(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 8 月 17 日 (17.08.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/151069 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/076138

(22) 国际申请日: 2022 年 2 月 14 日 (14.02.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 湖南南新制药股份有限公司 (HUNAN NUCIEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国湖南省长沙市浏阳经济技术开发区康里路1号, Hunan 410329 (CN)。

(72) 发明人: 王永钢 (WANG, Yonggang); 中国广东省开源大道196号, Guangdong (CN)。 陈海杰 (CHEN, Haijie); 中国广东省开源大道196号, Guangdong (CN)。 廖辉 (LIAO, Hui); 中国广东省开源大道196号, Guangdong (CN)。 胡双华 (HU, Shuanghua); 中国广东省开源大道196号, Guangdong (CN)。

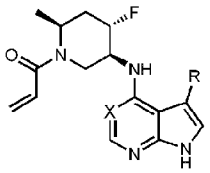
(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,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

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PYRROLO[2,3-D]SIX-MEMBERED HETEROAROMATIC RING DERIVATIVE, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 吡咯并[2,3-D]六元杂芳环衍生物、其制备方法和药物用途



(I)

(57) Abstract: A pyrrolo[2,3-d]six-membered heteroaromatic ring derivative of general formula (I), which derivative has an inhibitory activity on Janus kinase (JAK), in particular, has a selective and relatively high inhibitory activity on JAK3 kinase, and has excellent oral absorbability. The present invention also relates to a method for preparing such a compound, and a pharmaceutical composition containing same and a treatment method using same. By means of administering the compound, a drug useful for preventing and/or treating, on the basis of the inhibitory effect on JAK3, diseases associated with abnormal JAK3 expression is provided.

(57) 摘要: 一种如通式(I)的吡咯并[2,3-d]六元杂芳环衍生物，具有Janus激酶（JAK）激酶抑制活性，尤其对JAK3激酶具有选择性的、较高的抑制活性、且具有优异的口服吸收性。还涉及包含这样的化合物的制备方法、包含其的药物组合物及使用其的治疗方法。通过施用所述化合物提供一种基于JAK3抑制作用、对JAK3表达异常相关的疾病预防和/或治疗有用的医药。

WO 2023/151069 A1

吡咯并[2,3-d]六员杂芳环衍生物、其制备方法和药物用途

技术领域

本发明提供了一种吡咯并[2,3-d]六员杂芳环衍生物具有吡咯并[2 ,3-d]嘧啶基或吡咯并[2 ,3-d]吡啶基衍生物且具有Janus激酶（JAK）激酶抑制活性，尤其对JAK3激酶具有选择性的、较高的抑制活性。本发明还涉及包含这样的化合物的组合物、用于制备这样的化合物的方法，以及用于治疗和预防通过JAK3失调所介导的疾病的方法。

背景技术

Janus 激酶(JAKs)属于酪氨酸激酶家族，通过它们磷酸化酪氨酸残基的能力来改变含有它们的蛋白质的功能。在受到特异性生长因子、生长激素、趋化因子、细胞因子和多种细胞表面受体刺激后被激活，使其具有酪氨酸激酶活性并成对结合，二聚体 JAK 能发生自发性磷酸化，与 STAT 蛋白结合，使 STAT 转录因子磷酸化并转移到细胞核内，将细胞外信号从细胞表面受体转移到细胞内细胞核，改变 DNA 的转录和随后的翻译蛋白质。JAK-STAT 通路作用于 50 种以上的下游细胞因子和生长因子，因此，JAK 激酶被认为是为免疫系统的中枢沟通节点。Janus 激酶(JAKs)有四个家族成员：JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。其中，JAK1、JAK2 和 TYK2 广泛存在于体内各种组织和细胞中，JAK3 主要存在于骨髓细胞、胸腺细胞、NK 细胞及活化的 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞中。基于 JAK 激酶家族中各亚型的功能特点和特殊的组织分布，JAK1 已成为免疫、炎症和癌症等疾病领域的新型靶点；JAK2 已成为血液系统相关疾病治疗和预防的确切作用靶点；JAK3 已成为治疗自身免疫性疾病的热门靶标。每个细胞表面受体都需要通过一对相同的同型二聚体(例如 JAK2/JAK2)或异二聚体(例如 JAK1/JAK3)来发出信号，激活下游的 STAT 蛋白(信号转导器和激活物)，调控相应靶基因启动子进而影响 DNA 的转录和随后的翻译蛋白质。每对 JAK 都有不同的激活配体和作用的下游效应子（Pharmacological Research，2019，147，104392）。

JAK-STAT信号通路功能广泛，参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。JAK-STAT通路作用于50种以上的下游细胞因子和生长因子，这些因子包括白介素类(IL-2～7、IL-9、IL-10、IL-15、IL-21)、干扰素类(IFN-α、IFN-β、IFN-γ)、促红细胞生成素(EPO)、粒细胞和巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)、促生长素(GH)、

催乳素(PRL)、促血小板生成素(TPO)等，其在参与免疫细胞和造血干细胞的增殖、免疫调节的生物学过程中起关键作用。不同受体可激活不同亚型的JAK激酶，从而实现差异化的生物学功能。JAK1可与IL-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-26、IL-28、IFN-α、IFN-γ、gp130家族中的IL-6以及含γc的其它受体等结合(Cell, 1998,93:373-383)。小鼠模型上的JAK1基因敲除实验表明该酶在调节上述多种细胞因子受体的生物学效应中起着关键作用(Gene, 2002,285:1-24)。JAK1是免疫、炎症和癌症等疾病领域的新型靶点。JAK1抑制剂可用于治疗/预防自身免疫性疾病、炎症和肿瘤(Blood, 2010,115: 3287-3295)，如白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、关节炎、银屑病、克罗恩病、红斑狼疮、获得性免疫缺陷综合症、白塞病(Hum .Genet ., 2013 ,132: 1049-1058)等。JAK2在包括EPO、GH、PRL、IL-3、IFN-γ等多种受体信号调节过程中发挥重要作用(Gene,2002,285:1-24；Nat .Rev .Mol .CellBiol ., 2002,3:651-662)。在小鼠模型中敲除JAK2可导致贫血引起的动物死亡(J .Biol .Chem ., 2007,282:20059-20063)；人体中的JAK2基因上的一个碱基突变JAK2V617F，其与骨髓增生性疾病中的真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)、特发性骨髓纤维化(IMF)、慢性粒细胞白血病(CML)等的发生密切相关(Immunol .Rev ., 2009,228:273-287)。因此，JAK2已成为该类疾病的治疗/预防的确切作用靶点。JAK3通过与IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21等细胞因子受体复合物中的γ共链(γc)相结合，调节细胞信号传导。JAK3或γc突变都可导致重症联合免疫缺陷(SCID)(Blood，1996,88:817-823)。JAK3活性异常表现为T细胞和NK细胞大量减少、B细胞功能丧失，严重影响免疫系统等的正常生物学功能。基于其功能特点和特殊的组织分布，JAK3成为针对免疫系统相关疾病极具吸引力的药物靶点，其抑制剂在类风湿性关节炎(RA)、克罗恩病和溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、Ⅰ型糖尿病、银屑病、过敏性疾病、哮喘、慢性阻塞性肺病、白血病、淋巴瘤、器官移植和其它等疾病的治疗/预防方面具有重要的临床应用价值(Trends Pharm.Sci.,2004,25:558-562)。TYK2是JAK家族中的第一个成员，其可被IFNs、IL-10、IL-6、IL-12、IL-23、IL-27等多种受体激活。在小鼠中，TYK2功能缺失会引起多种细胞因子受体的信号通路发生缺陷，进而导致病毒感染、抗菌免疫功能下降并增加了肺部感染的可能性等(Gene, 2002,285:1-24)。

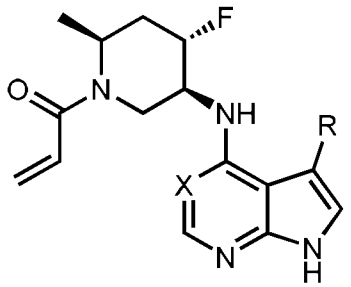
早期获批的 JAK 抑制剂都属于非选择性的 JAK 抑制剂，2011 年，首个由美国 Incyte 公司开发的 JAK 抑制剂鲁索利替尼（Ruxolitinib）在美国批准上市，是第一款专门用于

治疗骨髓纤维化的药物。2012 年，随着托法替布（Tofacitinib）被 FDA 批准用于治疗类风湿关节炎（RA）后，2017 年，由 Incyte 和 Eli Lilly 合作开发的 Baricitinib 首先在欧洲获得上市许可，但其在 FDA 的上市申请遭到拒绝；在完善相关临床试验后，2018 年 1 月 Baricitinib 最终获得了 FDA 的许可。但目前这几个 pan-JAKs 抑制剂都带有黑框警告：严重感染、恶性肿瘤、血栓形成的风险。pan-JAKs 抑制剂 Tofacitinib 具有包括引起红细胞与白细胞数量下降、胆固醇水平上升等副作用，这或许与其具有高 JAK2 抑制活性相关(J.Med.Chem.,2012,55:6176-6193)。

JAK3 是包含 JAKl、JAK2、JAK3 和 TYK2 的 Janus 家族蛋白激酶的成员，并且在所有组织中以不同水平表达。许多细胞因子受体通过下列组合的 JAK 激酶对传递信号：JAKl/ JAK2、JAKl/JAK3、 JAK1/TYK2、JAK2/TYK2 或 JAK2/JAK2。动物研究表明在免疫系统的发育、功能和稳态中牵涉 JAK3 通过抑制 JAK3 激酶活性来调节免疫活性可证明在治疗多种免疫病症中的用途(J.lmmunol.,178,2623—2629(2007); Gene,285,1—24 (2002); Cell,109, (suppl.)Sl21—S131(2002)), 同时避免 JAK2 依赖性红细胞生成素(EPO)和血小板生成素(TPO)信号传导(Cell,93(3) ,397—409 (1998); Cell,93(3),385—95(1998))。目前，选择性 JAK 抑制剂（特别是 JAK3)的研究与发现已成为制药公司等机构在 JAK 抑制剂领域的主要发展方向。

发明内容

本发明涉及新型化合物，它们是可用于治疗与 JAK3 调节异常相关的疾病的选择性 JAK3 调节剂。本发明还提供包含这样的 JAK3 调节剂的药物组合物以及治疗和 / 或预防这样的疾病的方法。因此，本发明提供式（I）所示化合物，其光学异构体或它们的混合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、其 N-氧化物或它们的前药，其具有以下结构：

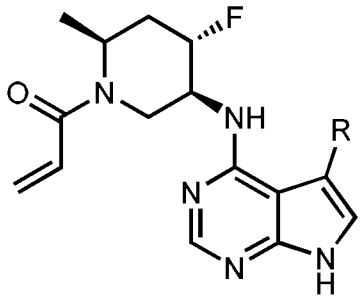


式（I）

其中X独立地选自N，CH或CCN；

R独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C1-C8炔基、C1-C8卤代炔基、C3-C5环烷基取代炔基、亚甲基氧烷基取代炔基、亚甲基氧卤代烷基取代炔基、5-6元芳环或杂芳环取代炔基、C1-C6线性或支链烷基、C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、C3-C6环烷基、C3-C6烷基取代环烷基、C3-C6卤素取代环烷基、C6-C10芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂环基)C1-C6线性或支链烷基、(C1-C6线性或支链烷基)芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂环基、C1-C6线性或支链全氟烷基、C1-C6线性或支链烷氧基、C1-C6线性或支链全氟烷氧基、异丙基羰基、叔丁基羰基、氨基、羧基、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF3、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基和C3-C6环烷基。

当X选自N时，优选结构如式(II)：

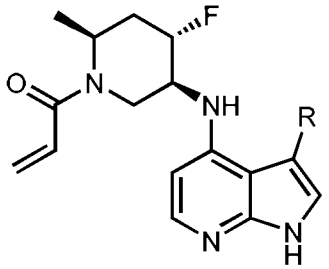


式(II)

R独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C1-C8炔基、C1-C8卤代炔基、C3-C5环烷基取代炔基、亚甲基氧烷基取代炔基、亚甲基氧卤代烷基取代炔基、5-6元芳环或杂芳环取代炔基、C1-C6线性或支链烷基、C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、C3-C6环烷基、C3-C6烷基取代环烷基、C3-C6卤素取代环烷基、C6-C10芳基、包含5-和/

或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂环基)C1-C6线性或支链烷基、(C1-C6线性或支链烷基)芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂环基、C1-C6线性或支链全氟烷基、C1-C6线性或支链烷氧基、C1-C6线性或支链全氟烷氧基、异丙基羰基、叔丁基羰基、氨基、羧基、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF3、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基和C3-C6环烷基。

