 二氯甲烷中，在0℃和氮气保护下依次加入三乙胺（33 mg）和氰基甲磺酰氯（23 mg)。0 ℃搅拌2小时。反应液用硅胶柱柱层析（石油醚比乙酸乙酯为1比1），得到化合物叔丁基（叔丁氧基羰基）（1-（4-（((氰甲基）磺酰氨基）甲基）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)氨基甲酸酯（70 mg，产率89%）。LCMS ESI(+)m/z：718.2（M+1）.

步骤 K：

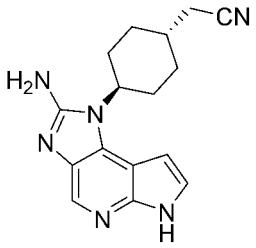
将化合物叔丁基（叔丁氧基羰基）（1-（4-（((氰甲基）磺酰氨基）甲基）哌啶-1-基）-6-对甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)氨基甲酸酯（70 mg）溶于在3 mL 二氯甲烷中，在0℃和氮气保护下加入4 N的盐酸二氧六环溶液（2.5 mL)。室温搅拌3小时。减压浓缩反应液，得到化合物*N*-((1-（2-氨基-6-甲硅烷基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-基）-哌啶-4-基）甲基）-1-氰基甲磺酰胺粗产物直接用于下一步。

步骤 L：

将化合物 *N*-((1-（2-氨基-6-甲硅烷基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-基）-哌啶-4-基）甲基）-1-氰基甲磺酰胺粗产物悬浮于在 3 mL 甲醇中，加入 2 N 氢氧化钠溶液（1 mL)。35 度搅拌 16 小时。用 1 N HCl 调至 pH = 7。减压蒸除甲醇。残余物用制备薄层层析纯化（甲醇比二氯甲烷为 1 比 10），

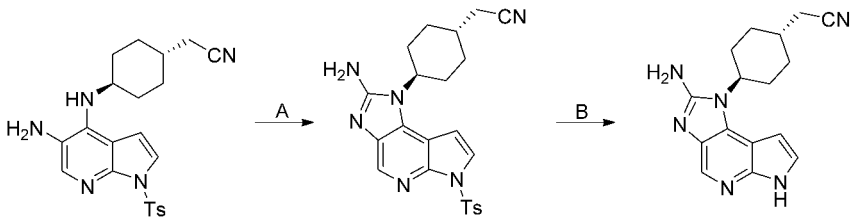
得到化合物 *N*-((1-(2-氨基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-基)-哌啶-4-基)甲基)-1-氰基甲磺酰胺(2 mg，产率 5%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.29–8.01 (m, 2H), 7.46–7.34 (m, 1H), 6.47 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.53–3.42 (m, 2H), 3.11–2.97 (m, 4H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.94–1.87 (m, 2H), 1.60–1.49 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z：389.0（M+1）.

实施例 15:化合物 B3 的合成



2-((1*R*，4*R*)-4-(2-氨基咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1(6*H*)-乙基)环己基)乙腈

具体实施方式如下所示：



步骤A：

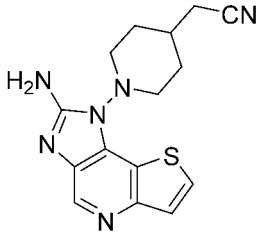
将化合物N^4-(哌啶-1-基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4,5-二胺（700 mg）悬浮于甲醇（100 mL）中，室温氮气保护下依次加入溴化氰（199 mg)。室温搅拌16小时。减压蒸除溶剂，加入饱和碳酸氢钠溶液（10 mL)，饱和硫代硫酸钠溶液（10 mL）和甲醇与乙酸乙酯的混合溶剂（体积比1比10，40 mL)，室温搅拌15分钟。分离有机相，用甲醇与乙酸乙酯的混合溶剂（20 mL）萃取水相3次。合并有机相，饱和食盐水（10 mL）洗，无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂，得到化合物2-((1*R*，4*R*)-4-(2-氨基-6-(苯磺酰基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[4,5-*b*](6*H*)-乙基)环已基)乙腈粗产物（740 mg，收率为100%)。LCMS ESI(+)m/z：435.2（M+1）.

步骤 B：

将化合物 2-((1*R*，4*R*)-4-(2-氨基-6-(苯磺酰基)咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[4,5-*b*](6*H*)-乙基)环已基)乙腈（100 mg）悬浮于在 6 mL 甲醇中，加入 2 N 氢氧化钠溶液（1.5 mL)。室温搅拌 16 小时。用 1 N HCl 调至 pH = 7。减压蒸除甲醇，反向高效液相制备，得到化合物 2-((1*R*，4*R*)-4-(2-氨基咪唑并

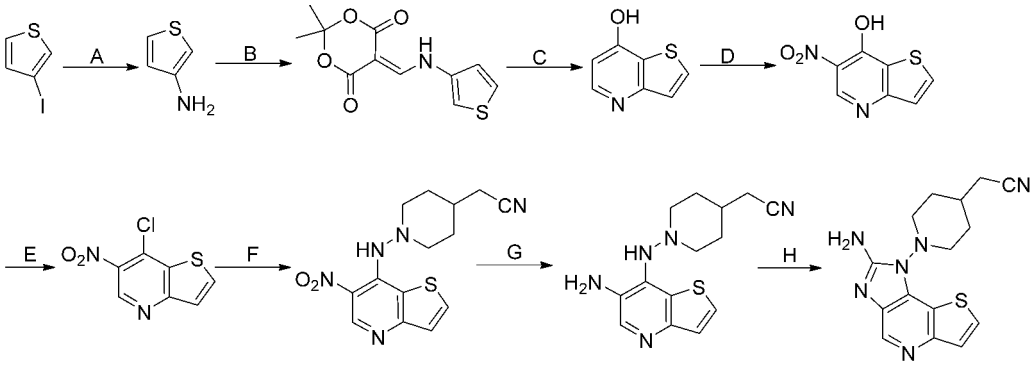
[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1（6*H*）-乙基）环已基）乙腈（35 mg，产率 52%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44–7.26 (m, 1H), 6.55 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.49–4.26 (m, 1H), 2.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.40–2.25 (m, 2H), 2.06–1.92 (m, 3H), 1.89–1.79 (m, 2H), 1.47–1.31 (m, 2H).LCMS ESI(+)m/z：295.2（M+1）.

实施例 16:化合物 B4 的合成



2-（1-（2-氨基-1*H*-咪唑并[4,5-*d*]噻吩并[3,2-*b*]吡啶-1-基）哌啶-4-基）乙腈

具体实施方式如下所示：



步骤 A:

在250 mL的三口瓶中依次加入CuI(3.6 g)，L-脯氨酸(4.4 g)，碳酸钾(39.6 g)，化合物3-碘噻吩（20 g），浓氨水(8.7 g)。氮气下室温搅拌24小时。将反应液过滤，滤液用二氯甲烷萃取，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，旋干，将所得残余物硅胶柱柱层析（乙酸乙酯和石油醚=15%），得到化合物3-氨基噻吩（9 g，95%）。

步骤 B:

将 2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮（14.4 g）溶解在 200 mL 异丙醇中，然后加入原甲酸三乙酯（45 mL.400 mmol）,100 度搅拌反应 1 小时,冷却到室温，有白色固体析出，直接投入下一步。加入化合物 3-氨基噻吩（10 g），加入异丙醇，回流半个小时。冷却到室温有大量白色固体析出，过滤得到化合物 2,2-二甲基-5-((噻吩-3-基氨基)亚甲基)-1,3-二恶烷-4,6-二酮（3 g,产率 12%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H). LCMS ESI(+)m/z：196.0 (M+1-58)

步骤 C:

在 50 mL 圆底烧瓶加入二苯醚，将反应溶剂加热到 250℃，将化合物 2,2-二甲基-5-((噻吩-3-基氨基)亚甲基)-1,3-二恶烷-4,6-二酮（3.00 g）加到体系中，250℃反应 30 分钟，冷却到室温，过滤得到白色固体化合物噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-醇（1.2 g,产率 68%）LCMS ESI(+)m/z：152.0(M+1)

步骤 D:

将化合物噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-醇（900 mg）溶解在丙酸（20 mL），氮气氛围下加热到 110℃，然后加入 4.8 ml 发烟硝酸，150℃反应 1 小时,冷却到室温，加入乙醚，过滤得到固体，然后用水洗，减压干燥得到化合物 6-硝基噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-醇(700 mg,产率 60%)。LCMS ESI(+)m/z：197.0（M+1）.

步骤 E:

将化合物 6-硝基噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-醇（600 mg）加到三氯氧磷(25 mL)中，在氮气氛围下加热到 110 度反应 1 小时，减压蒸除溶剂，然后加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液，分离有机相，合并有机相，有机相用水洗三次，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，得到化合物 7-氯-6-硝基噻吩并[3,2-*b*]吡啶（483 mg,产率 75%）。LCMS ESI(+)m/z：215.0（M+1）.

步骤 F:

将化合物 7-氯-6-硝基噻吩并[3,2-*b*]吡啶(480 mg)溶解在异丙醇（15 mL）中，加入 2-(1-氨基哌啶-4-基)乙腈（471 mg）和二异丙基乙胺(1 mL)在 90℃反应 2 小时后，冷却到室温有大量固体析出，过滤得到黄色固体，减压干燥得到化合物 2-（1 -（（6-硝基噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基）氨基）哌啶-4-基）乙腈（600 mg,产率 85%）^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 9.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.21 (m, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.91–1.73 (m, 1H), 1.52 (ddd, J = 41.0, 19.4, 8.4 Hz,5H).

步骤 G:

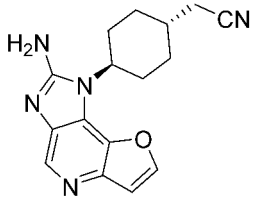
将化合物 2-（1 -（(6-硝基噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基）氨基）哌啶-4-基）乙腈(200 mg) 溶解到乙醇（100 ml）中，加入饱和氯化铵溶液和 Fe(353 mg),在氮气条件下 75℃反应 30 分钟，反应结束后趁热过滤，浓缩滤液，将所得残余物硅胶柱柱层析（甲醇比二氯甲烷为 1 比 10）得到化合物 2-(1-((6-氨基噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈(180 mg,产率 98%)。LCMS ESI(+)m/z：288.2（M+1）

步骤 H:

将化合物 2-(1-((6-氨基噻吩并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)哌啶-4-基)乙腈(72 mg)溶解到甲醇（5 ml）中,加入溴化氰(53 mg)。在氮气氛围下室温搅拌 16 小时。

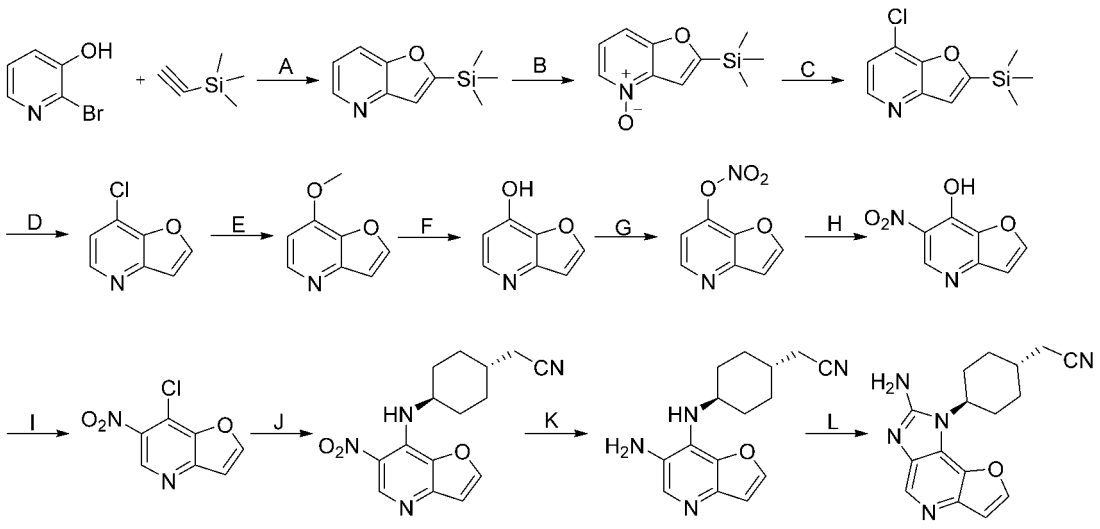
减压蒸除溶剂，加入饱和碳酸氢钠溶液（5 mL）,饱和硫代硫酸钠（5 mL）和甲醇与乙酸乙酯的混合溶剂（体积比 1 比 10，10 mL），室温搅拌 15 分钟。分离有机相，用甲醇与乙酸乙酯的混合溶剂（10 mL）萃取水相 3 次。合并有机相，饱和食盐水（10 mL）洗，无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂。将所得残余物硅胶柱柱层析（甲醇比二氯甲烷为 1 比 10）得到产物 2-（1-（2-氨基-1 氢-咪唑并[4,5-*d*]噻吩并[3,2-*b*]吡啶-1-基）哌啶-4-基）乙腈（11 mg,产率 15%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.59–4.33 (m, 1H), 2.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.44–2.32 (m, 2H), 2.00 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.48–1.32 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z：313.2（M+1）.

