

(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6月29日 (29.06.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/116865 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/141276

(22) 国际申请日: 2022年12月23日 (23.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202111593478.6 2021年12月23日 (23.12.2021) CN
202210918274.3 2022年8月1日 (01.08.2022) CN

(71) 申请人: 优领医药科技(上海)有限公司 (ACERAND THERAPEUTICS (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区金科路2966号1幢306室, Shanghai 201203 (CN)。 优领医药科技(香港)有限公司 (ACERAND THERAPEUTICS (HONG KONG) LIMITED) [CN/CN]; 中国香港特别行政区上环德辅道中308号富卫金融中心1501-05室, Hong Kong (CN)。

(72) 发明人: 周国强(ZHOU, Guoqiang); 中国上海市浦东新区张江高科技园区金科路2966号1幢306室, Shanghai 201203 (CN)。 魏毅(WEI, Yi); 中国上海市浦东新区张江高科技园区金科路2966号1幢306室, Shanghai 201203 (CN)。 李文明(LI, Wenming); 中国上海市浦东新区张江高科技园区金科路2966号1幢306室, Shanghai 201203 (CN)。 袁宏斌(YUAN, Hongbin); 中国上海市浦东新区张江高科技园区金科路2966号1幢306室, Shanghai 201203 (CN)。 刘康志(LIU, Kun Chin);

中国上海市浦东新区张江高科技园区金科路2966号1幢306室, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, 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。

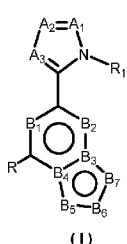
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,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

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

(54) Title: PYRAZOLE-CONTAINING DERIVATIVE, PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 含吡唑类衍生物、其药学上可接受的盐及其制备方法和应用



(57) Abstract: Provided are a pyrazole-containing derivative, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method therefor and an application thereof. In particular, provided are a compound represented by general formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition containing the compound, and a use thereof as an ATR inhibitor in treatment of tumor or cancer-related diseases. The definition of each substituent in the general formula (I) is the same as that in the description.

(57) 摘要: 提供一种含吡唑类衍生物、其药学上可接受的盐及其制备方法和应用。特别地, 提供通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐和含有该化合物的药物组合物, 以及其作为ATR抑制剂在治疗肿瘤或癌症相关疾病中的用途。其中, 通式(I)中的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2023/116865 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

含吡啶类衍生物、其药学上可接受的盐及其制备方法和应用

本申请要求申请日为 2021 年 12 月 23 日的中国专利申请 2021115934786 和申请日为 2022 年 8 月 1 日的中国专利申请 2022109182743 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于药物合成领域。具体涉及一种含吡啶类衍生物、其药学上可接受的盐、其制备方法及其药物组合物，以及其作为 ATR 抑制剂在制备治疗肿瘤或癌症相关疾病的药物中的用途。

背景技术

DNA 损伤(DNA damage)是导致基因组不稳定，细胞癌变或凋亡的重要来源。DNA 损伤修复(DNA Damage Repair, DDR)从两个方面对需要修复的细胞进行调整：一方面通过激活 DNA 损伤检查点阻止细胞进入有丝分裂期，直至修复完成；另一方面则激活并协调各种修复途径，完成 DNA 损伤修复。一般认为，DDR 中起主导作用的是三个 PI3K 相关激酶(PIKK)家族的激酶：DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-PK)、毛细血管扩张性共济失调症突变激酶(ATM)，以及 ATM 和 Rad3 相关激酶(ATR)。在 3 个 DDR 激酶中，DNA-PK 和 ATM 主要被 DNA 的双链断裂(DSB)激活，而 ATR 主要被各种单链损伤激活，参与多种 DNA 损伤的修复，对于复制细胞的生存能力至关重要。

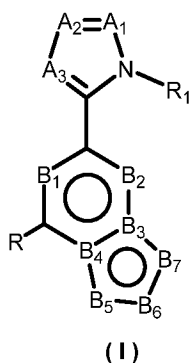
ATR 的全称是 ATM 和 Rad3 相关(ATM and Rad3 related)激酶。Rad3 是一种酵母蛋白，与 ATM 蛋白相似。ATR 通过其伴侣蛋白 ATRIP 被募集到覆盖有复制蛋白 A(RPA)的损伤区域。RPA 是真核生物的单链 DNA 结合蛋白，损伤处的单链 DNA(ssDNA)被 RPA 包围后会募集 ATR-ATRIP 复合物。RPA-ssDNA 是许多 DNA 修复途径的重要结构。除了同源重组(Homologous recombination, HR)外，RPA-ssDNA 还参与核苷酸切除修复，错配修复，碱基切除修复和复制叉重启。ATR-ATRIP 识别 RPA-ssDNA 的能力使其在感知 DNA 损伤和复制压力方面非常重要。ATR 的激活是一个复杂的多步骤过程，包括 ATR 的自磷酸化，Rad17-Rfc2-5 募集到 ssDNA 和 dsDNA 之间的连接处，装载 Rad9-Rad1-Hus1(9-1-1)检查点钳以及募集 TopBP1 等。ATR 的激活导致多种下游靶标，如 CHK1、SMC-1、ATM 和 p21 等的磷酸化。其中 CHK1 是最为重要的一个分子，它可以调控 Cdc25A、RAD51、p53 和 DNA-PK 等分子，调控多种细胞过程。CHK1 促进 CDC25A 的蛋白酶体降解，可以降低 CDK(细胞周期蛋白依赖性激酶)活性，抑制细胞周期进程，为 DNA 修复争取时间。CHK1 还通过 BRCA1、BRCA2 和 RAD51 的磷酸化促进 HR，通过 DNA-PK 的磷酸化促进 NHEJ 等。

在多种肿瘤组织中，例如胃癌、肝癌、结直肠癌、卵巢癌、胰腺癌等，均观察到 ATR 表达水平升高。并且在卵巢癌、胰腺癌病人中，高水平的 ATR 往往伴随着较低的存活率。多数肿瘤细胞有着较大的复制压力，ATR 对于控制复制压力，维持基因组稳定起着不可缺少的作用。因此 ATR 是一个重要的肿瘤靶标。

本发明提供一类结构新颖的一系列化合物，其对 ATR 激酶具有良好的抑制活性，且对 ATR/mTOR 激酶具有良好的选择性。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其中通式(I)所示的结构如下：



其中，

A₁ 为 N 或 CR₂；

A₂ 和 A₃ 各自独立地为 N 或 CR₃；

B₁ 和 B₂ 各自独立地为 N 或 CR₄；

B₃ 和 B₄ 各自独立地为 N 或 C；

B₅ 和 B₆ 各自独立地为 O、S、N、NR₅ 或 CR₅；

B₇ 为 O、S、N、NR₇ 或 CR₇；

R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₅ 为 R₆ 或 -(CH₂)_nR₆;

R₆ 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₇ 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、-S(O)(=NH)C₁₋₆ 烷基、-N=S(=O)(R₈)₂，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被一个或多个 R₈ 所取代；

R₈ 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、-(CH₂)_{n1}OR_a、-(CH₂)_{n1}SR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}C(O)R_a、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bC(O)R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_a、

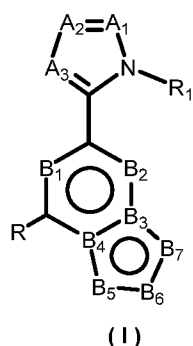
$-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{NR}_b\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_b)\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{N}=\text{S}(=\text{O})\text{R}_a\text{R}_b$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_a$ ，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基、5-14元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_a和R_b各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基或5-14元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；且

n和n₁各自独立地为0~10的整数；

m₁为0、1或2。

在本发明的一个优选实施方式中，通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐：



其中，

A₁为N或CR₂；

A₂和A₃各自独立地为N或CR₃；

B₁和B₂各自独立地为N或CR₄；

B₃和B₄各自独立地为N或C；

B₅和B₆各自独立地为O、S、N、NR₅或CR₅；

B₇为O、S、N、NR₇或CR₇;

R₁、R₂、R₃和R₄各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基或5-14元杂芳基氧基,所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基,任选地,进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代;

R₅为R₆或-(CH₂)_nR₆;

R₆选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基或5-14元杂芳基氧基,所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基,任选地,进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代;

R₇选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基或5-14元杂芳基氧基,所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基,任选地,进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代;

R选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、

C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被一个或多个 R₈ 所取代；

R₈ 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、-(CH₂)_{n1}R_a、-(CH₂)_{n1}OR_a、-(CH₂)_{n1}SR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}C(O)R_a、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bC(O)R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a、-(CH₂)_{n1}N=S(O)R_aR_b 或 -(CH₂)_{n1}NR_bS(O)_{m1}R_a，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

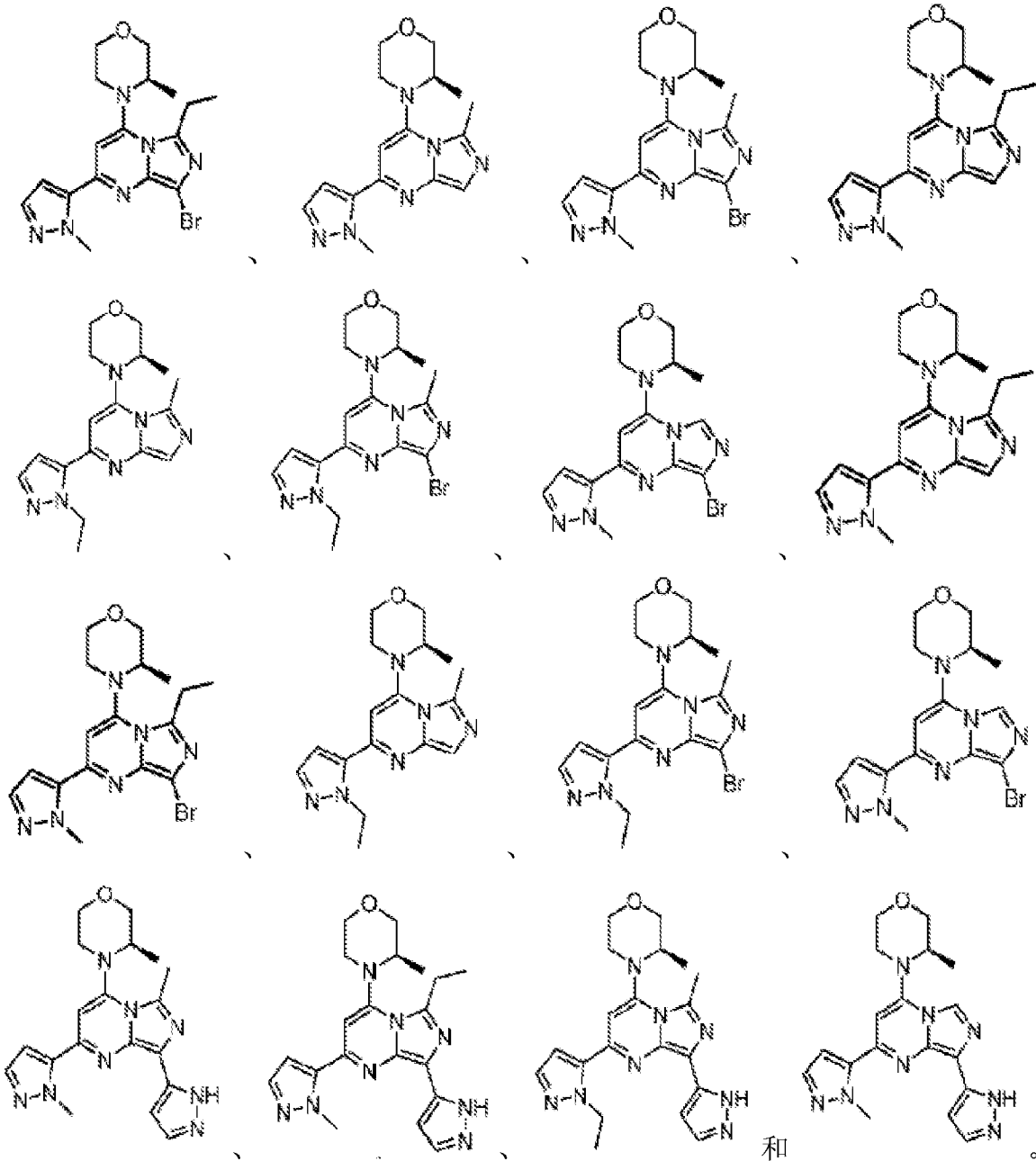
R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；且

n 和 n₁ 各自独立地为 0~10 的整数；

m₁ 为 0、1 或 2。

在本发明的一个优选实施方式中，R 选自-S(O)(=NH)C₁₋₆ 烷基和-N=S(O)(R₈)₂，所述的 C₁₋₆ 烷基，任选地，进一步被一个或多个 R₈ 所取代；R₈ 的定义如本发明任一项所述。

在本发明的一个优选实施方式中，所述通式(I)所示的化合物不为以下化合物：



在本发明的一个优选实施方式中，所述 R_1 为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基，任选地，进一步被氰基取代；优选为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，任选地，进一步被氰基取代；更优选为 C_{1-6} 烷基，任选地，进一步被氰基取代，例如甲基或 $-CH_2CN$ 。

在本发明的一个优选实施方式中，所述 R_3 为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；优选为氢、氘或卤素。

在本发明的一个优选实施方式中， R_5 为 R_6 或 $-(CH_2)_nR_6$ ； R_6 为氢、氘、卤素、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{3-12} 环烷基； R_6 优选为氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基。

在本发明的一个优选实施方式中， R_7 为 5-14 元杂芳基。

在本发明的一个优选实施方式中， R 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、

C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、-N=S(=O)(R₈)₂，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基，任选地，进一步被一个或多个 R₈ 所取代。

在本发明的一个优选实施方式中，R₈ 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₁₂ 环烷基、-(CH₂)_{n1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a；优选为羟基、氰基、氨基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、-(CH₂)_{n1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a。

在本发明的一个优选实施方式中，R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₆ 烷基；优选为氢或 C₁₋₆ 烷基。

在本发明的一个优选实施方式中，n 为 1。

在本发明的一个优选实施方式中，n₁ 为 0。

在本发明的一个优选实施方式中，m₁ 为 1 或 2。

在本发明的一个优选实施方式中，R₁、R₃、R₆、R、R₈、R_a 和 R_b 中，所述 C₁₋₆ 烷基独立地为 C₁₋₃ 烷基，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基，优选甲基、乙基或异丙基。

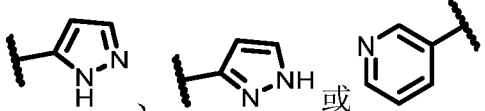
在本发明的一个优选实施方式中，R₁、R₃、R₆ 和 R₈ 中，所述 C₁₋₆ 卤代烷基独立地为 C₁₋₃ 卤代烷基，例如 -CF₃、-CHF₂ 或 -CH₂F，优选 -CF₃ 或 -CHF₂。

在本发明的一个优选实施方式中，R₈ 中，所述 C₁₋₆ 烷氧基独立地为 C₁₋₃ 烷氧基，例如甲氧基或乙氧基，优选甲氧基。

在本发明的一个优选实施方式中，R 和 R₈ 中，所述 C₃₋₁₂ 环烷基独立地为 C₃₋₈ 环烷基，优选环丙基、环丁基、环戊基或环己基，更优选环丙基或环己基。

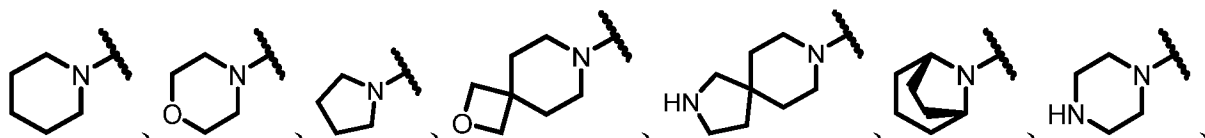
在本发明的一个优选实施方式中，R 和 R₇ 中，所述杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数各自独立地为 1、2、3 或 4 个。

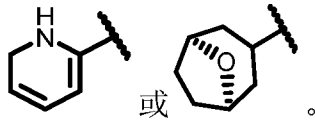
在本发明的一个优选实施方式中，R 和 R₇ 中，所述 5-14 元杂芳基独立地为 5-10 元杂芳基；优选为 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数各自独立

地为 1 或 2 个，例如 。

在本发明的一个优选实施方式中，R 中，所述杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种、杂原子个数为 1、2、3 或 4 个。

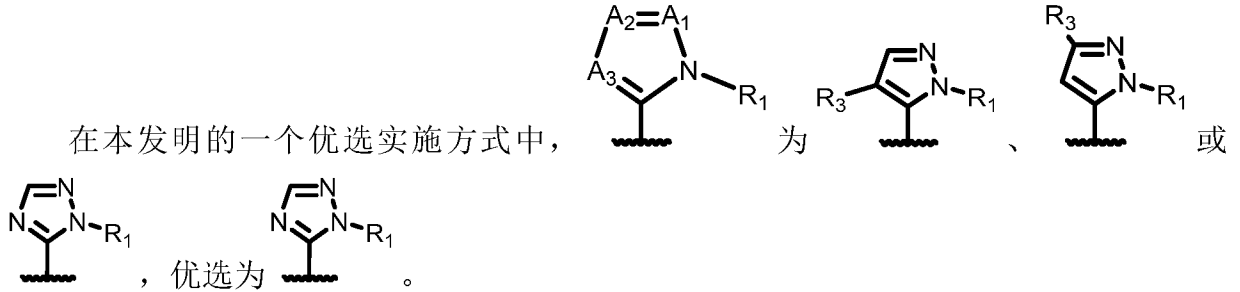
在本发明的一个优选实施方式中，R 中，所述 3-12 元杂环基为 3-10 元杂环基，所述 3-10 元杂环基中的杂原子选自 N 和 O 中的一种或两种、杂原子个数为 1 或 2 个，例如





在本发明的一个优选实施方式中，R 中，所述 C₆₋₁₄ 芳基为 C₆₋₁₀ 芳基，例如苯基。

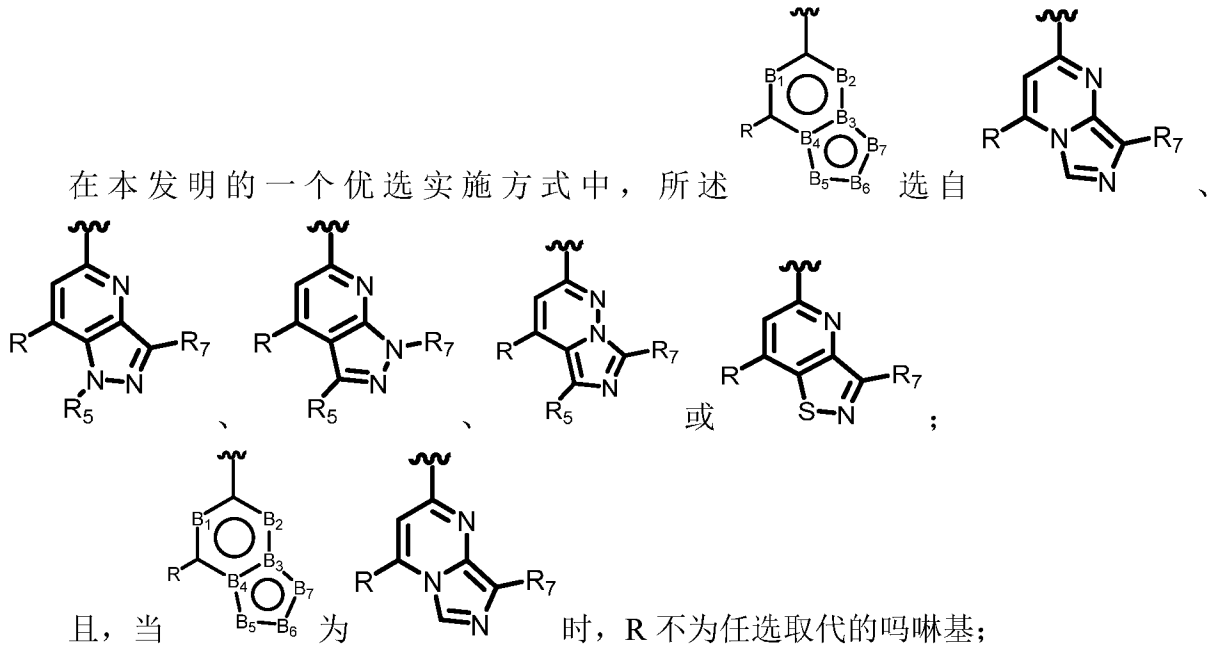
在本发明的一个优选实施方式中，A₁ 为 N；A₂ 为 CR₃；A₃ 为 N 或 CR₃；较佳地，R₃ 为氢或卤素。



在本发明的一个优选实施方式中，所述 B₁ 为 CH；B₂ 为 N；B₃ 为 N 或 C；B₄ 为 N 或 C；B₅ 选自 O、S、N、NR₅ 或 CR₅；B₆ 为 N；B₇ 为 NR₇ 或 CR₇；

其中，当 B₁ 为 CH；B₂ 为 N；B₃ 为 C；B₄ 为 N；B₅ 为 CH；B₆ 为 N；B₇ 为 CR₇ 时，R 不为任选取代的吗啉基；

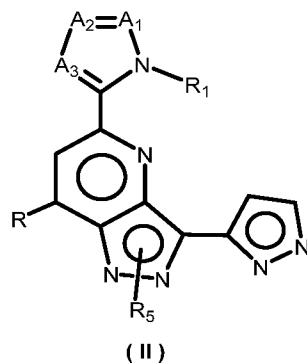
R₅、R₇ 和 R 如通式(I)所定义。



R₇ 为任选取代的 5-6 元杂芳基，优选吡唑基；

R₅ 和 R 如通式(I)所定义。

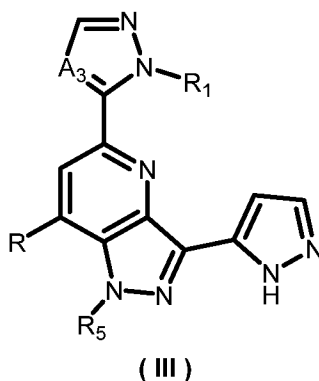
本发明进一步涉及通式(II)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如下所示：



其中：

A₁、A₂、A₃、R、R₁ 和 R₅ 如通式(I)所定义。

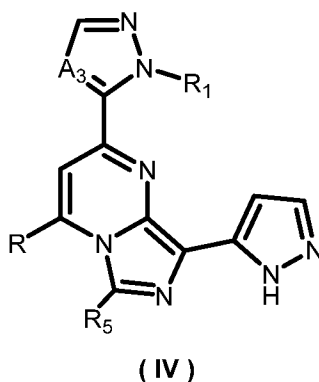
本发明进一步涉及通式(III)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如下所示：



其中：

A₃、R、R₁ 和 R₅ 如通式(I)所定义。

本发明进一步涉及通式(IV)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如下所示：

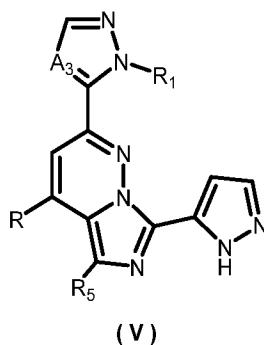


其中：

R 不为任选取代的吗啉基；

A₃、R、R₁ 和 R₅ 如通式(I)所定义。

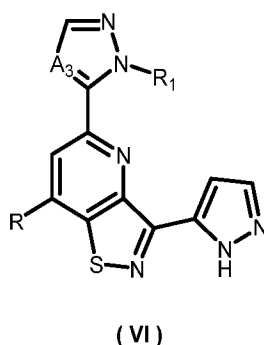
本发明进一步涉及通式(IV)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如下所示：



其中：

A₃、R、R₁ 和 R₅ 如通式(I)所定义。

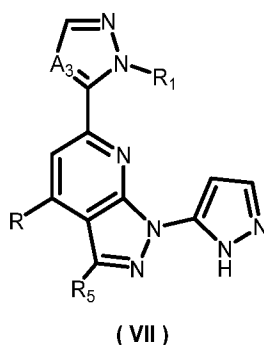
本发明进一步涉及通式(IV)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如下所示：



其中：

A₃、R、R₁ 和 R₅ 如通式(I)所定义。

本发明进一步涉及通式(IV)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如下所示：



其中：

A₃、R、R₁ 和 R₅ 如通式(I)所定义。

在本发明的一个优选实施方式中，所述的 R 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R₈ 所取代；

R₈ 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环

烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-(CH₂)_{n1}OR_a、-(CH₂)_{n1}SR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}C(O)R_a、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bC(O)R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a、-(CH₂)_{n1}N=S(=O)R_aR_b或-(CH₂)_{n1}NR_bS(O)_{m1}R_a，所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基氧基、3-8元杂环基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基和5-10元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_a和R_b各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基氧基、3-8元杂环基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基和5-10元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

n为0、1、2或3；

n1为0、1、2或3；

m1为0、1或2。

在本发明的进一步优选实施方式中，所述R选自C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、5-6元单环含氮杂环基、7-10元双环含氮杂环基、苯基、5-6元单环杂芳基、-S(O)(=NH)C₁₋₃烷基、-N=S(=O)(R₈)₂，所述R任选地进一步被一个或多个R₈所取代；

R₈独立地选自氢、氘、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、-NH-C₁₋₃烷基、-SO₂-C₁₋₃烷基或-S(O)(=NH)C₁₋₃烷基。

在本发明的进一步优选实施方式中，所述R选自5-6元单环含氮杂环基或5-6元单环杂芳基；

在本发明的进一步优选实施方式中，所述R选自吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、2-吡啶酮基、吡啶基、咪唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基，所述的吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、2-吡啶酮基、吡啶基、咪唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基，任选地，进一步被一个或多个R₈所取代；

所述R₈独立地选自氘、氨基、羟基、硝基、氰基、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基或-S(O)₂CH₃。

在本发明的进一步优选实施方式中，所述R选自-S(O)(=NH)CH₃、-N=S(=O)(CH₃)环丙基、异丙基、环丙基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、2-吡啶酮基、吡啶基、咪

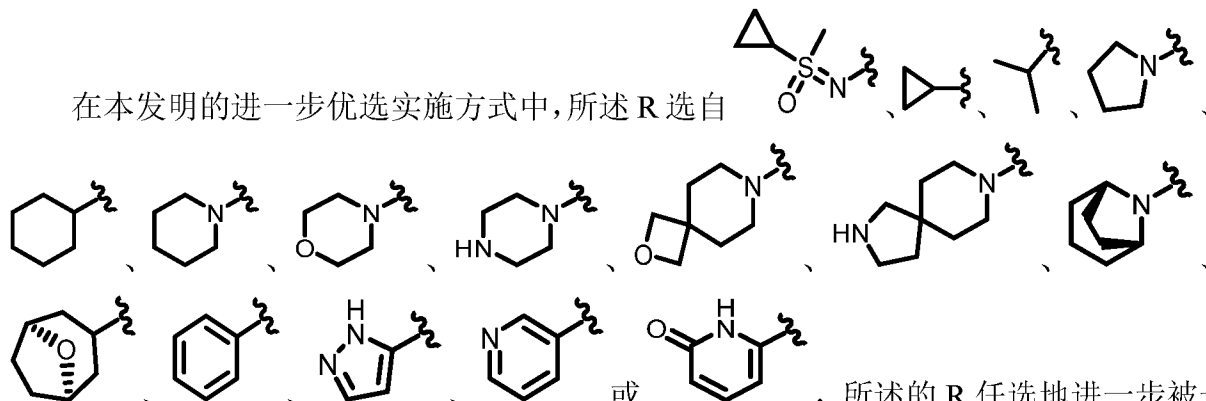
唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、环己烷基、2-氧-7-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基或8-氧杂双环[3.2.1]辛烷,所述的吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、2-吡啶酮基、吡唑基、咪唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、环己烷基、2-氧-7-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基和8-氧杂双环[3.2.1]辛烷,任选地,进一步被一个或多个R₈所取代;

所述R₈独立地选自氘、氨基、羟基、硝基、氰基、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、-S(O)₂CH₃、-NHCH₃或-S(O)(=NH)CH₃。

在本发明的进一步优选实施方式中,所述R选自-S(O)(=NH)CH₃、-N=S(O)(CH₃)环丙基、异丙基、环丙基、四氢哌啶基、吗啉基、吡啶酮基、苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯烷基、哌嗪基、环己烷基、2-氧-7-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基或(1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷,所述的R任选地进一步被一个或多个R₈所取代;

R₈独立地选自氢、氘、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、-NH-C₁₋₃烷基或-SO₂-C₁₋₃烷基。

在本发明的进一步优选实施方式中,所述R选自



,所述的R任选地进一步被一个或多个R₈所取代;

R₈独立地选自氢、氘、羟基、氰基、氧代基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、环丙基、环丁基、-NHCH₃、-SO₂CH₃或-S(O)(=NH)CH₃。

在本发明的一个优选实施方式中,所述R₁选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基,所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基氧基、3-8元杂环基氧

基、C₆₋₁₀芳基氧基和5-10元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明的进一步实施方式中，所述R₁选自氘、C₁₋₃烷基、氰基取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基。

在本发明的进一步实施方式中，所述R₁选自氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基。

在本发明的进一步实施方式中，所述R₁选自氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基或-CH₂CN。

在本发明的一个优选实施方式中，所述R₅为R₆或-(CH₂)_nR₆；

R₆选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基氧基、3-8元杂环基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基或5-10元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基氧基、3-8元杂环基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基和5-10元杂芳基氧基，任选地，进一步被氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基氧基、3-8元杂环基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基和5-10元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；且

n为0、1、2或3。

在本发明的一个优选实施方式中，所述A₃为N、CH、CF、CCl或CCH₃。

所述R₁选自氢、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基或-CH₂CN。

所述R₅为R₆或-(CH₂)_nR₆；

所述R₆选自氢、氘、氰基、氨基、羟基、硝基、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基或环丁基；

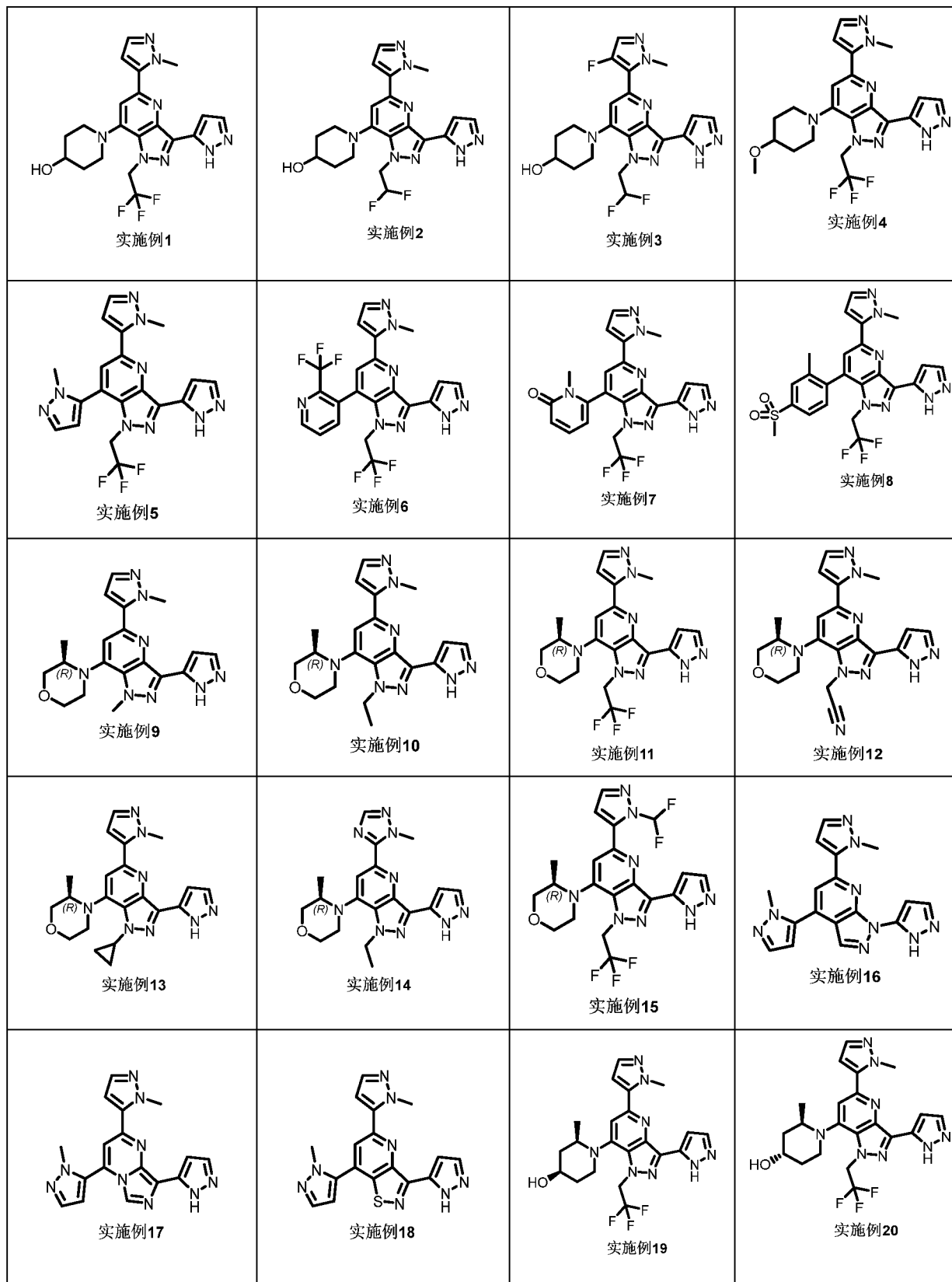
所述R选自-S(O)(=NH)CH₃、-N=S(=O)(CH₃)环丙基、异丙基、环丙基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、2-吡啶酮基、吡啶基、咪唑基、苯基、吡啶基、噻啶基、哒嗪基、吡嗪基、环己烷基、2-氧-7-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基或(1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷，所述的异丙基、环丙基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、2-吡啶酮基、吡啶基、咪唑基、苯基、吡啶基、噻啶基、哒嗪基、吡嗪基、环己烷基、2-氧-7-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基和(1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷，任选地，进一步被一个或多个R₈所取代；