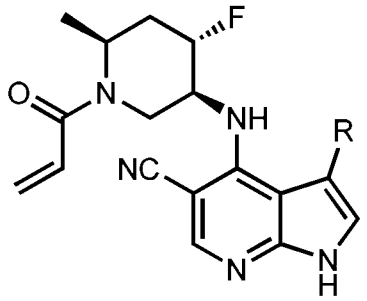
当 X 选自 CH 时，优选结构如式(III)：



式(III)

R独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C1-C8炔基、C1-C8卤代炔基、C3-C5环烷基取代炔基、亚甲基氧烷基取代炔基、亚甲基氧卤代烷基取代炔基、5-6元芳环或杂芳环取代炔基、C1-C6线性或支链烷基、C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、C3-C6环烷基、C3-C6烷基取代环烷基、C3-C6卤素取代环烷基、C6-C10芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂环基)C1-C6线性或支链烷基、(C1-C6线性或支链烷基)芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂环基、C1-C6线性或支链全氟烷基、C1-C6线性或支链烷氧基、C1-C6线性或支链全氟烷氧基、异丙基羰基、叔丁基羰基、氨基、羧基、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF3、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基和C3-C6环烷基。

当 X 选自 CCN 时，优选结构如式(IV),



式(IV)

R独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C1-C8炔基、C1-C8卤代炔基、C3-C5环烷基取代炔基、亚甲基氧烷基取代炔基、亚甲基氧卤代烷基取代炔基、5-6元芳环或杂芳环取代炔基、C1-C6线性或支链烷基、C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、C3-C6环烷基、C3-C6烷基取代环烷基、C3-C6卤素取代环烷基、C6-C10芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂环基)C1-C6线性或支链烷基、(C1-C6线性或支链烷基)芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂环基、C1-C6线性或支链全氟烷基、C1-C6线性或支链烷氧基、C1-C6线性或支链全氟烷氧基、异丙基羰基、叔丁基羰基、氨基、羧基、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF3、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基和C3-C6环烷基。

具体地，本发明提供选自下列的化合物：

1-((2S,4S,5S)-5-((5-(（2-甲基-2H-四氮唑-5 基）乙炔基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2S,4S,5S)-5-((5-(（1H-吡咯-4 基）乙炔基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2S,4S,5S)-5-((5-(3-（氟代甲氧基）丙炔-1-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2S,4S,5S)-5-((5-(3-甲氧基-丙炔-1-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基

哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2S,4S,5S)-5-((5-(环丙基乙炔基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2S,4S,5S)-5-((5-((R)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-((2S,4S,5S)-5-((5-((S)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

乙基 4-(((3S,4S,6S)-1-丙烯酰-4-氟-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-羧酸；

乙基 4-(((3R,4R,6R)-1-丙烯酰-4-氟-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-羧酸；

1-((*2S,4S,5S*)-5-((5-氰基-7H-吡咯[2,3-d]吡啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮；

1-((*2R,4R,5R*)-5-((5-氰基-7H-吡咯[2,3-d]吡啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮；

1-((*2S,4S,5S*)-5-((7H-吡咯[2,3-d]吡啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮；

1-((*2R,4R,5R*)-5-((7H-吡咯[2,3-d]吡啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮；

1-((*2S,4S,5S*)-5-((7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮；

1-((*2R,4R,5R*)-5-((7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮；

或其药学上可接受的盐。

在其它方面中，本发明还提供：

药物组合物，其包含药学上可接受的载体和本发明的化合物；

治疗或预防病症或病况的方法，所述病症或病况选自类风湿性关节炎、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎的炎性肠病、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎或肥大细胞增多症、肌炎、血

管炎、天疱疮、阿尔茨海默病、狼疮、肾炎、系统性红斑狼疮、银屑病、湿疹皮炎、瘙痒症或其它瘙痒病况、白癜风、脱发、自身免疫性甲状腺病、多发性硬化、重性抑郁症、哮喘、干燥病、系统性硬化病、结节性多动脉炎、干眼综合征、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少症、交感性眼炎、重症肌无力、原发性胆汁性肝硬变、慢性活动性肝炎、膜性肾小球病、器官移植排斥、移植物抗宿主病、诸如骨髓、软骨、角膜、心脏、椎间盘、胰岛、肾、四肢、肝、肺、肌肉、成肌细胞、神经、胰、皮肤、小肠或气管的器官和细胞移植排斥或者异种移植，包括强直性脊柱炎、自身免疫性脱发、慢性阻塞性肺病、急性呼吸道疾病、恶病质、和自身抗体介导的脑病的神经精神性病症相关的慢性神经炎症、眼疾病、病症或病况（包括眼的自身免疫疾病、角膜结膜炎、春季结膜炎、包括与贝切特氏病相关的葡萄膜炎和晶状体诱发性葡萄膜炎的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜炎、角膜上皮营养障碍、角膜白斑、虹膜炎、干燥性角膜结膜炎（干眼症）、小疱、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、交感性眼炎、变应性结膜炎和眼新生血管形成），所述方法包括向个体给药治疗有效量的包含本文中所述的化合物、其光学异构体或它们的混合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、其 N-氧化物或它们的前药，或其组合物的步骤。所述方法通过向有需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

治疗病况或病症的方法，所述病况或病症包括特应性皮炎、湿疹、银屑病、硬皮症、狼疮、瘙痒症、其它瘙痒病况、夏季湿疹、炎症性气道疾病、复发性气道梗阻、气道高反应和慢性阻塞性肺病，所述方法通过向有需要的哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物、其光学异构体或它们的混合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、其N-氧化物或它们的前药，或其组合物进行；以及制备本发明的化合物的方法。通过以下说明(仅作为实例给出)，会进一步理解本发明。本发明涉及一类吡咯并[2 ,3-d]嘧啶基和吡咯并[2 ,3-d]吡啶衍生物及其类似物。特别地，本发明涉及可用作JAK(特别是JAK3)的抑制剂的化合物，其包括吡咯并[2 ,3-d]嘧啶基和吡咯并[2 ,3-d]吡啶衍生物及其类似物。尽管本发明并不如此受限，但通过下列讨论和实施例会获得对本发明各方面的了解。

本发明的化合物可以药学上可接受的形式单独给药或与一种或多种调节哺乳动物免疫系统的额外药剂或与抗炎剂联合给药。这些药剂可包括但不限于环孢菌素A(例如山地

明™或新体睦™)、雷帕霉素、FK-506(他克莫司)、来氟米特、脱氧精胍菌素、霉酚酸酯(例如骁悉™)、硫唑嘌呤(例如依木兰™)、达克珠单抗(例如赛尼哌™)、OKT3 (例如Orthocolone™)、AtGam™、阿司匹林、醋氨酚、布洛芬、萘普生、吡罗昔康和抗炎甾体(例如Deflazacort、泼尼松龙或地塞米松)、IFN-β、特立氟胺、拉喹莫德、格拉默醋酸盐、富马酸二甲酯(dimethylf umerate)、利妥昔单抗、芬戈莫德、那他珠单抗、阿仑珠单抗、米托蒽醌、柳氮磺吡啶(Azulfidine)、美沙拉秦(Apriso、安萨科、Lialda等)、巴柳氮(巴柳氮二钠(Colazal))和奥沙拉秦(奥柳氮钠(Dipentum))以及巯嘌呤(巯基嘌呤(Purinethol))、抗生素(抗分支杆菌药，例如甲硝唑、环丙沙星)、乌司奴单抗和维多珠单抗。这些药剂可根据本领域技术人员已知的标准药学操作，以相同或分开的剂型的一部分，通过相同或不同的给药途径，并且按相同或不同的给药时间表给药。

本发明还提供了一种 JAK3 选择性抑制剂组合物, 其光学异构体或它们的混合物、包括本发明化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。本发明中，如果没有特殊说明，应包括所有异构体。例如，双键，环中的集合异构体（E 型，Z 型，顺式的（cis），反式的（trans）），烷基包括直链烷基和支链烷基，由存在不对称碳原子等而产生的光学异构体（R， S 型，）及它们任意比例的混合物，外消旋混合物，以及所有的由互变异构体产生的异构体均包括在本发明中。

通式I表示的化合物可以通过公知的方法转化为相应的盐。盐优选为水溶性的药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐，或通过使用本领域中已知的其他方法(例如离子交换法)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱

金属盐、碱土金属盐、铵盐以及$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。适当时，另外的药学上可接受的盐包括使用如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根以及芳基磺酸根等平衡离子形成的无毒铵、季铵以及胺阳离子。

除非另外说明，本文中术语“JAK3 抑制剂”中提供包括具有式(Ⅰ)、式(Ⅱ)、式(Ⅲ)、式(Ⅳ)分子式每种化合物均包括具有相同分子式的不同立体异构体，其中的立体异构体还包括对映异构体和非对映异构体，对映异构体即为光学异构体，非对映异构体为不成手性对映的立体异构体，与本发明化合物具有相同分子式的不同异构体也在本发明的保护范围内。

除非另外说明，本文中的术语“溶剂合物”也可以称为“溶剂化合物”、“溶剂化物”指的是含有溶剂的化合物，其中溶剂分子可以以包括配位键、共价键、范德华力、离子键、氢键等其他方式与化合物分子相结合。

除非另外说明，本文中的术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物和/或所形成的盐，在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容，并在生理上与受体相兼容。“药学上可接受的盐”可以为与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐，也包括两性离子盐（内盐），还包括季铵盐，例如烷基铵盐。这些盐可以是在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将本发明的化合物或其立体异构体或溶剂合物，与一定数量的酸或碱适当混合而得到的。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集，或在溶剂蒸发后回收而得到，或在水介质中反应后冷却干燥制得。

除非另外说明，本文中的术语“烷基”是指具有具有 1 至 4 个碳原子(“C1-4 烷基”)。在一些实施例中，烷基基团具有 1 至 3 个碳原子(“C1-3 烷基”)。在一些实施例中，烷基基团具有 1 至 2 个碳原子(“C1-2 烷基”)。在一些实施例中，烷基基团具有 1 个碳原子(“C1 烷基”)。烷基基团的每个实例是独立地任选取代地，即，未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或两个取代基取代的(“取代的烷基”)。

除非另外说明，本文中的术语“5-元杂芳基”除非另外说明，包含一个杂原子的示例性 5-元杂芳基基团包括但不限于，吡咯基、呋喃基以及苯硫基。包含两个杂原子的示例性 5-元杂芳基基团包括但不限于，咪唑基、吡唑基、噁唑啉基、异噁唑啉基、噻唑基以及异噻唑基。包含三个杂原子的示例性 5-元杂芳基基团包括但不限于，噻唑基、噁二

唑基以及噻二唑基。包含四个杂原子的示例性 5-元杂芳基基团包括但不限于四唑基。

除非另外说明，本文中的术语“杂环烷基”指的是非芳香环的一个或多个构成环的原子是杂原子，所述的杂原子包括而不限于氮原子、氧原子和硫原子等，其余为碳组成的稳定的 3-10 元饱和杂环系统的基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环烷基基团可以是单环的(“单环的杂环烷基”)，或者是双环、三环或更多环的环体系，其可包括并环的(稠合的)、桥联的(桥环的)或螺的环系统(例如二环系统(“二环的杂环烷基”)。杂环烷基二环的环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子；并且是饱和的。示例性 3-元杂环基基团包括但不限于氮杂环丙基、环氧乙烷基以及硫杂环丙烷基，或者其立体异构体；示例性 4-元杂环基基团包括但不限于氮杂环丁烷基、环氧丙烷基、硫杂环丁烷基，或者其同分异构体和立体异构体；示例性 5-元杂环基基团包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、二氧戊环基、氧杂硫呋喃基、二硫呋喃基，或者其同分异构体和立体异构体。示例性 6-元杂环基基团包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、硫化环戊烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二噻烷基、二噁烷基、哌嗪基、三嗪烷基，或者其同分异构体和立体异构体；示例性 7-元杂环基基团包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基以及二氮杂环庚基，或者其同分异构体和立体异构体。在某一方案中，典型的含 1 个或多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元单环杂环基。方案中，“杂环烷基”为 4-6 元杂环烷基，其中杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1、2 或 3 个。

术语“杂芳基”是指含有杂原子的芳香基团，可为单环或稠合环，优选含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的 5-12 元杂芳基，包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、三唑基、四氢吡咯基。在某一方案中，典型地含 1 个或多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元单环杂芳基。

当所列举的基团中没有明确指明其具有取代基时，这种基团仅指未被取代。例如当“C1～C4 烷基”前没有“取代或未取代的”的限定时，仅指“C1～C4 烷基”本身或“未取代的 C1～C4 烷基”。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对