<u>实施例 17:化合物 B5 的合成</u>



2-（(1*R*，4*R*）-4-（2-氨基-1*H*-呋喃并[3,2-*b*]咪唑并[4,5-*d*]吡啶-1-基）环己基）乙腈

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

取一个干燥洁净的 500 ml 单口瓶，加入 2-溴-3-羟基吡啶 （25 g），三甲基乙炔基硅 (17 g)，碘化亚铜（2.74 g, 14.4 mmol），双三苯基膦二氯化钯（2.0 g）和 1，4-二氧六环 （200 ml），体系用氮气置换 3 次后，室温搅拌 30min，加入三乙胺（43.6 g），体系在 65℃和氮气保护下反应 6 小时。冷却至室温，减压抽滤，滤饼 30 ml 甲基叔丁基醚洗涤，滤液用 400 ml 水洗涤，水相用 400 ml 甲基叔丁基醚萃取 2 次，合并后的有机相用 1L 饱和食盐水洗涤，无水硫酸

钠干燥，过滤，滤液旋干得到粗品，所得粗品加入 200 ml 石油醚，打浆 30min，过滤，滤饼用 30 ml 石油醚洗涤 2 次，滤液旋干后得到化合物 2-(三甲基硅基)呋喃并[3,2-*b*]吡啶（23.3 g，收率：85%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (dd, J = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 0.38 (s, 9H).

步骤 B：

取一个干燥洁净的 1L 单口瓶，加入化合物 2-(三甲基硅基)呋喃并[3,2-*b*]吡啶（36.6 g）和二氯甲烷 （400 ml），室温下加入（70%）间氯过氧苯甲酸（76.9 g），室温下反应过夜。反应结束，过滤，滤饼用 20 ml 二氯甲烷洗涤 2 次，合并后的滤液分别用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得到化合物 2-(三甲基甲硅烷基)呋喃并[3,2-*b*]吡啶 4-氧化物（41.4 g，粗品）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 0.38 (s, 9H).

步骤 C：

取一个干燥洁净的 500 ml 单口瓶，加入化合物 2-(三甲基甲硅烷基)呋喃并[3,2-*b*]吡啶 4-氧化物粗品（41.4 g）和甲苯 （150 ml），0℃下缓慢滴加 150 ml 三氯氧磷，滴毕，体系升温至 95℃反应 3 小时。反应结束，体系降至室温，旋干，所得残渣加入 300 ml 水稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=8，体系用分别用 500 ml 甲基叔丁基醚萃取 3 次，合并后的滤液用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得到粗品。粗品用硅胶柱纯化（洗脱剂为：乙酸乙酯：石油醚=1：10）得到化合物 2-(三甲基硅基)-7-氯呋喃并[3,2-*b*]吡啶（20.7 g，收率：46%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 0.40 (s, 9H).

步骤 D：

取一个干燥洁净的 500 ml 单口瓶，加入化合物 2-(三甲基硅基)-7-氯呋喃并[3,2-*b*]吡啶（20.7 g）和四氢呋喃 （150 ml），室温下加入 150 ml 氢氧化钠（18 g） 水溶液，加毕，体系升温至 50℃反应 1 小时。反应结束，体系降至室温，溶剂旋干，所得水溶液分别用 200 ml 甲基叔丁基醚萃取 3 次，合并后的滤液用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得化合物 7-氯呋喃并[3,2-*b*]吡啶（11.8 g，收率：84%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

步骤 E：

取一个干燥洁净的 500 ml 单口瓶，加入化合物 5（10.8 g）和甲醇 （200 ml），室温下加入 100 ml 氢氧化钠（42.6 g） 水溶液，加毕，体系升温至 75℃反应过夜。反应结束，体系降至室温，溶剂旋干，所得溶液加 100 ml 水稀释，

分别用 200 ml 二氯甲烷萃取 2 次，合并后的滤液用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得化合物 7-甲氧基呋喃并[3,2-*b*]吡啶（5.6 g，收率：53.3%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

步骤 F：

取一个干燥洁净的 25 ml 单口瓶，加入化合物 7-甲氧基呋喃并[3,2-*b*]吡啶（5.0 g），氢溴酸的醋酸溶液 （10 ml）和水（4 ml），125℃下反应过夜。反应结束，体系降至室温，溶剂旋干，所得残渣加 50 ml 甲苯溶解，再次旋干，重复 3 次，得到 7.2 g 粗品，粗品经 C18 反相柱纯化，洗脱剂：甲醇：水（0.1% 氨水）体系，100%水洗脱得到化合物 7-羟基呋喃并[3,2-*b*]吡啶（3.1 g，收率：46.5%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

步骤 G：

取一个干燥洁净的 50 ml 单口瓶，加入化合物 7-羟基呋喃并[3,2-*b*]吡啶（1.5 g）和二氯甲烷 （15 ml），零℃下加入四丁基硝酸铵（10 g） 和三氟乙酸酐（11.6 g），体系室温下反应过夜。反应结束，体系加 50 ml 水稀释，分别用 50 ml 乙酸乙酯萃取 2 次，合并后的滤液分别用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得粗品，粗品用正相柱分离（乙酸乙酯：石油醚=50%）得到化合物呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基硝酸酯（540 mg，收率：27%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

步骤 H：

取一个干燥洁净的 50 ml 单口瓶，加入化合物呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基硝酸酯（430 mg）和丙酸 （15 ml），室温下加入发烟硝酸（551 mg），125 ℃下反应 30 分钟。反应结束，体系降至室温，加 50 ml 甲基叔丁基醚稀释，过滤，固体用分别 3 ml 甲基叔丁基醚洗涤 2 次，得到化合物 6-硝基呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-醇（220 mg，收率：37.5%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

步骤 I：

取一个干燥洁净的 25 ml 单口瓶，加入化合物 6-硝基呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-醇（356 mg）和 DCE （12 ml），室温下加入三氯氧磷（4.2 ml），体系 95℃下反应 2 小时。反应结束，体系降至室温，溶剂旋干，加 10 ml 水稀释，并用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH = 7 至 8，水相分别用 50 ml 甲基叔丁基醚萃取 3 次，合并后的滤液用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得到黄色固体化合物 7-氯-6-硝基呋喃并[3,2-*b*]吡啶（287 mg，收率：73.2%）。^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

步骤 J：

取一个干燥洁净的 10 ml 单口瓶，加入化合物 7-氯-6-硝基呋喃并[3,2-*b*]吡啶（70 mg），2-((1*r*,4*r*)-4-氨基环己基)乙腈（74.4 mg）和叔丁醇 （5 ml），室温下加入 DIPEA（100 mg），体系 135℃下反应过夜。反应结束，反应液旋干得粗品，粗品用正相柱分离（乙酸乙酯：石油醚=50%）得到黄色固体化合物 2-((1*r*,4*r*)-4-((6-硝基呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)环己基)乙腈（55 mg，收率：51.8%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.49–8.39 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.33–4.21 (m, 1H), 2.53 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.74–1.64 (m, 1H), 1.61–1.49 (m, 2H), 1.33–1.25 (m, 2H).

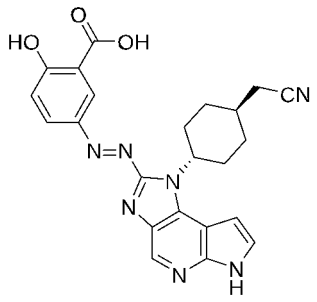
步骤 K：

取一个干燥洁净的 50 ml 单口瓶，加入化合物 2-((1*r*,4*r*)-4-((6-硝基呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)环己基)乙腈（55 mg）和甲醇 （10 ml），室温下加入钯碳（25 mg，含量 60%），体系氢气置换 3 次，在一个氢气球压力下反应 30 分钟。反应结束，反应液在硅藻土助滤下过滤，滤饼用 3ml 甲醇洗涤，合并滤液旋干得到化合物 2-((1*r*,4*r*)-4-((6-氨基呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)环己基)乙腈（43 mg，收率：86.5%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97–3.85 (m, 1H), 2.00 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.67–1.59 (m, 1H), 1.37–1.16 (m, 6H).

步骤 L：

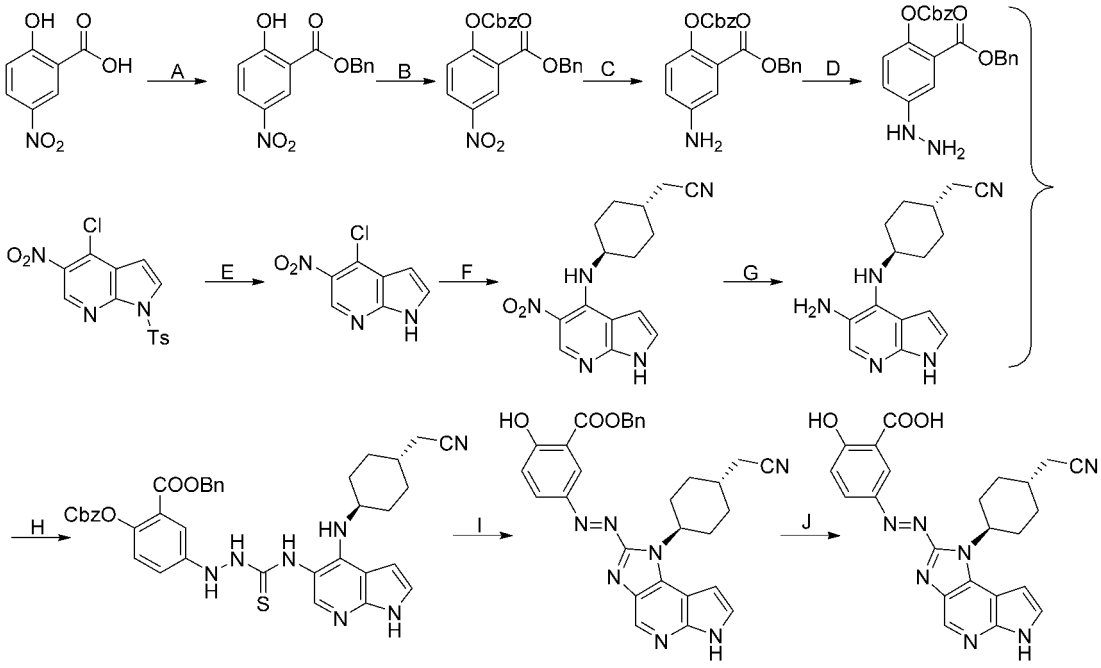
取一个干燥洁净的 25 ml 小瓶，加入化合物 2-((1*r*,4*r*)-4-((6-氨基呋喃并[3,2-*b*]吡啶-7-基)氨基)环己基)乙腈（33 mg）和甲醇（5 ml），室温下加入溴化氰（14.3 mg），体系室温下反应过夜。反应结束，反应液加 20 ml 水，水相分别用 30 ml 二氯甲烷萃取 3 次，合并后的滤液用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得到粗品 40 mg，粗品用高压液相制备（0.05% 氨水体系）得到白色固体化合物 2-（（1*R*，4*R*）-4-（2-氨基-1*H*-呋喃并[3,2-*b*]咪唑并[4,5-*d*]吡啶-1-基）环己基）乙腈（3.8 mg，收率：10.5%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.17–4.03 (m, 1H), 2.54–2.44 (m, 2H), 2.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.16–2.02 (m, 5H), 1.47 (d, J = 12.8 Hz, 2H). ESI(+)m/z：296.7 (M+1).

