

(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
2023 年 9 月 7 日 (07.09.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/165574 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/50* (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/079387

(22) 国际申请日: 2023 年 3 月 2 日 (02.03.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210210857.0 2022年3月4日 (04.03.2022) CN
202310020684.0 2023年1月6日 (06.01.2023) CN

(71) 申请人: 上海致根医药科技有限公司(SHANGHAI ZHIGEN PHARMACEUTICAL & TECHNOLOGY CO. LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区蓝靛路 1199 号 2 幢二层, Shanghai 201318 (CN)。

(72) 发明人: 张南(ZHANG, Nan); 中国上海市浦东新区蓝靛路 1199 号 2 幢二层, Shanghai 201318 (CN)。
陈义朗(CHEN, Yilang); 中国上海市浦东新区蓝靛路 1199 号 2 幢二层, Shanghai 201318 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司等(XU & PARTNERS, LLC. et al.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (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, 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。

(54) Title: COMPOUND USED AS TYK2 INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 用作TYK2抑制剂的化合物、其制备方法及其在医药上的应用

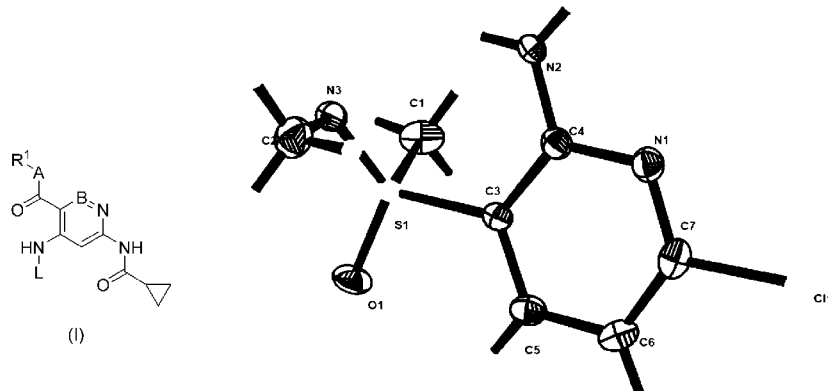


图 1

(57) Abstract: Disclosed are a compound used as a TYK2 inhibitor, a preparation method therefor, and pharmaceutical use thereof. Specifically, the compound has a structure represented by formula (I), wherein the definitions of the groups and substituents are as described in the specification. In addition, also disclosed are a preparation method for the compound and use thereof in preventing and/or treating a related disease mediated by TYK2.

(57) 摘要: 公开了用作TYK2抑制剂的化合物、其制备方法及其在医药上的应用。具体地, 所述化合物具有式(I)所示结构, 其中各基团和取代基的定义如说明书中所述。另外, 还公开了所述化合物的制备方法及其在预防和/或治疗由TYK2介导相关疾病方面的用途。

[见续页]



WO 2023/165574 A1

(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))。

用作TYK2抑制剂的化合物、其制备方法及其在医药上的应用

5 技术领域

本发明涉及小分子医药领域，具体地涉及用作TYK2抑制剂的化合物、其制备方法及其在医药上的应用。

背景技术

10 自身免疫疾病是一种人体自身免疫系统攻击正常细胞引起正常免疫能力下降、异常免疫能力突显，最终导致组织损伤或器官功能障碍的炎症性疾病。目前，已有80多种自身免疫性疾病被报道，影响大约5%-8%的世界人口。其中发病率较高的有银屑病（PSO）、类风湿性关节炎（RA）、银屑病关节炎（PsA）、溃疡性结肠炎（UC）、克罗恩氏病（CD）、多发性硬化症（MS）、1型糖尿病、脊柱关节炎（SpA）、慢性移植物抗宿主病（cGVHD）、特应性皮炎、斑秃、哮喘、系统性红斑狼疮（SLE）。这些疾病的发病部位几乎涵盖了所有人体器官。它们可以是全身性的，比如可以影响皮肤、关节、肾脏和中枢神经系统的SLE；或者是器官特异性的，比如1型糖尿病（胰腺）、UC（结肠）[Cell 2020 181(1):63-80]。自身免疫疾病发病机制复杂，疾病致残率高，尚无根治方法，
15 大多患者终身承受巨大痛苦。因此，自身免疫疾病被称作“不死的癌症”。

2000年以来，临床批准治疗自身免疫性疾病的小分子药物主要为Janus激酶（JAK）抑制剂。该家族包括JAK 1、JAK 2、JAK 3和TYK2。JAK家族成员通过磷酸化他们的受体来调节免疫调节细胞因子启动信号，进而导致信号转化器的招募、磷酸化和转录（STAT）蛋白的激活，从而影响STAT依赖性的转录和功能
25 反应。这些细胞因子信号通路在自身免疫性疾病和炎症性疾病的发病机制中发挥关键作用。迄今为止，已经获得临床批准使用的JAK抑制剂Tofacitinib, Baricitinib和 Upadacitinib等均作用于JAK家族的激酶结构域（JH1结构域），与体内ATP竞争结合发挥作用。上述JAK抑制剂由于激酶亚型选择性差，表现出一系列严重的临床副作用如贫血，感染、肌酸酐、肝脏转氨酶、肌酸磷酸激酶、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平增加，NK细胞、淋巴细胞、
30 中性粒细胞、血小板计数减少等。因此，上述三个已上市药物都带有关于引发

严重感染、恶性肿瘤和血栓风险的黑框警告，临床应用受到很大限制。

最新的研究表明同属JAK家族的TYK2是平衡自身免疫疾病药效与安全的最优靶点 [J. Med. Chem. 2019, 62, 20, 8953 - 8972]。TYK2与JAK2联合，通过IL-12和IL-23(含有细胞因子的p40亚基)介导信号传递，诱导/稳定IL-17及其它促炎因子的表达；并与JAK1联合介导1型干扰素（IFN- α 等）的信号传递。TYK2介导的上述细胞因子已被确认为自身免疫系统最重要的致炎因子[Nature Reviews Drug Discovery 2021, 20, 39 - 63]。对上述炎症细胞因子信号通路的阻断已在类风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病、系统性红斑狼疮、炎症性肠炎和脊柱关节炎等动物模型上表现出优异的药效活性[J. Med. Chem. 2019, 62, 20, 8973 - 8995; Science Translational Medicine 2019, 502(11), :eaaw1736; J Clin Invest. 2020,130(4),1863 - 1878]。而针对上述炎症因子IL-12、IL-23、IL-17和IFN- α 开发的单抗药物在多个自身免疫系统疾病临床治疗中表现出优异效果。

以上证据表明，TYK2作为介导IL-12、IL-23、IL-17和IFN- α 炎症信号转导级联的关键激酶，是炎症和自身免疫疾病良好的成药靶点。显然，高亚型选择性（JAK1、JAK2、JAK3）TYK2抑制剂有可能避免已有JAK抑制严重的副作用。Bristol-Myers Squibb公司开发的高亚型选择性TYK2抑制剂BMS-986165（Deucravacitinib），在两项中重度银屑病的III期临床研究中，显示出了优异的药效和安全性。同时，BMS-986165在银屑病关节炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎和克罗恩氏病等适应症领域处于临床II期评价阶段，表现出强大的自身免疫疾病治疗潜力。开发高激酶（亚型）选择性的TYK2抑制剂代表性专利有WO2014074660、WO2014074661、WO2019103952。

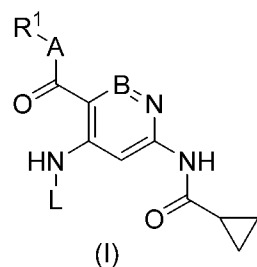
本发明提供一类激酶抑制活性更强、高亚型选择性、同时代谢性质好、体内药效更强、结构新颖的TYK2抑制剂。本发明公开的TYK2抑制剂可用于预防和/或治疗由TYK2介导相关疾病，尤其是IL-12、IL-23、IL-17和1型干扰素（IFN- α 等）相关的自身免疫疾病。

发明内容

本发明的目的在于提供一种式(I)所示化合物及其制备方法和其在预防和/或治疗由TYK2介导相关疾病方面的用途。

本发明的第一方面，提供了一种式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学

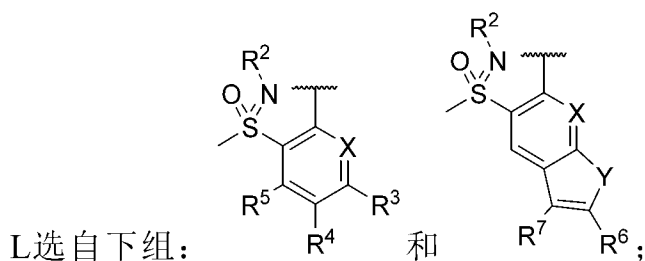
上可接受的盐，



其中， R^1 选自下组：H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C3-C6环烷基，所述取代指被选自下组的一个或多个取代基取代：氘、卤素；

5 A为NH或CH₂；

 B为CH或N；



R^2 选自下组：H、-CD₃、C1-C6烷基、C3-C6环烷基；

X为CH或N；

10 Y为NH、O或S；

R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自下组：H、-NH₂、-OH、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C3-C6环烷基、-CONH₂、-CN、卤素、-O(CH₂)_n R^9 、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷基取代的C2-C6炔基、和-NR⁸(CH₂)_n R^9 ；

n 为1、2、3、4或5；

15 R^9 选自下组：-OH、C1-C6烷氧基、C4-C6环烷氧基、含1、2或3个选自N、O或S的杂原子的4-8元杂环基和-CN；

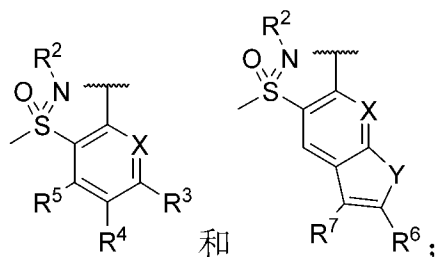
R^8 为H或C1-C6烷基；

R^6 、 R^7 各自独立地选自下组：H、C1-C6烷基、卤素。

 在另一优选例中， R^1 选自下组：H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未
20 取代的C3-C6环烷基，所述取代指被选自下组的一个或多个取代基取代：氘、
 卤素；

A为NH或CH₂;

B为CH或N;



L选自下组:

R²选自下组: H、-CD₃、C1-C6烷基、C3-C6环烷基;

5 X为CH或N;

Y为NH、O或S;

R³、R⁴、R⁵各自独立地选自下组: H、-NH₂、-OH、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C3-C6环烷基、-CONH₂、-CN、卤素、-O(CH₂)_nR⁹和-NR⁸(CH₂)_nR⁹;

10 n为1、2、3、4或5;

R⁹选自下组: -OH、C1-C6烷氧基、C4-C6环烷氧基、含1、2或3个选自N、O或S的杂原子的4-8元杂环基和-CN;

R⁸为H或C1-C6烷基;

R⁶、R⁷各自独立地选自下组: H、C1-C6烷基、卤素。

15 在另一优选例中, 附加条件是: 当R²为H时, R³为-NH₂或者R⁴和R⁵不同时为H。

在另一优选例中, R¹为氘代或者未取代的C1-C6烷基。

在另一优选例中, R¹为全氘代的C1-C6烷基。

在另一优选例中, 所述全氘代是指所述基团的全部H均被D取代。

20 在另一优选例中, R¹为C1-C6烷基。

在另一优选例中, R¹为全氘代的C1-C6烷基;

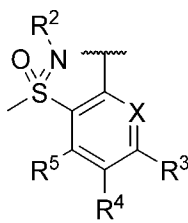
A为NH;

B为CH或N。

在另一优选例中, R¹选自下组: -CH₃和-CD₃;

25 A为NH;

B为CH或N。



在另一优选例中，L为

R²选自下组：H、-CD₃、C1-C6烷基；

X为N；

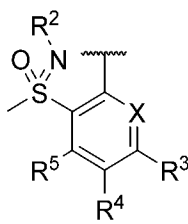
- 5 R³、R⁴、R⁵各自独立地选自下组：H、-NH₂、-OH、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、-CONH₂、-CN、卤素、-O(CH₂)_nR⁹、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷基取代的C2-C6炔基、和-NR⁸(CH₂)_nR⁹；

n为1、2、3、4或5；

R⁹选自下组：C1-C6烷氧基、C4-C6环烷氧基、含1、2或3个选自N、O或S

- 10 的杂原子的4-8元杂环基和-CN；

R⁸为H或C1-C6烷基。



在另一优选例中，L为

R²选自下组：H、-CD₃、C1-C6烷基；

X为N；

- 15 R³、R⁴、R⁵各自独立地选自下组：H、-NH₂、-OH、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、-CONH₂、-CN、卤素、-O(CH₂)_nR⁹和-NR⁸(CH₂)_nR⁹；

n为1、2、3、4或5；

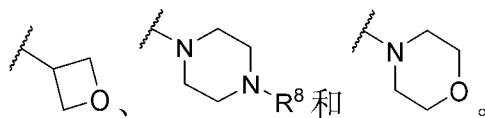
R⁹选自下组：C1-C6烷氧基、C4-C6环烷氧基、含1、2或3个选自N、O或S

的杂原子的4-8元杂环基和-CN；

- 20 R⁸为H或C1-C6烷基。

在另一优选例中，R²为H、-CD₃和-CH₃。

在另一优选例中, R^9 选自下组: $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、



在另一优选例中, R^3 、 R^4 各自独立地选自下组: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n R^9$ 、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷基取代的C2-C6炔基、和 $-\text{NR}^8(\text{CH}_2)_n R^9$ 。

- 5 在另一优选例中, R^3 、 R^4 各自独立地选自下组: $-\text{NH}_2$ 、C1-C6烷基、卤素、C3-C6环烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷基取代的C2-C6炔基。

在另一优选例中, R^3 为 $-\text{NH}_2$ 。

在另一优选例中, R^4 为C1-C6烷基、卤素、C3-C6环烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷基取代的C2-C6炔基。

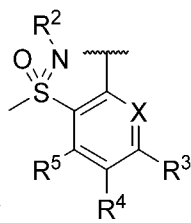
- 10 在另一优选例中, R^3 为 $-\text{NH}_2$; R^4 为卤素。

在另一优选例中, R^3 为 $-\text{NH}_2$; R^4 为Cl或Br。

在另一优选例中, R^1 为全氘代的C1-C6烷基;

A为NH;

B为N;



- 15 L为

R^2 选自下组: H、 $-\text{CD}_3$ 、C1-C6烷基;

X为N;

R^3 为 $-\text{NH}_2$;

R^4 选自下组: 卤素、C3-C6环烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷

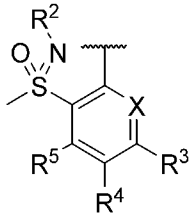
- 20 基取代的C2-C6炔基;

R^5 为H。

在另一优选例中, R^1 为全氘代的C1-C6烷基;

A为NH;

B为N;



L为

R^2 选自下组：H、C1-C6烷基；

X为N；

R^3 为-NH₂；

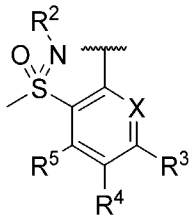
5 R^4 为卤素；

R^5 为H。

在另一优选例中， R^1 为全氘代的C1-C6烷基；

A为NH；

B为N；



10 L为

R^2 为-CD₃；

X为N；

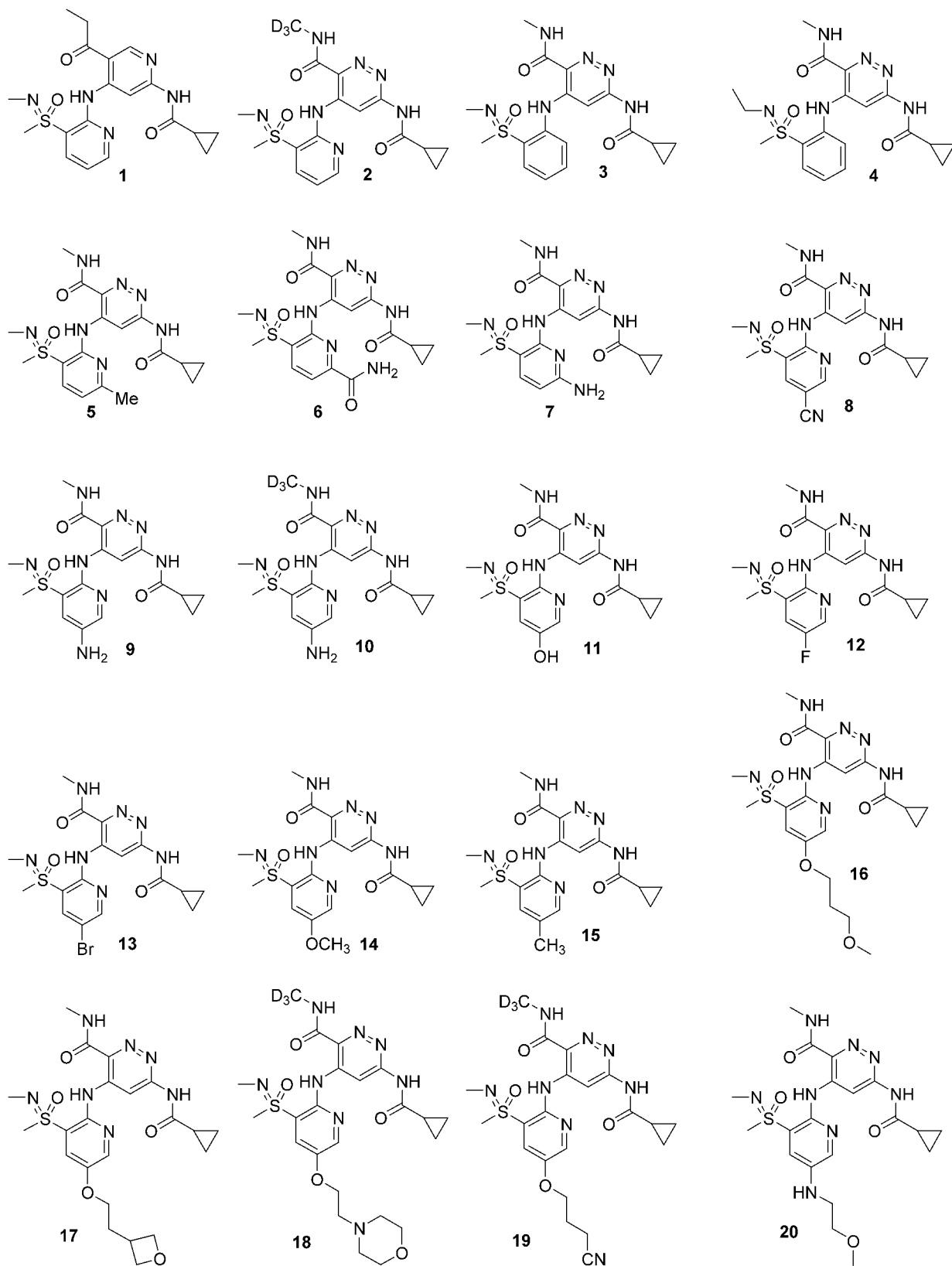
R^3 为-NH₂；

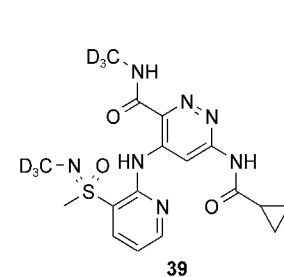
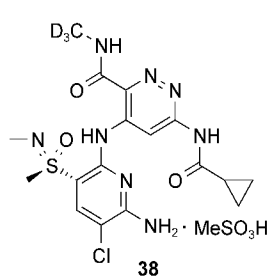
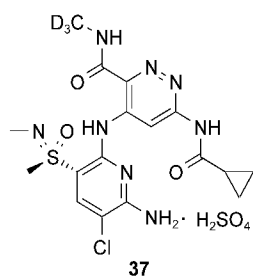
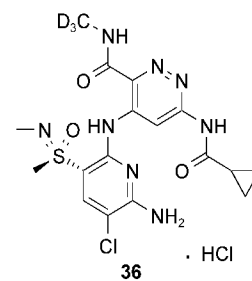
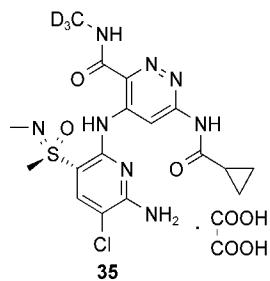
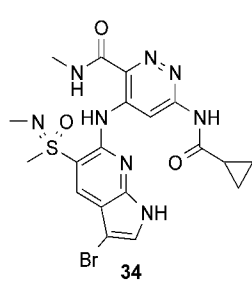
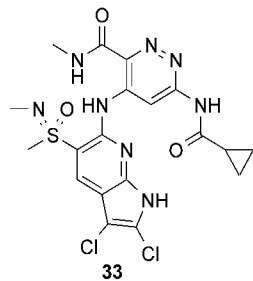
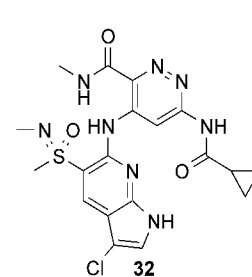
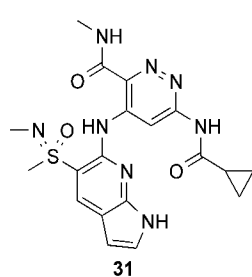
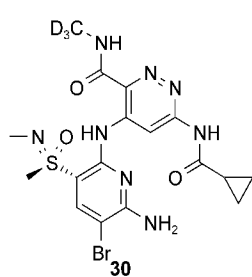
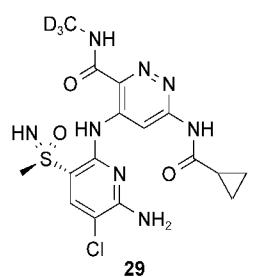
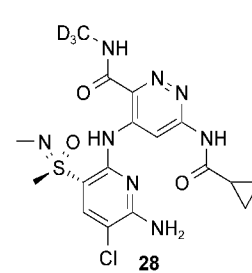
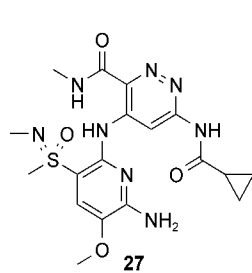
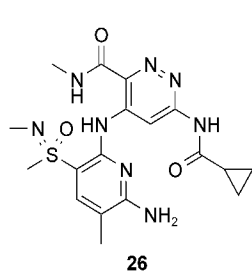
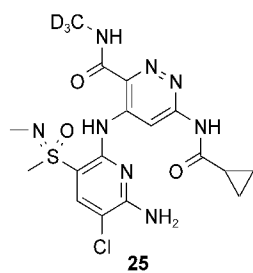
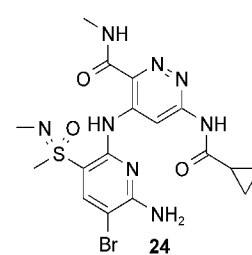
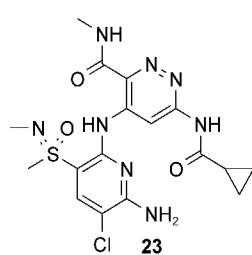
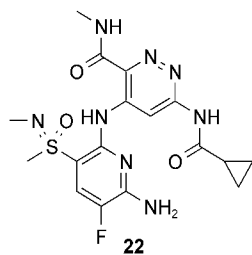
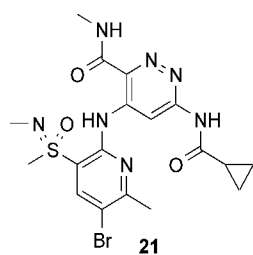
R^4 选自下组：卤素、C3-C6环烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷

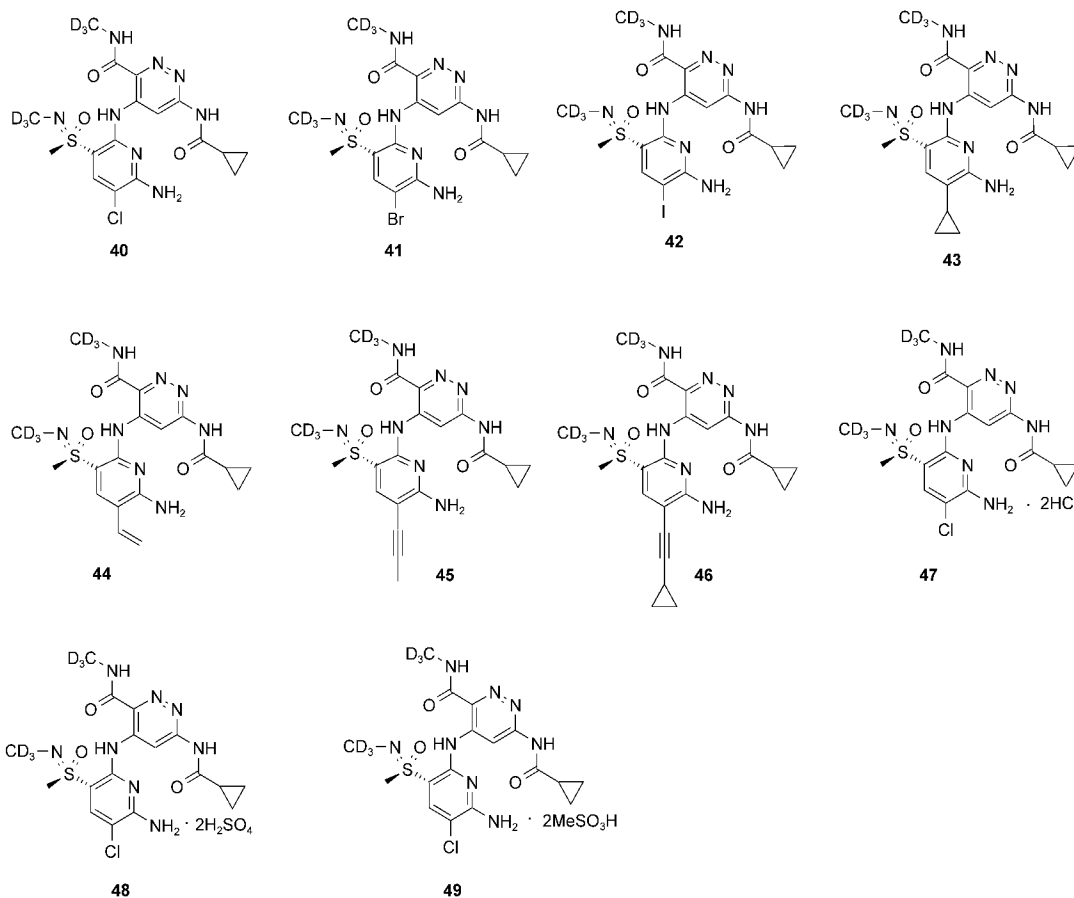
15 基取代的C2-C6炔基；

R^5 为H。

在另一优选例中，所述化合物选自下组：

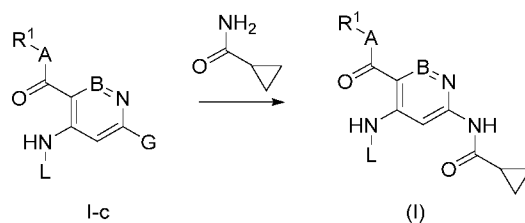






o

本发明的第二方面，提供了一种本发明第一方面所述的化合物或其互变异
 5 构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、
 或其药学上可接受的盐的制备方法，包括如下步骤：



式I-c与环丙基酰胺反应得到式(I)化合物；

其中， R^1 、A、B、L如本发明第一方面所定义；

G为卤素。

本发明的第三方面，提供了一种药物组合物，包含药学上可接受的载体和一
 种或多种安全有效量的本发明第一方面所述的化合物或其互变异构体、内消旋

体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐。

在另一优选例中，所述药物组合物为口服制剂。

5 本发明的第四方面，提供了一种本发明第一方面所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐的用途，用于制备药物，所述药物用于预防和/或治疗由TYK2介导相关疾病。

10 在另一优选例中，所述由TYK2介导相关疾病为哺乳动物体内炎性或自身免疫疾病。

15 在另一优选例中，所述炎性或自身免疫疾病选自下组：类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎、皮肤性狼疮、炎性肠病、银屑病、克罗恩病、银屑病关节炎、干燥综合征(Sjogren's Syndrome, ss)、系统性硬皮病、溃疡性结肠炎、格雷氏病、盘状红斑狼疮、成人斯蒂尔病、全身型幼年特发关节炎、痛风、痛
20 风性关节炎、1型糖尿病、胰岛素依赖型糖尿病、败血症、败血性休克、志贺杆菌病、胰腺炎、肾小球性肾炎、自体免疫性胃炎、自体免疫性溶血性贫血、自体免疫性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、重症肌无力、胰腺炎、强直性脊椎炎、寻常型天疱疮、抗磷脂综合征、特发性血小板减少症、ANCA相关性血管炎、川崎病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病、皮肤炎、多肌炎、眼色素
25 层炎、格巴二氏综合征、自体免疫性肺炎、自体免疫性甲状腺炎、自体免疫性炎性眼病和慢性脱髓鞘性多发性神经病。

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

附图说明

图1是本发明化合物28e的单晶衍射数据。

具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，通过结构优化获得了一种具有TYK2高抑制活性和高选择性、代谢性质和成药性优异的式(I)所示化合物及其制备方法和其在治疗和/或预防TYK2介导相关疾病方面的用途。在此基础上，发明人完成了本发明。

术语

在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

在本发明中，术语“卤素”指F、Cl、Br或I。

在本发明中，“C1-C6烷基”是指包括1-6个碳原子的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、特戊基、或类似基团。

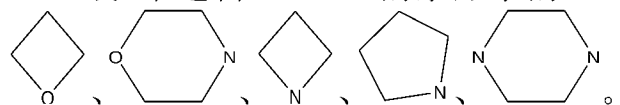
在本发明中，术语“C2-C6烯基”是指具有2-6个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

在本发明中，术语“C2-C6炔基”是指具有2-6个碳原子的含有一个三键的直链或支链炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基等。