该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

在一些具体的结构中，当烷基基团清楚地表示为连接基团时，则该烷基基团代表连接的亚烷基基团，例如，基团“卤代-C1-C6 烷基”中的 C1-C6 烷基应当理解为 C1-C6 亚烷基。

术语“卤素”(halo和halogen)是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

术语“哺乳动物”是指人、家畜或猫和狗。

除非另有规定，本文使用的所有技术术语和科学术语具有要求保护主题所属领域的标准含义。倘若对于某术语存在多个定义，则以本文定义为准。应该理解，在本发明中使用的单数形式，如“一种”，包括复数指代，除非另有规定。

此外，术语“包括”是开放性限定并非封闭式，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

除非另有说明，本发明采用质谱、核磁等传统方法鉴定化合物，各步骤和条件可参照本领域常规的操作步骤和条件。

除非另有指明，本发明采用分析化学、有机合成化学和光学的标准命名及标准实验室步骤和技术。在某些情况下，标准技术被用于化学合成、化学分析、发光器件性能检测。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“…独立地选自”应做广义理解，是指所描述的各个个体之间彼此独立地被选择。因此，各取代基与其它取代基可以相同或不相同。更详细地，描述方式“…独立地选自”既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响；也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本申请描述基团的结构式中所使用的“$\sim$”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

在本发明某些实施方式中，本发明的化合物、或其立体异构体或前药，或所述化合物的立体异构体或前药的一种可药用盐可以以药物组合物的形式，其中包含可药用载体、

运载剂或稀释剂。它们也可用于制备与用于治疗与 JAK3 激酶活性异常相关疾病的药物。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，提供本申请中所述的合成实施例和生物学实施例以说明本文所提供的化合物、药物组合物、以及方法。以下实施例仅用于对本发明进行示例性说明，但不用于限制本发明，在本发明保护范围内所做的修改、改变、变型等都在本发明的保护范围内。

本文所提供的化合物可以使用下文所阐述的特定合成方案的将为本领域技术人员公知的操作方案，由容易获得的起始物质来制备。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，可以由本领域技术人员通过常规的优化程序来确定。

下述实施例中，缩写解释：

Boc_2O：二叔丁基二碳酸酯；

DIEA：N,N-二异丙基乙胺

Xantphos：4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽

dppf Pd G3：(甲磺酸(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)

Pd(PPh3)4：四（三苯基膦）钯

$Pd(Pd(PPh_3)_2Cl_2$：双苯基磷二氯钯

$Pd(dppf)Cl_2$：[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯

$Pd_2(dba)_3$：三(二亚苄基丙酮)二钯

CuI：碘化亚铜

Pd/C：钯碳催化剂

KOtBu：叔丁醇钾

NaOtBu：叔丁醇钠

SEMCl：2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯

NIS：N-碘代琥珀酰胺

TEA：三乙胺

TMSOTf：三氟甲磺酸三甲基硅烷酯

TFA：三氟乙酸

TFAA：三氟乙酸酐

TMS：三甲基硅烷基

PE：石油醚；

EA：乙酸乙酯；

DMF：N ,N-二甲基甲酰胺；

DCM：二氯甲烷；

THF：四氢呋喃

MeOH：甲醇

Na_2CO_3：碳酸钠

Prep-HPLC: 高压制备液相色谱

Rf：比移值；

g; 克

mg：毫克

h：小时

rt：室温

mol：摩尔

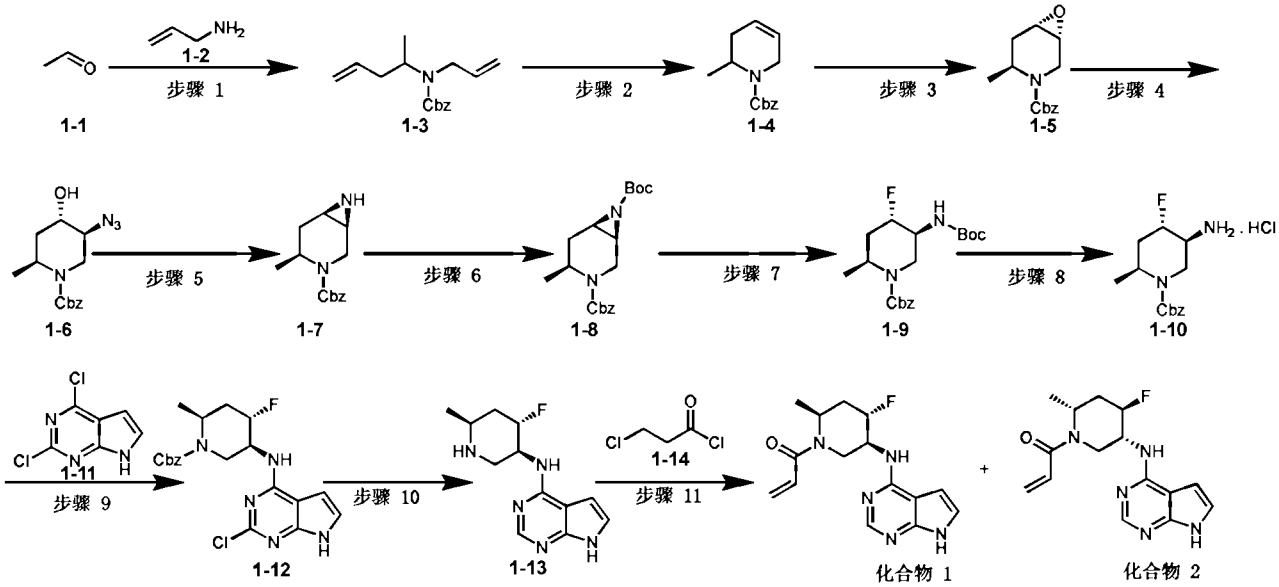
mmol：毫摩尔

mL：毫升

M：摩尔/升

实施例 1：1-((*2S,4S,5S*)-5-((7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮（化合物 1）和 1-((*2R,4R,5R*)-5-((7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮（化合物 2）的制备

参照下面的步骤合成化合物1和化合物 2:



步骤 1：在 0 ℃下，将烯丙胺 **1-2**(13.07 mL, 174 mmol)滴加到乙醛 **1-1**(34.8 mL, 174 mmol, 5mol/L)中，反应液在 25 ℃下搅拌 1 小时，加入分子筛(15 g)和四氢呋喃(250 mL)，并冷却至 0 ℃，然后滴加烯丙基溴化镁(1.0 mol/L in Et_2O, 191.4 mL, 191.4 mmol)。搅拌 30 分钟后，缓慢加入氯甲酸苄酯(35.70 g, 208.8 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液，将反应混合物升温至 25 ℃搅拌 1 小时。反应结束，用饱和氯化铵溶液(900 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(500 mL X 3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化得到化合物 **1-3** (23 g, 纯度 90%, 收率 45%)。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 260.0。

步骤 2：将苄基烯丙基(戊-4-烯-2-基)氨基甲酸酯 **1-3**(23 g, 88.7 mmol)溶于二氯甲烷(2 L)，加入苯基亚甲基双(三环己基磷)二氯化钌(3.65 g, 4.4 mmol)。氮气保护，将反应液在 25 ℃下搅拌 5 小时。将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=6:1)纯化得到化合物 **1-4**(21 g, 纯度 85%, 收率 87%)。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 232.1。

步骤 3：将 2-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯 **1-4**(21 g, 90.8 mmol)溶解在乙腈(706 mL)中，加入乙二胺四乙酸二钠水溶液(0.0004 mol/L, 454 mL, 0.18 mmol)，将溶液冷却至 0 ℃，加入 1,1,1-三氟丙酮(101.74 g, 908 mmol)。在 30 分钟内分批加入过氧单磺酸钾(279.1 g, 454 mmol)和碳酸氢钠(61.02 g, 726.4 mmol)的混合物，并将反应混合物在 0 ℃下再搅拌 1 小时。反应结束，加入饱和亚硫酸钠溶液(1.2 L)淬灭反应并搅拌 0.5 小时，用乙酸乙酯(800 mLX3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩滤液，粗产物通

过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到化合物 **1-5**(14 g, 纯度 90%, 收率 59%)。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 248.1。

步骤 4：将(1R,4S,6S)-4-甲基-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-羧酸苄酯 **1-5**(12.4 g, 50.1 mmol)溶于甲醇(90 mL)和水(30 mL)，加入叠氮化钠(9.77 g, 150.3 mmol)和氯化铵(6.03 g, 112.73 mmol)。将反应混合物在60 ℃下搅拌 16 小时。浓缩反应液，加入水(150 mL)稀释，用乙酸乙酯(150 mL * 2)萃取。用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤并将滤液浓缩获得粗产物 **1-6**(14 g)，无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 291.1。

步骤 5：将(2S,4S,5S)-5-叠氮基-4-羟基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 **1-6**(14 g, 48.2 mmol)溶于(100 mL)，加入三苯基磷(12.64 g, 48.2 mmol)。氮气保护，将反应液在 85 ℃下搅拌 9 小时。将反应液浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1.5:1)纯化得到化合物 **1-7**(20 g, 纯度 55%)。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 247.2。

步骤 6：将化合物 **1-7** (20 g, 44.7 mmol, 纯度 55%)溶于无水二氯甲烷(120 mL)，在 0 ℃下加入三乙胺(9.05 g, 89.4 mmol)和催化量的 4-二甲基氨基吡啶(270 mg, 2.235 mmol)。氮气保护，将反应混合物在 0 °C 下搅拌 15 分钟，然后滴加二碳酸二叔丁酯(19.51 g, 89.4 mmol)的无水二氯甲烷(20 mL)的溶液。反应在 0 ℃下搅拌 1 小时。反应结束，加入冰水(300 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(150 mL * 2)萃取，用盐水(300 mL * 2)洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化得到化合物 **1-8** (12 g, 纯度 90%, 收率 69%)。LCMS (ESI) $[M + Na]^+$m/z = 369.2。

步骤 7：将化合物 **1-8** (10 g, 28.8 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)，加入四丁基氟化铵(1 mol/L in THF, 28.8 mL, 28.8 mmol)，氮气保护下，将反应液在 45 ℃下搅拌 48 小时。反应结束，加入饱和碳酸氢钠水溶液(300 mL)稀释并用乙酸乙酯(200 mL * 2)萃取，用饱和食盐水(250 mL)洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化得到化合物 **1-9** (2.5 g, 纯度 90%, 收率 16.6%)。。LCMS (ESI)$[M + Na]^+$m/z = 389.2。

步骤 8：将 **1-9**(2.5 g, 6.8 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)，加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(6 mL, 4 mol/L)，将混合物在 25 ℃下搅拌 4 小时。浓缩得到粗产物化合物 **1-10** (2 g)，无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 267.14。

步骤 9：将 **1-10**(4.32 g, 16.55 mmol)溶于正丁醇(50 mL)，加入 **1-11**(4.67 g, 24.8 mmol,)和 N,N-二异丙基乙胺(5.97 g, 46.2 mmol)，氮气保护下，将反应液在 140 ℃下搅拌 30 小时。反应结束后，用碳酸钠溶液调节至 PH＝10，用乙酸乙酯(200 mL X 3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩滤液，通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20:1)纯化得到化合物 **1-12**(2.93 g, 收率 42%)。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 418.1。

步骤 10：将化合物 **1-12**(700 mg, 1.67 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)和水(3 mL)，加入 10%钯碳(200 mg)，氢气保护下(5 Mpa)，将反应液在 45 ℃下搅拌 24 小时，反应结束，过滤浓缩，得到粗产品 **1-13**(333 mg, 收率 80%)，无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 250.2.