实施例 18:化合物 B6 的合成



5-((*E*)-(1-((1*r*, 4*r*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸

具体实施方式如下所示:



步骤A:

将5-硝基水杨酸(5.00 g)溶解在60 mL DMF中,室温下加入$KHCO_3$(3.01 g)和溴化苄(5.14 g)。室温搅拌16小时,减压浓缩。倒入水(50 mL)中,乙酸乙酯(100 mL),分离有机相。用乙酸乙酯(30 mL)萃取2次。合并有机相,饱和食盐水(10 mL)洗,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩,硅胶柱柱层析(乙酸乙酯比石油醚为1比9),得到化合物2-羟基-5-硝基苯甲酸苄酯(5.84 g,产率78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s,1H), 8.54 (d, J = 2.9 Hz,1H), 8.33 (dd,J = 9.2, 3.0 Hz,1H), 7.51 (dd,J = 7.7, 1.1 Hz,2H), 7.47–7.34 (m,3H), 7.18 (d,J = 9.2 Hz, 1H),5.40 (s,2H).

步骤 B:

将2-羟基-5-硝基苯甲酸苄酯(5.84 g)溶解在二氯甲烷(100 mL)中,冰浴和氮气保护下依次加入三乙胺(3.24 g)和氯甲酸苄酯(4.38 g)。氮气保护下

室温搅拌16小时。减压浓缩，硅胶柱柱层析（乙酸乙酯比石油醚为1比10），得到化合物2-((苄氧羰基）氧基） -5-硝基苯甲酸苄酯（6.56 g，产率75%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, J = 2.8 Hz,1H), 8.41 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.46–7.31 (m, 11H), 5.30 (s,2H), 5.15 (s,2H).

步骤C：

将化合物2-((苄氧羰基）氧基） -5-硝基苯甲酸苄酯（1.20 g）溶解在乙醇（10 mL）和乙腈（10 mL）中，室温下加入水（0.5 mL）和二水合氯化亚锡（3.32 g）。80 ºC搅拌2小时。反应液冷却至室温，用饱和碳酸氢钠水溶液调至碱性，搅拌15分钟。加入乙酸乙酯（50 mL），硅藻土抽滤，乙酸乙酯（50 mL）洗涤滤饼。分离有机相，用乙酸乙酯（20 mL）萃取2次。合并有机相，饱和食盐水（10 mL）洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，硅胶柱柱层析（乙酸乙酯比石油醚为1比4），得到化合物2-((苄氧羰基）氧基） -5-氨基苯甲酸苄酯（662 mg，产率60%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43–7.33 (m, 11H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (s, 2H). LCMS ESI(+)m/z：378.2(M+1).

步骤 D：

将化合物2-((苄氧羰基）氧基） -5-氨基苯甲酸苄酯（2.00 g）溶解在乙腈（20 mL）中，将反应液温度降至-10 ºC，然后加入浓盐酸（3 mL）和亚硝酸钠（366 mg）的水（0.6 mL）溶液，搅拌15分钟。再加入二水合氯化亚锡（3.59 g），搅拌1小时。用2 N的氢氧化钠水溶液调至pH = 8。加入乙酸乙酯（100 mL），硅藻土抽滤，乙酸乙酯（100 mL）洗涤滤饼。分离有机相，用乙酸乙酯（20 mL）萃取2次。合并有机相，饱和食盐水（10 mL）洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，硅胶柱柱层析（乙酸乙酯比石油醚为1比1），得到化合物2-((苄氧羰基）氧基） -5-肼基苯甲酸苄酯（1.3 g，产率63%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43–7.33 (m, 11H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (s, 2H). LCMS ESI(+)m/z：393.2(M+1).

步骤 E：

将4-氯-5-硝基-1-（对甲苯磺酰基）-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(5.15 g)悬浮于叔丁醇（80 mL），加入1 N 氢氧化钠水溶液（38.1 mL），室温搅拌16小时。加入水（200 mL）和乙酸乙酯（300 mL），分离有机相，用乙酸乙酯（200 mL）萃取2次。合并有机相，饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，得到化合物4-氯-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶（3.01 g，产率100%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 7.72 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.11–7.02 (m, 2H), 6.77–6.66 (m, 2H), 6.61 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.42–6.34 (m, 1H), 3.71–3.51 (m, 3H), 3.45–3.36 (m, 1H), 3.16–3.09 (m, 1H), 3.00–2.91 (m, 1H), 2.36 (d, J = 6.7 Hz, 2H),

2.07–1.99 (m, 1H), 1.98–1.82 (m, 2H), 1.79 (d,*J* = 6.7 Hz,3H), 1.75–1.63 (m, 11H), 1.36–1.23 (m, 1H).

步骤F：

将化合物4-氯-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶（3.22 g）悬浮于100 mL异丙醇中，依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（6.32 mL）和2-((1*r*, 4*r*)-4-氨基环己基）乙腈盐酸盐（3.70 g），氮气保护下加热到90 °C，搅拌反应16小时。冷却至室温，减压抽滤，20 mL异丙醇洗涤。减压干燥滤饼，得到化合物2-((1*r*, 4*r*)-4-((5-硝基-1*H*-吡咯 [2,3-*b*] 吡啶-4-基）氨基）环己基）乙腈（4.88 g，产率100%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.13–4.01 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.21–2.12 (m, 2H), 1.91–1.82 (m, 2H), 1.76–1.65 (m, 1H), 1.56–1.45 (m, 2H), 1.42–1.30 (m, 2H).

步骤G：

将化合物 2-（（1*r*, 4*r*）-4-（（5-硝基-1*H*-吡咯 [2,3-*b*] 吡啶-4-基）氨基）环己基）乙腈（4.98 g）加入到 200 mL 乙醇中，室温下依次加入铁粉（18.6 g）和饱和氯化铵（19 mL），75 °C 搅拌反应 40 分钟。趁热硅藻土抽滤，40 mL 乙醇洗涤，浓缩滤液。硅胶柱柱层析（甲醇比二氯甲烷为 1 比 9），得到化合物 2-（（1*r*, 4*r*）-4-（（5-氨基-1*H*-吡咯 [2,3-*b*] 吡啶-4-基）氨基）环己基）乙腈（4.33 mg，产率 97%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.06–3.91 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.50–2.41 (m, 2H), 2.14–2.02 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.75–1.61 (m, 1H), 1.59–1.46 (m, 2H), 1.40–1.28 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z：270.2(M+1).

步骤 H：

将硫羰基二咪唑（744 mg）溶于 THF（50 mL）中，室温下加入化合物 5（1.64 g）的 THF（10 mL）溶液，氮气保护下室温搅拌 15 分钟。加入化合物 2-((1*r*, 4*r*)-4-((5-氨基-1*H*-吡咯 [2,3-*b*] 吡啶-4-基）氨基）环己基）乙腈（865 mg）的 DMF（30 mL）溶液和三乙胺（422 mg），氮气保护下 60 °C 反应 2.5 小时。减压浓缩，硅胶柱柱层析（甲醇比二氯甲烷为 1 比 19），得到化合物 2-((苄氧羰基）氧基）-5-（2-((4-(((1*r*, 4*r*)-4-（氰甲基）环己基）氨基）-1*H*-吡咯 [2,3-*b*] 吡啶-5-基）氨基甲硫基）肼基）苯甲酸卞酯（1.43 mg，产率63%）。LCMS ESI(+)m/z：704.2(M+1).

步骤 I：

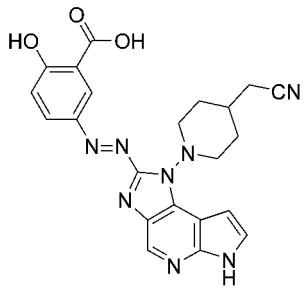
氮气下将化合物 2-（（苄氧羰基）氧基）-5-（2-（（4-（（（1*r*, 4*r*）-4-（氰甲基）环己基）氨基）-1*H*-吡咯 [2,3-*b*] 吡啶-5-基）氨基甲硫基）肼基）苯

甲酸卞酯（1.43 g）溶于 50 mL 干燥 THF 中，依次加入 EDCI（584 mg）和三乙胺（616 mg），室温搅拌 16 小时。减压浓缩反应液，C18 反向硅胶柱层析（甲醇比 0.1%的甲酸水溶液=75%），得到化合物苄基 5-（（*E*）-（1-（（（1*r*，4*r*）-4-（氰甲基）环已基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2- ）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸酯（318 mg，收率 29%）。LCMS ESI(+)m/z：534.2（M+1）.

步骤 J：

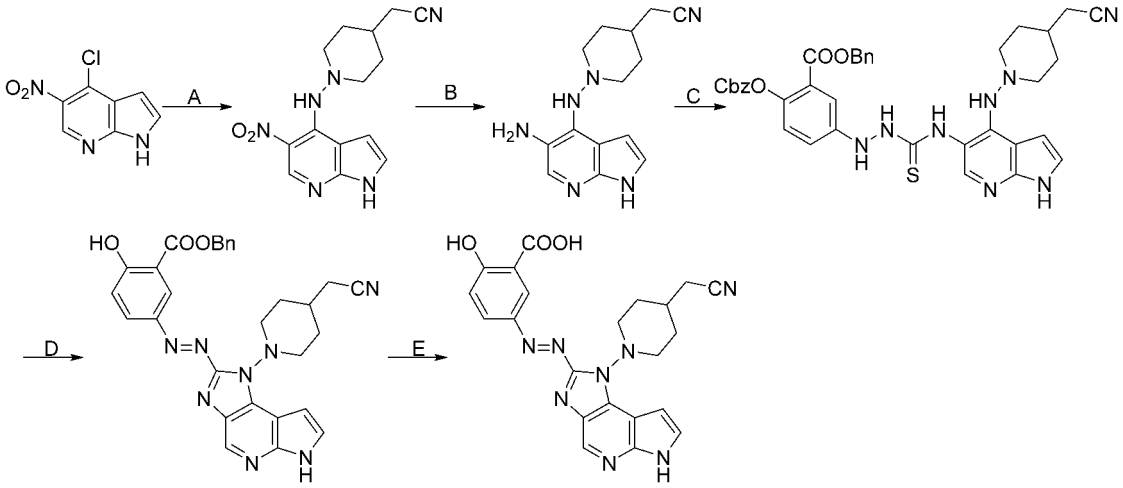
将化合物苄基 5-（（*E*）-（1-（（（1*r*，4*r*）-4-（氰甲基）环已基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2- ）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸酯（661 mg）悬浮于在 60 mL 异丙醇中，加入 3.5 N 氢氧化钠溶液（12 mL)。室温搅拌 16 小时。用 1 N HCl 调至 pH = 5。减压蒸除异丙醇，减压抽滤，水（30 mL）洗，乙腈 30 mL）洗，冻干，得到化合物（5-（（*E*）-（1-（（（1*r*，4*r*）-4-（氰甲基）环已基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基 ）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸（415 mg，产率 76%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 2.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.61–1.45 (m, 2H).LCMS ESI(+)m/z：444.2（M+1）.