在本发明中，术语“C3-C8环烷基”是指在环上具有3-8个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。术语“C3-C6环烷基”具有类似含义。

在本发明中，术语“C1-C6烷氧基”是指具有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。优选为C1-C4烷氧基。

在本发明中，术语“杂环基”为含1、2或3个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基，包括(但不限于)如下基团：



在本发明中，术语“芳环”或“芳基”具有相同的含义，优选为“C6-C10芳基”。术语“C6-C10芳基”是指在环上不含杂原子的具有6-10个碳原子的芳香族环基，如苯基、萘基等。

在本发明中，术语“芳香杂环”或“杂芳基”具有相同的含义，指包含一个到多个杂原子的杂芳族基团。例如“C3-C10杂芳基”是指含有1~4个选自氧、硫

和氮中的杂原子以及3-10个碳原子的芳香杂环。非限制性例子包括：呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

5 在本发明中，术语“卤代”是指被卤素取代。

在本发明中，术语“氘代”是指被氘取代。

在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位
10 点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但并不限于)：卤素、羟基、羧基(-COOH)、C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C8环烷基、3-至12元杂环基、芳基、杂芳基、C1-C8醛基、C2-C10酰基、C2-C10酯基、氨基、C1-C6烷
15 氧基、C1-C10磺酰基等。

在本发明中，术语1-6个指1、2、3、4、5或6个。其他类似术语各自独立地具有类似含义。术语“多个”指2-6个，如2、3、4、5或6个。

应理解，当某一基团同时存在于化合物的多个不同位置时，其在各位置的定义是相互独立的，可以相同也可以不同。亦即，术语“选自下组：”与术
20 语“各独立地选自下组：”具有相同含义。

化合物

对于本发明的第一方面，通式(I)表示化合物中可含有一个或多个手性中心，其存在对映异构体和非对映异构体。本发明的通式(I)表示化合物中
25 也可含有烯烃、C=N双键等许多几何异构体。除非另有指明，以上所述所有手性(对映异构体和非对映异构体)、消旋体、顺式几何异构体、反式几何异构体、顺式和反式几何异构体混合物都包括在本发明内。对于对映异构体，采用一般的手性拆分方法或不对称合成方法可以得到两个对映体。对于非对映异构体，可以通过分步重结晶或者色谱分离等方法分离。

30 在另一优选例中，所述的化合物中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、

R^9 、A、B、L、X、Y、n中任一个分别独立地为本发明所述具体化合物中所对应的基团。

如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸；甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸等有机酸；以及脯氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸。

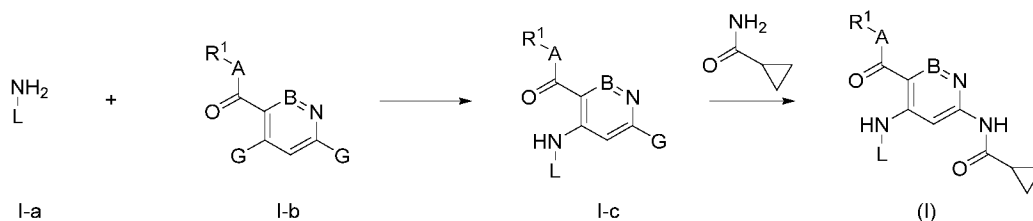
另一类优选的盐是本发明化合物与碱形成的盐，例如碱金属盐（例如钠盐或钾盐）、碱土金属盐（例如镁盐或钙盐）、铵盐（如低级的烷醇铵盐以及其它药学上可接受的胺盐），例如甲胺盐、乙胺盐、丙胺盐、二甲基胺盐、三甲基胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、叔丁基胺盐、乙二胺盐、羟乙胺盐、二羟乙胺盐、三羟乙胺盐，以及分别由吗啉、哌嗪、赖氨酸形成的胺盐。

制备方法

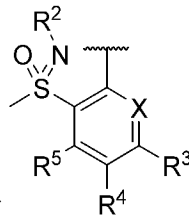
下面更具体地描述本发明式I结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便地制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

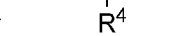
典型地，本发明化合物的制备工艺流程如下，其中所用原料和试剂如无特殊说明，均可通过商业途径购买。

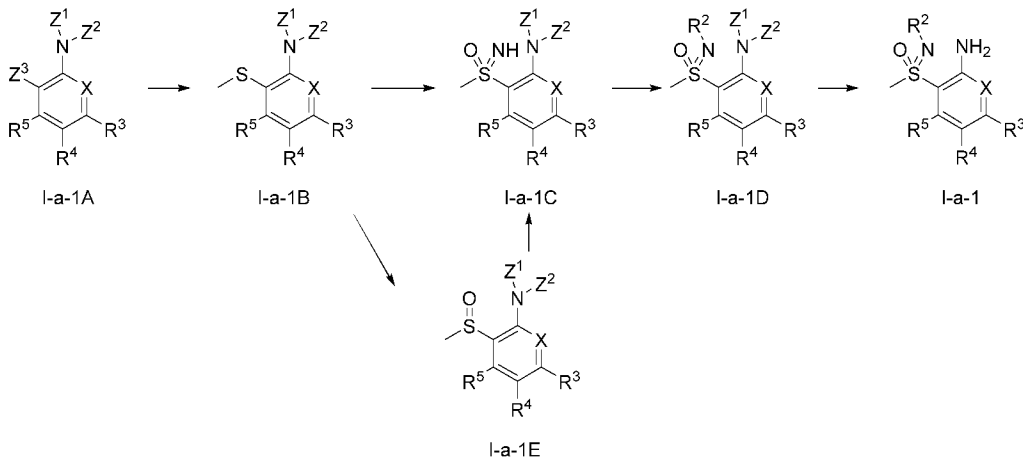
代表性地，所述化合物是如下制备的：



式I-a氨基化合物与式I-b反应得到式I-c，式I-c与环丙基异氰酸酯反应得到式(I)；其中，G为卤素；L、A、B、 R^1 如本发明第一方面所述。

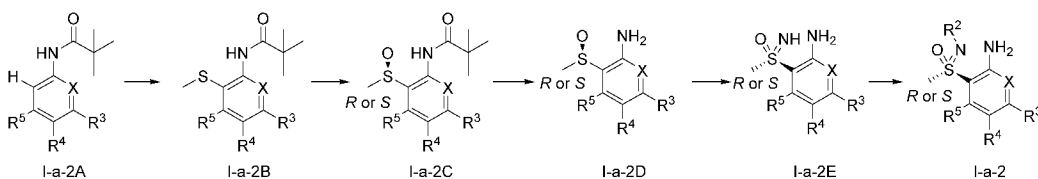


在另一优选例中，式I-a的L为  时，提供了式I-a-1所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐的制备方法，所述方法包括以下步骤：



- 5 式I-a-1A引入甲硫基得到式I-a-1B，式I-a-1B经氧化后得到亚砷化合物式I-a-1E，亚砷化合物式I-a-1E再次氧化得到亚砷亚胺化合物式I-a-1C，式I-a-1B也可以一步氧化为亚砷亚胺化合物式I-a-1C，亚砷亚胺化合物式I-a-1C引入取代基得到式I-a-1D，式I-a-1D脱保护基得到式I-a-1；其中Z¹和Z²相同或不同，且各自独立地选自下组：H、-COtBu、-Boc、-Ts、-Ns、-Bn、-PMB、-DMB；Z³为H或卤素；X、R²、R³、R⁴、R⁵如本发明第一方面所述。
- 10

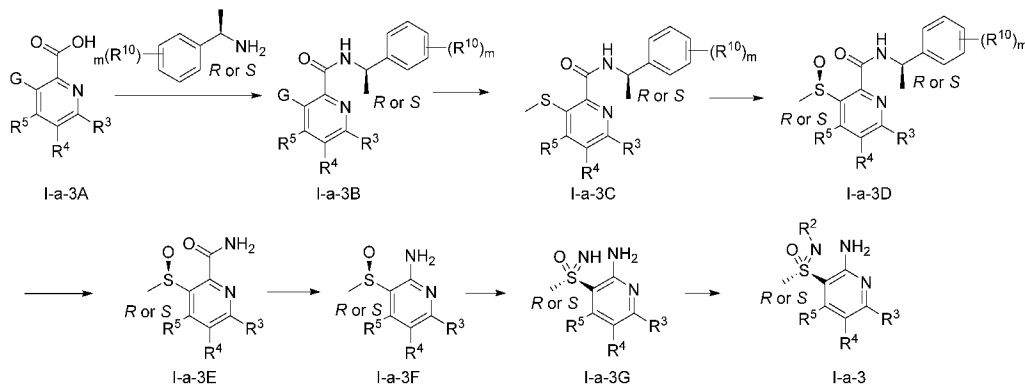
在另一优选例中，提供了式I-a-2所示的单一手性构型的化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，所述方法还包括以下步骤：



- 15 式I-a-2A强碱拔H后引入甲硫基得到式I-a-2B，式I-a-2B经合适的手性氧化方法氧化后得到单一手性构型的亚砷化合物式I-a-2C，式I-a-2C脱除叔丁酰基得到式I-a-2D，式I-a-2D再次氧化得到单一手性构型的亚砷亚胺化合物式I-a-2E，式I-a-2E经取代反应后得到单一手性构型的化合物式I-a-2；X、R²、R³、R⁴、R⁵

如本发明第一方面所述。

在另一优选例中，提供了式I-a-3所示的单一手性构型的化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，所述方法还包括以下步骤：



- 5 羧酸化合物式I-a-3A与手性苄胺缩合得到酰胺化合物式I-a-3B，式I-a-3B经甲硫基取代后得到式I-a-3C，式I-a-2B经合适的手性氧化方法氧化后得到亚砷化合物式I-a-3D，式I-a-3D脱除苄基片段得到酰胺化合物式I-a-3E，式I-a-3E经重排反应得到氨基化合物式I-a-3F，式I-a-3F再次氧化得到单一手性构型的亚砷亚胺化合物式I-a-3G，式I-a-3G经取代反应后得到单一手性构型的化合物式I-a-3；
- 10 其中G选自卤素；R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、m如本发明第一方面所述。

在另一优选例中，所述方法还包括如下步骤：

将所得产物进一步与第一物质反应，得到式(I)所示化合物；所述第一物质选自下组：HCl、H₂SO₄、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。

- 15 为确保各个合成步骤顺利进行，本发明所属领域的技术人员可提前使用TBS、TMS、TBDPS、Bn、THP、Tf等常见保护基对参与反应的化合物中的羟基进行保护和脱保护操作，使用Boc、Cbz、Bn、Ts、THP等常见保护基对参与反应的化合物中的NH或NH₂进行保护和脱保护操作。

- 20 其中各式所表示化合物中可含有一个或多个手性中心，其存在对映异构体和非对映异构体，也可含有烯烃、C=N双键等许多几何异构体。除非另有指明，以上所述所有手性（对映异构体和非对映异构体）、消旋体、顺式几何异构体、反式几何异构体、顺式和反式几何异构体混合物都包括在本发明内。对于对映异构体，采用一般的手性拆分方法或不对称合成方法可以得到两个对映体。对于非对映异构体，可以通过分步重结晶或者色谱分离等方法分离。

药物组合物和施用方法

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：
5 化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有10-1000mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

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

所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局
20 部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、
25 明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或

其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的其他化合物(如抗炎药物)联合给药。

本发明治疗方法可以单独施用，或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1~2000mg，优选50~1000mg。当然，具体剂量

还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围之内的。

与现有技术相比，本发明具有以下主要优点：

(1) 本发明化合物具有优异的TYK2抑制活性；

5 (2) 本发明化合物对JAK1、JAK2、JAK3激酶均无抑制活性，JAK家族激酶选择性非常高；

(3) 本发明化合物具有优异的IFN- α 炎症通路抑制活性；

(4) 本发明化合物没有hERG钾通道抑制活性，心脏毒性风险低；

(5) 本发明化合物具有优异的药物代谢性质、成药性；

10 (6) 本发明化合物具有优异的水溶解性。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件如Sambrook等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非
15 另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

20 在本发明中，化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪。LCMS的测定用Waters2695液相质谱联用仪(MS型号：Micromass ZQ)。

HPLC的测定用安捷伦1100高压液相色谱仪(ZORBAX SP-C18 250x4.6mm色谱柱，Eclipse Plus-C18 250x4.6mm色谱柱)。

25 本发明的已知的起始原料可以采用或者按照本领域已知的方法来合成，或可购买自AcrosOrganics, Aldrich Chemical Company, J&Chem, 韶远化学科技, 达瑞化学品, 安耐吉化学等公司。

实施例中无特殊说明，均可在氩气氛或氮气氛下进行。

微波反应使用的是CEM Discover-SP 909155型微波反应器。

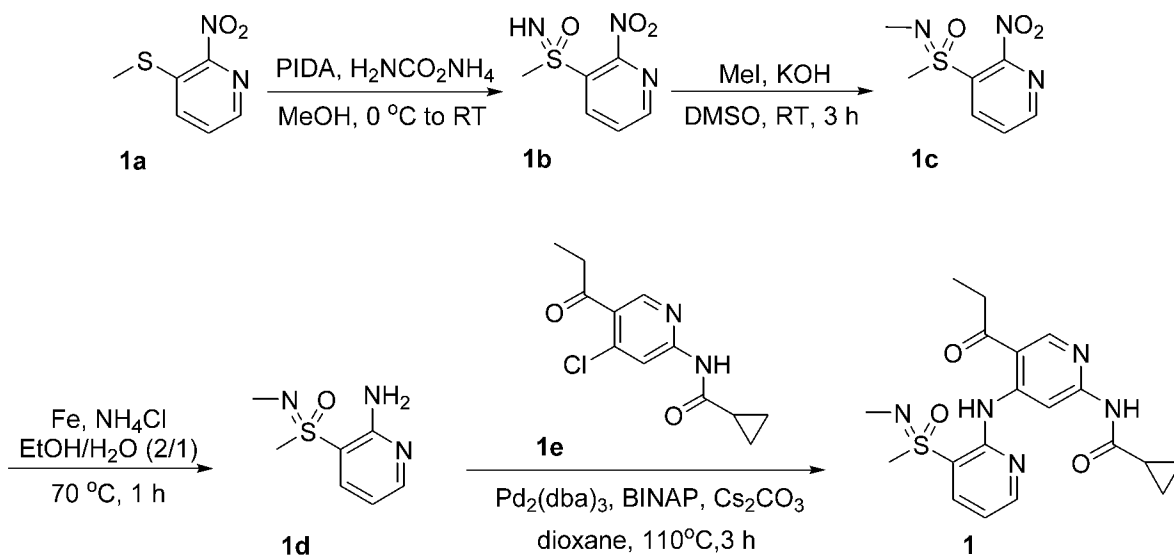
实施例若无特殊说明，反应的温度为室温(20℃~35℃)。

实施例薄层色谱法(TLC)使用的硅胶版采用的规格是0.2mm±0.03mm。纯化化合物使用的薄层层析分离纯化(pre-TLC)规格是0.4mm~0.5mm；柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体；采用的全自动中压快速纯化仪(Combi Flash Rf+UV-VIS)，分离柱型号有：Silica Flash Column 4g、12g、25g。采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系。溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可加入少量氨水或者醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例纯化最终样品化合物采用的是高压制备液相色谱仪(生产商：岛津，型号：LC-20AP)，Ultimate XB-C18色谱柱(150x30mm，5 μm)。流动相体系有：A：乙腈和水(含0.1%三氟乙酸)体系；B：乙腈和水(含0.1%乙酸)体系。

实施例1

N-(4-((3-(N,S-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-5-丙酰基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺的制备



步骤一：3-(S-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基吡啶(1b)的合成

3-(甲硫基)-2-硝基吡啶(1a)的合成参考WO2020/086616。

向3-(甲硫基)-2-硝基吡啶(1a) (1.26 g, 7.41 mmol)溶于甲醇(20 mL)溶液中加入氨基甲酸铵(867 mg, 11.1 mmol)，降温至0℃，分批加入碘苯二乙酸(4.77 g,

14.8 mmol), 升至室温搅拌2小时。旋干溶剂, Flash分离(乙酸乙酯/石油醚 = 4:1)得3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基吡啶(1b) (1.3 g, 淡黄色油状物), 产率79%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.4, 5.1 Hz, 1H), 3.00 (brs, 1H), 3.39 (s, 3H).

5 MS m/z [M+H]⁺: 202.

步骤二: 3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-2-硝基吡啶(1c)的合成

将3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基吡啶(1b) (23.3 g, 115.9 mmol)溶于DMF (230 mL)中, 冰浴冷却, 氮气保护下分批加入氢化钠(6.96 g, 174 mmol), 冰浴下继续搅拌20分钟后。缓慢滴加碘甲烷(19.8 g, 139.1 mmol), 冰浴下继续搅拌
10 30分钟。向反应液中加入冰水(200 mL)、饱和氯化铵(200 mL), 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-2-硝基吡啶(1c)粗品(30 g)。

MS m/z [M+H]⁺: 216.

步骤三: 3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨基(1d)的合成

15 将3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-2-硝基吡啶(1c)粗品(30 g)溶于乙醇/水(1/1, 300 mL)的混合溶剂中, 加入氯化铵(62.6 g, 1.16 mol), 升温至70°C, 搅拌分批加入铁粉(22.7 g, 405.8 mmol), 70°C继续搅拌1小时。将反应降至室温后抽滤, 滤饼用甲醇/二氯甲烷(1:10)混合溶液淋洗, 滤液浓缩后柱层析分离(甲醇/乙酸乙酯/石油醚 = 1:9:10)得3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨基(1d) (7.3 g, 淡黄色固体), 两步产率34%。
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

MS m/z [M+H]⁺: 186.

步骤四: *N*-(4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-5-丙酰基吡啶-2-基)环丙甲酰胺(1)的合成

25

N-(4-氯-5-丙酰基吡啶-2-基)环丙甲酰胺(1e)的合成参考WO2020/086616。

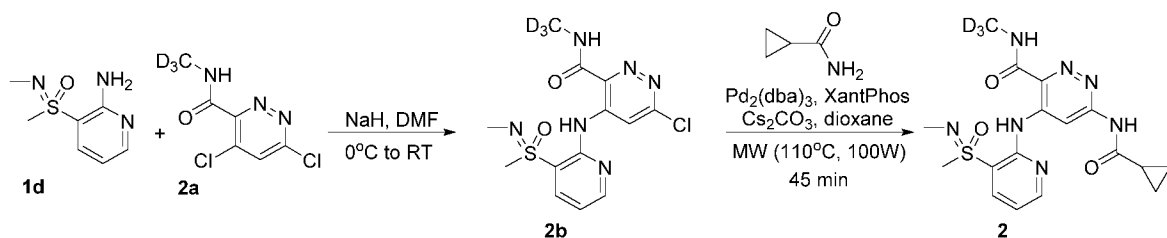
将*N*-(4-氯-5-丙酰基吡啶-2-基)环丙甲酰胺(1e) (90 mg, 0.36 mmol)溶于1,4-二氧六环(4 mL), 加入3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨基(1d) (61 mg, 0.21

mmol), $\text{Pb}_2(\text{dba})_3$ (33 mg, 0.035 mmol), BINAP (44 mg, 0.071 mmol) 和 CsCO_3 (232 mg, 0.71 mmol)。氮气保护下, 110°C 反应3小时。反应液降至室温后, 用硅藻土抽滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 1:20)得粗品(30 mg, 黄色固体), prep-HPLC制备得*N*-(4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-5-丙酰基吡啶-2-基)环丙甲酰胺(1) (12 mg, 白色固体), 产率8%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.79 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H).

MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 402.

实施例2: 6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一: 6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(2b)的合成

4,6-二氯-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(2a)的合成参考US2019/152948。

将3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-胺(1d) (130 mg, 0.70 mmol)溶于DMF中, 降温至 0°C 后加入氢化钠(57 mg, 1.41 mmol), 0°C 搅拌5分钟, 加入4,6-二氯-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(2a) (145 mg, 0.7 mmol), 室温下继续搅拌1小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液(15 mL), 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash分离(甲醇:二氯甲烷 = 1:30), 得6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(2b) (89 mg, 白色固体), 产率35%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.42 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 4.4$ Hz,

1H), 8.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

MS m/z $[M+H]^+$: 358.

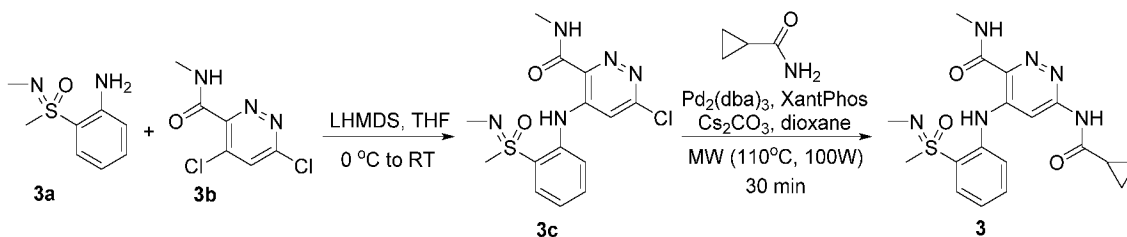
5 步骤二：6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(2)的合成

将6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(2b) (89 mg, 230 μ mol)溶于1,4-二氧六环(2 mL)中,加入环丙酰胺(40 mg, 46 μ mol)、 $Pd_2(dba)_3$ (43 mg, 0.046 μ mol)、xantphos (41 mg, 0.070 μ mol)和 $CsCO_3$ (152 mg, 0.460 μ mol), 氮气氛围下, 微波(110°C, 100W)反应45分钟。反应液降至室温后, 硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗, 滤液浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 1:10), 得到粗品, prep-HPLC制备得6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(2) (45 mg, 白色固体), 产率44%。

1H NMR (400 MHz, $dmsO$) δ 11.87 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 407.

20 实施例3: 6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)苯基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：6-氯-4-((2-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)苯基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(3c)的合成

2-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)苯胺(3a)的合成参考WO2018/075937。

4,6-二氯-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(3b)的合成参考WO2020/086616。

将2-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)苯胺(3a) (155 mg, 0.84 μ mol)、4,6-二氯-*N*-甲

基哒嗪-3-甲酰胺(3b) (175 mg, 0.84 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中, 氮气氛围冰水浴下, 缓慢加入LiHMDS (2.53 mL, 2.53 mmol), 缓慢升至室温下反应10 分钟。反应液加1 N HCl (1 mL)淬灭反应, 加水(20 mL)稀释后用乙酸乙酯萃取(60 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash (乙酸乙酯:石油醚 = 1:1)分离, 得6-氯-4-((2-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)苯基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(3c) (98 mg, 黄色固体), 产率33%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.11 – 3.03 (m, 6H), 2.80 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 354.

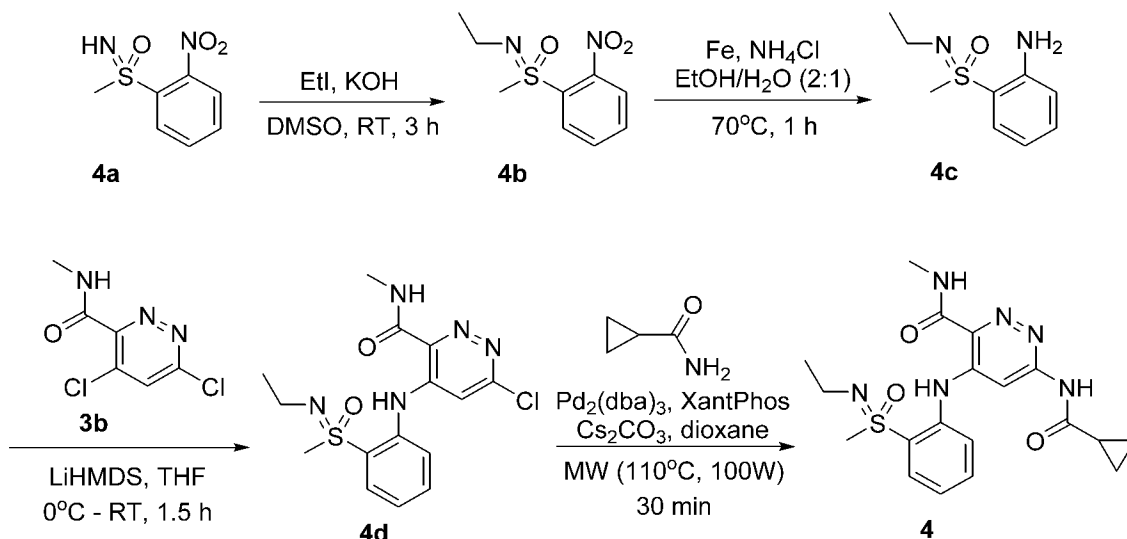
步骤二: 6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)苯基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(3)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(实施例2)的合成, 产率40%。

¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 11.33 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.03 (dd, *J* = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 0.81 – 0.75 (m, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 403.

实施例4: 6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-(*N*-乙基-*S*-甲基亚砷亚胺基)苯基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：1-(*N*-乙基-*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基苯(4b)的合成

1-(*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基苯(4a)的合成参考WO2018/075937。

将1-(*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基苯(4a) (260 mg, 1 mmol)溶于DMSO (5 mL) 中，加入KOH (112 mg, 2 mmol)，室温搅拌5分钟，加入碘乙烷(360 mg, 2.3 mmol)，室温搅拌3小时。加水(10 mL)淬灭反应，乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash柱分离(乙酸乙酯/石油醚 = 40% – 60%)，得到1-(*N*-乙基-*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基苯(4b) (200 mg，黄色油状物)，产率68%。

MS m/z $[M+H]^+$: 229.

步骤二：2-(*N*-乙基-*S*-甲基亚砷亚胺基)苯胺(4c)的合成

将1-(*N*-乙基-*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基苯(4b) (200 mg, 0.877 mmol)溶于乙醇/水(2/1, 9 mL)中，加入氯化铵(511 mg, 9.65 mmol)，75°C分批加入铁粉(172 mg, 3.07 mmol)。加毕，75°C继续搅拌1小时。降至室温后用硅藻土过滤，滤饼用乙醇淋洗。滤液浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 5% – 10%)，得到2-(*N*-乙基-*S*-甲基亚砷亚胺基)苯胺(4c) (150 mg，无色油状物)，产率86%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

MS m/z $[M+H]^+$: 199.

步骤三：6-氯-4-((2-(*N*-乙基-*S*-甲基亚砷亚胺基)苯基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-

甲酰胺(4d)的合成

合成方法参考6-氯-4-((2-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)苯基)氨基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(3c)的合成, 产率26%。

MS m/z $[M+H]^+$: 368.

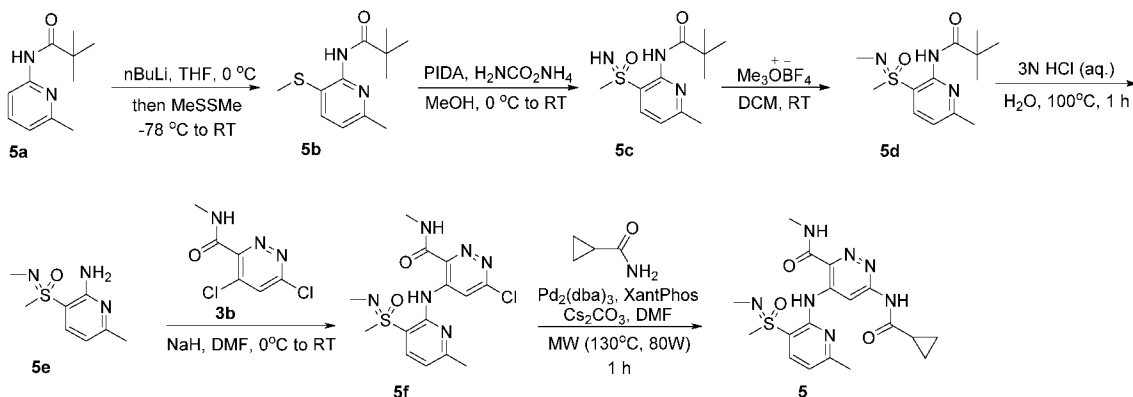
5 步骤四: 6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(*N*-乙基-*S*-甲基亚砷亚胺基)苯基)氨基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(4)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)吡嗪-3-甲酰胺(实施例2)的合成, 产率41.0%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.85 – 0.70 (m, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 417.

15 实施例5: 6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一: *N*-(6-甲基-3-甲硫基吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺(5b)的合成

N-(6-甲基吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺(5a)的合成参考 *Org. Process Res. Dev.*

20 **2010**, 14(1), 263–271。

将*N*-(6-甲基吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺(5a) (5.5 g, 28.6 mmol)溶于无水四氢呋喃(30 mL)中, 氮气氛围下降温至 0°C , 缓慢滴加正丁基锂的正己烷溶液(35 mL, 2.5 M, 85.9 mmol), 升至室温搅拌2小时。将反应液降温至 -78°C , 缓慢滴加

二甲基二硫(5.5 mL, 57.2 mL), 加毕, 缓慢升至室温, 继续搅拌1小时。冰水浴下, 加入饱和氯化铵淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:1), 得到*N*-(6-甲基-3-甲基硫基吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺(5b) (2.95 g, 白色固体), 产率43%。

5 MS m/z $[M+H]^+$: 239.

步骤二: *N*-(6-甲基-3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺(5c)的合成

合成方法参考3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基吡啶的合成, 产率12%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

MS m/z $[M+H]^+$: 270.

步骤三: *N*-(6-甲基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺(5d)的合成

将*N*-(6-甲基-3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺(5c) (370 mg, 1.38 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL)中, 加入三甲氧膦四氟硼酸盐(265 mg, 1.79 mmol), 室温搅拌1小时。加水淬灭反应, 搅拌10分钟。水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。浓缩后板层析分离(甲醇:二氯甲烷 = 1:10), 得到*N*-(6-甲基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺(5d) (190 mg, 棕色粘稠液体), 产率49%。

20 MS m/z $[M+H]^+$: 284.

步骤四: 3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-氨(5e)的合成

将*N*-(6-甲基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺(5d) (190 mg, 0.67 mmol)溶于2 N的盐酸溶液(4 mL)中, 100°C搅拌30分钟。降至室温, 使用饱和碳酸氢钠水溶液调pH = 8~9。水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩后板层析分离(甲醇:二氯甲烷 = 1:10), 得到3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-氨(5e) (79 mg, 黄色液体), 产率59%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

MS m/z $[M+H]^+$: 200.