步骤 13：将 **1-13**(100 mg, 0.4 mmol)溶于四氢呋喃(2.5 mL)，加入磷酸钾(341 mg, 1.6 mmol)的水溶液(1 mL)，将反应混合物在 0℃下搅拌，并逐滴加入 3-氯丙酰氯(62 mg, 0.48 mmol)的四氢呋喃(0.5 mL)溶液，在 0℃下继续搅拌 2 小时。将氢氧化钠(81 mg，2.01 mmol)的水溶液(1 mL)滴加到上述反应混合物中，将反应液在室温下搅拌 18 小时。反应结束，用饱和氯化铵溶液(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(10 mL X 3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，通过 Chiral-HPLC(40%ETOH/(NH_4OH0.2%))纯化，得到粗产物，再通过制备型 HPLC(0.1％FA/MeCN＝90％至 60％)进一步纯化粗产物，得到以下白色固体：

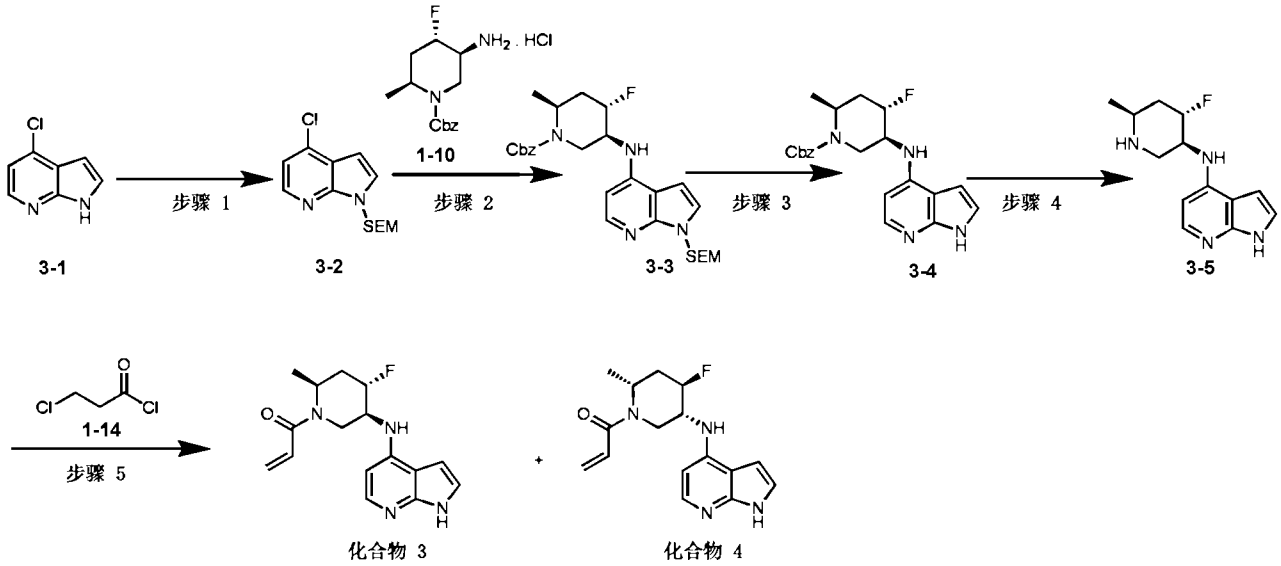
化合物 1 (21.9 mg, 纯度 99.442%), LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 304.2.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 0.5H), 4.58 (s, 0.5H), 4.50 (s, 0.5H), 4.36 (s, 0.5H), 4.19 - 4.09 (m, 1.5H), 3.27 -2.98 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H).

化合物 2(15.6 mg, 纯度 99.724%), LCMS (ESI) $[M + H]^+$ m/z = 304.2.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 13.3, 8.6 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 13.5, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 0.5H), 4.36 (s, 0.5H), 4.20 - 4.10 (m, 1.5H), 3.26 - 3.01 (m,1H), 2.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 3H)..

实施例2：1-((*2S,4S,5S*)-5-((7H-吡咯[2,3-d]吡啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-

烯-1-酮（化合物 3）和1-((*2R,4R,5R*)-5-((7H-吡咯[2,3-d]吡啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮（化合物 4）

参照下面的步骤合成和化合物3和化合物4:



步骤 1：用 DMF (50 mL)将化合物 **3-1**(4.6 g, 30 mmo)溶解到反应瓶中，冷却到 0 ℃，往反应体系中加入 60% 的 NaH(1.4 g, 36 mmol)，同温度下搅拌混合物 1 h，然后滴加 SEMCl (6.8 mL, 39 mmol)。物料加完后，体系在 0℃下搅拌 4 小时。LCMS 监控反应结束。反应混合物中加入 100mL 饱和 NH4Cl，用乙酸乙酯(50 mLX3)萃取，萃取后的有机相用 Na_2SO_4 干燥过滤后减压浓缩后得到的粗产品减压浓缩后得到的粗产品通过薄层层析板制备（乙酸乙酯）纯化得到白色固体化合物 **3-2**(7.67 g, 收率 90%)。LCMS (ESI)m/z $[M + H]^+$= 283.1。

步骤 2：在圆底烧瓶中加入化合物 **3-2** (1.05g, 3.72 mmol)和化合物 **1-10** (5.62 g, 18.6 mmol)的混合物中加入 2-(二叔丁基膦基)联苯(222 mg, 0.75 mmol)、Cs_2CO_3 (1.2g, 3.72 mmol)和 $Pd(OAc)_2$ (84 mg, 0.36 mmol)。在 110℃氮气气氛下搅拌 2 h，冷却至室温后加入 CHCl3 和 MeOH 稀释。在室温下搅拌 10 分钟后，通过硅藻土过滤混合物。滤液减压浓缩，残液经柱层析(正己烷/乙酸乙酯=9/1 ~ 4/1)纯化得到化合物 **3-3**（889 mg，50% 收率)。LCMS (ESI) m/z $[M + H]^+$= 479.2。

步骤 3：将化合物化 **3-3**（880mg, 1.84 mmol）溶于 10 毫升 THF 中，加入四甲基乙二胺 (0.64 g, 5.52 mmol）和 5.52 mL TBAF THF(1M in THF, 5.52 mmol) 溶液。升温至 60 度反应过夜。加入 25 毫升乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，硅胶过柱(PE:EA=10:1)洗脱得化合物 **3-4** (397mg，收率：62%)产品。LCMS (ESI) m/z

$[M + H]^+$= 349.2。

步骤 4：将化合物 **3-4** (390 mg, 1.12 mmol)溶于四氢呋喃(15mL)和水(5 mL)，加入 10%钯碳(300 mg)，氢气保护下(5 Mpa)，将反应液在 45 ℃下搅拌 24 小时，反应结束，过滤浓缩，得到粗产品 **3-5** (237 mg, 收率 85%)，无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 249.14。

步骤 5：将 **3-5**(99 mg, 0.4 mmol)溶于四氢呋喃(2.5 mL)，加入磷酸钾(341 mg, 1.6 mmol)的水溶液(1 mL)，将反应混合物在 0℃下搅拌，并逐滴加入 3-氯丙酰氯(62 mg, 0.48 mmol)的四氢呋喃(0.5 mL)溶液，在 0℃下继续搅拌 2 小时。将氢氧化钠(81 mg，2.01 mmol)的水溶液(1 mL)滴加到上述反应混合物中，将反应液在室温下搅拌 18 小时。反应结束，用饱和氯化铵溶液(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(10 mL X 3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，通过 Chiral-HPLC(40%ETOH/(NH_4OH 0.2%))纯化，得到粗产物，再通过制备型 HPLC(0.1%FA/MeCN=90%至 60%)进一步纯化粗产物，得到以下白色固体：

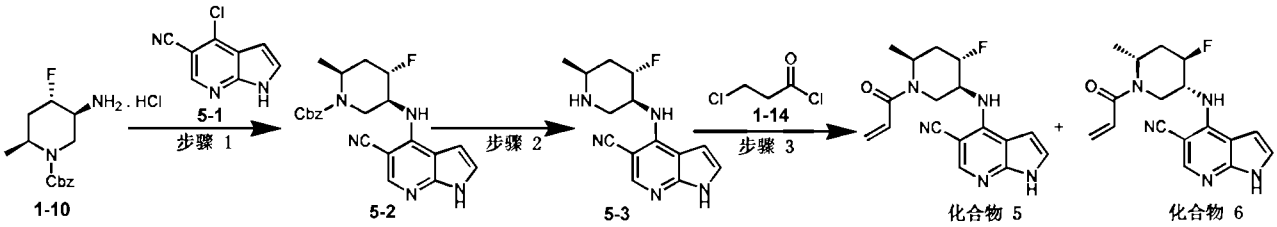
化合物 3 (35.1 mg, 纯度 99.2%), LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 303.2.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 0.5H), 4.58 (s, 0.5H), 4.50 (s, 0.5H), 4.36 (s, 0.5H), 4.20 - 4.10(m, 1.5H), 3.26 -3.15 (m, 0.5H), 2.98 (s, 0.5H), 2.45 (s, 1H), 2.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H)..

化合物 4 (25.3 mg, 纯度 99.5%), LCMS (ESI) $[M + H]^+$ m/z = 303.2.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),6.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 0.5H), 4.56 (s, 0.5H), 4.52 (s, 0.5H), 4.36 (s, 0.5H), 4.20 - 4.10(m, 1.5H), 3.26 -2.98 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H).

实施例3：1-((*2S,4S,5S*)-5-((5-氰基-7H-吡咯[2,3-d]吡啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮化合物 5和1-((*2R,4R,5R*)-5-((5-氰基-7H-吡咯[2,3-d]吡啶-4-基)氨基)-4-氟

-2-甲基哌啶-1-基)丙烯-2-烯-1-酮（化合物 6）

化合物 5 和化合物 6 的制备步骤如下：



步骤 1：将 **1-10** (700mg, 2.78 mmol)溶于正丁醇(10 mL)，加入 **5-1**(602mg, 3.47 mmol,)和 N,N-二异丙基乙胺(896mg, 6.94 mmol)，氮气保护下，将反应液在 100 ℃下搅拌 10 小时。反应结束后，用碳酸钠溶液调节至 PH＝10，用乙酸乙酯(30 mL X 3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩滤液，通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20:1)纯化得到化合物 **5-2** (678mg, 收率 72%)。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 408.18。

步骤 2：将化合物 **5-2** (678 mg, 1.66 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)和水(3 mL)，加入 10%钯碳(200 mg)，氢气保护下(5 Mpa)，将反应液在 45 ℃下搅拌 24 小时，反应结束，过滤浓缩，得到粗产品 **5-3** (386 mg, 收率 85%)，无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z =274.14.

步骤 3：将 **5-3**(200 mg, 0.73 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)，加入磷酸钾(680 mg, 0.32 mmol)的水溶液(2 mL)，将反应混合物在 0℃下搅拌，并逐滴加入 3-氯丙酰氯(124 mg, 0.96mmol)的四氢呋喃(0.5 mL)溶液，在 0℃下继续搅拌 2 小时。将氢氧化钠(160 mg，4 mmol)的水溶液(1 mL)滴加到上述反应混合物中，将反应液在室温下搅拌 18 小时。反应结束，用饱和氯化铵溶液(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(10 mL X 3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，通过 Chiral-HPLC(40%ETOH/(NH4OH 0.2%))纯化，得到粗产物再通过制备型 HPLC(0.1%FA/MeCN＝90%至 60%) 进一步纯化粗产物，得到以下白色固体：

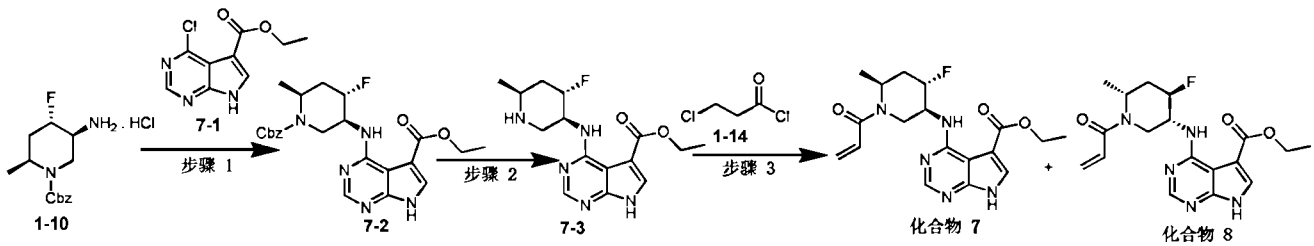
化合物 5 (45 mg, 纯度 99.2%), LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 328.15.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ11.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H),7.93-7.85 (m, 1H), 6.62 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 0.5H), 4.58 (s, 0.5H), 4.50 (s, 0.5H), 4.36 (s, 0.5H), 4.19 - 4.09 (m, 1.5H), 3.26

-2.98 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.21 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H)..

化合物 **6** (32 mg, 纯度 99.4%), LCMS (ESI) $[M + H]^+$ m/z = 328.15.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ11.06(s, 1H), 9.05 (s, 1H),7.92-7.88 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.16-6.08 (m, 1H), 5.58 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 0.5H), 4.58 (s, 0.5H), 4.50 (s, 0.5H), 4.36 (s, 0.5H), 4.20 - 4.06 (m, 1.5H), 3.28 - 2.96 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.22 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H).