实施例 19:化合物 B7 的合成



(*E*)-5-((1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸

具体实施方式如下所示：



步骤A：

将化合物4-氯-5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶（3.22 g）悬浮于100 mL异丙醇中，依次加入*N*,*N*-二异丙基乙胺（6.32 mL）和2-((1*r*, 4*r*)-4-氨基环己基）乙腈盐酸盐（3.70 g），氮气保护下加热到90 °C，搅拌反应16小时。冷却至室温，减压抽滤，20 mL异丙醇洗涤。减压干燥滤饼，得到化合物2-(4-((5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)环己基)乙腈（4.88 g，产率100%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s,1H), 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.5 Hz,1H), 4.13–4.01 (m,1H), 2.54–2.51 (m, 2H), 2.21–2.12 (m, 2H), 1.91–1.82 (m, 2H), 1.76–1.65 (m, 1H), 1.56–1.45 (m,2H), 1.42–1.30 (m, 2H).

步骤B：

将化合物 2-(4-((5-硝基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)环己基)乙腈（3.20 g）加入到 100 mL 乙醇中，室温下加入二水合氯化亚锡（12.0 g）。45 °C 搅拌反应 2 小时。冷却至室温，冰浴下加入 2 N NaOH 溶液调至 pH 为 8-9，室温搅拌 15 分钟。加入 300 mL 乙酸乙酯和硅藻土，硅藻土抽滤，30 mL 乙酸乙酯洗涤。分离有机相，50 mL 乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相，50 mL 饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩滤液。硅胶柱柱层析（甲醇比二氯甲烷=1 比 20），得到化合物 2-(4-((5-氨基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)环己基)乙腈（1.23 g，产率 43%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.08 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.48–2.40 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.72–1.62 (m, 1H), 1.53–1.39 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z：271.2(M+1).

步骤 C：

将硫羰基二咪唑（923 mg）溶于 THF（100 mL）中，室温下加入化合物 2-(4-((5-氨基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)环己基)乙腈（2.03 g）的 THF（15 mL）溶液，氮气保护下室温搅拌 15 分钟。加入化合物 9（1.00 g）的 DMF（30 mL）溶液和三乙胺（524 mg），氮气保护下 60 °C 反应 2 小时。减压浓缩，硅胶柱柱层析（甲醇比二氯甲烷=1 比 30），得到化合物 2-（（1 -（(5-氨基-1*H*-吡咯醇[2,3-*b*]吡啶-4-基）氨基）哌啶-4-基）乙腈（2.13 g）。LCMS ESI(+)m/z：705.2 (M+1).

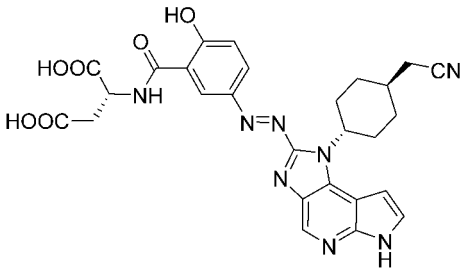
步骤 D：

氮气下将化合物 2-（（1 -（（5-氨基-1*H*-吡咯醇[2,3-*b*]吡啶-4-基）氨基）哌啶-4-基）乙腈（2.13 g）溶于 150 mL 干燥 THF 中，依次加入 EDCI（1.16 g）和三乙胺（917 mg）,室温搅拌 48 小时。减压浓缩反应液，C18 反向硅胶柱层析（甲醇比 0.1%的甲酸水溶液=70%），得到化合物苄基 (*E*)-5-((1-(4-(氰甲基)苯噻啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基) 二氮烯基)-2-羟基苯甲酸酯（102 mg，收率 6%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.19–8.12 (m, 2H), 7.57–7.49 (m, 4H), 7.50–7.34 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.93–6.88 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.41 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.86–1.65 (m, 3H). LCMS ESI(+)m/z：534.2（M+1）.

步骤 E：

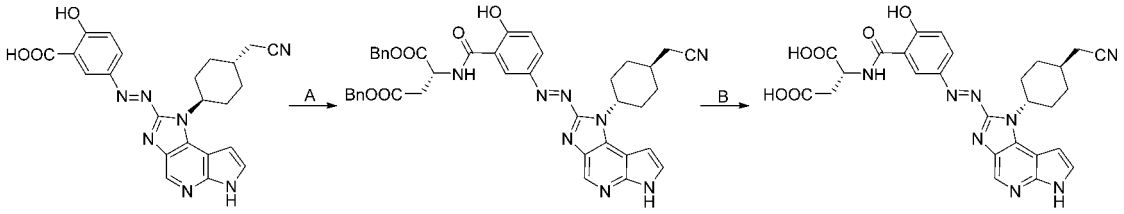
将化合物苄基 (*E*)-5-((1-(4-(氰甲基)苯噻啶-1-yl)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基) 二氮烯基)-2-羟基苯甲酸酯（100 mg）悬浮于在 9 mL 异丙醇中，加入 3 N 氢氧化钠溶液（1.5 mL)。25 °C 搅拌 16 小时。用 1 N HCl 调至 pH = 3。减压蒸除异丙醇，减压抽滤，水（30 mL）洗，乙腈（30 mL）洗，冻干，得到化合物(*E*)-5-((1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸 （82 mg，产率 99%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.61–7.54 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00–6.96 (m, 1H), 3.73–3.64 (m, 2H), 3.51–3.44 (m, 2H), 2.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.05–1.85 (m, 3H), 1.82–1.66 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z：445.2（M+1）.

实施例 20:化合物 B8 的合成



(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基) 环已基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*] 吡咯[2,3-*b*] 吡啶-2- 基) 二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-天冬氨酸

具体实施方式如下所示：



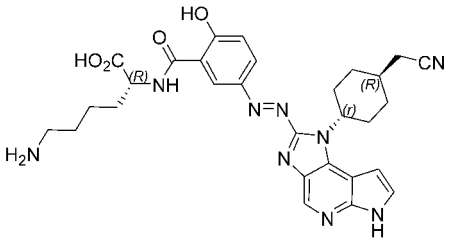
步骤A：

将化合物5-（（*E*）-（1-（（（1*r*，4*r*）-4-（氰甲基）环已基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基 ）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸（147 mg）溶解在DMF（8 mL）中，室温氮气保护下依次加入化合物*D*-天冬氨酸二苄酯（260 mg），DCC（171 mg）和吡啶（157 mg）。氮气保护下室温搅拌48小时。C18反向硅胶柱层析（乙腈比0.1%的甲酸水溶液为60%），得到化合物二苄基 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基) 环已基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*] 吡咯[2,3-*b*] 吡啶-2) -基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-天冬氨酸酯（73 mg，产率30%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.13 (s, 1H), 8.77–8.62 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39–7.25 (m, 10H), 7.17 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.11–5.04 (m, 1H), 3.17–3.02 (m, 2H), 2.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.48–2.38 (m, 2H), 2.19–2.08 (m, 2H), 2.08–1.94 (m, 3H), 1.60–1.45 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z：444.2（M+1）. LCMS ESI(+)m/z：739.2（M+1）.

步骤B：

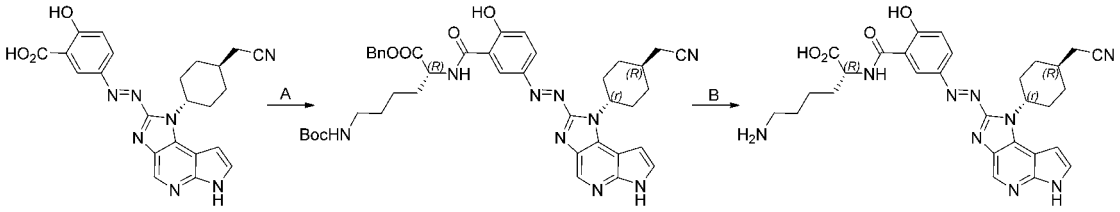
将化合物二苄基 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基) 环已基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*] 吡咯[2,3-*b*] 吡啶-2) -基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-天冬氨酸酯（69 mg）悬浮于在12 mL 异丙醇中，加入3.5 N氢氧化钠溶液（3 mL)。室温搅拌16小时。用1 N HCl调至pH = 5。减压蒸除异丙醇，减压抽滤，冻干。加水（12 mL），离心。加水（12 mL），离心。冻干，得到化合物(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基) 环已基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*] 吡咯[2,3-*b*] 吡啶-2) -基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-D-天冬氨酸（45 mg，产率86%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.83–8.63 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.86 (dd, J = 13.4, 5.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.69–2.56 (m, 2H), 2.48–2.37 (m, 2H), 2.20– 2.09 (m, 2H), 2.09–1.99 (m, 3H), 1.59–1.46 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z：559.2（M+1）.

实施例 21:化合物 B9 的合成



(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-赖氨酸

具体实施方式如下所示：



步骤A：

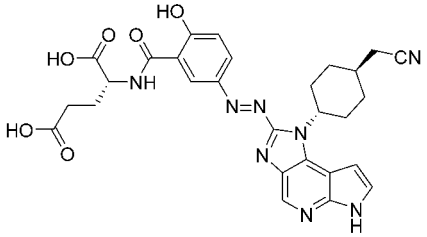
将化合物5-((*E*)-(1-((1*r*,4*r*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸（285 mg）溶解在DMF（15 mL）中，室温氮气保护下依次加入化合物N^6-Boc-*D*-赖氨酸苄酯（540 mg），DCC（332 mg）和吡啶（305 mg）。氮气保护下室温搅拌18小时。C18反向硅胶柱层析（乙腈比0.1%的甲酸水溶液为50%），得到化合物N^6-Boc-N^2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-赖氨酸卞酯（120 mg，产率25%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.61 (s, 1H)，12.05 (s, 1H)，8.77 – 8.62 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54(t, J = 2.8 Hz, 1H)， 7.38–7.32 (m, 5H), 6.98 - 6.77 (m, 3H), 5.19–5.13 (m, 3H), 4.57–4.55 (m, 1H),3.17 (s, 1H), 2.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 2.19–1.94 (m, 5H), 1.87–1.75 (m, 2H)， 1.52–1.48 (m, 2H)， 1.45–1.41 (m, 10H). LCMS ESI(+)m/z：762.2（M+1）.

步骤 B：

将化合物苄基 N^6-Boc-N^2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-赖氨酸卞酯（110 mg）悬浮于在10 mL 异丙醇中，加入3.5 N氢氧化钠溶液（2.4 mL)。室温搅拌16小时。用1 N HCl调至pH = 5。减压蒸除异丙醇，减压抽滤，加水（12 mL)，离心冻干，得到化合物(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-赖氨酸（73

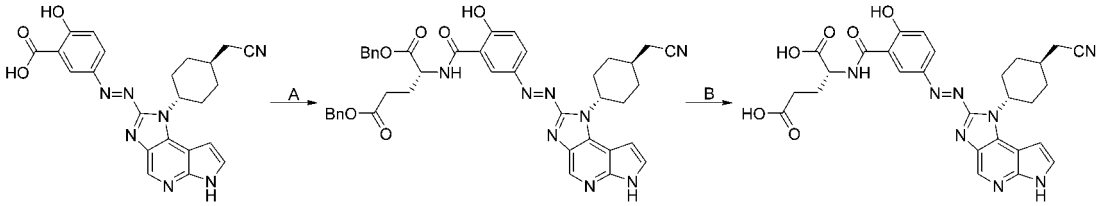
mg，产率89%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 3H), 7.60 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 2.78–2.71 (m, 2H), 2.67–2.56 (m, 2H), 2.48–2.37 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 2H), 2.09–1.99 (m, 4H), 1.74–1.38 (m, 7H). LCMS ESI(+)m/z：572.2（M+1）.

