

(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
2016年12月8日 (08.12.2016)

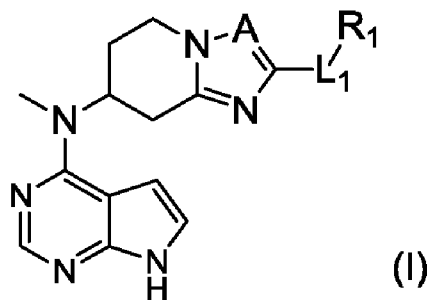


(10) 国际公布号
WO 2016/192563 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/083426
- (22) 国际申请日: 2016年5月26日 (26.05.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510289933.1 2015年5月29日 (29.05.2015) CN
201610344370.6 2016年5月23日 (23.05.2016) CN
- (71) 申请人: 南京明德新药研发股份有限公司 (MED-SHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新开发区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。
- (72) 发明人: 吴颢 (WU, Hao); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 毛魏魏 (MAO, Weiwei); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 黄奕强 (HUANG, Yiqiang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 樊莉莉 (FAN, Lili); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。
- (74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BE-SHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, 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))。

(54) Title: JANUS KINASE INHIBITOR

(54) 发明名称: Janus 激酶抑制剂



(57) Abstract: Disclosed are a series of Janus kinase inhibitors, and particularly disclosed are a compound or pharmaceutically acceptable salt thereof of formula (I) and use thereof in the preparation of drugs for treating Janus kinase (JAK)-related diseases.

(57) 摘要: 本发明公开了一系列 Janus 激酶抑制剂, 具体公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐及其在制备治疗与 JAK 相关疾病的药物中的应用。

WO 2016/192563 A1

Janus 激酶抑制剂

技术领域

本发明涉及一系列 Janus 激酶抑制剂，具体涉及式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

背景技术

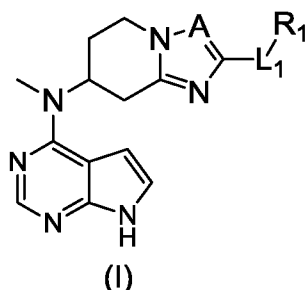
JAK 属于参与炎症、自身免疫疾病、增殖性疾病、移植排斥、涉及软骨更新(turnover)受损的疾病、先天软骨畸形和/或与 IL6 分泌过多相关的疾病的酪氨酸激酶家族。本发明还提供所述化合物、含有所述化合物的药物组合物的生产方法和通过施用本发明化合物预防和/或治疗炎症、自身免疫疾病、增殖性疾病、移植排斥、涉及软骨更新受损的疾病、先天软骨畸形和/或与 IL6 分泌过多相关的疾病的方法。

Janus 激酶(JAK)是转导细胞因子信号从膜受体到 STAT 转录因子的细胞质酪氨酸激酶。现有技术已经描述了四种 JAK 家族成员：JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。当细胞因子与其受体结合时，JAK 家族成员自磷酸化和/或彼此转磷酸化，随后 STATs 磷酸化，然后迁移至细胞核内以调节转录。JAK-STAT 细胞内信号转导适用于干扰素、大多数白细胞介素以及多种细胞因子和内分泌因子，例如 EPO、TPO、GH、OSM、LIF、CNTF、GM-CSF 和 PRL(Vainchenker W.等人(2008))。

遗传学模型和小分子 JAK 抑制剂的组合研究揭示了几种 JAKs 的治疗潜能。通过小鼠和人遗传学确证 JAK3 是免疫抑制靶点(O'Shea J.等人(2004))。JAK3 抑制剂成功用于临床开发，最初用于器官移植排斥，但后来也用于其它免疫炎性适应证，例如类风湿性关节炎(RA)、银屑病和克隆病(<http://clinicaltrials.gov/>)。TYK2 是免疫炎性疾病的潜在靶点，已经通过人遗传学和小鼠剔除研究确证(Levy D. 和 Loomis C.(2007))。JAK1 是免疫炎性疾病领域的新靶点。将 JAK1 与其它 JAKs 杂二聚化以转导细胞因子驱动的促炎信号传导。因此，预期抑制 JAK1 和/或其它 JAK 对于一系列炎性病症和其它由 JAK 介导的信号转导驱动的疾病是具有治疗益处的。

发明内容

本发明提供了式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

R 选自 C(R)或 N；

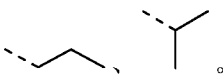
L₁ 选自单键、-C(=O)O-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)N(R)-、-N(R)C(=O)N(R)-、-N(R)-、-S(=O)N(R)-、-S(=O)₂N(R)C(R)₂-、-S(=O)N(R)C(R)₂-；

R₁ 选自 H、CN、OH、NH₂、卤素，或选自任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 元环烷基、3~6 元杂环烷基；

R 分别独立地选自 H、CN、OH、NH₂、卤素，或分别选自任选被 1、2、3 或 4 个 R' 取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基；

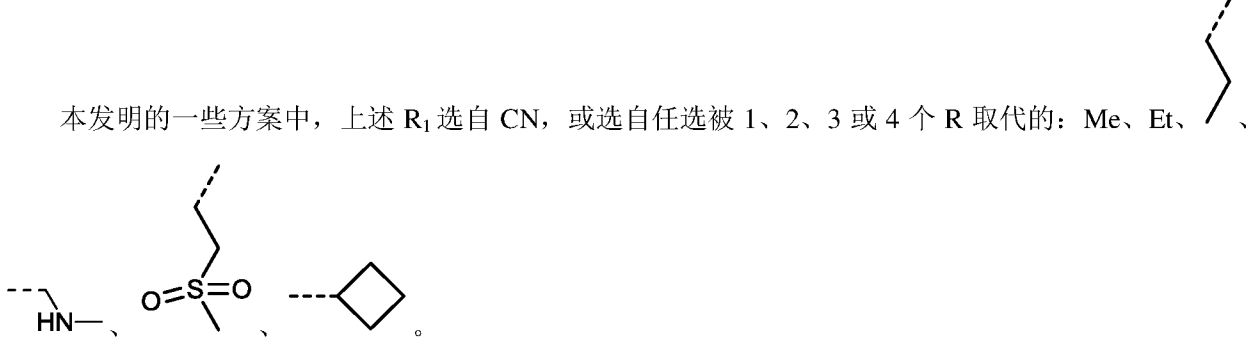
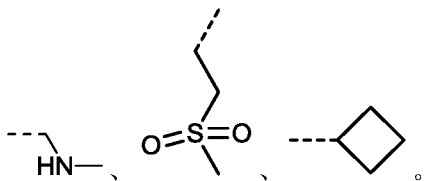
R' 选自卤素、OH、NH₂、CN、Me、Et、CF₃、CH₂CF₃、NHCH₃、N(CH₃)₂；

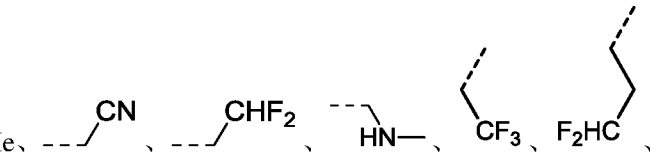
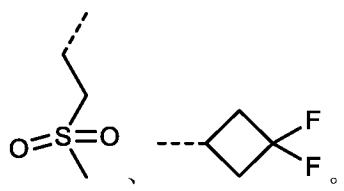
所述“杂”选自杂原子或杂原子团，选自 N、O、S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-，上述任意一种情况下所述“杂”的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

本发明的一些方案中，上述 R 选自 H、CN、OH、NH₂、卤素，或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的：Me、Et、NHCH₃、N(CH₃)₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、。

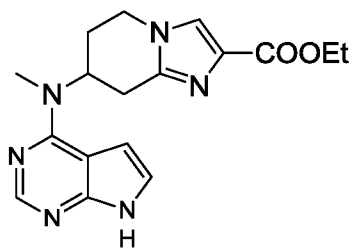
本发明的一些方案中，上述 L₁ 选自单键、-C(=O)O-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-NH-C(=O)NH-、-NH-、-S(=O)NH-、-S(=O)₂NHCH₂-、-S(=O)NHCH₂-。

本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 CN、OH、NH₂，或选自任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基-N(C₁₋₂ 烷基)₂、C₁₋₂ 烷基-NH-C₁₋₂ 烷基、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-S(=O)-C₁₋₃ 烷基、C₄₋₅ 环烷基、4~5 元杂环烷基。

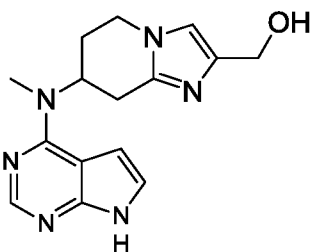
本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 CN，或选自任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代的：Me、Et、、。