实施例 4：乙基 4-(((3S,4S,6S)-1-丙烯酰-4-氟-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-羧酸化合物 7 和乙基 4-(((3R,4R,6R)-1-丙烯酰-4-氟-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-羧酸（化合物 8）的制备

参照下面的步骤合成化合物7和化合物8:



步骤 1：将 **1-10** (800mg, 2.64 mmol)溶于正丁醇(10 mL)，加入 **7-1**(894 mg, 3.86 mmol,)和 N,N-二异丙基乙胺(997 mg, 7.72 mmol)，氮气保护下，将反应液在 140 ℃下搅拌 20 小时。反应结束后，用碳酸钠溶液调节至 PH＝10，用乙酸乙酯(200 mL X 3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩滤液，通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20:1)纯化得到化合物 **7-2** (782 g, 收率 65%)。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 456.20。

步骤 2：将化合物 **7-2** (782 mg, 1.71 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)和水(3 mL)，加入 10% 钯碳(200 mg)，氢气保护下(5 Mpa)，将反应液在 45 ℃下搅拌 24 小时，反应结束，过滤浓缩，得到粗产品 **7-3** (452 mg, 收率 82%)，无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z =322.16.

步骤 3：将 **7-3**(100 mg, 0.31 mmol)溶于四氢呋喃(2.5 mL)，加入磷酸钾(341 mg, 1.6 mmol)的水溶液(1 mL)，将反应混合物在 0℃下搅拌，并逐滴加入 3-氯丙酰氯(62 mg, 0.48 mmol)的四氢呋喃(0.5 mL)溶液，在 0℃下继续搅拌 2 小时。将氢氧化钠(81 mg，2.01 mmol)

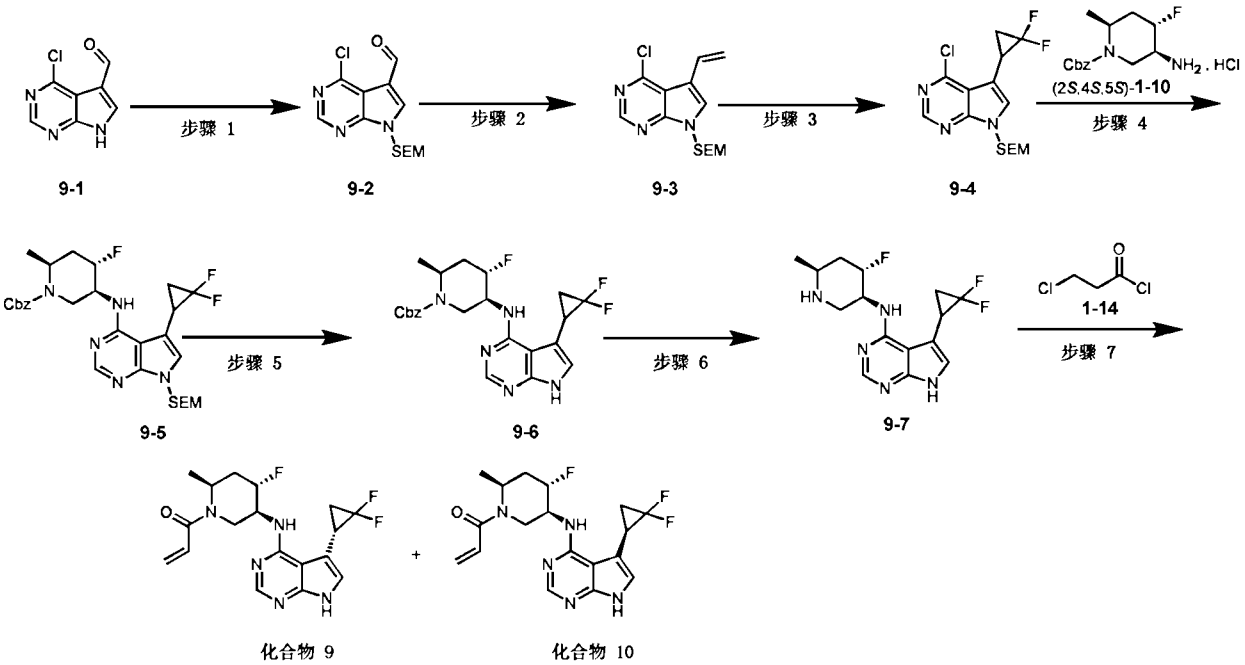
的水溶液(1 mL)滴加到上述反应混合物中，将反应液在室温下搅拌 18 小时。反应结束，用饱和氯化铵溶液(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(10 mL X 3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，通过 Chiral-HPLC(40%ETOH/(NH4OH 0.2%))纯化，得到粗产物，再通过制备型 HPLC(0.1％FA/MeCN＝90％至 60％)进一步纯化粗产物，得到以下白色固体：

化合物 7 (23 mg, 纯度 99.3%), LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 376.17.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ11.04 (s, 1H), 8.96 (s, 1H),7.90-7.80 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.16-6.08 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 8 Hz, 2H)，3.80 - 3.20 (m, 5H) 1.78 - 1.62 (m, 2H)，1.30 (t, *J* = 8 Hz, 3H)， 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

化合物 8 (18 mg, 纯度 99.1%), LCMS (ESI) $[M + H]^+$ m/z = 376.17.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H),7.94-7.89 (m, 1H), 6.64 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.16-6.08 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 8 Hz, 2H)，3.80 - 3.20 (m, 5H) 1.77 - 1.65 (m, 2H)，1.31 (t, *J* = 8 Hz, 3H)， 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

实施例 5：1-((2S,4S,5S)-5-((5-((R)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 9）；1-((2S,4S,5S)-5-((5-((S)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 10）的制备

参照下面的步骤合成和化合物9和化合物10:



步骤1：将4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醛**9-1** (5 g, 66.45 mmol) 溶于N，N一二甲基甲酰胺 (50 mL) 中，并在冰浴条件下加入氢化钠 (0.80 g, 34 mmol)，然后缓慢加入2-（三甲基硅基）乙氧基甲基氯(6.90 g, 41.42 mol)。反应液于25 °C反应2 小时。LCMS检测反应完成，向反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取。有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱[石油醚/乙酸乙酯=3/1]纯化后得到4-氯-7-（(2-（三甲基硅基）乙氧基）甲基）-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-氨基甲醛**9-2** (5.9 g, 黄色固体)，收率: 63%。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z 312.10.

步骤 2：将甲基三苯基溴化膦（3,42 mg, 9.63 mmol）溶于甲苯（45 mL），然后在冰浴条件下加入叔丁醇钾（1.08 g, 9.63mmol），氮气保护下，接着在 0℃搅拌 30 分钟。再次将化合物 **9-2**（1.5 g, 4.8 mmol）加到反应体系中并搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完成，将溶剂旋干，再向反应液中加入水，用二氯甲烷萃取。有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱[石油醚/乙酸乙酯=4/1]纯化后得到化合物 **9-3**（505 mg, 白色固体），收率：34%。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z 310.1.

步骤3：将化合物**9-3**（500 mg,1.6 mmol）溶于乙腈（10 mL），然后加入碘化钠（723 mg, 4.8 mmol）和三氟甲基三甲基硅烷(686 mg, 4.8 mmol)。氮气保护下，110℃搅拌1小时。LCMS检测反应完成，将溶剂旋干，再向反应液中加入水，用二氯甲烷萃取。有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并浓缩。将得到的残留物用硅胶柱[石油醚/乙酸乙酯=4/1]纯化后得到化合物**9-4**(400mg, 黄色固体)，收率：69%。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z 360.21.

步骤 4：将化合物(2S,4S,5S)-**1-10**(224mg, 0.72 mmol)溶于正丁醇(5 mL)，加入 **9-4**(400 g, 1.11 mmol,)和 N,N-二异丙基乙胺(0.266 g, 2.06 mmol)，氮气保护下，将反应液在 140 ℃下搅拌 30 小时。反应结束后，用碳酸钠溶液调节至 PH＝10，用乙酸乙酯(10 mL X 3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩滤液，通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20:1)纯化得到化合物 **9-5** (294 mg, 收率 45%)。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 590.27。

步骤 5：将化合物化 **9-5**（290 mg, 0.49 mmol）溶于 5 毫升 THF 中，加入四甲基乙二胺 (0.17g, 1.47 mmol）和 5.52 mL TBAF THF(1M in THF, 1.47 mmol) 溶液。升温至 60 度反应过夜。加入 25 毫升乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，过滤旋

干，硅胶过柱(PE:EA=10:1)洗脱得化合物 **9-6** (180 mg，收率：80%)产品。LCMS (ESI) m/z $[M + H]^+$= 460.2。

步骤 6：将化合物 **9-6** (180 mg, 0.39 mmol)溶于四氢呋喃(5mL)和水(1.5 mL)，加入 10%钯碳(100 mg)，氢气保护下(5 Mpa)，将反应液在 45 ℃下搅拌 24 小时，反应结束，过滤浓缩，得到粗产品 **9-7** (102 mg, 收率 80%)，无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 326.15。

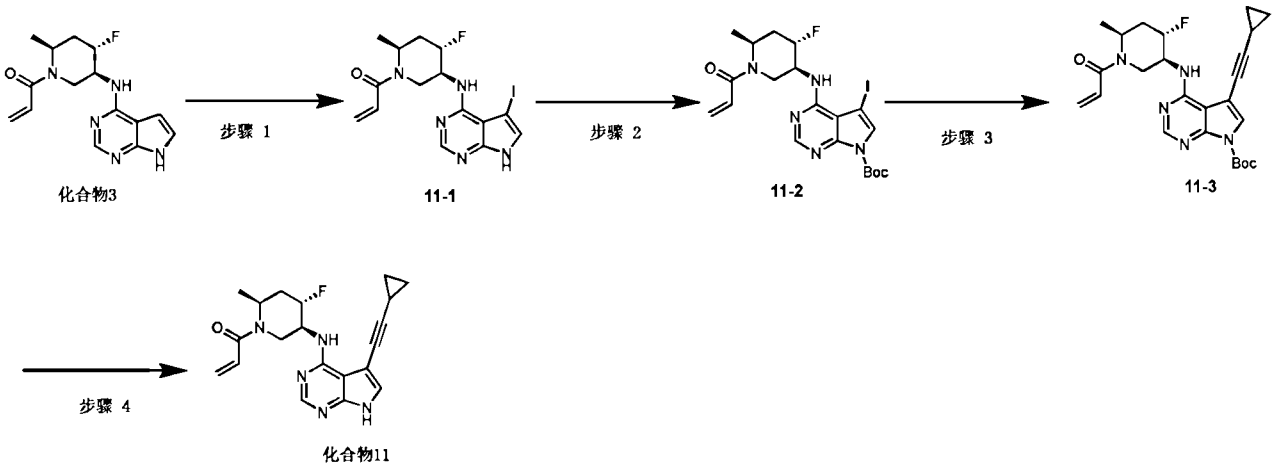
步骤 7：将 **9-7**(102 mg, 0.31mmol)溶于四氢呋喃(2.5 mL)，加入磷酸钾(264 mg, 1.24 mmol)的水溶液(1 mL)，将反应混合物在 0℃下搅拌，并逐滴加入 1-14 3-氯丙酰氯(48 mg, 0.37 mmol)的四氢呋喃(0.5 mL)溶液，在 0℃下继续搅拌 2 小时。将氢氧化钠(62 mg，1.55 mmol)的水溶液(1 mL)滴加到上述反应混合物中，将反应液在室温下搅拌 18 小时。反应结束，用饱和氯化铵溶液(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(10 mL X 3)萃取，用盐水洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，通过 Chiral-HPLC(40%ETOH/(NH4OH 0.2%)) 纯化，得到粗产物，再通过制备型 HPLC(0.1％FA/MeCN＝90％至 60％)进一步纯化粗产物，得到以下白色固体：

化合物 9(38 mg, 纯度 99.2%), LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 380.16；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ11.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H),7.92-7.83 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.16-6.08 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.20 (m, 5H) 1.88 - 1.62 (m, 2H)， 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

化合物 10 (45.6 mg, 纯度 99.4%), LCMS (ESI) $[M + H]^+$ m/z = 380.16；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ11.03(s, 1H), 8.96 (s, 1H),7.90-7.80 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.18-6.08 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.24 (m, 5H) 1.86 - 1.60 (m, 2H)， 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 6：1-((2S,4S,5S)-5-((5-(环丙基乙炔基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 11）的制备

参照下面的步骤合成和化合物 11.