实施例 22:化合物 B10 的合成



(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基）环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2- 基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-谷氨酸

具体实施方式如下所示：



步骤 A：

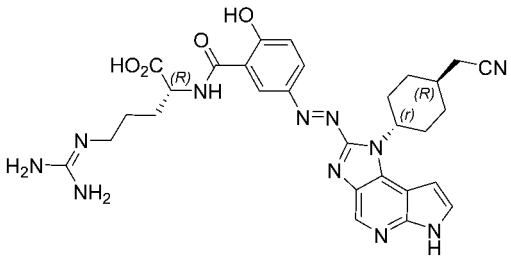
将化合物 5-((*E*)-(1-((1*r*,4*r*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸（140 mg）和 *D*-谷氨酸二苄酯（246 mg）溶解在 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，然后加入二环己基碳二亚胺（163 mg）以及吡啶（55 mg），氮气保护下，将反应液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后，旋干，柱层析纯化得化合物二苄基(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基）环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2- 基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-谷氨酸酯（135 mg，产率 56.8%）。

步骤 B：

将化合物二苄基(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基）环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2- 基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-谷氨酸酯（135 mg）溶解在 24 mL 异丙醇中，然后加入 3.5 N 氢氧化钠(6.0 mL)，将反应液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后，加入 1N 盐酸将溶液调成 pH = 7，减压蒸除异丙醇后用 1 N 盐酸溶液调至 pH = 3,冻干，得到的固体加水离心两次，将上清液除掉后，冻干得化合物(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基）环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2- 基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-谷氨酸（95 mg，产率

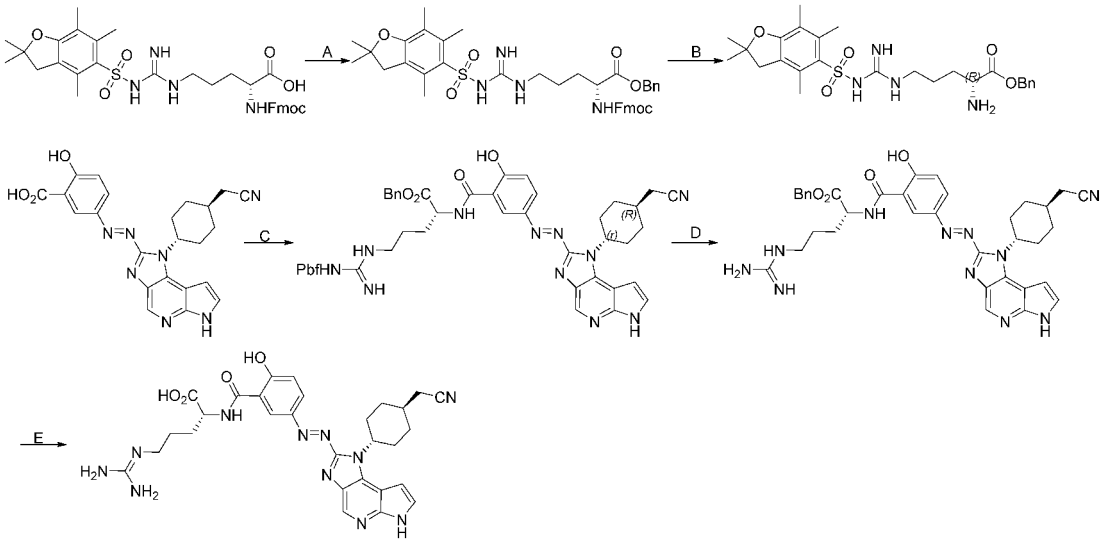
92.5%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38-12.51 (s, 2H), 12.23–12.09 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.60 -7.55 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.33–5.08 (m, 1H), 4.56 –4.49 (m, 1H), 2.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.47–2.44 (m, 1H), 2.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.22–1.98 (m, 8H), 1.58 - 1.48 (m, 2H). LC-MS: m/z 573.2 $[M + H]^+$.

实施例 **23:**化合物 **B11** 的合成



(*R*)-2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰胺基)-5-((二氨基亚甲基)氨基)戊酸

具体实施方式如下所示：



步骤A：

将N^2-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N^{ω}-((2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)磺酰基)-*D*-精氨酸（1.60 g)溶解在*N*,*N*-二甲基甲酰胺(100 mL)中，室温下加入碳酸钾（0.408 g)和溴化苄（0.506 g)。氮气保护下室温搅拌16小时。反应完后，抽滤。减压浓缩，过柱子纯化得到化合物苄基 N^2-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N^{ω}-((2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)磺酰基)-*D*-精氨酸（1.76 g，产率96%）。LCMS ESI(+)m/z：739.2（M+1）.

步骤 B：

往化合物苄基 N^2-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N^{ω}-((2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)磺酰基)-*D*- 精氨酸（1.66 g）加入化合物哌啶（2 mL溶在8 mL

N,*N*-二甲基甲酰胺里）。氮气保护下室温搅拌1小时。反应完了，旋干溶剂，过柱子纯化得到化合物N^{α}-((2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)磺酰基)-*D*-精氨酸（928 mg，产率80%）。LCMS ESI(+)m/z：517.2（M+1）.

步骤 C：

将化合物5-((*E*)-(1-((1*r*,4*r*)-4-(氰甲基)环已基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸（260 mg）溶解在DMF（15 mL）中，室温氮气保护下依次加入化合物N^{α}-((2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)磺酰基)-*D*- 精氨酸（757 mg），HOBT（119 mg）,DCC（181 mg）和4-甲基吗啉（356 mg）。氮气保护下40 °C搅拌18小时。C18反向硅胶柱层析，得到化合物苄基N^2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环已基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶) -2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)- N^{α}-((2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)磺酰基)-*D*-精氨酸（280 mg，产率50%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H)，12.11 (s, 1H)，8.77 (s, 1H)，8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37–7.30 (m, 5H), 7.11 - 6.77 (m, 3H), 6.42 (s, 1H)，5.21–5.13 (m, 3H), 4.58–4.56 (m, 1H),3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.89 (s, 2H)，2.59 - 2.51 (m,2H), 2.46–2.40 (m, 8H), 2.12–1.88 (m, 10H), 1.52–1.23 (m, 10H). LCMS ESI(+)m/z：943.2（M+1）.

步骤 D：

把化合物苄基N^2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环已基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶) -2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)- N^{α}-((2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)磺酰基)-*D*-精氨酸（0.27 g）溶在10 mL二氯甲烷里，在冰浴下，滴加10 mL三氟乙酸，然后室温反应2小时。反应完后，旋干溶剂，过柱子纯化得到化合物苄基 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环已基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶) -2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-精氨酸（180 mg，产率91%）。LCMS ESI(+)m/z：590.2（M+1）.

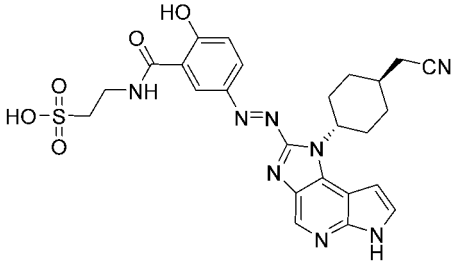
步骤 E：

将化合物苄基 (5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环已基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶) -2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-精氨酸（160 mg）悬浮于在30 mL 异丙醇中，加入4 N氢氧化钠溶液（5 mL)。室温搅拌16小时。用1 N HCl调至pH = 5。减压蒸除异丙醇，减压抽滤，冻干。加水（12 mL），离心,冻干，最后用反向柱纯化得到化合物(*R*)-2- (5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环已基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶) -2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-精氨酸（69.1 mg，产率50%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 - 6.77 (m, 8H), 6.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.12 (q, J = 2.4 Hz, 1H),

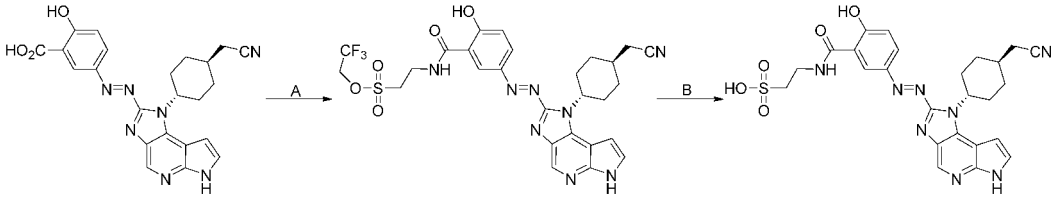
4.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.18–3.17 (m, 2H), 2.61–2.60 (m, 2H), 2.48–2.44 (m, 1H), 2.05–1.73 (m, 8H), 1.58–1.47 (m, 4H). LCMS ESI(+)m/z：600.2（M+1）.

实施例 **24:**化合物 **B12** 的合成



2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*r*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸

具体实施方式如下所示：



步骤A：

将化合物5-（(*E*）-（1-（((1*r*，4*r*）-4-（氰甲基）环己基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基 ）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸（236 mg）溶解在DMF（10 mL）中，室温氮气保护下依次加入化合物2,2,2-三氟乙基2-氨基乙烷-1-磺酸酯（276 mg），DCC（275 mg）和吡啶（253 mg）。氮气保护下35℃搅拌16小时。柱层析（乙腈比0.1%的甲酸水溶液为50%），得到化合物2,2,2-三氟乙基2-（5 -（(*E*）-（1 -（(1*r*，4*r*）-4-（氰基甲基）环己基）-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯[2,3-*b*]吡啶-2-基）二亚苯基）-2-羟基苯苯胺酰胺）乙烷-1-磺酸酯（141 mg，产率42%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.00 (q, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.83 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.08 (m, 5H), 1.54 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z：663.4（M+1）.

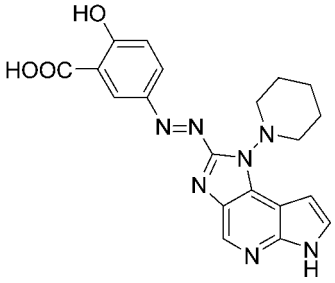
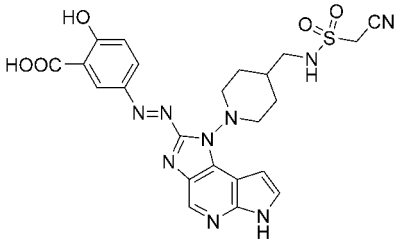
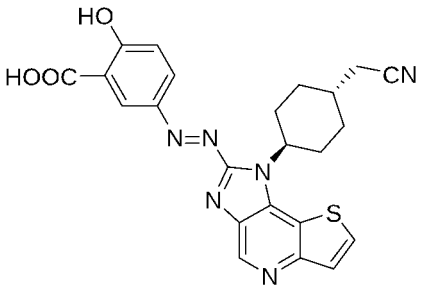
步骤 B：

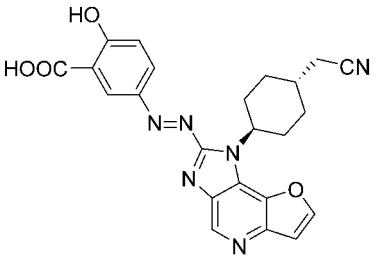
将化合物2,2,2-三氟乙基2-（5 -（(*E*）-（1 -（(1*r*，4*r*）-4-（氰基甲基）环己基）-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯[2,3-*b*]吡啶-2-基）二亚苯基）-2-羟基苯苯胺酰胺）乙烷-1-磺酸酯（110 mg）悬浮于在12 mL 异丙醇中，加入4 N氢氧化钠溶液（6 mL)。80 ºC搅拌16小时。用1 N HCl调至pH = 3。减压蒸除异丙醇，减压抽滤，冻干。加水（12 mL），离心。C18反向硅胶柱层析（甲醇比0.1%的甲酸水

溶液为20%），得到化合物2-（5 -（（*E*）-（1 -（（1*r*，4*r*）-4-（氰基甲基）环己基）-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯[2,3-*b*]吡啶-2-基）二亚苯基）-2-羟基苯甲胺酰胺）乙烷-1-磺酸（25 mg，产率26%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.25–4.98 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.48–2.42 (m, 2H), 2.07–1.93 (m, 5H), 1.57–1.42 (m, 2H). LCMS ESI(+)m/z：551.4（M+1）.