本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 CN、Me、、。

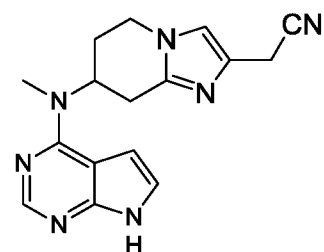
本发明的化合物，其选自：



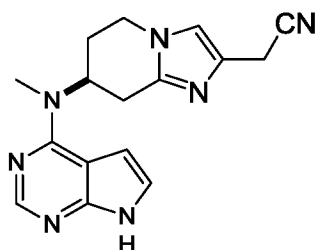
WX550



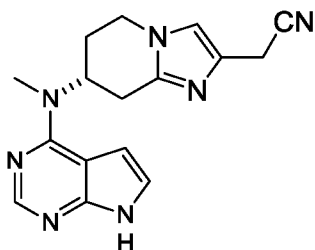
WX551



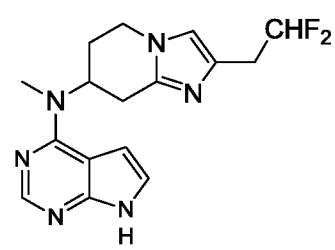
WX552



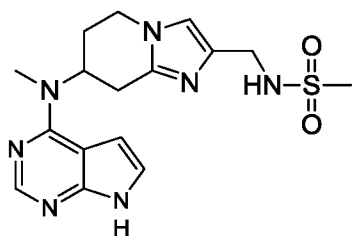
WX612



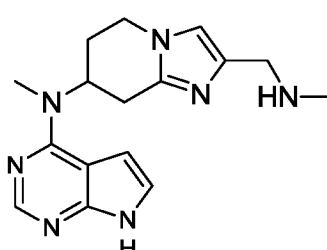
WX613



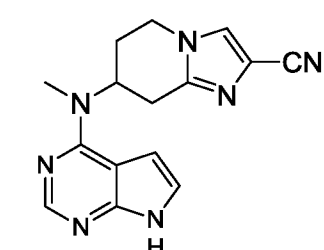
WX611



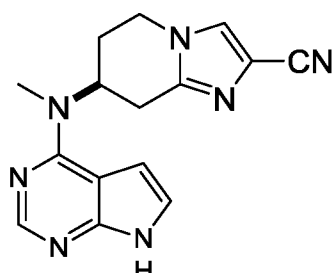
WX606



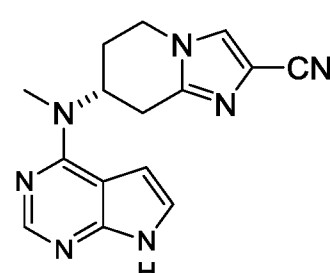
WX605



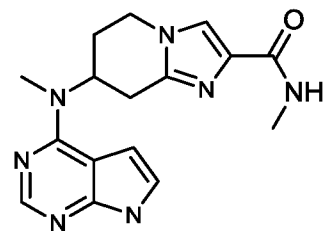
WX591



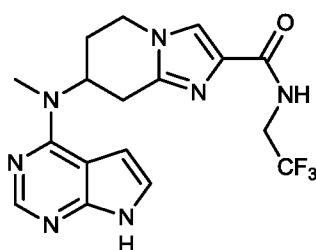
WX614



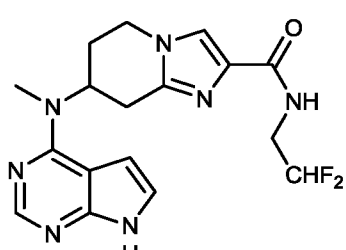
WX615



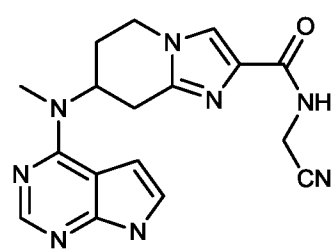
WX604



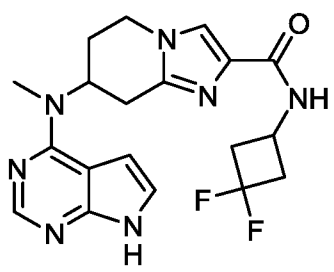
WX579



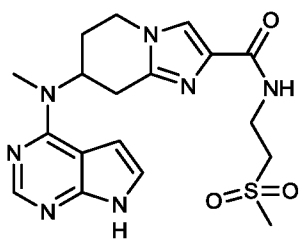
WX580



WX581

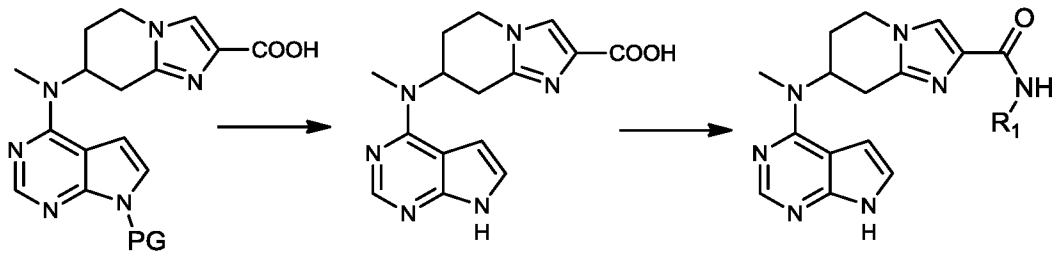


WX593



WX592

本发明还提供式 (I) 化合物的制备方法, 包括如下步骤:



其中, PG 为氨基保护基, 选自苄氧羰基 (Cbz)、叔丁氧羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Fmoc)、烯丙氧羰基 (Alloc)、三甲基硅乙氧羰基 (Teco)、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基 (Pht)、对甲苯磺酰基 (Tos)、三氟乙酰基 (Tfa)、苄基 (Bn)、对甲氧基苄基 (PMB)。

本发明还提供一种药物组合物, 包括治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗与 Janus 激酶相关疾病的药物中的应用。

本发明的一些方案中, 上述疾病为关节炎。

本发明的一些方案中, 上述疾病为类风湿性关节炎。

相关定义

除非另有说明, 本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的, 而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现的商品名时, 意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”, 是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言, 它们在可靠的医学判断的范围之内, 适用于与人类和动物的组织接触使用, 而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症, 与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐, 由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时, 可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时, 可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐, 所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸, 碳酸氢根, 磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等; 以及有机酸盐, 所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸; 还包括氨基酸 (如精氨酸等) 的盐, 以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐 (参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical

Science 66: 1-19 (1977))。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

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

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。 1985 年, 62: 114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(*R*)- 和 (*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均

包括在本发明的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息,可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型,组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”,“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。



术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(CRR)_0-$ ，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时，这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生

稳定的化合物的情况下才是被允许的。例如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团)，包括碳 (C) 和氢 (H) 以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧 (O)、氮 (N)、硫 (S)、硅 (Si)、锗 (Ge)、铝 (Al)、硼 (B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-，以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7 元环”是指环绕排列 5~7 个原子。除非另有规定，该环任选地包含 1~3 个杂原子。因此，“5~7 元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基；另一方面，术语“5~7 元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的)，它们包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子，其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基)。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的，本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是，当杂环中 S 及 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是，杂环中 S 及 O 原子的总数不超过 1。如本文所用，术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的 5、6、7 元单环或双环或 7、8、9 或 10 元双环杂环基的芳香环，它包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。值得注意的是，

芳香杂环上 S 和 O 原子的总数不超过 1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子（即 C、O、N 或 S）连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于：一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是，一个桥总是将单环转换成三环。桥环中，环上的取代基也可以出现在桥上。

杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并咪喃基、苯并噻基咪喃基、苯并噻基苯基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、色烯、噻啉基十氢噻啉基、2H, 6H-1, 5,2-二噻嗪基、二氢咪喃并[2,3-b]四氢咪喃基、咪喃基、咪喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并咪喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基，八氢异噻啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻嗪基、噻啉基、奎宁环基、四氢咪喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基，6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻啉基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、芳基等等）本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的（如烷基）、单元或多元不饱和的（如烯基、炔基、芳基），可以是单取代或多取代的，可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基），可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如 C₁-C₁₂ 表示 1 至 12 个碳，C₁₋₁₂ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂；C₃₋₁₂ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂）。 “烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基，例如苯、萘等。在一些实施例中，术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、（环己基）甲基、环丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烃基具有一个或多个双键或三键，其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-（丁二烯基）、2, 4-戊二烯基、3-（1, 4-戊二烯基）、乙炔基、1-和 3-丙炔基，3-丁炔基，以及更高级的同系物和异构

体。

除非另有规定，术语“杂烃基”或者其下位概念（比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等）本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置，包括该烃基附着于分子其余部分的位置，但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的，例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。

除非另有规定，术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念（比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等）本身或与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外，就杂烃基或杂环烃基（比如杂烷基、杂环烷基）而言，杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烃基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括 1-（1,2,5,6-四氢吡啶基）、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基和 2-哌嗪基。

除非另有规定，术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基，可以是单取代（如 $-\text{CH}_2\text{F}$ ）或多取代的（如 $-\text{CF}_3$ ），可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。烷基的例子包括甲基 (Me)，乙基 (Et)，丙基 (如，n-丙基和 异丙基)，丁基 (如，n-丁基，异丁基，s-丁基，t-丁基)，戊基 (如，n-戊基，异戊基，新戊基) 等。

除非另有规定，“烯基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳双键的烷基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。烯基的例子包括乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基，丁间二烯基，戊间二烯基，己间二烯基等。

除非另有规定，“炔基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳三键的烷基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。炔基的例子包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，戊炔基等。

除非另有规定，环烷基包括任何稳定的环状或多环烃基，任何碳原子都是饱和的，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

除非另有规定，环烯基包括任何稳定的环状或多环烃基，该烃基在环的任何位点含有一个或多个不饱和的碳-碳双键，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。这些环烯基的实例包括，

但不限于，环戊烯基、环己烯基等。

除非另有规定，环炔基包括任何稳定的环状或多环烃基，该烃基在环的任何位点含有一个或多个碳-碳三键，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。除非另有规定，卤代烷基的实例包括但不仅限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基，除非另有规定，C₁₋₆烷氧基包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和*S*-戊氧基。除非另有规定，术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价，它可以是单环或多环（比如1至3个环；其中至少一个环是芳族的），它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基（或环）。在一个示范性实例中，杂原子选自B、N、O和S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

除非另有规定，芳基在与其他术语联合使用时（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团（例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（如亚甲基）已经被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基3-(1-萘氧基)丙基等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基

苯基)甲基; 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于: 烷基, 如甲基、乙基和叔丁基; 酰基, 例如链烷酰基(如乙酰基); 芳基甲基, 如苄基(Bn), 对甲氧基苄基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基, DPM); 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

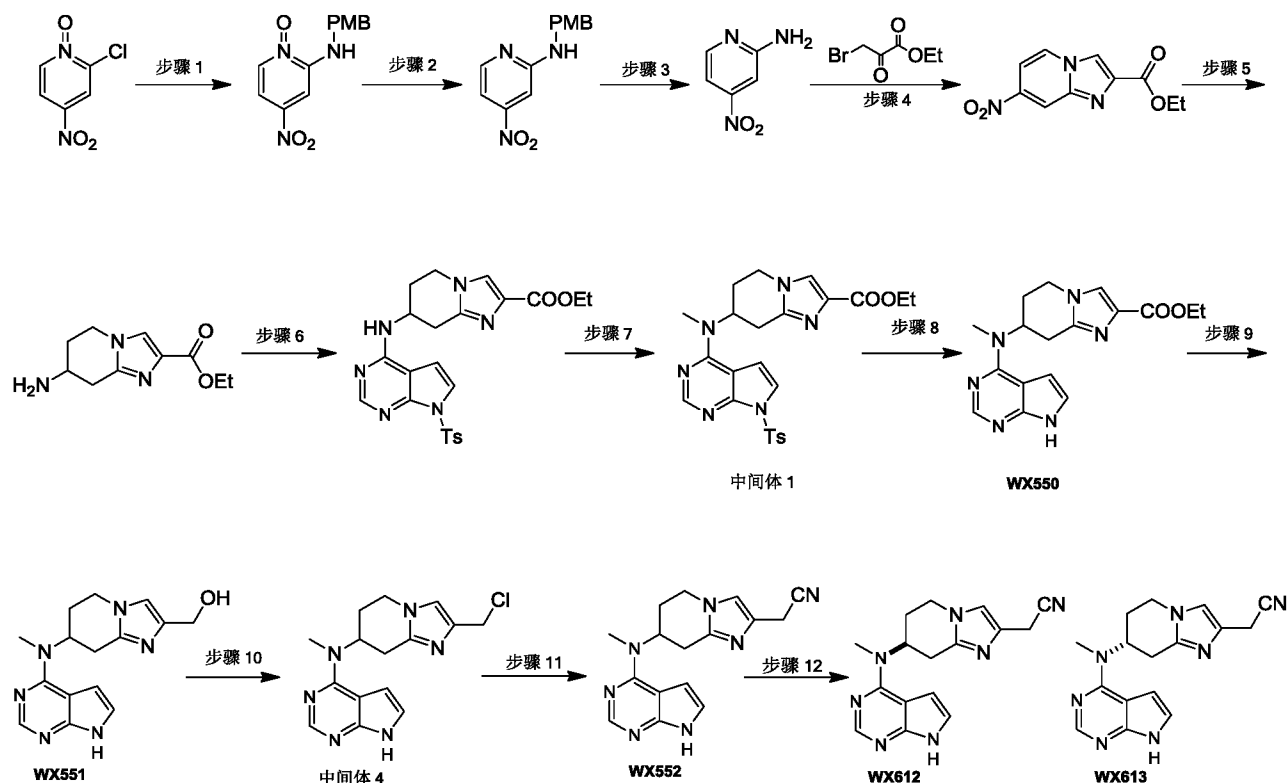
本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词: aq 代表水; HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脒六氟磷酸盐; EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐; m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸; eq 代表当量、等量; CDI 代表羰基二咪唑; DCM 代表二氯甲烷; PE 代表石油醚; DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯; DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺; DMSO 代表二甲亚砜; EtOAc 代表乙酸乙酯; EtOH 代表乙醇; MeOH 代表甲醇; Cbz 代表苄氧羰基, 是一种胺保护基团; BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团; HOAc 代表乙酸; NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠; r.t. 代表室温; O/N 代表过夜; THF 代表四氢呋喃; Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯; TFA 代表三氟乙酸; DIPEA 代表二异丙基乙基胺; SOCl₂ 代表氯化亚砷; CS₂ 代表二硫化碳; TsOH 代表对甲苯磺酸; NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺; NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮; n-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵; iPrOH 代表 2-丙醇; mp 代表熔点; LDA 代表二异丙基胺基锂; Fmoc 代表芴氧羰基; Alloc 代表烯丙氧羰基; Teco 代表三甲基硅乙氧羰基; PhI 代表邻苯二甲酰基; Tos 代表对甲苯磺酰基; Tfa 代表三氟乙酰基; Bn 代表苄基; PMB 代表对甲氧基苄基。

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

具体实施方式

实施例 1:



步骤 1: 将 2-氯-4-硝基-1-氧-吡啶-1-鎗 (40.0 g, 229.2 mmol) 和 (4-甲氧基苯基) 甲胺 (63 g, 458.4 mmol) 溶于 EtOH (400 mL) 中, 所得溶液搅拌回流反应 5 小时。TLC (PE: EA = 2:1) 显示反应完全。将 EtOH 体积浓缩一半, 并在冰浴中冷却 2~3 小时, 将所得冷的混合物过滤, 分离出的固体分别用 PE (60 mL*3) 和冰水 (60 mL * 3) 洗涤。真空干燥得橙色固体 N - [(4-甲氧基苯基) 甲基]-4-硝基-1-氧-吡啶-1-鎗-2-胺 (38.6 g, 140.2 mmol, 产率 61.2%)。MS (ESI) 计算值 $C_{13}H_{13}N_3O_4$ 275, 测定值 276 [M + H]⁺。