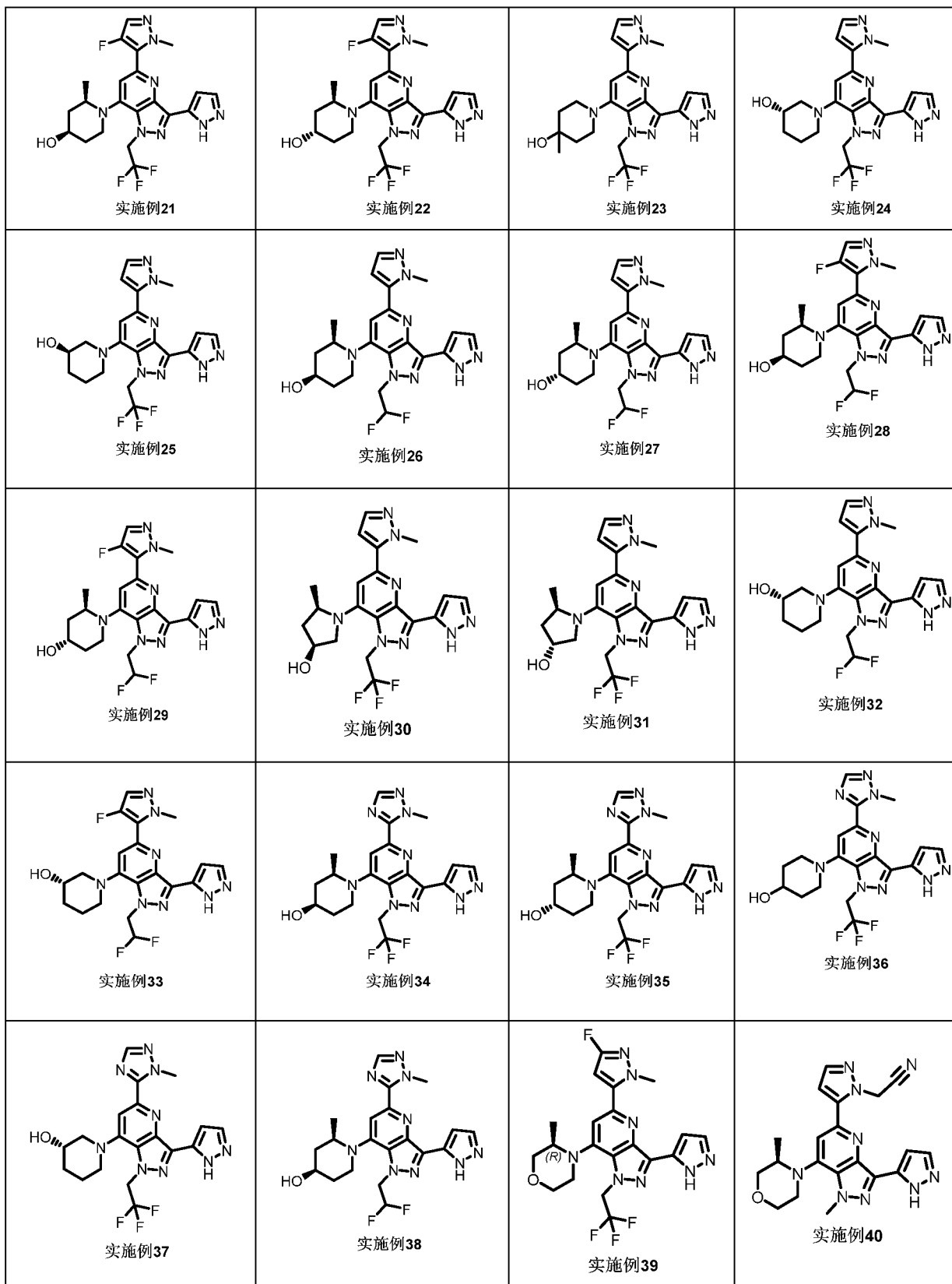
所述R₈选自氘、氨基、羟基、硝基、氰基、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、-NHCH₃或-S(O)₂CH₃；

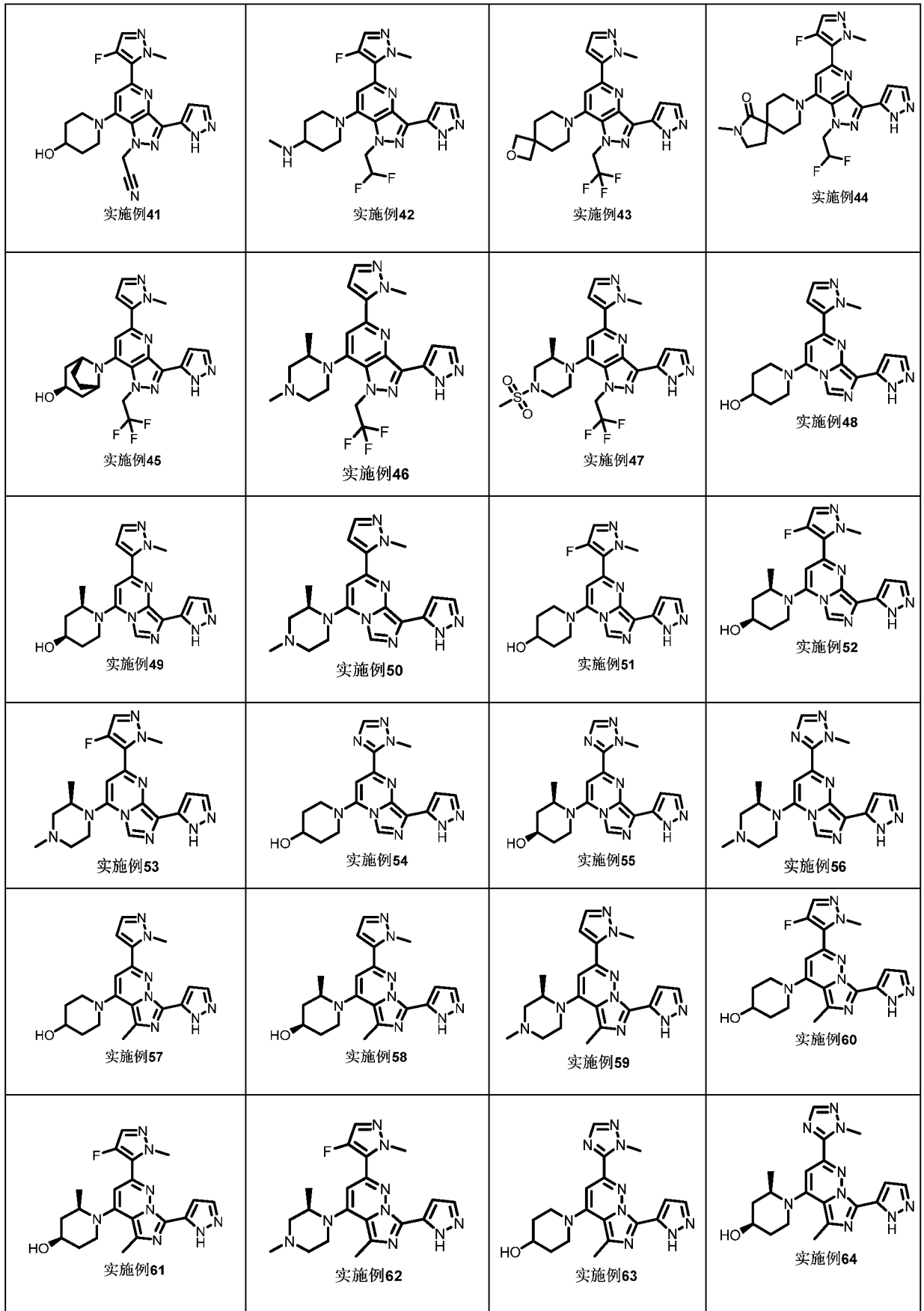
且

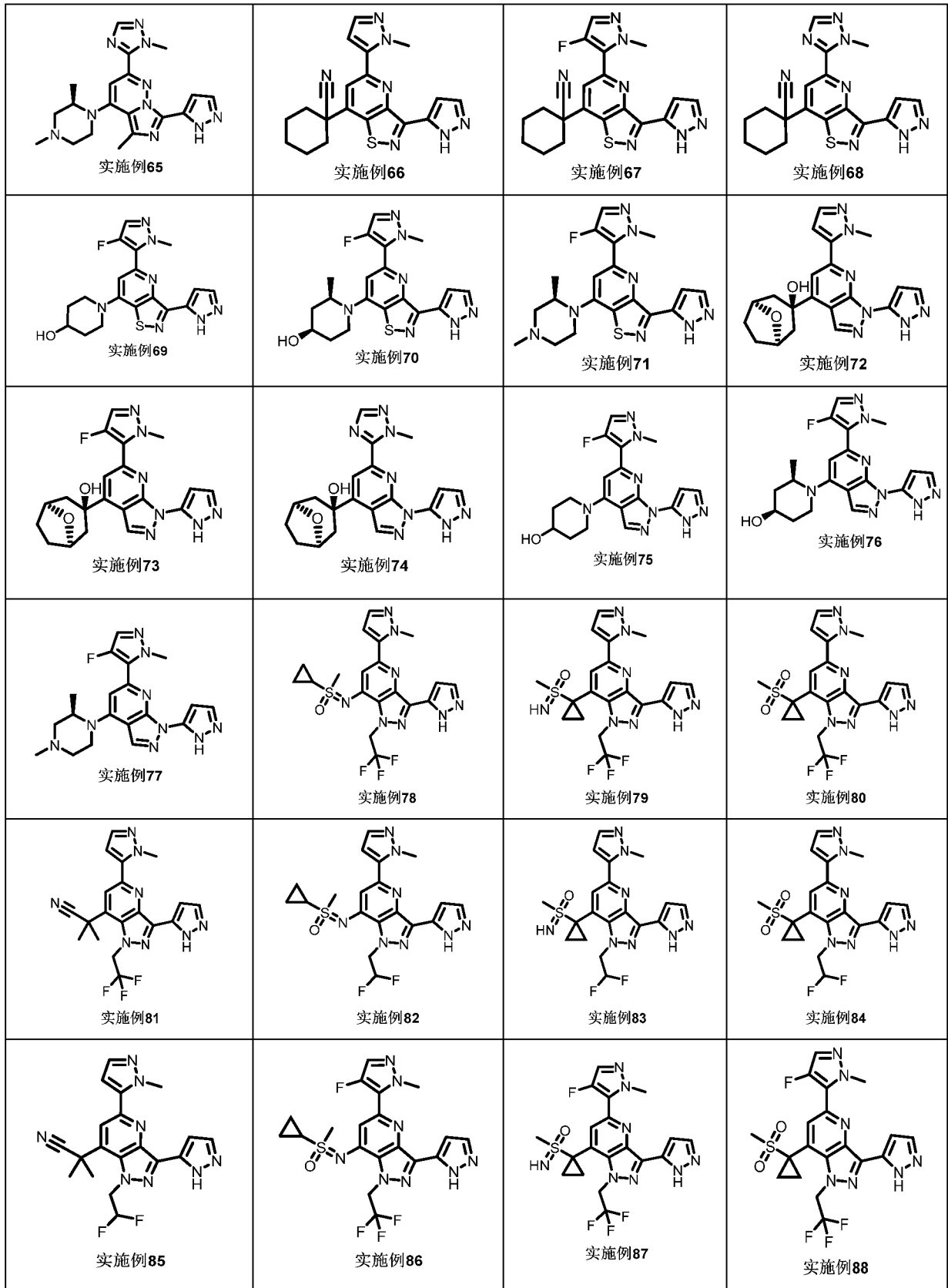
n 为 0、1 或 2。

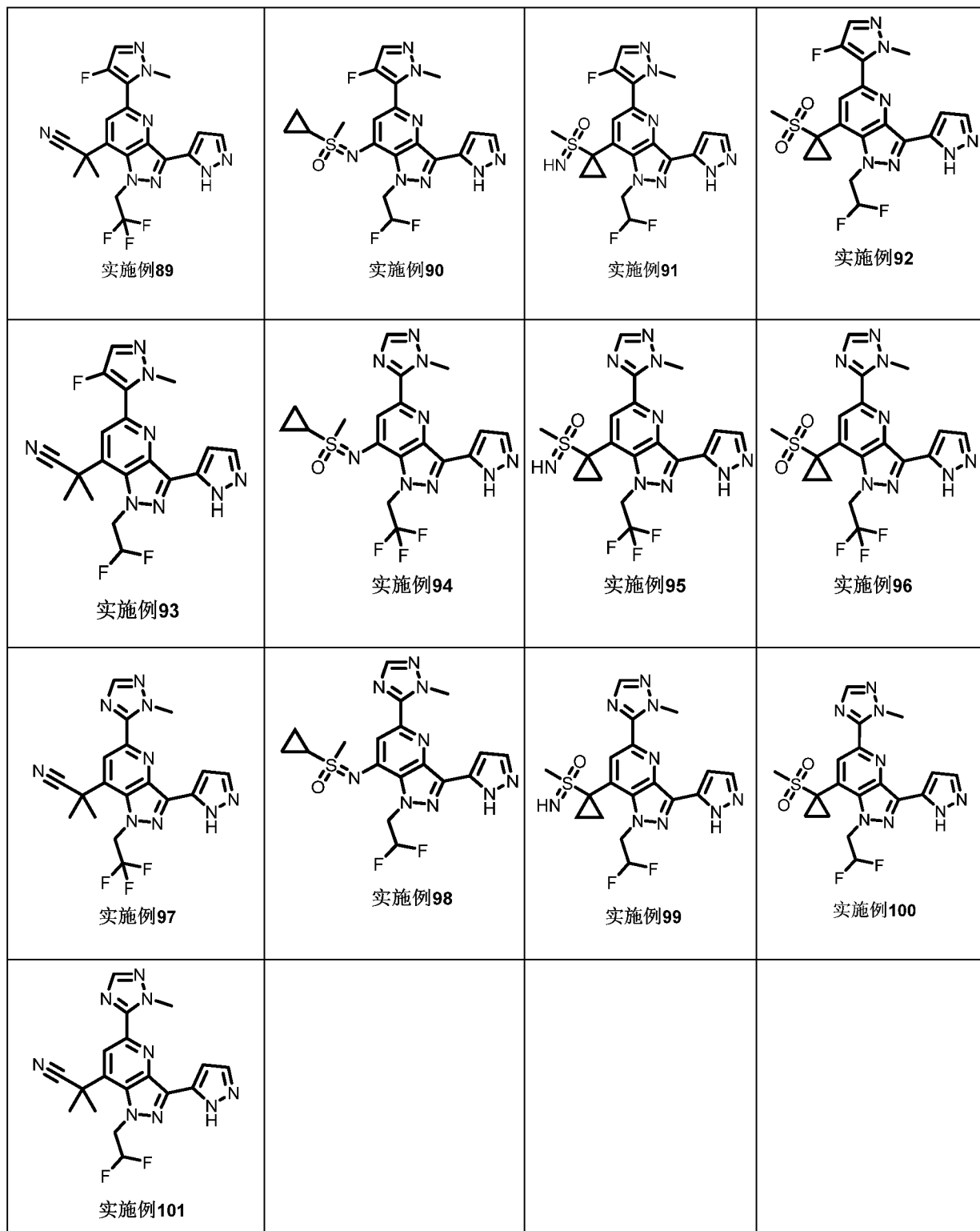
本发明还提供了一种优选方案，如上所示的各通式化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，具体选自如下化合物：



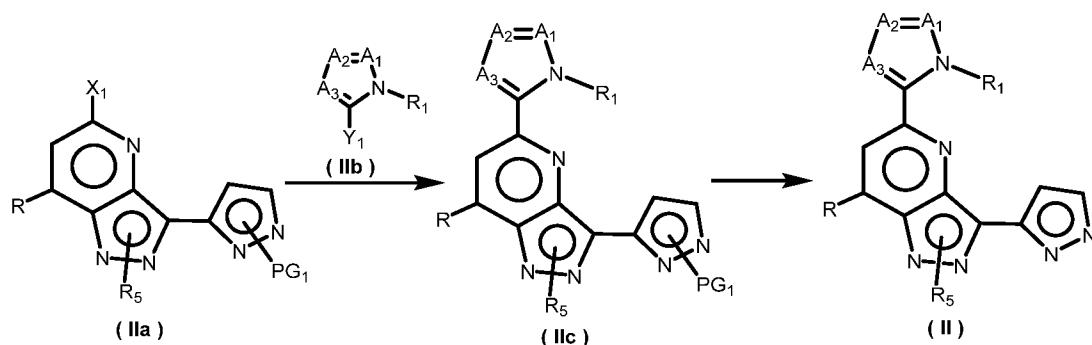








本发明涉及一种制备通式(II)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体及其药学上可接受的盐的方法，所述制备方法包含以下步骤，



式(IIa)所示的化合物与式(IIb)通过偶联反应得到式(IIc)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

任选地，式(IIc)所示的化合物脱去保护基团PG₁得到式(II)所示化合物、其前药、互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐；

其中：

X₁选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，X₁为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

Y₁选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，Y₁为氟、氯、溴、碘、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

当X₁为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)时，Y₁为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；

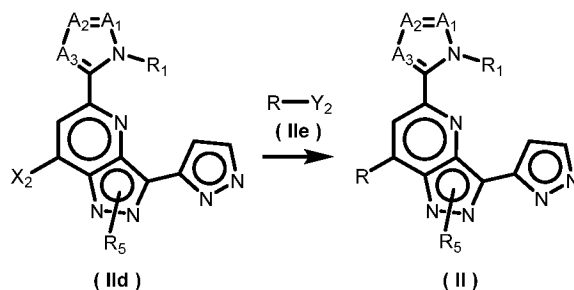
当X₁为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等时，Y₁为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；

PG₁为氢或吡唑氮上的保护基，当PG₁为吡唑氮上的保护基时，选自但不限于四氢-2H-吡喃-2-基(THP)、叔丁基(*t*-Bu)、(三甲基硅烷基)乙氧甲基(SEM)等；

当PG₁为氢时，式(IIc)与式(II)等同，因此不需要经过脱保护步骤；

A₁、A₂、A₃、R、R₁和R₅如通式(II)所定义。

本发明涉及另一种制备通式(II)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体及其药学上可接受的盐的方法，所述制备方法包含以下步骤，



式(IId)与式(Ile)通过Buchwald、Ullmann或Suzuki等偶联反应或亲核取代反应得到式(II)所示化合物、其前药、互变异构体、立体异构体及其药学上可接受的盐；

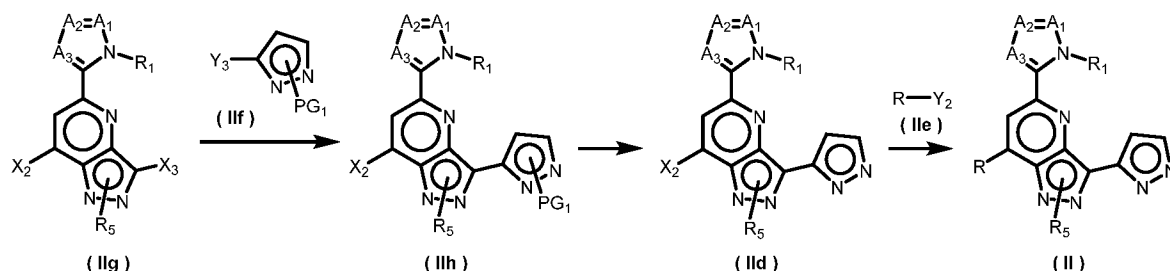
其中：

X₂选自但不限于卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；优选地，X₂为氟、氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基(OTf)；

Y₂选自但不限于氢、硼酸、硼酸酯或烷基锡等；

A₁、A₂、A₃、R、R₁和R₅如通式(II)所定义。

本发明涉及一种制备通式(II)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体及其药学上可接受的盐的方法，所述制备方法包含以下步骤，



式(IIIf)与式(IIg)通过偶联反应或亲核取代反应得到式(IIIf)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

任选地，式(IIIf)所示的化合物脱去保护基PG₁得到式(IIId)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

式(IIId)再与式(IIe)通过Buchwald、Ullmann或Suzuki等偶联反应得到式(II)所示化合物、其前药、互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐；

其中：

PG₁为氢或吡唑氮上的保护基，当PG₁为吡唑氮上的保护基时，选自但不限于四氢-2H-吡喃-2-基(THP)、叔丁基(*t*-Bu)、(三甲基硅烷基)乙氧甲基(SEM)等；

当PG₁为氢时，式(IIIf)与式(IIId)等同，因此不需要经过脱保护步骤；

X₂选自但不限于卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；优选地，X₃为氟、氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基(OTf)；

Y₂选自但不限于氢、硼酸、硼酸酯或烷基锡等；

X₃选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，X₃为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

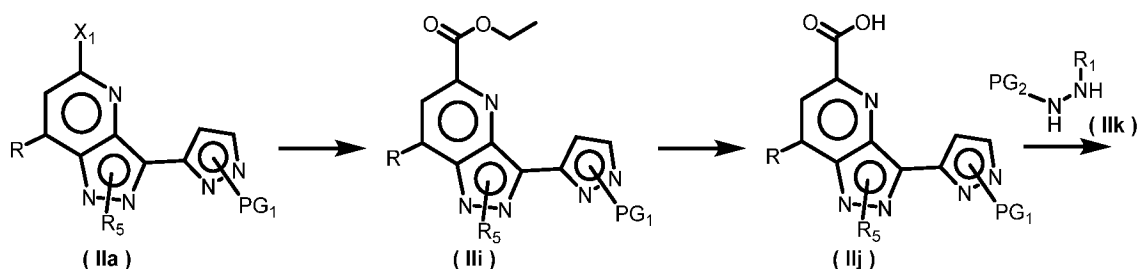
Y₃选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，Y₃为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

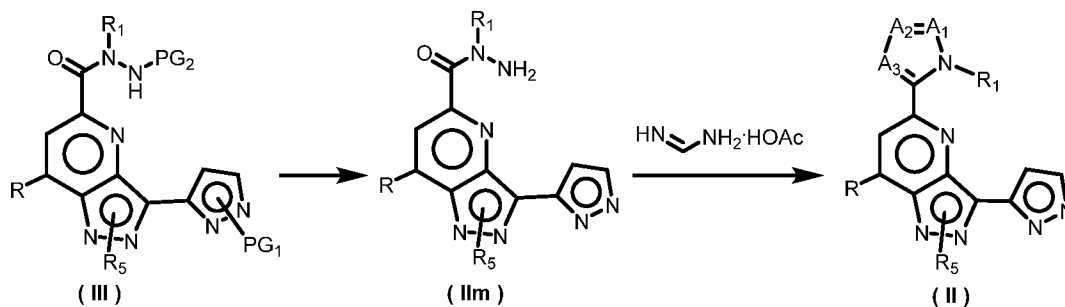
当X₃为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)时，Y₃为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；

当X₃为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等时，Y₃为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；

A₁、A₂、A₃、R、R₁和R₅如通式(II)所定义。

本发明涉及另一种制备通式(II)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体及其药学上可接受的盐的方法，所述制备方法包含以下步骤，





式(IIa)所示化合物经插羰反应得到式(IIi)所示化合物；式(IIi)所示化合物经水解得到式(IIj)所示化合物；式(IIj)所示化合物与式(IIk)所示化合物经缩合反应得到式(III)所示化合物；式(III)所示化合物脱除保护基得到式(IIm)所示化合物；式(IIm)所示化合物与乙酸甲脒通过关环反应得到式(II)所示化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐。

其中：

PG₁ 为氢或吡唑氮上的保护基，当 PG₁ 为吡唑氮上的保护基时，选自但不限于四氢-2H-吡喃-2-基(THP)、叔丁基(*t*-Bu)、(三甲基硅烷基)乙氧甲基(SEM)等；

PG₂ 为氨基保护基，选自但不限于苄氧羰基(Cbz)、叔丁氧羰基(Boc)、苄甲氧羰基(Fmoc)和烯丙氧羰基(Alloc)等；

X₁ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，X₁ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

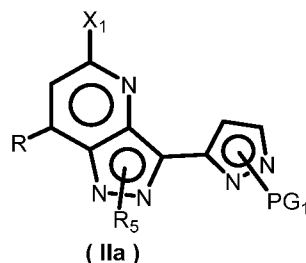
A₁ 为 N；

A₂ 为 CH；

A₃ 为 N；

R、R₁ 和 R₅ 如通式(II)所定义。

本发明进一步涉及式(IIa)所示的中间体化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐，其具体结构如下：



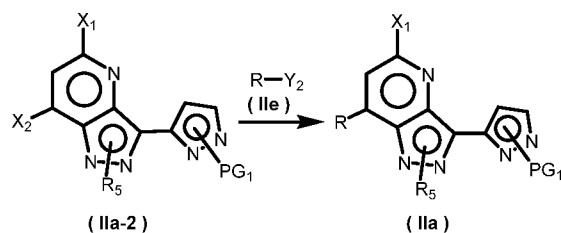
其中：

PG₁ 为氢或吡唑氮上的保护基，当 PG₁ 为吡唑氮上的保护基时，选自但不限于四氢-2H-吡喃-2-基(THP)、叔丁基(*t*-Bu)、(三甲基硅烷基)乙氧甲基(SEM)等；

X₁ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，X₁ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

R 和 R₅ 如通式(II)所定义。

本发明进一步涉及一种制备所述式(IIa)所示的中间体化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐的方法,所述制备方法包含以下步骤:



式(IIa-1)与式(IIe)通过偶联反应得到式(IIa)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐;

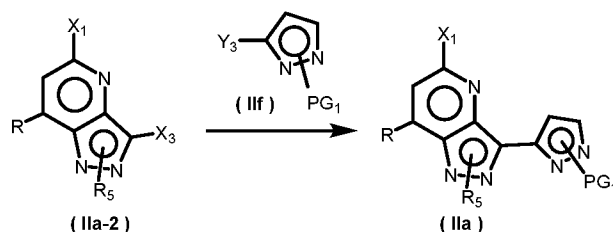
其中:

X₂选自但不限于卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等;优选地,X₃为氟、氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基(OTf);

Y₂选自但不限于氢、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等;

X₁、R、PG₁和R₅如通式(IIa)所定义。

本发明进一步涉及另一种制备所述式(IIa)所示的中间体化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐的方法,所述制备方法包含以下步骤:



式(IIa-2)与式(IIIf)通过偶联反应得到式(IIa)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐;

其中:

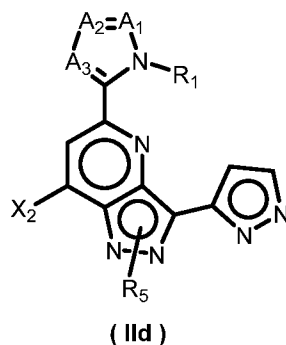
X₃选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等;优选地,X₃为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基;

Y₃选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等;优选地,Y₃为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基;

当X₃为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)时,Y₃选自硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等;

X₁、R、PG₁和R₅如通式(IIa)所定义。

本发明进一步涉及式(IIId)所示的中间体化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐,其具体结构如下:

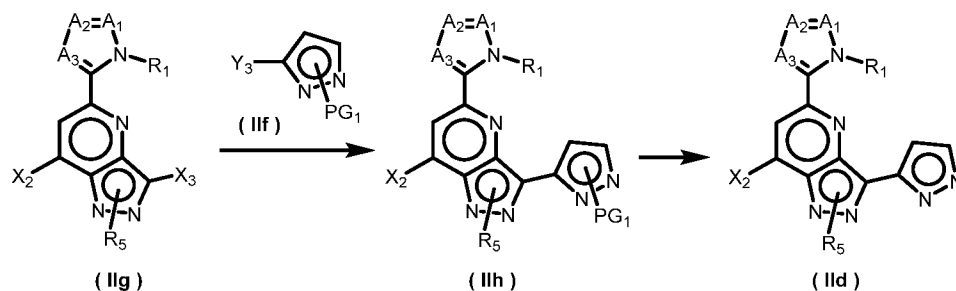


其中：

X_2 选自但不限于卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；优选地， X_2 为氟、氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基(OTf)；

A_1 、 A_2 、 A_3 、 R_1 和 R_5 如通式(II)所定义。

本发明进一步涉及一种制备所述式(II d)所示的中间体化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐的方法，所述制备方法包含以下步骤：



式(II f)与式(II g)通过偶联反应得到式(II h)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

任选地，式(II h)所示的化合物脱去保护基 PG_1 得到式(II d)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

其中：

PG_1 为氢或吡唑氮上的保护基，当 PG_1 为吡唑氮上的保护基时，选自但不限于四氢-2H-吡喃-2-基(THP)、叔丁基(*t*-Bu)、(三甲基硅烷基)乙氧甲基(SEM)等；

当 PG_1 为氢时，式(II h)与式(II d)等同，因此不需要经过脱保护步骤；

X_2 选自但不限于卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；优选地， X_2 为氟、氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基(OTf)；

Y_2 选自但不限于氢、硼酸、硼酸酯或烷基锡等；

X_3 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地， X_3 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

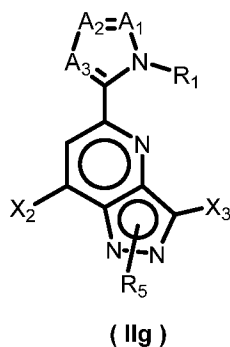
Y_3 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地， Y_3 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

当 X_3 为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)时， Y_3 为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；

当 X_3 为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等时， Y_3 为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；

A₁、A₂、A₃、R、R₁和R₅如通式(II)所定义。

本发明进一步涉及式(IIg)所示的中间体化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐，其具体结构如下：



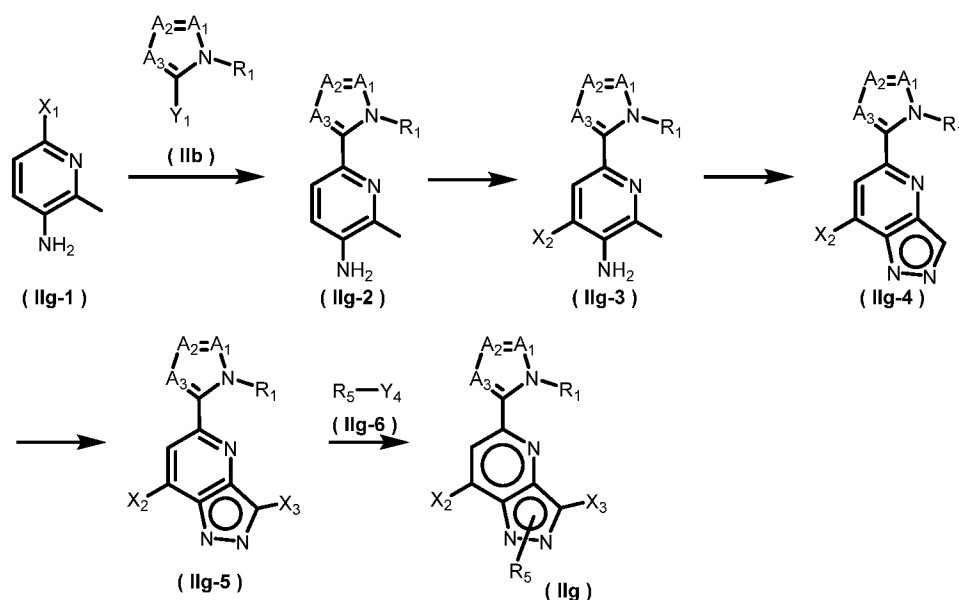
其中：

X₂选自但不限于卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；优选地，X₂为氟、氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基(OTf)；

X₃选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，X₃为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

A₁、A₂、A₃、R₁和R₅如通式(II)所定义。

本发明进一步涉及一种制备所述式(IIg)所示的中间体化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐的方法，所述制备方法包含以下步骤：



式(IIg-1)与式(IIb)通过偶联反应得到式(IIg-2)所示化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐；

式(IIg-2)所示的化合物引入X₂得到式(IIg-3)所示的化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐；

式(IIg-3)所示的化合物通过吡啶合成反应转化为式(IIg-4)所示的化合物；式(IIg-4)进一步引入X₃得到式(IIg-5)所示的化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接

受的盐；

式(IIg-5)与式(IIg-6)通过亲核取代、偶联或 Mitsunobu 反应引入 R₅ 基团，得到式(IIg)所示化合物或立体异构体及其药学上可接受的盐；

其中：

X₁ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，X₁ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

Y₁ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，Y₁ 为氟、氯、溴、碘、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

当 X₁ 为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)时，Y₁ 为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；

当 X₁ 为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等时，Y₁ 为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；

Y₄ 选自但不限于羟基、卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；

A₁、A₂、A₃、X₂、X₃、R₁ 和 R₅ 如通式(II d)所定义。

本发明还涉及一种药物组合物，其包含有治疗疾病效剂量的如上所述各通式化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及上述药物组合物在制备治疗 ATR 抑制剂药物中的用途。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及上述药物组合物在制备治疗细胞异常生长的药物中的用途。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及上述药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗 ATR 抑制剂相关的疾病的方法。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗细胞异常生长的方法。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗癌症的用途。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗 ATR 抑制剂相关的疾病的用途。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗细胞异常生长的用途。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗癌症的用途。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的技术术语有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪链烃中缺少一个氢的烃基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