步骤 1：氮气保护下将化合物 **1** (2 g, 6.59 mmol,溶于乙腈(60 mL)，在 0 °C下加入 N-碘代丁二酰亚胺(1.63 g, 7.25 mmol)。将反应混合物在 0 °C 下搅拌 8 小时，反应结束，加入冰水(200 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯（100 mL * 2)萃取，用盐水(300 mL * 2)洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化得到化合物 **11-1** (2.12 g,收率 75%)。LCMS (ESI) $[M + Na]^+$m/z =430.05。

步骤 2：将化合物 **11-1** (106 mg, 0.25 mmol,)溶于无水二氯甲烷(3 mL)，在 0 °C下加入三乙胺(102mg, 1.0 mmol)和催化量的 4-二甲基氨基吡啶(2 mg)。氮气保护，将反应混合物在 0 °C 下搅拌 15 分钟，然后滴加二碳酸二叔丁酯(109 mg,0.5 mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)的溶液。反应在 0 °C下搅拌 1 小时。反应结束，加入冰水(10 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(20 mL * 2)萃取，用盐水(20 mL * 2)洗涤有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化得到化合物 **11-2** (111mg, 收率 85%)。LCMS (ESI) $[M + Na]^+$m/z =530.10。

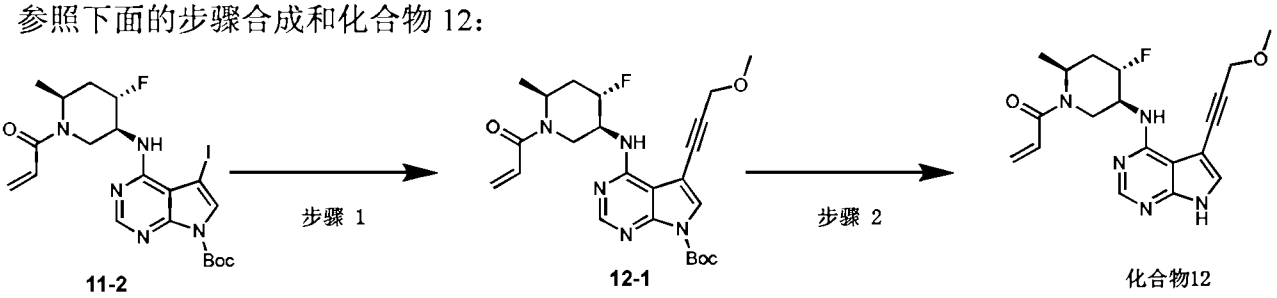
步骤 3：在氮气气氛下，将化合物 **11-2**（111 mg, 0.21 mmol）溶于四氢呋喃（4 mL）中，依次加入 dppf Pd G3（120 mg, 0.21 mmol），碘化亚铜（13 mg, 0.07 mmol），dppf（12 mg, 0.021 mmol），2-环丙基乙炔（67 mg, 1.05 mmol）和三乙胺（0.6 mL），反应液在 25°C 下搅拌 3 小时。将溶剂旋干，浓缩得到的残留物用硅胶柱（石油醚/乙酸乙酯 = 1/1）纯化得到化合物 **11-3**（69 mg，收率：71%），白色固体。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 468.23.

步骤 4：将化合物 **11-3**（69 mg, 0.14 mmol）溶于二氯甲烷（1 mL）中，在冰水浴下加入三氟乙酸（0.5 mL）。反应液在 0°C 下搅拌 2 小时。将溶剂旋干得到标题产物化合物 11（52 mg, 收率：68%），白色固体。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 368.18; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ11.01(s, 1H), 8.98 (s, 1H),7.95-7.82 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 5.62 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.22 (m, 5H) 1.27

(d, J = 6.8 Hz, 3H)，0.95 - 0.60 (m, 2H)。

实施例 7：1-((2S,4S,5S)-5-((5-(3-甲氧基-丙炔-1-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 12）的制备

参照下面的步骤合成和化合物 12：

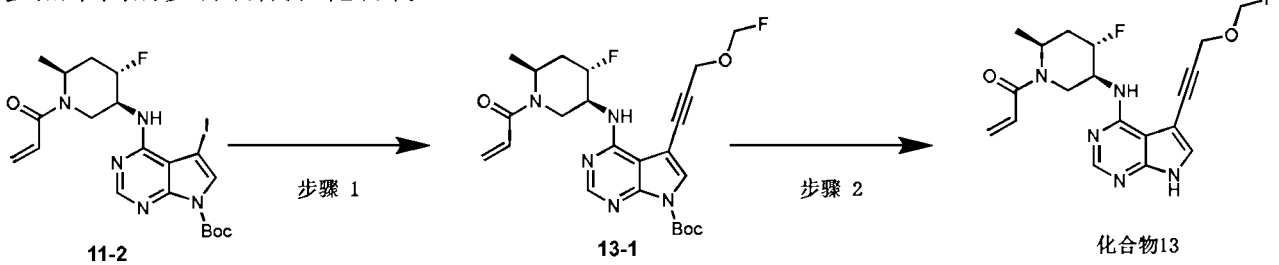


步骤 1：在氮气气氛下，将化合物 **11-2**（100 mg, 0.19 mmol）溶于四氢呋喃（4 mL）中，依次加入 dppf Pd G3（110 mg, 0.19 mmol），碘化亚铜（13 mg, 0.07 mmol），dppf（11 mg, 0.019 mmol），3-甲氧基丙炔（68 mg, 0.95 mmol）和三乙胺（0.6 mL），反应液在 25°C 下搅拌 3 小时。将溶剂旋干，浓缩得到的残留物用硅胶柱（石油醚/乙酸乙酯 = 1/1）纯化得到化合物 **12-1**（58 mg，收率：65%），白色固体。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 472.23.

步骤 2：将化合物 **12-1**（58 mg, 0.12 mmol）溶于二氯甲烷（1 mL）中，在冰水浴下加入三氟乙酸（0.5 mL）。反应液在 0°C 下搅拌 2 小时。将溶剂旋干得到标题产物 1-((2S,4S,5S)-5-((5-(3-甲氧基-丙炔-1-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**化合物 12**（37mg, 收率：81%），白色固体。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 372.18；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ11.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H),7.95-7.82 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 5.62 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H),4.15 (s, 3H), 3.80 - 3.22 (m, 5H)，3.30 (s, 3H),1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 8：1-((2S,4S,5S)-5-((5-(3-（氟代甲氧基）丙炔-1-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 13）的制备

参照下面的步骤合成和化合物 13：

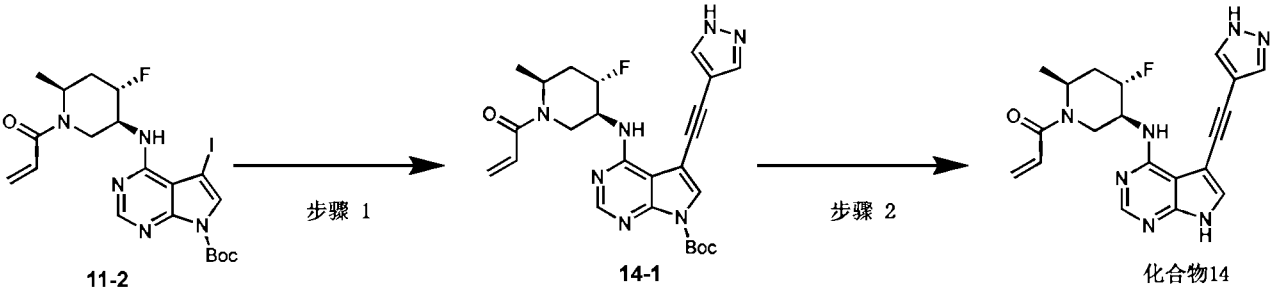


步骤 1：在氮气气氛下，将化合物 **11-2**（100 mg, 0.19 mmol）溶于四氢呋喃（4 mL）中，依次加入 dppf Pd G3（110 mg, 0.19 mmol），碘化亚铜（13 mg, 0.07 mmol），dppf（11 mg, 0.019 mmol），3-（氟代甲氧基）丙炔（71 mg, 0.95 mmol）和三乙胺（0.6 mL），反应液在 25°C 下搅拌 3 小时。将溶剂旋干，浓缩得到的残留物用硅胶柱（石油醚/乙酸乙酯 = 1/1）纯化得到化合物 **13-1**（53 mg，收率：58%），白色固体。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 490.22.

步骤 2：将化合物 **13-1**（58 mg, 0.11 mmol）溶于二氯甲烷（1 mL）中，在冰水浴下加入三氟乙酸（0.5 mL）。反应液在 0°C 下搅拌 2 小时。将溶剂旋干得到标题产物化合物 13（26mg, 收率：71%），白色固体。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 390.18; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ11.02 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H),7.96-7.82 (m, 1H), 6.67 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.16 (s, 3H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.62 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),4.16 (s, 3H), 3.80 - 3.22 (m, 5H)， 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 9：1-((2S,4S,5S)-5-((5-(（1H-吡咯-4 基）乙炔基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 14）的制备

参照下面的步骤合成和化合物 14：



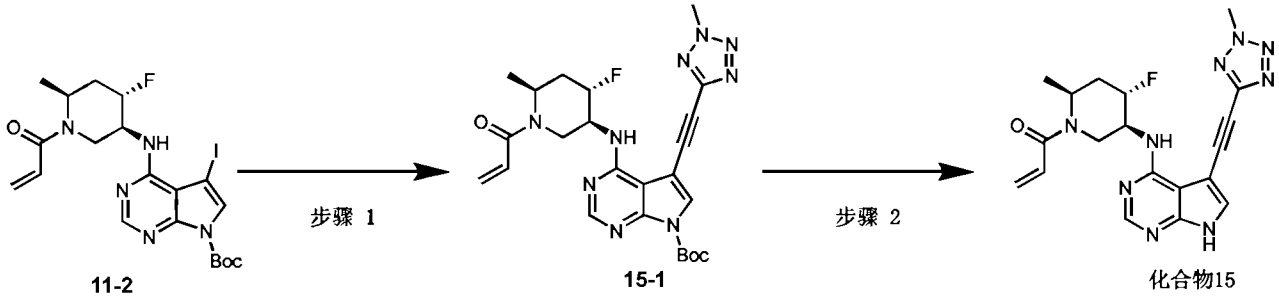
步骤 1：在氮气气氛下，将化合物 **11-2**（100 mg, 0.19 mmol）溶于四氢呋喃（4 mL）中，依次加入 dppf Pd G3（110 mg, 0.19 mmol），碘化亚铜（13 mg, 0.07 mmol），dppf（11 mg, 0.019 mmol），（1H-吡咯-4 基）乙炔（85 mg, 0.95 mmol）和三乙胺（0.6 mL），反应液在 25°C 下搅拌 3 小时。将溶剂旋干，浓缩得到的残留物用硅胶柱（石油醚/乙酸乙酯 = 1/1）纯化得到化合物 **14-1**（44 mg，收率：48%），白色固体。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 494.22.

步骤 2：将化合物 **14-1**（44 mg, 0.09 mmol）溶于二氯甲烷（1 mL）中，在冰水浴下加入三氟乙酸（0.5 mL）。反应液在 0°C 下搅拌 2 小时。将溶剂旋干得到标题产物化合物 14（24 mg, 收率：69%），白色固体。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 394.18; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ13.85 (brs, 1H),11.02 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.94-8.85 (m, 2H),7.96-7.82 (m, 1H),

6.67 (dd, J = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.62 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.25 (m, 5H)， 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 10：1-((2S,4S,5S)-5-((5-(（2-甲基-2H-四氮唑-5 基）乙炔基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-氟-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮（化合物 15）的制备

参照下面的步骤合成和化合物 15：



步骤 1：在氮气气氛下，将化合物 **11-2**（100 mg, 0.19 mmol）溶于四氢呋喃（4 mL）中，依次加入 dppf Pd G3（110 mg, 0.19 mmol），碘化亚铜（13 mg, 0.07 mmol），dppf（11 mg, 0.019 mmol），（1H-吡咯-4 基）乙炔（101 mg, 0.95 mmol）和三乙胺（0.6 mL），反应液在 25°C 下搅拌 3 小时。将溶剂旋干，浓缩得到的残留物用硅胶柱（石油醚/乙酸乙酯 = 1/1）纯化得到化合物 **15-1**（43 mg，收率：45%），白色固体。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 510.23.