步骤 2: 在 0°C 下, 向 N - [(4-甲氧基苯基) 甲基]-4-硝基-1-氧-吡啶-1-鎗-2-胺 (5.0 g, 18.16 mmol) 的 $CHCl_3$ (50 mL) 逐滴加入的 PCl_3 (8.4 g, 60.8 mmol), 加完后将反应混合物升至 25°C 并剧烈搅拌反应 16 小时。TLC (PE: EA=1:1) 显示反应完全。将反应混合物过滤, 所得固体用 PE (30 mL * 3) 洗涤, 得到黄色固体化合物 N - [(4-甲氧基苯基) 甲基]-4-硝基-吡啶-2-胺 (4.2 克, 粗品) 未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。MS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{18}N_6$ 259, 测定值 260[M + H]⁺。

步骤 3: 常温下, 向 N - [(4-甲氧基苯基) 甲基]-4-硝基-吡啶-2-胺 (4.2 g, 16.2mmol) 的甲苯溶液中 (10 mL) 逐滴加入 TFA (5.0 mL)。然后, 将混合物在 80°C 下搅拌反应 2 小时。TLC (PE: EA=1:1) 显示反应完全。将混合物在减压下浓缩除去溶剂。将残余物用 H_2O (50 mL) 稀释, 用固体 $NaHCO_3$ 调节 pH 至中性, 水相用 EA (50 mL*3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩, 所

得残留物用柱色谱法纯化（二氧化硅，石油醚/乙酸乙酯=1/0~1: 1），得到橙色固体化合物 4-硝基吡啶-2-胺（700 mg，5.0 mmol，产率 31.1%）。MS (ESI) 计算值 $C_5H_5N_3O_2$ 139，测定值 140 $[M + H]^+$ 。

步骤 4: 常温下，向 4-硝基吡啶-2-胺（200 mg，1.4 mmol）的 DME（5 mL）中加入 3-溴-2-氧代-丙酸乙酯（280 mg，1.4 mmol）。所得混合物在 25°C 下搅拌反应 1 小时后，减压浓缩除去溶剂，残余物用 EtOH（10 mL）溶解，并回流反应 3 小时。TLC 显示反应完全。反应液冷却至常温，减压浓缩溶剂。残余物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（25 mL）碱化，水相用 DCM（15 mL * 3）萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩，得到残余物用快速柱色谱法（EA:PE = 10-60%）纯化，得到浅黄色固体化合物 7-硝基咪唑并[1,2-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯（302 mg，产率 88.9%）。MS (ESI) 计算值 $C_{10}H_9N_3O_4$ 235，测定值 236 $[M + H]^+$ 。

步骤 5: 常温下，向 7-硝基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酸乙酯（150 mg，637.8 μ mol）的乙醇（20 mL）溶液中，分别加入 HCl（7 mg，0.2 mmol）和 PtO_2 （15 mg，0.6 mmol），反应体系重复抽真空充 N_2 三次后，充入 H_2 （50 psi）并在 50°C 搅拌反应 16 小时。TLC（PE: EA=1: 1）显示反应完全。将反应混合物体积浓缩过半，过滤，得到白色固体化合物 7-氨基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酸乙酯盐酸盐（120 mg，粗品）。MS (ESI) 计算值 $C_{10}H_{15}N_3O_2$ 209，测定值 210 $[M + H]^+$ 。

步骤 6: 将 7-氨基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酸乙酯盐酸盐（100 mg，0.4 mmol）和 4-氯-7-（对甲苯磺酰基）吡咯并[2,3-*d*]嘧啶（137 mg，0.4 mmol）溶解于 *n*-BuOH（5 mL）中，并加入 DIEA（158 mg，1.2 mmol），所得混合物搅拌回流反应 16 小时。LC-MS 显示反应完全。反应混合液减压浓缩，所得残余物用 H_2O （10 mL）稀释，水相用 EA 萃取（20 mL * 3）。合并的有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残余物通过制备型 TLC（PE: EA = 0:1）纯化得到浅黄色固体化合物 7-[[7-（对甲苯磺酰基）吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酸乙酯（55 mg，0.11 mmol，产率 28.1%）。

MS (ESI) 计算值 $C_{23}H_{24}N_6O_4S$ 480，测定值 481 $[M + H]^+$ 。

步骤 7: 在 0°C 下， N_2 氛围中，向 7-[[7-（对甲苯磺酰基）吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酸乙酯（3.0 g，6.2 mmol）的 THF（150 mL）溶液中，分批加入 NaH（499 mg，12.5 mmol）。该混合物在此温度下继续搅拌 1 小时，然后逐滴加入 MeI（7.1 g，50.2 mmol），加完后，移到常温继续搅拌 1 小时。TLC 显示反应完成。加入饱和 NH_4Cl （10 mL）淬灭，稍后加入冰水（50 mL）冲释，水相用 DCM/MeOH（3: 1, 50 mL*3）混合溶剂萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥、过滤、减

压浓缩,得到粗产物用快速柱色谱法(DCM: MeOH =10: 1)纯化得到淡黄色固体 7-[甲基 - [7-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基] -5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(中间体 1)(1.5 g, 产率 45%)。MS (ESI) 计算值 $C_{24}H_{26}N_6O_4S$ 494, 测定值 495 $[M + H]^+$ 。

步骤 8: 在 25°C 下,向 7-[甲基-[7-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基] -5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(1.5 g, 3.0 mmol) 的 EtOH (20 mL) 溶液中,加入 NaOEt (1.0 g, 15 mmol) 并在此温度下搅拌 16 小时。TLC (DCM: MeOH = 10: 1) 显示反应完全。反应混合物在减压下浓缩,将残余物用水(50 mL)稀释,水相用 DCM/MeOH (10: 1, 50 mL*3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩,得到残留物通过柱色谱法纯化(二氧化硅, DCM / MeOH = 1/0~10: 1), 得到白色固体化合物 7- [甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基] -5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (WX550, 中间体 2) (600 mg, 1.76 mmol, 产率 58.2%)。MS (ESI) 计算值 $C_{17}H_{20}N_6O_2$ 340, 测定值 341 $[M + H]^+$ 。

步骤 9: 在 0°C 下,向 7-[甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基] -5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (500 mg, 1.5 mmol) 的 THF (10.00 mL) 溶液中,分批加入 $LiAlH_4$ (111 mg, 2.9 mmol), 所得混合物移到常温搅拌 2 小时。TLC (DCM: MeOH = 10:1) 显示反应完成。在 0°C 下, 加入 H_2O / THF = 1/1 (20 mL) 淬灭, 过滤, 水相用 DCM/MeOH (10: 1, 50 mL*3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩, 得到浅黄色固体化合物 7-[甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基] -5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲醇 (中间体 3) (320 mg, 粗品), 未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。MS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{18}N_6O$ 298, 测定值 299 $[M + H]^+$ 。

步骤 10: 常温下,向 7-[甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基] -5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲醇 (150 mg, 0.5 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液中,加入二氯亚砷 (300 mg, 2.5 mmol), 所得混合物在 70°C 下搅拌 1 小时。TLC (DCM: MeOH =10: 1) 显示反应完成。减压下浓缩, 得到粗产物 N-(2-(氯甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (150 mg, 盐酸盐粗品) (中间体 4), 未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。MS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{17}ClN_6$ 316, 测定值 317 $[M + H]^+$ 。

步骤 11: 向 N-[2-(氯甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(150 mg, 0.42 mmol) 的 DMSO (5 mL) 溶液中,加入氰化钠 (41mg, 0.85 mmol), 然后将混合物在 40°C 下搅拌反应 10 小时。LC-MS 表明原料消耗完全, 产物生成。加入水 (10 mL) 淬灭, 水相用 DCM/MeOH

(3: 1, 20 mL *3)萃取。合并有机相并用饱和盐水 (20 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩, 得到的残余物用制备型 HPLC (碱性条件) 分离得到白色固体化合物 2 - [7-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]乙腈(WX552) (60 mg, 产率 46%)。MS (ESI) 计算值 $C_{16}H_{17}N_7$ 307, 测定值 308 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.12 (s, 1H), 7.16 (d, $J=3.01$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.61 (d, $J=3.01$ Hz, 1H), 4.11-4.22 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.88-3.08 (m, 2H), 2.26-2.41 (m, 1H), 2.05 (d, $J=11.80$ Hz, 1H)。

步骤12: 将消旋的2 - [7-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]乙腈(WX552) (30 mg) 通过手性柱分离, 得到 (S或R) 2 - [7-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]乙腈 (WX612, 10 mg) 和 (R或S) 2 - [7-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]乙腈 (WX613, 11 mg)。

SFC 分离条件:

柱: AD(250mm*30mm,10um) 手性柱

流动相: A: 超临界 CO_2 , B: B:异丙醇 (含 0.1% 氨水), A:B = 60:40

流速: 80 mL/min

柱温: 38°C

波长: 220 nm

喷射压力:100 Bar

喷嘴温度: 60°C

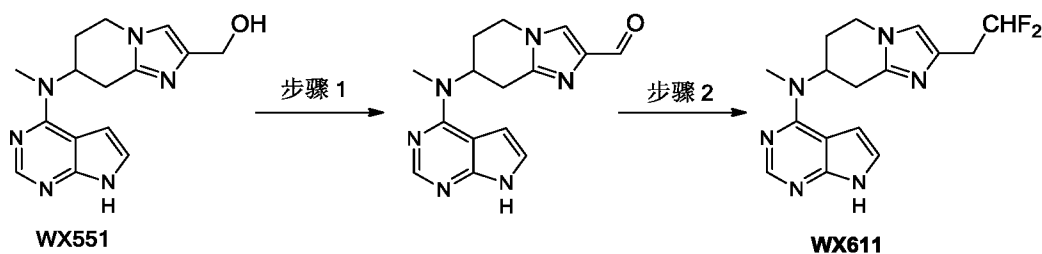
蒸发温度: 20°C

修整温度:25°C

WX612: 保留时间 4.870 min; MS (ESI) 计算值 $C_{16}H_{17}N_7$ 307, 测定值 308 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.15 (s, 1H), 7.14 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 5.41-5.51 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.14 (dt, $J=4.27, 12.17$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.04-3.19 (m, 2H), 2.46 (dq, $J=5.77, 12.38$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J=13.05$ Hz, 1H)

WX613: 保留时间 5.709 min; MS (ESI) 计算值 $C_{16}H_{17}N_7$ 307, 测定值 308 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.15 (s, 1H), 7.14 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.70 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 5.37-5.51 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.14 (dt, $J=4.52, 12.30$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.03-3.20 (m, 2H), 2.46 (dq, $J=5.90, 12.34$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J=11.80$ Hz, 1H)