经由不同的反应起始原料和合适的试剂，采用与前述实施例（如实施例 18 和 19）类似的方法制备表 1 中的化合物。

表 1

实施例	化合物编号	化学结构	中文命名	LCMS ESI(+) m/z
25	B13		(E)-2-羟基-5-((1-(哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基) 苯甲酸	406.2
26	B14		(E)-5-((1-(4-(((氰基甲基)磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 -2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸	538.2
27	B15		5-((E)-(1-((1r,4r)-4-(氰基甲基)环己基)-1*H*-咪唑并[4,5-*d*]噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸	461.1

实施例	化合物编号	化学结构	中文命名	LCMS ESI(+) m/z
28	B16		5-((E)-(1-((1r,4r)-4-(氰基甲基)环己基)-1*H*-呋喃[3,2-*b*]咪唑并[4,5-*d*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸	445.2

实施例 A：JAK 激酶小分子抑制剂的活性检测

实验方案

1.试剂准备

(1) 激酶反应缓冲液

配置激酶反应缓冲液，组分如下：50 mM HEPES， pH 7.5，1 mM EGTA，10 mM $MgCl_2$，2 mM DTT，0.01% Tween20

(2) 1X检测缓冲液

配置检测缓冲液，去离子水 9：1 稀释10X检测缓冲液至1X

(3) 4X激酶溶液

激酶反应缓冲液稀释JAK激酶至4X终浓度（JAK1：40 nM，JAK2：0.5 nM）

(4) 4X底物溶液

激酶反应缓冲液稀释 ULight™-JAK-1 (Tyr1023)底物至200nM（终浓度：50 nM）

(5) 4X ATP溶液

激酶反应缓冲液稀释ATP至4X终浓度（JAK1：160μM，JAK2：40μM）

(6) 4X测试化合物溶液

DMSO溶解测试用化合物至10 mM储存液，3倍梯度稀释配置成所需浓度，每个化合物设置10个浓度点，测试化合物终浓度范围为：10μM - 0.5 nM

(7) 4X酶反应终止液:

1X检测缓冲液溶解EDTA至40 mM（EDTA终浓度：10 mM）

(8) 4X 检测抗体溶液

1X检测缓冲液稀释Eu标记检测抗体（anti-phosphotyrosine (PT66)）至8 nM（抗体终浓度：2 nM）

2.实验过程

(1) 向384微孔板中依次加入2.5μL，4X激酶溶液，和2.5μL，已经稀释好的不同浓度的4X测试化合物溶液，每个浓度设置2个复孔，同时设置酶溶液空白对照组和阴性对照组（DMSO组）

(2) 震荡384多孔板，混匀酶和化合物，1000转，离心1分钟，在室温下孵育60分钟

(3) 向384多孔板中加入2.5μL，4X底物溶液，1000转离心1分钟

(4) 向384多孔板中加入2.5μL，4XATP溶液，1000转离心1分钟，起始酶反应

(5) JAK1室温反应2小时，JAK2室温反应1小时

(6) JAK1反应的各组分终浓度分别为：JAK1：10 nM，底物：50 nM，ATP：40uM，测试化合物终浓度范围为：10μM-0.5 nM

JAK2反应的各组分终浓度分别为：JAK2：0.125 nM，底物：50 nM，ATP：10μM，测试化合物终浓度范围为：10μM - 0.5 nM

(7) 酶反应结束后，向384多孔板每孔中加入5μL，4X酶反应终止液，1000转，离心1分钟，在室温下孵育5分钟

(8) 向384多孔板每孔中加入5μL，4X检测抗体溶液，（检测抗体终浓度为2 nM），1000转，离心1分钟，室温条件下孵育1小时

(9) 抗体孵育结束后，在Envision读板仪上测定各孔的信号值

3.数据分析

(1) 以酶溶液空白对照组为100%抑制率和阴性对照组（DMSO组）为0%抑制率，计算检测化合物各个浓度对应的百分比抑制率

(2) 在GraphPad Prism软件中对检测化合物的浓度对数值和相对应的百分比抑制率进行非线性回归分析，得到检测化合物的半数抑制浓度（IC_{50}）,所得实验结果列在表2中。

表2 化合物的半数抑制浓度 IC_{50}

实施例	JAK1 (IC_{50},nM)	JAK2 (IC_{50},nM)	实施例	JAK1 (IC_{50},nM)	JAK2 (IC_{50},nM)

A1	133	536.1	B1	2.15	38.7
A2	5.94	27.0	B2	0.045	0.1
A3	7.04	101.9	B3	0.04	0.37
A4	105	100.1	B4	0.47	1.74
A5	1.83	4.04	B5	1.33	7.15
A6	31.3	40.3	B6	0.45	0.81
A7	3.85	57.8	B7	1.0	0.27
A8	5.86	72.0	B8	1.75	4.26
A9	3.05	56.4	B9	2.52	6.62
A10	96.7	21.1	B10	1.34	0.28
A11	5.62	4.19	B11	1.6	3.38
A12	38.9	37.9	B12	1.02	0.47

以上结果表明，本发明化合物对JAK1和JAK2具有良好的激酶抑制活性。

实施例B 大鼠体内药代动力学及粪便排泄研究

1、 实验方案

SD大鼠单次灌胃给予化合物A1、A2、A3、B3、B6、B3，采集并测定不同时间点血浆中药物及其代谢物的浓度，计算各化合物药代动力学参数，研究化合物在SD大鼠体内的药代动力学特征。同时收集8小时及24小时的粪便样品，检测前药及降解产物的浓度，考察排泄回收率。

2、实验过程

每组3只大鼠，实验前一天，所有SD大鼠禁食过夜（12 h以上）。实验当天，称量体重后分别单次灌胃给予化合物A1、A2、A3、B3、B6、B3，灌胃给药试液，给药剂量如表3所示。SD大鼠给药4 h后可恢复进食，实验过程中可自由饮水。分别于给药前及给药后0.5、1、2、4、8、12和24 h，由颈静脉采血0.20 mL，置于EDTA-K2抗凝管中。所有全血样品均需在采集后半小时内，1500-1600 g离心10 min后分离血浆，保存在-90 ~ -60 ℃冰箱中，以供样品分析。于24h将代谢笼底盘的粪便全部取出，准确称量重量，按照重量/体积比1:10的比例加入所需体积的匀浆液（含20%甲醇的水溶液），匀浆，分析。

3、数据分析

表 3 前药及代谢物在粪便中 24h 累计回收率

给药组	剂量（mg/kg）	分析物	24h 累计回收率（%）
化合物 A1	50	化合物 A1（前药）	83
		化合物 A13（代谢物）	11.6
化合物 A2	50	化合物 A2（前药）	7.2
		化合物 A13（代谢物）	24.8
化合物 A3	40	化合物 A3（前药）	0.78
		化合物 A13（代谢物）	34.3
化合物 B6	50	化合物 B6（前药）	5.1
		化合物 B3（代谢物）	82.1
化合物 B3	33 （与 B6 等摩尔量）	化合物 B3	71.2

表 4 前药及代谢物在大鼠体内 PK 参数

给药组	剂量（mg/kg）	分析物	T_{max}（h）	C_{max}（ng·mL^{-1}）	AUC_{0-t}（ng·h·g^{-1}）
化合物 A1	50	化合物 A1（前药）	NA	BLOQ	NA
		化合物 A13（代谢物）	12	9.1	NA
化合物 A2	50	化合物 A2（前药）	NA	BLOQ	NA
		化合物 A13（代谢物）	4	80.6	972
化合物 A3	40	化合物 A3（前药）	4	2.08	8.92
		化合物 A13（代谢物）	12	69.9	836
化合物 B6	50	化合物 B6（前药）	4	0.7	NA
		化合物 B3（代谢物）	12	4.8	69.1
化合物 B3	33(与 B6 等摩尔量)	化合物 B3	1.2	126	324

“-”： 不适用；

BLOQ：低于定量限；

NA： 不适用。

（注：化合物 A1 产生的代谢物 A13，仅在 12h 有少量吸收，无法计算 AUC。化合物 B6 仅在 4h 有少量吸收，故无法计算 AUC。）

从表 3 可以看出，前药能够在肠道内被分解，释放出活性代谢物。

从表 4 可以看出，活性代谢物的 T_{max} 一般在 4 小时以后，多为 12 小时，说明代谢物的分解吸收发生在消化道的后端，即结肠部位；而直接口服活性物 B3，T_{max} 为 1.2 小时，说明前药能够延缓活性成分的释放，将活性成分递送到

消化道后端。此外，化合物 A1、A2、A3、B6 作为前药，没有或很少在血浆中存在，可见其几乎没有经血液系统吸收；它们在肠道内裂解为活性代谢物，且对应活性代谢物也只有少部分被血液系统吸收。与直接口服等摩尔量的活性代谢物 B3 相比，口服前药 B6 使活性代谢物 B3 的血液系统吸收（AUC_{0-t}）大大降低，说明前药的设计能够明显降低活性代谢物在体内的暴露，从而降低了系统副作用。

实施例 C 大鼠体内药代动力学研究

1、 实验方案

SD大鼠单次灌胃给予相对大鼠体重等摩尔量的化合物A3、A13，采集并测定不同时间点血浆及结肠组织中药物及其代谢物的浓度，计算各化合物药代动力学参数，比较前药和活性代谢物在SD大鼠体内的药代动力学特征。

2、实验过程

每组27只大鼠，实验前一天，所有SD大鼠禁食过夜（12 h以上）。实验当天，称量体重后分别单次灌胃给予化合物A3（30mg/kg）和A13（15mg/kg），灌胃给药试液，给药剂量如表3所示。SD大鼠给药4 h后可恢复进食，实验过程中可自由饮水。采集给药后0.5、1、2、4、6、8、12、24和48 h的血浆和结肠组织，检测血浆和结肠组织匀浆液中A13的浓度。

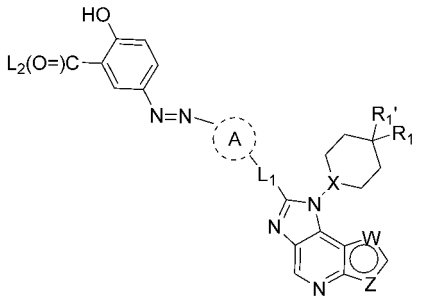
3、数据分析，见图 1。

从图 1 可以看出，给与大鼠等体重摩尔量的前药 A3 或化合物 A13，给与前药 A3 时，活性代谢物 A13 在血液中的量更少，在结肠组织中更多。说明前药 A3 可以降低化合物 A13 的系统暴露，减少系统副作用，同时可以增加其在靶标治疗部位的浓度，增强疗效。

虽然本发明已通过其实施方式进行了全面的描述，但是值得注意的是，各种变化和修改对于本领域技术人员都是显而易见的。这样的变化和修改都应该包括在本发明所附权利要求的范围内。

权利要求书

1、 一种如式I所示的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐：



式II

其中，

X选自CR_a或N；

W、Z分别独立地选自O、N、S、NR_b或CR_c；W和Z不能同时为CR_c；

R_1选自H、卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}卤代烷基；所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷基任选地被一个或多个R_d取代；

R_1'选自H、卤素、氨基、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}卤代烷氧基；

L_1为不存在或C_{1-14}（优选C_{1-7}）二价饱和或不饱和的直链或支链烃链，所述烃链的1个、2个或3个亚甲基可任选地且独立地替换为：$-CH(R_e)-$、$-C(R_e)_2-$、C_{3-5}亚环烷基、$-N(R_e)-$、$-N(R_e)C(=O)-$、$-C(=O)N(R_e)-$、$-N(R_e)S(=O)_2-$、$-S(=O)_2N(R_e)-$、-O-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-S-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$；