术语“亚烷基”是指烷基的一个氢进一步被取代的基团，即饱和脂肪链烃中缺少两个氢的烃基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的亚烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的亚烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的亚烷基。非限制性实例包括“亚甲基”(-CH₂-)、“亚乙基”(-(CH₂)₂-)、“亚正丙基”(-(CH₂)₃-)、“亚异丙基”(-(CH)(CH₃)(CH₂)-)、“亚正丁基”(-(CH₂)₄-)等。

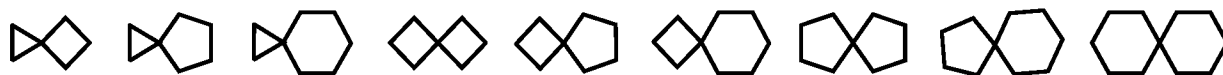
术语“烯基”指至少含有两个碳原子和至少包含一个碳-碳双键组成的不饱和脂肪族烃基团，其为包含 2 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 2 至 8 个碳原子的烯基，更优选 2 至 6 个碳原子的烯基，最优选 2 至 4 个碳原子的烯基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“炔基”指至少含有两个碳原子和至少包含一个碳-碳三键组成的不饱和脂肪族炔基团，其为包含 2 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 2 至 8 个碳原子的炔基，

更优选 2 至 6 个碳原子的炔基, 最优选 2 至 4 个碳原子的炔基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

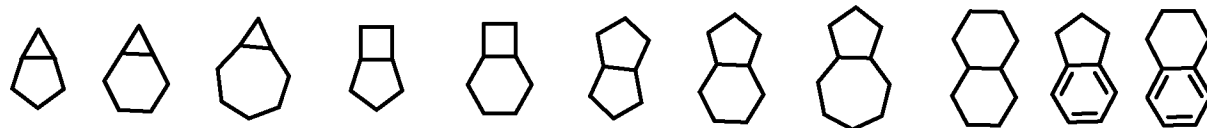
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环非芳香环状烃取代基, 环烷基环原子包含 3 至 20 个碳原子, 优选包含 3 至 12 个碳原子, 更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等, 优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基; 多环环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基等。

术语“螺环烷基”指含有 5 至 20 个碳原子, 单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团, 其可以含有一个或多个双键, 其整体不具有芳香性(即整体不能形成共轭的 π 电子系统), 但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。螺环烷基环原子优选为 6 至 14 个碳原子, 更优选为 7 至 10 个碳原子。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基, 优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:



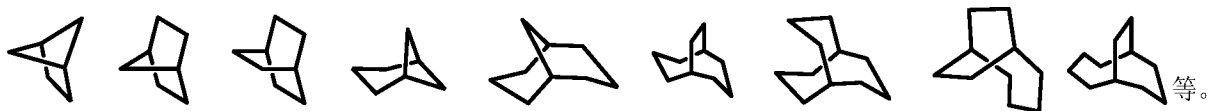
等;

术语“稠环烷基”指含有 5 至 20 个碳原子, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团, 其中一个或多个环可以含有一个或多个双键, 其整体不具有芳香性(即整体不能形成共轭的 π 电子系统), 但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。稠环烷基环原子优选为 6 至 14 个碳原子, 更优选为 7 至 10 个碳原子。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括:



等。

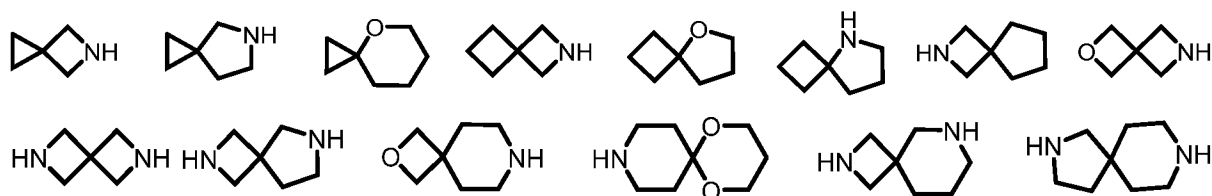
术语“桥环烷基”指含有 5 至 20 个碳原子, 任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团, 其可以含有一个或多个双键, 其整体不具有芳香性(即整体不能形成共轭的 π 电子系统), 但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。桥环烷基环原子优选为 6 至 14 元个碳原子, 更优选为 7 至 10 个碳原子。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基, 优选为双环、三环或四环, 更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:

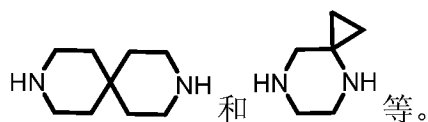


所述环烷基环可以稠合于环烷基或芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环可以为环烷基或芳基环，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

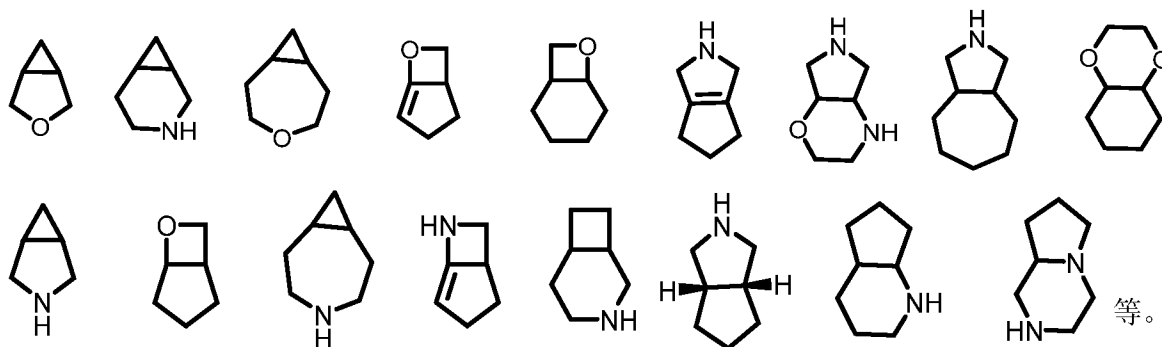
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环非芳香环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、磷、硼或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。杂环基优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子；最优选包含 3 至 8 个环原子。例如，3-12 元杂环基是指包含 3 至 12 个环原子、杂原子选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种、杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的饱和或部分不饱和单环或多环非芳香环状烃取代基；3-8 元杂环基是指包含 3 至 8 个环原子、杂原子选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种、杂原子个数为 1、2、3 或 4 个的饱和或部分不饱和单环或多环非芳香环状烃取代基。单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁烷、四氢吡喃基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、吡啶酮基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等，优选氧杂环丁烷、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环庚烷基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、吡啶酮基和哌嗪基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基等；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

术语“螺杂环基”指含有 5 至 20 个环原子，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧、磷、硼或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，其整体不具有芳香性(即整体不能形成共轭的 π 电子系统)，但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。螺杂环基环原子优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：

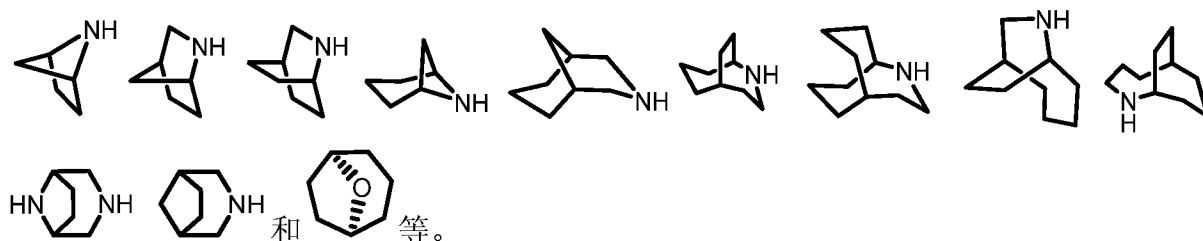




术语“稠杂环基”指含有 5 至 20 个环原子，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧、磷、硼或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其一个或多个环可以含有一个或多个双键，其整体不具有芳香性(即整体不能形成共轭的 π 电子系统)，但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。稠杂环基环原子优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



术语“桥杂环基”指含有 5 至 20 个环原子，任意两个环共用两个不直接连接的原子(桥)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、磷、硼或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，其整体不具有芳香性(即整体不能形成共轭的 π 电子系统)，但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。桥杂环基环原子优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



所述杂环基环可以稠合于环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环可以为环烷基、杂环基、芳基环或杂芳基环，其非限制性实例包括：

取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“羟基”指-OH。

“卤素”指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“羧基”指-C(O)OH。

“THF”指四氢呋喃。

“PE”指石油醚。

“EA”指乙酸乙酯。

“FA”指甲酸。

“IPA”指异丙醇。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指 N,N-二甲基甲酰胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“TEA”指三乙胺。

“ACN”指乙腈。

“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。

“DME”指乙二醇二甲醚。

“NaHCO₃”指碳酸氢钠。

“Na₂SO₄”指硫酸钠。

“NH₃·H₂O”指氨水。

“HOAc”指乙酸。

“Et₂O”指乙醚。

“DCM”指二氯甲烷。

“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

“DIEA”指 N,N-二异丙基乙胺。

“NCS”指 N-氯代丁二酰亚胺。

“NBS”指 N-溴代丁二酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂”指[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物。

“Pd(dppf)Cl₂”指[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯。

“Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。

“HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

“KHMDS”指双三甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDS”指双三甲基二硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

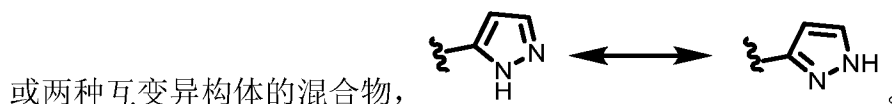
“*n*-BuLi”指正丁基锂。

“NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

本发明所述的氢均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢也均可被氘取代。

本公开化合物可以作为互变异构体存在。出于本公开的目的，对式(II)和(III)的化合物的提及是指对该化合物本身，或其任何一种互变异构体本身，或两种或更多种互变异构体的混合物的提及。例如提及吡唑基时，应理解为包括如下两种结构中的任何一种



本公开的化合物包含其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有本公开的结构，用“氘”或“氚”代替氢，或者用 ¹⁸F-氟标记(¹⁸F 同位素)代替氟，或者用 ¹¹C-、¹³C-或者 ¹⁴C-富集的碳(¹¹C-、¹³C-、或者 ¹⁴C-碳标记；¹¹C-、¹³C-或者 ¹⁴C-同位素)代替碳原子的化合物处于本公开的范围内。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针，或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂，或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。本公开包含各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢，优选为 5 个，更优选为 1~3 个氢彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

具体实施方式

化学合成方法：

在此描述的化合物可以利用商业化可获得的或者由已知实验方法可制备的起始原料，通过有机合成领域技术人员掌握的多种方法进行合成。本发明的化合物可以采用下述方法，或合成有机化学领域中已知的合成方法，结合本领域技术人员所掌握的方法变化来合成。优选的合成方法包括但不限于以下描述。有关各个反应步骤的更详细说明，请参阅下面的“实施例”部分。

如无特殊说明，合成步骤中的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich Co. Ltd)、毕得医药(Bide Pharmatech Ltd.)、韶远化学(Accela ChemBio Co. Ltd)等公司。

在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。

分析方法和仪器设备：

用于实施例表征的 LCMS 数据是通过带有 DAD 检测器的 Agilent 1260-6120/6125 MSD 系统获得的。测试方法包括：

LCMS 方法 A：

柱子：HALO C18 4.6 × 30 mm, 2.7 μm

柱温：45°C

流动相：溶剂 A 为 0.025%三氟乙酸+99.975%水；溶剂 B 为 0.025%三氟乙酸+99.975%乙腈

流速：1.8 mL/min

梯度：在 0.8 分钟内，溶剂 B 由 5%至 95%线性递增，然后在 95%下保持 0.8 分钟，最后溶剂 B 在 5%下保持到 2.0 分钟

LCMS 方法 B：

柱子：HALO C18 4.6 × 30 mm, 2.7 μm

柱温：45°C

流动相：溶剂 A 为 0.1%甲酸+99.9%水；溶剂 B 为 0.1%甲酸+99.9%乙腈

流速：1.8 mL/min

梯度：在 0.8 分钟内，溶剂 B 由 5%至 95%线性递增，然后在 95%下保持 0.8 分钟，最后溶剂 B 在 5%下保持到 2.0 分钟

LCMS 方法 C:

柱子：Xbrigde® C18 4.6 × 50 mm, 2.5 μm

柱温：40°C

流动相：溶剂 A 为 0.05%氨水+99.5%水；溶剂 B 为 100%乙腈

流速：1.8 mL/min

梯度：在 2.5 分钟内，溶剂 B 由 5%至 95%线性递增到 1 分钟，然后在 95%下保持到 2 分钟，最后溶剂 B 从 2.05 分钟开始保持 5%到 2.5 分钟

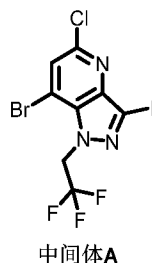
用于实施例表征的 NMR 数据是通过 Bruker 傅立叶变换光谱仪(¹H NMR: 400 MHz)获得的。数据以化学位移(多重性、氢原子数目)的形式给出。化学位移以内标四甲基硅烷($\delta_{\text{四甲基硅烷}}=0$ ppm)和/或参考溶剂峰来进行指定，所述参考溶剂峰在 ¹H NMR 光谱中对于氘代二甲基亚砜(DMSO-*d*₆)为 2.49 ppm，对于氘代甲醇(CD₃OD)为 3.30 ppm，对于氘代乙腈(CD₃CN)为 1.94 ppm，对于氘代氯仿(CDCl₃)为 7.24 ppm。

纯化方法:

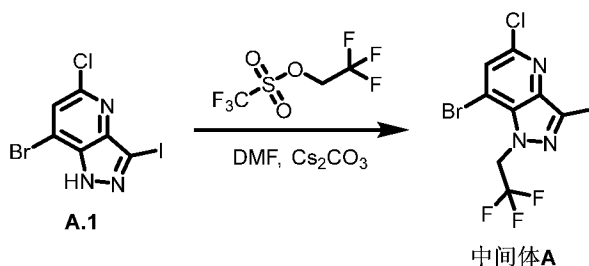
实施例和中间体的纯化通过硅胶色谱法、反相硅胶色谱法和/或超临界流体色谱法(SFC)进行。硅胶色谱法一般是以硅胶或预装硅胶柱为载体、石油醚/乙酸乙酯或二氯甲烷/甲醇等体系为洗脱剂；反相硅胶色谱法一般是以 C18 硅胶柱为载体，使用 UV 检测器(214 nm 和 254 nm)和制备型 LCMS 进行检测，流动相包括乙腈/水(0.1%甲酸)、乙腈/水(0.1%三氟乙酸)和乙腈/水(0.1%氨水)等体系。超临界流体色谱法(SFC)一般是采用不同类型的柱子作为载体，以 CO₂/含 0.2% NH₃ 的甲醇(7M 氨甲醇溶液)等体系为流动相。

中间体的制备:

中间体 A: 7-溴-5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶



合成路线:

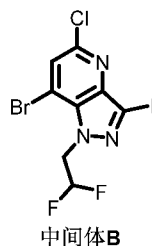


步骤：室温下，1 L 单口瓶中加入 7-溴-5-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(30.0 g, 83.7 mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲基磺酸酯(23.3 g, 100 mmol)、碳酸铯(54.5 g, 167 mmol)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(500 mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后将混合物倒入水(1.5 L)中淬灭，用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过薄层硅胶色谱纯化残余物，得到标题化合物中间体 **A**(18.9 g, 产率：46%)。

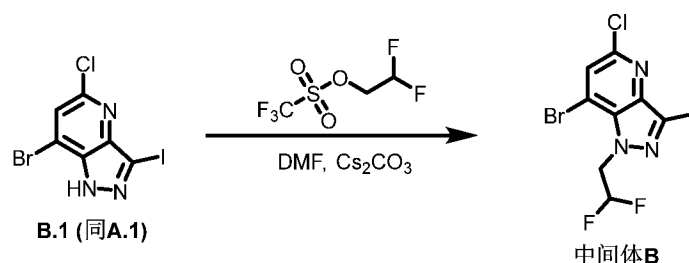
LC-MS (ESI), m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439.9/441.9$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 5.37 – 5.39 (m, 2H).

中间体 **B**: 7-溴-5-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶



合成路线：

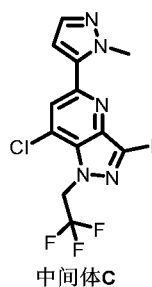


步骤：室温下 100 mL 单口瓶中加入 7-溴-5-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(5.0 g, 14.0 mmol)、2,2-二氟乙基三氟甲基磺酸酯(3.5 g, 16.5 mmol)、碳酸铯(9.1 g, 27.9 mmol)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后，将混合物倒入水(100 mL)中淬灭，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过薄层硅胶色谱纯化残余物，得到标题化合物中间体 **B**(2.7 g, 产率：46%)。

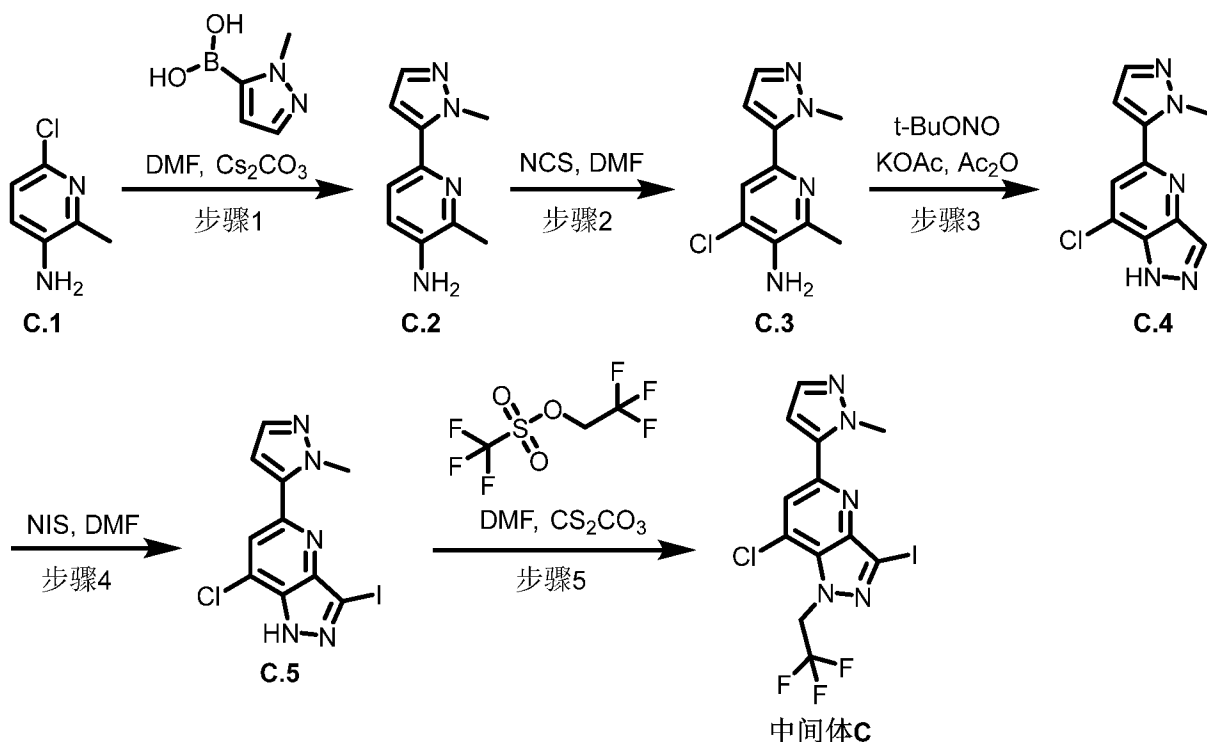
LC-MS (ESI), m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.8/423.8$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 1H), 6.37 – 6.04 (m, 1H), 5.12 – 5.19 (m, 2H).

中间体 **C**: 7-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶



合成路线：



步骤 1: 2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-胺(C.2)的合成:

将 6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(20.0 g, 0.14 mol)加入 N,N -二甲基甲酰胺(400 mL)中, 再依次加入(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(26.5 g, 0.21 mol)、碳酸铯(114 g, 0.35 mol)和四(三苯基膦)钯(8.1 g, 7.0 mmol)。混合物在氮气保护下 130°C 反应 16 小时。反应完成后混合物用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(500 mL \times 3)。有机相用盐水(500 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥后浓缩。所得残余物经硅胶色谱柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:4), 得到标题化合物 C.2 (8.8 g, 产率: 16%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189.1$.

步骤 2: 4-氯-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-胺(C.3)的合成:

将 2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-胺(2.2 g, 11.7 mmol)加入 N,N -二甲基甲酰胺(20 mL)中, 再加入 NCS (1.9 g, 14.0 mmol)。加完后反应混合物在 25°C 下反应 16 小时。然后反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(60 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(30 mL \times 3)。合并有机相并用无水硫酸钠干燥和浓缩。所得残余物通过硅胶色谱柱纯化 (乙酸乙酯:石油醚=1:4), 得到标题化合物 C.3 (1.5 g, 产率: 57%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 223.0$.

步骤 3: 7-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(C.4)的合成:

将 4-氯-2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-胺(2.0 g, 9.0 mmol)、醋酸酐(3.68 g, 35.9 mmol)和醋酸钾(1.06 g, 10.8 mmol)加入氯仿(50 mL)中, 0°C 下反应 2 小时。然后在 0°C 下向反应混合物中加入亚硝酸叔丁酯(2.13 g, 20.7 mmol)和 18-冠-6 (2.37 mg, 0.09 mmol)。反应混合物在 60°C 反应 16 小时。反应完成后混合物冷却至室温并减压浓缩, 然后加入甲醇(50 mL)和碳酸钾(78.5 mg), 并在 50°C 下搅拌 1 小时。反应混合物加水(100 mL)并用乙

酸乙酯萃取(50 mL×3)。有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩。残渣通过硅胶色谱柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:10至1:4),得到标题化合物 **C.4** (1.0 g, 产率: 48%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 234.0$.

步骤 4: 7-氯-3-碘-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**C.5**)的合成:

将 7-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶和 NIS (626 mg, 2.78 mmol) 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(6 mL)中。反应混合物在 25°C 下反应 16 小时。反应完成后混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭,然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。合并有机相用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:4),得到标题化合物 **C.5** (690 mg, 产率: 69%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 359.8$.

步骤 5: 7-氯-3-碘-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(中间体 **C**)的合成:

将 7-氯-3-碘-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(690 mg, 1.92 mmol) 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中,再依次加入 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(534 mg, 2.30 mmol) 和碳酸铯(750 mg, 2.30 mmol)。反应混合物在 25°C 下反应 16 小时。反应液加水(50 mL)淬灭,然后用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:20至1:4),得到标题化合物中间体 **C** (490 mg, 产率: 58%)。

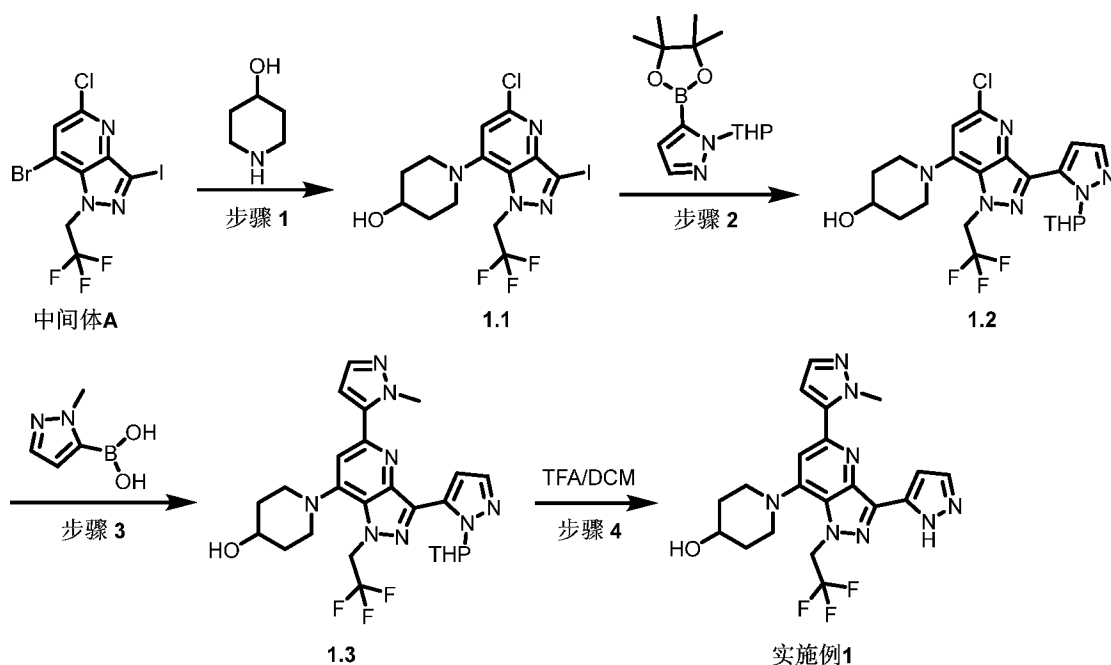
LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 441.8$.

实施例的制备:

实施例 1: 1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇



合成路线:



步骤 1: 1-(5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(**1.1**)的合成:

室温下 100 mL 单口瓶中加入 7-溴-5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(300 mg, 0.68 mmol)、*N*-甲基吡咯烷酮(15 mL)和哌啶-4-醇(344 mg, 3.41 mmol)。混合物在 100°C 下搅拌 3 小时。反应完全后用水(50 mL)稀释混合物, 然后用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩得到残余物。通过薄层硅胶色谱纯化(EA/PE=1:3)残余物, 得到标题化合物 **1.1** (324 mg, 产率: 93%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 460.7$ 。

步骤 2: 1-(5-氯-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(**1.2**)的合成:

20 mL 封管中加入 1-(5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(274 mg, 0.60 mmol)、二氧六环/水=(5 mL/1 mL)、碳酸钠(126 mg, 1.19 mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(182 mg, 0.65 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(44 mg, 0.059 mmol)。混合物在氮气保护下 80°C 搅拌过夜。反应完全后混合物用水(30 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。使用薄层硅胶色谱纯化(EA/PE=1:1)残余物, 得到标题化合物 **1.2** (200 mg, 产率: 54%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H-THP]^+ = 400.7$ 。

步骤 3: 1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(**1.3**)的合成:

20 mL 封管中加入 1-(5-氯-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(200 mg, 0.41 mmol)、二氧六环/水=(5 mL/1 mL)、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(78 mg, 0.62 mmol)、碳酸钠(87 mg, 0.83 mmol)和[1,1'-双(二

苯基膦基]二茂铁]氯化钯(30 mg, 0.04 mmol)。混合物在氮气保护下 100°C 搅拌 2 小时。反应完成后用水(10 mL)淬灭混合物,并用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩得到残余物。使用薄层硅胶色谱纯化(EA/PE=1:1)残余物,得到标题化合物 1.3 (160 mg, 产率: 66%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 530.7$ 。

步骤 4: 1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(实施例 1)的合成:

在封管中加入 1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(160 mg, 0.30 mmol)、二氯甲烷(10 mL)和三氟乙酸(3 mL)。混合物室温下搅拌 1 小时。反应完成后混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭,二氯甲烷(8 mL×3)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩得到残余物。使用薄层硅胶色谱纯化(DCM/MeOH=10:1)残余物,得到标题化合物实施例 1 (50 mg, 产率: 33%)。

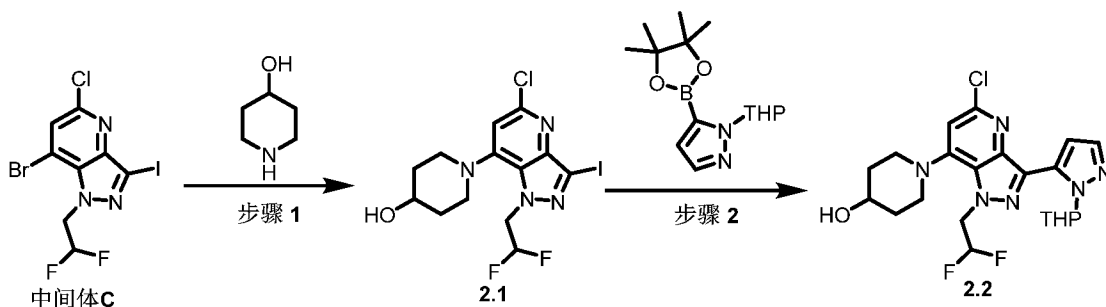
LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 447.0$ 。

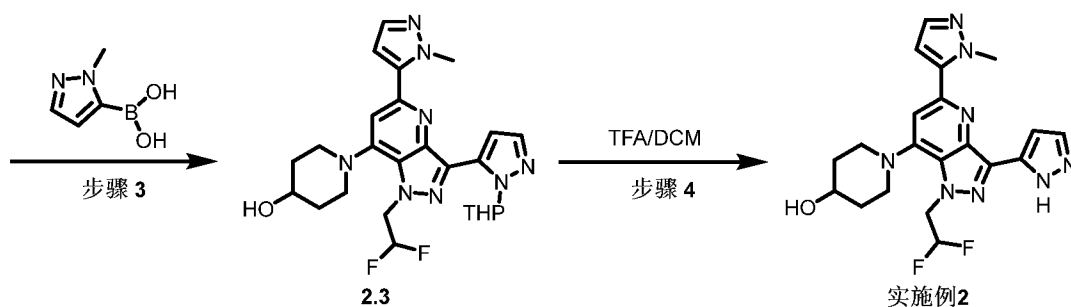
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.59 (s, 0.4H), 13.20 (s, 0.6H), 7.91 (s, 0.7H), 7.68 (s, 0.3H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 5.45 – 5.35 (m, 2H), 4.89 (br, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.84 – 3.64 (m, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 2H), 3.07 – 2.92 (m, 2H), 1.99 – 1.97 (m, 2H), 1.66 – 1.64 (m, 2H)。

实施例 2: 1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇



合成路线:





步骤 1: 1-(5-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(**2.1**)的合成:

室温下 100 mL 单口瓶中加入 7-溴-5-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶 (1 g, 2.40 mmol)、*N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)和 4-羟基哌啶(1.2 g, 11.9 mmol)加完后于 100°C 反应 3 小时。反应完成后将反应液降温至室温, 将反应液倒入 100 mL 水溶液中, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用水(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过薄层硅胶色谱纯化(PE/EA=2:1)得到标题化合物 **2.1** (950 mg, 产率: 79%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 442.9$.

步骤 2: 1-(5-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(**2.2**)的合成:

100 mL 单口瓶中加入 1-(5-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(950 mg, 2.15 mmol)、1-(2-四氢吡喃基)-1H-吡唑-5-硼酸频哪酯(716 mg, 2.57 mmol)、碳酸钠(455 mg, 4.29 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (157 mg, 0.215 mmol)、二氧六环(8 mL)和水(2 mL), 加完后在氮气保护下 80°C 反应 12 小时。反应完成后将反应液倒入 50 mL 水溶液中, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过薄层硅胶色谱纯化(PE/EA=1:1)得到标题化合物 **2.2** (544 mg, 产率: 49%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 467.1$.

步骤 3: 1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(**2.3**)的合成:

室温下 50 mL 单口瓶中加入 1-(5-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(544 mg, 1.17 mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(220.1 mg, 1.75 mmol)、碳酸钠(247 mg, 2.33 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(85.3 mg, 0.117 mmol)、二氧六环(5 mL)和水(1 mL)。在氮气保护下 100°C 反应 1 小时。反应完成后将反应液倒入 30 mL 水溶液中, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用水(10 mL)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过薄层硅胶色谱纯化(DCM/MeOH=20:1)得到标题化合物 **2.3** (335 mg, 产率: 50%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 513.2$.

步骤 4: 1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(实施例 2)的合成:

在 8mL 的封管中加入 1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(335 mg, 0.653 mmol), 二氯甲烷(10 mL)和三氟乙酸(4 mL)。混合物室温下搅拌 2 小时。反应完成后混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液(30 mL)淬灭。用二氯甲烷(30 mL×3)萃取、干燥、浓缩合并有机层, 并通过中压液相色谱制备(柱子: C18, 40g; 流动相: ACN/H₂O=40%-60%; 流速: 30 mL/min)纯化残余物, 得到标题化合物实施例 2 (150 mg, 产率: 51%)。

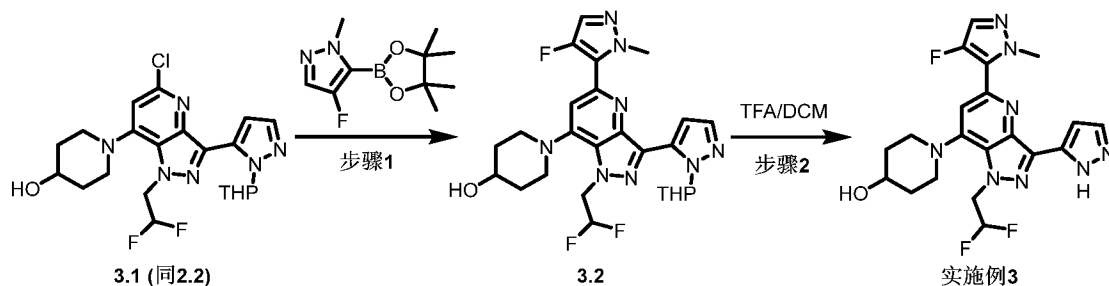
LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ =429.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.54 (s, 0.4H), 13.16 (s, 0.6H), 7.90 (s, 0.6H), 7.66 (s, 0.4H), 7.52 (s, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 – 6.93 (m, 1H), 6.68 – 6.34 (m, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.85 – 3.65 (m, 1H), 3.38 – 3.36 (m, 2H), 3.07 – 2.92 (m, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 2H).