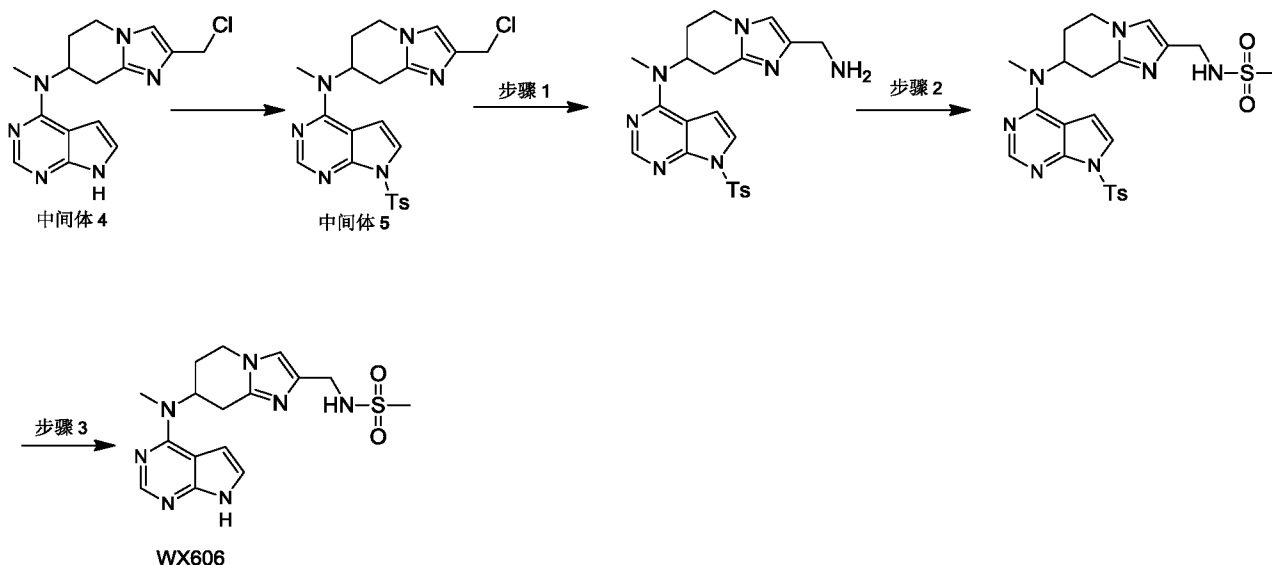
实施例 2:



步骤 1: 常温下, 向 7-[甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基] -5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基] 甲醇 (中间体 2) (200 mg, 0.44 mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液中, 加入活化的二氧化锰 (384 mg, 4.4 mmol)。所得悬浊液在 50°C 搅拌反应 4 小时。LC-MS 显示反应物被完全消耗。将反应混合物冷却至室温, 过滤、浓缩、得到白色固体 7-[甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基] -5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-2-甲醛 (160 mg, 粗品), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。MS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{16}N_6O$ 296, 测定值 297 $[M + H]^+$ 。

步骤 2: 在 0°C 下, 氮气氛围中, 向含有 7-[甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基] -5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-2-甲醛 (159 mg, 0.35 mmol) 的 DCM (8 mL) 溶液中加入二乙氨基三氟化硫 (DAST) (228 mg, 1.41 mmol), 加完后将该混合物移到 25°C 搅拌反应 14 小时。LC-MS 显示反应完全。将反应混合物倒入冷却的饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 中, 水相用 DCM/MeOH (10: 1, 15 mL*3) 萃取。合并的有机相用饱和盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。将残余物通过制备型 HPLC (碱性方法) 纯化, 得到 N-(2-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-7-基)-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-氨基(WX611) (156 mg, 产率 93.6%)。MS (ESI) 计算值 $C_{16}H_{18}F_2N_6$ 332, 测定值 333 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.44 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.03 (br. s., 1H), 5.84-6.22 (m, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 4.55 (d, J=9.79 Hz, 1H), 4.40 (d, J=10.29 Hz, 1H), 3.78 (t, J=14.43 Hz, 2H), 3.56 (br. s., 3H), 3.48 (br. s., 2H), 3.37 (s, 1H), 2.68 (d, J=7.53 Hz, 1H), 2.42 (d, J=12.30 Hz, 1H)

实施例 3



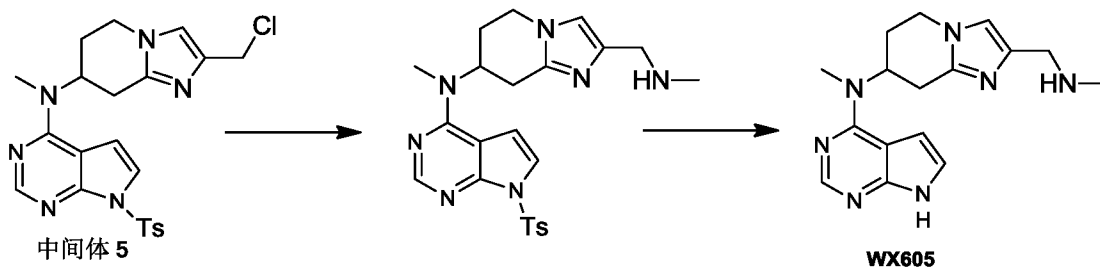
步骤 1: 常温下, 向 N-[2-(氯甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-7-基]-N-甲基-7-(对甲基苯磺酰基) 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (中间体 5) (130 mg, 0.28 mmol) 的吡啶 (5 mL) 溶液中加入 NH₃ 的 MeOH 溶液 (10 mL, 10 M), 所得的该混合物在 25°C 搅拌 10 小时。TLC (DCM: MeOH = 10: 1) 显示反应完全。加入 H₂O (20 mL) 淬灭。水相用 DCM/MeOH (5: 1, 15 mL*3) 萃取。合并的有机相用饱和盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到黄色固体化合物 N-[2-(胺甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-7-基]-N-甲基-7-(对甲基苯磺酰基) 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (60 mg, 粗品), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。MS (ESI) 计算值 C₂₂H₂₅N₇O₂S 451, 测定值 452 [M + H]⁺。

步骤 2: 0°C 下, 向溶解有 N-[2-(胺甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-7-基]-N-甲基-7-(对甲基苯磺酰基) 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (150 mg, 0.33 mmol) 和 TEA (100 mg, 1 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液中加入甲磺酰氯 (46 mg, 0.4 mmol), 所得混合物移到 25°C 下搅拌反应 16 小时。LC-MS 显示反应完全。将该混合物在减压下浓缩以除去溶剂。所得残余物用 H₂O (15 mL) 溶解, 并用 DCM/MeOH (5: 1, 30 mL*3) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩得到浅黄色固体化合物 N-((7-(甲基(7-(对甲苯酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-2-基)甲基)甲烷磺酰胺 (60 mg, 粗品), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。MS (ESI) 计算值 C₂₃H₂₇N₇O₄S₂ 529, 测定值 530 [M + H]⁺。

步骤 3: 常温下, 向 N-((7-(甲基(7-(对甲苯酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-2-基)甲基)甲烷磺酰胺 (50 mg, 0.94 mmol) 的 H₂O (5 mL) / THF (5 毫升) 溶液中加入 NaOH (6 mg, 0.14 mmol)。所得的该混合物在 90°C 搅拌回流 4 小时。TLC 显示原料消耗完全, 新点生成; LCMS 显示目标分子量。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用 H₂O (15 mL) 溶解, 并用二

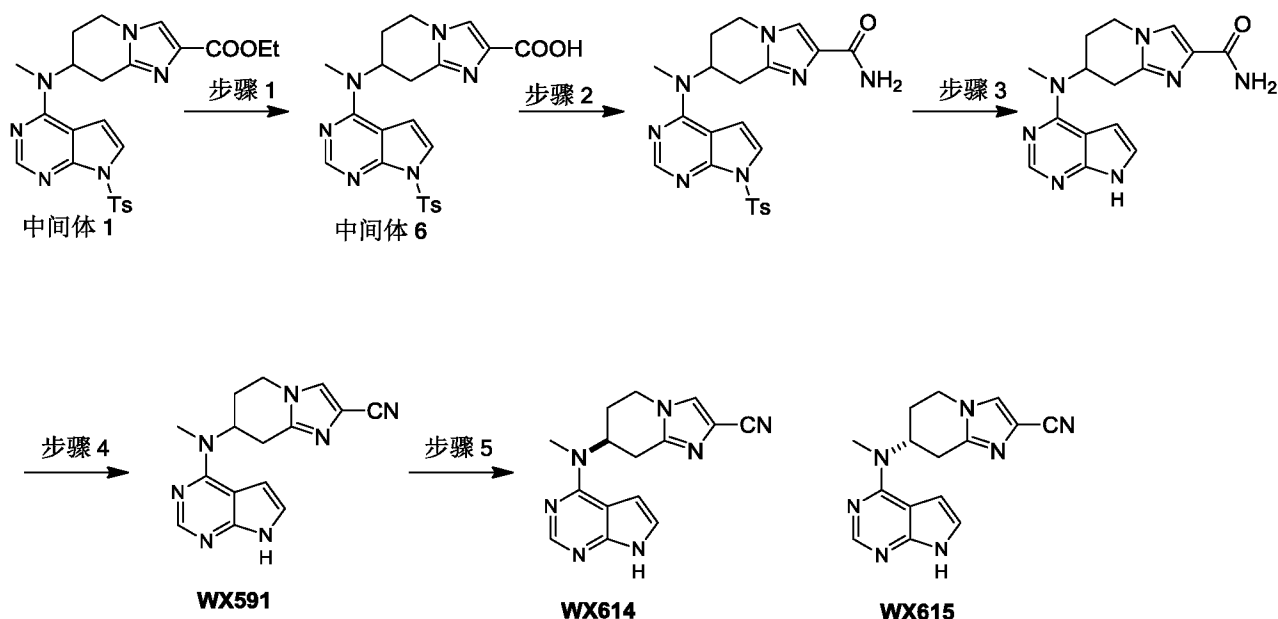
氯甲烷/异丙醇 (3:1, 20 mL*3) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到残余物通过制备型 HPLC (碱性条件) 纯化得到 N-((7-(甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-2-基)甲基)甲烷磺酰胺 (WX606, 22 mg, 产率 62.1%)。MS (ESI) 计算值 $C_{16}H_{21}N_7O_2S$ 375, 测定值 376 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.15 (s, 1H), 7.13 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.70 (d, $J=3.76$ Hz, 1H), 5.39-5.48 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.04-3.14 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.45 (dq, $J=5.90, 12.34$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J=11.29$ Hz, 1H)

实施例 4



N-甲基-N-[2-(甲氨基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-7-基]-7H-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (WX605) 的制备和纯化方法与 WX606 的制备和纯化方法相类似。向 N-[2-(氯甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-7-基]-N-甲基-7-(对甲基苯磺酰基) 吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (中间体 5) (130 mg, 0.28 mmol) 的吡啶 (5 mL) 溶液中加入甲胺的 MeOH 溶液, 得到甲胺化合物, 然后用 NaOH 在 H_2O (5 mL) / THF (5 毫升) 溶液中水解, 反应完全后用同样的后处理和 HPLC 分离, 得到 N-甲基-N-[2-(甲氨基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a] 吡啶-7-基]-7H-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (WX605) (25 mg, 产率 68%)。MS (ESI) 计算值 $C_{16}H_{21}N_7$ 311, 测定值 312 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 8.15 (s, 1H), 7.02 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 4.00-4.18 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.37 (d, $J=16.31$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08-3.19 (m, 1H), 2.96 (dd, $J=11.80, 16.06$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)

实施例 5:



步骤 1：在乙基 7-[甲基-[7-(对甲苯磺酰基)吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-羧酸甲酯 (4.0 g, 8.1 mmol) 的 THF (40 mL) 和 H₂O (8 mL) 溶液中，加入 LiOH·H₂O (509 mg, 12.1 mmol)，将混合物在 20℃ 下搅拌 10 小时。TLC 表明反应物完全被消耗。将反应混合物在减压下除去 THF，残余物用 2M HCl (4 mL) 调至 pH=2-3，生成白色固体，将固体滤出并在减压下浓缩得到 7-[甲基-[7-(对甲苯磺酰基)吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-羧酸 (3.6 g, 产率 95.4%) 为白色固体。MS (ESI) 计算值 C₂₂H₂₂N₆O₄S 466，测定值 467 [M + H]⁺。

步骤 2：在 0℃ 下，向 7-[甲基-[7-(对甲苯磺酰基)吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-羧酸 (1.8 g, 3.9 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液中，加入 CDI (751 mg, 4.6 mmol)，反应液温度升至 25℃ 搅拌 2 小时后，加入固体氯化铵 (2.1 g, 38.6 mmol) 后，反应常温过夜。LC-MS 显示反应物完全被消耗。将反应混合物倒入冰水 (50 mL) 中，白色固体析出，将固体滤出，用水 (20 mL) 洗涤，减压旋干得到 7-[甲基-[7-(对甲苯磺酰基)吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-甲酰胺 (2.5 g 粗品) 为白色固体，产品直接用于下一步。MS (ESI) 计算值 C₂₂H₂₃N₇O₃S 465，测定值 466 [M + H]⁺。

步骤 3：将 7-[甲基-[7-(对甲苯磺酰基)吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-甲酰胺 (2.5 g, 5.4 mmol) 溶解在 THF (20 mL)，MeOH (10 mL) 和 H₂O (6 mL) 中，加入 NaOH (429.6 mg, 10.7 mmol)。将混合物加热至 60℃ 搅拌 30 分钟。LC-MS 显示反应物被完全消耗。将反应混合物在减压下浓缩得到 7-[甲基-[7-氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-甲酰胺 (2.0 g 粗品) 为白色固体，产品直接用于下一步。MS (ESI) 计算值 C₁₅H₁₇N₇O 311，测定值 312 [M + H]⁺。

步骤 4：在 0℃ 下，向 7-[甲基-[7-氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-甲酰胺 (2.0 g, 6.4 mmol) 和三乙胺 (3.9 g, 38.5 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液中逐滴加入 TFAA (4.1 g, 19.3

mmol)，加完后，将反应液常温搅拌 30 分钟。LC-MS 显示原料被完全消耗。将反应混合物倒入冰水（20 mL）中，用 DCM/MeOH (5:1, 100 mL * 2) 萃取。将合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化（DCM/MeOH=40/1 to 20:1）得到 7-[甲基-[7 氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-腈（WX591, 378 mg, 产率为 19.8%）。MS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{15}N_7$ 293, 测定值 294 [M + H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.44-11.71 (m, 1H), 7.99-8.17 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 1H), 6.63 (dd, J=1.76, 3.26 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.13 (dt, J=4.14, 12.49 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.91-3.11 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.07 (d, J=11.54 Hz, 1H).