步骤 2：将化合物 **15-1**（43 mg, 0.085 mmol）溶于二氯甲烷（1 mL）中，在冰水浴下加入三氟乙酸（0.5 mL）。反应液在 0°C 下搅拌 2 小时。将溶剂旋干得到标题产物化合物 15（23 mg, 收率：65%），白色固体。LCMS (ESI) $[M + H]^+$m/z = 410.18；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ11.03(br s, 1H), 8.98 (s, 1H),7.98-7.82 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.25 (m, 5H), 3.64 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 11：激酶抑制活性的测定

将四种LanthaScreen JAK生物化学分析的组(JAK1、2、3和Tyk2)载于常见激酶反应缓冲液(50mM HEPES，pH 7 .5，0 .01％Brij-35，10mM $MgCl_2$，和1mM EGTA)中。重组GST标记的JAK酶和GFP标记的STAT1肽底物获自Life Technologies。

使连续稀释的化合物与四种JAK酶中的每一者和底物在白色384孔微量培养板(Corning)中一起在环境温度下预培育1小时。随后添加总体积为10μL、具有1％DMSO的

ATP以引发激酶反应。JAK1、2、3和Tyk2的最终酶浓度分别是1 nM、0.1nM、0.1nM和0.25nM；所用的相应Km ATP浓度是25μM、3μM、1.6μM和10μM；而用于所有四个分析的底物浓度均是200nM。在环境温度下使激酶反应进行1小时，之后加入EDTA(10mM最终浓度)和Tb抗pSTAT1(pTyr701)抗体(Life Technologies，2nM最终浓度)于TRFRET稀释缓冲液(Life Technologies)中的10μL制剂。在环境温度下将培养板培育1小时，之后在EnVision读取器(Perkin Elmer)上读取。记录且使用发射比信号(520nm/495nm)，以基于DMSO和背景对照计算抑制百分比值。

对于剂量反应分析，相较于化合物浓度绘制抑制百分比数据，且用Prism软件(GraphPad Software)、利用4参数稳固拟合模型测定IC_{50}值。在测试化合物滴定并导致肽产物形成抑制的情况下，这些数据拟合产生最佳拟合IC50值。

化合物抑制率（% inh）=（阴性对照平均值-化合物）/(阴性对照平均值-阳性对照平均值)*100%

阴性对照：空白 DMSO

阳性对照：PF06651600

b) 利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC_{50}（半数抑制浓度）：

$Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$

X: 化合物浓度 log 值

Y: 化合物抑制率（% inh）

这些测定的结果如下表1所示，其中“A”代表计算的IC50小于1nM；“B”表示计算的IC50为1nM至小于100nM；“C”表示计算的IC50为100nM至小于1μM；“D”表示计算的IC_{50}大于或等于1μM，“NT”表示未在指定的测定中测试指定的化合物。

表 1.本发明选择的化合物对 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 的抑制活性

化合物	JAK3 IC_{50}（nM）	JAK2 IC_{50}（nM）	JAK1 IC_{50}（nM）	TYK2 IC_{50}（nM）
PF06651600	0.38	>1000	>1000	>1000
1	0.078	>1000	>1000	>1000
2	>29.8	>1000	>1000	>1000

3	0.065	>1000	>1000	>1000
4	>29.8	>1000	>1000	>1000
5	0.092	>1000	>1000	>1000
6	>29.8	>1000	>1000	>1000
7	0.086	>1000	>1000	>1000
8	55	>1000	>1000	>1000
9	1.2	>1000	>1000	>1000
10	105.2	>1000	>1000	>1000
11	0.15	>1000	>1000	>1000
12	0.096	>1000	>1000	>1000
13	0.182	>1000	>1000	>1000
14	0.077	>1000	>1000	>1000
15	0.35	>1000	>1000	>1000

以上的结果表明本发明的化合物对 JAK3 具有良好的选择性抑制作用。

实施例 12：人全血细胞（HWB）IL-15 诱导 STAT5 磷酸化抑制活性测定

用DMSO将测试化合物以1:2系列稀释至期望的浓度(最终500X)，然后将化合物在PBS中进一步稀释(通过在96μL PBS中加入4μL化合物，[DMSO]＝4%，最终20X)。相96孔聚丙烯板中加入90μl HWB(肝素处理的人全血)/孔，随后加入5μl/孔D-PBS中的4% DMSO或不同浓度的D-PBS(w/o Ca^{+2}或Mg^{+2})中4%DMSO中的20X抑制剂，以得到在0.2% DMSO中1X浓度。在37℃下混合并孵育45分钟，然后加入5μl D-PBS(未刺激对照)或5μl人IL-15的20X储备液(终浓度为50ng /ml)，混合三次。在37℃下孵育1 5分钟后，将1 X裂解/固定缓冲液(BDPhosflow 5x裂解/固定缓冲液)以1000μl/孔加入到所有孔中，然后在37℃下孵育20分钟，并以1200rpm旋转5分钟。用1000μl FACS缓冲液洗涤并以1200rpm旋转5分钟后，向各孔中加入400μl冰冷的Perm缓冲液III。轻轻混合(1-2X)并在冰上孵育30分钟后，以1200rpm在无中断下旋转5分钟，并用冷的1000ml FACS缓冲液(含有0.1%BSA和0.1%叠氮化钠的D-PBS)洗涤1X，以250μl/孔加入期望的用FACS缓冲液以1:125稀释的AlexaFluor647缀合的抗磷酸化STAT5抗体。在4℃下孵育过夜后，将所有样品转移至96孔聚丙烯U底板中，并通过流式细胞术(门控总淋巴细胞)检查。得到的IC_{50}值在表中列出。

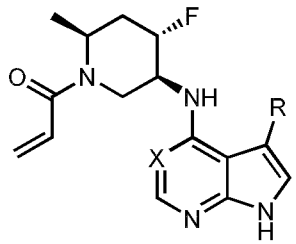
表2. 本发明选择的化合物对HWB IL-15诱导STAT5磷酸化的抑制活性

化合物	HWB IL15-pSTAT5 IC_{50} （nM）
PF06651600	136
1	60
3	55
5	198
7	87
9	351
11	1850
12	685
13	96
14	560
15	990

以上的结果表明本发明的化合物对 HWB 的 IL-15 诱导 STAT5 磷酸化具有明显的抑制作用。

权 利 要 求 书

1.一种具有通式(I)所示结构的化合物、其对映异构体或非对映异构体或其混合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、阻转异构体、同位素标记的衍生物、结晶形式或前药：

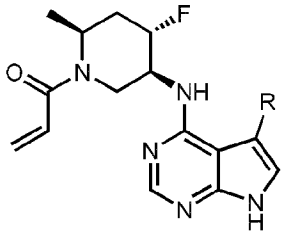


（I），

其中，X独立地选自N，CH或CCN；

R独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C1-C8炔基、C1-C8卤代炔基、C3-C5环烷基取代炔基、亚甲基氧烷基取代炔基、亚甲基氧卤代烷基取代炔基、5-6元芳环或杂芳环取代炔基、C1-C6线性或支链烷基、C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、C3-C6环烷基、C3-C6烷基取代环烷基、C3-C6卤素取代环烷基、C6-C10芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂环基)C1-C6线性或支链烷基、(C1-C6线性或支链烷基)芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂环基、C1-C6线性或支链全氟烷基、C1-C6线性或支链烷氧基、C1-C6线性或支链全氟烷氧基、异丙基羰基、叔丁基羰基、氨基、羧基、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF3、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基和C3-C6环烷基。

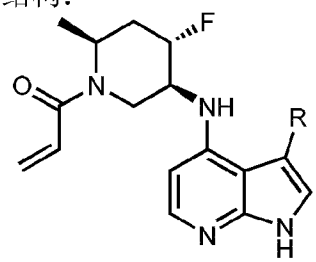
2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其对映异构体或非对映异构体或其混合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、阻转异构体、同位素标记的衍生物、结晶形式或前药，当 X 为 N 时，具有如下式（II）所示结构：



式(II)

其中，R独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C1-C8炔基、C1-C8卤代炔基、C3-C5环烷基取代炔基、亚甲基氧烷基取代炔基、亚甲基氧卤代烷基取代炔基、5-6元芳环或杂芳环取代炔基、C1-C6线性或支链烷基、C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、C3-C6环烷基、C3-C6烷基取代环烷基、C3-C6卤素取代环烷基、C6-C10芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂环基)C1-C6线性或支链烷基、(C1-C6线性或支链烷基)芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂环基、C1-C6线性或支链全氟烷基、C1-C6线性或支链烷氧基、C1-C6线性或支链全氟烷氧基、异丙基羰基、叔丁基羰基、氨基、羧基、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF3、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基和C3-C6环烷基。

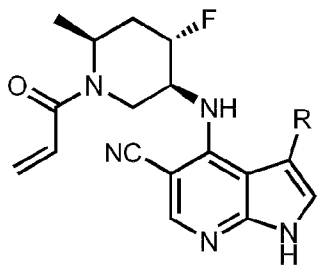
3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其对映异构体或非对映异构体或其混合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、阻转异构体、同位素标记的衍生物、结晶形式或前药，当 X 为 CH 时，具有如下式(III)所示结构：



式(III)

其中，R独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C1-C8炔基、C1-C8卤代炔基、C3-C5环烷基取代炔基、亚甲基氧烷基取代炔基、亚甲基氧卤代烷基取代炔基、5-6元芳环或杂芳环取代炔基、C1-C6线性或支链烷基、C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、C3-C6环烷基、C3-C6烷基取代环烷基、C3-C6卤素取代环烷基、C6-C10芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂环基)C1-C6线性或支链烷基、(C1-C6线性或支链烷基)芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂环基、C1-C6线性或支链全氟烷基、C1-C6线性或支链烷氧基、C1-C6线性或支链全氟烷氧基、异丙基羰基、叔丁基羰基、氨基、羧基、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF3、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基和C3-C6环烷基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其对映异构体或非对映异构体或其混合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、阻转异构体、同位素标记的衍生物、结晶形式或前药，当 X 为 CCN 时，具有如下式（IV）所示结构：

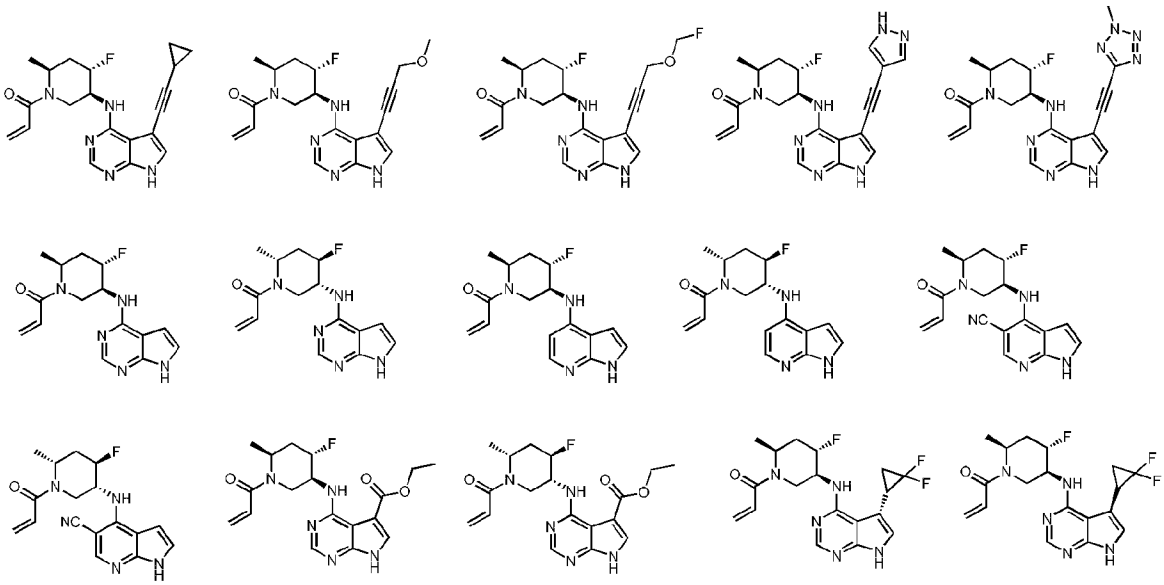


式(IV)

其中，R独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C1-C8炔基、C1-C8卤代炔基、C3-C5环烷基取代炔基、亚甲基氧烷基取代炔基、亚甲基氧卤代烷基取代炔基、5-6元芳环或杂芳环取代炔基、C1-C6线性或支链烷基、C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基二氟亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基

二氟亚甲基、C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、卤代C1-C6线性或支链烷氧基氟代亚甲基、C3-C6环烷基、C3-C6烷基取代环烷基、C3-C6卤素取代环烷基、C6-C10芳基、包含5-和/或6-元环的单环或双环杂芳基、(芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂芳基)C1-C6线性或支链烷基、(杂环基)C1-C6线性或支链烷基、(C1-C6线性或支链烷基)芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂芳基、(C1-C6线性或支链烷基)杂环基、C1-C6线性或支链全氟烷基、C1-C6线性或支链烷氧基、C1-C6线性或支链全氟烷氧基、异丙基羰基、叔丁基羰基、氨基、羧基、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基氨基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基；其中所述烷基、芳基和杂芳基独立任选地被选自下列的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、羟基、甲氧基、氨基、氰基、烷基氨基、二烷基氨基、CF3、氨基羰基、(C1-C6线性或支链烷基)氨基羰基和C3-C6环烷基。

5.根据权利要求 1-4 中任意一项所述的化合物，其对映异构体或非对映异构体或其混合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、阻转异构体、同位素标记的衍生物、结晶形式或前药，包括以下化合物：