步骤五：6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(5f)的合成

将3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-氨(5e) (63 mg, 0.316 mmol)溶于无水DMF (1 mL)中，氮气氛围下降温至0°C，加入氢化钠(25 mg, 60% w/w, 0.632 mmol)后搅拌20分钟，加入4,6-二氯-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(3b) (65 mg, 0.316 mmol)，升至室温搅拌2小时。加入饱和氯化铵淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，使用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash分离(甲醇:二氯甲烷 = 1:10)，得到6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(5f) (40 mg，白色固体)，产率34%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 9.28 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

MS m/z $[M+H]^+$: 369.

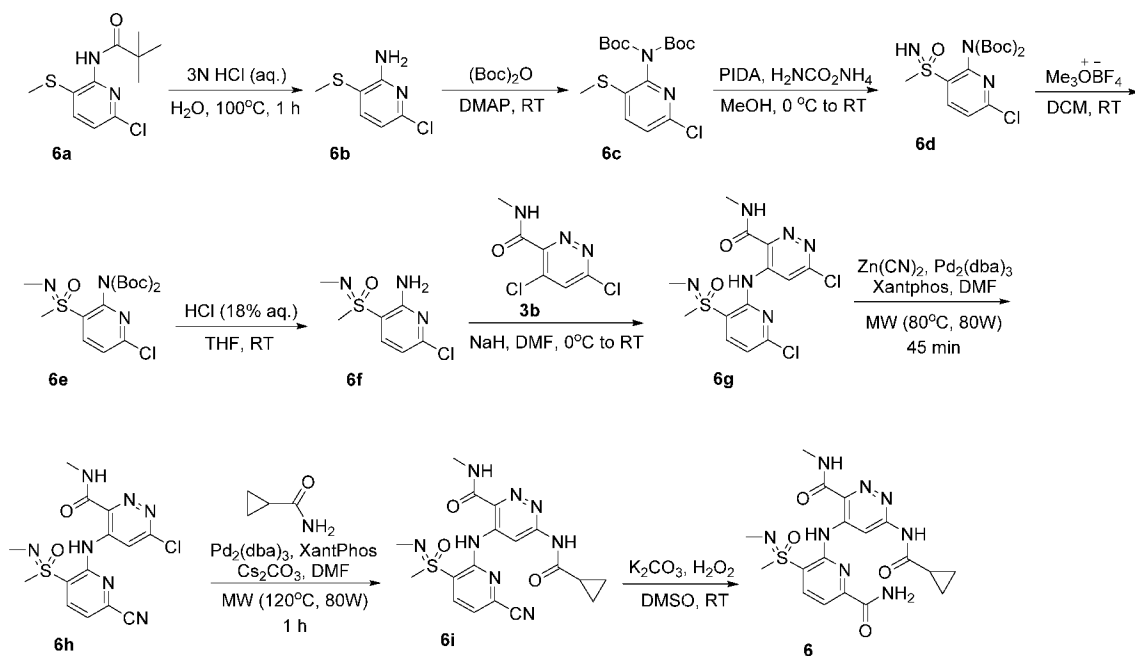
步骤六：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(5)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺(实施例2)的合成，产率33%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.11 (dt, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 0.88 – 0.81 (m, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 418.

实施例6：4-((6-氨基甲酰基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：6-氯-3-(甲硫基)吡啶-2-氨(6b)的合成

N-(6-氯-3-(甲硫基)吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(6a)的合成参考 *J. Org. Chem.* **1983**, 48(20), 3401–3408。

5 合成方法参考3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-氨的合成, 产率89%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 175.

步骤二：*N,N*-(二叔丁氧羰基)-6-氯-3-(甲硫基)吡啶-2-氨(6c)的合成

10 将6-氯-3-(甲硫基)吡啶-2-氨(6b) (6.0 g, 34.4 mmol)置于圆底瓶中, 缓慢加入Boc酸酐(21.7 g, 99.7 mmol), 室温搅拌10分钟后, 加入DMAP (840 mg, 6.88 mmol), 室温继续搅拌1小时。加入石油醚稀释溶液, 浓缩后, 过硅胶短柱除去Boc酸酐, 得14.7 g粗产品。向粗产品中加入石油醚打浆, 抽滤并用石油醚淋洗, 干燥后得到*N,N*-(二叔丁氧羰基)-6-氯-3-(甲硫基)吡啶-2-氨(6c) (12.3 g, 白色固体), 产率96%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (s, 18H).

MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 397.

步骤三：*N,N*-(二叔丁氧羰基)-6-氯-3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(6d)的合成

20 合成

合成方法参考3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基吡啶的合成，产率84%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 9H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 406.

5 步骤四：*N,N*-(二叔丁氧羰基)-6-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(6e)的合成

合成方法参考*N*-(6-甲基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺的合成，粗品未进行分离直接进行下一步反应。

步骤五：6-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(6f)的合成

10 合成方法参考3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-氨的合成，两步产率34%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 220.

15 步骤六：6-氯-4-((6-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(6g)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率39%。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 389.

步骤七：6-氯-4-((6-氰基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(6h)的合成

25 将6-氯-4-((6-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(6g) (133 mg, 0.343 mmol)、Zn(CN)₂ (22 mg, 0.189 mmol)、Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0.0343 mmol)和xantphos (40 mg, 0.0686 mmol)溶于无水DMF (2 mL)中，氮气氛围下，80°C、80W微波反应45分钟。降至室温后，加水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，合并有机相，使用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。浓缩后板层析分

离(乙酸乙酯:石油醚 = 2:1), 得到6-氯-4-((6-氰基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(6h) (118 mg, 黄色固体), 产率91%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 9.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 380.

步骤八: 4-((6-氰基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(6i)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*₃)吡嗪-3-甲酰胺的合成, 产率21%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.09 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 0.87 – 0.83 (m, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 429.

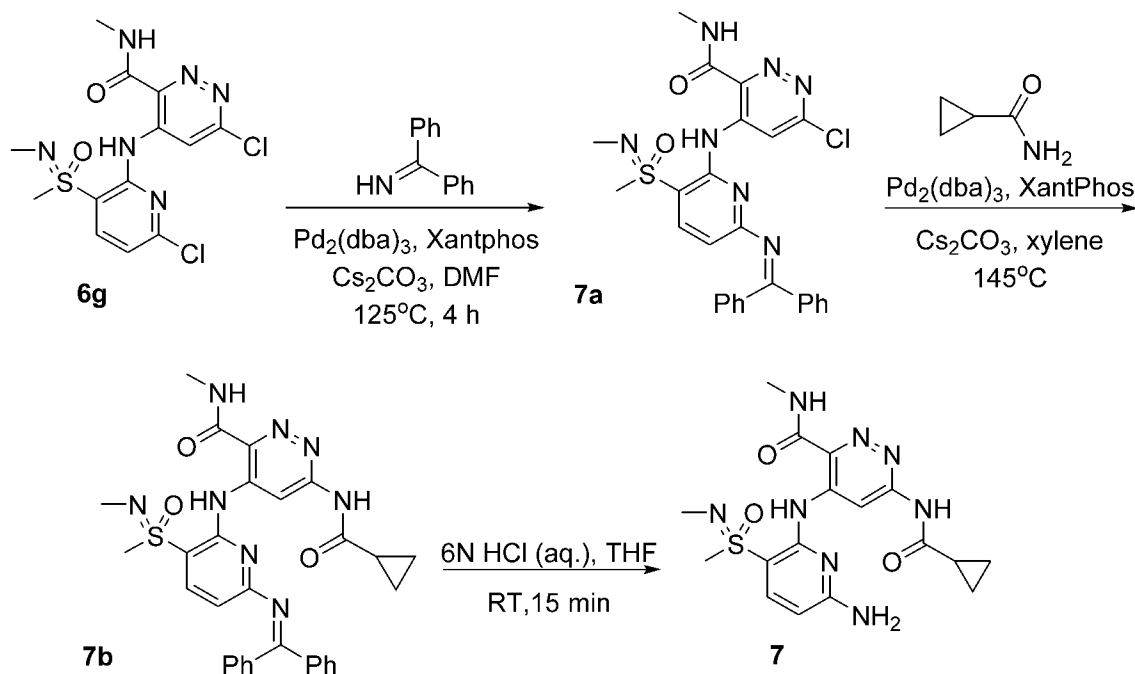
步骤九: 4-((6-氨基甲酰基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(6)的合成

将4-((6-氰基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(6i) (15 mg, 0.035 mmol)溶于DMSO (1 mL)中, 加入无水碳酸钾(12 mg, 0.088 mmol), 室温搅拌5分钟后, 加入30%的过氧化氢水溶液(39 mg, 0.35 mmol), 室温继续搅拌30分钟。将反应液倒入蒸馏水中, 使用乙酸乙酯进行萃取, 合并有机相, 使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩后 prep-HPLC分离, 得到4-((6-氨基甲酰基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(6) (4.5 mg, 白色固体), 产率29%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.99 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 0.89 – 0.81 (m, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 447.

实施例7: 4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一: 6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(7a)的合成

将6-氯-4-((6-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(6g) (4.1 g, 10.6 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (484 mg, 0.53 mmol)、xantphos (611 mg, 1.06 mmol)和 Cs_2CO_3 (10.3 g, 31.7 mmol)溶于无水DMF (30 mL)中, 加入二苯甲酮亚胺(3.8 g, 21.1 mmol), 氮气氛围下, 125°C搅拌4小时。加水淬灭反应, 使用二氯甲烷进行萃取, 合并有机相, 分别用蒸馏水和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:1 ~ 甲醇:二氯甲烷 = 1:20), 得6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(7a) (4.17 g, 土黄色固体), 产率74%。

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 534.

步骤二、三: 4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(7)的合成

将6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(7a) (4.67 g, 8.75 mmol)溶于二甲苯(50 mL)中, 加入环丙酰胺(1.48 g, 17.4 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (500 mg, 0.875 mmol)、xantphos (760 mg,

1.31 mmol)、Cs₂CO₃ (5.66 g, 17.4 mmol)，氮气氛围下145°C搅拌3小时。降至室温后，加甲醇/二氯甲烷(1:10)混合溶剂稀释，硅藻土过滤，滤饼用甲醇/二氯甲烷(1:10)混合溶剂淋洗。浓缩后得6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(7b)粗产品，

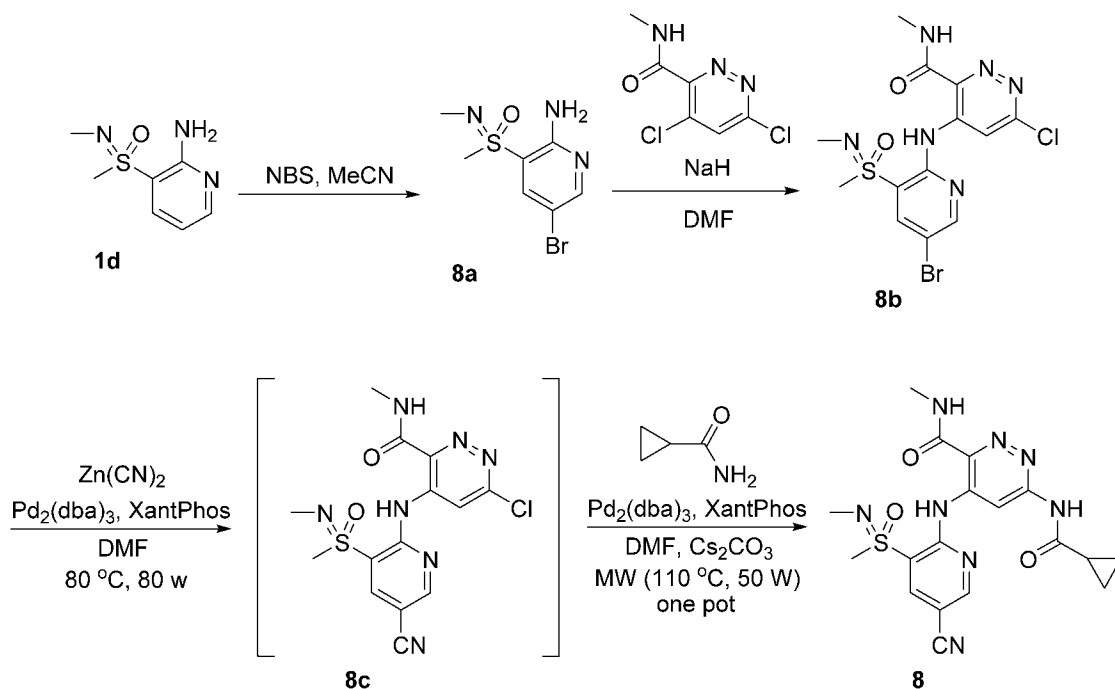
5 未进行分离直接进行下一步反应。

将6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(7b)粗品溶于四氢呋喃(40 mL)中，冰浴下加入6 N盐酸(30 mL)，升至室温搅拌1小时。缓慢分批加入无水碳酸钾，调节pH = 9~10，抽滤后浓缩。柱层析分离(甲醇:二氯甲烷 = 1:20 – 1:7)，得4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(7) (1.87 g, 土黄色固体)，产率51%。

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.55 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 0.92 – 0.80 (m, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 419.

实施例8：4-((5-氰基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(8a)的合成

将3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(1d) (500 mg, 2.7 mmol)溶于乙腈(15 mL)中，缓慢加入NBS (504 mg, 2.83 mmol)，室温搅拌1小时，TLC检测反应完全。旋干乙腈，加水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩后Flash分离(乙酸乙酯/石油醚 = 40 – 90%)，得到5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(8a) (640 mg，白色固体)，产率89%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.07 (brs, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264.

步骤二：4-((5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-氯-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(8b)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率61%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.43 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (brs, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.07 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 2.83 (s, 3H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.

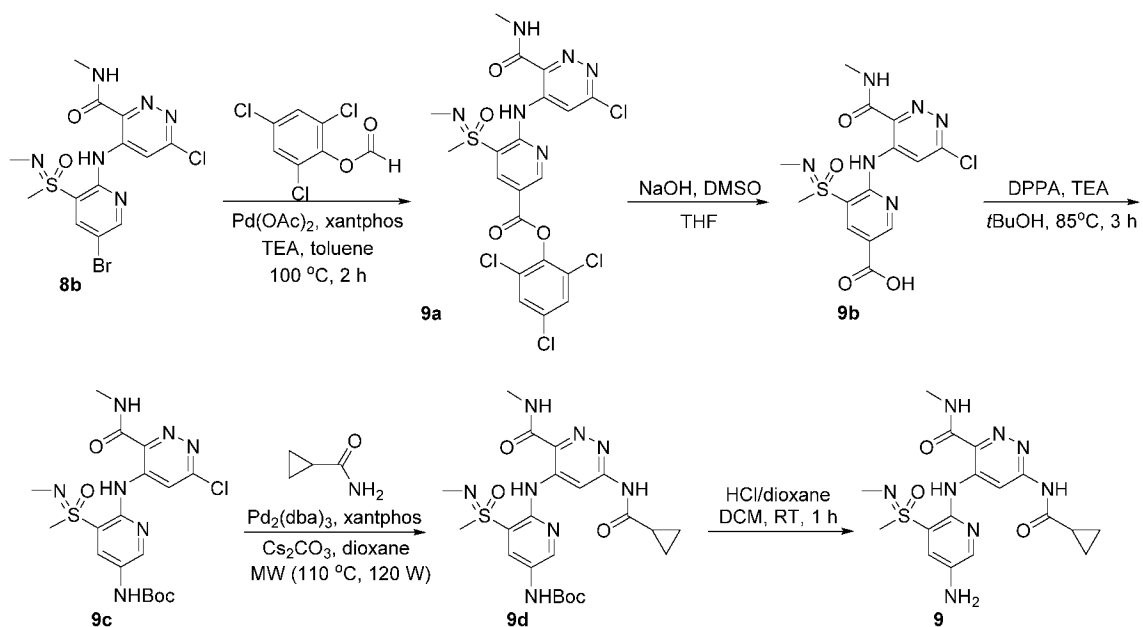
步骤三、四：4-((5-氰基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(8)的合成

将4-((5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-氯-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(8b) (205 mg, 0.472 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (28 mg, 0.236 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 mg, 0.0472 mmol)和xantphos (55 mg, 0.0944 mmol)溶于无水DMF (3 mL)中, 氮气条件下, 60°C、50W微波反应1小时, 然后80°C、80W反应15分钟。反应液降至室温, 向反应体系中加入环丙酰胺(44 mg, 0.519 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 mg, 0.0472 mmol)、xantphos (55 mg, 0.0944 mmol)和 Cs_2CO_3 (308 mg, 0.944 mmol), 氮气氛围下, 微波110°C、50W反应1小时。加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 5 – 7%), 得到4-((5-氰基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(8) (114 mg, 白色固体), 产率56%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.20 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.15 – 2.07 (s, 1H), 0.92 – 0.80 (m, 4H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.

实施例9: 4-((5-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一: 6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)烟酸-2,4,6-三氯苯酯(9a)的合成

将4-((5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-氯-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(8b) (560 mg, 1.3 mmol)、甲酸2,4,6-三氯苯酯(349 mg, 1.55 mmol)、Pd(OAc)₂ (63 mg, 0.26 mmol)、xantphos (243 mg, 0.42 mmol)和三乙胺(263 mg, 2.6 mmol)加入到甲苯(28 mL)溶液中, 氮气氛围下100°C搅拌2小时。反应液
5 降至室温, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯淋洗。将滤液浓缩, Flash分离(乙酸乙酯/石油醚 = 40 – 80%), 得到6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)烟酸-2,4,6-三氯苯酯(9a) (380 mg, 淡黄色固体), 产率51%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (s, 1H), 9.42 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 9.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 5.74 (s, 1H),
10 3.36 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.72 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 577.

步骤二: 6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)烟酸(9b)的合成

将6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)烟酸-2,4,6-三氯苯酯(9a) (175 mg, 0.3 mmol)溶于DMSO (6.5 mL)中, 冰浴下加入
15 40%氢氧化钠的水溶液(500 mg, 40 % w/w), 加毕室温搅拌20分钟。使用1N盐酸调pH = 3 ~ 4, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。浓缩后得到6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)烟酸(9b)粗品(179 mg, 淡黄色固体), 未分离直接用于下一步。

20 MS *m/z* [M+H]⁺: 399.

步骤三: 叔丁基(6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)氨基甲酸酯(9c)的合成

向6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)烟酸(9b)粗品 (179 mg)的叔丁醇(12 mL)溶液中, 加入三乙胺(50 mg, 0.495 mmol)
25 和DPPA (136 mg, 0.495 mmol), N₂氛围下85°C搅拌2小时。反应液降至室温后, 浓缩Flash分离(乙酸乙酯/石油醚 = 40 – 90%), 得到叔丁基(6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)氨基甲酸酯(9c) (69 mg, 淡黄色固体), 产率33%。

MS *m/z* [M+H]⁺: 470.

步骤四：叔丁基(6-((6-(环丙甲酰胺基)-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)氨基甲酸酯(9d)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率29%。

5 MS m/z $[M+H]^+$: 519.

步骤五：4-((5-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(9)的合成

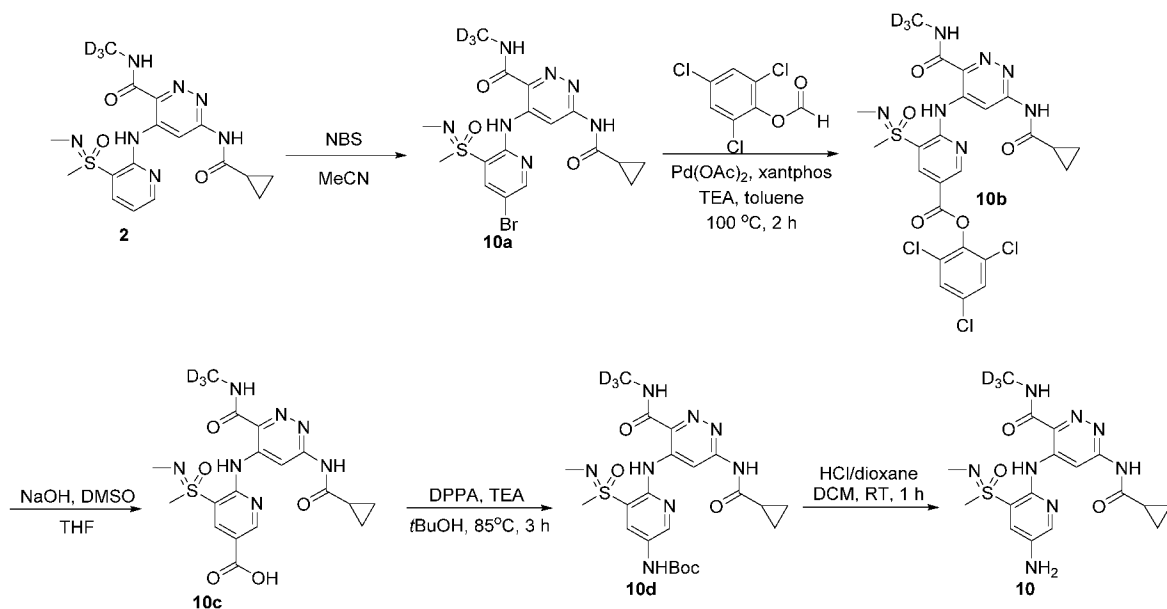
10 将叔丁基(6-((6-(环丙甲酰胺基)-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)氨基甲酸酯(9d) (22 mg, 0.042 mmol)溶于二氯甲烷 (1.5 mL)，加入4 M的盐酸二氧六环溶液(1.5 mL, 6 mmol)，室温搅拌1小时。旋干溶剂，加水(1.5 mL)稀释，使用33%碳酸钾水溶液调节pH > 11，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后得到粗品，prep-HPLC制备得到4-((5-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(9) (6.7 mg，白色固体)，产率38%。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 419.

20

实施例10：4-((5-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：4-((5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(**10a**)的合成

- 5 合成方法参考5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨的合成，产率16%。
MS m/z $[M+H]^+$: 485.

步骤二：6-((6-(环丙甲酰胺基)-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)烟酸-2,4,6-三氯苯酯(**10b**)的合成

- 10 合成方法参考6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)烟酸-2,4,6-三氯苯酯的合成，产率82%。

MS m/z $[M+H]^+$: 629.

步骤三：6-((6-(环丙甲酰胺基)-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)烟酸(**10c**)的合成

- 15 合成方法参考6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)烟酸的合成，粗品未经分离直接进行下一步。

MS m/z $[M+H]^+$: 402.

步骤四：叔丁基(6-((6-(环丙甲酰胺基)-3-((甲基-*d*3)氨基甲酰基))哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)氨基甲酸酯(**10d**)的合成

- 20 合成方法参考叔丁基(6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)哒嗪-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)氨基甲酸酯的合成，两步产率25%。

MS m/z $[M+H]^+$: 522.

步骤五：4-((5-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(10)的合成

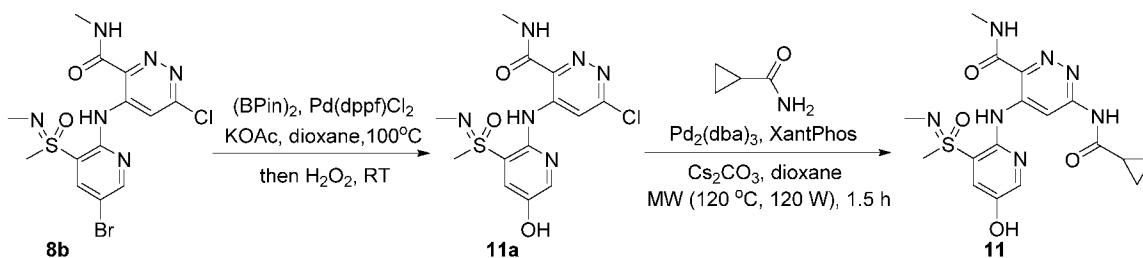
合成方法参考4-((5-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率16%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 422.

10

实施例11：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(11a)的合成

将4-((5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-氯-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(8b) (200 mg, 0.463 mmol)、联硼酸频那醇酯(151 mg, 0.594 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0.046 mmol)、无水乙酸钾(133 mg, 1.400 mmol)溶于二氧六环中，氮气氛围下，100°C搅拌1小时。降至室温后，向反应液中加入30%的过氧化氢水溶液(103 mg, 0.909mmol)，室温搅拌30分钟。加入乙酸乙酯和水稀释反应液，水相用乙酸乙酯进行萃取，合并有机相，使用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩后柱层析分离(甲醇:二氯甲烷 = 1:20)，得到6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(11a) (124 mg, 黄色固体)，产率73%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.79 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.26 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.19 (s,

3H), 2.84 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.67 (s, 3H).

MS m/z $[M+H]^+$: 371.

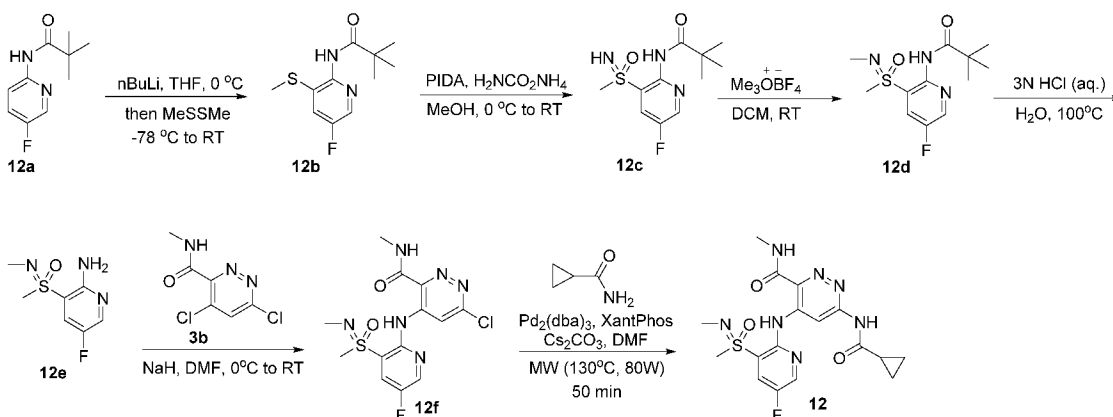
步骤二：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(11)的合成

5 合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率69%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 420.

实施例12：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-氟吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-氟吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备(12)的制备参考实施例5中6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备，以*N*-(5-氟吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(12a)代替*N*-(6-甲基吡啶-2-基)三甲基乙酰胺作为起始原料。

步骤一：*N*-(5-氟-3-甲硫基吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(12b)的合成，产率26%。

N-(5-氟吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(12a)的合成参考Org. Lett. 2013, 15(13), 3460–3463。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (d, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 243.

步骤二：N-(3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)-5-氟吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(12c)的合成，产率28%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 274.

步骤三：N-(3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-氟吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(12d)的合成，产率14%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 0.65H), 9.81 (s, 0.35H), 8.78 (s, 0.35H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.65H), 8.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.35H), 8.09 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 0.65H), 3.25 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 11.5 Hz, 9H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 288.

步骤四：3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-氟吡啶-2-氨(12e)的合成，产率47%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 204.

步骤五：6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-氟吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备(12f)的合成，产率32%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H).

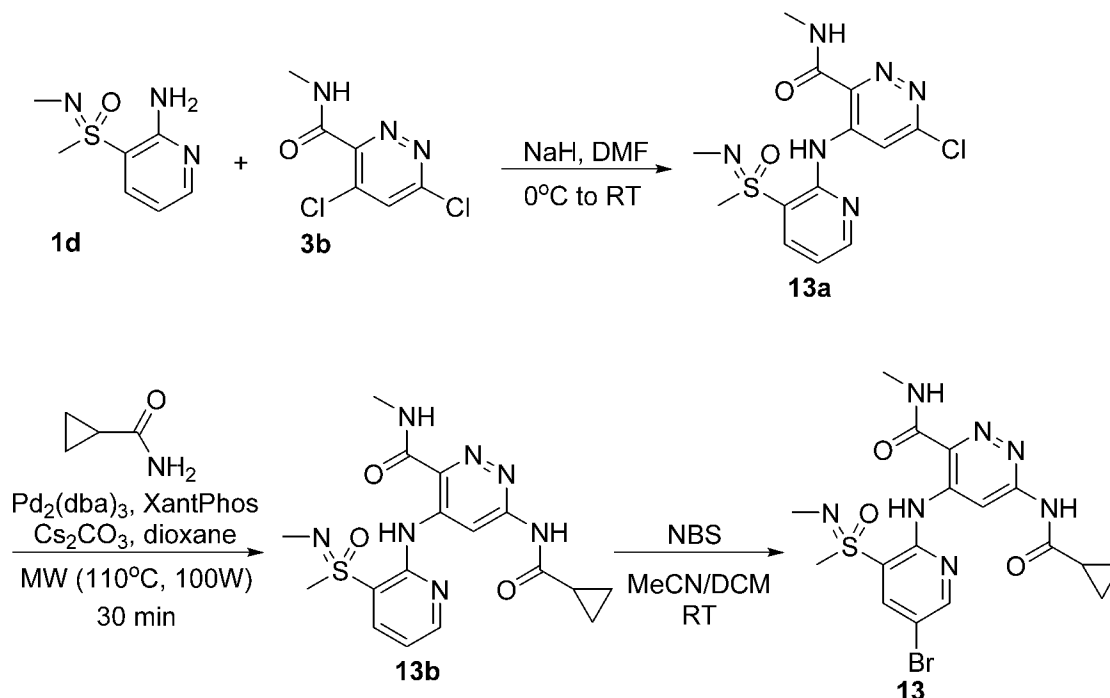
MS *m/z* [M+H]⁺: 373.

步骤六：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-氟吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备(12)的合成，产率29%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.82 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 422.