步骤 5: 将消旋的 7-[甲基-[7 氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-腈(30 mg, 102.3 μ mol) 通过手性柱分离得到 (S 或 R)-7-[甲基-[7 氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-腈(P1, WX614, 10 mg, 产率为 32.8%) 和(R 或 S)-7-[甲基-[7 氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基]氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-腈(WX615, 10 mg, 产率为 31.9%)。

SFC 分离条件:

柱: AD(250mm*30mm,10 μ m) 手性柱

流动相: A: 超临界 CO₂, B: B:乙醇 (含 0.1% 异丙醇), A:B = 55:45

流速: 80 mL/min

柱温: 38°C

波长: 220 nm

喷射压力:100 Bar

喷嘴温度: 60°C

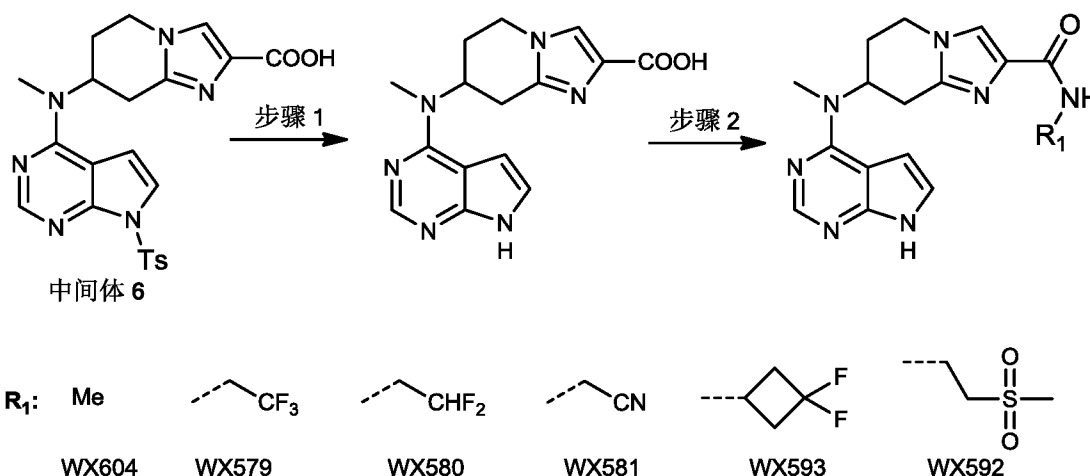
蒸发温度: 20°C

修整温度:25°C

WX614: 保留时间 5.507 min; MS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{15}N_7$ 293, 测定值 294 [M + H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.44-11.71 (m, 1H), 7.99-8.17 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 1H), 6.63 (dd, J=1.76, 3.26 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.13 (dt, J=4.14, 12.49 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.91-3.11 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.07 (d, J=11.54 Hz, 1H).

WX615: 保留时间 6.407 min; MS (ESI) 计算值 $C_{15}H_{15}N_7$ 293, 测定值 294 [M + H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.44-11.71 (m, 1H), 7.99-8.17 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 1H), 6.63 (dd, J=1.76, 3.26 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.13 (dt, J=4.14, 12.49 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.91-3.11 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.07 (d, J=11.54 Hz, 1H).

实施例 6:



步骤 1: 7-[甲基(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a]吡啶-2-羧酸的制备和纯化与 7-[甲基-[7 氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a] 吡啶-2-甲酰胺的制备和纯化相同。MS (ESI) 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ 312, 测定值 313 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

步骤 2: 将 7-[甲基(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a]吡啶-2-羧酸 (120 mg, 384.2 μmol), EDCI (184 mg, 960.5 μmol) 溶解在吡啶 (5 mL) 中, 反应液在 25°C 下搅拌 15 分钟后, 加入 3,3- 二氟环丁胺 (49 mg, 461.1 μmol), 混合物在 25°C 下搅拌 1 小时。LC-MS 显示原料消耗完全。反应液加水 (20 mL) 稀释, 用 $\text{DCM}:\text{i-PrOH}=3:1$ (20 mL * 3) 萃取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤和减压浓缩得到残余物。将残余物通过制备型 HPLC 纯化(碱性条件)得到氮-(3,3-二氟环丁基)-7-[甲基(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺(WX593) (30 mg, 产率 15.9%)。MS (ESI) 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ 401, 测定值 402 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 8.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.14 (d, $J=3.76$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 5.42-5.53 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 2H), 4.14-4.27 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.08-3.23 (m, 2H), 2.91-3.05 (m, 2H), 2.62-2.78 (m, 2H), 2.48 (dq, $J=5.65, 12.34$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J=11.29$ Hz, 1H)

类似于化合物 WX593 的制备和纯化方法得到化合物 WX579, WX580, WX581, WX592 和 WX604。WX579 (15 mg, 产率 9.6%)。MS (ESI) 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ 393, 测定值 394 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 8.15 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.14 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 5.41-5.54 (m, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 4.20 (dt, $J=4.39, 12.36$ Hz, 1H), 4.03-4.13 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.08-3.23 (m, 2H), 2.47 (dq, $J=5.77, 12.38$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J=11.54$ Hz, 1H)

WX580 (25 mg, 产率 29.7%)。MS (ESI) 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ 375, 测定值 376 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) 8.44 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.03 (br. s., 1H), 5.84-6.22 (m,

1H), 5.64 (br. s., 1H), 4.55 (d, J=9.79 Hz, 1H), 4.40 (d, J=10.29 Hz, 1H), 3.78 (t, J=14.43 Hz, 2H), 3.56 (br. s., 3H), 3.48 (br. s., 2H), 3.37 (s, 1H), 2.68 (d, J=7.53 Hz, 1H), 2.42 (d, J=12.30 Hz, 1H)

WX581 (35 mg, 产率 44.6%)。MS (ESI) 计算值 $C_{17}H_{18}N_8O$ 350, 测定值 351 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.14 (d, J=3.76 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.51 Hz, 1H), 5.42-5.55 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 3H), 4.21 (dt, J=4.52, 12.42 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.08-3.23 (m, 2H), 2.48 (tt, J=6.24, 12.45 Hz, 1H), 2.23 (d, J=10.29 Hz, 1H)

WX592 (25 mg, 产率 15.6%)。MS (ESI) 计算值 $C_{18}H_{23}N_7O_3S$ 417, 测定值 418 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (d, J=3.51 Hz, 1H), 7.04 (d, J=3.76 Hz, 1H), 5.64 (d, J=8.53 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=4.02, 13.30 Hz, 1H), 4.37 (dt, J=4.27, 12.55 Hz, 1H), 3.88 (t, J=6.65 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.42-3.49 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.59-2.74 (m, 1H), 2.42 (d, J=13.05 Hz, 1H)

WX604 (65 mg, 产率 41.6%)。MS (ESI) 计算值 $C_{16}H_{19}N_7O$ 325, 测定值 326 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) 8.13 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.02 (d, J=3.51 Hz, 1H), 6.52 (d, J=3.51 Hz, 1H), 5.45 (br. s., 1H), 4.06-4.25 (m, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 3.26-3.36 (m, 4H), 3.07-3.19 (m, 1H), 2.96 (dd, J=11.80, 16.06 Hz, 1H), 2.09-2.37 (m, 2H)

Jak1,2,Jak3 激酶体外活性测试

实验材料

重组人源JAK1、JAK2、JAK3蛋白酶均购自Life technology。LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) peptide 和 LANCE Eu-W1024 Anti-phosphotyrosine (PT66) 均购自PerkinElmer。使用多联酶标仪Envision (PerkinElmer)读板。

实验方法

将测试化合物进行3倍浓度梯度稀释,终浓度为10 uM到0.17 nM 11个浓度,每个浓度两个复孔;DMSO在检测反应中的含量为1%。

JAK1酶反应:

2 nM JAK1 蛋白激酶, 50 nM LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) peptide, 38 uM ATP, 50 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0.01% BRIJ-35。检测板为White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 室温反应90分钟, 反应体系为10 ul。

JAK2酶反应:

0.02 nM JAK2 蛋白激酶, 50 nM LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) peptide, 12 uM ATP, 50 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0.01% BRIJ-35。检测板为White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 室温反应60分钟, 反应体系为10 ul。

JAK3酶反应:

0.05 nM JAK2 蛋白激酶, 50 nM LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) peptide, 4 uM ATP, 50 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0.01% BRIJ-35。检测板为White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 室温反应90分钟, 反应体系为10 ul。

反应检测:

加10 ul检测试剂至反应板中, 其中LANCE Eu-W1024 Anti-phosphotyrosine (PT66)终浓度为2 nM, EDTA终浓度为10 mM, 室温孵育60分钟, Envision仪器读板。

数据分析

通过下列公式将读数转化成抑制率 (%) = (Min-Ratio)/(Max-Min)×100%。4参数曲线拟合 (Model 205 in XLFIT5, iDBS) 测得IC₅₀数据, 具体见表1。

表1

| 化合物 | JAK1 | JAK2 |
|-------|------|------|
| WX550 | C | D |
| WX551 | C | D |
| WX552 | B | C |
| WX579 | C | D |
| WX580 | C | D |
| WX581 | C | D |
| WX593 | D | D |
| WX592 | D | D |
| WX604 | C | D |
| WX605 | D | D |
| WX606 | C | D |
| WX591 | B | C |
| WX612 | D | D |
| WX613 | B | C |
| WX614 | A | B |
| WX615 | D | D |
| WX611 | B | C |
| WX550 | C | D |
| WX551 | C | D |
| WX552 | B | C |

| | | |
|-------|---|---|
| WX579 | C | D |
| WX580 | C | D |
| WX581 | C | D |
| WX593 | D | D |
| WX592 | D | D |
| WX604 | C | D |
| WX605 | D | D |
| WX606 | C | D |
| WX591 | B | C |
| WX612 | D | D |
| WX613 | B | C |
| WX614 | A | B |
| WX615 | D | D |
| WX611 | B | C |

A≤10nM; 10<B≤100 nM; 100<C≤1000 nM ; D > 1000 nM

药代动力学(PK)试验

将试验化合物溶解后得到的澄清溶液分别经尾静脉注射和灌胃给予雄性 DBA/1 小鼠体内(过夜禁食, 7~8 周龄)。给予受试化合物后, 静脉注射组在 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 和 24 小时, 灌胃组在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 和 24 小时, 分别从下颌静脉采血并离心后获得血浆。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度, 使用 WinNonlin™ Version 6.3 药动学软件, 以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

表 2-1 WX552 在小鼠中的 PK 测试结果

| PK Parameters | Mean |
|----------------------------------|-------|
| T _{1/2} (hr) | 1.18 |
| C _{max} (nM) | 3723 |
| AUC _{0-inf} (nM.hr) | 11448 |
| Bioavailability (%) ^a | 74.39 |

表 2-2 WX591 在小鼠中的 PK 测试结果

| PK Parameters | Mean |
|----------------------------------|-------|
| T _{1/2} (hr) | 2.26 |
| C _{max} (nM) | 3017 |
| AUC _{0-inf} (nM.hr) | 10467 |
| Bioavailability (%) ^a | 87.0 |

表 2-3 WX614 在小鼠中的 PK 测试结果

| PK Parameters | Mean |
|----------------------------------|-------|
| T _{1/2} (h) | 1.76 |
| C _{max} (nM) | 3087 |
| AUC _{0-inf} (nM.h) | 10200 |
| Bioavailability (%) ^a | 73.9 |

本发明的化合物WX552,WX591,WX614在小鼠中都有良好的口服生物利用度,较高的暴露量,有利于产生体内药效.