环A选自不存在、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、3-14元杂环基或3-14元碳环基；所述C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、3-14元杂环基和3-14元碳环基可以任选地被1个或多个R_f取代。

L_2选自H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、$-C_{0-6}$亚烷基-NH(C_{1-6}烷基)或$-C_{0-6}$亚烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$；所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、$-C_{0-6}$亚烷基-NH(C_{1-6}烷基)和$-C_{0-6}$亚烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$任选地被一个或多个氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-OR_g$、$-NR_gR_h$、$-ONO_2$、$-NO_2$、$-S(=O)_2OR_g$、$-N=CR_gR_h$、$-COOR_g$、-

$CONHR_g$、-C_{0-6}亚烷基-$NHC(=O)R_g$、-C_{0-6}亚烷基-$C(=O)NHR_g$或-$C(=O)NR_gR_h$取代；

R_a、R_b、R_c分别独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}卤代烷氧基；

R_d选自H、卤素、CN、$-NO_2$、OH、NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-S-C_{1-6}烷基、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、$-S(=O)NH_2$、-S(=O)NHC_{1-6}烷基、-S(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{0-6}亚烷基-$NHS(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基或-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基；所述-OH、NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-S-C_{1-6}烷基、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、$-S(=O)NH_2$、-S(=O)NHC_{1-6}烷基、-S(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{0-6}亚烷基-$NHS(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基和-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基任选地被一个或多个H、卤素、CN、$-NO_2$、OH、NH_2、-COOH、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-COO(C_{1-6}烷基)、-CONH(C_{1-6}烷基)、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O) C_{1-6}烷基、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O) C_{1-6}卤代烷基、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O) C_{2-6}烯基、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$取代；

R_e、R_f、R_g和R_h分别独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C_{0-6}亚烷基-$NHS(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基或-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基；其中，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C_{0-6}亚烷基-$NHS(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基和-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基任选地被一个或多个H、卤素、CN、$-NO_2$、OH、NH_2、-COOH、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-COO(C_{1-6}烷基)、-CONH(C_{1-6}烷基)、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O) C_{1-6}烷基、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O) C_{1-6}卤代烷基、-C_{0-6}亚烷基-NHC(=O) C_{2-6}烯基、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$取代。

2、 根据权利要求 1 所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，X 选自 CH 或 N。

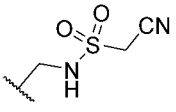
3、 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，W 选自 O、N、S、NH 或 CH；优选地，W 选自 CH。

4、 根据权利要求 1-3 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，Z 选自 N、NR_b 或 CR_c。

5、 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，Z 选自 N、NH 或 CH；优选地，Z 选自 NH。

6、 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，R_d 选自 H、OH、卤素、氨基、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基或-$NHS(=O)_2$-C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、-$NHS(=O)_2$-C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素、CN、OH、NH_2、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$ 取代。

7、 根据权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，R_1 选自 H 或 C_{1-4} 烷基，所述 C_{1-4} 烷基任选地被一个或多个 CN、C_{1-6} 烷氧基、-S-C_{1-6} 烷基或-$NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基-CN 取代。

8、 根据权利要求 1-7 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，R_1 选自 H、-CH_2-CN、-CH_2-S-CH_3 或  。

9、 根据权利要求 1-8 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，R_1'选自 H 或 C_{1-3} 烷基。

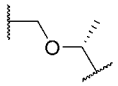
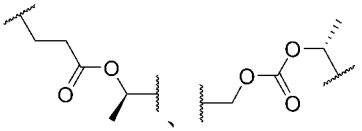
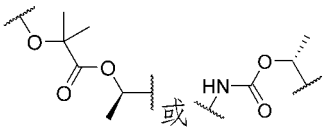
10、 根据权利要求 1-9 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，R_1'选自 H 或 CH_3。

11、 根据权利要求 1-10 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，R_e选自 H、氨基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基或 C_{1-4}烷氧基。

12、 根据权利要求 1-11 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，R_e选自 H、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

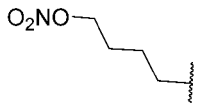
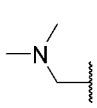
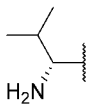
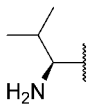
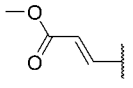
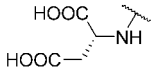
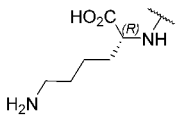
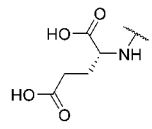
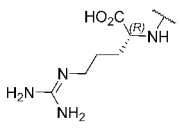
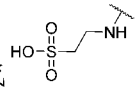
13、 根据权利要求 1-12 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，L_1 选自不存在或 C_{1-14}（优选为 C_{1-4}）二价饱和或不饱和的直链或支链烃基，所述烃基中的 1 个、2 个或 3 个亚甲基可任选地且独立地替换为：-$CH(R_e)$-、-$C(R_e)_2$-、C_{3-5} 亚环烷基、-$N(R_e)$-、-$N(R_e)C(=O)$-、-$C(=O)N(R_e)$-、-O-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-。

14、 根据权利要求 1-13 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，L_1 选自不存在、-C_{1-6} 亚烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-O-C_{1-6} 亚烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-$OC(=O)C_{1-6}$ 亚烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-$OC(=O)OC_{1-6}$ 亚烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-OC(=O) C_{1-6} 亚烷基-O-、-C_{1-6} 亚烷基-$OC(=O)$-NR_aC_{1-6} 亚烷基-或-C_{1-6} 亚烷基-$OC(=O)$-NR_a-；所述 C_{1-6}亚烷基任选地被 1-6 个 R_e取代。

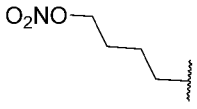
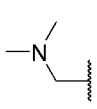
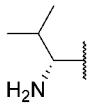
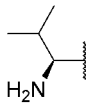
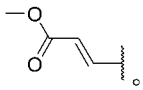
15、 根据权利要求 1-14 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，L_1 选自不存在、-CH_2-、-CH_2CH_2-、、、、、或。

16、 根据权利要求 1-15 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，R_g、R_h分别独立地选自 H、C_{1-6}烷基、氨基或-COOH。

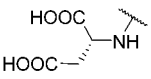
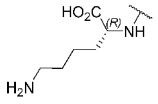
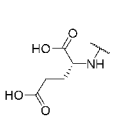
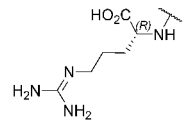
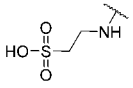
17、 根据权利要求 1-16 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，L_2 选自氢、OH、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、-C_{0-6} 亚烷基-NH(C_{1-6} 烷基)或-C_{0-6}亚烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$；所述 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亚烷基-NH(C_{1-6}烷基)和-C_{0-6} 亚烷基-N(C_{1-6} 烷基)$_2$ 任选地被一个或多个氢、卤素、CN、OH、NH_2、-ONO_2、-COOH、-S(=O)$_2$OH、-N=C(NH_2)$_2$、C_{1-6} 烷基或-COO(C_{1-6} 烷基)取代。

18、 根据权利要求 1-17 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，L_2 选自 OH、CH_3、、、、、、、、、或。

19、 根据权利要求 1-18 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，L_2选自 OH。

20、 根据权利要求 1-18 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，L_2 选自 CH_3、、、、或。

21、 根据权利要求 1-18 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，

其特征在于，L_2 选自  、 、 、 或  。

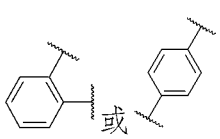
22、 根据权利要求 1-21 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，R_f选自 H、C_{1-3}烷基。

23、 根据权利要求 1-22 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，环 A 选自不存在或 C_{6-14}芳基；所述 C_{6-14}芳基可以任选地被 1 个或多个 R_f取代。

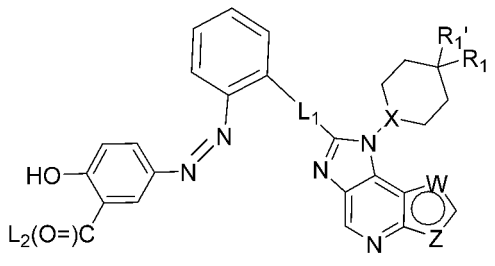
24、 根据权利要求 1-23 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，R_f选自 H、C_{1-3}烷基。

25、 根据权利要求 1-24 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，环 A 选自不存在或 C_{6-10}芳基。

26、 根据权利要求 1-25 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，环 A 选自不存在或苯环。

27、 根据权利要求 1-26 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，环 A 选自不存在或  或 。

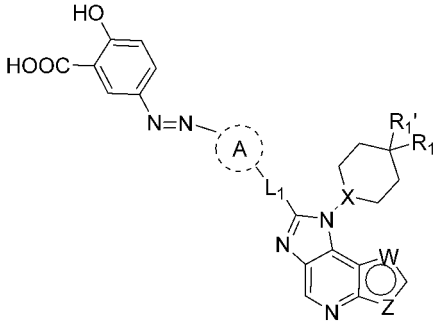
28、根据权利要求 1-27 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 I 化合物选自如下所示的式 III 化合物：



式 III

式 III 化合物中的 X、W、Z、R_1、R_1'、L_1 和 L_2 的定义如权利要求 1-27 任意一项所定义。

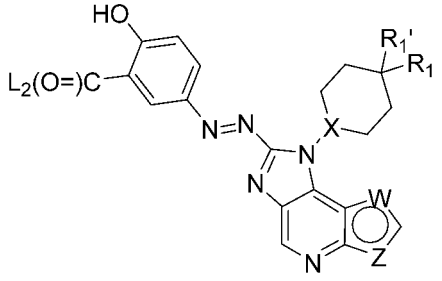
29、根据权利要求 1-28 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 I 化合物选自如下所示的式 IV 化合物：



式 IV

式 IV 化合物中的 X、W、Z、R_1、R_1'、L_1 和环 A 的定义如权利要求 1-28 任意一项所定义。

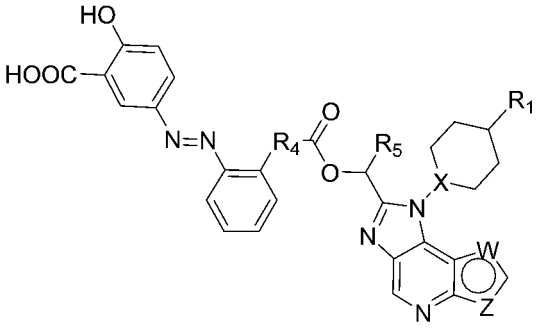
30、根据权利要求 1-29 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 I 化合物选自如下所示的式 V 化合物：



式 V

式 V 化合物中的 X、W、Z、R_1、R_1'和 L_2 的定义如权利要求 1-29 任意一项所定义。

31、根据权利要求 1-30 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 I 化合物选自如下所示的式 VI 化合物：



式 VI

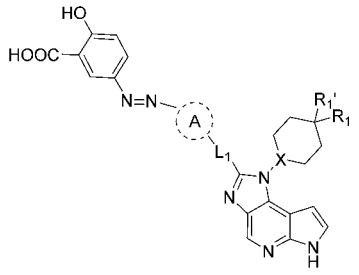
R_4 为 C_{1-3} 亚烷基或 C_{1-3} 亚烷氧基；

R_5 为氢或 C_{1-3} 烷基；

其中，R_4、R_5 任选地被 1 个或多个 R_c 取代；R_c 如权利要求 1-30 任意一项所定义；

式 VI 化合物中的 X、W、Z 和 R_1 的定义如权利要求 1-30 任意一项所定义。

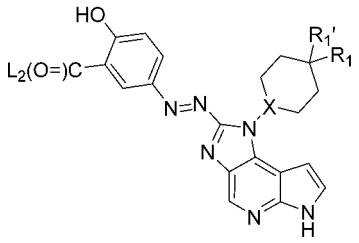
32、根据权利要求 1-27 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 I 化合物选自如下所示的式 IX 化合物：