实施例13: 4-((5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



5 步骤一: 6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(13a)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成, 产率40%。

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.88 (s, 1H),
10 8.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.3, 5.1 Hz, 1H),
3.21 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H).

MS *m/z* [*M*+H]⁺: 355.

步骤二: 6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(13b)的合成

15 合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*₃)哒嗪-3-甲酰胺的合成, 产率44%。

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.85 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.45 (s, 1H),
9.08 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (dd,
J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.13 – 2.04

(m, 1H), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 404.

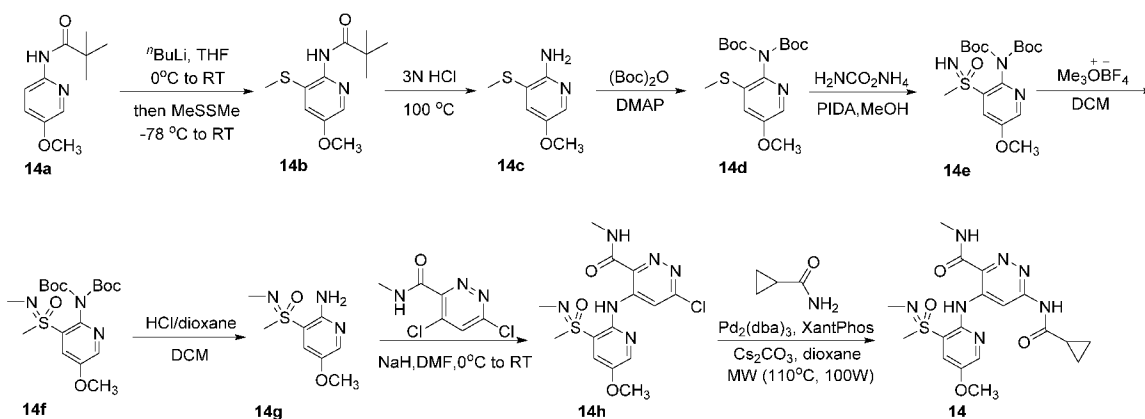
步骤三：4-((5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(13)的合成

5 将6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(13b) (490 mg, 1.21 mmol)溶于乙腈(10 mL)和二氯甲烷(10 mL)混合溶剂中，冰水浴下加入NBS (183 mg, 1.03 mmol)，室温搅拌2小时。加饱和氯化铵(35 mL)淬灭反应，加水稀释，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到4-((5-
10 溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(13) (100 mg，淡黄色固体)，产率17%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 0.89 – 0.80 (m, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 482.

实施例14：6-(环丙基酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：*N*-(5-甲氧基-3-甲硫基吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(14b)的合成

N-(5-甲氧基-吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(14a)的合成参考US2011/178053。

14b合成方法参考*N*-(6-甲基-3-甲硫基吡啶-2-基)三甲基乙酰胺的合成，产

率58%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.

5 步骤二：5-甲氧基-3-甲硫基吡啶-2-氨(14c)的合成

合成方法参考3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-氨的合成，产率84%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 171.

10 步骤三：*N,N*-(二叔丁氧羰基)-5-甲氧基-3-甲硫基吡啶-2-氨14d的合成

合成方法参考*N,N*-(二叔丁氧羰基)-6-氯-3-甲硫基吡啶-2-氨的合成，产率70%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.41 (s, 18H).

15 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.

步骤四：*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)-5-甲氧基吡啶-2氨(14e)的合成

合成方法参考3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基吡啶的合成，产率85%。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.47 (d, $J = 9.8$ Hz, 18H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402.

步骤五：*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲氧基吡啶-2氨(14f)的合成

25 合成方法参考*N*-(6-甲基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-甲基)三甲基乙酰胺的合成，产率80%。

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 416.

步骤六：3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲氧基吡啶-2氨(14g)的合成

合成方法参考6-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨的合成，产率23%。

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

MS m/z $[M+H]^+$: 202.

步骤七: 6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(**14h**)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成, 产率14%。

MS m/z $[M+H]^+$: 385.

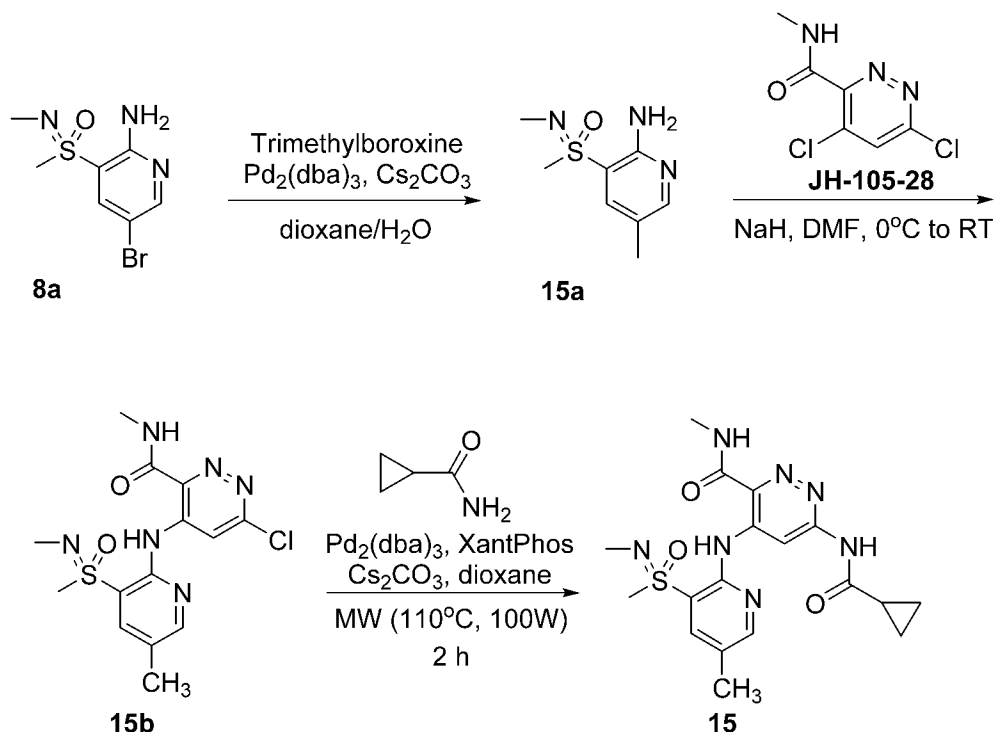
步骤八: 6-(环丙基酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(**14**)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成, 产率79%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.65 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 434.

实施例15: 6-(环丙基酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲基吡啶-2-氨(15a)的合成

将5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(8a) (100 mg, 0.38 mmol)、四三苯基磷钨(88 mg, 0.076 mmol)、碳酸铯(124 mg, 0.38 mmol)溶于二氧六环(1.8 mL)和水(0.2 mL)的混合溶剂中，向反应液中加入3 M三甲基环氧硼烷的四氢呋喃溶液(0.2 mL, 0.6 mmol)，氮气氛围下100°C反应3小时。降至室温，加水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。浓缩后板层析分离(甲醇:二氯甲烷 = 1:10)，得3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲基吡啶-2-氨(15a) (50 mg, 白色固体)，产率66%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 200.

步骤二：6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(15b)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率22%。

MS *m/z* [M+H]⁺: 369.

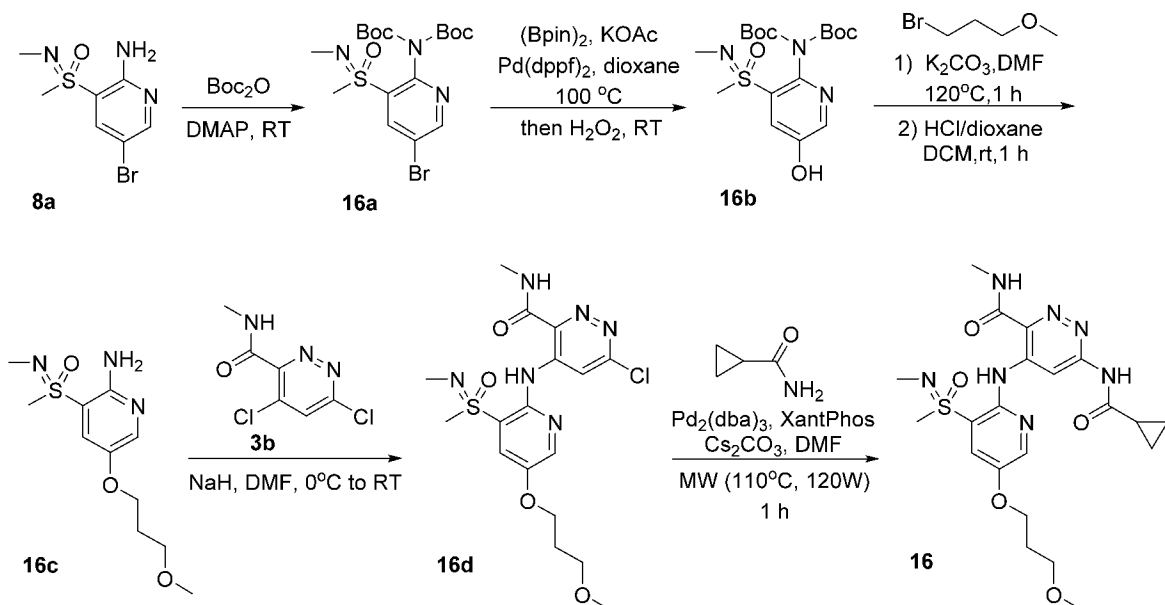
步骤三：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(15)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率62%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.77 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (*d*, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (*d*, *J* = 4.1 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 0.84 (*d*, *J* = 6.4 Hz, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 418.

实施例16：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：*N,N*-(二叔丁氧羰基)-5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨基(16a)的合成

5 合成方法参考*N,N*-(二叔丁氧羰基)-6-氯-3-甲硫基吡啶-2-氨基的合成，产率91%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 3.14 s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (s, 9H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 464.

10 步骤二：*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-氨基(16b)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率96%。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (s, 9H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402.

步骤三：3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-2-氨基(16c)的合成

向*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-氨基(16b) (500 mg, 1.25 mmol)的无水DMF (10 mL)中加入无水碳酸钾(1.04 g, 7.5 mmol),
20 室温搅拌10分钟后，向反应液中加入1-溴-3-甲氧基丙烷(230 mg, 1.5 mmol)，

120°C搅拌1小时。将反应液降至室温，加水(50 mL)稀释后，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，使用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩后得到黄色油状粗品。将黄色油状粗品溶于二氯甲烷(4 mL)中，0°C加入4 M氯化氢的二氧六环溶液(4 mL)，升至室温搅拌1小时。浓缩旋干溶剂，加水稀释，加入饱和碳酸氢钠调节

5 pH = 8 ~ 9，水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 3 - 5%)，得3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-2-基)氨基(16c) (202 mg, 黄色固体)，产率59%。

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H),

10 3.08 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 2H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 274.

步骤四：6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(16d)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率39%。

15

MS *m/z* [M+H]⁺: 443.

步骤五：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(16)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*₃)哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率58%。

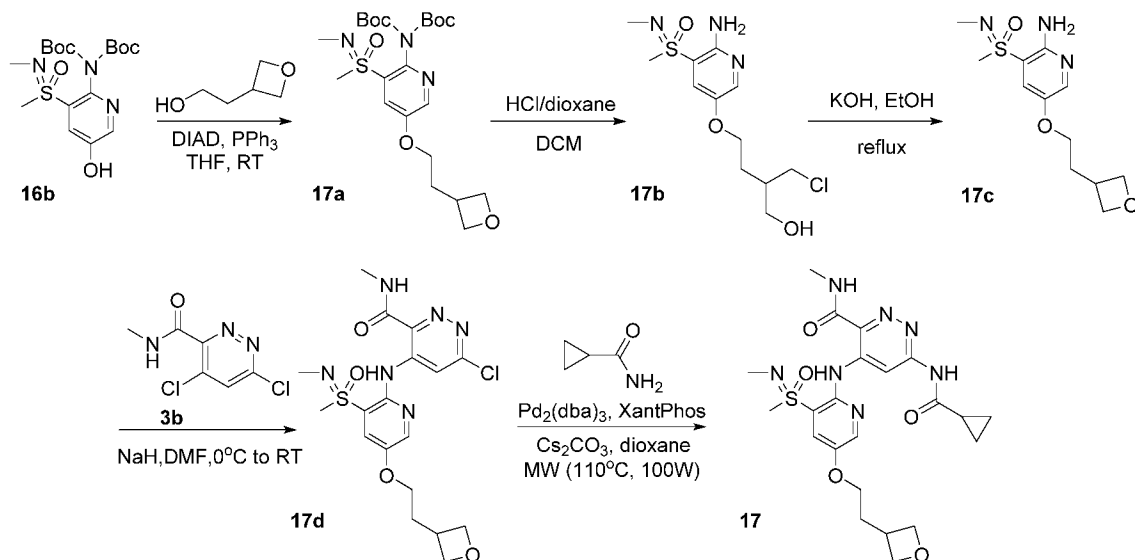
20

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 0.84 (d, *J* = 7.1 Hz,

25 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 492.

实施例17：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-(环氧丁烷-3-基)乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一、二、三：3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-(环氧丁烷-3-基)乙氧基)吡啶-2-氨(17c)的合成

将*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-氨(16b) (300 mg, 0.748 mmol)、3-羟乙基氧杂环丁烷(76 mg, 0.748 mmol)、三苯基膦(393 mg, 1.5 mmol)溶于无水四氢呋喃(5 mL)中，氮气氛围下加入DIAD (303 mg, 1.5 mmol)，室温反应2小时。加水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 4 – 5%)，得到*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-(环氧丁烷-3-基)乙氧基)吡啶-2-氨(17a)粗品(954 mg)。

将*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-(环氧丁烷-3-基)乙氧基)吡啶-2-氨(17a)粗品溶于二氯甲烷中(10 mL)，加入4 N HCl的二氧六环溶液(10 mL)，室温反应30分钟，浓缩得4-((6-氨基-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)-氧基)-2-(氯甲基)-1-醇(17b)粗品。

将4-((6-氨基-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)-氧基)-2-(氯甲基)-1-醇(17b)粗品溶于乙醇(10 mL)中，加入氢氧化钾(210 mg, 3.74 mmol)，回流4小时，LCMS检测反应完全。反应液降至室温，旋干乙醇，加水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 3~10%)，得到3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-(环氧丁烷-3-基)乙氧基)吡啶-2-氨(17c) (62 mg，黄色固体)，三步产率29%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.84 (dd, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 2H), 4.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (dt, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.21 – 2.13 (m, 2H).

5 MS *m/z* [M+H]⁺: 286.

步骤四：6-(氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-(环氧丁烷-3-基)乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(17d)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率18%。

10 MS *m/z* [M+H]⁺: 455.

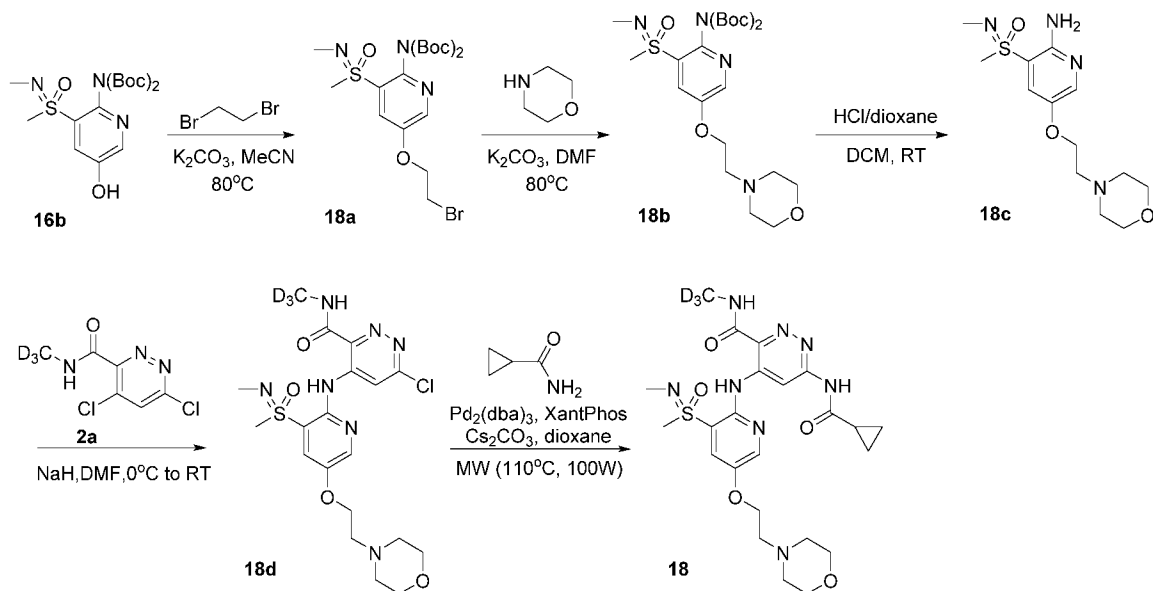
步骤五：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-(环氧丁烷-3-基)乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(17)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率60%。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.64 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.09 (td, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.17 – 3.11 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 3H), 0.87 – 0.78 (m, 4H).

20 MS *m/z* [M+H]⁺: 504.

实施例18：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：5-(2-溴乙氧基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(18a)的合成

将*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-氨(16b) (400 mg, 1.0 mmol)溶于乙腈(20 mL)中，加入无水碳酸钾(688 mg, 5.0 mmol)和 1,3-二溴乙烷(1.87 g, 10.0 mmol)，80 °C搅拌45分钟。反应液降至室温，过滤，滤饼用乙腈淋洗。滤液浓缩后柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚 = 10 – 65%)，得到5-(2-溴乙氧基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(18a) (462 mg, 无色油状)，产率91%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 508.

步骤二：*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-氨(18b)的合成

将5-(2-溴乙氧基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(18a) (300 mg, 0.59 mmol)溶于DMF (4 mL)中，加入无水碳酸钾(245 mg, 1.77 mmol)和吗啡啉(154 mg, 1.77 mmol)，80 °C搅拌1小时。反应液降至室温，过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液浓缩后柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0 – 6%)，得到*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-氨(18b) (273 mg, 无色油状)，产率90%。

MS m/z $[M+H]^+$: 515.

步骤三: 3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-氨(18c)的合成

0°C下, 向*N,N*-(二叔丁氧羰基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-氨(18b) (287 mg, 0.558 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中缓慢滴加4 M 氯化氢的二氧六环溶液(2.5 mL), 加完后室温搅拌1小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠调节pH = 8~9, 旋干溶剂, 柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0 – 9%), 得到3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-氨(18c) (156 mg, 淡黄色固体), 产率89%

MS m/z $[M+H]^+$: 315.

步骤四: 6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(18d)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成, 产率41%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.87 – 2.81 (s, 5H), 2.59 (d, J = 4.9 Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 487.

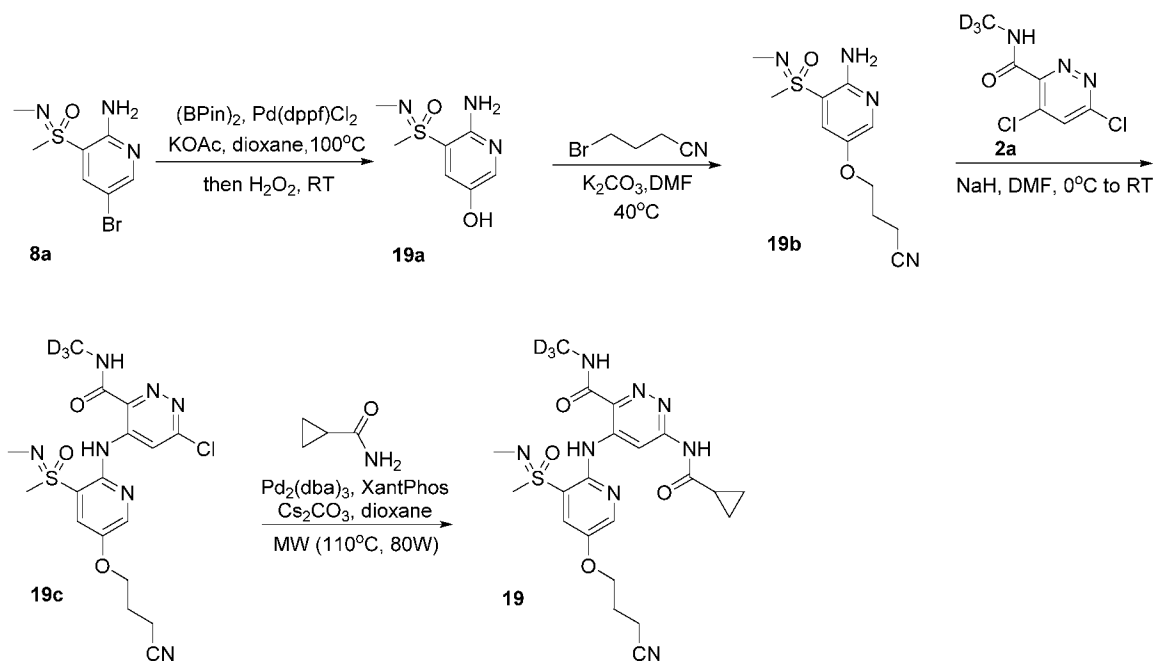
步骤五: 6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(18)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成, 产率28%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.47 – 2.42 (m, 4H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 0.89 – 0.77 (m, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 536.

实施例19: 4-((5-(3-氰基丙氧基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)

基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)吡嗪-3-甲酰胺的制备步骤一：6-氨基-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-3-羟基吡啶(19a)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺的合成，产率63%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 202.

步骤二：4-((6-氨基-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)氧基)丁腈(19b)的合成

向6-氨基-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-3-羟基吡啶(19a) (195 mg, 0.968 mmol) 的DMF (4 mL)溶液中加入4-溴丁腈(172 mg, 1.16 mmol)加入无水碳酸钾(535 mg, 3.87 mmol)，升至40°C搅拌30分钟。反应液降至室温后过滤，乙酸乙酯淋洗，滤液浓缩后柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 1 – 2.5%)，得4-((6-氨基-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)氧基)丁腈(19b) (148 mg, 黄色固体)，产率57%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.99 (tt, $J = 7.2, 6.0$ Hz, 2H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269.

步骤三：6-氯-4-((5-(3-氰基丙氧基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)

氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(19c)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率49%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.23 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 441.

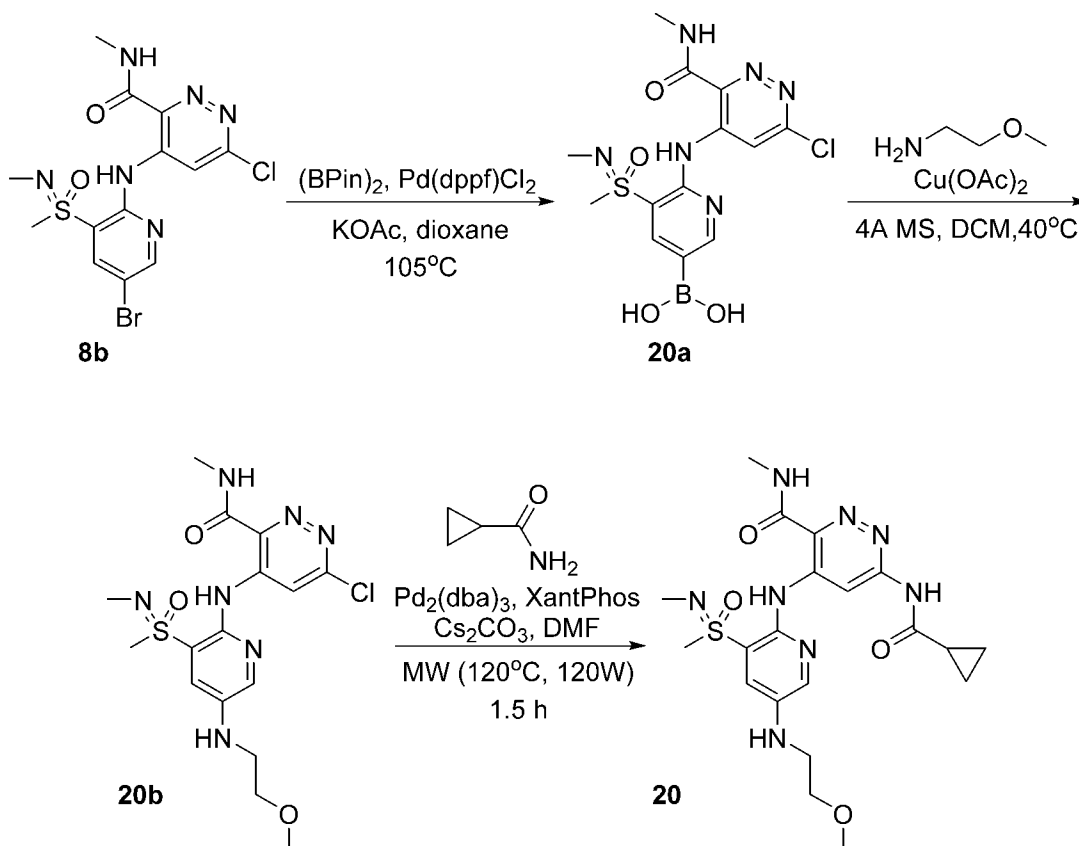
步骤四：4-((5-(3-氰基丙氧基)-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(19)的合成

10 合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率28%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.67 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.69 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 3H), 0.88 – 0.79 (m, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 490.

实施例20：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：(6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)硼酸(20a)的合成

将4-((5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-氯-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(8b) (140 mg, 0.324 mmol)、联硼酸频那醇酯(107 mg, 0.421 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24 mg, 0.032 mmol)、无水乙酸钾(92 mg, 0.972 mmol)溶于二氧六环(4 mL)中，氮气氛围下， 105°C 搅拌1小时。降至室温后，向反应液中加入30%的过氧化氢水溶液(103 mg, 0.909 mmol)，室温搅拌30分钟。加水稀释反应液，用二氯甲烷进行萃取，合并有机相，使用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩后使用乙酸乙酯打浆，得到(6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-3-基)硼酸(20a) (108 mg, 灰色固体)，产率83%。

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399.

步骤二：6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(20b)的合成

向(6-((6-氯-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-4-基)氨基)-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基))

吡啶-3-基)硼酸(20a) (50 mg, 0.126 mmol)的二氯甲烷溶液(2 mL)中,依次加入一水乙酸铜(10 mg, 0.063 mmol)、4A分子筛(20 mg)和2-甲氧基乙胺(19 mg, 0.252 mmol),在氧气氛围下,40°C搅拌过夜。反应液浓缩后板层析分离(甲醇:二氯甲烷 = 1:10),得到6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(20b) (5 mg, 黄色固体),产率9%。

MS m/z $[M+H]^+$: 428.

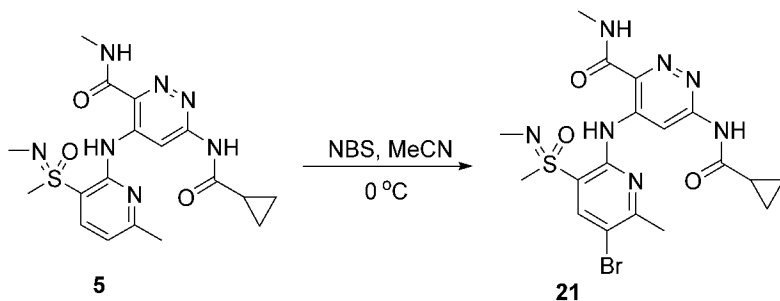
步骤三: 6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(20)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)吡嗪-3-甲酰胺的合成,产率45%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.50 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 0.84 – 0.77 (m, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 477.

实施例 21: 4-((5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺的制备



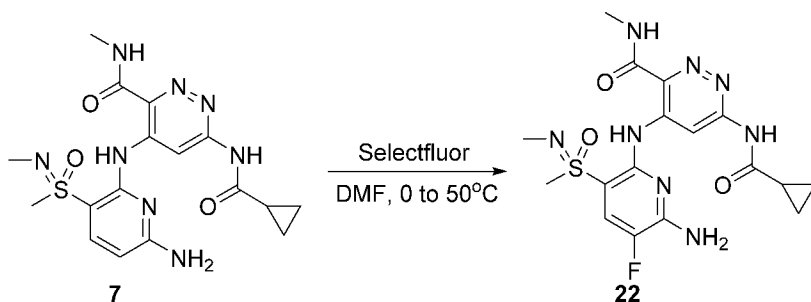
将6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基吡嗪-3-甲酰胺(5) (10 mg, 0.024 mmol)溶于乙腈(0.5 mL)中,0°C下加入NBS(4.3 mg, 0.024 mmol)的乙腈(0.5 mL)溶液,0°C搅拌1小时。加水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥。浓缩后制备得到21 (6 mg, 黄色固体),产率50%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 9.84 (s, 1H),

9.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 496.

5 实施例 22：4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-氟吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备

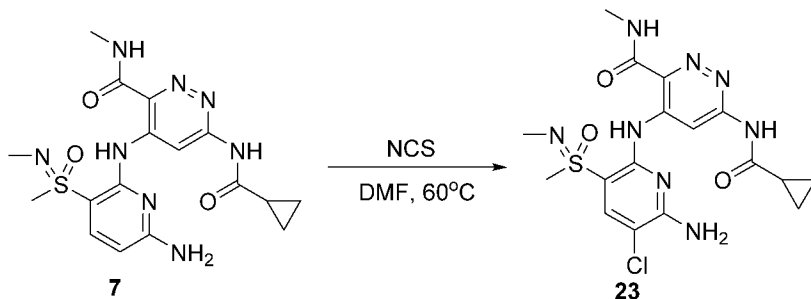


将4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(7) (168 mg, 0.402 mmol)溶于DMF (4 mL)中，0°C下加入Selectfluor (284 mg, 0.802 mmol)，35°C搅拌1小时，50°C搅拌1小时。将DMF减压蒸干，板层析(甲醇:二氯甲烷 = 1:15)分离后prep-HPLC制备，得4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-氟吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(22) (12 mg, 白色固体)，产率7%

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 437.