大鼠佐剂诱导的关节炎模型药效试验:

用大鼠佐剂关节炎模型验证本发明化合物的治疗关节炎的作用。

雌性, 体重160-180克Lewis大鼠用异氟烷麻醉后, 在左后脚皮下注射0.1ml结核分枝杆菌悬浮液。在造模13天后分组并给予相应的受试化合物, 如对大鼠分别给予1mpk、3mpk、10mpk的受试化合物WX614, 10mpk的受试化合物WX552, 和10mpk的受试化合物WX591溶解在DMSO/PEG400/H2O混合溶媒中, 并口服给予雌性Lewis大鼠 (每个剂量组的受试动物数为10)。连续给药两周, 期间观察大鼠状态, 记录足体积肿胀情况并评分。试验表明本发明化合物WX614, WX552 和WX591均展示出良好的关节炎抑制活性。

表 3-1

| 化合物 | 剂量 (mg/kg) | AUC (%) |
|-----------|------------|---------|
| 溶媒对照组 | 0 | 0% |
| 化合物 WX552 | 10 | 31.7 |
| 化合物 WX591 | 10 | 44.7 |
| 化合物 WX614 | 1 | 20.2 |
| | 3 | 50.2 |
| | 10 | 61.8 |

小鼠胶原诱导的关节炎模型药效试验:

用小鼠胶原诱导的关节炎模型验证本发明化合物的治疗关节炎的作用。

选择DBA/1雄性小鼠, 于第0天和第21天尾根部皮下注射胶原与弗氏完全佐剂的乳剂, 第29天左右开始分组, 将发明化合物WX614 (3mpk, 10 mpk, 30mpk)、溶解在DMSO/PEG400/H2O[5/20/75 (v/v/v)]中, 并口服给予CIA小鼠 (上海斯莱克实验动物有限公司, 每个剂量组的受试动物数为10), 连续给药2周, 期间记录小鼠体重, 并对小鼠的关节炎进行临床评分, 结果显示本发明化合物WX614对小鼠类风湿性

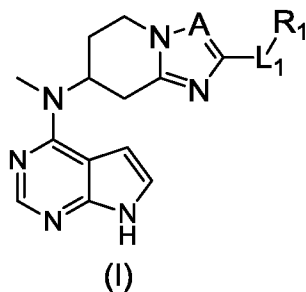
关节炎有明显的治疗作用。

表 3-2

| 化合物 | 剂量 (mg/kg) | AUC (%) |
|-----------|------------|---------|
| 溶媒对照组 | 0 | 0 |
| 化合物 WX614 | 3 | 42.4 |
| | 10 | 51.3 |
| | 30 | 82.5 |

权利要求

1. 式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

A 选自 C(R)或 N;

L₁ 选自单键、-C(=O)O-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)N(R)-、-N(R)C(=O)N(R)-、-N(R)-、-S(=O)N(R)-、-S(=O)₂N(R)C(R)₂-、-S(=O)N(R)C(R)₂-;

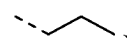

R₁ 选自 H、CN、OH、NH₂、卤素, 或选自任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代的: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 元环烷基、3~6 元杂环烷基;

R 分别独立地选自 H、CN、OH、NH₂、卤素, 或分别选自任选被 1、2、3 或 4 个 R' 取代的: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基;

R' 选自卤素、OH、NH₂、CN、Me、Et、CF₃、CH₂CF₃、NHCH₃、N(CH₃)₂;

所述“杂”选自杂原子或杂原子团, 选自 N、O、S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-, 上述任意一种情况下所述“杂”的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

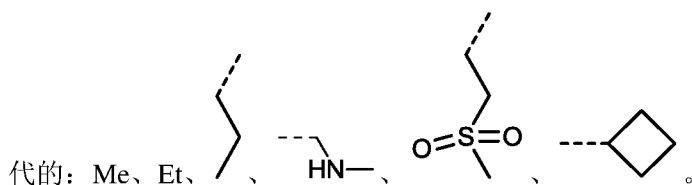
2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R 选自 H、CN、OH、NH₂、卤素, 或选



自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: Me、Et、NHCH₃、N(CH₃)₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、、。

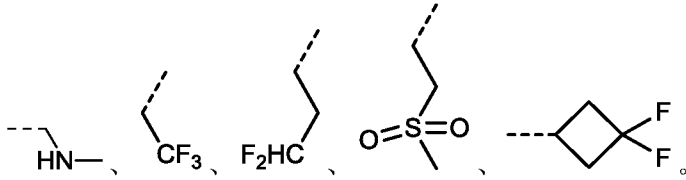
3. 根据权利要求 1 或 2 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L₁ 选自单键、-C(=O)O-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-NH C(=O)NH-、-NH-、-S(=O)NH-、-S(=O)₂ NHCH₂-、-S(=O)NHCH₂-。

4. 根据权利要求 1 或 2 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 H、CN、OH、NH₂, 或选自任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基-N(C₁₋₂ 烷基)₂、C₁₋₂ 烷基-NH-C₁₋₂ 烷基、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-S(=O)-C₁₋₃ 烷基、C₄₋₅ 环烷基、4~5 元杂环烷基。

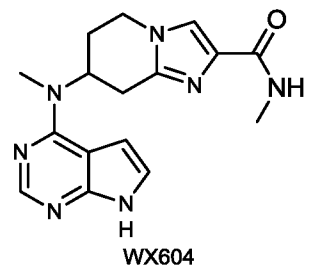
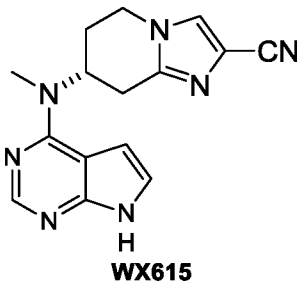
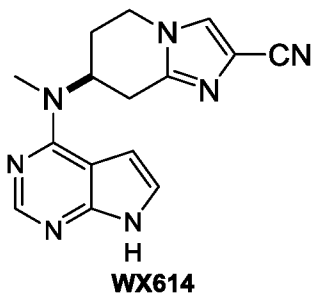
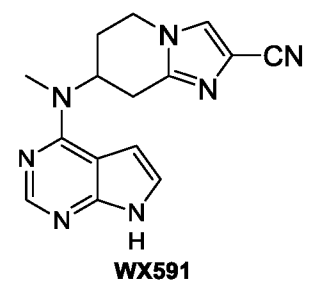
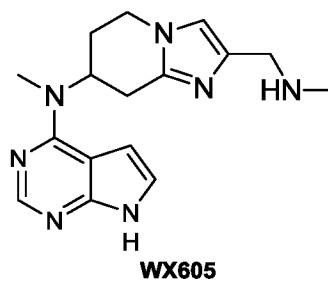
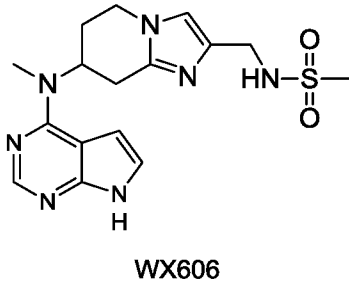
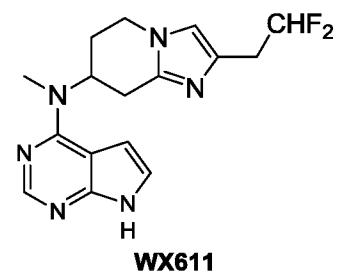
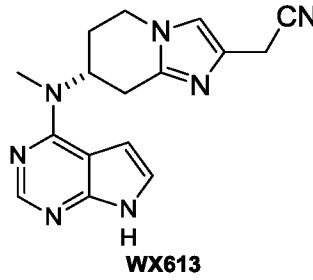
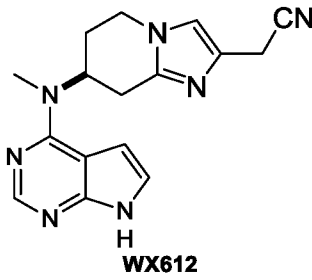
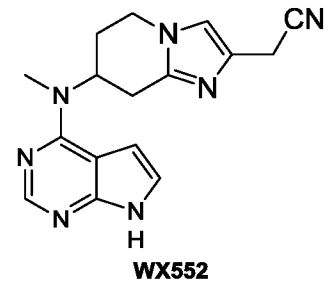
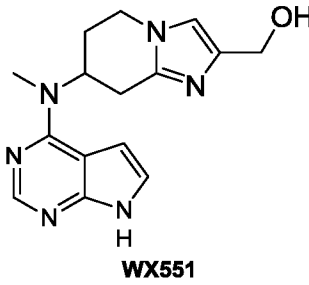
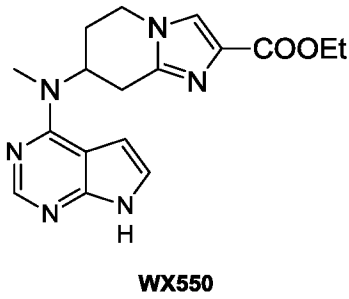
5. 根据权利要求 4 所述化合物或其药学上可接受的盐, R₁ 选自 CN, 或选自任选被 1、2、3 或 4 个 R 取

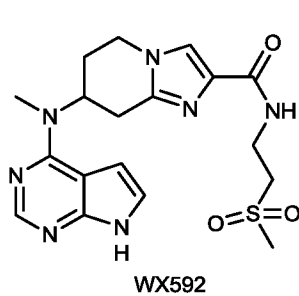
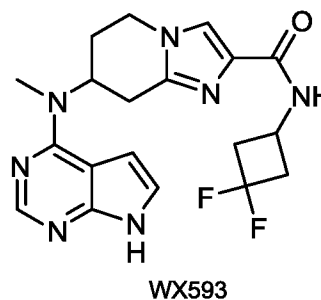
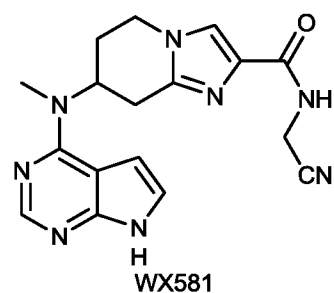
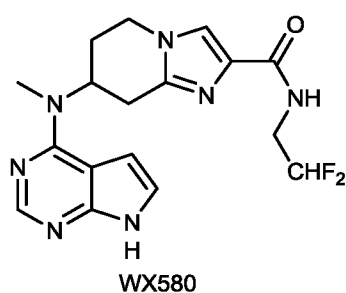
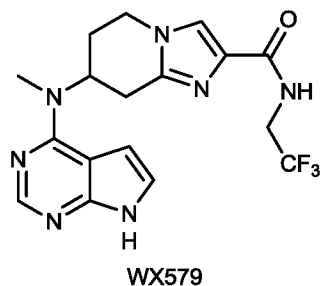


6. 根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐, 上述 R₁ 选自 CN、Me、、、

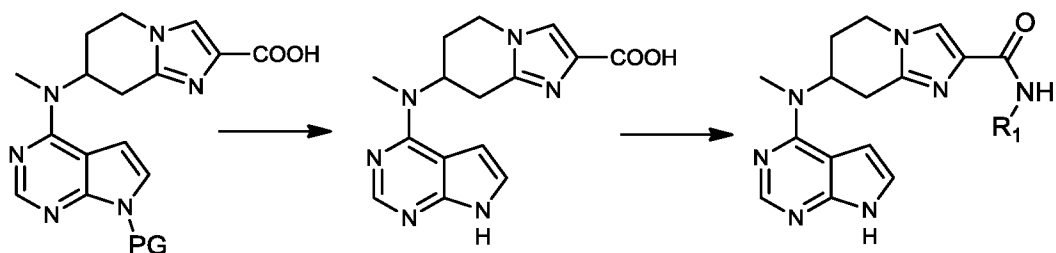


7. 根据权利要求 1 所述化合物, 其选自:





8. 根据权利要求 1 所述式 (I) 化合物的制备方法, 包括如下步骤:



其中, PG 为氨基保护基, 优选自 Cbz、Boc、Fmoc、Alloc、Teco、甲氧羰基、乙氧羰基、Pht、Tos、Tfa、Bn、PMB;

R_1 如权利要求 1 所定义。

9. 一种药物组合物, 包括治疗有效量的根据权利要求 1~8 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

10. 根据权利要求 1~8 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 9 所述的药物组合物在制备治疗与 Janus 激酶相关疾病的药物中的应用。

11. 根据权利要求 10 所述的应用, 其中所述疾病为关节炎。

12. 根据权利要求 10 所述的应用, 其中所述疾病为类风湿性关节炎。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/083426

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 29/00 (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)

C07D 487, C07D 487/04, A61K 31, A61P 29

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)

CNABS, CJFD, CNKI, VEN, STN (CAPLUS, REGISTRY): protein kinase, arthritis, pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, pyrrolo, pyrimidine, JAK, Janus, Kinase, structure search according to formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | CN 1409712 A (PFIZER PRODUCTS INC.), 09 April 2003 (09.04.2003), description, pages 1-6, 13, 18 and 20, and embodiment 9 | 1-12 |
| A | CN 103415520 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.), 27 November 2013 (27.11.2013), description, pages 2-6 | 1-12 |
| A | WO 2014128591 A1 (PFIZER), 28 August 2014 (28.08.2014), description, pages 6-12 | 1-12 |
| A | CN 1305480 A (PFIZER PRODUCTS INC.), 25 July 2001 (25.07.2001), description, pages 1-9 | 1-12 |
| A | CN 102574863 A (BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC.), 11 July 2012 (11.07.2012), description, pages 1-6 | 1-12 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

| | |
|---|---|
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p> |
|---|---|

Date of the actual completion of the international search
03 August 2016 (03.08.2016)

Date of mailing of the international search report
01 September 2016 (01.09.2016)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
LI, Shasha
Telephone No.: (86-10) **010-62086331**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/083426

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|--|------------------|--|--|
| CN 1409712 A | 09 April 2003 | WO 0142246 A2 JP 4078074 B2 GT 200000208 A US 2010035903 A1 US 6956041 B2 US 2007292430 A1 AP 1905 A AP 200202543 D0 DE 60037345 T2 IL 149616 A RS 51574 B MX PA02005675 A US RE41783 E1 PE 10962001 A1 TW I264305 B US 2005288313 A1 PT 1382339 E SK 287188 B6 DK 1382339 T3 US 7265221 B2 TW 200427453 A US 7842699 B2 EP 1382339 B1 PA 8507301 A1 AR 026534 A1 HK 1051195 A1 TW I248935 B PT 1235830 E NZ 528905 A NO 20022738 A TR 200201498 T2 DK 1235830 T3 SK 7562002 A3 CZ 20021846 A3 CA 2393640 C CY 1108850 T1 AU 777911 B2 ES 2208433 T3 ES 2295495 T3 CA 2393640 A1 DE 60007552 D1 BG 106855 A JP 2003516405 A HR P20020509 A2 SI 1235830 T1 IS 2173 B | 14 June 2001 23 April 2008 01 June 2002 11 February 2010 18 October 2005 20 December 2007 20 October 2008 30 June 2002 13 November 2008 17 February 2010 31 August 2011 02 September 2002 28 September 2010 25 October 2001 21 October 2006 29 December 2005 06 February 2008 08 February 2010 28 January 2008 04 September 2007 16 December 2004 30 November 2010 05 December 2007 21 February 2002 12 February 2003 29 July 2005 11 February 2006 30 April 2004 24 March 2005 07 June 2002 21 January 2003 29 March 2004 05 August 2003 18 June 2003 05 September 2006 02 July 2014 04 November 2004 16 June 2004 16 April 2008 14 June 2001 05 February 2004 29 December 2002 13 May 2003 31 August 2004 30 June 2004 15 November 2006 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/083426

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| CN 103415520 A | 27 November 2013 | US 7091208 B2 | 15 August 2006 |
| | | NZ 518884 A | 27 February 2004 |
| | | AU 1295001 A | 18 June 2001 |
| | | HU 0203503 A2 | 28 February 2003 |
| | | MX 2014007033 A | 16 September 2014 |
| | | WO 2013091539 A1 | 27 June 2013 |
| | | AU 2012357296 A1 | 03 July 2014 |
| | | EP 2796460 A4 | 20 May 2015 |
| | | KR 20140103300 A | 26 August 2014 |
| | | US 2014336207 A1 | 13 November 2014 |
| | | CN 103415520 B | 20 January 2016 |
| | | RU 2014128307 A | 10 February 2016 |
| | | EP 2796460 A1 | 29 October 2014 |
| WO 2014128591 A1 | 28 August 2014 | TW 201326176 A | 01 July 2013 |
| | | JP 2015500845 A | 08 January 2015 |
| | | CA 2857977 A1 | 27 June 2013 |
| | | US 2015246048 A1 | 03 September 2015 |
| | | TW 201443055 A | 16 November 2014 |
| | | UY 35337 A | 30 September 2014 |
| | | IL 240132 D0 | 24 September 2015 |
| | | CL 2015002303 A1 | 18 December 2015 |
| | | MD 20150073 A2 | 31 January 2016 |
| | | PH 12015501779 A1 | 02 December 2015 |
| | | AU 2014220357 A1 | 06 August 2015 |
| | | KR 20150109434 A | 01 October 2015 |
| | | TW 1507408 B | 11 November 2015 |
| | | EP 2958921 A1 | 30 December 2015 |
| | | SG 11201505816U A | 29 September 2015 |
| | | US 2014243312 A1 | 28 August 2014 |
| | | US 2015225408 A1 | 13 August 2015 |
| | | JP 2016509049 A | 24 March 2016 |
| | | MX 2015010928 A | 29 October 2015 |
| | | IL 240132 A | 24 September 2015 |
| AR 094857 A1 | 02 September 2015 | | |
| CR 20150395 A | 23 September 2015 | | |
| CN 105008362 A | 28 October 2015 | | |
| CA 2900703 A1 | 28 August 2014 | | |
| DO P2015000206 A | 15 February 2016 | | |
| US 9035074 B2 | 19 May 2015 | | |
| AP 201508664 D0 | 31 August 2015 | | |
| PE 17642015 A1 | 03 December 2015 | | |
| CU 20150078 A7 | 29 January 2016 | | |
| CN 1305480 A | 25 July 2001 | HK 1036801 A1 | 16 April 2004 |
| | | AR 016499 A1 | 04 July 2001 |
| | | TN SN99126 A1 | 03 April 2003 |
| | | HR P20000885 B1 | 31 March 2007 |
| | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/083426

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|------------------|------------------|-------------------|
| | | BG 65119 B1 | 30 March 2007 |
| | | CA 2335492 C | 17 May 2005 |
| | | BR 9911365 A | 13 March 2001 |
| | | OA 11572 A | 01 July 2004 |
| | | PT 1087970 E | 30 June 2004 |
| | | EP 1087970 A1 | 04 April 2001 |
| | | JP 4971068 B2 | 11 July 2012 |
| | | RS 50087 B | 22 January 2009 |
| | | NO 20006453 D0 | 18 December 2000 |
| | | YU 78500 A | 30 April 2003 |
| | | JP 2002518393 A | 25 June 2002 |
| | | US 6610847 B2 | 26 August 2003 |
| | | US 2003212273 A1 | 13 November 2003 |
| | | WO 9965908 A1 | 23 December 1999 |
| | | SK 286640 B6 | 05 March 2009 |
| | | PA 8476001 A1 | 05 September 2003 |
| | | AU 3951899 A | 05 January 2000 |
| | | PT 1087970 T | 30 June 2004 |
| | | CA 2335492 A1 | 23 December 1999 |
| | | CN 1128800 C | 26 November 2003 |
| | | DE 69916833 T2 | 14 April 2005 |
| | | ES 2219018 T3 | 16 November 2004 |
| | | AP 1021 A | 09 November 2001 |
| | | PE 06982000 A1 | 19 August 2000 |
| | | DK 1087970 T3 | 02 August 2004 |
| | | GE P20074227 B | 25 October 2007 |
| | | JP 2007284455 A | 01 November 2007 |
| | | PL 198640 B1 | 31 July 2008 |
| | | US 2002019526 A1 | 14 February 2002 |
| | | JP 4666762 B2 | 06 April 2011 |
| | | NO 318784 B1 | 09 May 2005 |
| | | CZ 20004727 A3 | 13 March 2002 |
| | | PL 345123 A1 | 03 December 2001 |
| | | HR P20000885 A2 | 31 October 2001 |
| | | SK 18982000 A3 | 06 August 2002 |
| | | AT 265458 T | 15 May 2004 |
| | | IL 139586 D0 | 10 February 2002 |
| | | ID 26698 A | 01 February 2001 |
| | | AP 9901584 D0 | 30 June 1999 |
| | | EA 005852 B1 | 30 June 2005 |
| | | MA 26654 A1 | 20 December 2004 |
| | | HU 0102574 A3 | 28 January 2002 |
| | | US 7687507 B2 | 30 March 2010 |
| | | KR 100415791 B1 | 24 January 2004 |
| | | EP 1087970 B1 | 28 April 2004 |
| CN 102574863 A | 11 July 2012 | US 2012149662 A1 | 14 June 2012 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/083426

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|--|------------------|--------------------|-------------------|
| | | MX 2012002217 A | 10 April 2012 |
| | | WO 2011031554 A2 | 17 March 2011 |
| | | IL 218271 D0 | 30 April 2012 |
| | | JP 2013503191 A | 31 January 2013 |
| | | RU 2012111215 A | 10 October 2013 |
| | | WO 2011031554 A3 | 15 September 2011 |
| | | AU 2010292487 A1 | 22 March 2012 |
| | | CA 2770712 A1 | 17 March 2011 |
| | | KR 20120060867 A | 12 June 2012 |
| | | EP 2470537 A2 | 04 July 2012 |
| | | BR 112012008073 A2 | 01 March 2016 |
| | | TW 201111385 A | 01 April 2011 |
| | | AR 077990 A1 | 05 October 2011 |

| <p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i</p> <p>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</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---------|-----|-------------------|---------|---|---|------|---|---|------|---|--|------|---|---|------|---|---|------|----------------------------|--|----------------------------|---|---|---|----------------------------|-------------|------------------------------|--|
| <p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D487, C07D487/04, A61K31, A61P29</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS, CJFD, CNKI, VEN, STN(CAPLUS, REGISTRY): 吡咯并[2,3-d]嘧啶, 吡咯并, 吡咯, 嘧啶, 蛋白激酶, 关节炎, pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, pyrrolo, pyrimidine, JAK, Janus, Kinase, structure search according to formula(I)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 1409712 A (辉瑞产品公司) 2003年 4月 9日 (2003 - 04 - 09) 说明书第1-6、13、18、20页, 实施例9</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103415520 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2013年 11月 27日 (2013 - 11 - 27) 说明书第2-6页</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014128591 A1 (PFIZER) 2014年 8月 28日 (2014 - 08 - 28) 说明书第6-12页</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1305480 A (辉瑞产品公司) 2001年 7月 25日 (2001 - 07 - 25) 说明书第1-9页</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102574863 A (拜奥克里斯特制药公司) 2012年 7月 11日 (2012 - 07 - 11) 说明书第1-6页</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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)</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table> | | | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | X | CN 1409712 A (辉瑞产品公司) 2003年 4月 9日 (2003 - 04 - 09) 说明书第1-6、13、18、20页, 实施例9 | 1-12 | A | CN 103415520 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2013年 11月 27日 (2013 - 11 - 27) 说明书第2-6页 | 1-12 | A | WO 2014128591 A1 (PFIZER) 2014年 8月 28日 (2014 - 08 - 28) 说明书第6-12页 | 1-12 | A | CN 1305480 A (辉瑞产品公司) 2001年 7月 25日 (2001 - 07 - 25) 说明书第1-9页 | 1-12 | A | CN 102574863 A (拜奥克里斯特制药公司) 2012年 7月 11日 (2012 - 07 - 11) 说明书第1-6页 | 1-12 | “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 | “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 | “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 | “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 | “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) | “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 | “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 | “&” 同族专利的文件 | “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 | |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | CN 1409712 A (辉瑞产品公司) 2003年 4月 9日 (2003 - 04 - 09) 说明书第1-6、13、18、20页, 实施例9 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 103415520 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2013年 11月 27日 (2013 - 11 - 27) 说明书第2-6页 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 2014128591 A1 (PFIZER) 2014年 8月 28日 (2014 - 08 - 28) 说明书第6-12页 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 1305480 A (辉瑞产品公司) 2001年 7月 25日 (2001 - 07 - 25) 说明书第1-9页 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 102574863 A (拜奥克里斯特制药公司) 2012年 7月 11日 (2012 - 07 - 11) 说明书第1-6页 | 1-12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 | “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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 | “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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| “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) | “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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 | “&” 同族专利的文件 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| “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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 8月 3日</p> | <p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 9月 1日</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p> | <p>授权官员</p> <p>李莎莎</p> <p>电话号码 (86-10)010-62086331</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/083426