实施例 3: 1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇



合成路线:



步骤 1: 1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(3.2)的合成:

室温下 10 mL 单口瓶中加入 1-(5-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(150 mg, 0.32 mmol)、4-氟-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(109 mg, 0.48 mmol)、碳酸钠(68 mg, 0.64 mmol)、四三苯基膦钾(37 mg, 0.32 mmol)、二氧六环(2.5 mL)和水(0.5 mL), 加完后在氮气保护下 100°C反应 7 小时。反应完成后将反应液倒入 5 mL 水溶液中, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。

剩余物通过薄层硅胶色谱纯化(DCM/MeOH=10/1)得到标题化合物 **3.2** (45 mg, 产率: 26%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 531.1$.

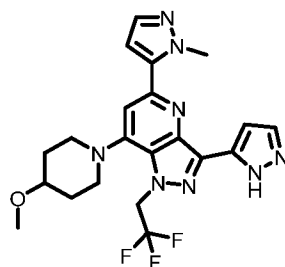
步骤 2: 1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(实施例 3)的合成:

10 mL 三口瓶中加入 1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(41 mg, 0.077 mmol)、二氯甲烷(3 mL)和三氟乙酸(1 mL), 滴加完室温反应 1 小时。反应完成后向反应液中加入 5 mL 水, 用饱和碳酸钠溶液调 pH 值为 7~8。用二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过薄层硅胶色谱纯化(DCM/MeOH=10/1)得到标题化合物实施例 3 (22 mg, 收率: 63%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 447.1$.

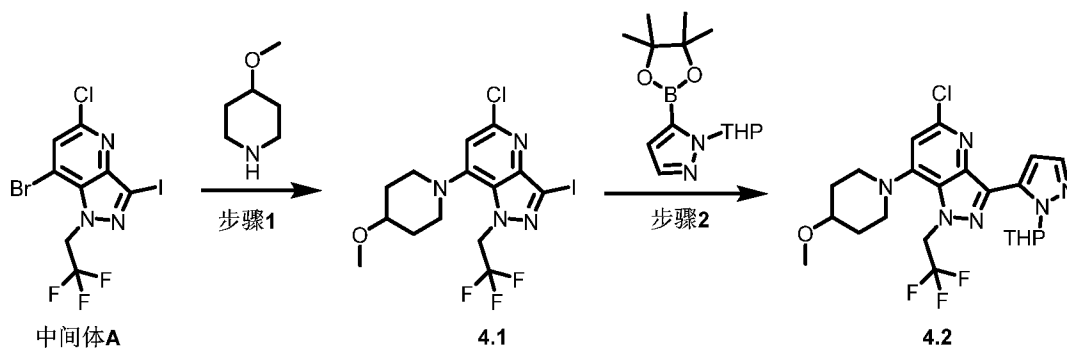
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.57 (s, 0.4H), 13.18 (s, 0.6H), 7.90 (s, 0.7H), 7.72 – 7.62 (m, 1.3H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.70 – 6.35 (m, 1H), 5.10 – 4.93 (m, 2H), 4.88 (br, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.82 – 3.69 (m, 1H), 3.41 – 3.37 (m, 2H), 3.05 – 2.86 (m, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 2H).

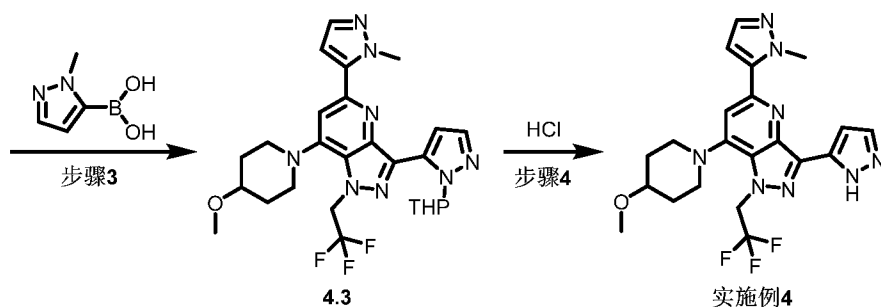
实施例 4: 7-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶



实施例4

合成路线:





步骤 1: 5-氯-3-碘-7-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(4.1)的合成:

25 mL 单口瓶中加入 *N*-甲基吡咯烷酮(5.0 mL)、7-溴-5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(0.50 g, 1.13 mmol)和 4-甲氧基哌啶(392 mg, 3.41 mmol)。在 130°C 下搅拌该混合物 4 小时。混合物冷却至室温后用水(20 mL)淬灭,用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取,用硫酸钠干燥,浓缩,得到残渣。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=15/1-3/1)纯化残余物,得到标题化合物 4.1 (400 mg, 产率: 74%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 474.9$.

步骤 2: 5-氯-7-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(4.2)的合成:

室温下 20 mL 单口瓶中加入 5-氯-3-碘-7-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(400 mg, 0.84 mmol)、二氧六环(10 mL)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(234 mg, 0.84 mmol)、碳酸铯(550 mg, 1.68 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(62 mg, 0.084 mmol)。在氮气保护下将混合物加热到 80°C 搅拌过夜。反应完成后用水(20 mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取,水(10 mL×1)和饱和食盐水(10 mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到残渣。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=10/1-3/1)纯化残余物,得到标题化合物 4.2 (180 mg, 产率: 42%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H-THP]^+ = 415.0$.

步骤 3: 7-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(4.3)的合成:

室温下 20 mL 单口瓶中加入 5-氯-7-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(180 mg, 0.36 mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(68 mg, 0.54 mmol)、碳酸钠(77 mg, 0.72 mmol)、二氧六环/水(10 mL/1 mL)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(26 mg, 0.036 mmol)。在氮气保护下,将混合物在 100°C 下搅拌 2 小时。反应完成后用水(10 mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=10/1-3/1)纯化残余物,得到标题化合物 4.3 (140 mg, 产率: 71%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 545.1$.

步骤 4: 7-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三

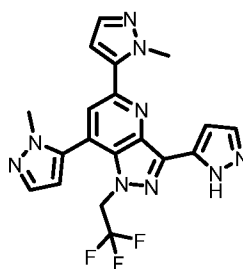
氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(实施例 4)的合成:

25 mL 单口瓶中加入 7-(4-甲氧基吡啶-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(140 mg, 0.26 mmol)和氯化氢乙酸乙酯溶液(4 M, 4.0 mL)。在室温下将混合物搅拌一小时。反应完成后混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液调节 pH=7。水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取、干燥、浓缩合并的有机层得到粗产物,粗产物通过高效液相制备纯化(柱子: XBridge-2.5 μm 19-150mm; 流动相: ACN-H₂O (0.1%FA); 流速: 20 mL/min), 得到标题化合物**实施例 4**(35 mg, 产率: 29%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 461.1.

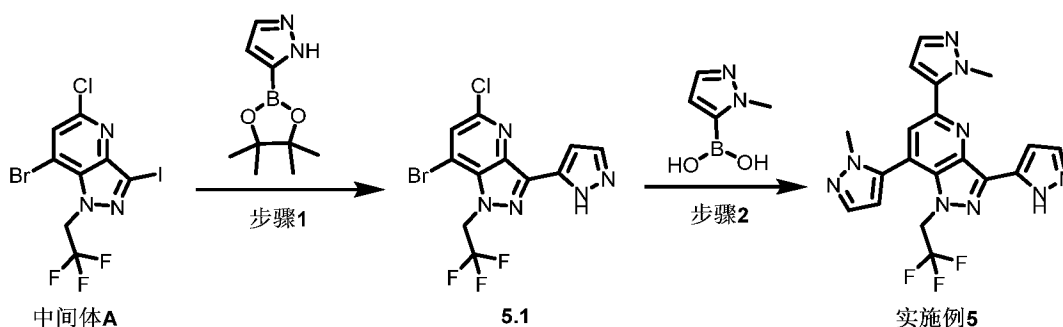
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.24 (brs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 – 7.60 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.48 – 5.28 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.58 – 3.43 (m, 1H), 3.34 – 3.30 (m, 5H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 2.18 – 1.98 (m, 2H), 1.80 – 1.50 (m, 2H).

实施例 5: 5,7-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶



实施例5

合成路线:



步骤 1: 7-溴-5-氯-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**5.1**)的合成:

于室温, 向 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (180 mg, 0.92 mmol) 和 7-溴-5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶 (400 mg, 0.92 mmol) 的 1, 4-二氧六环(60 mL)溶液中, 加入碳酸铯(300 mg, 1.71 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (80 mg, 0.11 mol), 用氮气置换气三次。反应于 80°C 氮气氛围下搅拌 10 小时。降温至室温, 反应混合物用水稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法色谱法(DCM/MeOH = 30:1)分离纯化得到白色固体

状标题化合物 **5.1** (60 mg, 产率: 17%)。

LC-MS (ESI), m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379.9/381.9$ 。

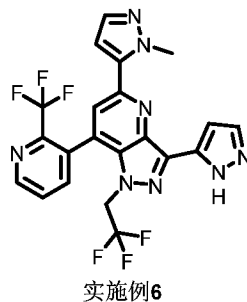
步骤 2: 5,7-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(实施例 5)的合成:

于室温, 向(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸 (24.8 mg, 0.20 mmol)和 7-溴-5-氯-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(25 mg, 0.066 mmol)的 1,4-二氧六环/水(5 mL/0.5mL)溶液中, 加入碳酸钠(14 mg, 0.12 mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9.6 mg, 0.013 mol), 用氮气置换气三次。反应于 100°C 氮气氛围下下搅拌 2 小时。降温至室温, 反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH = 30:1)分离纯化得到标题化合物实施例 5 (15 mg, 产率: 51%)。

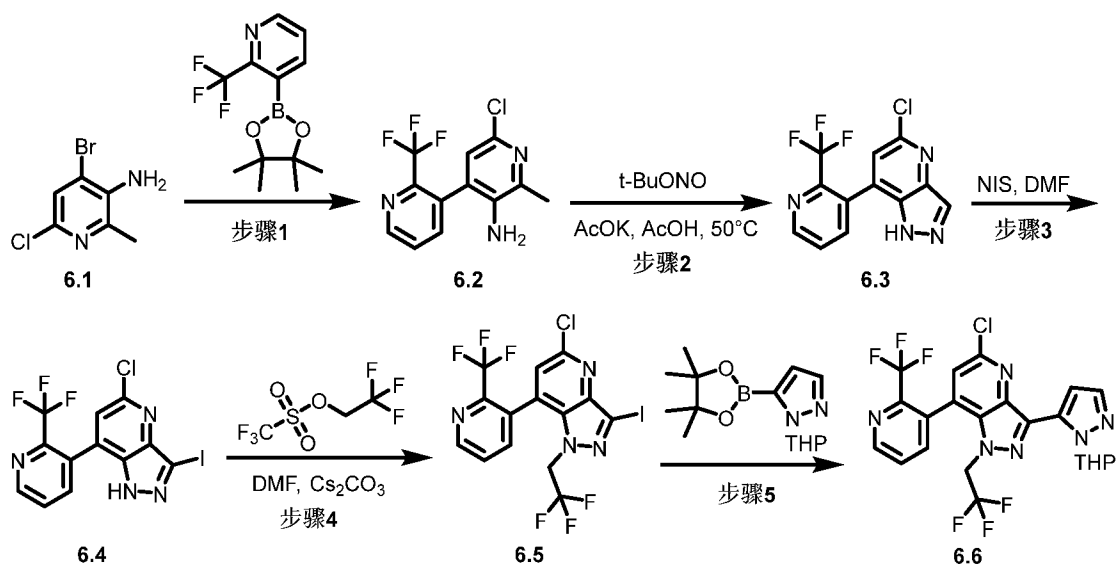
LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428.1$ 。

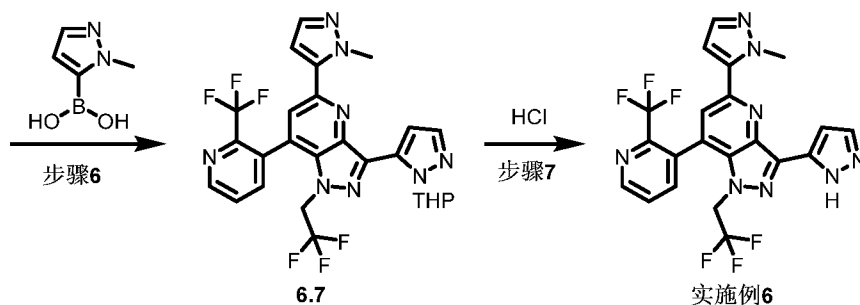
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.71 (br, 0.3H), 13.28 (br, 0.7H), 8.14 (s, 0.3H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 0.7H), 7.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.11 – 4.88 (m, 2H), 4.39 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

实施例 6: 5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶



合成路线:





步骤 1: 6'-氯-2'-甲基-2-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-3'-胺(6.2)的合成:

250 mL 单口瓶中依次加入 4-溴-6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(2.8 g, 12.8 mmol)、碳酸铯(6.3 g, 19.2 mmol)、乙醇(30 mL)和甲苯(30 mL), 然后氮气置换 3 次再加入四(三苯基膦)钯(0.70 g, 0.6 mmol), 加完后升温至 80°C 反应过夜。反应完成后向体系中加入水(100 mL), 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过硅胶色谱纯化(PE/EA=5/1)得到标题化合物 6.2 (0.80 g, 产率: 20%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 288.0.

步骤 2: 5-氯-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(6.3)的合成:

50 mL 单口瓶中加入 6'-氯-2'-甲基-2-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-3'-胺(770 mg, 1.7 mmol)、醋酸钾(525 mg, 5.4 mmol)、醋酸(6 mL)和甲苯(7.5 mL), 最后再加入亚硝酸叔丁酯(414 mg, 4.0 mmol), 加完后体系升温至 50°C 反应过夜。反应完成后加入水(10 mL), 然后用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过硅胶色谱纯化(PE/EA=2/1)得到标题化合物 6.3 (500 mg, 产率: 50%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 299.0.

步骤 3: 5-氯-3-碘-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(6.4)的合成:

25 mL 单口瓶中加入 5-氯-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(500 mg, 1.7 mmol)、二甲基甲酰胺(8 mL)和 *N*-碘代丁二酰亚胺(471 mg, 2.1 mmol), 然后室温反应过夜。反应完成后将反应液倒入水(20 mL)中, 然后用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过硅胶色谱纯化(PE/EA=1/1)得到标题化合物 6.4 (474 mg, 产率: 89%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 424.8.

步骤 4: 5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(6.5)的合成:

25 mL 单口瓶中加入 5-氯-3-碘-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(474 mg, 1.1 mmol)、碳酸铯(546 mg, 1.7 mmol)和二甲基甲酰胺(10 mL), 然后滴加 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸(389 mg, 1.7 mmol), 加完后室温反应过夜。反应完成后将反应液倒入水(20 mL)中, 然后用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过硅胶色谱纯化(PE/EA=3/1)得到标题

化合物 **6.5** (250 mg, 产率: 95%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 506.8$.

步骤 5: 5-氯-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**6.6**)的合成:

25 mL 单口瓶中加入 5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(80 mg, 0.16 mmol)、1-(噁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡唑(44 mg, 0.16 mmol)、碳酸钠(42 mg, 0.39 mmol)、乙二醇二甲醚(4 mL)和水(0.8 mL), 然后氮气置换三次, 再加入四(三苯基膦)钯(36 mg, 0.03 mmol), 体系升温至 80°C 反应过夜。反应完成后加入水(5 mL), 然后用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(2 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过薄层色谱纯化(PE/EA=2/1)得到标题化合物 **6.6** (37 mg, 产率: 36%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H-THP]^+ = 446.9$.

步骤 6: 5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**6.7**)的合成:

5 mL 反应瓶中加入 5-氯-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(19 mg, 0.04 mmol)、(2-甲基吡唑-3-基)硼烷二醇(9 mg, 0.07 mmol)、碳酸钠(7 mg, 0.07 mmol)、二氧六环(1 mL)和水(0.2 mL), 氮气置换 3 次后加入四(三苯基膦)钯(4 mg, 0.004 mmol), 体系升温至 100°C 反应过夜。反应完成后加入水(5 mL), 然后用乙酸乙酯(3 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(2 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过薄层色谱纯化(PE/EA=2/1)得到标题化合物 **6.7**(24 mg, 产率: 24%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 577.0$.

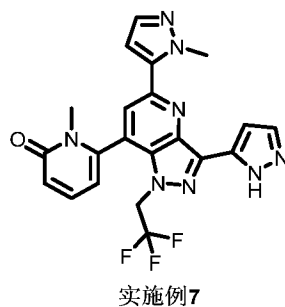
步骤 7: 5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(实施例 6)的合成:

25 mL 单口瓶中加入 5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(24 mg, 0.04 mmol)、甲醇(1 mL)和氯化氢乙酸乙酯溶液(2 M, 4 mL), 体系室温搅拌 30 分钟, 反应完成后逐滴加入饱和碳酸氢钠水溶液(4 mL)调至碱性, 然后用乙酸乙酯(2 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(2 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过薄层色谱纯化(DCM/MeOH=20/1)得到标题化合物实施例 6 (21 mg, 产率: 99%)。

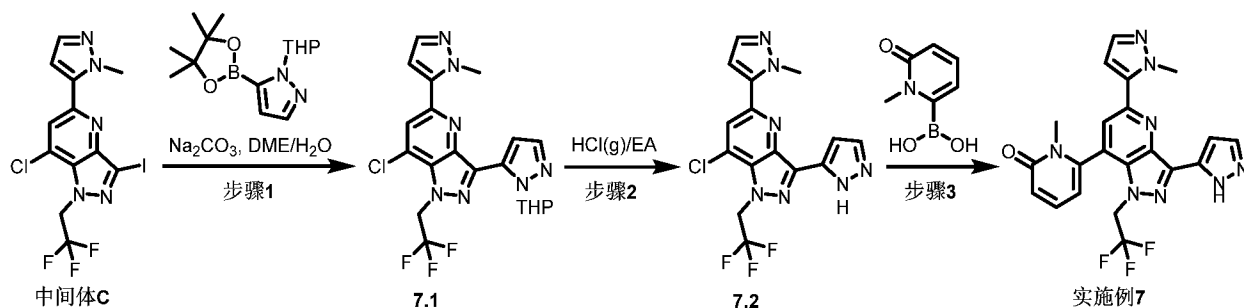
LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 493.0$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.70 (s, 0.2H), 13.30 (s, 0.8H), 9.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.97 – 8.03 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.40 – 4.82 (m, 2H), 3.33 (s, 3H).

实施例 7: 1-甲基-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)吡啶-2(1H)-酮



合成路线:



步骤 1: 7-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(7.1)的合成:

将 7-氯-3-碘-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(中间体 C, 600 mg, 1.36 mmol)加入 DME/H₂O=5:1 (10 mL)中, 然后依次加入 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧六环-2-基)-1H-吡唑(491 mg, 1.77 mmol)、碳酸钠(360 mg, 3.40 mmol)和四(三苯基膦)钯(314 mg, 0.27 mmol)。氮气保护下 80°C反应 16 小时。反应完成后反应液加水(50 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:10 至 1:4), 得到标题化合物 7.1 (225 mg, 产率: 36%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 466.0.

步骤 2: 7-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(7.2)的合成:

将 7-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶加入 HCl/EA (4 M, 2 mL)中。在 25°C下反应 3 小时。反应混合物浓缩后得到标题化合物 7.2 (82 mg, 产率: 100%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 381.9.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.09 – 5.07 (m, 2H), 4.20 (s, 3H).

步骤 3: 1-甲基-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)吡啶-2(1H)-酮(实施例 7)

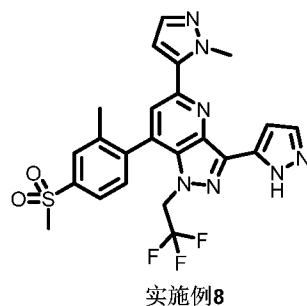
于室温, 向(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)硼酸(98 mg, 0.64 mmol)和 7-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(80 mg, 0.20

mmol)的 1,4-二氧六环/水(5 mL/0.5mL)溶液中,加入碳酸钠(41 mg, 0.39 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(29 mg, 0.039 mol),用氮气置换气三次。反应于 100°C氮气氛围下搅拌 2 小时。降温至室温,反应混合物加入水(15 mL),乙酸乙酯(10 mL×3)萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=30:1)分离纯化得到标题化合物**实施例 7**(16 mg, 产率: 18%)。

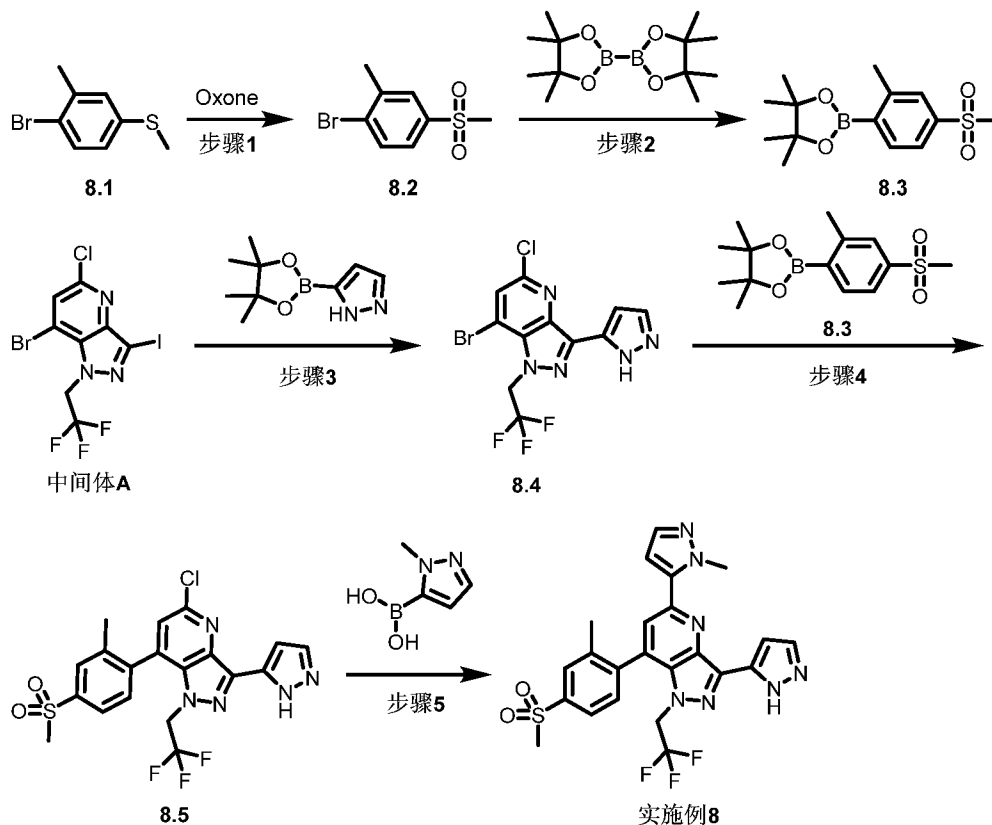
LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 454.8,

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.7 (br, 0.2H), 13.3 (br, 0.7H), 8.39 (br, 0.2H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (br, 0.7H), 7.61 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (br, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.15 – 5.02 (m, 1H), 4.95 – 4.80 (m, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)。

实施例 8: 5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲基-4-(甲磺酰)苯基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶



合成路线:



步骤 1: 1-溴-2-甲基-4-(甲磺酰)苯(**8.2**)的合成:

于室温下, 将(4-溴-3-甲基苯基)(甲基)硫烷(1.50 g, 6.9 mmol)溶于混合溶剂甲醇/水(35 mL/3.5 mL)中, 将反应体系降温至 0°C, 加入 1,4-二氧六环 (5.10 g, 8.3 mol), 加完后升温至 25°C搅拌 24 小时。用饱和亚硫酸钠水溶液淬灭后, 加入二氯甲烷萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 浓缩, 所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA =3:1)分离纯化得到标题化合物 **8.2** (1.6 g, 产率: 93%)。

LC-MS (ESI), m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br): [M+H]⁺ = 248.9/250.9.

步骤 2: 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-4-(甲磺酰)苯基)-1,3,2-二噁硼戊环(**8.3**)的合成:

于室温, 将化合物 **8.2**(500 mg, 2.0 mmol)和联硼酸频那醇酯(1.53 g, 6.0 mmol)溶于 1, 4-二氧六环(15 mL)中, 加入乙酸钾(788 mg, 8.0 mol)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (163 mg, 0.20 mmol), 氮气置换三次, 于 70°C氮气保护下搅拌 1 小时。降至室温, 加入乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 浓缩, 所得残余物通过硅胶色谱法(PE/EA=3:1)分离纯化得到标题化合物 **8.3** (450 mg, 产率: 75%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 297.0.

步骤 3: 7-溴-5-氯-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**8.4**)的合成:

于室温, 向中间体 **A** (400 mg, 0.91 mmol) 和 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂烷-2-基)-1H-吡唑(176 mg, 0.91 mmol)的 1,4-二氧六环(40 mL)溶液中, 加入碳酸铯 (591 mg, 1.81 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (66.3 mg, 0.091 mmol), 用氮气置换气三次。反应于 75°C氮气氛围下下搅拌 18 小时后冷却至室温, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA =0-20%)分离纯化得到标题化合物 **8.4** (85 mg, 产率: 25%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 380.1.

步骤 4: 5-氯-7-(2-甲基-4-(甲磺酰)苯基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**8.5**)的合成:

于室温, 向化合物 **8.3** (52 mg, 0.18 mmol)和 **8.4** (67 mg, 0.18 mmol)的 1,4-二氧六环/水 (5 mL/1mL)溶液中, 加入碳酸钠(56.0 mg, 0.53 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (29 mg, 0.035 mol), 用氮气置换气三次。反应于 70°C氮气氛围下下搅拌 1 小时。反应混合物冷却至室温后用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 半饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA =1:1)分离纯化得到标题化合物 **8.5** (25 mg, 产率: 30%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 470.0.

步骤 5: 5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲基-4-(甲磺酰)苯基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(实施例 8)的合成:

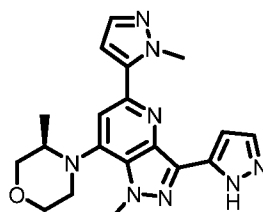
于室温, 向化合物 **8.5** (25 mg, 0.053 mmol) 和(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸 (13 mg, 0.106 mmol)的 1, 4-二氧六环/水(2.5 mL/0.5mL)溶液中, 加入碳酸钠 (17 mg, 0.160 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (8.8 mg, 0.0106 mol), 用氮气置换气三次。反应于 90°C氮气氛围下下搅拌 1 小时。反应混合物冷却至室温后用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 半饱和食盐水洗涤,

无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH=30:1)分离纯化得到标题化合物**实施例 8** (6.6 mg, 产率: 24%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 516.1$.

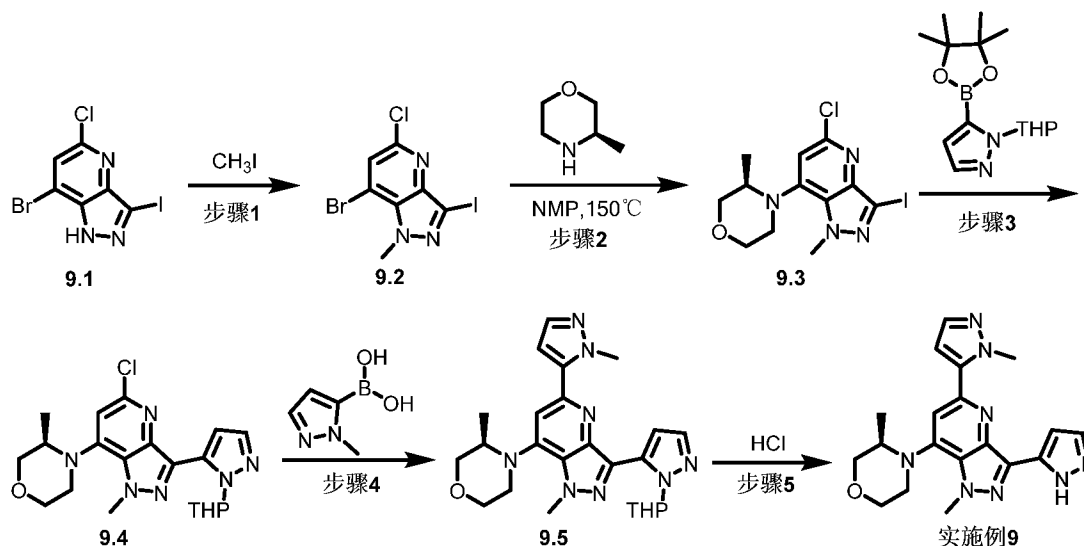
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (brs, 1H), 8.06 (d, $J = 1.2$ Hz 1H), 7.95 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.86 – 4.72 (m, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

实施例 9: (R)-3-甲基-4-(1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)吗啉



实施例9

合成路线:



步骤 1: 7-溴-5-氯-1-乙基-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**9.2**)的合成:

冰浴冷却下向 7-溴-5-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(9.1 g, 25 mmol)的四氢呋喃(100 mL), *N,N*-二甲基甲酰胺(25 mL)混合溶液中分批加入氢氧化钠(1.3 g, 0.033 mmol), 反应物升至室温反应 30 分钟后, 滴加碘甲烷(2.37 mL, 38 mmol)。该混合物继续在室温下搅拌 1.5 小时后, 用饱和氯化铵水溶液(200 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗产物。粗产物通过硅胶色谱纯化(EA/PE=1/100 - 1/50), 得到标题化合物 **9.2** (4.7 g, 产率: 46%)。

LC-MS (ESI), m/z ($^{79}Br/^{81}Br$): $[M+H]^+ = 371.8/373.8$.

步骤 2: (R)-4-(5-氯-1-甲基-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**9.3**)的合成: 在封管中将 7-溴-5-氯-1-甲基-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(3.0 g, 8.1 mmol)和(R)-3-甲

基吗啉(4.1 g, 41 mmol), *N,N*-二异丙基乙基胺(5.2 g, 41 mmol)与 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)的混合物加热至 180°C 并搅拌 2 小时。反应完成后将混合物减压浓缩, 所得粗产物经硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH=10/1), 得到标题化合物 **9.3** (1.8 g, 产率: 54%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 393.0.

步骤 3: (3*R*)-4-(5-氯-1-甲基-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**9.4**)的合成:

室温下向化合物 **9.3** (1.5 g, 3.8 mmol)的二氧六环/水(40 mL/4 mL)溶液中加入 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1*H*-吡唑(1.2 g, 4.1 mmol)、磷酸钾(2.4 g, 11.4 mmol)和[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钨 (440 mg, 0.67 mmol)。氮气保护下将混合物加热到 90°C 搅拌 3 小时。反应完成后用水(60 mL)淬灭混合物, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用水(30 mL×3)和饱和食盐水(50 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。粗产物经硅胶柱层析纯化(DCM/EA=1:1), 得到标题化合物 **9.4** (720 mg, 产率: 42%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 417.2.

步骤 4: (3*R*)-4-(1-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**9.5**)的合成:

氮气保护下向封管中加入化合物 **9.4** (50 mg, 0.12 mmol)、二氧六环/水(4 mL/1 mL)、(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)硼酸(50 mg, 0.24 mmol)、碳酸钾(50 mg, 0.36 mmol)和[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钨(7.8 mg, 0.012 mmol)。在微波反应器下将混合物加热到 120°C 反应 30 分钟。反应完成后用水(10 mL)淬灭混合物, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用水(10 mL×3)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。粗产物经制备薄层硅胶色谱纯化残余物(DCM/EA=1:1), 得到标题化合物 **9.5** (45 mg, 产率: 73%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 463.2.