。

6. 一种药物组合物，所述药物组合物包含如权利要求1至5中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、阻转异构体、同位素标记的衍生物、结晶形式或前药，以及药学上可接受的辅料、稀释剂或载体。

7.根据权利要求1-5中任意一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、阻转异

构体、同位素标记的衍生物、结晶形式或前药或者根据权利要求6所述的药物组合物在制备用于治疗或预防病症或病况的药物中的用途，所述病症或病况选自白癜风、脱发、类风湿性关节炎、包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎的炎性肠病、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎或肥大细胞增多症、肌炎、血管炎、天疱疮、大疱性类天疱疮、狼疮、肾炎、系统性红斑狼疮、银屑病、湿疹皮炎、瘙痒症或其它瘙痒病况、自身免疫性甲状腺病、多发性硬化、哮喘、干燥病、系统性硬化病、结节性多动脉炎、干眼综合征、交感性眼炎、器官移植排斥、移植物抗宿主病、自身免疫性脱发慢性阻塞性肺病、急性呼吸道疾病、包括下列的眼疾病、病症或病况：眼的自身免疫疾病、角膜结膜炎、春季结膜炎、包括与贝切特氏病相关的葡萄膜炎和晶状体诱发性葡萄膜炎的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜炎、角膜白斑、眼天疱疮、干燥性角膜结膜炎(干眼症)、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、交感性眼炎、变应性结膜炎。

8. 一种治疗病症或病况的方法，包括将权利要求1-5中任意一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、阻转异构体、同位素标记的衍生物、结晶形式或前药或者根据权利要求6所述的药物组合物给予有需要的受试者，其中，所述病症或病况选自白癜风、脱发、类风湿性关节炎、包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎的炎性肠病、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎或肥大细胞增多症、肌炎、血管炎、天疱疮、大疱性类天疱疮、狼疮、肾炎、系统性红斑狼疮、银屑病、湿疹皮炎、瘙痒症或其它瘙痒病况、自身免疫性甲状腺病、多发性硬化、哮喘、干燥病、系统性硬化病、结节性多动脉炎、干眼综合征、交感性眼炎、器官移植排斥、移植物抗宿主病、自身免疫性脱发慢性阻塞性肺病、急性呼吸道疾病、包括下列的眼疾病、病症或病况：眼的自身免疫疾病、角膜结膜炎、春季结膜炎、包括与贝切特氏病相关的葡萄膜炎和晶状体诱发性葡萄膜炎的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜炎、角膜白斑、眼天疱疮、干燥性角膜结膜炎(干眼症)、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、交感性眼炎、变应性结膜炎。

9. 根据权利要求7所述的用途或权利要求8所述的方法，其中，所述病症或病况为炎性肠病。

10. 根据权利要求7所述的用途或权利要求8所述的方法，其中，所述病症或病况为类风湿性关节炎。

11. 根据权利要求7所述的用途或权利要求8所述的方法，其中，所述病症或病况为脱发。

12. 根据权利要求7所述的用途或权利要求8所述的方法，其中，所述病症或病况为白癜风。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/076138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 37/00(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)

WPI, CNPAT, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MARPAT (STN), CNKI, 万方, Wanfang: 吡咯并吡啶, 吡咯并嘧啶, 丙烯酰胺, JAK, JAK3, JAK激酶, 抑制剂, Jenus kinase, inhibitor?, pyrrolo, pyrimidinyl, pyridinyl, acrylamide?, 结构式检索, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106061973 A (PFIZER INC.) 26 October 2016 (2016-10-26) claims 5 and 13-14, description abstract, description paragraph [0845]	1-12
X	CN 105837574 A (SICHUAN UNIVERSITY) 10 August 2016 (2016-08-10) claims 1 and 16, description abstract	1-12
A	CN 111566095 A (ACLARIS THERAPEUTICS INC.) 21 August 2020 (2020-08-21) claims 17 and 19, description abstract	1-12
A	TELLIEZ, J.B. et al. "Discovery of a JAK3-Selective Inhibitor: Functional Differentiation of JAK3-Selective Inhibition over Pan-JAK or JAK1-Selective Inhibition" *ACS Chemical Biology,* Vol. 11, No. (12), 28 October 2016 (2016-10-28), pp. 3442-3451	1-12
A	WO 2016178110 A1 (PFIZER INC.) 10 November 2016 (2016-11-10) claim 2, description abstract	1-12

☐ 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 November 2022	**15 November 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/076138

Box No. II **Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **8-12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The subject matter of claims 8-12 falls within methods for treatment of diseases (PCT Rule 39.1(IV)). The present search is performed on the basis of the use of the compound or the pharmaceutical composition in the preparation of a drug for treating corresponding diseases.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/076138

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106061973	A	26 October 2016	HU	E054560	T2	28 September 2021
				SI	3318565	T1	30 July 2021
				BR	112016012262	A2	30 June 2020
				RS	56728	B1	30 March 2018
				MY	187446	A	22 September 2021
				ES	2654051	T3	12 February 2018
				MX	2016007156	A	21 July 2016
				SV	2016005209	A	11 April 2018
				AP	201609269	A0	30 June 2016
				US	2015158864	A1	11 June 2015
				US	2017247372	A1	31 August 2017
				PT	3318565	T	28 May 2021
				EP	3077395	A1	12 October 2016
				ES	2871524	T3	29 October 2021
				CU	20160077	A7	10 January 2017
				HR	P20171846	T1	12 January 2018
				PT	3077395	T	03 January 2018
				MA	39092	A1	29 June 2018
				CL	2016001216	A1	20 January 2017
				AR	099363	A1	20 July 2016
				KR	20160092012	A	03 August 2016
				EP	3318565	A1	09 May 2018
				UA	117040	C2	11 June 2018
				JP	2016539137	A	15 December 2016
				TW	201524977	A	01 July 2015
				WO	2015083028	A1	11 June 2015
				DK	3077395	T3	02 January 2018
				GT	201600098	A	17 October 2019
				MD	20160058	A2	30 November 2016
				SI	3077395	T1	30 March 2018
				CR	20160250	A	19 September 2016
				HR	P20210770	T1	25 June 2021
				JP	2018008996	A	18 January 2018
				CY	1119778	T1	27 June 2018
				ME	02883	B	20 April 2018
				NI	201600075	A	09 August 2016
				AU	2014358792	A1	02 June 2016
				NZ	720092	A	31 May 2019
				PE	20161246	A1	25 November 2016
				PL	3318565	T3	04 October 2021
				DK	3318565	T3	25 May 2021
				LT	3077395	T	12 February 2018
				IL	246038	D0	02 August 2016
				TN	2016000227	A1	06 October 2017
				NO	3134430	T3	18 August 2018
				CA	2932425	E	11 June 2015
				RS	61897	B1	30 June 2021
				PL	3077395	T3	30 April 2018
				LT	3318565	T	25 June 2021
CN	105837574	A	10 August 2016	None			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/076138

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111566095	A	21 August 2020	PH	12020550499	A1	22 March 2021
				CA	3081751	A1	09 May 2019
				US	2021284637	A1	16 September 2021
				US	2019135808	A1	09 May 2019
				JP	2021502400	A	28 January 2021
				SG	11202002947T	A	29 April 2020
				BR	112020008850	A2	20 October 2020
				KR	20200083553	A	08 July 2020
				EP	3710431	A1	23 September 2020
				AU	2018360059	A1	14 May 2020
				WO	2019090158	A1	09 May 2019
WO	2016178110	A1	10 November 2016	JP	2018514560	A	07 June 2018
				EP	3288943	A1	07 March 2018
				TW	201706274	A	16 February 2017
				US	2019002466	A1	03 January 2019
				CA	2984183	A1	10 November 2016
				AR	104461	A1	19 July 2017

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/076138

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i；C07D 487/04(2006.01)i；A61K 31/437(2006.01)i；A61K 31/519(2006.01)i；A61K 31/4375(2006.01)i；A61P 37/00(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）)

WPI，CNPAT，CAPLUS(STN)，REGISTRY(STN)，MARPAT(STN)，CNKI，万方：吡咯并吡啶，吡咯并嘧啶，丙烯酰胺，JAK，JAK3，JAK激酶，抑制剂，Jenus kinase，inhibitor?，pyrrolo，pyrimidinyl，pyridinyl，acrylamide?，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
X	CN 106061973 A (辉瑞公司) 2016年10月26日 (2016-10-26) 权利要求5和13-14，说明书摘要，说明书第[0845]段	1-12
X	CN 105837574 A (四川大学) 2016年8月10日 (2016-08-10) 权利要求1和16，说明书摘要	1-12
A	CN 111566095 A (阿克拉瑞斯治疗股份有限公司) 2020年8月21日 (2020-08-21) 权利要求17和19，说明书摘要	1-12
A	TELLIEZ, Jean-Baptiste等. "Discovery of a JAK3-Selective Inhibitor: Functional Differentiation of JAK3-Selective Inhibition over pan-JAK or JAK1-Selective Inhibition" 《ACS Chemical Biology》，第11卷，第12期，2016年10月28日 (2016-10-28)，第3442-3451页	1-12
A	WO 2016178110 A1 (PFIZER INC.) 2016年11月10日 (2016-11-10) 权利要求2，说明书摘要	1-12

☐ 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
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年11月1日	2022年11月15日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 王一婷 电话号码 86-(010)-53962245

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/076138

第II栏　　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 8-12
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求8-12的主题属于PCT实施细则39.1(IV)所述的疾病的治疗方法。本检索是基于所述化合物或药物组合物在制备治疗相应疾病的药物中的用途进行的。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/076138

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	106061973	A	2016年10月26日	HU	E054560	T2	2021年9月28日
				SI	3318565	T1	2021年7月30日
				BR	112016012262	A2	2020年6月30日
				RS	56728	B1	2018年3月30日
				MY	187446	A	2021年9月22日
				ES	2654051	T3	2018年2月12日
				MX	2016007156	A	2016年7月21日
				SV	2016005209	A	2018年4月11日
				AP	201609269	A0	2016年6月30日
				US	2015158864	A1	2015年6月11日
				US	2017247372	A1	2017年8月31日
				PT	3318565	T	2021年5月28日
				EP	3077395	A1	2016年10月12日
				ES	2871524	T3	2021年10月29日
				CU	20160077	A7	2017年1月10日
				HR	P20171846	T1	2018年1月12日
				PT	3077395	T	2018年1月3日
				MA	39092	A1	2018年6月29日
				CL	2016001216	A1	2017年1月20日
				AR	099363	A1	2016年7月20日
				KR	20160092012	A	2016年8月3日
				EP	3318565	A1	2018年5月9日
				UA	117040	C2	2018年6月11日
				JP	2016539137	A	2016年12月15日
				TW	201524977	A	2015年7月1日
				WO	2015083028	A1	2015年6月11日
				DK	3077395	T3	2018年1月2日
				GT	201600098	A	2019年10月17日
				MD	20160058	A2	2016年11月30日
				SI	3077395	T1	2018年3月30日
				CR	20160250	A	2016年9月19日
				HR	P20210770	T1	2021年6月25日
				JP	2018008996	A	2018年1月18日
				CY	1119778	T1	2018年6月27日
				ME	02883	B	2018年4月20日
				NI	201600075	A	2016年8月9日
				AU	2014358792	A1	2016年6月2日
				NZ	720092	A	2019年5月31日
				PE	20161246	A1	2016年11月25日
				PL	3318565	T3	2021年10月4日
				DK	3318565	T3	2021年5月25日
				LT	3077395	T	2018年2月12日
				IL	246038	D0	2016年8月2日
				TN	2016000227	A1	2017年10月6日
				NO	3134430	T3	2018年8月18日
				CA	2932425	E	2015年6月11日
				RS	61897	B1	2021年6月30日
				PL	3077395	T3	2018年4月30日
				LT	3318565	T	2021年6月25日
CN	105837574	A	2016年8月10日		无		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/076138

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	111566095	A	2020年8月21日	PH	12020550499	A1	2021年3月22日
				CA	3081751	A1	2019年5月9日
				US	2021284637	A1	2021年9月16日
				US	2019135808	A1	2019年5月9日
				JP	2021502400	A	2021年1月28日
				SG	11202002947T	A	2020年4月29日
				BR	112020008850	A2	2020年10月20日
				KR	20200083553	A	2020年7月8日
				EP	3710431	A1	2020年9月23日
				AU	2018360059	A1	2020年5月14日
				WO	2019090158	A1	2019年5月9日
WO	2016178110	A1	2016年11月10日	JP	2018514560	A	2018年6月7日
				EP	3288943	A1	2018年3月7日
				TW	201706274	A	2017年2月16日
				US	2019002466	A1	2019年1月3日
				CA	2984183	A1	2016年11月10日
				AR	104461	A1	2017年7月19日