式 IX

式 IX 化合物中的 X、R_1、R_1'、L_1 和环 A 的定义如权利要求 1-27 任意一项式 I 所定义。

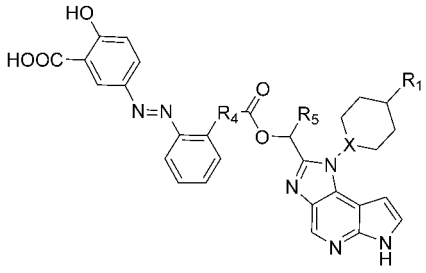
33、 根据权利要求 1-27 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 I 化合物选自如下所示的式 X 化合物：



式 X

式 X 化合物中的 X、R_1、R_1'和 L_2 的定义如权利要求 1-27 任意一项式 I 所定义。

34、 根据权利要求 1-27 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述式 I 化合物选自如下所示的式 XI 化合物：



式 XI

R_4 为 C_{1-3} 亚烷基或 C_{1-3} 亚烷氧基；

R_5 为氢或 C_{1-3} 烷基；

其中，R_4、R_5 任选地被 1 个或多个 R_c 取代，R_c 如前述式 I 中所定义；

式 XI 化合物中的 X 和 R_1 的定义如权利要求 1-27 任意一项式 I 所定义。

35、根据权利要求 1 所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物选自：

(R,E)-5-((2-(3-(1-(1-(4-(氰基甲基) 哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*] 吡咯并[2,3-b] 吡啶-2-基) 乙氧基)-3-氧代丙基) 苯基) 二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

(*R,E*)-5-((4-((((1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)苯基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

（*R,E*）-5-（(2-（(1-（1-（1-（4-氰甲基哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙氧基）-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基）氧基）苯基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

（*R*，*E*）-5-（（2-（（1-（1-（4-（氰甲基）哌啶-1-基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基）乙氧基）羰基）氨基）苯基）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸；

(*R*)-1-(1-(4-(氰基甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 二甲基甘氨酸酯；

(*R*)-1-(1-(4-(氰甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 *D*-缬氨酸酯；

(*R*)-1-(1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)乙基 *L*-缬氨酸酯；

5-（（*E*）-（1-（（1*r*，4*r*）-4-（氰甲基）环己基）-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基 ）二氮烯基）-2-羟基苯甲酸；

(*E*)-5-((1-(4-氰甲基哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基) 环己基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*] 吡咯[2,3-*b*] 吡啶-2- 基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-天冬氨酸；

(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2- 基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-赖氨酸；

(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基） 环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2- 基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰基)-*D*-谷氨酸；

(*R*)-2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*R*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰胺基)-5-((二氨基亚甲基)氨基)戊酸；

2-(5-((*E*)-(1-((1*r*,4*r*)-4-(氰甲基)环己基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶- 2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酰胺基)乙烷-1-磺酸；

(E)-2-羟基-5-((1-(哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基) 苯甲酸；

(E)-5-((1-(4-(((氰基甲基)磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶 -2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸；

5-((E)-(1-((1r,4r)-4-(氰基甲基)环己基)-1*H*-咪唑并[4,5-*d*]噻吩并[3,2-*b*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸； 或

5-((E)-(1-((1r,4r)-4-(氰基甲基)环己基)-1*H*-呋喃[3,2-*b*]咪唑并[4,5-*d*]吡啶-2-基)二氮烯基)-2-羟基苯甲酸。

36、一种药用组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1~35 中任意一项所示的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

37、根据权利要求 1~35 中任一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，或权利要求 36 所述的药物组合物在制备 JAK 抑制剂前药的药物中的应用。

38、根据权利要求 1~35 中任一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，或权利要求 36 所述的药物组合物在制备 JAK 抑制剂药物中的应用。

39、根据权利要求 1~35 中任一项所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、代谢产物或药学上可接受的盐，或权利要求 36 所述的药物组合物在制备治疗炎症性疾病和/或肿瘤性疾病相关药物中的应用。

40、根据权利要求 39 所述的应用，其特征在于，所述炎症性疾病和/或肿瘤性疾病是由 JAK 所介导的。

41、根据权利要求 39 或 40 所述的应用，其特征在于，所述的炎症性疾病选自类风湿性关节炎、皮炎、银屑病、炎症性肠病；所述的肿瘤性疾病选自骨髓纤维化、真性红细胞增多症及原发性血小板增多症、骨髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、乳腺导管癌及非小细胞肺癌。

42、根据权利要求 41 所述的应用，其特征在于，所述炎症性肠病是慢性肠道炎症性疾病，进一步优选溃病性结肠炎和克罗恩氏病。

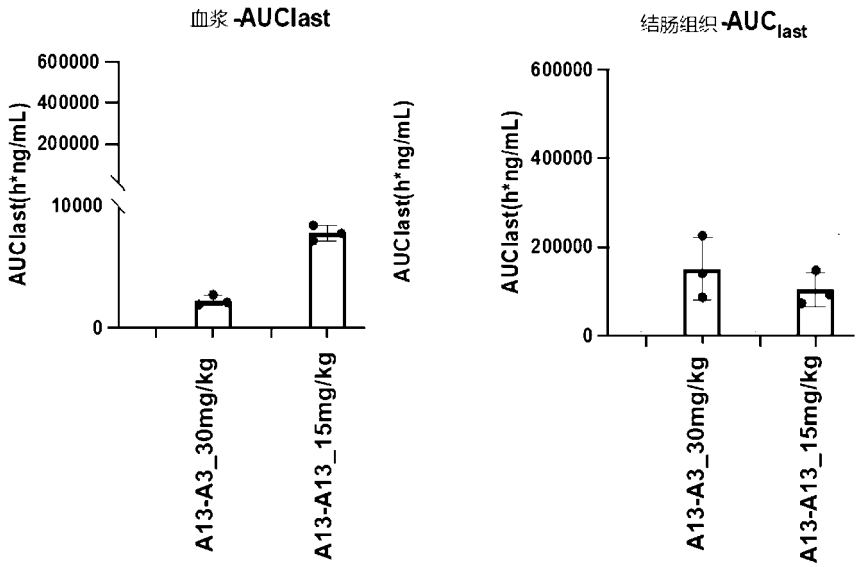

血浆-AUClast
AUClast(h*ng/mL)
600000
400000
200000
10000
0
A13-A3_30mg/kg
A13-A13_15mg/kg
结肠组织-AUClast
AUClast(h*ng/mL)
600000
400000
200000
0
A13-A3_30mg/kg
A13-A13_15mg/kg

图 1

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/114558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/14(2006.01)i; A61K31/437(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P37/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), DWPI, CNKI, 百度, BAIDU, 万方, WANFANG: 启元生物, 刘鹏飞, 沈旺, 白如珺, 丁悦, 丁师哲, JAK, 抑制剂, 抗肿瘤, 癌, 免疫, 炎症, 炎性, 咪唑并, 吡啶并, 吡咯并, 邻羟基苯甲酸, structural formula search, inhibitor, tumor, cancer, inflammation, imidazo, pyridine, pyrrolo, pyridine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 110724142 A (VIVAVISION BIOPHARMA TECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.) 24 January 2020 (2020-01-24) abstract, and pages 6-8, paragraphs [0056]-[0058]	1-42
A	CN 113292561 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 24 August 2021 (2021-08-24) claims 1 and 5-6, and description, pages 3-79, and embodiments 1-57	1-42
A	CN 114149428 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 08 March 2022 (2022-03-08) claims 1, 9, and 12-14	1-42
A	WO 2013007765 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. et al.) 17 January 2013 (2013-01-17) claims 1 and 18-23, and description, page 70, page 120, table 1, and pages 135-140, table 2	1-42
A	WO 2022006457 A1 (INCYTE CORP.) 06 January 2022 (2022-01-06) claims 1, 42, and 46-48	1-42
A	CN 102395589 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 28 March 2012 (2012-03-28) claims 1, 9, and 11, and description, page 4, and paragraphs [0039]-[0041]	1-42

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 November 2023	**16 November 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/114558

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 110724142 A	24 January 2020	None	
CN 113292561 A	24 August 2021	None	
CN 114149428 A	08 March 2022	None	
WO 2013007765 A1	17 January 2013	None	
WO 2022006457 A1	06 January 2022	None	
CN 102395589 A	28 March 2012	EP 2420502 A1	22 February 2012
		EP 2420502 A4	19 December 2012
		TW 201102389 A	16 January 2011
		RU 2011146059 A	20 May 2013
		CA 2758359 A1	21 October 2010
		US 2012034250 A1	09 February 2012
		IL 215557 A0	29 December 2011
		WO 2010119875 A1	21 October 2010
		KR 20110137364 A	22 December 2011
		MX 2011010923 A	18 November 2011
		AU 2010237859 A1	03 November 2011
		JPWO 2010119875 A1	22 October 2012
		BRPI 1011468 A2	22 March 2016
		ZA 201107288 B	27 December 2012

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2023/114558

A. 主题的分类

C07D471/14(2006.01)i；A61K31/437(2006.01)i；A61P35/00(2006.01)i；A61P37/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), DWPI, CNKI，百度，万方：启元生物，刘鹏飞，沈旺，白如珺，丁悦，丁师哲，JAK，抑制剂，抗肿瘤，癌，免疫，炎症，炎性，咪唑并，吡啶并，吡咯并，邻羟基苯甲酸，结构式检索，inhibitor，tumor，cancer，inflammation，imidazo，pyridine，pyrrolo，pyridine

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 110724142 A (维眸生物科技（上海）有限公司) 2020年1月24日 (2020 - 01 - 24) 说明书摘要，第6-8页第[0056]-[0058]段	1-42
A	CN 113292561 A (中国药科大学) 2021年8月24日 (2021 - 08 - 24) 权利要求1、5-6，说明书第3-79页实施例1-57	1-42
A	CN 114149428 A (中国药科大学) 2022年3月8日 (2022 - 03 - 08) 权利要求1、9、12-14	1-42
A	WO 2013007765 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG等) 2013年1月17日 (2013 - 01 - 17) 权利要求1、18-23，说明书第70页、第120页表1、第135-140页表2	1-42
A	WO 2022006457 A1 (INCYTE CORPORATION) 2022年1月6日 (2022 - 01 - 06) 权利要求1、42、46-48	1-42
A	CN 102395589 A (安斯泰来制药株式会社) 2012年3月28日 (2012 - 03 - 28) 权利要求1、9、11，说明书第4页第[0039]-[0041]段	1-42

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年11月13日	2023年11月16日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 王馨悦 电话号码 (+86) 010-53962173

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/114558

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	110724142	A	2020年1月24日	无			
CN	113292561	A	2021年8月24日	无			
CN	114149428	A	2022年3月8日	无			
WO	2013007765	A1	2013年1月17日	无			
WO	2022006457	A1	2022年1月6日	无			
CN	102395589	A	2012年3月28日	EP	2420502	A1	2012年2月22日
				EP	2420502	A4	2012年12月19日
				TW	201102389	A	2011年1月16日
				RU	2011146059	A	2013年5月20日
				CA	2758359	A1	2010年10月21日
				US	2012034250	A1	2012年2月9日
				IL	215557	A0	2011年12月29日
				WO	2010119875	A1	2010年10月21日
				KR	20110137364	A	2011年12月22日
				MX	2011010923	A	2011年11月18日
				AU	2010237859	A1	2011年11月3日
				JPWO	2010119875	A1	2012年10月22日
				BR-PI	1011468	A2	2016年3月22日
				ZA	201107288	B	2012年12月27日