步骤 5: (*R*)-3-甲基-4-(1-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)吗啉(实施例 9)的合成:

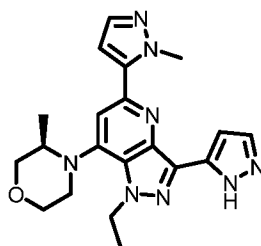
于 0°C 下向化合物 **9.5** (45 mg, 0.097 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 搅拌下滴加氯化氢甲醇溶液(4 M, 1 mL), 并在该温度下继续反应 10 分钟。反应完成后用饱和的碳酸氢钠水溶液(8 mL)淬灭, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用硫酸钠干燥并浓缩得到粗产物。粗产物进一步通过制备高效液相制备纯化(柱子: Xbridge prep C18 5μm OBD 19×150 mm; 流动相: ACN-H₂O(0.1%FA); 流速: 20 mL/min)得到实施例 9 (21 mg, 产率: 58%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 379.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.47 (br, 0.5H), 13.09 (br, 0.5H), 7.83 – 7.67 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.31 (s, 3H), 3.96 (dd, *J* = 11.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.90 – 3.81 (m, 2H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 3.52 – 3.47

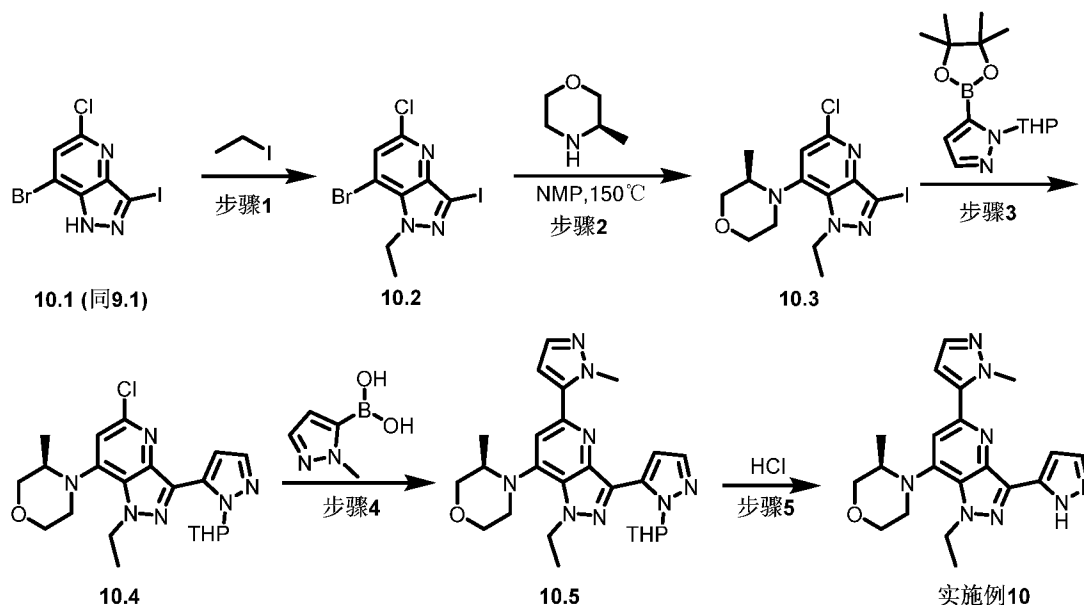
(m, 1H), 3.41 – 3.37 (m, 1H), 2.93 – 2.88 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例 10: (*R*)-4-(1-乙基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉



实施例10

合成路线:



步骤 1: 7-溴-5-氯-1-乙基-3-碘-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(**10.2**)的合成:

室温下 100 mL 单口瓶中加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL)、7-溴-5-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(5.0 g, 14mmol)、碘乙烷(4.4 g, 28 mmol)和三乙胺(4.2 g, 42 mmol), 该混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后用水(150 mL)淬灭混合物, 乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到残渣。残渣通过硅胶色谱纯化, EA/PE=1:100 至 1:50, 得到标题化合物 **10.2** (1.2 g, 产率: 22%)。

LC-MS (ESI), m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385.5/387.5$ 。

步骤 2: (*R*)-4-(5-氯-1-乙基-3-碘-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**10.3**)的合成:

100 mL 单口瓶中加入 *N*-甲基吡咯烷酮(20 mL)、7-溴-5-氯-1-乙基-3-碘-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(1.0 g, 2.6 mmol)和(*R*)-3-甲基吗啉(5.2 g, 52 mmol)。在 150°C 下搅拌该混合物 4 小时。反应完成后用水(60 mL)淬灭混合物, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到残渣。残渣用 EA/PE=1:5 重结晶, 得到标题化合物 **10.3** (800 mg, 产率: 76%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406.7$ 。

步骤 3: (3*R*)-4-(5-氯-1-乙基-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**10.4**)的合成:

室温下 50 mL 单口瓶中加入化合物 **10.3** (817 mg, 2.0 mmol)、二氧六环/水(10 mL/2 mL)、1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1*H*-吡唑(587 mg, 2.1 mmol)、碳酸钠(429 mg, 4.0 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(164 mg, 0.20 mmol)。氮气保护下将混合物加热到 80°C 搅拌过夜。反应完成后用水(60 mL)淬灭混合物, 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用水(30 mL×3)和饱和食盐水(50 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到残渣。通过制备薄层硅胶色谱纯化残余物(EA/PE=1:5), 得到标题化合物 **10.4** (430 mg, 产率: 50%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 430.7.

步骤 4: (3*R*)-4-(1-乙基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**10.5**)的合成:

室温下 20 mL 封管中加入化合物 **10.4** (430 mg, 1.0 mmol)、二氧六环/水(4 mL/0.8 mL)、(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)硼酸(188 mg, 1.5 mmol)、碳酸钠 (317 mg, 3.0 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(81 mg, 0.10 mmol)。在氮气保护下将混合物加热到 100°C 搅拌过夜。反应完成后用水(20 mL)淬灭混合物, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用水(10 mL×3)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到残渣。通过制备薄层硅胶色谱纯化残余物(EA/PE=1:2), 得到标题化合物 **10.5** (380 mg, 产率: 80%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 476.7.

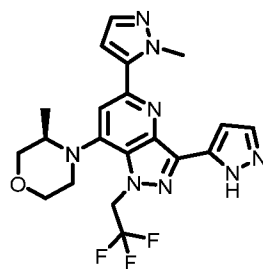
步骤 5: (*R*)-4-(1-乙基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(实施例 10)的合成:

室温下 8 mL 封管中加入化合物 **10.5** (150 mg, 0.31 mmol)和氯化氢乙酸乙酯溶液(4 M, 2.0 mL)。在室温下搅拌混合物 1 小时。反应完成后用饱和的碳酸氢钠水溶液将混合物调节至 pH=7, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL×3)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 再用硫酸钠干燥并浓缩得到残留物。通过中压液相制备柱(柱子: C18, 40 g; 流动相: ACN-H₂O=40%-60%; 流速: 30 mL/min)纯化残余物, 得到标题化合物实施例 10 (43 mg, 产率: 35%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 392.9.

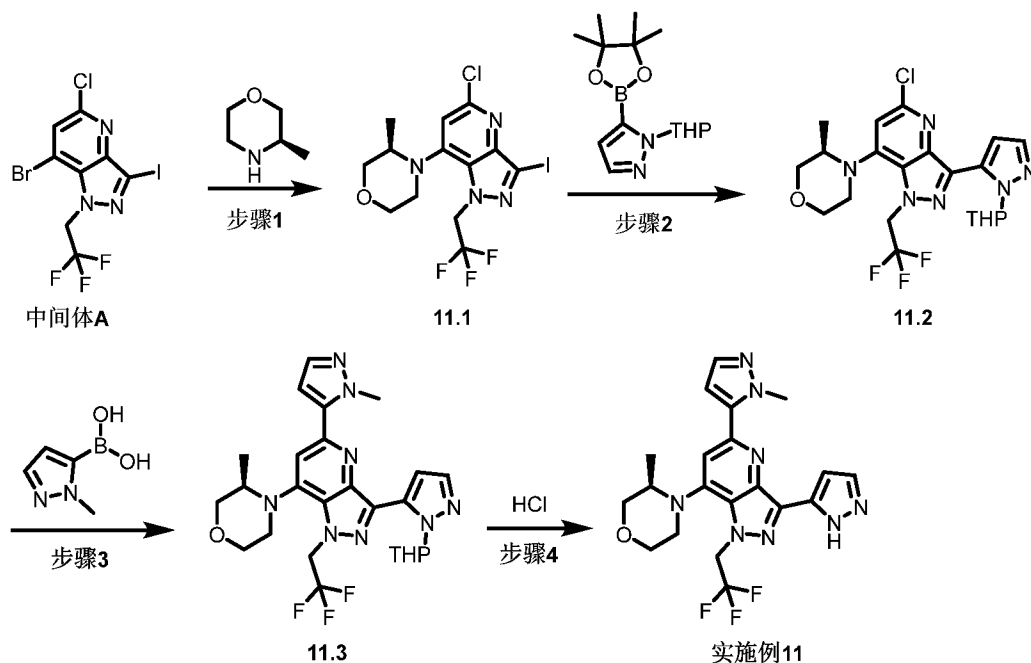
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.50 (m, 0.5H), 13.12 (m, 0.5H), 8.00 – 7.63 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.2 Hz 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.66 – 4.55 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 3.36(s, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

实施例 11: (*R*)-3-甲基-4-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)吗啉



实施例11

合成路线:



步骤 1: (*R*)-4-(5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉 (**11.1**)的合成:

25 mL 单口瓶中加入 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)、7-溴-5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(中间体 **A**, 0.50 g, 1.13 mmol)和(*R*)-3-甲基吗啉(2.30 g, 22.7 mmol)。在 150°C 下搅拌该混合物 4 小时。反应完成后用水(60 mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=5/1)纯化粗产物,得到标题化合物 **11.1** (245 mg, 产率: 46%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 460.6$ 。

步骤 2: (3*R*)-4-(5-氯-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**11.2**)的合成:

室温下 20 mL 单口瓶中加入化合物 **11.1** (245 mg, 0.53 mmol)、二氧六环/水(10 mL/2 mL), 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(148 mg, 0.53 mmol)、碳酸铯(347 mg, 1.06 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(39 mg, 0.053 mmol)。在氮气保护下将混合物加热到 80°C 搅拌过夜。反应完成后用水(30 mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取,合并有机相,用水(10 mL×1)和饱和食盐水(10 mL×1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=5/1)纯化粗产

物，得到标题化合物 **11.2** (165 mg, 产率: 64%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H-THP]^+ = 401.1$.

步骤 3: (3*R*)-3-甲基-4-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)吗啉(**11.3**)的合成:

室温下 20 mL 单口瓶中加入化合物 **11.2** (110 mg, 0.23 mmol)、(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)硼酸(43 mg, 0.34 mmol)、碳酸钠(72 mg, 0.68 mmol)、二氧六环/水(6 mL/1 mL)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(17 mg, 0.023 mmol)。在氮气保护下, 将混合物在 100°C 下搅拌 4 小时。反应完成后用水(20 mL)淬灭混合物, 用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=2/1)纯化残余物, 得到标题化合物 **11.3** (75 mg, 产率: 62%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 530.9$.

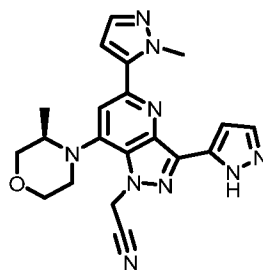
步骤 4: (*R*)-3-甲基-4-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)吗啉(实施例 11)的合成:

25 mL 单口瓶中加入化合物 **11.3** (75 mg, 0.14 mmol)和氯化氢乙酸乙酯溶液(4 M, 2 mL)。在室温下将混合物搅拌一小时。反应完成后混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液调节 pH=7。水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取、干燥、浓缩合并的有机相, 粗产物通过高效液相制备纯化(柱子: sunfire 5 μ m 19-150mm; 流动相: ACN-H₂O (0.1%FA); 流速: 20 mL/min), 得到标题化合物实施例 11 (28 mg, 产率: 44%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 446.8$.

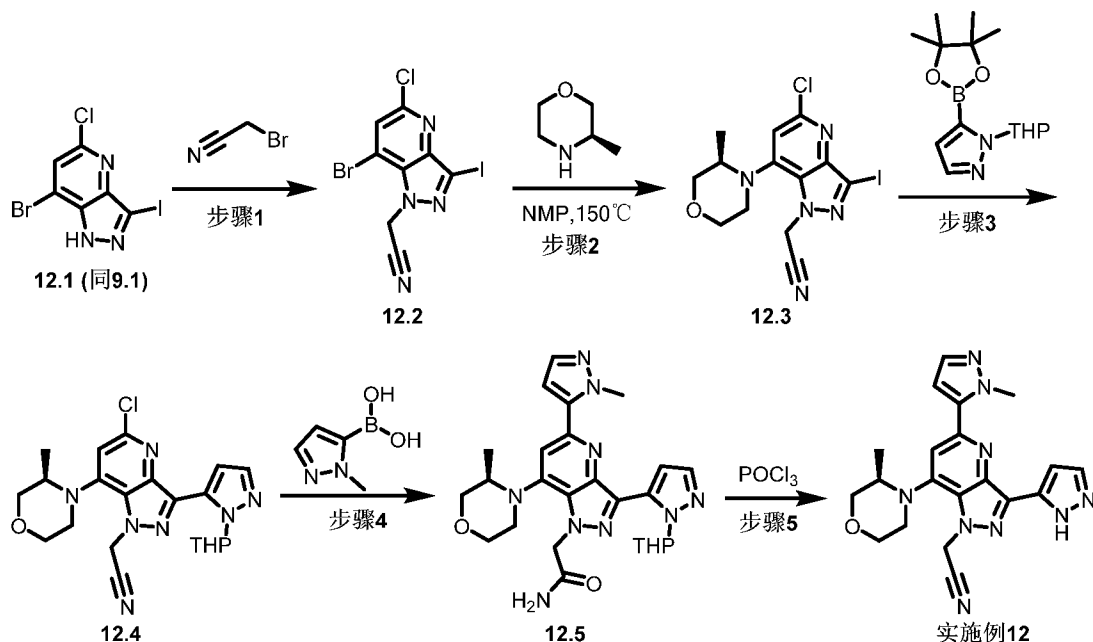
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.60 (br, 0.3H), 13.22 (br, 0.7H), 7.91 (br, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.75 – 5.60 (m, 1H), 5.53 – 5.37 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.96 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 1H), 2.98 – 2.93 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

实施例 12: (*R*)-2-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-7-(3-甲基吗啉代)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺



实施例 12

合成路线:



步骤 1: 2-(7-溴-5-氯-3-碘吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙腈(**12.2**)的合成:

将 7-溴-5-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(2.0 g, 5.6 mmol)和氢氧化钠(336 mg, 8.4 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(20 mL)溶剂中, 在 0°C下搅拌半小时, 然后加入 2-溴乙腈(807 mg, 6.7 mmol)在室温下搅拌 2 小时。混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤后, 真空浓缩并干燥, 所得粗产物通过硅胶色谱法(PE: EA=1:1)纯化得到标题化合物 **12.2** (1.4 g, 产率: 59%)。

LC-MS (ESI), m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br): $[M+H]^+ = 396.5/398.5$. 步骤 2: (R)-2-(5-氯-3-碘-7-(3-甲基吗啉代)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙腈(**12.3**)的合成:

将 2-(7-溴-5-氯-3-碘吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙腈 (1.3 g, 3.3 mmol)和 (3R)-3-甲基吗啉(3.3 g, 3.3 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(15 mL)中通过微波管微波加热到 120°C搅拌反应 15 分钟。混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤后, 真空浓缩并干燥, 所得粗产物通过硅胶色谱法(PE: EA=1:1)纯化得到标题化合物 **12.3** (1.0 g, 产率: 70%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 417.8$.

步骤 3: 2-(5-氯-7-((3R)-3-甲基吗啉代)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙腈(**12.4**)的合成:

将 2-(5-氯-3-碘-7-((3R)-3-甲基吗啉-4-基)吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙腈(1.0 g, 2.4 mmol), 1-(噁烷-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡唑 (0.33 g, 1.2 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钿(0.20 g, 0.2 mmol)和碳酸钠(0.51 g, 4.8 mmol)溶于水:1,4-二氧六环(2 mL: 10 mL)中在氮气保护中升温到 80°C后搅拌 16 个小时。混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤后, 真空浓缩并干燥, 所得粗产物通过硅胶色谱法(PE: EA=3:1) 纯化得到标题化合物 **12.4** (200 mg, 产率: 17%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H-THP]^+ = 357.9$.

步骤4: 2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-((*R*)-3-甲基吗啉代)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺(**12.5**)的合成:

将化合物 **12.4** (200 mg, 0.45 mmol), (2-甲基吡唑-3-基)硼烷二醇(85 mg, 0.68 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钿(37 mg, 0.045 mmol)和碳酸钠(96 mg, 0.91 mmol)溶于水:1,4-二氧六环(0.6 mL: 3 mL)中在氮气保护下升温到 100°C后搅拌 16 个小时.混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤后, 真空浓缩并干燥, 所得粗产物通过硅胶色谱法(PE: EA=3:1) 纯化得到标题化合物 **12.5** (40 mg, 产率: 17%).

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 505.8$.

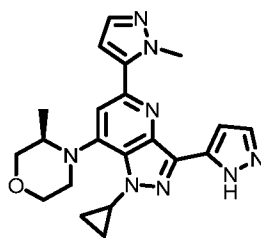
步骤5: (*R*)-2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(3-甲基吗啉代)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)乙腈(实施例 12)的合成

将化合物 **12.5** (30 mg, 0.062 mmol)和三氯氧磷(170 mg, 1.1 mmol)溶于吡啶(1 mL)溶液中在氮气保护下升温到 80°C后搅拌 16 个小时.混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗涤后, 真空浓缩并干燥, 所得粗产物通过普通制备 HPLC (柱子: C18 spherical 40-60 μ m 100 A 40 g; 流动相: ACN-H₂O (0.1% FA) = 0~100% 30 min; 流速: 40 mL/min) 得到标题化合物实施例 12 (6.0 mg, 产率: 23%).

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 404.1$.

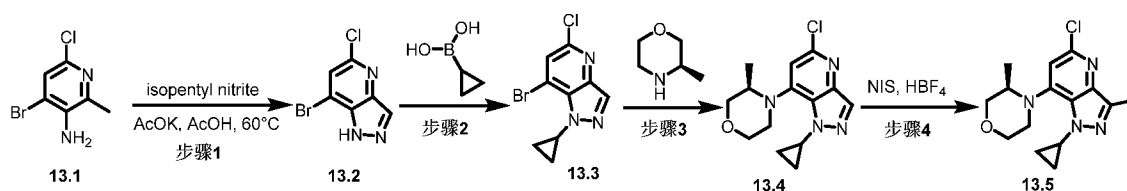
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.69 (m, 0.3H), 13.26 (s, 0.6H), 7.90 (br, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.04 – 5.90 (m, 1H), 5.85 – 5.74 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.05 – 3.82 (m, 4H), 3.70 – 3.44 (m, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

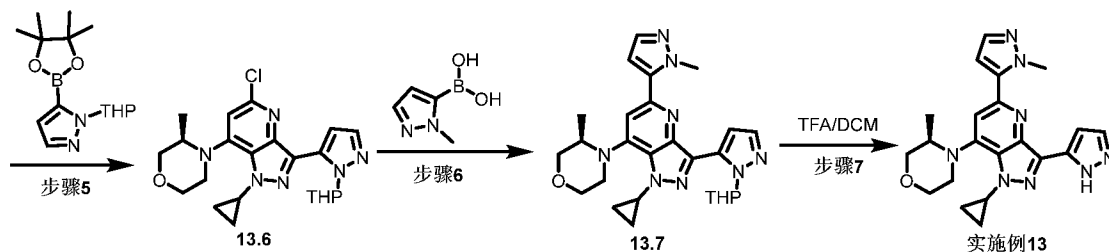
实施例 13: (*R*)-4-(1-环丙基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉



实施例13

合成路线:





步骤 1: 7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**13.2**)的合成:

在 0°C 下, 100 mL 单口瓶中加入 4-溴-6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(10.0 g, 45 mmol)、醋酸钾(8.9 g, 90 mmol)、甲苯(50 mL)、醋酸(40 mL)和亚硝酸异戊酯(7.9 g, 68 mmol)。混合物在 60°C 下搅拌过夜。反应完成后将混合物用水(200 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩得到残余物。残渣通过硅胶色谱纯化(EA/PE=1:30-1:10), 得到标题化合物 **13.2** (2.3 g, 产率: 19%)。

LC-MS (ESI), m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br): [M+H]⁺ = 231.7/233.7.

步骤 2: 7-溴-5-氯-1-环丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**13.3**)的合成:

100 mL 单口瓶中加入 7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(2.0 g, 8.6 mmol)、环丙基硼酸(1.5 g, 17 mmol)、4-二甲氨基吡啶(3.2 g, 26 mmol)、甲苯(60 mL)、醋酸铜(1.6 g, 8.6 mmol)和双(三甲基硅基)氨基钠(8.6 mL, 8.6 mmol)。混合物在 80°C 下搅拌过夜。反应完成后将混合物用水(100 mL)淬灭, 然后用二氯甲烷(100 mL×2)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤。滤液在减压下浓缩。残渣通过硅胶色谱法纯化(EA/PE=1:1), 得到标题化合物 **13.3** (0.90 g, 产率: 35%)。

LC-MS (ESI), m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br): [M+H]⁺ = 271.9/273.9.

步骤 3: (*R*)-4-(5-氯-1-环丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**13.4**)的合成:

室温下 20 mL 封管中加入(*R*)-3-甲基吗啉(2.6 g, 26 mmol)、*N*-甲基吡咯烷酮(4 mL)和 7-溴-5-氯-1-环丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(350 mg, 1.3 mmol)。在 130°C 下搅拌混合物 3 小时。反应完成后将混合物用水(20 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤。滤液在减压下浓缩, 得到残渣。通过薄层硅胶色谱纯化残余物(EA/PE=1:1), 得到标题化合物 **13.4** (200 mg, 产率: 48%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 292.7.

步骤 4: (*R*)-4-(5-氯-1-环丙基-3-碘-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**13.5**)的合成:

室温下在封管中加入化合物 **13.4** (600 mg, 2.1 mmol)、乙腈(2.5 mL)、*N*-碘代丁二酰亚胺(922 mg, 4.1 mmol)和四氟硼酸(1.25 mL)。将混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。反应完成后用水(30 mL)淬灭混合物, 然后用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤。滤液在减压下浓缩得到粗产物。通过薄层硅胶色谱纯化粗产物(DCM/MeOH=20:1), 得到标题化合物 **13.5** (151 mg, 产率: 16%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 418.7.

步骤 5: (3*R*)-4-(5-氯-1-环丙基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并

[4,3-b]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉的(13.6)合成:

室温下在封管中加入化合物 13.4 (151 mg, 0.36 mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡啶(110 mg, 0.40 mmol)、二氧六环/水(3 mL/0.6 mL)、碳酸钠(76 mg, 0.72 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钪(26 mg, 0.036 mmol)。在氮气保护下,将混合物在 80°C下搅拌过夜。反应完成后将混合物用水(20 mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤。滤液在减压下浓缩得到残渣。通过薄层硅胶色谱纯化残余物(DCM/MeOH=10:1),得到标题化合物 13.6 (70 mg, 产率: 39%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 442.7.

步骤 6: (3R)-4-(1-环丙基-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(13.7)的合成:

室温下在封管中加入化合物 13.6 (65 mg, 0.15 mmol)、(1-甲基-1H-吡啶-5-基)硼酸(27 mg, 0.22 mmol)、碳酸钠(46 mg, 0.44 mmol)、二氧六环/水(1 mL/0.2 mL)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钪(10 mg, 0.015 mmol)。在氮气保护下,将混合物在 100°C下搅拌 2 小时。反应完成后用水(10 mL)淬灭混合物,乙酸乙酯(5 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩得到粗产物。通过薄层硅胶色谱纯化粗产物(DCM/MeOH=10:1),得到标题化合物 13.7 (78 mg, 产率: 97%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 488.7.

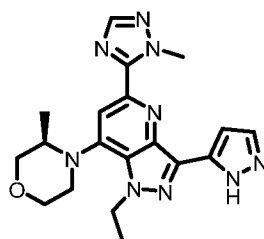
步骤 7: (R)-4-(1-环丙基-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(实施例 13)的合成:

50 mL 单口瓶中加入化合物 13.7 (78 mg, 0.16 mmol)、二氯甲烷(10 mL)和三氟乙酸(3.0 mL)。在室温下将混合物搅拌一小时。反应完成后混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液(20 mL)调节 pH=7。用二氯甲烷(8 mL×3)萃取,将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩得到粗产物,并通过中压液相制备纯化粗产物(柱子: C18, 40 g; 流动相: ACN/H₂O=40%-60%; 流速: 30 mL/min),得到标题化合物实施例 13 (15 mg, 产率: 23%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 405.1.

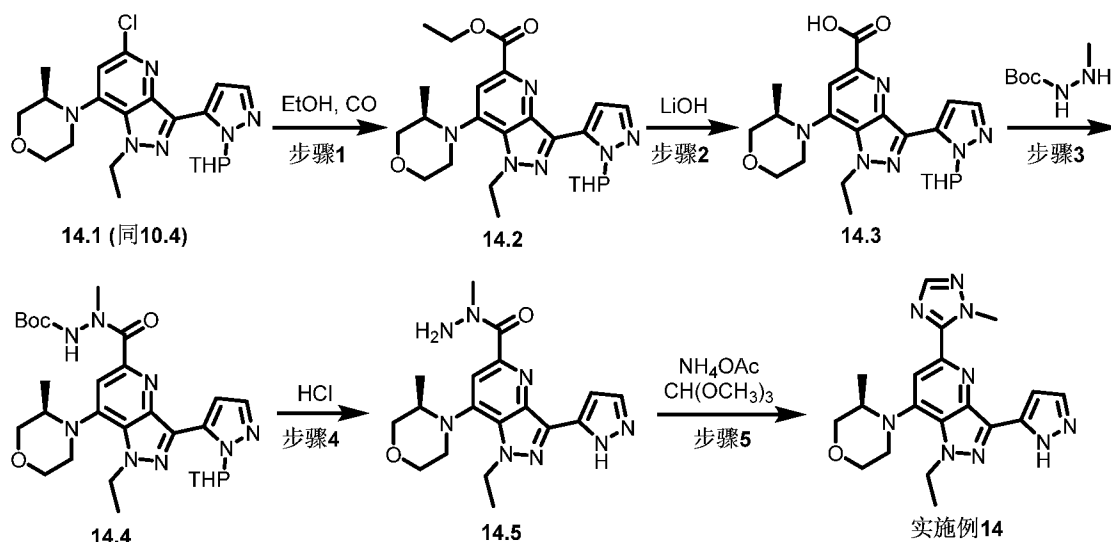
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.41 (br, 0.5H), 13.06 (br, 0.5H), 7.84 (br, 0.5H), 7.63 (br, 0.5H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.03 – 3.75 (m, 4H), 3.62 – 3.45 (m, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 1.52 – 1.33 (m, 2H), 1.35 – 1.11 (m, 2H), 0.98 – 0.97 (m, 3H).

实施例 14: (R)-4-(1-乙基-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉



实施例14

合成路线:



步骤 1: 1-乙基-7-((R)-3-甲基吗啉)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(**14.2**)的合成:

室温下 25 mL 单口瓶中加入(3R)-4-(5-氯-1-乙基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**14.1** 同 **10.4**, 1.2 g, 2.8 mmol)、三乙胺(0.84 g, 8.4 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(203 mg, 0.28 mmol)和乙醇(60 mL)。充入 50 psi 压力的一氧化碳, 将混合物在 75°C 下搅拌过夜。反应完成后用水(30 mL)淬灭混合物, 用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。残余物通过硅胶柱层析(PE/EA=10/1-3/1)纯化得到标题化合物 **14.2** (800 mg, 产率: 61%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 468.9.

步骤 2: 1-乙基-7-((R)-3-甲基吗啉)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羧酸(**14.3**)的合成:

0°C 下, 向化合物 **14.2** (0.80 g, 1.7 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入氢氧化锂(215 mg, 4.1 mmol)和水(10 mL)。将混合物在室温下搅拌 4 小时, 向反应液中滴加 2M 的盐酸至 pH=3, 乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱(PE/EA=10/1-1/1)纯化得到标题化合物 **14.3** (0.60 g, 产率: 79%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 441.2.

步骤 3: 2-(1-乙基-7-((R)-3-甲基吗啉)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-羰基)-2-甲基肼-1-羧酸叔丁酯(**14.4**)的合成:

室温下向化合物 **14.3** (600 mg, 1.4 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)的溶液中加入 2-甲基胍-1-羧酸叔丁酯(675 mg, 5.4 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐 (1.03 g, 2.7 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(351 mg, 2.7 mmol)。将混合物在 30°C下搅拌 8 小时。反应完成后用水(30 mL)淬灭混合物, 乙酸乙酯(15 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过硅胶柱色谱(PE/EA=15/1-5/1)纯化残余物, 得到标题化合物 **14.4** (450 mg, 产率: 58%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 569.2.

步骤 4: (*R*)-1-乙基-*N*-甲基-7-(3-甲基咪唑)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲酰肼(**14.5**)的合成:

向化合物 **14.4** (450 mg, 0.79 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中加入氯化氢乙酸乙酯溶液(4 M, 5.0 mL)。在室温下将混合物搅拌一小时。反应完成后, 将混合物浓缩得到粗产品。粗产品通过高效液相制备纯化(柱子: SunFire C18 5 μm 4.6×150mm; 流动相: ACN-H₂O (0.05%TFA); 流速: 1.0 mL/min)得到标题化合物 **14.5** (120 mg, 产率: 39%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 385.3.

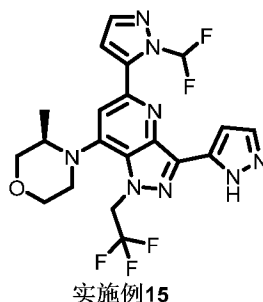
步骤 5: (*R*)-4-(1-乙基-5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑(实施例 14)的合成:

室温下 10 mL 单口瓶中加入化合物 **14.5** (120 mg, 0.31 mmol)、乙酸铵(240 mg, 3.1 mmol)、乙酸(187 mg, 3.1 mmol)、二氧六环(2.0 mL)和原甲酸三甲酯(330 mg, 3.1 mmol)。在氮气保护下, 将混合物在 95°C下搅拌过夜。反应完成后用水(10 mL)淬灭混合物, 乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=1/1)纯化残余物, 得到标题化合物实施例 14 (35 mg, 产率: 28%)。

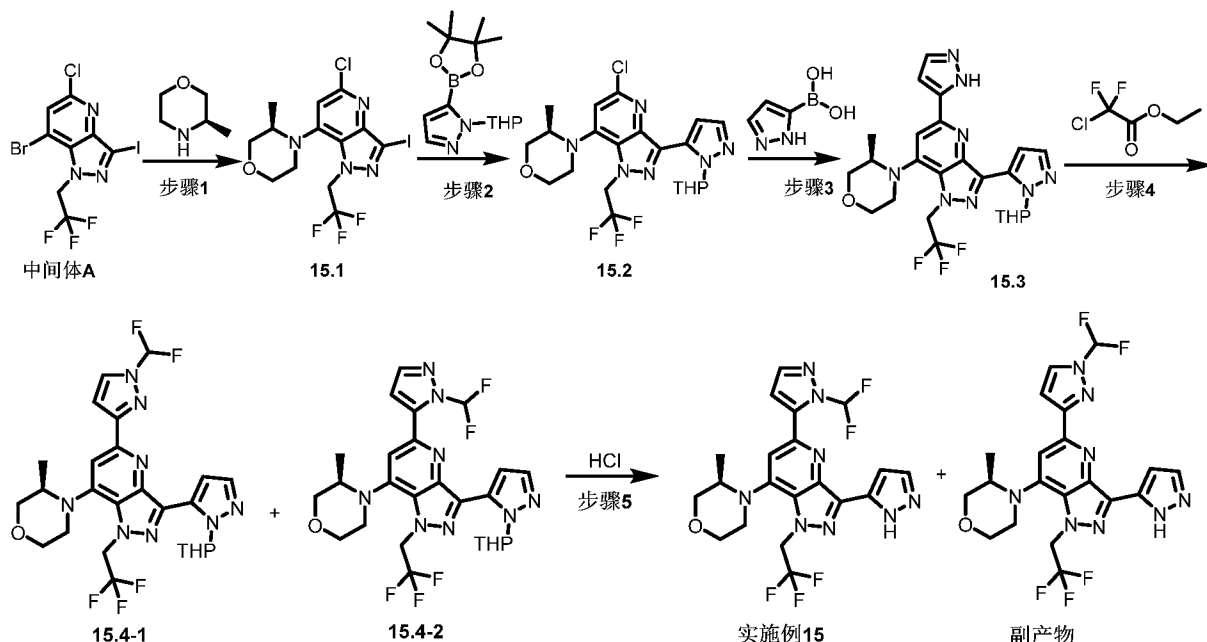
LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 394.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.54 (br, 0.4H), 13.14 (br, 0.6H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 – 7.61 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.82 – 4.71 (m, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.60 – 3.45 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 1.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H).

实施例 15: (*R*)-4-(5-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基咪唑



合成路线:



步骤 1: (*R*)-4-(5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉 (**15.1**)的合成:

于室温,将中间体 A (1.5 g, 3.4 mmol)和(*R*)-3-甲基吗啉(0.69 g, 6.8 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(1.5 mL)中。反应混合物于 160°C氮气保护下搅拌 3 小时。降至室温,加入水 (20 mL)稀释反应,混合物用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取,合并的有机相经饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法 (PE: EA=5:1)分离纯化得到标题化合物 **15.1** (1.2 g, 产率: 76%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 461.0$ 。

步骤 2: (3*R*)-4-(5-氯-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**15.2**)的合成:

于室温,将化合物 **15.1** (1.2 g, 2.6 mmol), 碳酸铯(1.7 g, 5.2 mmol)和 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (0.81 g, 2.9 mmol)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)和水(1.5 mL)中。氮气保护下加入 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(0.22 g, 0.03 mmol)。反应混合物于 70°C氮气保护下搅拌 6 小时。反应结束后降至室温,加入水 (30 mL),混合物用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取,合并的有机相经饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE/EA=3:1)分离纯化得到标题化合物 **15.2** (600 mg, 产率: 48%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 485.0$ 。

步骤 3: (3*R*)-4-(5-(1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**15.3**)的合成:

于室温,将化合物 **15.2** (200 mg, 0.41 mmol)、碳酸铯(269 mg, 0.83 mmol)和 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(160 mg, 0.83 mmol)溶于 1,4-二氧六环(3 mL)中。氮气保护下加入 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨 (30 mg, 0.041 mmol)。反应混合物于

100°C氮气保护下搅拌 16 小时。反应结束后混合物冷却至室温，加入水(20 mL)，混合物用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，合并的有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA=1:1)分离纯化得到标题化合物 **15.3** (130 mg, 产率: 61%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 517.0$.