| 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 1409712 A | 2003年 4月 9日 | WO 0142246 A2 | 2001年 6月 14日 |
| | | JP 4078074 B2 | 2008年 4月 23日 |
| | | GT 200000208 A | 2002年 6月 1日 |
| | | US 2010035903 A1 | 2010年 2月 11日 |
| | | US 6956041 B2 | 2005年 10月 18日 |
| | | US 2007292430 A1 | 2007年 12月 20日 |
| | | AP 1905 A | 2008年 10月 20日 |
| | | AP 200202543 D0 | 2002年 6月 30日 |
| | | DE 60037345 T2 | 2008年 11月 13日 |
| | | IL 149616 A | 2010年 2月 17日 |
| | | RS 51574 B | 2011年 8月 31日 |
| | | MX PA02005675 A | 2002年 9月 2日 |
| | | US RE41783 E1 | 2010年 9月 28日 |
| | | PE 10962001 A1 | 2001年 10月 25日 |
| | | TW 1264305 B | 2006年 10月 21日 |
| | | US 2005288313 A1 | 2005年 12月 29日 |
| | | PT 1382339 E | 2008年 2月 6日 |
| | | SK 287188 B6 | 2010年 2月 8日 |
| | | DK 1382339 T3 | 2008年 1月 28日 |
| | | US 7265221 B2 | 2007年 9月 4日 |
| | | TW 200427453 A | 2004年 12月 16日 |
| | | US 7842699 B2 | 2010年 11月 30日 |
| | | EP 1382339 B1 | 2007年 12月 5日 |
| | | PA 8507301 A1 | 2002年 2月 21日 |
| | | AR 026534 A1 | 2003年 2月 12日 |
| | | HK 1051195 A1 | 2005年 7月 29日 |
| | | TW 1248935 B | 2006年 2月 11日 |
| | | PT 1235830 E | 2004年 4月 30日 |
| | | NZ 528905 A | 2005年 3月 24日 |
| | | NO 20022738 A | 2002年 6月 7日 |
| | | TR 200201498 T2 | 2003年 1月 21日 |
| | | DK 1235830 T3 | 2004年 3月 29日 |
| | | SK 7562002 A3 | 2003年 8月 5日 |
| | | CZ 20021846 A3 | 2003年 6月 18日 |
| | | CA 2393640 C | 2006年 9月 5日 |
| | | CY 1108850 T1 | 2014年 7月 2日 |
| | | AU 777911 B2 | 2004年 11月 4日 |
| | | ES 2208433 T3 | 2004年 6月 16日 |
| | | ES 2295495 T3 | 2008年 4月 16日 |
| | | CA 2393640 A1 | 2001年 6月 14日 |
| | | DE 60007552 D1 | 2004年 2月 5日 |
| | | BG 106855 A | 2002年 12月 29日 |
| | | JP 2003516405 A | 2003年 5月 13日 |
| | | HR P20020509 A2 | 2004年 8月 31日 |
| | | SI 1235830 T1 | 2004年 6月 30日 |
| | | IS 2173 B | 2006年 11月 15日 |
| | | US 7091208 B2 | 2006年 8月 15日 |
| | | NZ 518884 A | 2004年 2月 27日 |
| | | AU 1295001 A | 2001年 6月 18日 |
| | | HU 0203503 A2 | 2003年 2月 28日 |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/083426

| 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 | 103415520 | A | 2013年 11月 27日 | MX | 2014007033 | A | 2014年 9月 16日 |
| | | | | WO | 2013091539 | A1 | 2013年 6月 27日 |
| | | | | AU | 2012357296 | A1 | 2014年 7月 3日 |
| | | | | EP | 2796460 | A4 | 2015年 5月 20日 |
| | | | | KR | 20140103300 | A | 2014年 8月 26日 |
| | | | | US | 2014336207 | A1 | 2014年 11月 13日 |
| | | | | CN | 103415520 | B | 2016年 1月 20日 |
| | | | | RU | 2014128307 | A | 2016年 2月 10日 |
| | | | | EP | 2796460 | A1 | 2014年 10月 29日 |
| | | | | TW | 201326176 | A | 2013年 7月 1日 |
| | | | | JP | 2015500845 | A | 2015年 1月 8日 |
| | | | | CA | 2857977 | A1 | 2013年 6月 27日 |
| | | | | WO | 2014128591 | A1 | 2014年 8月 28日 |
| TW | 201443055 | A | 2014年 11月 16日 | | | | |
| UY | 35337 | A | 2014年 9月 30日 | | | | |
| IL | 240132 | D0 | 2015年 9月 24日 | | | | |
| CL | 2015002303 | A1 | 2015年 12月 18日 | | | | |
| MD | 20150073 | A2 | 2016年 1月 31日 | | | | |
| PH | 12015501779 | A1 | 2015年 12月 2日 | | | | |
| AU | 2014220357 | A1 | 2015年 8月 6日 | | | | |
| KR | 20150109434 | A | 2015年 10月 1日 | | | | |
| TW | 1507408 | B | 2015年 11月 11日 | | | | |
| EP | 2958921 | A1 | 2015年 12月 30日 | | | | |
| SG | 11201505816U | A | 2015年 9月 29日 | | | | |
| US | 2014243312 | A1 | 2014年 8月 28日 | | | | |
| US | 2015225408 | A1 | 2015年 8月 13日 | | | | |
| JP | 2016509049 | A | 2016年 3月 24日 | | | | |
| MX | 2015010928 | A | 2015年 10月 29日 | | | | |
| IL | 240132 | A | 2015年 9月 24日 | | | | |
| AR | 094857 | A1 | 2015年 9月 2日 | | | | |
| CR | 20150395 | A | 2015年 9月 23日 | | | | |
| CN | 105008362 | A | 2015年 10月 28日 | | | | |
| CA | 2900703 | A1 | 2014年 8月 28日 | | | | |
| DO | P2015000206 | A | 2016年 2月 15日 | | | | |
| US | 9035074 | B2 | 2015年 5月 19日 | | | | |
| AP | 201508664 | D0 | 2015年 8月 31日 | | | | |
| PE | 17642015 | A1 | 2015年 12月 3日 | | | | |
| CU | 20150078 | A7 | 2016年 1月 29日 | | | | |
| CN | 1305480 | A | 2001年 7月 25日 | HK | 1036801 | A1 | 2004年 4月 16日 |
| | | | | AR | 016499 | A1 | 2001年 7月 4日 |
| | | | | TN | SN99126 | A1 | 2003年 4月 3日 |
| | | | | HR | P20000885 | B1 | 2007年 3月 31日 |
| | | | | BG | 65119 | B1 | 2007年 3月 30日 |
| | | | | CA | 2335492 | C | 2005年 5月 17日 |
| | | | | BR | 9911365 | A | 2001年 3月 13日 |
| | | | | OA | 11572 | A | 2004年 7月 1日 |
| | | | | PT | 1087970 | E | 2004年 6月 30日 |
| | | | | EP | 1087970 | A1 | 2001年 4月 4日 |
| | | | | JP | 4971068 | B2 | 2012年 7月 11日 |
| | | | | RS | 50087 | B | 2009年 1月 22日 |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/083426

| 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) | |
|-------------|----------------|------------------|--------------------|---------------|
| | | NO 20006453 D0 | 2000年 12月 18日 | |
| | | YU 78500 A | 2003年 4月 30日 | |
| | | JP 2002518393 A | 2002年 6月 25日 | |
| | | US 6610847 B2 | 2003年 8月 26日 | |
| | | US 2003212273 A1 | 2003年 11月 13日 | |
| | | WO 9965908 A1 | 1999年 12月 23日 | |
| | | SK 286640 B6 | 2009年 3月 5日 | |
| | | PA 8476001 A1 | 2003年 9月 5日 | |
| | | AU 3951899 A | 2000年 1月 5日 | |
| | | PT 1087970 T | 2004年 6月 30日 | |
| | | CA 2335492 A1 | 1999年 12月 23日 | |
| | | CN 1128800 C | 2003年 11月 26日 | |
| | | DE 69916833 T2 | 2005年 4月 14日 | |
| | | ES 2219018 T3 | 2004年 11月 16日 | |
| | | AP 1021 A | 2001年 11月 9日 | |
| | | PE 06982000 A1 | 2000年 8月 19日 | |
| | | DK 1087970 T3 | 2004年 8月 2日 | |
| | | GE P20074227 B | 2007年 10月 25日 | |
| | | JP 2007284455 A | 2007年 11月 1日 | |
| | | PL 198640 B1 | 2008年 7月 31日 | |
| | | US 2002019526 A1 | 2002年 2月 14日 | |
| | | JP 4666762 B2 | 2011年 4月 6日 | |
| | | NO 318784 B1 | 2005年 5月 9日 | |
| | | CZ 20004727 A3 | 2002年 3月 13日 | |
| | | PL 345123 A1 | 2001年 12月 3日 | |
| | | HR P20000885 A2 | 2001年 10月 31日 | |
| | | SK 18982000 A3 | 2002年 8月 6日 | |
| | | AT 265458 T | 2004年 5月 15日 | |
| | | IL 139586 D0 | 2002年 2月 10日 | |
| | | ID 26698 A | 2001年 2月 1日 | |
| | | AP 9901584 D0 | 1999年 6月 30日 | |
| | | EA 005852 B1 | 2005年 6月 30日 | |
| | | MA 26654 A1 | 2004年 12月 20日 | |
| | | HU 0102574 A3 | 2002年 1月 28日 | |
| | | US 7687507 B2 | 2010年 3月 30日 | |
| | | KR 100415791 B1 | 2004年 1月 24日 | |
| | | EP 1087970 B1 | 2004年 4月 28日 | |
| | | ----- | ----- | |
| CN | 102574863 A | 2012年 7月 11日 | US 2012149662 A1 | 2012年 6月 14日 |
| | | | MX 2012002217 A | 2012年 4月 10日 |
| | | | WO 2011031554 A2 | 2011年 3月 17日 |
| | | | IL 218271 D0 | 2012年 4月 30日 |
| | | | JP 2013503191 A | 2013年 1月 31日 |
| | | | RU 2012111215 A | 2013年 10月 10日 |
| | | | WO 2011031554 A3 | 2011年 9月 15日 |
| | | | AU 2010292487 A1 | 2012年 3月 22日 |
| | | | CA 2770712 A1 | 2011年 3月 17日 |
| | | | KR 20120060867 A | 2012年 6月 12日 |
| | | | EP 2470537 A2 | 2012年 7月 4日 |
| | | | BR 112012008073 A2 | 2016年 3月 1日 |
| | | | TW 201111385 A | 2011年 4月 1日 |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/083426

| 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) |
|---|----------------|------|----------------|
| <hr/> <p style="text-align: center;">AR 077990 A1 2011年 10月 5日</p> | | | |