20 实施例 23：4-(6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备

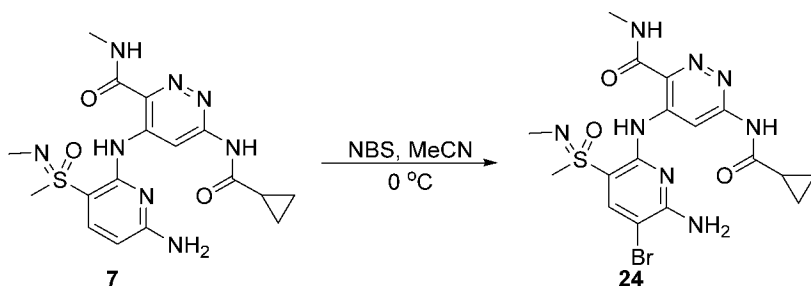


将4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(7) (9 mg, 0.022 mmol)溶于加无水DMF (1 mL)中, 冰浴下加入NCS (3.5 mg, 0.024 mmol), 加毕于在60°C下反应3小时。反应液降至室温, 加饱和碳酸氢钠(20 mL)和水(20mL)淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩后prep-HPLC制备, 得到4-(6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(23) (4 mg, 白色固体), 产率41%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.59 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.17 – 2.02 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 453.

实施例 24: 4-((6-氨基-5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备

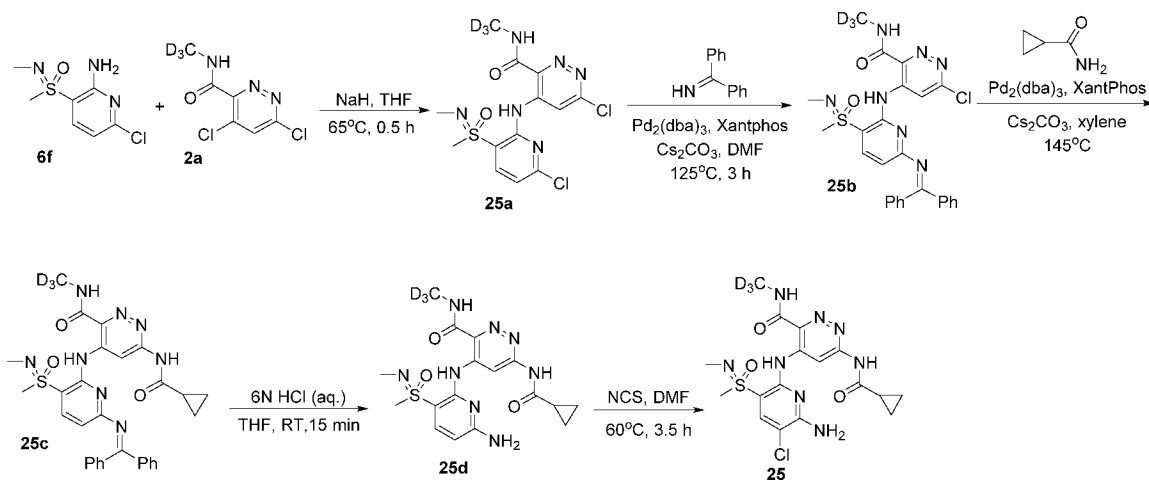


将4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(7) (15 mg, 0.0359 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 0°C下加入NBS (6.3 mg, 0.0359 mmol), 0°C搅拌3小时。浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 0 – 5.5%), 得到4-((6-氨基-5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(24) (15 mg, 黄色固体), 产率44%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.60 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.10 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 497.

实施例 25：4-(6-氨基-5-氯-3-(*N*, *S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：6-氯-4-((6-氯-3-(*N*,*S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基

5 -*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(25a)的合成

向6-氯-3-(*N*,*S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(6f) (4.9 g, 22.37 mmol)的四氢呋喃溶液(120 mL)中，分批加入氢化钠(2.7 g, 67.1 mmol)，搅拌15 分钟，加入4,6-二氯-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(2a) (5.6 g, 26.8 mmol)，加毕65°C下搅拌1小时。加氯化铵(80 mL)和水(40 mL)淬灭反应，二氯甲烷萃取(300 mL)，饱和食盐水洗(50 mL)，无水硫酸钠干燥。浓缩，粗品用甲基叔丁基醚打浆，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚淋洗，干燥后得6-氯-4-((6-氯-3-(*N*,*S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(25a) (6.8 g，土棕色固体)，产率77%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 393.

步骤二：6-氯-4-((3-(*N*,*S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(25b)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N*,*S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率82%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 10H), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

MS m/z $[M+H]^+$: 538.

步骤三：6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(25c)的合成

5 合成方法参考6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，粗品未分离直接进行下一步反应。

MS m/z $[M+H]^+$: 586.

步骤四：4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(25d)的合成

10 合成方法参考4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，两步产率63%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H).

15 MS m/z $[M+H]^+$: 422.

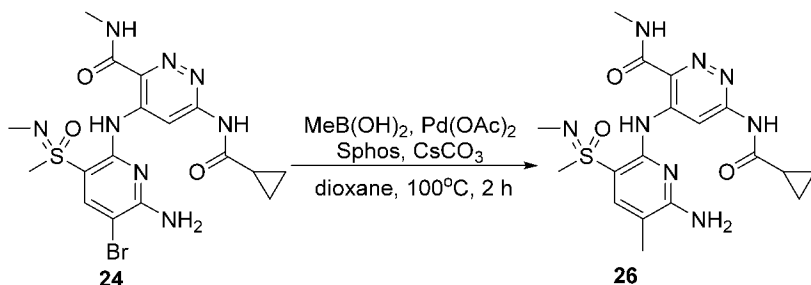
步骤五：4-(6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(25)的合成

合成方法参考4-(6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率50%。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 456.

25 实施例26：4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备

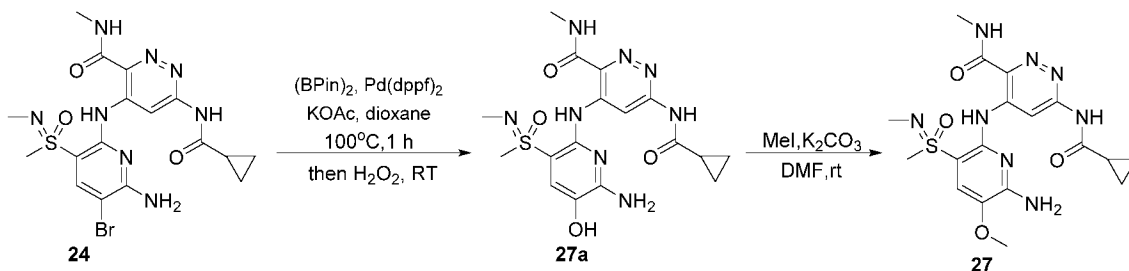


将4-((6-氨基-5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(24) (160 mg, 0.322 mmol)溶于二氧六环(4 mL), 加入四三苯基膦钯(110 mg, 0.096 mmol)、无水碳酸钾(230 mg, 1.66 mmol)和甲基硼酸(496 mg, 1.66 mmol), 氮气氛围下微波(120°C, 120W)反应1小时。反应液降至室温后, 加入二氯甲烷搅拌后抽滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗, 滤液浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 1:20), 得4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(26) (89 mg, 黄色固体), 产率64%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.51 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.09 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 433.

实施例27: 4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一: 4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(27a)的合成

向4-((6-氨基-5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(24) (100 mg, 0.20 mmol)的甲苯(3 mL)悬浮液中加

入联硼酸频那醇酯(77 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq)、乙酸钾(49 mg, 0.50 mmol)和 Pd(PPh)₂Cl₂ (28 mg, 0.04 mmol, 氮气置氛围下100°C反应1小时, 补加Pd(PPh)₂Cl₂ (28 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq)后继续反应1小时。反应液降至室温, 加入四氢呋喃(3 mL)和过氧化氢(0.10 mL, 0.88 mmol), 室温搅拌30 分钟。加水(20 mL)淬灭反应, 加入二氯甲烷稀释反应液, 抽滤, 滤饼加二氯甲烷淋洗。滤饼用Flash分离 (甲醇/二氯甲烷 = 1:10), 得4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(27a) (30 mg, 棕黄色固体), 产率28%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 0.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 435.

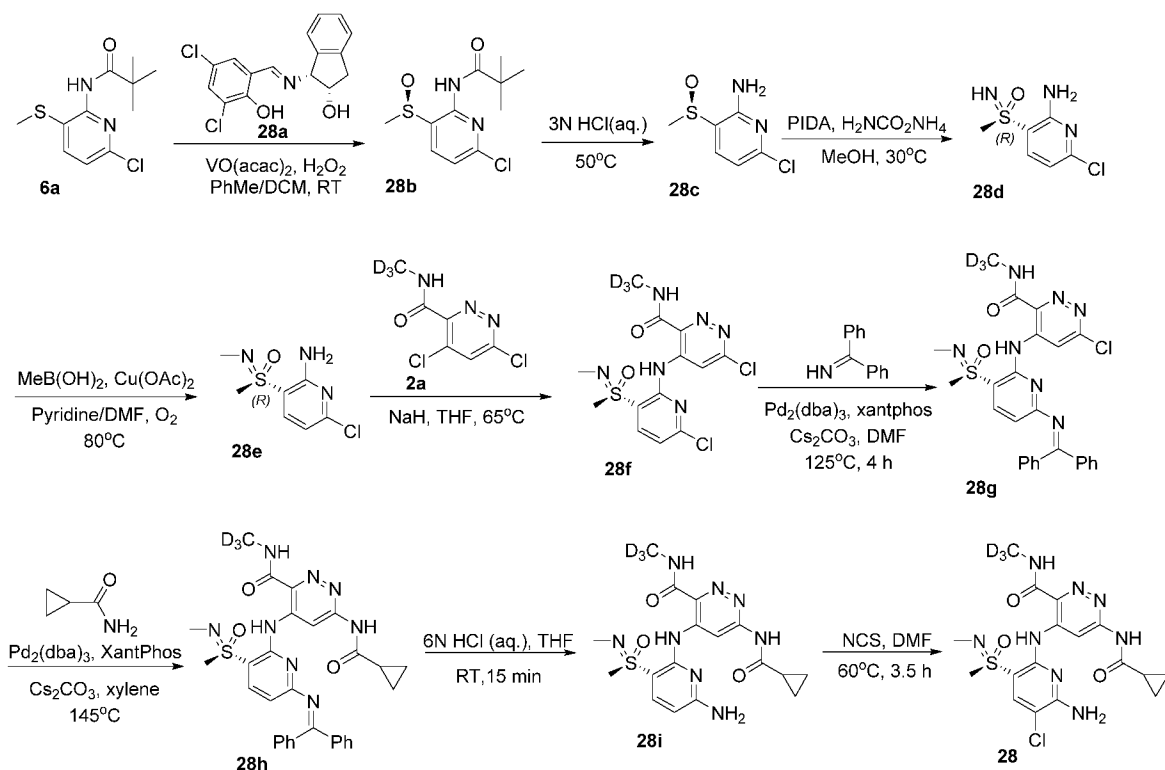
步骤二: 4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(27)的合成

将4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-羟基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(27a) (10 mg, 0.023 mmol)溶于DMF (0.6 mL)中, 加入碳酸钾(5 mg, 0.034 mmol)和碘甲烷(3.3 mg, 0.023 mmol), 室温搅拌20 分钟。反应液加水(5 mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩后prep-HPLC制备得4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(27) (2.2 mg, 白色固体), 产率22%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.35 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 449.

实施例28: (*R*)-4-((6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：(R)-N-(6-氯-3-(甲基亚磺酰基)吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(28b)的合成

5 (1R,2S)-1-(3,5-二氯-2-羟基苯亚甲基)氨基-2-茛满醇(28a)的合成参考 *Comptes Rendus Chimie*, **2014**, 17(5), 403 - 412。

将(1R,2S)-1-氨基-2-茛满醇(61.5 g, 0.413 mmol)和3,5-二氯水杨醛(78.8 g, 0.413 mmol)溶于无水甲醇(1.5 L)中, 70°C搅拌1小时。减压除去甲醇, 用石油醚打浆, 抽滤后干燥, 得(1R,2S)-1-(3,5-二氯-2-羟基苯亚甲基)氨基-2-茛满醇(28a)

10 (131 g, 黄色固体), 产率99%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (q, *J* = 7.7, 7.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 5.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 16.1, 5.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 16.1, 4.0 Hz, 1H).

15 MS *m/z* [M+H]⁺: 322.

将(1R,2S)-1-(3,5-二氯-2-羟基苯亚甲基)氨基-2-茛满醇(28a) (4.62 g, 14.4 mmol)和乙酰丙酮氧化砒(2.38 g, 9.0 mmol)加入甲苯和二氯甲烷混合溶剂(10:1,

930 mL)中, 搅拌20分钟至完全溶解, 加入*N*-(6-氯-3-(甲硫基)吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(6a) (46.4 g, 179.8 mmol), 搅拌20分钟。冰浴下滴加过氧化氢(26.5 g, 234.0 mmol), 加毕室温搅拌2小时, 补加过氧化氢(3.6 mL, 36.0 mmol), 继续反应1小时。向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液(150 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩后用异丙醇(40 mL)和石油醚(280 mL)混合溶液打浆, 抽滤, 滤液用Flash分离(乙酸乙酯/石油醚 = 1:1), 得到(*R*)-*N*-(6-氯-3-(甲基亚磺酰基)吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(28b) (51 g, 淡黄色固体), ee值96.5%, 产率72%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 275.

步骤二: (*R*)-6-氯-3-(甲基亚磺酰基)-吡啶-2-氨(28c)的合成

将(*R*)-*N*-(6-氯-3-(甲基亚磺酰基)吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(28b) (50.2 g, 0.183 mol)加入3 N 盐酸水溶液(610 mL, 1.832 mol)中, 50°C搅拌5小时。冰浴下, 用碳酸钾水溶液(40%)调pH = 9 ~ 10, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩后用二氯甲烷/石油醚(2:3, 100 mL)混合溶液打浆, 抽滤, 滤饼用石油醚淋洗, 得到(*R*)-6-氯-3-(甲基亚磺酰基)-吡啶-2-氨(28c) (28.7 g, 白色固体), ee值98.2%, 产率80%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 191.

步骤三: (*R*)-6-氯-3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(28d)的合成

合成方法参考3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)-2-硝基吡啶的合成, 产率70%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.46 (s, 1H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 206.

步骤四: (*R*)-6-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(28e)的合成

将(*R*)-6-氯-3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(28d) (11.63 g, 56.7 mmol)、甲基硼酸(8.16 g, 136.1 mmol)和乙酸铜(15.5 g, 85 mmol)溶于无水DMF (69 mL)和吡

啉(46 mL)的混合溶液中, 氧气氛围下80°C反应4小时。反应液降至室温, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗, 滤液加水(200 mL)和氨水(60 mL), 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩后柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚 = 40 - 50%), 得到(R)-6-氯-3-(N,S-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(28e)

5 (8.69 g, 浅黄色固体), ee值 98.2%, 产率70%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 220.

步骤五: (R)-6-氯-4-((6-氯-3-(N,S-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(28f)的合成

合成方法参考6-氯-4-((6-氯-3-(N,S-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成, 产率79%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

15 MS *m/z* [M+H]⁺: 393.

步骤六: (R)-6-氯-4-((3-(N,S-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(28g)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(N,S-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成, 产率68%。

20 MS *m/z* [M+H]⁺: 538.

步骤七: (R)-6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(N,S-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(28h)的合成

合成方法参考6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(N,S-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成, 产率91%。

25 MS *m/z* [M+H]⁺: 586.

步骤八: (R)-4-((6-氨基-3-(N,S-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(28i)的合成

合成方法参考4-((6-氨基-3-(N,S-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成, 产率69%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 0.90 – 0.82 (m, 4H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422.

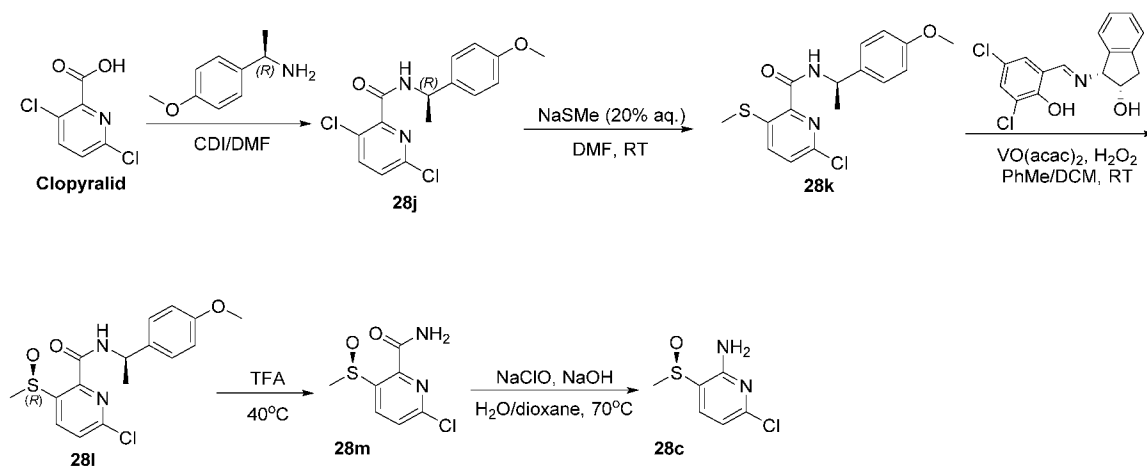
5 步骤九: **(*R*)-4-((6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(28)**的合成

合成方法参考4-(6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成, ee值98.2%, 产率50%。

10 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.59 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 0.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456.

手性片断(*R*)-6-氯-3-(甲基亚磺酰基)-吡啶-2-氨(28c)的不对称合成也可通过以下路线实现:



15

步骤一: **(*R*)-3,6-二氯-*N*-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-吡啶甲酰胺(28j)**的合成

将3, 6-二氯-2-吡啶甲酸(5 g, 26.04 mmol)溶于无水DMF (20 mL)中, 分批加入*N,N*-羰基二咪唑(4.64 g, 28.65 mmol), 加毕室温搅拌20分钟。反应液降温至0°C, 滴加(*R*)-(+)-1-(4-甲氧基苯)乙胺(4.33 g, 28.65 mmol), 控制内温小于10°C, 滴加完毕后室温继续搅拌1.5小时。加水(60 mL)淬灭反应, 并继续搅拌1小时, 抽滤, 滤饼用蒸馏水淋洗。将滤饼溶于二氯甲烷中, 用1% HCl洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩后得到(*R*)-3,6-二氯-*N*-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-吡啶甲酰胺(28j) (7.77 g, 白色固体), 产率92%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.28 – 5.20 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 325.

5 **步骤二: (R)-6-氯-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-3-(甲硫基)-2-吡啶甲酰胺(28k)的合成**

10 将(R)-3,6-二氯-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-吡啶甲酰胺(28j) (7.2 g, 22.15 mmol)溶于DMF (35 mL)中, 室温条件下缓慢滴入20%甲硫醇钠水溶液(11.6 g, 33.23 mmol), 滴加完后室温下继续搅拌1小时。加水(100 mL)淬灭反应, 室温搅拌2小时, 抽滤, 滤饼用蒸馏水淋洗。将滤饼溶于二氯甲烷, 使用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥.浓缩后柱层析分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:1), 得到(R)-6-氯-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-3-(甲硫基)-2-吡啶甲酰胺(28k) (4.84 g, 白色固体), 产率65%。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.31 – 5.19 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 337.

20 **步骤三: 6-氯-N-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-3-((R)-甲基亚磺酰基)-2-吡啶甲酰胺(28l)的合成**

20 合成方法参考(R)-N-(6-氯-3-(甲基亚磺酰基)吡啶-2-基)三甲基乙酰胺的合成, 后处理使用乙醇进行重结晶, 产率64%, *d.e.*值99.9%。

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.17 – 5.07 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 353.

25 **步骤四: (R)-6-氯-3-(甲基亚磺酰基)-2-吡啶甲酰胺(28m)的合成**

将6-氯-N-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-3-((R)-甲基亚磺酰基)-2-吡啶甲酰胺(28l) (6.0 g, 17.05 mmol)溶于三氟乙酸(20 mL)中, 40°C搅拌1.5小时。减压蒸除溶剂, 并加入二氯甲烷(50 mL)稀释。将混合液缓慢滴入到饱和碳酸氢钠溶液

(100 mL)中，水相使用二氯甲烷萃取，合并有机相，用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩后，使用二氯甲烷/石油醚的混合溶液(1:10, 100 mL)打浆，抽滤得(R)-6-氯-3-(甲基亚磺酰基)-2-吡啶甲酰胺(28l) (3.4 g, 白色固体)，产率92%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.81 – 6.76 (m, 2H),

5 6.03 (s, 1H), 2.92 (s, 3H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.

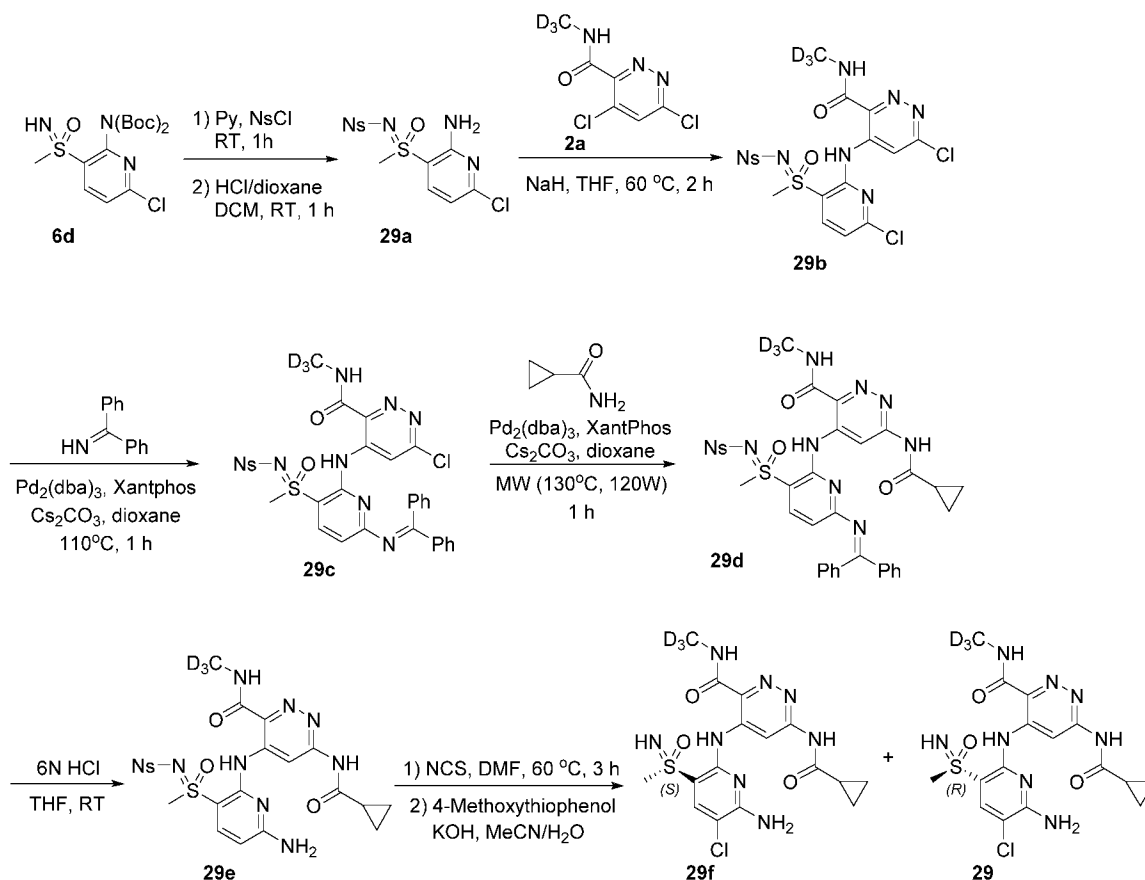
步骤五: (R)-6-氯-3-(甲基亚磺酰基)-吡啶-2-氨(28c)的合成

将(R)-6-氯-3-(甲基亚磺酰基)-2-吡啶甲酰胺(28l) (55 g, 0.252 mol)溶于二氧六环(250 mL)中，加入预冷至0°C的10%氢氧化钠水溶液(250 mL)，室温下滴加
10 7.5%的次氯酸钠水溶液(180 g, 0.378 mol)，加毕70°C搅拌1小时。将反应液降至室温，滴入饱和亚硫酸钠溶液(10 mL)淬灭反应，直到淀粉碘化钾试纸不变色，加入饱和食盐水稀释。使用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩后加入二氯甲烷(100 mL)和石油醚(100 mL)打浆，抽滤并使用石油醚淋洗，干燥后得到(R)-6-氯-3-(甲基亚磺酰基)-吡啶-2-氨(28c) (39.4 g,
15 白色固体)，产率82%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 191.

20 实施例29: (R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基亚磺亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(甲基-*d*3)吡嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：6-氯-3-(*S*-甲基-*N*-(4-硝基苯磺酰基)-亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(29a)的合成

将*N,N*-(二叔丁氧羰基)-6-氯-3-(*S*-甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(6d)(2.05 g, 5.06 mmol)溶于无水吡啶(30 mL)中，室温缓慢加入对硝基苯磺酰氯(1.34 g, 6.07 mmol)，继续搅拌2小时。加水(60 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，分别使用1N盐酸、饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩后得粗品(黄色固体，3.3 g)。

将粗品溶于二氯甲烷(10 mL)中，冰水浴下加入4 M氯化氢的二氧六环溶液(10 mL)，室温搅拌1小时。浓缩后加水稀释，用饱和碳酸钾溶液调节pH = 8~9，使用乙酸乙酯萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩后Flash分离(乙酸乙酯:石油醚 = 1:1)，得6-氯-3-(*S*-甲基-*N*-(4-硝基苯磺酰基)-亚砷亚胺基)吡啶-2-氨(29a)(1.68 g, 黄色固体)，产率85%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 391.

步骤二：6-氯-4-((6-氯-3-(*S*-甲基-*N*-(4-硝基苯磺酰基)亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(29b)的合成

合成方法参考6-氯-4-((6-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成，产率50%。

5 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.29 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 563.

10 步骤三：6-氯-4-((6-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(*S*-甲基-*N*-(4-硝基苯磺酰基)亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(29c)的合成

合成方法参考6-氯-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，溶剂用二氧六环代替DMF，反应温度为110 °C，产率25%。

15 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.89 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 – 7.45 (m, 10H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 708.

20 步骤四：6-(环丙甲酰胺基)-4-((6-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(*S*-甲基-*N*-(4-硝基苯磺酰基)亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(29d)的合成

合成方法参考6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺的合成，反应完成处理后未进行分离，粗品直接进行下一步。

MS *m/z* [M+H]⁺: 757.

25 步骤五：4-((6-氨基-3-(*S*-甲基-*N*-(4-硝基苯磺酰基)-亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(29e)的合成

合成方法参考4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的合成，使用29d粗品代替6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-

甲基哒嗪-3-甲酰胺，两步产率43%。

MS m/z $[M+H]^+$: 593.

步骤六: (R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(29)的合成

5 向4-((6-氨基-3-(S-甲基-N-(4-硝基苯磺酰基)-亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(29e) (1.1 g, 1.86 mmol)的无水DMF (20 mL)溶液中加入NCS (248 mg, 1.86 mmol), 60°C搅拌1小时。降至室温后, 向反应液中加入饱和亚硫酸钠水溶液(10 mL)和水(80 mL)淬灭反应, 搅拌10分钟后抽滤。滤饼用水淋洗, 干燥后用二氯甲烷打浆, 过滤得氯代粗产品(380
10 mg, 土黄色固体)。

向对甲氧基苯硫酚(2.18 g, 15.6 mmol)的乙腈(5 mL)溶液中加入氢氧化钾(851 mg, 15.2 mmol)的水溶液(1 mL), 搅拌5分钟后, 加入氯代粗产品(380 mg), 室温下继续搅拌1小时。加入饱和碳酸钾溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 使用无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash分离(甲醇:二氯甲烷 = 1:10), 得
15 到4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺外消旋化合物(250 mg, 黄色固体), 产率30%。外消旋化合物进行SFC手性拆分, 得到(S)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(29f) (85 mg, 白色固体, 产率10%) and (R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(29) (85 mg, 淡黄色固体, 产
20 率10%)。

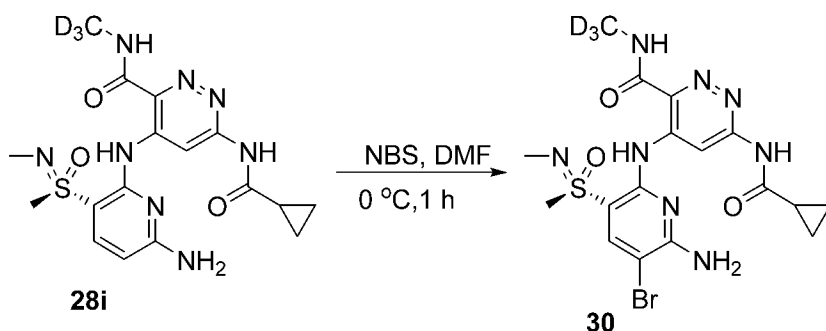
29f: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.0 Hz, 4H).

25 MS m/z $[M+H]^+$: 442.

29: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 0.85 (d, J = 5.2 Hz, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 442.