步骤 4: (3*R*)-4-(5-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**15.4-1**)和(3*R*)-4-(5-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-3-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(**15.4-2**)混合物的合成:

于 0°C和氮气保护下，向化合物 **15.3** (50 mg, 0.097 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL)溶液中加入氢化钠(8.0 mg, 0.19 mmol, 60%)。加完后在 0°C下搅拌 0.5 小时，然后 0°C下缓慢加入 2-氯-2,2-二氟乙酸乙酯(31 mg, 0.19 mmol)，随后缓慢升温至 25°C并搅拌 2 小时。反应体系降温至 0°C，加入冰水(20 mL)淬灭，并将混合物用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，合并的有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法 (PE: EA=5:1) 分离纯化得到标题化合物 **15.4-1** 和 **15.4-2** 的混合物(25 mg, 产率: 46%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 567.0$.

步骤 5: (*R*)-4-(5-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(实施例 15)

于室温，向化合物 **15.4-1** 和 **15.4-2** 的混合物(25 mg, 0.044 mmol)的乙酸乙酯溶液中(2 mL)加入盐酸(1 M, 1.0 mL)。反应在室温下搅拌 1 小时。反应结束后减压浓缩，所得残余物通过高效液相制备分离纯化(色谱柱型号: Gemini-C18 150 × 21.2 mm, 5 μm, 流动相: 乙腈/水(0.1%甲酸)，梯度: 50%-80%，流速: 20 mL/min)得到实施例 15 (1.8 mg, 产率: 8.5%)。

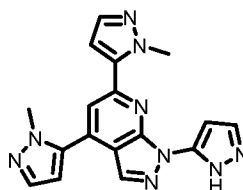
分析型 HPLC(色谱柱型号: Gemini-C18 4.6 × 150 mm, 5 μm, 流动相: 乙腈/水(0.05%甲酸)，梯度: 10%-100%，流速: 1.2 mL/min):

$t_R = 7.483$ min.

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 483.2$.

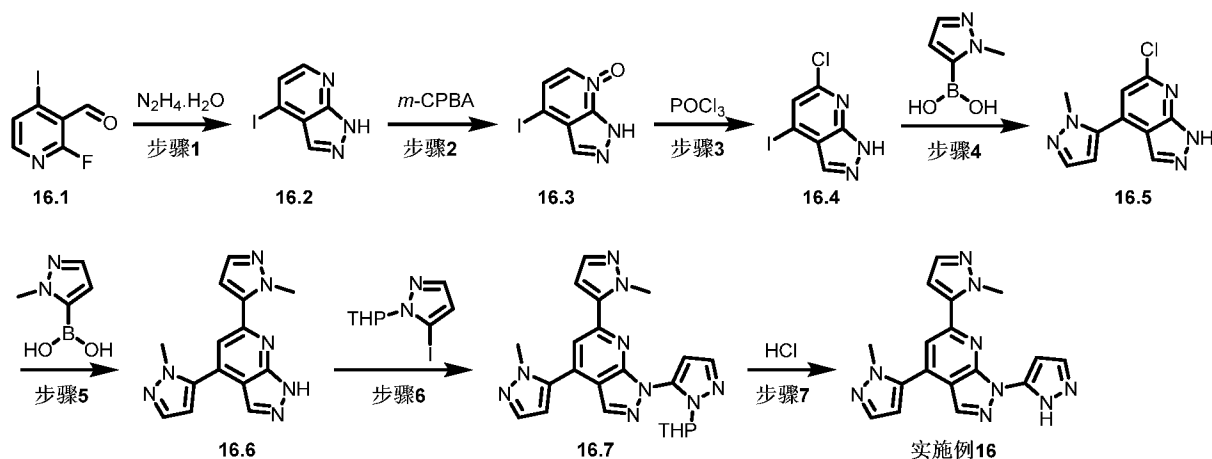
¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (t, *J* = 58.8 Hz, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.70 – 5.55 (m, 1H), 5.54 – 5.41 (m, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.67 – 3.47 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 1H) 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

实施例 16: 4,6-二(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶



实施例 16

合成路线:



步骤 1: 4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(**16.2**)的合成:

250 mL 单口瓶中加入异丙醇(100 mL)、2-氟-4-碘尼古丁醛(9.5 g, 38 mmol)和水合肼(5.7 g, 113 mmol)。在 60°C 下搅拌该混合物过夜。反应完成后将反应混合物冷却至室温, 抽滤, 收集固体, 固体干燥得到标题化合物 **16.2** (7.8 g, 产率: 84%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 245.8.

步骤 2: 4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-7-氧化(**16.3**)的合成:

在 0°C 下, 250 mL 三口瓶中加入 4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(7.8 g, 32 mmol)、DCE (80 mL)和间氯过氧苯甲酸(20.5 g, 96 mmol)。在氮气保护下将混合物加热到 60°C 搅拌过夜。反应完成后混合物冷却至室温, 加入甲基叔丁基醚(60 mL), 继续搅拌 20 分钟, 抽滤, 收集固体, 固体干燥得到标题化合物 **16.3** (3.3 g, 产率: 39%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 261.9.

步骤 3: 6-氯-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(**16.4**)的合成:

冰浴冷却下, 向 4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-7-氧化(3.3 g, 13 mmol)的乙腈(50 mL)溶液中加入三氯氧磷(5.8 g, 38 mmol)。将混合物在 50°C 下搅拌 4 小时。反应完成后混合物冷却至室温, 然后将反应液浓缩, 缓慢加入水(50 mL)稀释, 用 3M 的氢氧化钠溶液调 pH=10。乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过硅胶柱层析纯化(PE/EA=15/1-1/1)得到标题化合物 **16.4** (1.3 g, 产率: 36%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 279.9.

步骤 4: 6-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(**16.5**)的合成:

室温下 20 mL 单口瓶中加入 6-氯-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(500 mg, 1.8 mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(675 mg, 5.4 mmol)、碳酸钠(568 mg, 5.4 mmol)、二氧六环/水(10 mL/1 mL)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(130 mg, 0.18 mmol)。在氮气保护下, 将混合物在 90°C 下搅拌 4 小时。反应完成后混合物冷却至室温, 然后用水(20 mL)淬灭混合物, 用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=1/1)纯化残余物, 得到标题化合物 **16.5** (310 mg, 产率: 74%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 234.0.

步骤 5: 4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(**16.6**)的合成:

室温下，20 mL 单口瓶中加入 6-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (310 mg, 1.3 mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(334 mg, 2.7 mmol)、碳酸钠(281 mg, 2.7 mmol)、二氧六环/水(6 mL/0.6 mL)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(97 mg, 0.13 mmol)。在氮气保护下，将混合物在 90°C下搅拌 4 小时。反应完成后混合物冷却至室温，然后用水(20 mL)淬灭混合物，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=1/1)纯化残余物，得到标题化合物 **16.6** (190 mg, 产率: 51%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 280.0.

步骤 6: 4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(**16.7**)的合成:

室温下，20 mL 单口瓶中加入 4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (190 mg, 0.68 mmol)、5-碘-1-(四氢吡喃-2-基)吡唑(284 mg, 1.0 mmol)、(1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺(145 mg, 1.0 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)、K₃PO₄ (216 mg, 1.0 mmol)和碘化亚铜(65 mg, 0.34 mmol)。在氮气保护下，将混合物在 90°C下搅拌过夜。反应完成后混合物冷却至室温，然后用水(15 mL)淬灭混合物，用乙酸乙酯(15 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=3/1)纯化残余物，得到标题化合物 **16.7** (100 mg, 产率: 34%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 430.1.

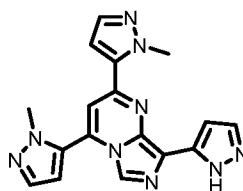
步骤 7: 4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(实施例 16)的合成:

于 25 mL 单口瓶中加入 4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(100 mg, 0.23 mmol)和氯化氢乙酸乙酯溶液(4 M, 4.0 mL)。在室温下将混合物搅拌一小时。反应完成后混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 7。水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取、干燥、浓缩合并的有机相，粗产物通过高效液相制备纯化(柱子: symmetry 7 μm 19-150mm; 流动相: ACN-H₂O (0.1%FA); 流速: 20 mL/min), 得到标题化合物实施例 16 (30 mg, 产率: 37%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 346.1.

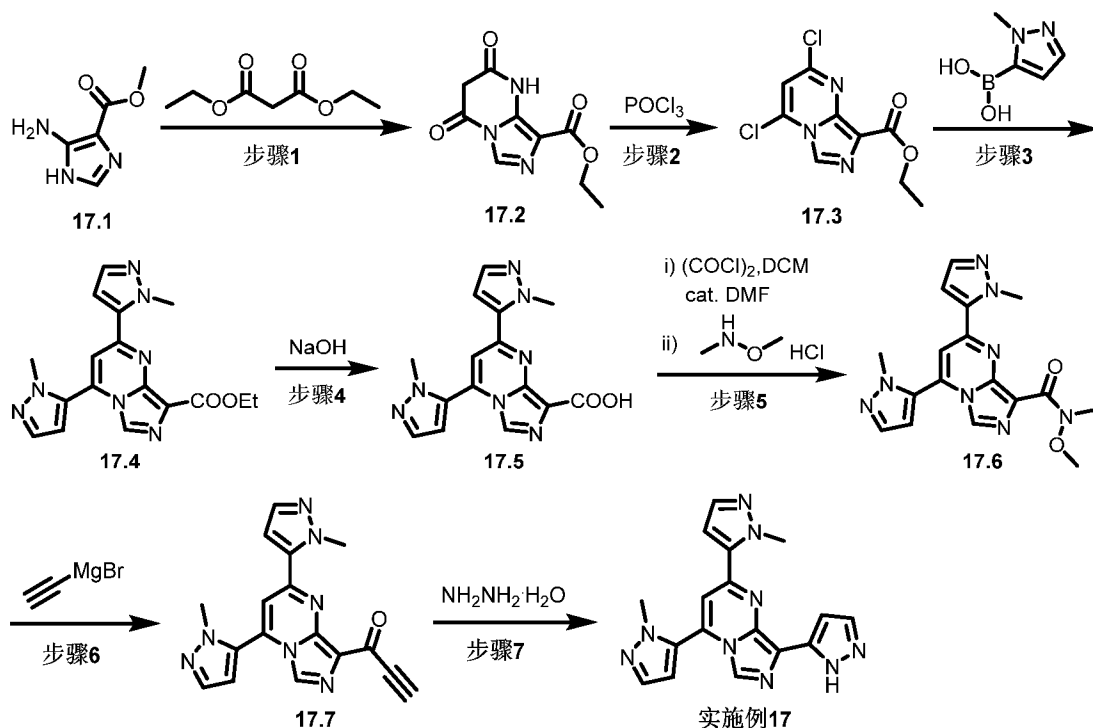
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.10 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.04 (s, 3H).

实施例 17: 2,4-双(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶



实施例17

合成路线:



步骤 1: 2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-羧酸乙酯(**17.2**)的合成:

于室温, 向化合物 **17.1** (4.40 g, 0.031 mol)的乙醇(60 mL)溶液中加入丙二酸二乙酯(6.00 g, 0.037 mol)和 20%乙醇钠的乙醇溶液(26.5g, 0.078 mol), 加完后升温至 85°C搅拌 36 小时。将反应体系降温至室温, 浓缩, 加入水(30 mL), 加入二氯甲烷洗涤三次, 水相用 4 M 稀盐酸调节 pH 至 2, 搅拌 10 分钟, 固体析出, 过滤, 干燥后得到标题化合物 **17.2** (4.88 g, 产率: 70%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 224.0$ 。

步骤 2: 2,4-二氯咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-羧酸乙酯(**17.3**)的合成:

于室温, 将化合物 **17.2** (2.78 g, 12.5 mmol)加入三氯氧磷(10 mL)中, 于 110°C氮气保护下搅拌 12 小时。降至室温, 浓缩。加入二氯甲烷, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 浓缩, 所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA=1:2)分离纯化得到棕色固体状标题化合物 **17.3** (1.22 g, 产率: 38%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 260.0$ 。

步骤 3: 2,4-双(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-羧酸乙酯(**17.4**)的合成:

于室温, 向化合物 **17.3** (1.22 g, 4.7 mmol)和(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(2.37 g, 18.8 mmol)的 1,4-二氧六环/水(20 mL/4 mL)溶液中, 加入碳酸钠(2.49 g, 23.5 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (0.69 g, 0.094 mmol), 用氮气置换气三次。反应于 100°C氮气氛围下搅拌 2 小时。降温至室温, 反应混合物用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20:1)分离纯化得到标题化合物 **17.4** (1.00 g, 产率: 60%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 352.1$ 。

步骤 4: 2,4-双(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-羧酸(**17.5**)的合成:

于室温，将化合物 **17.4** (510 mg, 1.45 mmol) 溶于甲醇(60 mL)中混合溶液中，加入氢氧化钠固体(406 mg, 10.2 mmol)，反应于 70°C 搅拌 24 小时。浓缩，加入水(25 mL)，用 2 M 稀盐酸调 pH 至 4，搅拌 30 分钟，有固体形成，过滤，收集固体产品，干燥后得到标题化合物 **17.5** (400 mg, 产率：85%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 324.0$.

步骤 5: *N*-甲氧基-*N*-甲基-2,4-双(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-8-甲酰胺 (**17.6**)的合成:

于 0°C，向化合物 **17.5** (300 mg, 0.93 mmol) 的二氯甲烷悬浊液中慢慢滴加草酰氯(472 mg, 3.72 mmol)，加入 2 滴 DMF 催化，然后于室温搅拌 2 小时；再滴加草酰氯(1.89 g, 14.9 mmol)，于室温继续搅拌 1 小时；减压浓缩，所得粗品(400 mg)直接用于下一步。将 *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐(2.30 g, 11.1 mmol)加入二氯甲烷中，于 0°C，加入 DIEA (1.43 g, 11.1 mmol)，搅拌 0.5 小时，然后将得到的酰氯粗产物的二氯甲烷溶液加入反应液，于室温搅拌 0.5 小时。浓缩，所得残余物通过硅胶色谱法(DCM : MeOH = 15:1)分离纯化得到标题化合物 **17.6** (240 mg, 产率：71%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 367.1$.

步骤 6: 1-(2,4-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-8-基)丙-2-炔-1-酮(**17.7**)的合成:

于室温，将化合物 **17.6** (150 mg, 0.41 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)，氮气保护下，加入溴化乙炔基镁(1.06 g, 8.2 mmol)，反应在室温下搅拌 1 小时。反应结束后，用冰水淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥后，过滤，浓缩得到标题化合物 **17.7** (160 mg)粗品，直接用于下一步。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 332.1$.

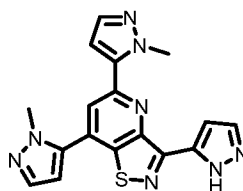
步骤 7: 2,4-双(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,5-*a*]嘧啶(实施例 17)的合成:

于室温，将化合物 **17.7** (150 mg, 0.41 mmol) 溶于乙醇 (10 mL)，加入水合肼 (1.06 g, 8.2 mmol)，反应在 85°C 下搅拌 4 小时。反应结束后，浓缩，所得残余物通过硅胶色谱法(DCM /MeOH = 20:1) 分离纯化得到标题化合物**实施例 17** (26 mg, 产率：10%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 346.1$.

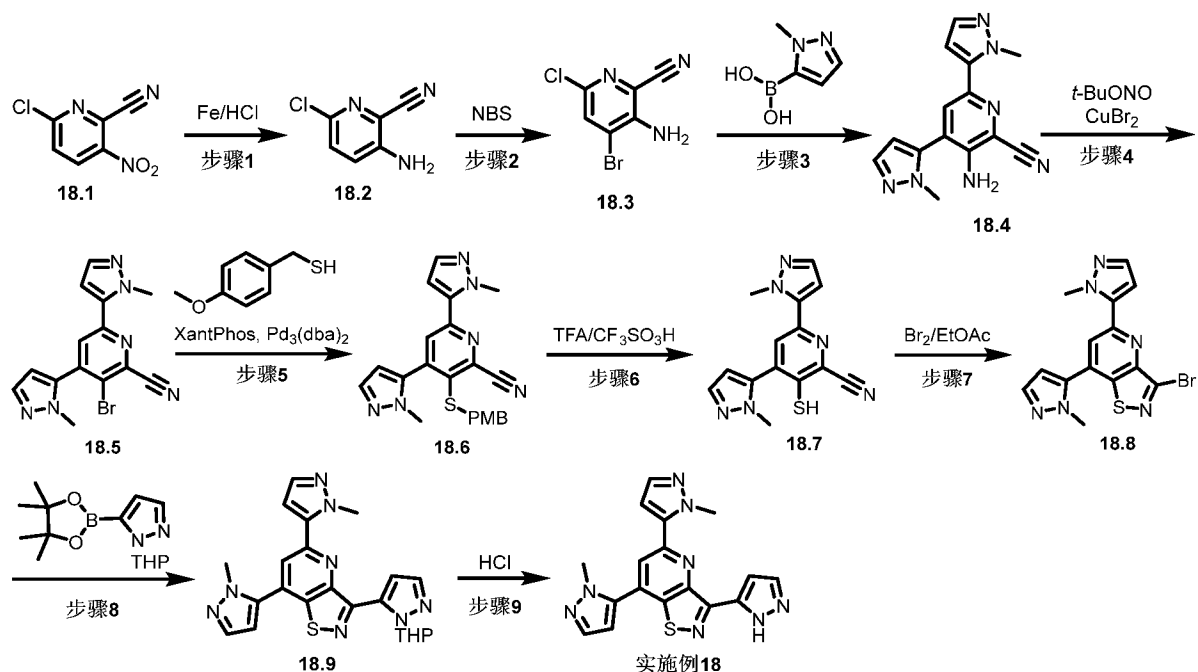
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.32 (s, 0.7H), 12.91 (s, 0.3H), 8.30 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

实施例 18: 5,7-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)异噻唑并[4,5-*b*]吡啶



实施例18

合成路线:



步骤1: 3-氨基-6-氯氰基吡啶(**18.2**)的合成:

室温下, 向6-氯-3-硝基氰基吡啶(25.0 g, 0.13 mol)的乙醇/浓盐酸=3:1 (400 mL)溶液中分批加入铁粉(26.6 g, 0.47 mol)。然后将所得混合物在75°C下搅拌反应2小时。反应完成后加入水(1 L)并用固体NaHCO₃将混合物调节pH至=7-8。用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 同时过滤掉有机相中的不溶物并收集滤液。有机相用水(100 mL), 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去硫酸钠并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH=20:1)纯化得到标题化合物**18.2** (20.5 g, 产率: 84%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 154.0.

步骤2: 3-氨基-4-溴-6-氯氰基吡啶(**18.3**)的合成:

室温下, 向3-氨基-6-氯氰基吡啶(20.5 g, 0.13 mol)的*N,N*-二甲基甲酰胺(200 mL)溶液中, 分批次加入1-溴-2,5-二巯基吡咯烷(30.8 g, 0.17 mol)。然后将混合物在室温下反应12小时。反应完成后用水(500 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 有机相经水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去硫酸钠并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH=20:1)纯化得到标题化合物**18.3** (24.0 g, 产率: 76%)。

LC-MS (ESI), m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br): [M+H]⁺ = 231.7/233.7.

步骤3: 3-氨基-4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氰基吡啶(**18.4**)的合成:

在氮气保护下, 向3-氨基-4-溴-6-氯氰基吡啶(14.3 g, 0.10 mol)和(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(33.2 g, 0.26 mol)的*N,N*-二甲基甲酰胺/水=6/1 (200 mL)溶液中依次加入碳酸钠(55.4 g, 0.52 mol)和四(三苯基膦)钯(14.5 g, 0.12 mol)。然后将混合物在130°C下反应2小时。反应完成后用水(1 L)淬灭并用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取, 有机相经水(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH=20:1)纯化得到标题化合物**18.4** (17.0 g, 产率: 56%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 280.1.

步骤4: 3-溴-4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氰基吡啶(**18.5**)的合成:

在氮气保护下,向3-氨基-4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氰基吡啶(5.0 g, 0.018 mol)和溴化铜(2.0 g, 0.0089 mol)的乙腈(40 mL)溶液中滴加亚硝酸叔丁酯(2.8 g, 0.027 mol),然后将混合物在室温下反应12小时。反应完成后用水(100 mL)淬灭并用乙酸乙酯(10×3 mL)萃取,有机相经水(20 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH=20:1)纯化得到标题化合物**18.5** (0.95 g, 产率: 15%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+$ = 343.0, 345.0.

步骤5: 3-((4-甲氧苄基)硫代)-4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氰基吡啶(**18.6**)的合成:

在氮气保护下,向3-溴-4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氰基吡啶(1.92 g, 5.6 mmol)和(4-甲氧苄基)甲硫醇(3.46 g, 22.5 mmol)的1,4-二氧六环(50 mL)溶液中,依次加入4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(325 mg, 0.56 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(1.81 g, 14.0 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (257 mg, 0.28 mmol)。然后将混合物在105°C下反应12小时。待反应冷却到室温,减压浓缩并用乙酸乙酯(50 mL)溶解。有机相经水(10 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH=20:1)纯化得到标题化合物**18.6** (1.39 g, 产率: 53%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+$ = 417.1.

步骤6: 3-巯基-4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氰基吡啶(**18.7**)的合成:

在氮气保护下,将3-((4-甲氧苄基)硫代)-4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氰基吡啶(1.4 g, 3.3 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液降温至0°C,依次缓慢滴入三氟乙酸(12 mL)和三氟甲磺酸(4.5 mL)并保持反应温度为0°C。滴加完毕后将混合物在室温下反应1小时。反应完成后浓缩。所得残余物为粗产物**18.7** (3.8 g, 产率: 97%)。粗品不经纯化直接用于下一步。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+$ = 297.0.

步骤7: 3-溴-5,7-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)异噻唑并[4,5-b]吡啶(**18.8**)的合成:

室温下,将液溴(1.1 g, 6.7 mmol)溶于乙酸乙酯(2 mL)中并缓慢滴入3-巯基-4,6-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氰基吡啶(1.3 g, 4.5 mmol)的乙酸乙酯(20 mL)溶液中。然后将混合物在室温下反应2小时。反应完成后用饱和硫代硫酸钠溶液(10 mL)淬灭,并用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。有机相经水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH=30:1)纯化得到标题化合物**18.8** (929 mg, 产率: 53%)。

LC-MS (ESI), m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$): $[M+H]^+$ = 375.0/377.0.

步骤8: 5,7-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)异噻唑并[4,5-b]吡啶(**18.9**)的合成:

在氮气保护下,向3-溴-5,7-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)异噻唑并[4,5-b]吡啶(1.2 g, 3.1 mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(1.5 g, 3.7 mmol)和碳酸铯(2.5 g, 7.7 mmol)的1,4-二氧六环(20 mL)溶液中,加入1,1'-二(二苯基膦)二茂铁二氯化钨(0.23 g, 0.031 mmol)。然后将混合物在90°C下反应12小时。反应完成后将混合物冷却到室温并用水(20 mL)淬灭。用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取,有机相经水(30

mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH=20:1)纯化得到标题化合物**18.9** (280 mg, 产率: 21%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 447.1$ 。

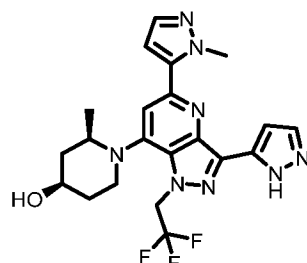
步骤9: 5,7-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)异噻唑并[4,5-b]吡啶(实施例18)的合成:

室温下,将5,7-二(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)异噻唑并[4,5-b]吡啶(320 mg, 0.71 mmol)溶解于乙酸乙酯(5 mL)中。在0°C条件下,向上述溶液中滴加盐酸的乙酸乙酯溶液(8 M, 2.0 mL, 16 mmol)。然后将混合物在室温下反应0.5小时。反应完成后用水(5 mL)淬灭,再用饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7-8,再用乙酸乙酯(5 mL×2)萃取。有机相经水(5 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH=20:1)纯化得到实施例18 (27 mg, 产率: 10%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 363.0$ 。

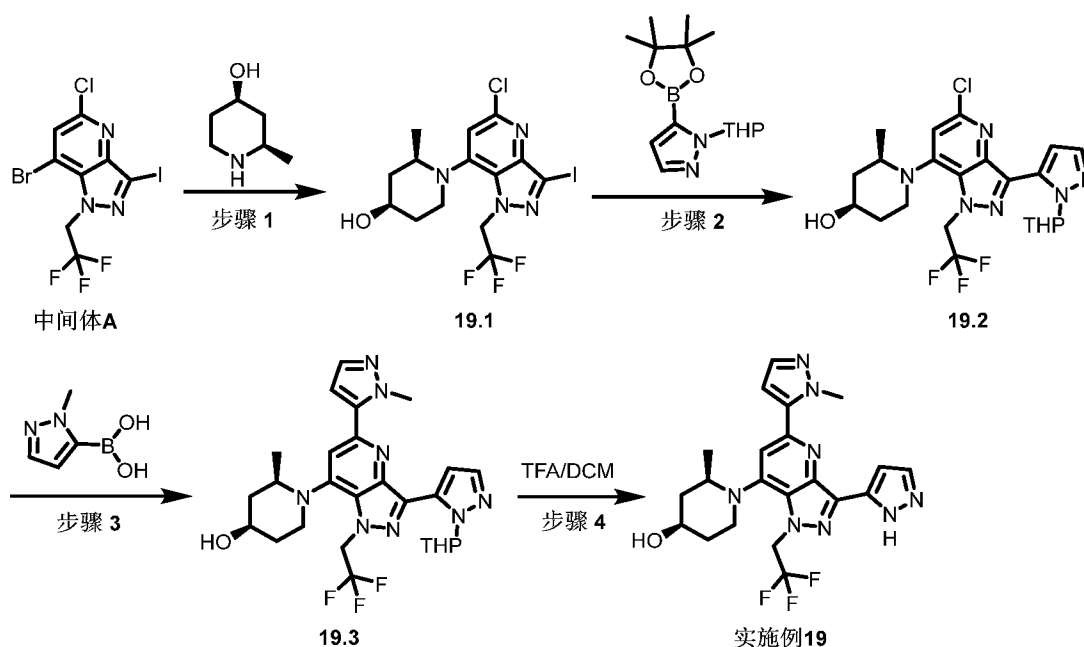
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (br, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.08 (s, 3H)。

实施例 19: (2R,4R)-2-甲基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇



实施例19

合成路线:



步骤 1: (2*R*,4*R*)-1-(5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(**19.1**)的合成:

20 mL 微波管中加入 7-溴-5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(1.50 g, 3.4 mmol)、(2*R*,4*R*)-2-甲基哌啶-4-醇盐酸盐(2.06 g, 13.6 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (4.39 g, 34.0 mmol)和 12 mL *N*-甲基吡咯烷酮, 在 180°C微波反应 2 小时。将反应液倒入 30 mL 水中, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用水(30 mL)洗涤, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过硅胶色谱纯化(PE/EA=2/1)得到标题化合物 **19.1** (270 mg, 产率: 17%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 475.0.

步骤 2: (2*R*,4*R*)-1-(5-氯-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(**19.2**)的合成:

室温下 5 mL 的封管中加入(2*R*,4*R*)-1-(5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(160 mg, 0.34 mmol)、1-(2-四氢吡喃基)-1*H*-吡唑-5-硼酸频哪酯(113 mg, 0.40 mmol)、磷酸钾(143 mg, 0.67 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(37 mg, 0.051 mmol)、二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)。在氮气保护下 60°C反应 3 小时。将反应液倒入 3 mL 水溶液中, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过薄层硅胶色谱纯化(PE/EA=1/1)得到标题化合物 **19.2** (62 mg, 产率: 37%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 499.1.

步骤 3: (2*R*,4*R*)-2-甲基-1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(**19.3**)的合成:

在 8 mL 的封管中加入(2*R*,4*R*)-1-(5-氯-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(70 mg, 0.14 mmol), 1-甲基-1*H*-吡唑-5-硼酸(21 mg, 0.17 mmol)、碳酸钠(30 mg, 0.28 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(41 mg, 0.056 mmol)、二氧六环(1 mL)和水(0.2 mL)。在氮气保护下 90°C反应 1 小时。反应完成后将反应液倒入 3 mL 水中, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过高效液相制备(柱子: C18, 40g; 流动相: ACN/H₂O=20%-55%; 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物 **19.3** (37 mg, 产率: 48%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 545.1.

步骤 4: (2*R*,4*R*)-2-甲基-1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(实施例 19)的合成:

在封管中加入(2*R*,4*R*)-2-甲基-1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(50 mg, 0.092 mmol), 二氯甲烷(5 mL), 搅拌加入 1 mL 三氟乙酸。混合物室温下搅拌 1 小时。反应完成后将反应液倒入水(3 mL)中, 混合物用饱和的碳酸钠水溶液调节 pH 值到 7~8。用二氯甲烷(10 mL×3)萃取、干燥、浓缩合并有机层, 并通过高压制备(柱子: C18, 40g; 流动相:

ACN/H₂O=20%-55%; 流速: 30 mL/min)纯化残余物, 得到标题化合物**实施例 19** (14 mg, 产率: 33%)。

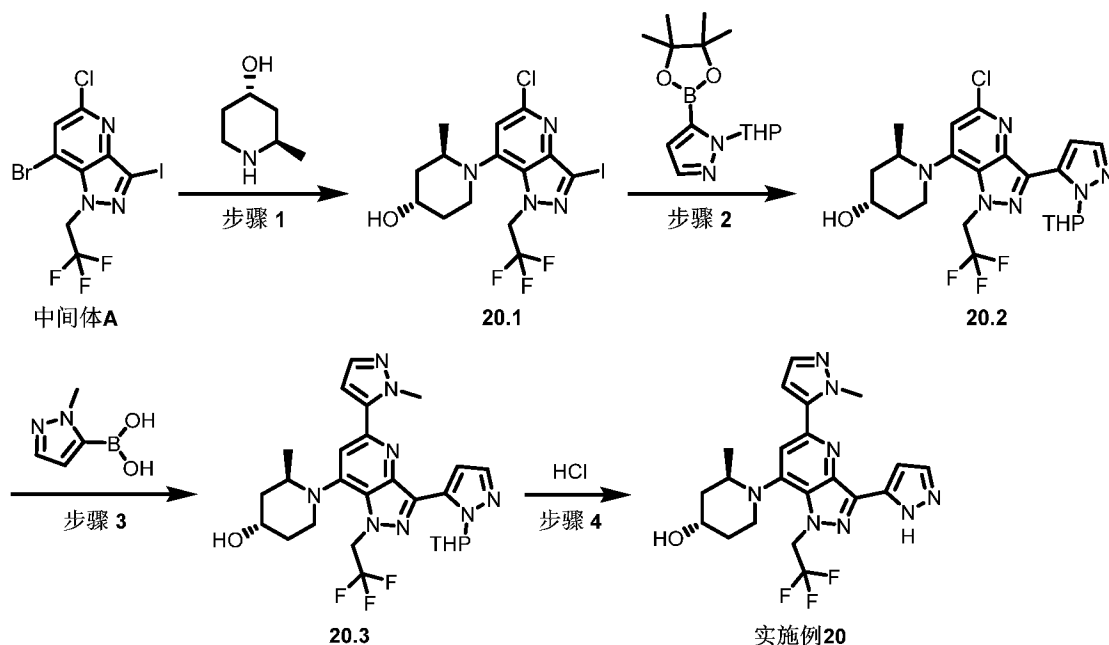
LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 461.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.61 (s, 0.3H), 13.21 (s, 0.7H), 7.92 (s, 0.7H), 7.84 – 7.75 (m, 1 H), 7.68 (s, 0.3H), 7.53 (s, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 1H), 5.84 – 5.71 (m, 1H), 5.56 – 5.43 (m, 1H), 4.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.74 – 3.62 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.18 – 3.07 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.39 – 1.27 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H).

实施例 20: (2*R*,4*S*)-2-甲基-1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇



合成路线:



步骤 1: (2*R*,4*S*)-1-(5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(**20.1**)的合成:

于 50 mL 单口瓶中加入 *N*-甲基吡咯烷酮(15 mL)、7-溴-5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(1.50 g, 3.40 mmol)、(2*R*,4*S*)-2-甲基哌啶-4-醇盐酸盐(1.55 g, 10.2 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(4.40 g, 34.0 mmol)。在 180°C 下微波反应 2 小时。混合物冷却至室温后用水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到残渣。通过柱层析(PE/EA=3/1)纯化残余物, 得到标题化合物 **20.1** (480 mg, 产率: 30%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 475.0$.

步骤 2: (2*R*,4*S*)-1-(5-氯-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(**20.2**)的合成:

室温下 25 mL 单口瓶中加入(2*R*,4*S*)-1-(5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(280 mg, 0.59 mmol)、二氧六环/水(12 mL/2 mL)、1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1*H*-吡唑(196 mg, 0.71 mmol)、碳酸钠(125 mg, 1.17 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(43.1 mg, 0.059 mmol)。在氮气保护下将混合物加热到 90°C 搅拌过夜。反应完成后用水(20 mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取,用水(10 mL×1)洗涤,用盐水(10 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到残渣。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=2/1)纯化残余物,得到标题化合物 **20.2** (90 mg, 产率: 30.5%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H-THP]^+ = 415.0$.

步骤 3: (2*R*,4*S*)-2-甲基-1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(**20.3**)的合成:

室温下 20 mL 单口瓶中加入(2*R*,4*S*)-1-(5-氯-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(90 mg, 0.18 mmol)、(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)硼酸(34 mg, 0.27 mmol)、碳酸钠(38 mg, 0.36 mmol)、二氧六环/水(10 mL/1 mL)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(13 mg, 0.018 mmol)。在氮气保护下,将混合物在 100°C 下搅拌过夜。反应完成后用水(20 mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=1/1)纯化残余物,得到标题化合物 **20.3** (55 mg, 产率: 56%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 545.1$.