实施例30: (R)-4-((6-氨基-5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(30)的制备

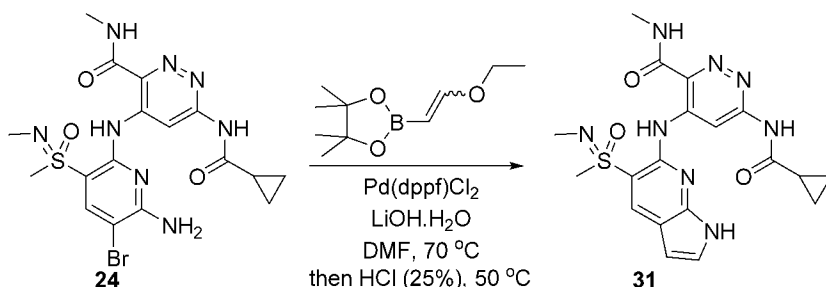


将(R)-4-((6-氨基-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰胺基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺 (28i) (7.95 g, 18.9 mmol)溶于NMP(48 mL)中, 冰浴冷却下分批加入NBS(3.38 g, 19 mmol), 冰浴下搅拌半小时。反应毕, 冰浴下加入Na₂SO₃饱和水溶液(6.5 mL), 搅拌10分钟, 分批加入冰水(500 mL), 析出固体, 搅拌1 小时。抽滤, 水(50 mL)漂洗滤饼。将滤饼溶于DCM/MeOH(10/1, 300 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。EtOH/DCM(1/10, 30 mL)打浆, 得5.2 g灰白色固体。母液拌硅胶, 柱层析(甲醇/二氯甲烷 = 2~5%), 得4.3 g, 白色固体。合并两批固体, 加入EA(97 mL), 油浴75度, 加热半小时, 慢慢降至室温, 抽滤, 得8.15 g灰白色固体。收率86%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.60 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 500.

实施例31: 6-(环丙基甲酰胺基)-4-((5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一: 6-(环丙甲酰胺基)-4-((5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(31)的合成

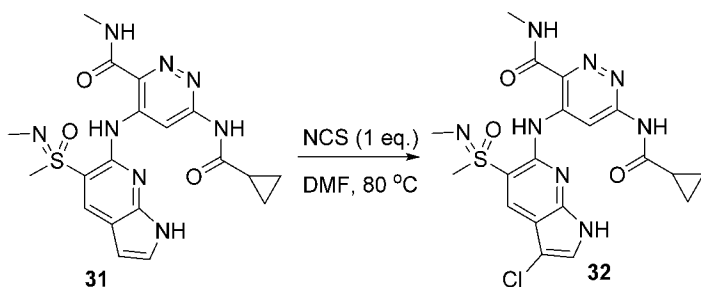
2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷的合成参考 WO2012/010538, 2012, A2。

5 将4-((6-氨基-5-溴-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(24) (12 mg, 0.0241 mmol)、2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(5.7 mg, 0.0290 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.8 mg, 0.00241 mmol)、一水合氢氧化锂(3.0 mg, 0.0723 mmol)溶于无水DMF (0.5 mL)中, 氮气氛围下70°C搅拌1小时。反应液降至室温, 加入25%的盐酸水溶液
10 (53 mg), 50°C反应1小时。加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 4 – 7%)后, prep-HPLC制备得6-(环丙甲酰胺基)-4-((5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(31) (1.2 mg, 黄色固体), 产率11%。

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.93 (s, 1H), 11.66 (s, 1H), 11.33 (s, 1H),
15 9.11 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 0.90 – 0.73 (m, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 443.

20 实施例32: 4-((3-氯-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-6-(环丙基酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



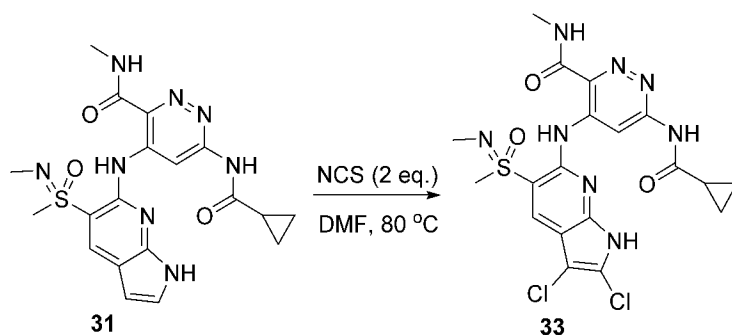
将6-(环丙甲酰胺基)-4-((5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(31) (16 mg, 0.0362 mmol)溶于DMF (0.5 mL)
25 中, 室温下加入NCS (6 mg, 0.0434 mmol), 80°C搅拌1.5小时, 降至室温, 反应

液直接prep-HPLC制备得4-((3-氯-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-6-(环丙基酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(32) (5.3 mg, 淡黄色固体), 产率31%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (s, 1H), 0.92 – 0.74 (m, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 477.

实施例33: 6-(环丙基酰胺基)-4-((2,3-二氯-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



将6-(环丙基甲酰胺基)-4-((5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(31) (21 mg, 0.0475 mmol)溶于DMF (1 mL)中, 室温下加入NCS (14 mg, 0.104 mmol), 80°C搅拌1小时, 降至室温, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 3~5%)后, prep-HPLC制备得6-(环丙基酰胺基)-4-((2,3-二氯-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(33) (1.0 mg, 棕黄色固体), 产率4%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.29 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 0.90 – 0.79 (m, 4H).

MS *m/z* [M+H]⁺: 511.

实施例34: 4-((3-溴-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-6-(环丙基酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺的制备



5 分离(甲醇/二氯甲烷 = 2~5%), 得到4-((3-溴-5-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)氨基)-6-(环丙基酰胺基)-*N*-甲基哒嗪-3-甲酰胺(34) (60 mg, 黄色固体), 产率76%。

10 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 1H), 0.89 – 0.75 (m, 4H).

MS m/z $[M+H]^+$: 521.

基)-6-(环丙基甲酰基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺草酸盐的制备

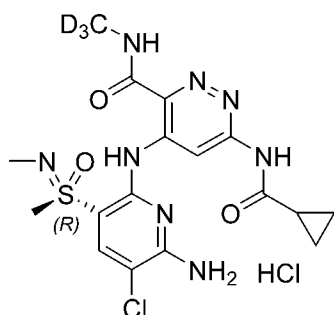
15 将(R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(28) (100 mg, 0.22 mmol)溶于DCM/MeOH(9:1, 6 mL)中, 加入二水合草酸(27 mg, 0.22 mmol)的甲醇溶液(0.2 mL)室温搅拌10 min。减压蒸除溶剂, 并加入DCM/THF(1:1, 3 mL)。析出固体, 20 抽滤, DCM/THF(1:1, 1 mL)漂洗, PE(3 mL)漂洗。得到72 mg淡黄色固体。收

率56.7%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H).

5

实施例36: (R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砰亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐的制备



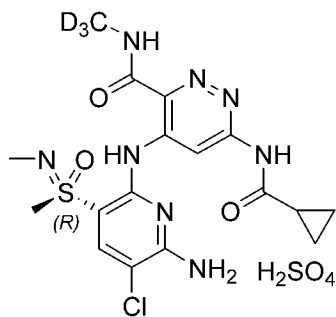
36

将(R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砰亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(28) (500 mg, 1.10 mmol)加入MeCN(5 mL)中，悬浊液状态。室温下滴入37%HCl aq.(271 mg, 2.75 mmol),置于85℃油浴中加热至回流，滴入水(2 mL)，回流状态下溶清。然后置于室温搅拌1h。固体析出，抽滤，滤饼用MeCN漂洗(1 mL*2),滤饼50℃减压干燥，得到黄色固体336 mg。收率57.9%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H).

实施例37: (R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砰亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺硫酸盐的制备

20

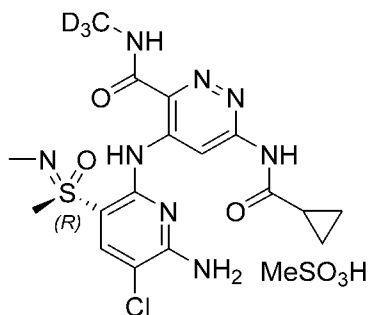


37

将(R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(28) (500 mg, 1.10 mmol)加入THF(5 mL)中, 悬浊液状态。室温下滴入20% H_2SO_4 aq.(646 mg, 1.32 mmol), 置于70℃油浴中回流状态下滴入水(0.5 mL), 回流状态下溶清, 然后置于室温环境搅拌1h, 固体析出, 抽滤, 滤饼用THF漂洗(1 mL*2), 滤饼50℃减压干燥, 得到黄色固体495 mg。Y=81.5%, HPLC:99.0%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H).

实施例38: (R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺甲磺酸盐的制备

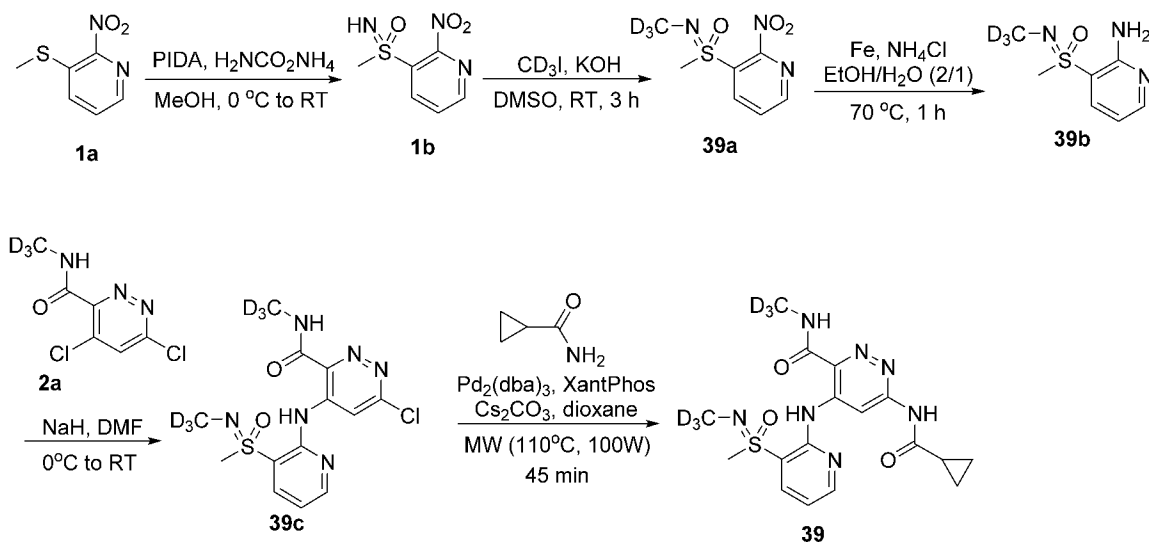


38

将(R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(*N,S*-二甲基亚砷亚胺基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙基甲酰基)-*N*-(甲基-*d*3)哒嗪-3-甲酰胺(28) (100 mg, 0.22 mmol)溶于DCM/MeOH(9:1, 6 mL)中, 加入甲基磺酸(42 mg, 0.44 mmol)室温搅拌10 min。减压蒸除溶剂, 并加入DCM/THF(1:1, 3 mL)。析出固体, 抽滤, DCM/THF(1:1, 1 mL)漂洗, PE(3 mL)漂洗。得到110 mg黄色固体。收率: 77.4%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.35 (d, $J = 1.0$ Hz, 6H), 2.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H).

5 实施例39: 6-(环丙烷甲酰胺基)-N-(甲基- d_3)-4-((3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)亚磺酰胺基)吡啶-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺的制备

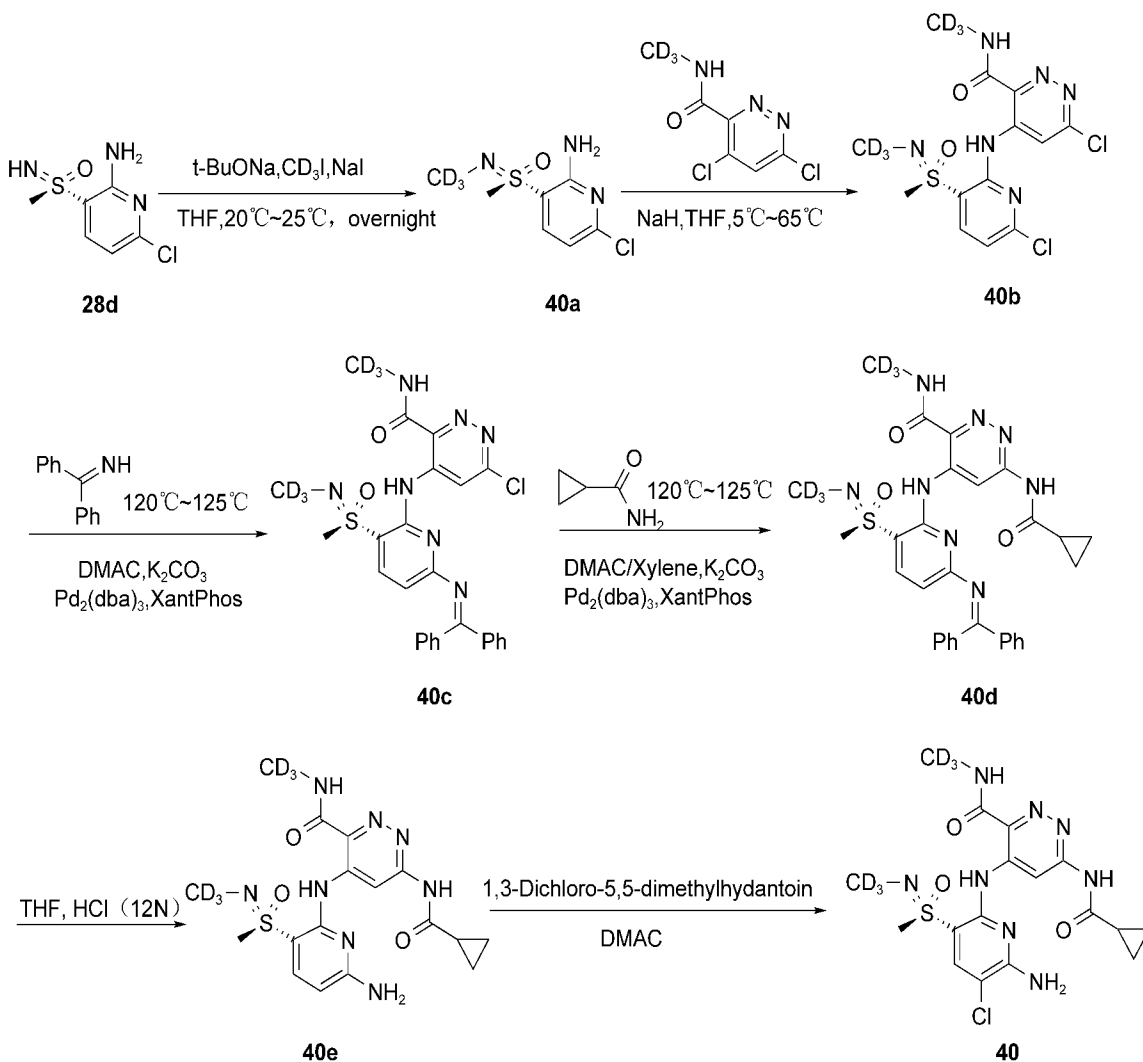


合成方法使用 CD_3I 代替 MeI 参照实施例1和实施例2进行制备。

^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 11.86 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.09 (dd, $J = 13.2, 7.3$ Hz, 1H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410.

15 实施例40:(R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



步骤一：(R)-6-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-氨（40a）的合成

(R)-6-氯-3-(S-甲基亚磺酰亚胺基)吡啶-2-氨（28d）(29.7 g, 144.88 mmol), 溶于
 600 mL 四氢呋喃, 加入 NaI (2.18 g, 14.5 mmol), 水浴下分批加入叔丁醇钠 (13.91
 5 g, 144.88 mmol), 搅拌 20 min 后滴入溶有 CD_3I (21 g, 144.88 mmol) 的四氢呋喃
 (50 mL) 溶液, 滴完室温搅拌过夜。反应液滴入饱和氯化铵溶液淬灭, 加水稀释,
 分液, 水层用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 浓缩后加入乙酸乙酯溶解, 分液,
 水层用乙酸乙酯萃取, 合并有机相后加饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩
 后柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 得 (R)-6-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚
 10 胺)吡啶-2-氨 (22.5 g, 类白色固体), 产率 70%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.78
 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223.

步骤二: (R)-6-氯-4-((6-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (40b) 的合成

(R)-6-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-氨 (40a) (36.7 g, 0.165 mol) 溶于1L四氢呋喃, N_2 保护下降温至0~5℃, 分批加入NaH(19.8 g, 60% w/w, 0.496 mol)后搅拌25min, 分批加入4,6-二氯-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺(41.3 g, 0.198 mol), 搅拌15min后升温至70℃反应2h。冰浴下加入饱和氯化铵溶液淬灭, 加水稀释, 加乙酸乙酯萃取, 分液, 合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。浓缩后加乙醇冷打浆30min, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽干得(R)-6-氯-4-((6-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (40.25 g, 61.8%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H).

MS m/z $[M+H]^+$: 395

步骤三: (R)-6-氯-4-((6-((二苯亚甲基)氨基)-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (40c) 的合成

N_2 氛围下往DMAC(400 mL)中加入 $Pd_2(dba)_3$ (4.6 g, 0.005 mol)、XantPhos(5.78 g, 0.01 mol)、(R)-6-氯-4-((6-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (40b) (40 g, 0.1 mol)、 K_2CO_3 (34.5 g, 0.25 mol)、二苯亚胺(27.6 g, 0.15 mol), 130℃反应5h。冷却后加入饱和氯化铵溶液淬灭, 加水稀释, 加乙酸乙酯溶解, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯淋洗滤饼。分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后加MTBE打浆30min, 抽滤, 滤饼用MTBE淋洗, 抽干得(R)-6-氯-4-((6-((二苯亚甲基)氨基)-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺(38 g, 69.5%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.43 (m, 10H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H).

MS m/z $[M+H]^+$: 540

步骤四: (R)-6-(环丙烷甲酰胺)-4-((6-((二苯亚甲基)氨基)-3-(S-甲基-N-(甲

基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (40d) 的合成

N₂氛围下往二甲苯:DMAC=10:1(33 mL)中加入Pd₂(dba)₃(238 mg, 0.26 mmol)、XantPhos(300 mg, 0.52 mmol)、(R)-6-氯-4-((6-((二苯亚甲基)氨基)-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (40c) (2.8 g, 5.19 mmol)、K₂CO₃(1.79 g, 12.98 mmol)、环丙酰胺(882 mg, 10.38 mmol), 130°C 反应2h。冷却后加入饱和氯化铵溶液淬灭, 加水稀释, 加二氯甲烷溶解, 硅藻土过滤, 二氯甲烷淋洗滤饼。分液, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后加石油醚打浆10min, 抽滤, 滤饼用石油醚淋洗, 抽干得(R)-6-(环丙烷甲酰胺)-4-((6-((二苯亚甲基)氨基)-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺粗品, 未进行分离直接进行下一步反应。

MS m/z [M+H]⁺: 589

步骤五: (R)-4-((6-氨基-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (40e) 的合成

将(R)-6-(环丙烷甲酰胺)-4-((6-((二苯亚甲基)氨基)-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (40d) 粗品溶于四氢呋喃(30 mL), 冰浴下加入12N HCl(0.6 mL), 升至室温搅拌1.5h。加水稀释, 加乙酸乙酯萃取, 有机相加水洗, 合并水层, 缓慢加入10%碳酸钾溶液调pH值9~10, 加甲醇:二氯甲烷 = 10: 1萃取, 分液, 合并有机相加饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后加乙醇加热至回流, 冰浴打浆20min, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽干得(R)-4-((6-氨基-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺(1.4 g, 65%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.15 -2.03 (m, 1H), 0.86 (m, 4H).

MS m/z [M+H]⁺: 425

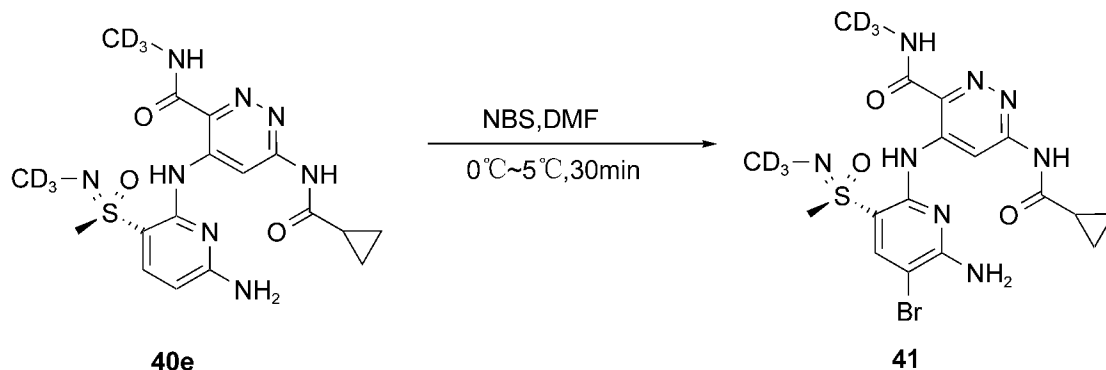
步骤六: (R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (40) 的合成

(R)-4-((6-氨基-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (**40e**) (1.4 g, 3.30 mmol) 溶于DMAC(14 mL), N_2 保护下冰浴降温(0~5°C), 分批加入1,3-二氯-5,5-二甲基海因(683 mg, 3.47 mmol), 反应15min。加冰水及饱和亚硫酸钠溶液淬灭, 抽滤, 滤饼用水淋洗后
 5 加二氯甲烷:甲醇=10:1溶解, 分液, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 3%), 得到(R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺(669 mg, 类白色固体), 产率44%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.62 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.43 (s, 1H),
 10 9.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 0.87 (m, 4H).

MS m/z [M+H]⁺: 459

实施例41: (R)-4-((6-氨基-5-溴-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺的制备
 15 氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺的制备

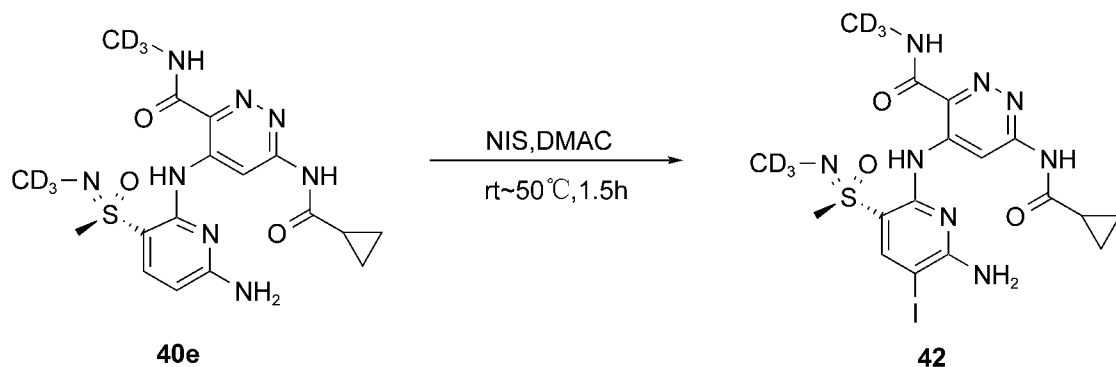


(R)-4-((6-氨基-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (**40e**) (113 mg, 0.26 mmol) 溶于DMF(1.4 mL), N_2 保护下冰浴降温至0~5°C, 加入NBS(50 mg, 0.28 mmol), 反应30min。加饱和亚硫酸钠溶液淬灭, 加水稀释, 加乙酸乙酯萃取, 分液, 合并有机相加饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 3%), 得到(R)-4-((6-氨基-5-溴-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺(62 mg, 淡黄色固体), 产率46%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.62 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.48 (s, 1H),
 25 9.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 0.88 (m, 4H).

MS m/z [M+H]⁺: 503

实施例42: (R)-4-((6-氨基-5-碘-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



(R)-4-((6-氨基-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (**40e**) (2.1 g, 2.59 mmol) 溶于DMAC (6 mL), 分批加入NIS (759 mg, 3.41 mmol), 50°C 反应1h。冰浴下加饱和亚硫酸钠溶液淬灭, 加水稀释, 加二氯甲烷: 甲醇=10: 1萃取, 分液, 合并有机相加饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 3%), 得到 (R)-4-((6-氨基-5-碘-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (912 mg, 淡黄色固体), 产率64%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.61 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 4H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 551

15

实施例43: (R)-4-((6-氨基-5-环丙基-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



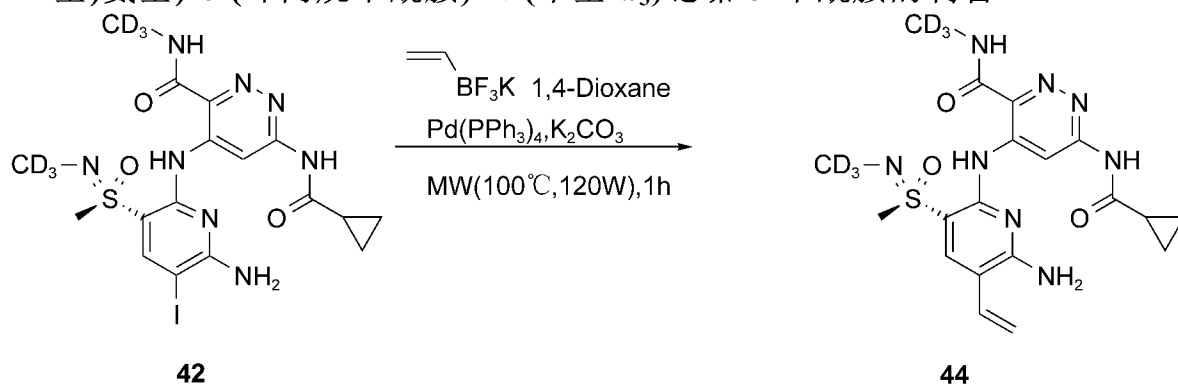
N_2 气氛下, (R)-4-((6-氨基-5-碘-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-

基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (42) (203 mg, 0.367 mmol)溶于无水1,4-二氧六环(4 mL), 加入环丙基硼酸(63 mg, 0.734 mmol)、
Pd(PPh₃)₄ (81 mg, 0.07 mmol)和K₂CO₃(127 mg, 0.92 mmol), 微波(120°C, 120W)
反应2.5h。反应液降至室温后, 硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷: 甲醇=10: 1淋
洗, 滤液浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 7%)得(R)-4-((6-氨基-5-环丙基-3-(S-
甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪
-3-甲酰胺(32 mg, 淡黄色固体), 产率18.7%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.57 (s, 1H),
8.99 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 0.88
(m, 6H), 0.51 (d, J = 4.4 Hz, 2H).

MS m/z [M+H]⁺: 465

实施例44: (R)-4-((6-氨基-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)-5-乙烯基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



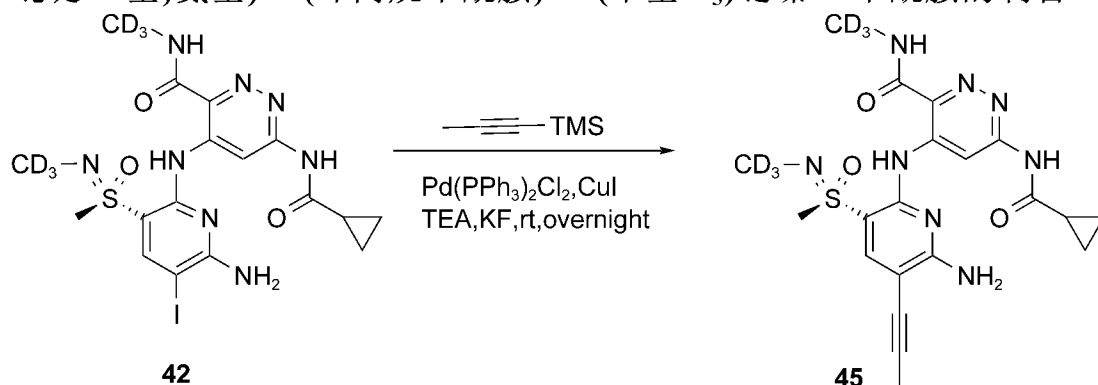
N₂气氛下, (R)-4-((6-氨基-5-碘-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺(42)(103 mg, 0.187 mmol)
溶于无水1,4-二氧六环(2 mL), 加入乙烯三氟硼酸钾(50 mg, 0.37 mmol)、
Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol)和K₂CO₃(52 mg, 0.37 mmol), 微波(120°C, 120W)
反应1h。反应液降至室温后, 硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗, 滤液浓缩后
Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 3%)得(R)-4-((6-氨基-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)-5-乙烯基吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺(40
mg, 淡黄色固体), 产率47%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.68 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 17.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.63 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 0.87 (m, 4H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 451

5

实施例45: (R)-4-((6-氨基-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)-5-(丙炔-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



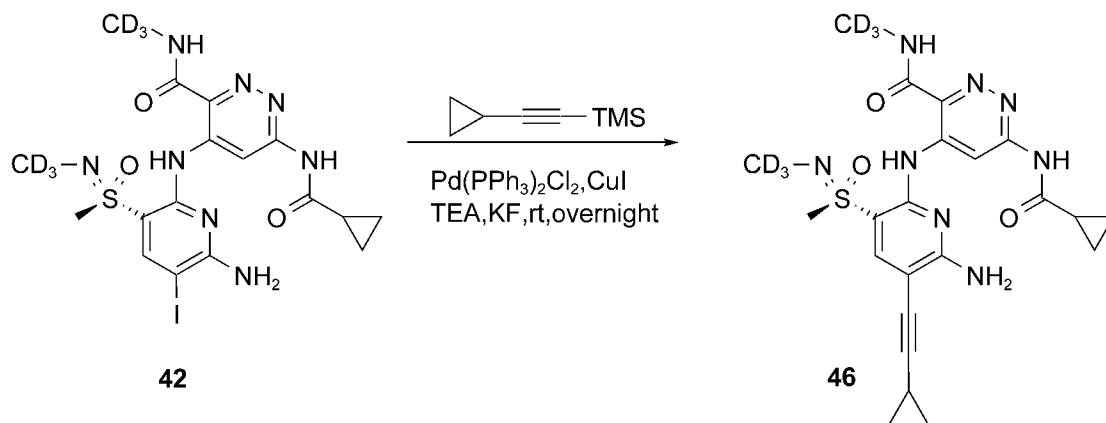
(R)-4-((6-氨基-5-碘-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环

10 丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (**42**) (100 mg, 0.182 mmol)溶于DMF(2 mL), 加入CuI(4 mg, 0.0182 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (13 mg, 0.0182 mmol)、KF(16 mg, 0.273 mmol)和三乙胺(0.7 mL), N_2 氛围下加入溶有1-(三甲基硅基)丙炔(31 mg, 0.273 mmol)的DMF溶液(0.5 mL)50℃反应1h。反应液降至室温后, 加饱和氯化铵溶液淬灭, 加水稀释, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 15 无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 3%)得(R)-4-((6-氨基-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)-5-(丙炔-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺(64 mg, 黄色固体), 产率76%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.67 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 0.87 (m, 4H).