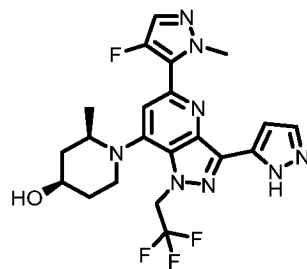
步骤 4: (2*R*,4*S*)-2-甲基-1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(实施例 20)的合成:

25 mL 单口瓶中加入(2*R*,4*S*)-2-甲基-1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(55 mg, 1.0 mmol)和氯化氢乙酸乙酯溶液(4 M, 3.0 mL)。在室温下将混合物搅拌一小时。反应完成后,混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液调节 pH=7。水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取、干燥、浓缩合并的有机层得到粗产物,粗产物通过高效液相(柱子: XBridge-1 5 μm 19-150mm; 流动相: ACN-H₂O (0.1%FA); 流速: 20 mL/min)制备纯化,得到标题化合物**实施例 20** (20 mg, 产率: 43%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 461.1$.

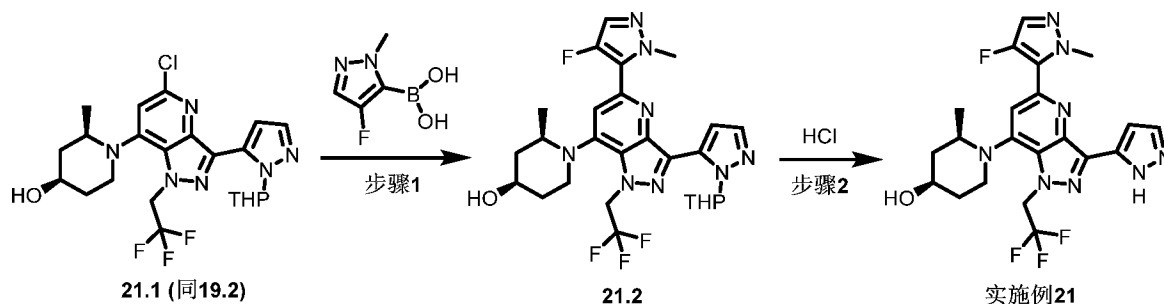
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 (brs, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (br, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.78 – 5.56 (m, 1H), 5.50 – 5.28 (m, 1H), 4.88 – 4.70 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.19 – 3.02 (m, 1H), 1.98 – 1.57 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 21: (2*R*,4*R*)-1-(5-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇



实施例21

合成路线:



步骤 1: (2*R*,4*R*)-1-(5-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(**21.2**)的合成:

在封管中加入(2*R*,4*R*)-1-(5-氯-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(**21.1** 同 **19.2**, 45 mg, 0.090 mmol), 1-甲基-1*H*-吡唑-4-氟-5-硼酸频哪醇酯(24.5 mg, 0.11 mmol)、碳酸钠(19.1 mg, 0.18 mmol)、四三苯基磷钨(21 mg, 0.018 mmol)、二氧六环(1 mL)和水(0.2 mL)。在氮气保护下 90°C 反应 6 小时。反应完成后将反应液倒入 3 mL 水中, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过高压制备(柱子: C18, 40g; 流动相: ACN/H₂O(0.1%甲酸)=20%-55%; 流速: 30mL/min)纯化得到标题化合物 **21.2** (3.5 mg, 产率: 6.8%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 563.1.

步骤 2: (2*R*,4*R*)-1-(5-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(**实施例 21**)的合成:

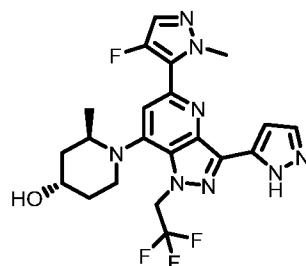
在封管中加入(2*R*,4*R*)-1-(5-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(5.0 mg, 0.0089 mmol)和氯化氢乙酸乙酯溶液(4 M, 7.0 mL)。混合物室温下搅拌 1 小时。反应完成后, 反应液减压浓缩后通过高效液相制备(柱子: C18, 40g; 流动相: ACN/H₂O(0.1%甲酸)=20%-55%; 流速: 30 mL/min)纯化残余物, 得到标题化合物**实施例 21** (2.0 mg, 产率: 48%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 479.1.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83-7.77 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H),

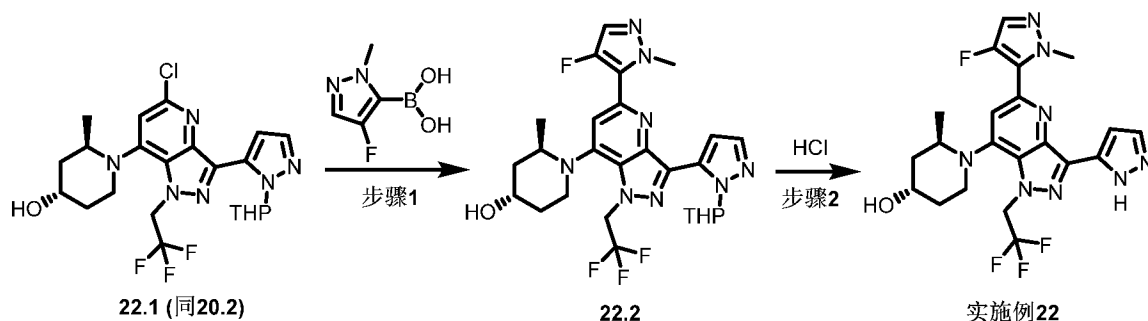
7.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.74 – 5.66 (m, 1H), 5.51 – 5.44 (m, 1H), 5.36 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.34 – 4.21 (m, 3H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 2.91 – 2.77 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例 22: (2*R*,4*S*)-1-(5-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇



实施例 22

合成路线:



步骤 1: (2*R*,4*S*)-1-(5-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(**22.2**)的合成:

室温下 20 mL 单口瓶中加入(2*R*,4*S*)-1-(5-氯-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(**22.1** 同 **20.2**, 70 mg, 0.14 mmol)、4-氟-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1*H*-吡唑(63 mg, 0.28 mmol)、碳酸钠(37 mg, 0.35 mmol)、二氧六环/水(5 mL/0.5 mL)和四三苯基磷钨(16 mg, 0.014 mmol)。在氮气保护下,将混合物在 100°C 下搅拌过夜。反应完成后用水(20 mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。通过薄层硅胶色谱(PE/EA=1/1)纯化残余物,得到标题化合物 **22.2** (50 mg, 产率: 63%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 563.1$.

步骤 2: (2*R*,4*S*)-1-(5-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(**实施例 22**)的合成:

25 mL 单口瓶中加入(2*R*,4*S*)-1-(5-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇(50 mg, 0.089 mmol)和氯化氢乙酸乙酯溶液(4 M, 3.0 mL)。在室温下将混合物搅拌一小时。反应完成后混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液调节 pH=7。水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取、干燥、浓缩合并的有机层得到粗产物,粗产物通过高效液相(柱子: XBridge-1.5 μ m 19-150mm;

流动相: ACN-H₂O (0.1%FA); 流速: 20 mL/min)制备纯化, 得到标题化合物**实施例 22** (10 mg, 产率: 23%)。

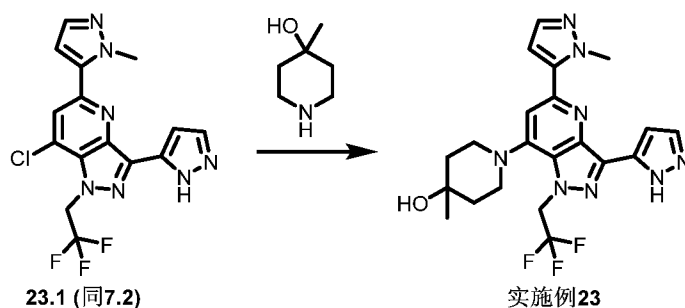
LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 479.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.22 (brs, 1H), 7.83 (br, 1H), 7.68 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.48 (br, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.6 Hz 1H), 5.66 (br, 1H), 5.38 (br, 1H), 4.79 (br, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.01 (br, 1H), 3.71 (br, 1H), 3.4 – 3.30 (m, 1H), 3.11 – 3.03 (m, 1H), 1.99 – 1.53 (m, 4H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 23: 4-甲基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇



合成路线:



步骤: 4-甲基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(**实施例 23**)的合成:

室温下 25 mL 单口瓶中加入 7-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(**23.1** 同 7.2, 50 mg, 0.13 mmol), 4-甲基哌啶-4-醇(498 mg, 1.3 mmol)和 *N*-甲基吡咯烷酮(2.5 mL), 加完后升温至 150°C 反应 2 小时。反应完成后向反应液中加入 5 mL 水然后用乙酸乙酯(2 mL×4)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物通过薄层分析(PE/EA=0:1)得到标题化合物**实施例 23** (18 mg, 产率: 28%)。

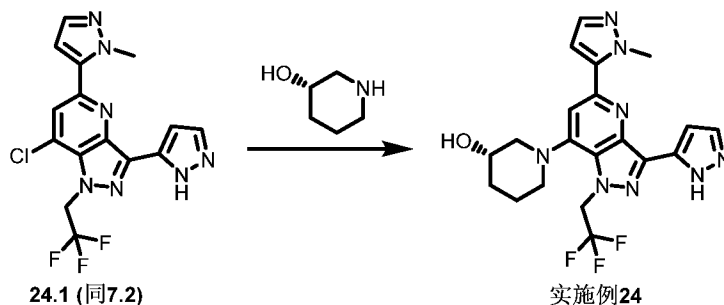
LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 461.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.58 (br, 0.4H), 13.20 (br, 0.6H), 7.91 (br, 0.6H), 7.68 (br, 0.4H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.49 – 5.30 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.18 – 3.07 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 4H), 1.26 (s, 3H).

实施例 24: (*S*)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-3-醇



合成路线:



步骤: (S)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-3-醇(实施例 24)的合成:

20 mL 单口瓶中加 7-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(24.1 同 7.2, 50 mg, 0.066 mmol)、(S)-哌啶-3-醇(133 mg, 1.3 mmol)和 *N*-甲基吡咯烷酮(5 mL)。在 140°C 下搅拌该混合物 2 小时。反应完成后, 将反应物冷却至室温, 然后用水(20 mL)淬灭混合物, 用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。将合并的有机相用水洗(10 mL×2)和饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤。有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到残余物。粗产物通过高效液相制备 (柱子: XBridge - 25 μm 19 - 150 mm 流动相: ACN - H₂O (0.1% NH₃·H₂O)梯度: 20% - 55%)分离纯化, 得到标题化合物实施例 24 (7.0 mg, 产率: 12%)。

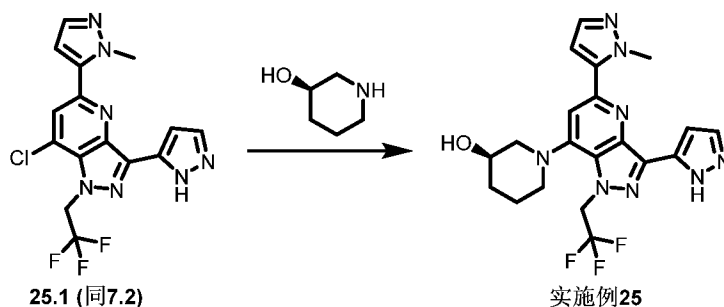
LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 446.2$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.58 (s, 0.3H), 13.19 (s, 0.7H), 7.91 (s, 0.7H), 7.68 (s, 0.3H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 5.80 - 5.30 (m, 2H), 5.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.83 (br, 1H), 3.19 (br, 2H), 2.98 (br, 2H), 1.95 (br, 2H), 1.67 (br, 1H), 1.53 (br, 1H).

实施例 25: (R)-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-3-醇



合成路线:



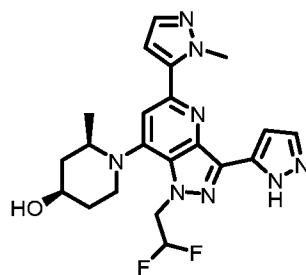
步骤: *(R)*-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-3-醇(实施例 25)的合成:

向 7-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(50 mg, 0.13 mmol)和(*R*)-哌啶-3-醇盐酸盐(133 mg, 1.3 mmol)的 *N*-甲基吡咯烷酮(1 mL)溶液滴加入 TEA(199 mg, 2.0 mmol)。反应混合物在 180°C 下搅拌 4 小时。反应完成后将混合物冷却至室温, 并倒入水中(5 mL)。用乙酸乙酯(2 mL×3)萃取。有机相用水(0.5 mL×2)和饱和盐水(0.5 mL)洗涤, 在用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤除去固体, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经 TLC 制备板分离(DCM:MeOH=10:1)得到标题化合物实施例 25 (6.0 mg, 产率: 10%)。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 447.18.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.62 (br, 0.3H), 13.21 (br, 0.7H) 7.86 (br, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.90 – 5.27(m, 2H), 5.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.83 (br, 1H), 3.27 – 2.73 (m, 4H), 2.05 – 1.81 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 1H), 1.60 – 1.40 (m, 1H).

实施例 26: (2*R*,4*R*)-1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇



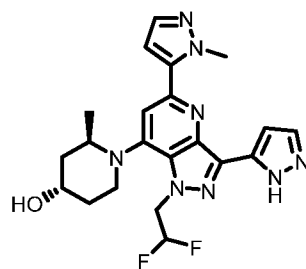
实施例26

合成方法参照实施例 2。

LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 442.8.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.62 – 6.28 (m, 1H), 5.38 – 4.99 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 1H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.38 – 1.25 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

实施例 27: (2*R*,4*S*)-1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇



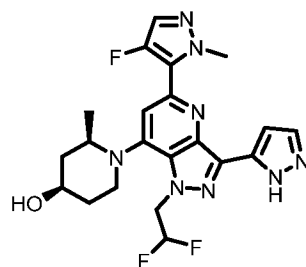
实施例27

合成方法参照实施例 2。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 442.9$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.64 – 6.31 (m, 1H), 5.28 – 4.90 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.05 – 3.05 (m, 4H), 2.02 – 1.55 (m, 4H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

实施例 28: (2R,4R)-1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇



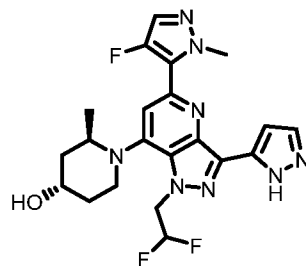
实施例28

合成方法参照实施例 3。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 460.9$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.62 – 6.30 (m, 1H), 5.38 – 4.99 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.71 – 3.56 (m, 1H), 3.38 – 3.15 (m, 2H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.38 – 1.25 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例 29: (2R,4S)-1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇



实施例29

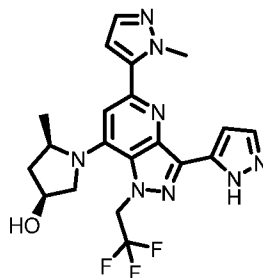
合成方法参照实施例 3。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 460.9$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.35 (br, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.61 – 6.28 (m, 1H), 5.25 – 4.86 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.02 – 2.99 (m, 4H),

1.99 – 1.51 (m, 4H), 0.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例 30: (3*S*,5*R*)-5-甲基-1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)吡咯烷-3-醇



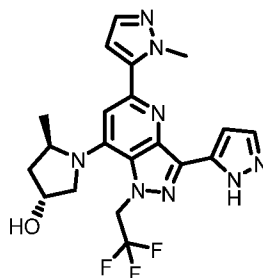
实施例30

合成方法参照实施例 1。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 447.0$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.58 (s, 0.4H), 13.20 (s, 0.6H), 7.91 (s, 0.6H), 7.68 (s, 0.4H), 7.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.89 – 5.69 (m, 1H), 5.54 – 5.36 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.94 – 3.80 (m, 1H), 3.56 – 3.42 (m, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例 31: (3*R*,5*R*)-5-甲基-1-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)吡咯烷-3-醇



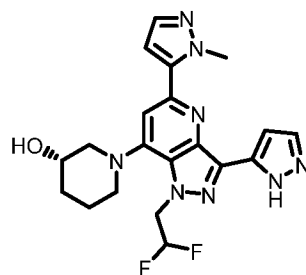
实施例31

合成方法参照实施例 1。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 447.2$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.56 (s, 0.4H), 13.19 (s, 0.6H), 7.91 (s, 0.6H), 7.67 (s, 0.4H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.53 – 5.36 (m, 1H), 5.35 – 5.20 (m, 1H), 4.97 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例 32: (*S*)-1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-3-醇



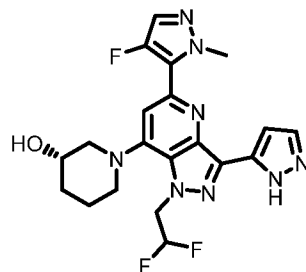
实施例32

合成方法参照实施例 2。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 428.9$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (br, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.60 – 6.27 (m, 1H), 5.19 – 4.84 (m, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.78 (br, 1H), 3.30 – 3.14 (m, 2H), 2.95 – 2.75 (m, 2H), 2.05 – 1.81 (m, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 1H), 1.51 – 1.31 (m, 1H).

实施例 33: (S)-1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-3-醇



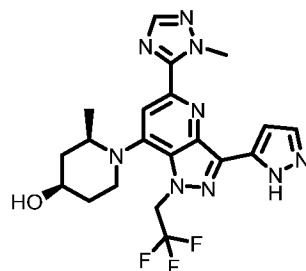
实施例33

合成方法参照实施例 3。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 447.2$.

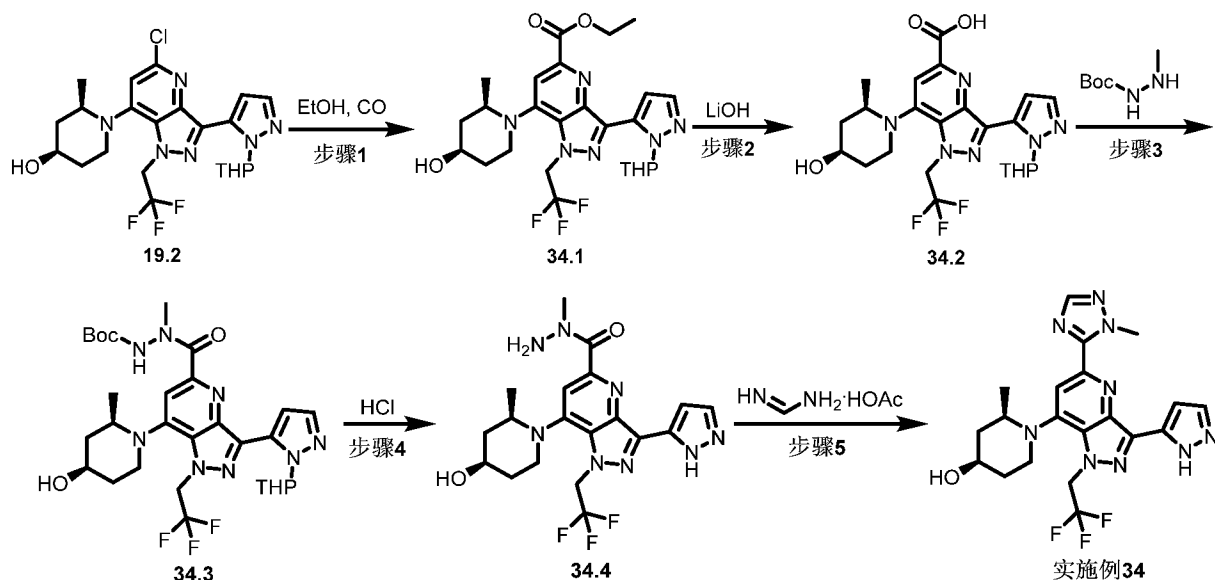
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.02 (br, 1H), 7.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.65 – 6.33 (m, 1H), 5.40 – 4.88 (m, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.82 (br, 1H), 3.40 – 3.18 (m, 2H), 3.03 – 2.70 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 1H), 1.56 – 1.36 (m, 1H).

实施例 34: (2R,4R)-2-甲基-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-醇



实施例34

合成路线:



步骤 1: 1-(2,2,2-三氟乙基)-7-((2*R*,4*R*)-4-羟基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸乙酯(**34.1**)的合成:

室温下, 向化合物 **19.2** (1.0 g, 2.0 mmol)的乙醇(200 mL)溶液中加入三乙胺(608 mg, 6.01 mmol)和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钡(220 mg, 0.30 mmol), 充入 50 psi 压力的一氧化碳, 将混合物在 75°C下搅拌过夜。按照上述实验方法重复再进行 5 次反应。原料反应完成后, 合并反应液加入水(500 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。合并的有机相经水(100 mL)、饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得到的残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=5/1-2/1)纯化得到标题化合物 **34.1** (4.0 g, 产率: 62%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 537.1$.

步骤 2: 1-(2,2,2-三氟乙基)-7-((2*R*,4*R*)-4-羟基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羧酸(**34.2**)的合成:

0°C下, 向化合物 **34.1** (4.0 g, 7.45 mmol)的四氢呋喃(40 mL)和水(40 mL)的混合溶液中加入氢氧化锂一水合物(938 mg, 22.4 mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 向反应液中滴加 2M 的盐酸调 pH 至 3, 乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到标题化合物 **34.2** (3.3 g, 产率: 87%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 509.3$.

步骤 3: 2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-7-((2*R*,4*R*)-4-羟基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-羰基)-2-甲基肼-1-羧酸叔丁酯(**34.3**)的合成:

室温下, 向化合物 **34.2** (800 mg, 1.57 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入 2-甲基肼-1-羧酸叔丁酯(463 mg, 3.15 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(1.2 g, 3.15 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(406 mg, 3.14 mmol)。将混合物在 40°C下搅拌过夜。按照上述实验方法重复再进行 3 次反应。反应完成后, 合并反应液用水(500 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。合并的有机相经水(100 mL)、饱和食盐水(100

mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,得到的残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=5/1-1/1)纯化得到标题化合物 **34.3** (2.5 g, 产率: 62%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 637.1$.

步骤 4: *N*-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-7-((2*R*,4*R*)-4-羟基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐(**34.4**)的合成:

将化合物 **34.3** (300 mg, 0.47 mmol)溶于氯化氢乙酸乙酯溶液(10 mL, 4 M)。在室温下将混合物搅拌 1 小时。按照上述实验方法重复再进行 7 次反应。反应完成后,合并反应液,浓缩得到粗品标题化合物 **34.4** (1.9 g)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 453.2$.

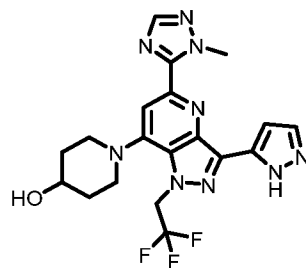
步骤 5: (2*R*,4*R*)-2-甲基-1-(5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇(实施例 34)的合成:

室温下,向化合物 **34.4** (300 mg, 0.49 mmol)的 1,4-二氧六环(15 mL)溶液中加入乙酸甲脒(386 mg, 3.7 mmol)和二异丙基胺(375 mg, 3.7 mmol)。在氮气保护下,将混合物在 95°C 下搅拌过夜。按照上述实验方法重复再进行 5 次反应。反应完成后,合并反应液,用水(200 mL)淬灭反应,乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。合并的有机相经水(50 mL)、饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩。得到的残余物通过 Prep-HPLC (柱子: Sunfire 5 μm 19-150 mm; 流动相: 乙腈/水(0.1%甲酸); 梯度: 15-60%, 8 min)纯化,得到实施例 34 (472 mg, 两步产率: 26%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 462.1$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.68 (s, 0.3H), 13.27 (s, 0.7H), 8.08 (s, 2H), 7.94 – 7.71 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 5.77 (brs, 1H), 5.58 – 5.43 (m, 1H), 4.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.16 (brs, 1H), 2.76 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H), 1.34 – 1.25 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H).

实施例 36: 1-(5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-4-醇



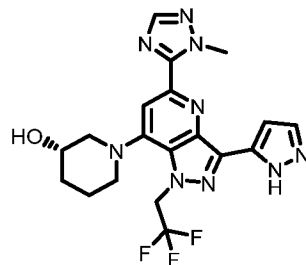
实施例 36

实施例 36 (37.0 mg)的合成步骤参考实施例 34 合成路线的步骤 1-5。其中以化合物 1.2 替代化合物 19.2。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 448.0$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.66 (s, 0.4H), 13.26 (s, 0.6H), 8.08 (s, 1H), 7.91 – 7.70 (m, 1H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 5.45 – 5.38 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.00 (brs, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 2H), 1.65 – 1.63 (m, 2H).

实施例 37: (*S*)-1-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)哌啶-3-醇



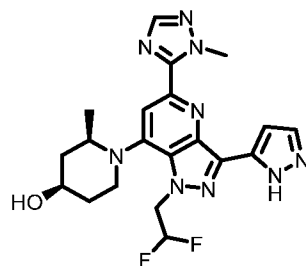
实施例 37

实施例 37 (20.5 mg)的合成步骤参考实施例 1 合成路线的步骤 1-2 和实施例 34 合成路线的步骤 1-5。其中以(*S*)-哌啶-3-醇替代哌啶-4-醇。

LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.98 – 5.51 (m, 1H), 5.41 – 5.35 (m, 1H), 5.11 (brs, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.83 (brs, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 3.00 – 2.76 (m, 2H), 2.04 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.41 (m, 2H).

实施例 38: (2*R*,4*R*)-1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基哌啶-4-醇



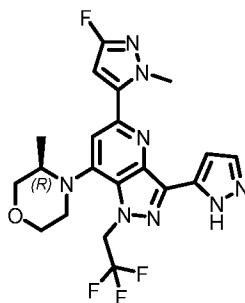
实施例 38

实施例 38 (35.0 mg)的合成步骤参考实施例 2 合成路线的步骤 1-2 和实施例 34 合成路线的步骤 1-5。其中以(2*R*,4*R*)-2-甲基哌啶-4-醇替代 4-羟基哌啶。

LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444.1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.62 (s, 0.4H), 13.22 (s, 0.6H), 8.15 – 8.00 (m, 2H), 7.93 – 7.69 (m, 1H), 7.19 – 7.04 (m, 1H), 6.50 (tt, $J = 55.2, 4.0$ Hz, 1H), 5.40 – 5.30 (m, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.69 (brs, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 1H), 1.43 – 1.30 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例 39: (R)-4-(5-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉



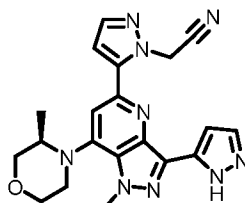
实施例39

实施例 39 (22.1 mg)的合成步骤参考实施例 11 合成路线的步骤 1-4。其中以(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸替代(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 465.0$.

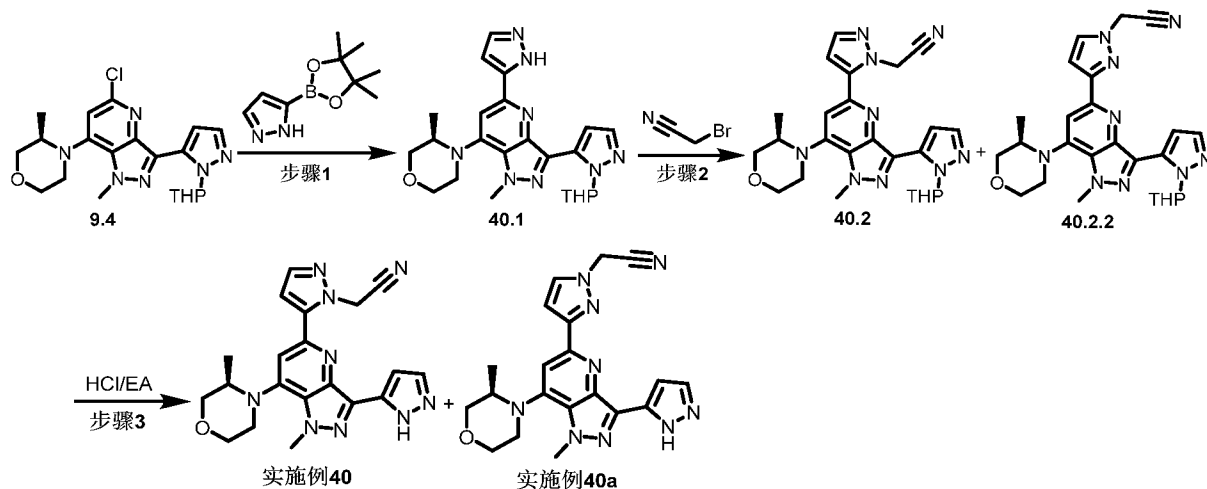
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.65 (s, 0.3H), 13.23 (s, 0.7H), 7.92 – 7.80 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.66 (brs, 1H), 5.46 (brs, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.25 – 3.12 (m, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H).

实施例 40: (R)-2-(5-(1-甲基-7-(3-甲基吗啉)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙腈



实施例40

合成路线:



步骤 1: (3R)-4-(1-甲基-5-(1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-

吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-3-甲基吗啉(40.1)的合成:

氮气保护下,向化合物 9.4 (500 mg, 1.20 mmol)的 1,2-二甲氧基乙烷(8 mL)和水(0.8 mL)混合溶液中加入 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(303 mg, 1.56 mmol)、碳酸钠(254 mg, 2.40 mmol)和四三苯基磷钨(69.3 mg, 0.060 mmol)。混合物在 80°C 下反应 16 小时。反应完成后,加入水(20 mL)淬灭,乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩。得到的粗产物经柱层析色谱法 (PE/EA=10/1-1/1)纯化,得到标题化合物 40.1 (500 mg, 产率: 93%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 449.2.

步骤 2: 2-(5-(1-甲基-7-((R)-3-甲基吗啉)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(40.2)的合成:

室温下,向化合物 40.1 (500 mg, 1.11 mmol)的乙腈(8 mL)溶液中加入溴乙腈(535 mg, 4.46 mmol)、碳酸钾(465 mg, 3.34 mmol)和碘化钠(17 mg, 0.11 mmol)。混合物在 70°C 下反应 16 小时。反应完成后,反应液用水(30 mL)稀释,乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩。得到的粗产物经柱层析色谱法 (PE/EA=10/1-3/1)纯化,得到标题化合物 40.2 和异构体化合物 40.2.2 的混合物(180 mg)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 487.9.

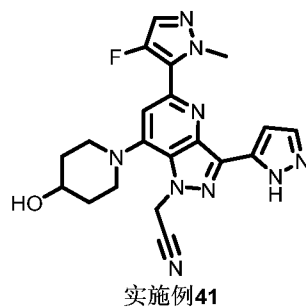
步骤 3: (R)-2-(5-(1-甲基-7-(3-甲基吗啉)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙腈(实施例 40)的合成:

0°C 下,向化合物 40.2 和异构体化合物 40.2.2 的混合物(280 mg, 0.57 mmol)的乙酸乙酯(5 mL)溶液中加入氯化氢乙酸乙酯溶液(5 mL, 6 M)。混合物在室温下反应 2 小时。反应完成后,过滤,固体经乙酸乙酯(5 mL)洗涤,溶于水(5 mL)并用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8,二氯甲烷(5 mL × 3)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩。得到的粗产物通过薄层硅胶色谱法(DCM/MeOH=15/1)纯化,得到实施例 40 (28 mg, 两步产率: 4%)。

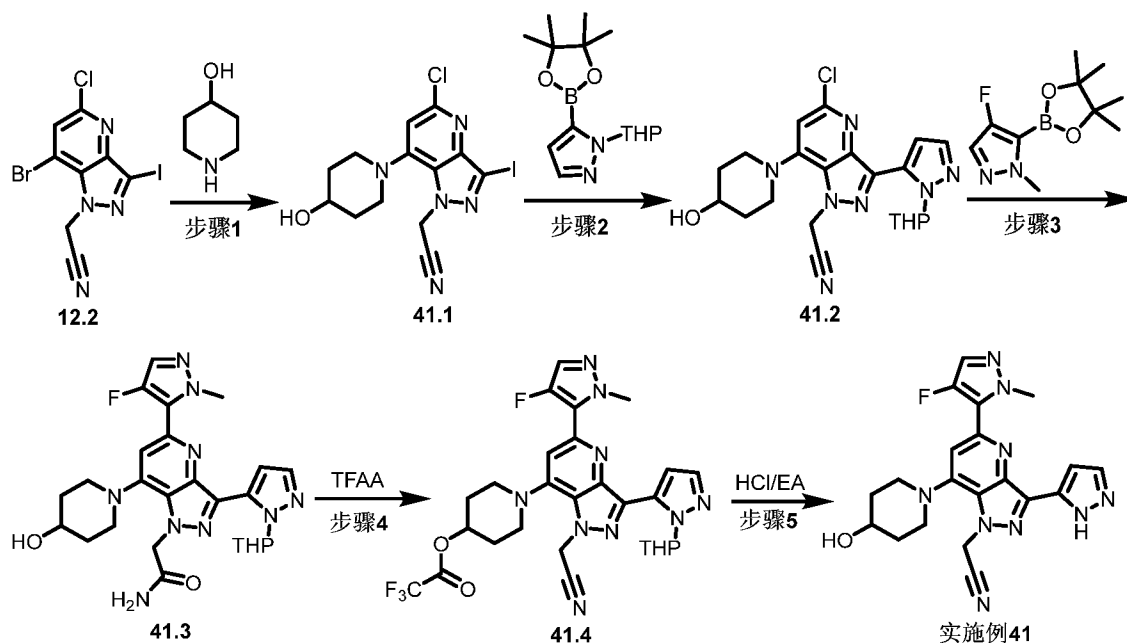
LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 404.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.48 (s, 0.4H), 13.12 (s, 0.6H), 7.88 – 7.72 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 – 7.00 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.96 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 11.6, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 41: 2-(5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙腈



合成路线:



步骤 1: 2-(5-氯-3-碘-7-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙腈(**41.1**)的合成:

化合物 **41.1** (1.8 g)的合成步骤参考**实施例 1**的步骤 1。其中以化合物 **12.2** 替代中间体 **A**。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 418.0$ 。

步骤 2: 2-(5-氯-7-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙腈(**41.2**)的合成:

氮气保护下, 向化合物 **41.1** (1.5 g, 3.6 mmol)的 1,4-二氧六环(30 mL)和水(3 mL)混合溶液中加入 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡唑(1.0 g, 3.6 mmol)、磷酸钾(1.5 g, 7.2 mmol)和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钡(260 mg, 0.36 mmol)。混合物在 60°C下搅拌 6 小时。反应完成后, 混合物用水(100 mL)稀释并用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。合并的有机相经饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。得到的粗产物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=100/1-30/1)纯化, 得到标题化合物 **41.2** (800 mg, 产率: 44%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H-THP]^+ = 358.1$ 。

步骤 3: 2-(5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-

基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙酰胺(**41.3**)的合成:

氮气保护下, 向化合物 **41.2** (800 mg, 1.81 mmol)的二甲基亚砷(32 mL)和水(3.2 mL)混合溶液中加入 4-氟-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(1.23 g, 5.43 mmol)、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨(132 mg, 0.18 mmol)和碳酸铯(1.77 g, 5.43 mmol)。混合物在 95°C下搅拌 8 小时。反应完成后, 混合物用水(50 mL)稀释并用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。合并的有机相经饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。得到的粗产物通过柱色谱法(DCM/MeOH=100/1-30/1)纯化, 得到标题化合物 **41.3** (400 mg, 产率: 39%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 524.1.