20 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 463

实施例46: (R)-4-((6-氨基-5-(环丙基乙炔基)-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺的制备



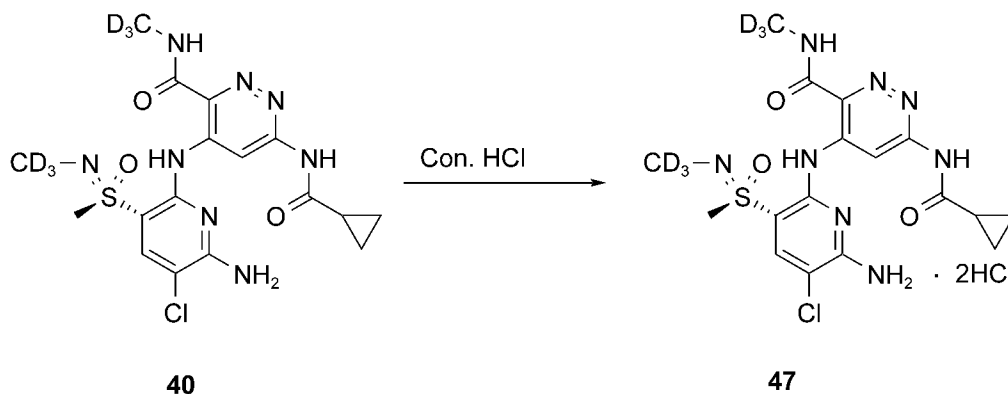
(R)-4-((6-氨基-5-碘-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)噻嗪-3-甲酰胺 (**42**) (100 mg, 0.182 mmol)溶于DMF(2 mL), 加入CuI(4 mg, 0.0182 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (13 mg, 0.0182 mmol)、KF(16 mg, 0.273 mmol)和三乙胺(0.7 mL), N₂氛围下加入溶有环丙基(三甲基硅基)乙炔(38 mg, 0.273 mmol)的DMF(0.5 mL)溶液,室温搅拌过夜。反应液加饱和氯化铵溶液淬灭,加水稀释,二氯甲烷萃取,分液,合并有机相,用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥。浓缩后Flash分离(甲醇/二氯甲烷 = 3%)得(R)-4-((6-氨基-5-(环丙基乙炔基)-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)噻嗪-3-甲酰胺(74 mg, 淡黄色固体), 产率83%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 0.96 -0.74 (m, 8H).

MS m/z [M+H]⁺: 489

15

实施例47: (R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)噻嗪-3-甲酰胺盐酸盐的合成



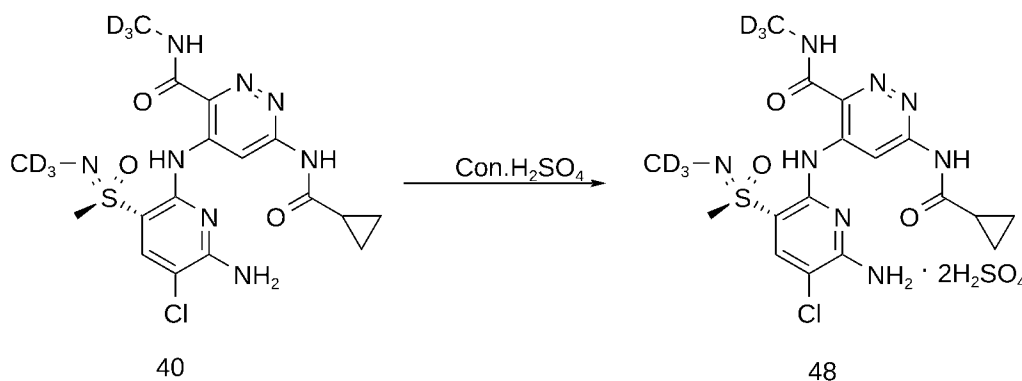
20

将(R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (200 mg, 0.44 mmol)加入DMF(2 mL)中室温搅拌, 加入浓HCl(108 mg, 1.09 mmol), 置于90℃油浴中搅拌5 min, 浑浊, 加入乙腈(10 mL), 回流5 min, 悬浊液室温搅拌1.5 h, 抽滤, 乙腈漂洗(0.5 mL*2), 滤饼50℃减压干燥1h, 得到二盐酸盐, 淡黄色固体: 230 mg, 收率: 99.2%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 9.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 4H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459

实施例48: (R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺硫酸盐的合成

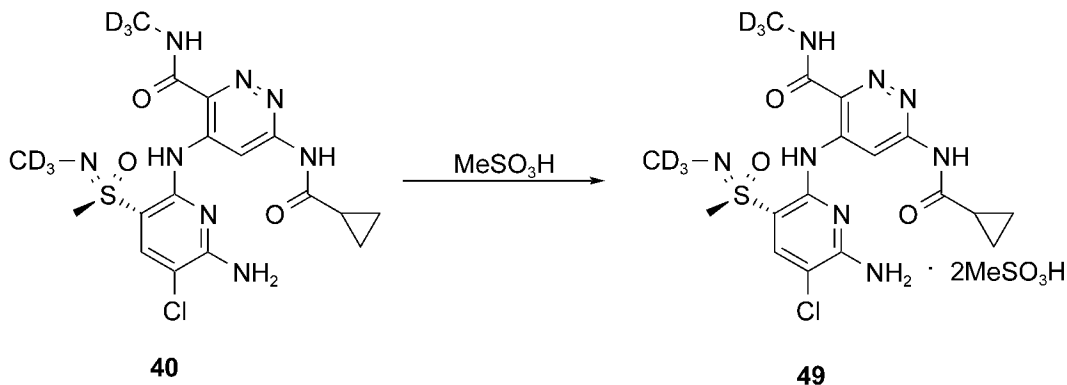


将(R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (200 mg, 0.44 mmol)加入DMF(1 mL)中室温搅拌, 悬浊液, 加入浓H₂SO₄(109 mg, 1.09 mmol), 乙腈(1 mL)室温搅拌溶解, 置于90℃油浴中搅拌5 min, 加入乙腈(6 mL), 回流5 min, 固体析出, 室温搅拌1.5 h, 抽滤, 乙腈漂洗(0.5 mL*2), 滤饼50℃减压干燥1 h, 得到二硫酸盐, 类白色固体: 268 mg, 收率: 93.8%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.92 (s, 4H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 4H).

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459

实施例49: (R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺甲磺酸盐的合成



5

将(R)-4-((6-氨基-5-氯-3-(S-甲基-N-(甲基- d_3)磺酰亚胺)吡啶-2-基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺 (200 mg, 0.44 mmol)加入DMF(0.5 mL)中室温搅拌,悬浊液,加入甲磺酸(105 mg, 1.09 mmol),乙腈(1 mL)室温搅拌溶解,置于90℃油浴中搅拌5 min,加入乙腈(8 mL),回流5 min,固体析出,室温搅拌1.5 h,抽滤,乙腈漂洗(0.5 mL*2),滤饼50℃减压干燥1 h,得到二甲磺酸盐,类白色固体: 268 mg, 收率: 94.4%。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.17-2.09 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 4H).

15

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459

生物学评价

测试例1: TYK2激酶活性抑制实验

1.1 实验原理及目的

20

野生型鼠源B淋巴细胞(BaF3)引入TYK2激酶基因,构建Ba/F3-FL-TYK2-E957D稳定细胞株。Ba/F3-FL-TYK2-E957D的生长和增殖脱离IL-3的依赖,转而依赖外源转入的TYK2激酶。如果化合物选择性抑制TYK2激酶的活性,就会对此细胞株增殖产生抑制作用。

25

本实验测试化合物对Ba/F3-FL-TYK2-E957D细胞增殖的抑制作用,检测细胞的凋亡情况,计算出 IC_{50} 值。根据 IC_{50} 大小评价化合物对TYK2激酶的抑制活性。

1.2 实验方法

1.2.1 储备液配制

受试化合物，粉末于常温保存，用DMSO配制成10 mM储备液，-20℃避光保存待用。

5 1.2.2 实验步骤

配制化合物

将化合物配成终浓度1000倍的稀释溶液。用培养基稀释化合物，配成终浓度20倍的化合物。每孔加2ul 1000倍的化合物到98ul培养基中。

铺板

10 将细胞（桑迪亚医药技术（上海）有限责任公司提供）用重悬，使用自动细胞计数器计数。根据BaF3播种密度，每孔2000个细胞，将细胞悬浮液稀释至所需密度。每个孔铺95ul细胞，37℃培养稳定平衡。每孔加5ul 20倍的化合物，以加入同样体积的DMSO的孔作为对照。37℃，5% CO₂培养72小时。

检测

15 将细胞板平衡到室温。每孔加40ul CellTiter-Glo®试剂，振2分钟，静置10分钟。用SpectraMax Paradigm检测。

数据分析

(1) 使用GraphPad Prism 5计算IC₅₀。

(2) $\%Inh = (Max\ signal - Compound\ signal) / (Max\ signal - Min\ signal) \times 100$ 。

20 (3) Max signal为阳性对照孔，只有和化合物同等体积的DMSO。

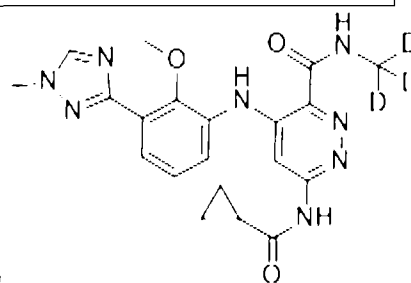
(4) Min signal 为阴性对照孔，只有培养基

结果见下表1

表1 本发明代表性化合物对TYK2激酶的抑制活性

实施例编号	Ba /F3 -FL -TYK2-E957D细胞IC ₅₀ (nM)
BMS-986165	2.3
2	2.4
13	3.9
14	3.7
16	3.5
23	2.0

24	1.3
28	0.60
29	1.1
31	1.1
32	0.62
33	1.2
40	0.4
41	0.4
42	0.4
43	1.1
44	0.3
45	0.1
46	0.1



其中，化合物BMS-986165的结构式为

测试结果表明，本发明提供的化合物具有优异的TYK2抑制活性，大部分化合物的TYK2抑制活性均优于阳性对照BMS-986165，IC₅₀值达到pM级。特别是实施例28、实施例32、实施例40、实施例41、实施例42和实施例44比

5 BMS-986165的TYK2抑制活性提高4到7倍, 实施例45和实施例46比BMS-986165的TYK2抑制活性提高超过20倍。

测试例2：JAK家族激酶选择性实验

2.1 实验原理及目的

JAK家族有4种激酶, 分别为TYK2、JAK1、JAK2、JAK3。野生型鼠源B淋巴细胞(BaF3)引入JAK家族激酶基因, 分别构建4种BaF3工程细胞株 (Ba /F3-FL -TYK2-E957D、Ba/F3-TEL-JAK1、 Ba/F3-TEL-JAK2、Ba/F3-TEL-JAK3)。此类工程细胞株的生长和增殖脱离IL-3的依赖,转而依赖外源转入的JAK家族激酶。如果化合物选择性抑制某个JAK激酶的活性,就会对相应的细胞株增殖产生抑制作用。

15 抑制作用。
本实验测试化合物对Ba/F3 -FL -TYK2-E957D、Ba/F3-TEL-JAK1、

Ba/F3-TEL-JAK2、Ba/F3-TEL-JAK3四种细胞增殖的抑制作用，检测细胞的凋亡情况，计算出IC₅₀值。根据IC₅₀大小评价化合物对TYK2、JAK1、JAK2、JAK3激酶的抑制活性，从而评估化合物的JAK家族激酶选择性。

2.2 实验方法

5 2.2.1 储备液配制

受试化合物，粉末于常温保存，用DMSO配制成10 mM储备液，-20℃避光保存待用。

2.2.2 实验步骤

配制化合物

10 将化合物配成终浓度1000倍的稀释溶液。用培养基稀释化合物，配成终浓度20倍的化合物。每孔加2ul 1000倍的化合物到98ul培养基中。

铺板

15 将细胞（桑迪亚医药技术（上海）有限责任公司提供）用重悬，使用自动细胞计数器计数。根据BaF3播种密度，每孔2000个细胞，将细胞悬浮液稀释至所需密度。每个孔铺95ul细胞，37℃培养稳定平衡。每孔加5ul 20倍的化合物，以加入同样体积的DMSO的孔作为对照。37℃，5% CO₂培养72小时。

检测

将细胞板平衡到室温。每孔加40ulCellTiter-Glo®试剂，振2分钟，静置10分钟。用SpectraMax Paradigm检测。

20 数据分析

(1) 使用GraphPad Prism 5计算IC₅₀。

(2) %Inh = (Max signal - Compound signal) / (Max signal - Min signal) x 100。

(3) Max signal为阳性对照孔，只有和化合物同等体积的DMSO。

(4) Min signal 为阴性对照孔，只有培养基

25 结果见下表2

表2 本发明代表性化合物对TYK2激酶的选择性

化合物编号	Ba/F3 Cell IC ₅₀ (nM)			
	TYK2	JAK1	JAK2	JAK3

BMS-986165	1.37	>1000	>1000	>1000
28	0.6	>1000	>1000	>1000
29	1.1	>1000	>1000	>1000

测试结果表明，本发明提供的化合物具有优异的TYK2抑制活性，同时对JAK1、JAK2、JAK3激酶均无抑制活性，JAK家族激酶选择性非常高。

现有JAK激酶抑制剂的基础研究和临床结果表明，非选择性激酶抑制剂带来严重的副作用，包括血栓、贫血和严重感染，因此，激酶亚型选择性差是下一代JAK抑制剂研发亟待克服的难点。而本发明化合物具有优异的激酶选择性，表现出很高的用药安全性。

测试例3：人类全血中IFN- α 诱导的STAT磷酸化

3.1 实验原理及目的

TYK2附着的细胞因子受体可介导1型干扰素（IFN- α ）的信号传递，而IFN- α 已被确认为自身免疫系统最重要的致炎因子。将人全血用IFN- α 诱导，全血中淋巴细胞的TYK2引发STAT磷酸化，介导后续炎症信号。因此TYK2抑制剂对IFN- α 的信号传递有抑制作用，TYK2抑制活性越强，STAT磷酸化水平越低，相应的抗炎作用越强。

本实验测试化合物对人类全血中IFN- α 诱导的STAT磷酸化的抑制能力，计算出IC₅₀值。根据IC₅₀大小评价化合物对IFN- α 炎症通路的抑制活性，在组织水平评估化合物的抗炎活性。

3.2. 实验过程

3.2.1 储备液配制

受试化合物，粉末于常温保存，用DMSO配制成10 mM储备液，-80° C冰箱保存。

阳性对照化合物BMS-986165，粉末于常温保存，用DMSO配制成10 mM储备液，-80° C冰箱保存。

3.2.2 溶液的配制

1X Fix/Lysis 溶液配制：将5X Fix/Lysis与ddH₂O按照1：4稀释37° C孵箱预热，等待使用。

流式细胞染色缓冲液配制：向500 mL 磷酸盐缓冲液（PBS）中加入1 g牛血清白蛋白（BSA）与1 mL EDTA（0.5 M）溶液，于4° C冰箱保存。

5 化合物稀释溶液：向500 mL 磷酸盐缓冲液（PBS）中加入0.5 g牛血清白蛋白（BSA），于4° C冰箱保存。

3.2.3实验步骤

化合物及细胞因子的准备

10 将10 mM的受试化合物和阳性化合物BMS-986165用DMSO稀释成5 mM的工作液，进一步用DMSO按3倍梯度稀释成8个浓度。将8浓度梯度的待测化合物和BMS-986165每个浓度点用化合物稀释液稀释25倍后，待用。

用化合物稀释液将50 μg/mL IFN-α稀释到400 ng/mL，待用。

人全血的处理

15 用300 μL的电动排枪在96孔板中加入67.5 μL的人全血。加入已准备好的受试化合物3.5 μL，混匀后放入细胞培养箱中。60分钟孵育结束后，加入400 ng/mL IFN-α（Biolegend 592702，终浓度为20 ng/ml）。同样混匀后放入细胞培养箱中继续孵育15分钟。

20 细胞因子刺激后，每孔中加入5 μl PE-CD3（BD 555333）抗体，混匀后继续在4度冰箱孵育。结束后，用排枪将全血转移至96孔的深孔板中，加入预热的1X Fix/Lysis溶液，于37° C 孵箱中裂解和固定细胞12分钟。洗涤，加入400 μL 的Perm III 溶液，涡旋后冰上孵育30分钟。然后细胞经100 μL的APC-pSTAT5（1：100）抗体常温染色50分钟。之后经流式仪器检测。在对CD3阳性信号群进行门控后，通过中位荧光强度定量pSTAT5的表达量。

结果见下表3

25 表3 本发明代表性化合物对IFN-α 炎症通路的抑制活性

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
BMS-986165 (Deucravacitinib)	23.2
7	22.1
15	18.0

22	13.0
23	8.1
24	7.5
26	9.4
28	4.0
29	3.7
32	16.1

测试结果表明,本发明提供的化合物对人类全血中IFN- α 诱导的STAT磷酸化有很高抑制活性,表明本发明化合物能在组织水平强烈抑制IFN- α 炎症通路。与对照BMS-986165相比,本发明表现出更好的IFN- α 炎症通路抑制活性,特别是,实施例28和实施例29其抗炎活性提高了6倍左右。

测试例4: 本发明化合物hERG钾通道抑制实验

4.1、实验目的

应用全自动膜片钳在转染hERG钾通道的稳定细胞株上测试本发明化合物对hERG钾电流的阻断作用。

4.2、实验方法

4.2.1、细胞准备

CHO-hERG细胞培养于175 cm²培养瓶中,待细胞密度生长到60-80%,移走培养液,用7ml PBS(Phosphate Buffered Saline磷酸盐缓冲液)洗一遍,然后加入3ml Detachin消化。

待消化完全后加入7ml培养液中和,然后离心,移除上清液,再加入5ml培养液重悬,以确保细胞密度为 $2-5 \times 10^6$ /ml。

4.2.2、溶液配制

试剂	细胞外液 (mM)	细胞内液 (mM)
CaCl ₂	2	5.374
MgCl ₂	1	1.75
KCl	4	120
NaCl	145	-
葡萄糖	10	-
HEPES	10	10
EGTA	-	5
Na ₂ ATP	-	4
pH	7.4	7.25

4.2.3 电生理记录过程

单细胞高阻抗封接和全细胞模式形成过程全部有Qpatch仪器自动完成，在获得记录模式后，细胞钳制在-80毫伏，在给予一个5秒的+40毫伏去极化刺激前，先给予一个50毫秒的-50毫伏前置电压，然后复极化到-50毫伏维持5秒，再回到-80毫伏。每15秒施加此电压刺激，记录2min后给予细胞外液记录5min，然后开始给药过程，化合物浓度从最低测试浓度开始，每个测试浓度给予2.5min，连续给完所有浓度后，给予阳性对照化合物3 μ M Cisapride。每个浓度至少测试3个细胞（ $n \geq 3$ ）。

4.2.4、化合物准备

将20mM的化合物母液用细胞外液进行稀释，取5 μ L 20 mM的化合物母液加入2495 μ L细胞外液，500倍稀释至40 μ M，然后在含0.2% DMSO的细胞外液中依次进行3倍连续稀释得到需要测试的最终浓度。

最高测试浓度为40 μ M，依次分别为40，13.33，4.44，1.48，0.49，0.16 μ M共6个浓度。

最终测试浓度中的DMSO含量不超过0.2%，此浓度的DMSO对hERG钾通道没有影响。

4.3、数据分析

实验数据由XLFit软件进行分析。

4.4、实验结果结果见下表4

表4 本发明代表性化合物对hERG钾通道的抑制活性

实施例编号	IC ₅₀ (μ M)
28	>30
29	>30

测试结果表明，本发明提供的化合物没有hERG钾通道抑制活性，心脏毒性风险低。

测试例5：本发明化合物体内药代动力学实验

5.1大鼠体内药代动力学实验

实验方法：健康雄性SD大鼠，随机分组，每组3只，口服给予被试化合物。灌胃实验前禁食12 h，自由饮水，给药后4 h统一进食。给药前（0 h）和后0.25，0.5，1.0，2.0，4.0，6.0，8.0和24 h；在以上设定时间点经颈静脉取血0.2 mL，

置EDTA-K2试管中，全血采集后暂存于冰水浴中，30 min内11000 rpm离心5 min，分离血浆，于-70° C冰箱中冷冻待测。

测试例5.1结果：见下表5.1。

表5.1 本发明代表性化合物大鼠代谢参数

实施例编号	给药剂量	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ngh/mL)	MRT (h)	F (%)
BMS-986165	5mg/kg	3.68	229	2804	6.43	28.5
28	5mg/kg	2.48	651	2644	3.54	103.8
40	20mg/kg	2.65	2953	22029	4.7	109

5

5.2比格犬体内药代动力学实验

实验方法：健康雄性比格犬，随机分组，每组3只，口服给予被试化合物。灌胃实验前禁食12 h，自由饮水，给药后4 h统一进食。给药后0.083, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10和24 h；在以上设定时间点经前肢或后肢取血约600 μL，置EDTA-K2试管中，全血采集后暂存于冰水浴中，30 min内至少3500 rpm离心10 min，分离血浆，于-70° C冰箱中冷冻待测。

10

测试例5.2结果：见下表5.2。

表5.2 本发明代表性化合物犬代谢参数

实施例编号	给药剂量	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ngh/mL)	MRT (h)	F (%)
BMS-986165（文献值）	2mg/kg	6.21	222	1312		35.5
28	2mg/kg	7.26	485	6684	10.68	117
30	2mg/kg	8.61	625	8454	11.8	
40	10mg/kg	9.28	4853	79882	12.7	136.6

15

测试结果表明，本发明提供的化合物药物代谢性质良好，成药性好，其血浆暴露量（AUC）高。本发明提供的化合物大鼠和犬的口服生物利用度（F%）和血浆暴露量与BMS-986165相比有显著优势，表现出优异的口服吸收性质和优异的代谢特征。

20

测试例6：本发明化合物水中溶解度（pH=7条件下）

测试例6结果：见下表6。

表6 本发明代表性化合物溶解度

实施例编号	溶解度 (μ g/ml)
BMS-986165	8.2
28	22
38	47

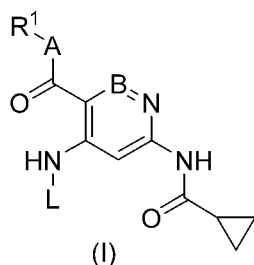
测试结果表明，本发明提供的化合物水溶解性质明显优于BMS-986165.

水溶解度是评价小分子口服药物成药性的重要指标。药物只有溶解才能
5 通过胃肠吸收进入体循环。水溶性差的药物吸收缓慢，生物利用度低，影响血
药浓度和药理作用的发挥，直接导致临床失败率高。本发明提供的化合物相比
BMS-986165有着更高的溶解度，从而具有更好的口服吸收性质和成药性质。

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

权利要求书

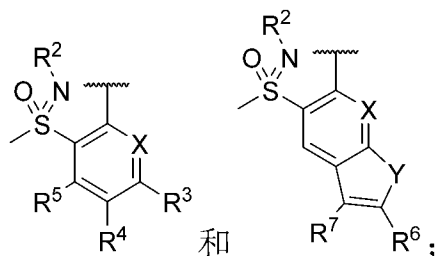
1、一种式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，



其中， R^1 选自下组：H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C3-C6环烷基，所述取代指被选自下组的一个或多个取代基取代：氘、卤素；

A为NH或CH₂；

B为CH或N；



L选自下组：

R^2 选自下组：H、-CD₃、C1-C6烷基、C3-C6环烷基；

X为CH或N；

Y为NH、O或S；

R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自下组：H、-NH₂、-OH、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C3-C6环烷基、-CONH₂、-CN、卤素、-O(CH₂)_nR⁹、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷基取代的C2-C6炔基和-NR⁸(CH₂)_nR⁹；

n为1、2、3、4或5；

R^9 选自下组：-OH、C1-C6烷氧基、C4-C6环烷氧基、含1、2或3个选自N、O或S的杂原子的4-8元杂环基和-CN；

R^8 为H或C1-C6烷基；

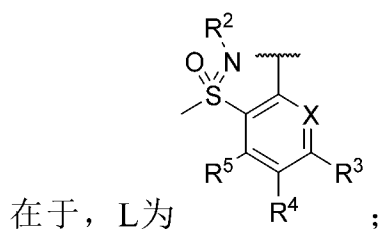
R^6 、 R^7 各自独立地选自下组：H、C1-C6烷基、卤素。

2、如权利要求1所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其特征在于， R^1 为全氙代的C1-C6烷基；

A为NH；

5 B为CH或N。

3、如权利要求1所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其特征



R^2 选自下组：H、 $-CD_3$ 、C1-C6烷基；

10 X为N；

R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自下组：H、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-O(CH_2)_nR^9$ 、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷基取代的C2-C6炔基、和 $-NR^8(CH_2)_nR^9$ ；

n为1、2、3、4或5；

15 R^9 选自下组：C1-C6烷氧基、C4-C6环烷氧基、含1、2或3个选自N、O或S的杂原子的4-8元杂环基和 $-CN$ ；

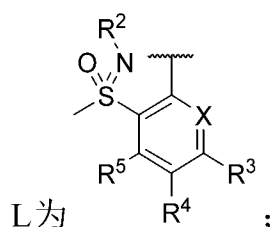
R^8 为H或C1-C6烷基。

4、如权利要求1所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其特征

20 在于， R^1 为全氙代的C1-C6烷基；

A为NH；

B为N；



R^2 选自下组：H、 $-CD_3$ 、C1-C6烷基；

X为N；

R^3 为 $-NH_2$ ；

R^4 选自下组：卤素、C3-C6环烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷

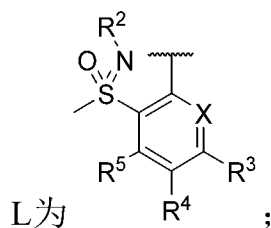
5 基取代的C2-C6炔基；

R^5 为H。

5、如权利要求1所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其特征在于， R^1 为全氟代的C1-C6烷基；

10 A为NH；

B为N；



R^2 为 $-CD_3$ ；

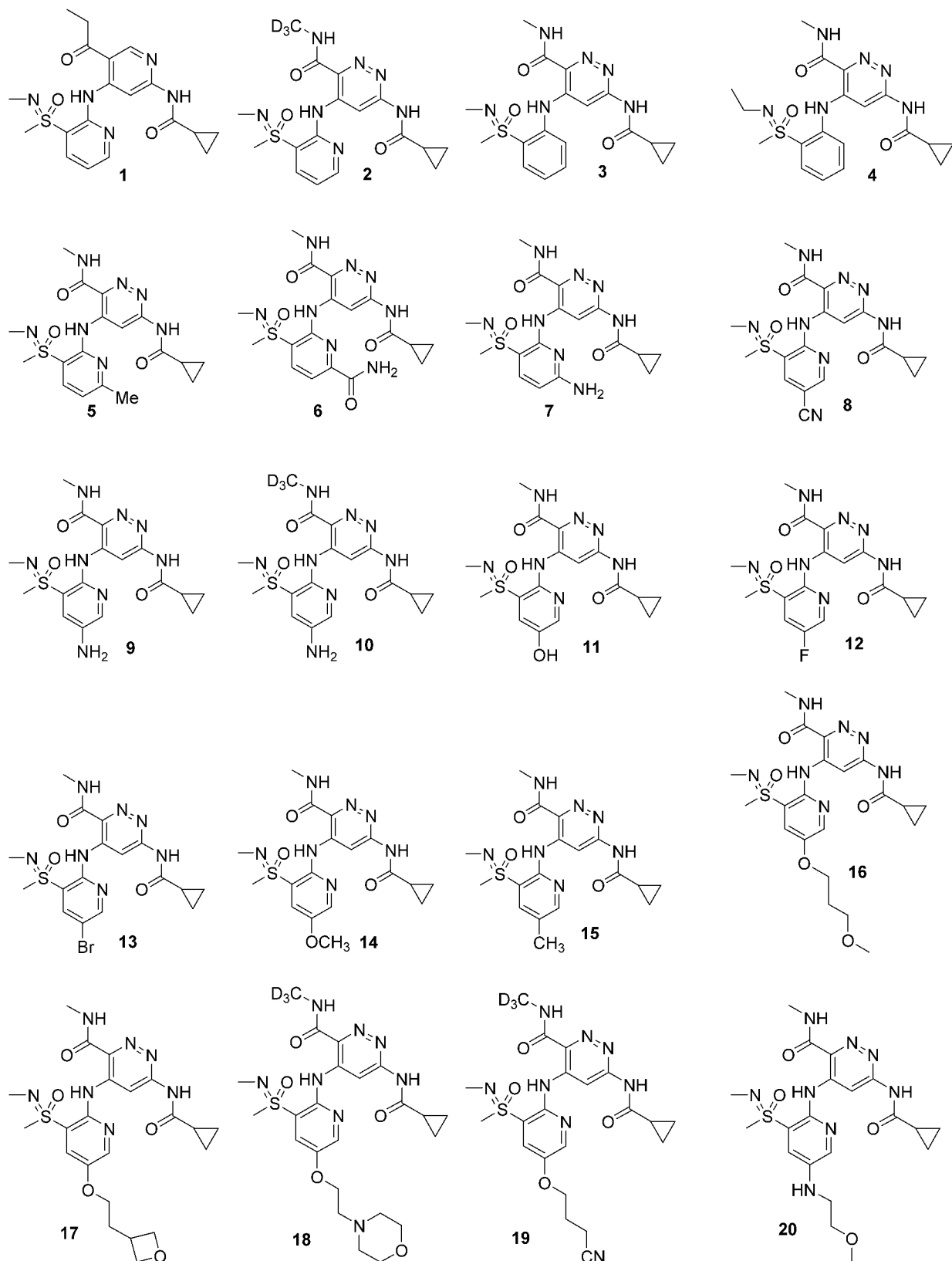
X为N；

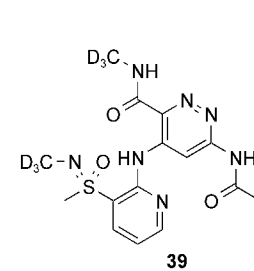
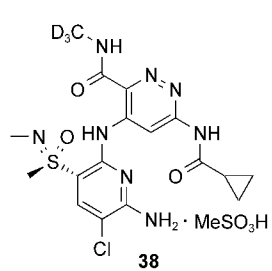
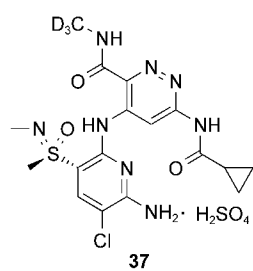
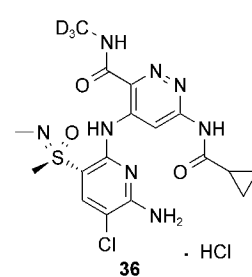
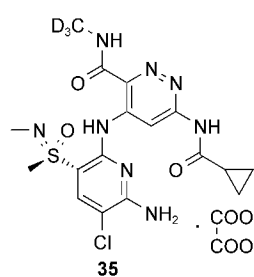
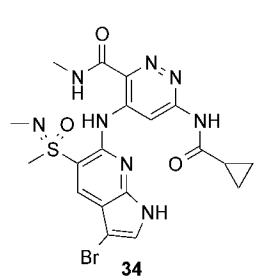
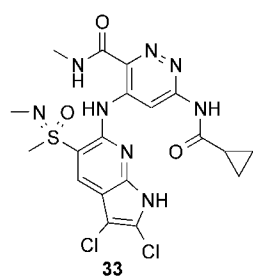
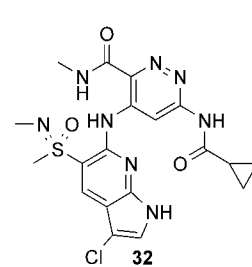
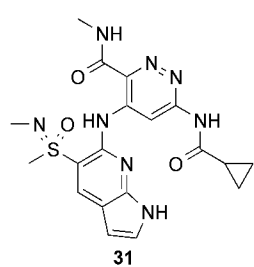
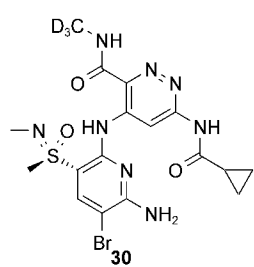
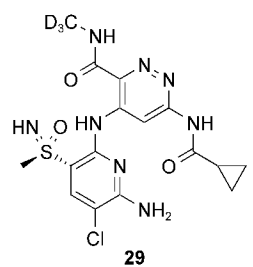
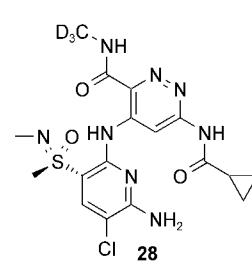
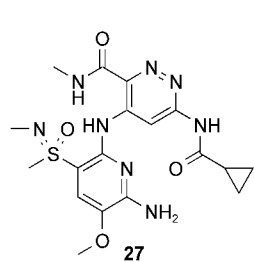
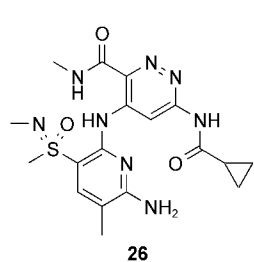
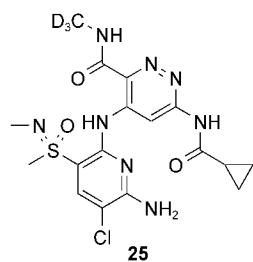
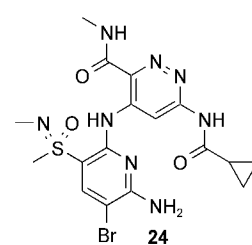
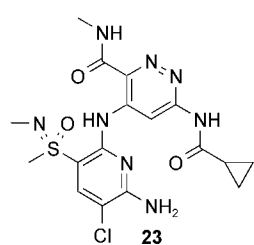
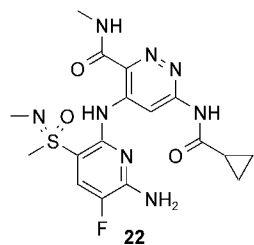
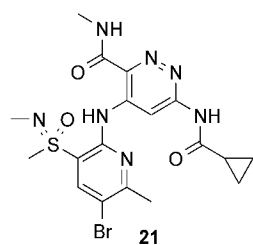
15 R^3 为 $-NH_2$ ；

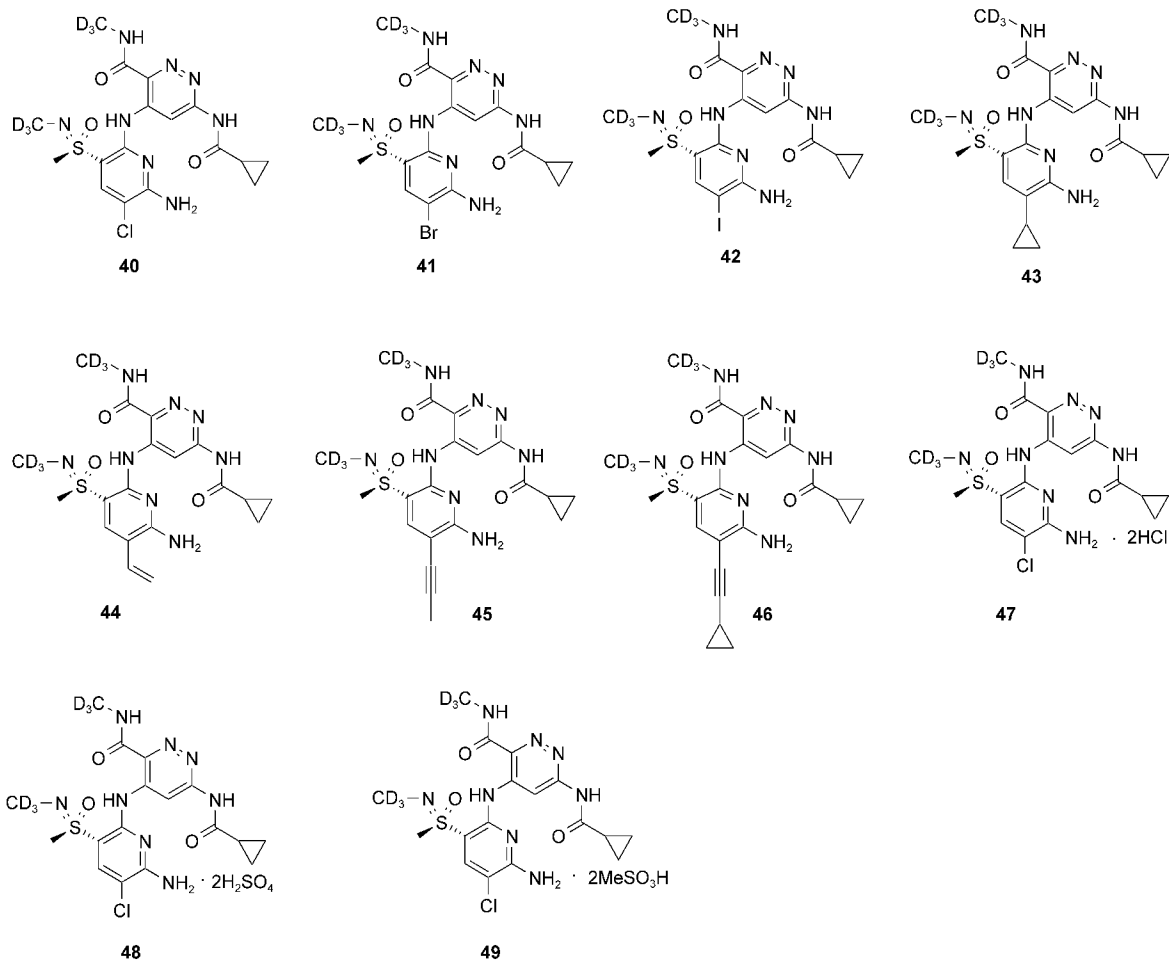
R^4 选自下组：卤素、C3-C6环烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C6环烷基取代的C2-C6炔基；

R^5 为H。

6、如权利要求1所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物选自下组：

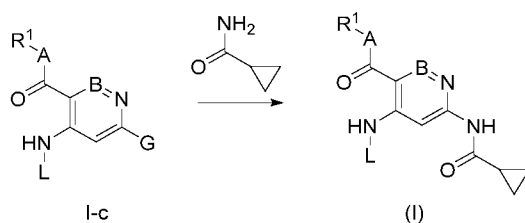






o

7、一种权利要求1所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：



式I-c与环丙基酰胺反应得到式(I)化合物；

其中， R^1 、A、B、L如权利要求1所定义；

G为卤素。

8、一种药物组合物，其特征在于，包含药学上可接受的载体和一种或多种安全有效量的权利要求1所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐。

9、一种权利要求1所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、

对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其药学上可接受的盐的用途，其特征在于，用于制备药物，所述药物用于预防和/或治疗由TYK2介导相关疾病。

10、如权利要求9所述用途，其特征在于，所述由TYK2介导相关疾病为哺乳动物体内炎性或自身免疫疾病。

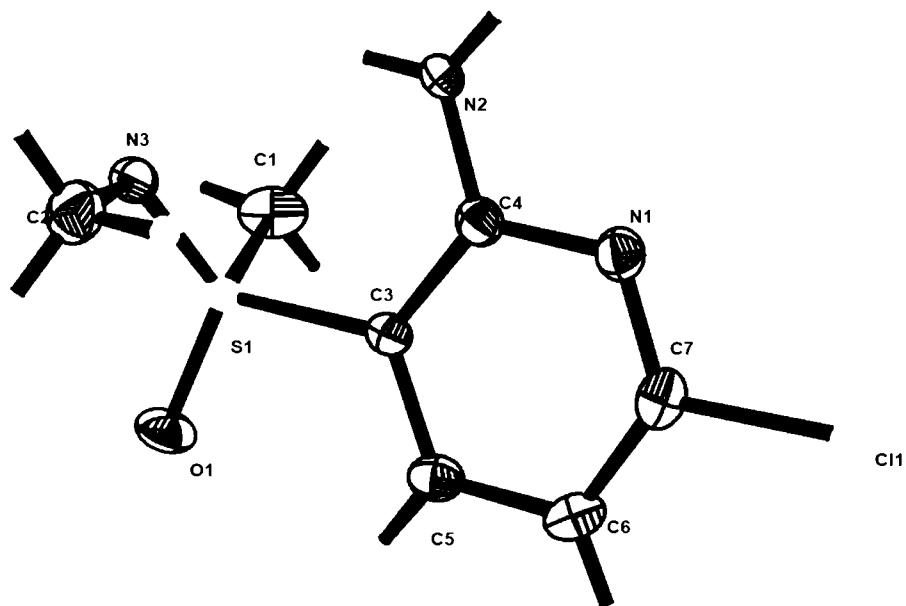


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/079387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; C07D237/20(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; A61K31/444(2006.01)i; A61K31/501(2006.01)i; A61K31/50(2006.01)i; A61K31/407(2006.01)i; A61P29/00(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)

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)

DWPI, CNTXT, CNKI, STN (REGISTRY, CAPLUS); TYK2, JAK, IL-12, IL-23, IL-17, IFN, pyridazinecarboxamide, cyclopropylcarbonyl, sulfoxide, imide, deucravacitinib, 哒嗪甲酰胺, 环丙甲酰, 亚砒, 亚胺, STN中结构式检索 structure formula search in STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022135430 A1 (INVENTISBIO CO., LTD. et al.) 30 June 2022 (2022-06-30) claims 1-65, and description, abstract, description, pages 55-56 and 124-125	1-10
X	CN 111315737 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 19 June 2020 (2020-06-19) claims 1-15, and description, abstract, description, pages 70, 72, 75, 78, and 91	1-10
A	CN 104884454 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 02 September 2015 (2015-09-02) claims 1-15, and description, pages 76-78, embodiments 52 and 53	1-10
A	CN 104781252 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO.) 15 July 2015 (2015-07-15) entire document	1-10
A	CN 104159891 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 19 November 2014 (2014-11-19) entire document	1-10
A	WO 2020156311 A1 (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 06 August 2020 (2020-08-06) entire document	1-10



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

25 May 2023

Date of mailing of the international search report

31 May 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

International application No.

PCT/CN2023/079387

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 113490664 A (ESK THERAPY CO., LTD.) 08 October 2021 (2021-10-08) entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/079387

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022135430	A1	30 June 2022	CN	114981262	A	30 August 2022
				CN	115160297	A	11 October 2022
				CN	115160297	B	31 March 2023
CN	111315737	A	19 June 2020	SG	11202004592	TA	29 June 2020
				US	2021253554	A1	19 August 2021
				TW	201925187	A	01 July 2019
				TWI	776994	B	11 September 2022
				EP	3713930	A1	30 September 2020
				CA	3083122	A1	31 May 2019
				MX	2020005210	A	20 August 2020
				CO	2020006139	A2	29 May 2020
				AR	113895	A1	24 June 2020
				ZA	202003717	B	26 January 2022
				US	2019152948	A1	23 May 2019
				US	11021462	B2	01 June 2021
				WO	2019103952	A1	31 May 2019
				IL	274816	A	30 July 2020
				PE	20211461	A1	05 August 2021
				BR	112020009606	A2	03 November 2020
				AU	2018371010	A1	02 July 2020
				AU	2018371010	B2	09 June 2022
				AU	2022228101	A1	29 September 2022
				CL	2020001338	A1	25 September 2020
				JP	2021504443	A	15 February 2021
				JP	7258903	B2	17 April 2023
				EA	202091269	A1	07 August 2020
				KR	20200089706	A	27 July 2020
CN	104884454	A	02 September 2015	EP	4071144	A1	12 October 2022
				HUE	059409	T2	28 November 2022
				CA	2890981	A1	15 May 2014
				CA	2890981	C	05 July 2022
				CY	1121188	T1	29 May 2020
				US	2018265504	A1	20 September 2018
				US	10526321	B2	07 January 2020
				HK	1215255	A1	19 August 2016
				ES	2914793	T3	16 June 2022
				EP	2922846	A1	30 September 2015
				EP	2922846	B1	03 October 2018
				ES	2702148	T3	27 February 2019
				MX	2015005731	A	16 September 2015
				PT	3495358	T	02 June 2022
				SG	10201706897	TA	28 September 2017
				RS	58187	B1	29 March 2019
				TW	201422593	A	16 June 2014
				TWI	605041	B	11 November 2017
				JP	2020002157	A	09 January 2020
				US	2015299183	A1	22 October 2015
				US	9505748	B2	29 November 2016
				US	2022356180	A1	10 November 2022
				RS	63328	B1	29 July 2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/079387

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2018267545 A1	13 December 2018
		AU 2018267545 B2	02 April 2020
		HUE 041750 T2	28 May 2019
		PL 3495358 T3	27 June 2022
		DK 3495358 T3	23 May 2022
		PH 12015501004 A1	27 July 2015
		AU 2020203967 A1	16 July 2020
		AU 2020203967 B2	22 October 2020
		HRP 20220766 T1	16 September 2022
		MX 2020003156 A	29 July 2020
		HRP 20181937 T1	25 January 2019
		IL 238610 A0	30 June 2015
		AU 2013341186 A1	02 July 2015
		AU 2013341186 B2	30 March 2017
		LT 2922846 T	10 December 2018
		USRE 47929 E	07 April 2020
		SI 2922846 T1	30 April 2019
		MA 38072 A1	29 July 2016
		AU 2017201076 A1	09 March 2017
		AU 2017201076 B2	15 November 2018
		JP 2018154636 A	04 October 2018
		JP 6585231 B2	02 October 2019
		JP 2016506369 A	03 March 2016
		JP 6407159 B2	17 October 2018
		AR 094452 A1	05 August 2015
		PT 2922846 T	19 December 2018
		SG 10201706985 UA	30 October 2017
		TR 201820824 T4	21 January 2019
		MY 194668 A	12 December 2022
		SI 3495358 T1	30 June 2022
		EA 201590917 A1	30 September 2015
		EA 028814 B1	31 January 2018
		WO 2014074661 A1	15 May 2014
		EP 3495358 A1	12 June 2019
		EP 3495358 B1	27 April 2022
		EP 3495358 B8	08 June 2022
		NZ 708859 A	30 November 2018
		PE 20150944 A1	20 June 2015
		US 2017022192 A1	26 January 2017
		US 10000480 B2	19 June 2018
		SG 11201503399 XA	28 May 2015
		MY 175448 A	29 June 2020
		LT 3495358 T	25 May 2022
		BR 112015010102 A2	11 July 2017
		BR 112015010102 B1	08 February 2022
		KR 20150081339 A	13 July 2015
		KR 102195194 B1	24 December 2020
		ZA 201504052 B	29 November 2017
		DK 2922846 T3	21 January 2019
		US 2020071315 A1	05 March 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/079387

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
				US	11021475 B2	01 June 2021
				PL	2922846 T3	29 March 2019
				UY	35126 A	30 May 2014
				CL	2015001231 A1	28 August 2015
CN	104781252	A	15 July 2015	IL	238554 A0	30 June 2015
				JP	2016506368 A	03 March 2016
				JP	6259463 B2	10 January 2018
				EP	2922841 A1	30 September 2015
				EP	2922841 B1	07 June 2017
				EP	2922841 B8	02 August 2017
				AR	093403 A1	03 June 2015
				BR	112015010244 A2	11 July 2017
				BR	112015010244 A8	01 October 2019
				TW	201422587 A	16 June 2014
				TWI	620737 B	11 April 2018
				KR	20150081338 A	13 July 2015
				KR	102233252 B1	26 March 2021
				SG	11201503396 UA	28 May 2015
				US	2015307483 A1	29 October 2015
				US	9315494 B2	19 April 2016
				MX	2015005272 A	14 July 2015
				EA	201590913 A1	30 October 2015
				EA	028526 B1	30 November 2017
				CA	2890929 A1	15 May 2014
				AU	2013341185 A1	02 July 2015
				AU	2013341185 B2	13 July 2017
				WO	2014074660 A1	15 May 2014
CN	104159891	A	19 November 2014	EP	2802567 A1	19 November 2014
				EP	2802567 B1	01 March 2017
				JP	2015503575 A	02 February 2015
				JP	6109192 B2	05 April 2017
				HK	1203934 A1	06 November 2015
				TW	201332978 A	16 August 2013
				TWI	557115 B	11 November 2016
				CA	2860547 A1	18 July 2013
				US	2013178478 A1	11 July 2013
				US	8901124 B2	02 December 2014
				MX	2014008158 A	14 October 2014
				MX	352928 B	13 December 2017
				WO	2013104573 A1	18 July 2013
				AR	089682 A1	10 September 2014
				KR	20140108594 A	11 September 2014
				RU	2014131707 A	10 March 2016
WO	2020156311	A1	06 August 2020	RU	2627661 C2	09 August 2017
				JP	2022524279 A	02 May 2022
				TW	202043210 A	01 December 2020
CN	113490664	A	08 October 2021	KR	20210119426 A	05 October 2021
				SG	11202104017 VA	28 May 2021
				WO	2020086616 A1	30 April 2020
				CL	2021000989 A1	29 October 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/079387

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2020354338 A1	12 November 2020
		US 11053219 B2	06 July 2021
		JP 2022505987 A	14 January 2022
		US 2023021554 A1	26 January 2023
		KR 20210095634 A	02 August 2021
		US 2022235035 A1	28 July 2022
		EP 3870579 A1	01 September 2021
		EP 3870579 A4	19 October 2022
		CA 3117200 A1	30 April 2020
		IL 282487 A	30 June 2021
		BR 112021007679 A2	27 July 2021
		AU 2019364336 A1	27 May 2021

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/079387

A. 主题的分类 C07D401/12(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; C07D237/20(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; A61K31/444(2006.01)i; A61K31/501(2006.01)i; A61K31/50(2006.01)i; A61K31/407(2006.01)i; A61P29/00(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) 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)) DWPI, CNTXT, CNKI, STN(REGISTRY, CAPLUS); TYK2, JAK, IL-12, IL-23, IL-17, IFN, pyridazinecarboxamide, cyclopropylcarbonyl, sulfoxide, imide, deucravacitinib, 哒嗪甲酰胺, 环丙甲酰, 亚砷, 亚胺, STN中结构式检索		
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
PX	WO 2022135430 A1 (INVENTISBIO CO., LTD., 等) 2022年6月30日 (2022 - 06 - 30) 权利要求1-65, 说明书摘要, 说明书第55-56、124-125页	1-10
X	CN 111315737 A (百时美施贵宝公司) 2020年6月19日 (2020 - 06 - 19) 权利要求1-15, 说明书摘要, 说明书第70、72、75、78、91页	1-10
A	CN 104884454 A (百时美施贵宝公司) 2015年9月2日 (2015 - 09 - 02) 权利要求1-15, 说明书第76-78页实施例52, 53	1-10
A	CN 104781252 A (百时美施贵宝公司) 2015年7月15日 (2015 - 07 - 15) 全文	1-10
A	CN 104159891 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2014年11月19日 (2014 - 11 - 19) 全文	1-10
A	WO 2020156311 A1 (江苏豪森药业集团有限公司, 等) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 全文	1-10
A	CN 113490664 A (埃斯克疗法股份有限公司) 2021年10月8日 (2021 - 10 - 08) 全文	1-10
☐ 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 2023年5月25日		国际检索报告邮寄日期 2023年5月31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		授权官员 韩涛 电话号码 (+86) 010-53962236

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/079387

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)
WO	2022135430	A1	2022年6月30日	CN	114981262	A	2022年8月30日
				CN	115160297	A	2022年10月11日
				CN	115160297	B	2023年3月31日
CN	111315737	A	2020年6月19日	SG	11202004592	TA	2020年6月29日
				US	2021253554	A1	2021年8月19日
				TW	201925187	A	2019年7月1日
				TWI	776994	B	2022年9月11日
				EP	3713930	A1	2020年9月30日
				CA	3083122	A1	2019年5月31日
				MX	2020005210	A	2020年8月20日
				CO	2020006139	A2	2020年5月29日
				AR	113895	A1	2020年6月24日
				ZA	202003717	B	2022年1月26日
				US	2019152948	A1	2019年5月23日
				US	11021462	B2	2021年6月1日
				WO	2019103952	A1	2019年5月31日
				IL	274816	A	2020年7月30日
				PE	20211461	A1	2021年8月5日
				BR	112020009606	A2	2020年11月3日
				AU	2018371010	A1	2020年7月2日
				AU	2018371010	B2	2022年6月9日
				AU	2022228101	A1	2022年9月29日
				CL	2020001338	A1	2020年9月25日
				JP	2021504443	A	2021年2月15日
				JP	7258903	B2	2023年4月17日
				EA	202091269	A1	2020年8月7日
				KR	20200089706	A	2020年7月27日
CN	104884454	A	2015年9月2日	EP	4071144	A1	2022年10月12日
				HUE	059409	T2	2022年11月28日
				CA	2890981	A1	2014年5月15日
				CA	2890981	C	2022年7月5日
				CY	1121188	T1	2020年5月29日
				US	2018265504	A1	2018年9月20日
				US	10526321	B2	2020年1月7日
				HK	1215255	A1	2016年8月19日
				ES	2914793	T3	2022年6月16日
				EP	2922846	A1	2015年9月30日
				EP	2922846	B1	2018年10月3日
				ES	2702148	T3	2019年2月27日
				MX	2015005731	A	2015年9月16日
				PT	3495358	T	2022年6月2日
				SG	10201706897	TA	2017年9月28日
				RS	58187	B1	2019年3月29日
				TW	201422593	A	2014年6月16日
				TWI	605041	B	2017年11月11日
				JP	2020002157	A	2020年1月9日
				US	2015299183	A1	2015年10月22日
				US	9505748	B2	2016年11月29日
				US	2022356180	A1	2022年11月10日
				RS	63328	B1	2022年7月29日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/079387

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)
		AU 2018267545 A1	2018年12月13日
		AU 2018267545 B2	2020年4月2日
		HUE 041750 T2	2019年5月28日
		PL 3495358 T3	2022年6月27日
		DK 3495358 T3	2022年5月23日
		PH 12015501004 A1	2015年7月27日
		AU 2020203967 A1	2020年7月16日
		AU 2020203967 B2	2020年10月22日
		HRP 20220766 T1	2022年9月16日
		MX 2020003156 A	2020年7月29日
		HRP 20181937 T1	2019年1月25日
		IL 238610 A0	2015年6月30日
		AU 2013341186 A1	2015年7月2日
		AU 2013341186 B2	2017年3月30日
		LT 2922846 T	2018年12月10日
		US-RE 47929 E	2020年4月7日
		SI 2922846 T1	2019年4月30日
		MA 38072 A1	2016年7月29日
		AU 2017201076 A1	2017年3月9日
		AU 2017201076 B2	2018年11月15日
		JP 2018154636 A	2018年10月4日
		JP 6585231 B2	2019年10月2日
		JP 2016506369 A	2016年3月3日
		JP 6407159 B2	2018年10月17日
		AR 094452 A1	2015年8月5日
		PT 2922846 T	2018年12月19日
		SG 10201706985 UA	2017年10月30日
		TR 201820824 T4	2019年1月21日
		MY 194668 A	2022年12月12日
		SI 3495358 T1	2022年6月30日
		EA 201590917 A1	2015年9月30日
		EA 028814 B1	2018年1月31日
		WO 2014074661 A1	2014年5月15日
		EP 3495358 A1	2019年6月12日
		EP 3495358 B1	2022年4月27日
		EP 3495358 B8	2022年6月8日
		NZ 708859 A	2018年11月30日
		PE 20150944 A1	2015年6月20日
		US 2017022192 A1	2017年1月26日
		US 10000480 B2	2018年6月19日
		SG 11201503399 XA	2015年5月28日
		MY 175448 A	2020年6月29日
		LT 3495358 T	2022年5月25日
		BR 112015010102 A2	2017年7月11日
		BR 112015010102 B1	2022年2月8日
		KR 20150081339 A	2015年7月13日
		KR 102195194 B1	2020年12月24日
		ZA 201504052 B	2017年11月29日
		DK 2922846 T3	2019年1月21日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/079387

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	104781252	A	2015年7月15日	US	2020071315	A1	2020年3月5日
				US	11021475	B2	2021年6月1日
				PL	2922846	T3	2019年3月29日
				UY	35126	A	2014年5月30日
				CL	2015001231	A1	2015年8月28日
				IL	238554	A0	2015年6月30日
				JP	2016506368	A	2016年3月3日
				JP	6259463	B2	2018年1月10日
				EP	2922841	A1	2015年9月30日
				EP	2922841	B1	2017年6月7日
				EP	2922841	B8	2017年8月2日
				AR	093403	A1	2015年6月3日
				BR	112015010244	A2	2017年7月11日
				BR	112015010244	A8	2019年10月1日
				TW	201422587	A	2014年6月16日
				TWI	620737	B	2018年4月11日
				KR	20150081338	A	2015年7月13日
				KR	102233252	B1	2021年3月26日
				SG	11201503396	UA	2015年5月28日
				US	2015307483	A1	2015年10月29日
CN	104159891	A	2014年11月19日	US	9315494	B2	2016年4月19日
				MX	2015005272	A	2015年7月14日
				EA	201590913	A1	2015年10月30日
				EA	028526	B1	2017年11月30日
				CA	2890929	A1	2014年5月15日
				AU	2013341185	A1	2015年7月2日
				AU	2013341185	B2	2017年7月13日
				WO	2014074660	A1	2014年5月15日
				EP	2802567	A1	2014年11月19日
				EP	2802567	B1	2017年3月1日
				JP	2015503575	A	2015年2月2日
				JP	6109192	B2	2017年4月5日
				HK	1203934	A1	2015年11月6日
				TW	201332978	A	2013年8月16日
				TWI	557115	B	2016年11月11日
				CA	2860547	A1	2013年7月18日
				US	2013178478	A1	2013年7月11日
				US	8901124	B2	2014年12月2日
				MX	2014008158	A	2014年10月14日
				MX	352928	B	2017年12月13日
WO	2020156311	A1	2020年8月6日	WO	2013104573	A1	2013年7月18日
				AR	089682	A1	2014年9月10日
				KR	20140108594	A	2014年9月11日
				RU	2014131707	A	2016年3月10日
CN	113490664	A	2021年10月8日	RU	2627661	C2	2017年8月9日
				JP	2022524279	A	2022年5月2日
				TW	202043210	A	2020年12月1日
				KR	20210119426	A	2021年10月5日
CN	113490664	A	2021年10月8日	SG	11202104017	VA	2021年5月28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/079387

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)
		WO 2020086616 A1	2020年4月30日
		CL 2021000989 A1	2021年10月29日
		US 2020354338 A1	2020年11月12日
		US 11053219 B2	2021年7月6日
		JP 2022505987 A	2022年1月14日
		US 2023021554 A1	2023年1月26日
		KR 20210095634 A	2021年8月2日
		US 2022235035 A1	2022年7月28日
		EP 3870579 A1	2021年9月1日
		EP 3870579 A4	2022年10月19日
		CA 3117200 A1	2020年4月30日
		IL 282487 A	2021年6月30日
		BR 112021007679 A2	2021年7月27日
		AU 2019364336 A1	2021年5月27日