步骤 4: 1-(1-(氰基甲基)-5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)哌啶-4-基 2,2,2-三氟乙酸酯(**41.4**)的合成:

0°C下, 向化合物 **41.3** (400 mg, 0.76 mmol)的二氯甲烷(40 mL)溶液中加入三乙胺(347 mg, 3.44 mmol)和三氟乙酸酐(321 mg, 1.53 mmol)。混合物在室温下搅拌 12 小时。反应完成后, 加入水(50 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。合并的有机相经饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。得到的粗产物通过薄层硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化, 得到标题化合物 **41.4** (300 mg, 产率: 40%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H-THP]⁺ = 518.0.

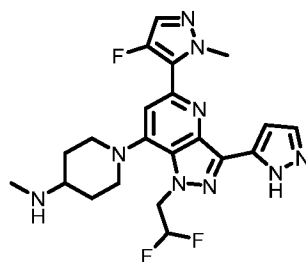
步骤 5: 2-(5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)乙腈(实施例 41)的合成

0°C下, 向化合物 **41.4** (100 mg, 0.20 mmol)的乙酸乙酯(2 mL)溶液中加入氯化氢乙酸乙酯溶液(2 mL, 4 M)。混合物在 0°C下反应 1 小时。反应完成后, 混合物用水(20 mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。得到的粗产物通过 Prep-HPLC (柱子: Sunfire 5 μm 19-150 mm; 流动相: 乙腈/水(0.1%甲酸); 梯度: 15-50%, 20 mL/min, 8 min)纯化, 得到实施例 41 (28 mg, 产率: 32%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 422.0.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.66 (s, 0.4 H), 13.24 (s, 0.6 H), 7.91 (brs, 1H), 7.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (brs, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.78 (brs, 1H), 3.44 – 3.34 (s, 2H), 3.00 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 2H).

实施例 42: 1-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)-*N*-甲基哌啶-4-胺



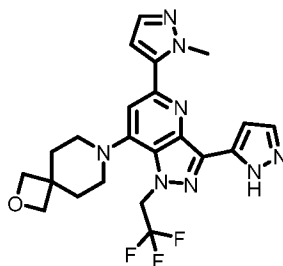
实施例42

实施例 42 (50 mg)的合成步骤参考实施例 2 合成路线的步骤 1-2 和实施例 3 合成路线的步骤 1-2。其中以 *N*-甲基-*N*-(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯替代 4-羟基哌啶。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 460.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.81 – 12.97 (m, 1H), 7.96 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.51 (tt, $J = 55.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.99 (td, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07 – 2.04 (m, 2H), 1.61 – 1.46 (m, 2H).

实施例 43: 7-(5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷



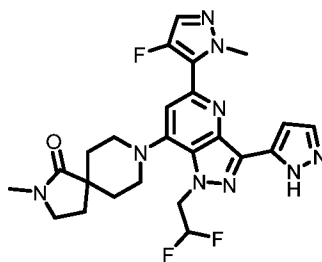
实施例43

实施例 43 (5.1 mg)的合成步骤参考实施例 23 的合成。其中以 2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷替代 4-甲基哌啶-4-醇。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 473.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.57 (s, 0.4 H), 13.20 (s, 0.6 H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.37 – 5.33 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.84 – 3.80 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 4H), 2.08 – 1.96 (m, 4H).

实施例 44: 8-(1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮



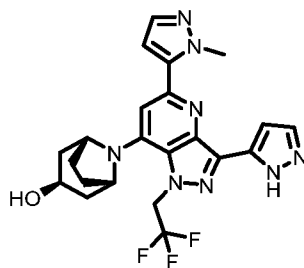
实施例44

实施例 44 (26.4 mg)的合成步骤参考实施例 2 合成路线的步骤 1-2 和实施例 3 合成路线的步骤 1-2。其中以 2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮替代 4-羟基哌啶。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+$ = 514.1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.57 (s, 0.4H), 13.18 (s, 0.6H), 7.90 – 7.67 (m, 2H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 6.67 – 6.39 (m, 1H), 5.03 – 4.97 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.27 – 3.02 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.33 – 2.28 (m, 2H), 1.84 – 1.80 (m, 4H).

实施例 45: (1*R*,3*r*,5*S*)-8-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-醇



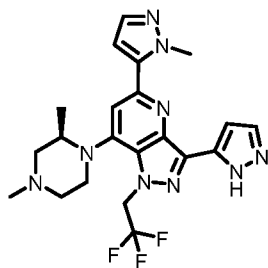
实施例45

实施例 45 (8.0 mg)的合成步骤参考实施例 23 的合成。其中以(1*R*,3*r*,5*S*)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-醇替代 4-甲基哌啶-4-醇。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+$ = 473.1.

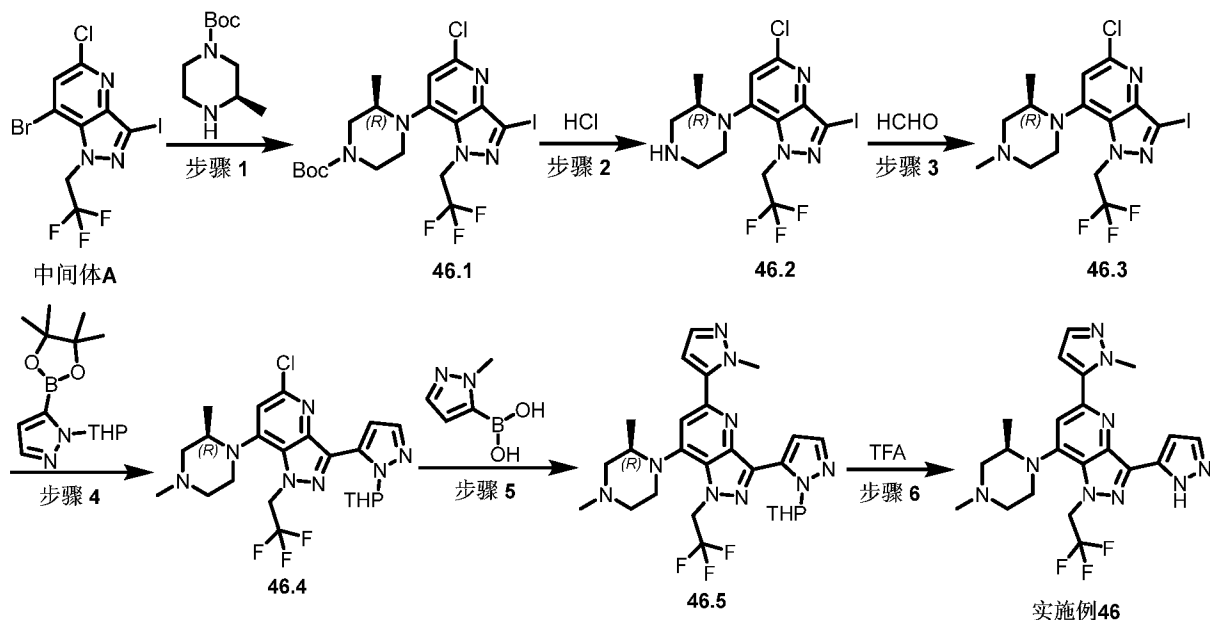
^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.31 – 5.24 (m, 2H), 4.39 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 2H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 2.12 – 1.95 (m, 4H).

实施例 46: (*R*)-7-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶



实施例46

合成路线:



步骤 1: (*R*)-4-(5-氯-3-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**46.1**)的合成:

室温下, 向中间体 A (800 mg, 1.82 mmol)的 *N*-甲基吡咯烷酮(15 mL)溶液中加入(*R*)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.66 g, 18.2 mmol)。混合物在 150°C下搅拌 6 小时。反应完全后, 用水(20 mL)稀释混合物, 然后用甲基叔丁基醚(10 mL × 3)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品标题化合物 **46.1** (800 mg, 产率: 55%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 559.9$ 。

步骤 2: (*R*)-5-氯-3-碘-7-(2-甲基哌嗪-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(**46.2**)的合成:

室温下, 向化合物 **46.1** (800 mg, 1.43 mmol)的乙酸乙酯(10 mL)溶液中加入氯化氢乙酸乙酯溶液(10 mL, 6 M)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完全后, 反应液直接浓缩得到粗品标题化合物 **46.2** (600 mg, 产率: 80%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 459.9$ 。

步骤 3: (*R*)-5-氯-3-碘-7-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(**46.3**)的合成:

室温下, 向化合物 **46.2** (500 mg, 1.09 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入 40%甲醛溶液

(0.3 mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(461 mg, 2.18 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应完全后,用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)稀释混合物,然后用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,得到的残余物经 Prep-HPLC 纯化得到标题化合物 **46.3** (334 mg, 产率: 55%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 474.0$ 。

步骤 4: 5-氯-7-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(**46.4**)的合成:

氮气保护下,向化合物 **46.3** (350 mg, 0.74 mmol)的 1,2-二甲氧基乙烷(5 mL)和水(1 mL)的混合溶液中加入 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(267 mg, 0.96 mmol)、碳酸钠(235 mg, 2.22 mmol)和四三苯基磷钨(85 mg, 0.074 mmol)。在氮气保护下将混合物加热到 80°C 搅拌过夜。反应完成后,用水(10 mL)淬灭,用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,得到的残余物通过薄层硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到标题化合物 **46.4** (130 mg, 产率: 30%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H-THP]^+ = 414.1$ 。

步骤 5: 7-((*R*)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(**46.5**)的合成:

化合物 **46.5** (69.0 mg)的合成步骤参考实施例 4 的步骤 3。其中以化合物 **46.4** 替代化合物 **4.2**。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 544.2$ 。

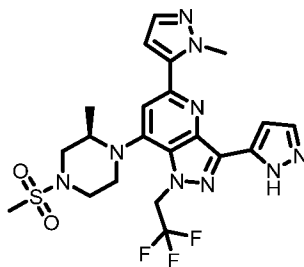
步骤 6: (*R*)-7-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(实施例 46)的合成:

实施例 46 (30 mg)的合成步骤参考实施例 4 的步骤 4。其中以化合物 **46.5** 替代化合物 **4.3**。

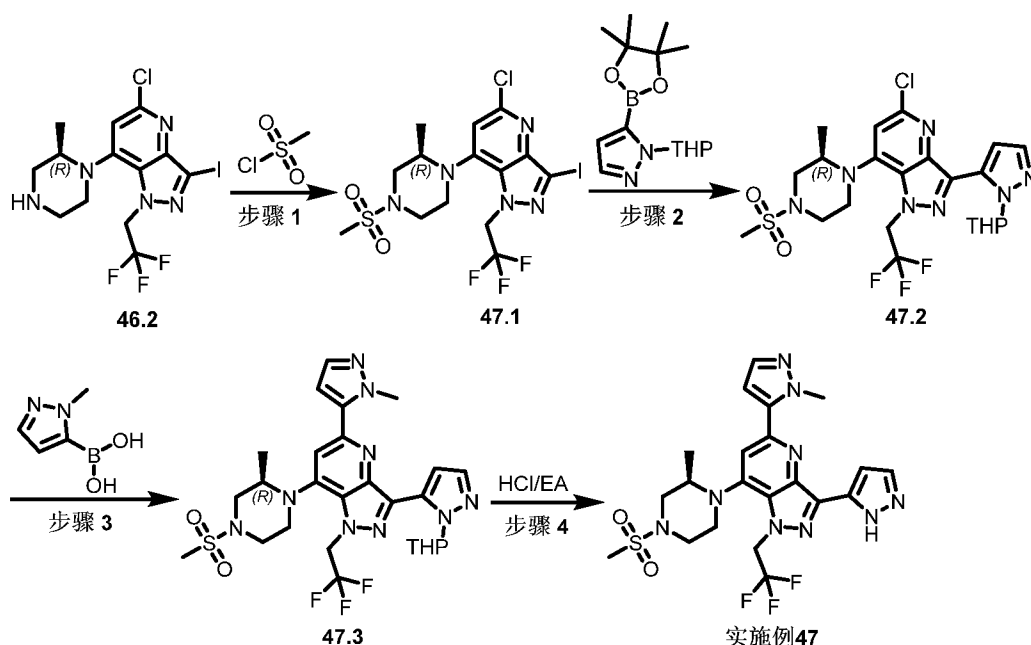
LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 460.1$ 。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.78 (s, 0.3 H), 13.20 (s, 0.7 H), 7.95 – 7.70 (m, 1H), 7.69 – 7.45 (m, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 5.77 – 5.20 (m, 2H), 4.33 – 4.27 (m, 3H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 1H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 4H), 1.12 – 0.84 (m, 3H)。

实施例 47: (*R*)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲基-4-(甲磺酰)哌嗪-1-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶



实施例47



步骤 1: (R)-5-氯-3-碘-7-(2-甲基-4-(甲磺酰)哌嗪-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**47.1**)的合成:

0°C下, 向化合物 **46.2** (700 mg, 1.52 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入三乙胺(1.54 g, 15.2 mmol)和甲基磺酰氯(1.74 g, 15.2 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完全后, 用水(30 mL)稀释混合物, 然后用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得到的残余物经 Prep-HPLC 纯化得到标题化合物 **47.1** (400 mg, 产率: 44%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 537.9.

步骤 2: 5-氯-7-((R)-2-甲基-4-(甲磺酰)哌嗪-1-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**47.2**)的合成:

化合物 **47.2** (230 mg)的合成步骤参考**实施例 46** 的步骤 **4**。其中以化合物 **47.1** 替代化合物 **46.3**。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H-THP]⁺ = 478.0.

步骤 3: 7-((R)-2-甲基-4-(甲磺酰)哌嗪-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**47.3**)的合成:

化合物 **47.3** (200 mg)的合成步骤参考**实施例 4** 的步骤 **3**。其中以化合物 **47.2** 替代化合物 **4.2**。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 608.0.

步骤 4: (R)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(2-甲基-4-(甲磺酰)哌嗪-1-基)-3-(1H-吡唑-5-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(**实施例 47**)的合成:

实施例 47 (44.0 mg)的合成步骤参考**实施例 4** 的步骤 **4**。其中以化合物 **47.3** 替代化合物 **4.3**。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 524.0.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.62 (s, 0.3H), 13.25 (s, 0.7H), 7.93 (brs, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.00 (m, 2H), 5.54 – 5.33 (m, 2H), 4.37 – 4.34 (m, 3H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 3.68 – 3.49 (m, 2H), 3.46 – 3.38 (m, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 3.08 – 3.03 (m, 3H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H).

实施例 48~56 的合成方法参考实施例 17, 实施例 66~71 的合成方法参考实施例 18, 实施例 72~77 合成方法参考实施例 16。

生物评价

以下结合测试进一步描述解释本发明, 但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

一、酶学活性实验

1. 实验目的:

测试本发明化合物 ATR 的体外酶学活性。

2. 实验仪器和试剂:

2.1 试剂:

ATR/ATRIP (eurofins, Cat #14-953M, Lot#216192);

p53 (eurofins, Cat # 14-952M, Lot#203590);

MAB Anti-phospho p53-Eu cryptate (Cisbio, Cat # 61P08KAZ, Lot#008);

MAB anti-GST-d2 (Cisbio, Cat # 61GSTDLB, Lot#010A);

HTRF detection buffer (Cisbio, Cat #62SDBRDF, Lot#17A);

BSA (Sigma, Cat # B2064-50G);

HEPES (Gibco, Cat # 15630-080, Lot#2185833);

MnCl₂ (Sigma, Cat # 7773-01-5, Lot#SLBZ1356);

Glycerol (Sigma, Cat # G5516-500ML, Lot#SHBJ7910);

Brij35 (Sigma, Cat # 9002-92-0);

DTT (Sigma, Cat # D0632-10G, Lot#SLCD1833);

ATP (Sigma, Cat # R0441)。

2.2 仪器:

微量液体转移器(LABCYTE Echo550);

恒温孵育箱(Grant-bio Thermo-shaker PHMP);

读板机及读板机设置: Envision 2104 Multilabel Reader

384 孔实验板(geriner bio-one, Cat # 784075);

96 孔稀释板(geriner bio-one, Cat # 651201);

384 孔 Echo (LABCYTE, Cat # LP-0200)。

3. 实验方法:

3.1 化合物准备

用微量液体转移器 Echo550 将化合物溶液转至实验板中, 每个化合物 10 个浓度点。

阳性对照和阴性对照孔转移相同体积的 DMSO 溶液。

3.2 反应

阳性对照孔和化合物孔加入 5 μ L ATR 溶液 (15 nM ATR/ATRIP), 阴性对照孔加入同体积的缓冲液 (25 mM HEPES, 0.01% Brij35, 1 mg/mL BSA, 5 mM DTT, 1% Glycerol, 10 mM MnCl₂, H₂O), 25°C 恒温孵育箱中孵育 15 分钟。加入 5 μ L 底物溶液 (40 nM p53, 150 nM ATP) 继续孵育 90 分钟。加入 10 μ L 检测溶液 (anti-phospho-p53-Eu, anti-GST-d2) 反应 60 分钟, 并 4°C 孵育过夜, 使用读板机 Envision 2104 读数。

4. 数据处理方法:

使用内插法计算化合物抑制率: 分别计算阳性对照和阴性对照的平均值, 使用公式: 单孔抑制率=1-(单孔信号值-阳性对照信号平均值)/(阴性对照信号平均值-阳性对照信号平均值)即可计算出化合物孔的抑制率。

使用四参数罗吉斯方程曲线作出化合物抑制曲线: 将化合物浓度转化成以 10 为底的对数, 将浓度和抑制率导入 Xlfit 软件中, 公式为抑制率=最低响应+(化合物浓度^{曲线坡度}*(最高响应-最低响应)/(化合物浓度^{曲线坡度}+半抑制浓度^{曲线坡度}))。

5. 实验结果:

本发明化合物对 ATR 激酶的抑制活性具体如表 1 所示。

表 1 本发明化合物对 ATR 激酶的抑制活性

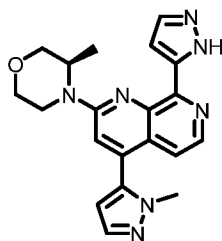
实施例编号	ATR IC ₅₀ (nM)
1	++++
2	+++
3	++++
4	+++
5	+++
6	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
14	+++
15	+++
17	+++
19	+++++
20	++++
21	+++++
22	+++++
23	+++
24	++++
25	+++

26	+++++
27	++++
28	+++++
29	+++++
30	++++
31	++++
32	+++
33	++++
34	+++++
36	++++
37	++++
38	+++++
41	++++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
BAY1895344	+++

以上表格中“+”、“++”、“+++”、“++++”和“+++++”表示含义如下：

“+++++”表示 $IC_{50} \leq 3 \text{ nM}$ ；“++++”表示 $3 \text{ nM} < IC_{50} \leq 10 \text{ nM}$ ；“+++”表示 $10 \text{ nM} < IC_{50} \leq 50 \text{ nM}$ ；“++”表示 $50 \text{ nM} < IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$ ；“+”表示 $IC_{50} > 500 \text{ nM}$ ；

BAY1895344 的结构式如下：



6. 实验结论：

以上数据显示，本发明实施例化合物对 ATR 激酶具有良好的抑制活性。

二、mTOR 激酶选择性实验

1. 实验目的：

检测化合物对 mTOR 的抑制作用。

2. 实验仪器和试剂：

MgCl₂ (Sigma, Cat # M1028)；

MnCl₂ (Sigma, Cat # M1789)；

DTT (Sigma, Cat # D0632-5G)；

mTOR Enzymes (Cat # 14-770, 10 ug)；

ATP (Sigma, Cat # A7699-5G);
 HEPES (ph=7.5) (Sigma, Cat # V900477);
 Tween 20 (Sigma, P7949);
 LANCE Detection Buffer, 10X (PerkinElmer, Cat #CR97-100);
 ULight™ -4E-BP1 (Thr37/46) Peptide (PerkinElmer, Cat # TRF0128-D, 1000 assay points);
 Europium-anti-phospho-4E-BP1(Thr37/46) Antibody (PerkinElmer, Cat # TRF0216-D, 1562 assay points)。

3. 实验方法

3.1 化合物准备

用微量液体转移器 Echo550 将化合物溶液转至实验板中，每个化合物 10 个浓度点。阳性对照和阴性对照孔转移相同体积的 DMSO 溶液。

3.2 反应

阳性对照孔和化合物孔加入 5 μ L mTOR 激酶溶液 (1.5 nM mTOR Enzymes)，阴性对照孔加入同体积的缓冲液 (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 2 mM DTT, 0.01% Tween-20, H₂O)，25°C 恒温孵育箱中孵育 10 分钟。加入 5 μ L 底物溶液 (50 nM Ulight-4E-BP1 peptide, 20 nM ATP) 继续孵育 90 分钟。随后加入 10 μ L 检测溶液 (2 nM Eu-anti-phospho-4E-BP1 Antibody) 反应 60 分钟，使用读板机 Envision 2104 读数。

4. 数据处理:

使用内插法计算化合物抑制率: 分别计算阳性对照和阴性对照的平均值, 使用公式: 单孔抑制率=1-(单孔信号值-阳性对照信号平均值)/(阴性对照信号平均值-阳性对照信号平均值)即可计算出化合物孔的抑制率。

使用四参数罗吉斯方程曲线作出化合物抑制曲线: 将化合物浓度转化成以 10 为底的对数, 将浓度和抑制率导入 Xlfit 软件中, 公式为抑制率=最低响应 + (化合物浓度^{曲线坡度})*(最高响应-最低响应)/(化合物浓度^{曲线坡度} + 半抑制浓度^{曲线坡度})。

5. 实验结果:

表 2 本发明化合物对 mTOR 激酶的抑制活性和相对于 ATR 激酶的选择性

实施例编号	mTOR IC ₅₀ (nM)	选择性倍数 N N=mTOR-IC ₅₀ / ATR- IC ₅₀
1	+++	B
3	++	A
4	++	C
9	++	C
10	++	C
19	++++	B
20	+++	B

21	++++	B
22	+++	A
24	++	B
26	++	A
27	++++	C
28	+++	A
29	++++	B
30	+++	B
31	++	B
32	++	B
33	++++	C
34	++++	C
36	++++	C
37	++++	C
38	++++	C
41	++	A
45	++	C
BAY1895344	++++	D

以上表格中，“+”、“++”、“+++”和“++++”表示含义如下：

“++++”表示 $IC_{50} \leq 50 \text{ nM}$ ；“+++”表示 $50 \text{ nM} < IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$ ；“++”表示 $100 \text{ nM} < IC_{50} \leq 1 \mu\text{M}$ ；“+”表示 $IC_{50} > 1 \mu\text{M}$ ；

“A”、“B”、“C”和“D”表示含义如下：

“A”表示 $N > 30$ ；“B”表示 $10 < N \leq 30$ ；“C”表示 $3 < N \leq 10$ ；“D”表示 $N \leq 3$ ；

6. 实验结论：

以上数据显示，本发明实施例化合物 ATR 激酶具有良好的抑制活性，而对 mTOR 激酶抑制活性较差，因此本发明实施例化合物对 ATR/mTOR 激酶具有良好的选择性。

三、磷酸化 CHK1(P-CHK1)实验

1. 实验目的：

检测化合物在细胞中对 ATR 底物 CHK1 磷酸化的活性。

2. 实验仪器和试剂：

细胞：HT-29 (ATCC® HTB-38™)；

McCoy's 5A 培养基 (ATCC, Cat #30-2007)；

胎牛血清(Gibco, Cat # 10091148)；

Penicillin/Streptomycin (100x) (Gibco, Cat # 15140122)；

0.25% trypsin (Invitrogen, Cat # 25200056)；

pCHK1(ser345) AlphaLISA kit (Perkin Elmer, Cat # ALSU-PCHK1-A10K, Lot#U5684)；

4-nitroquinoline N-oxide (Sigma, Cat # 56-57-5, Lot#N8141)；

读板机：Envision 2104 Multilabel Reader。

3. 实验方法

3.1 细胞铺板（第 0 天）

将培养的 HT29 细胞进行重悬并稀释至终浓度为 30 万个/毫升，以每孔 100 μL 的量添加到细胞培养板中，在 37°C，5% CO_2 培养箱中培养过夜。

3.2 化合物准备以及细胞处理（第 1 天）

将化合物进行 3 倍的梯度稀释，每个化合物 10 个浓度点。

将细胞板倒置于无尘纸上轻轻拍打，去除原孔里的培养基，以每孔 90 μL 的量将化合物溶液加到细胞培养板中，阴性对照孔中加入等体积的含有 0.5% DMSO 的细胞培养基。将细胞培养板放入离心机，以 1000 转每分钟的转速离心 30 秒，随后在 37°C，5% CO_2 培养箱中培养 60 分钟。

将 4-nitroquinoline N-oxide (4-NQO) 稀释至 30 μM ，DMSO 浓度为 0.5%。向化合物孔以及阴性对照孔中加入 10 μL 的 4-NQO 工作溶液，向阳性对照孔中加入含 0.5% DMSO 的细胞培养基。继续在 37°C，5% CO_2 培养箱中培养 60 分钟。

3.3 转板

按照试剂盒说明配置相应的缓冲液和试剂。

60 分钟后，将细胞板倒置于无尘纸上轻轻拍打，去除原孔里的培养基，以每孔 200 μL 的体积加入 PBS 缓冲液清洗孔，并用同样的方法去除 PBS，随后以每孔 100 μL 的体积加入新鲜的细胞裂解液，室温下震荡裂解 30 分钟后，每孔取 10 μL 上清加入实验板中进行检测。

3.4 检测

向实验板中以每孔 5 μL 的体积加入受体混合液，使用铝箔包裹实验板并震荡两分钟，将实验板放入培养箱中以室温孵育 60 分钟。随后向实验板中以每孔 5 μL 的体积加入供体混合液，使用铝箔包裹实验板并震荡两分钟，随后将实验板放入培养箱中以室温孵育 60 分钟。使用读板机 Envision 2104 读数。

4. 数据处理：

使用内插法计算化合物抑制率：分别计算阳性对照和阴性对照的平均值，使用公式：单孔抑制率=1-(单孔信号值-阳性对照信号平均值)/(阴性对照信号平均值-阳性对照信号平均值)即可计算出化合物孔的抑制率。

使用四参数罗吉斯方程曲线作出化合物抑制曲线：将化合物浓度转化成以 10 为底的对数，将浓度和抑制率导入 XLfit 软件中，公式为抑制率=最低响应+(化合物浓度^{曲线坡度}*(最高响应-最低响应)/(化合物浓度^{曲线坡度}+半抑制浓度^{曲线坡度})。)

5. 实验结果：

表 3 本发明化合物对 HT29 细胞的磷酸化的 IC₅₀ 值

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
-------	-----------------------

1	+++++
3	+++++
4	+++++
6	+++++
8	+++++
9	+++++
10	+++++
11	+++++
12	+++++
13	+++++
14	+++++
19	+++++
20	+++++
21	+++++
22	+++++
23	+++++
24	+++++
26	+++++
27	+++++
28	+++++
29	+++++
30	+++++
31	+++++
32	+++++
33	+++++
34	+++++
36	+++++
37	+++++
38	+++++
40	+++++
41	+++++
42	+++++
43	+++++
44	+++++
45	+++++
46	+++++
47	+++++

以上表格中“+”、“++”和“+++”表示含义如下：

“+++++”表示 $IC_{50} \leq 10$ nM；“++++”表示 10 nM $< IC_{50} \leq 50$ nM；“+++”表示 50 nM $<$

$IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$; “++”表示 $100 \text{ nM} < IC_{50} \leq 1 \text{ }\mu\text{M}$; “+”表示 $IC_{50} > 1 \text{ }\mu\text{M}$

6. 实验结论:

以上数据显示,本发明实施例化合物在 HT-29 细胞中对 ATR 底物 CHK1 磷酸化具有良好的抑制活性。

四、药代动力学研究

1. 实验目的: 测试化合物在 ICR (CD-1)小鼠体内实验的药代动力学

2. 实验材料: ICR (CD-1)小鼠(雄性, 浙江维通利华实验动物技术有限公司)

3. 实验操作:

ICR(CD-1)雄性小鼠, 每组 3 只。一组尾静脉注射待测化合物, 给药剂量为 1 mg/kg ; 一组单次口服待测化合物, 给药剂量为 10 mg/kg 。尾静脉注射组于给药结束后 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h 及 24 h 进行隐静脉取血。单次口服组于给药结束后 15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h 及 24 h 取血。取得的血样置于 EDTA-K2 化抗凝管中保存, 每个时间点取 $30 \text{ }\mu\text{L}$ 全血。血样采集后, 立即放置在冰上等待离心。在 30 min 内, 样品在 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 和 4600 rpm 下离心 5 min, 将获得的血浆样本放入离心管中保存(约 $12\text{-}20 \text{ }\mu\text{L}$)。取 $10 \text{ }\mu\text{L}$ 血浆加入 $2 \text{ }\mu\text{L}$ 甲醇, 然后加入 $200 \text{ }\mu\text{L}$ 含 5 ng/mL ISTD (Terfenadine)的乙腈溶液。振荡混合均匀后 4000 rpm 下离心 15 min, 取上清液用乙腈/水(1:1, v/v, 0.1% 甲酸)稀释 3 倍, 使用 LC-MS/MS 进样, 以分析方法定量分析血药浓度, 并计算药代参数。

4. 实验结果见下表:

表 4 化合物的药代动力学参数

编号	清除率 (mL/min/kg)	药时曲线下面积 AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	生物利用度 F (%)
实施例 3	8.2	63.5	138
BAY1895344	54.0	6.0	72.6

5. 实验结论:

以上数据显示,在 CD-1 小鼠体内中,本发明实施例 3 与相比 BAY1895344 表现出更好的药代动力学参数。

五、体内药效研究

1. 实验目的: 评价化合物在 Lovo 肿瘤小鼠移植模型上的体内药效。

2. 动物与模型

2.1 动物信息

Balb/c 裸小鼠, 6-8 周, 雌性, 购于江苏集萃药康生物科技有限公司。小鼠饲养于 12 小时光照/12 小时黑暗环境。接种前用小鼠耳标标记小鼠。

2.2 细胞信息

模型	Accession ID	肿瘤类型
Lovo	CVCL_0399	人结直肠癌

3. 实验操作

3.1 细胞培养

Lovo 肿瘤细胞在含 10%牛胎血清的 Harm's F12K 培养液中进行培养。细胞置于培养箱内，温度 37 °C，CO₂ 浓度 5%。细胞生长进入对数期时收集并计数细胞。

3.2 细胞接种

收集 1×10^7 个 Lovo 细胞悬浮于 0.1 毫升的 PBS/Matrigel (1:1) 的混悬液中，并接种于每只小鼠右侧背部靠右肩位置。

3.3 分组

当荷瘤小鼠肿瘤平均体积达到 150-200 mm³ 时，对小鼠进行随机分组并开始给药。

3.4 小鼠观察和数据采集

细胞接种后，每天检查小鼠状态，每周测量肿瘤与小鼠体重两次。

肿瘤体积按以下公式计算：

$$\text{肿瘤体积(mm}^3\text{)} = \text{长(mm)} \times \text{宽(mm)} \times \text{宽(mm)}/2。$$

给药方式：口服，每周 3 天连续给药，每天给药两次，4 天停药，给药周期 32 天。

用 Excel 软件处理数据，并计算化合物抑瘤率 TGI (%)。

$$\text{TGI}(\%) = (1 - \text{药物处理组平均肿瘤体积} / \text{对照组平均肿瘤体积}) \times 100\%$$

4. 试验结果如下表

表 5 化合物的移植瘤药效参数

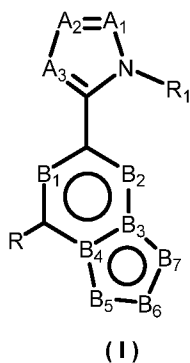
编号	给药剂量 (mg/kg)	肿瘤体积(mm ³ , Mean±SEM)		T/C(%)	抑瘤率 TGI(%)
		第 0 天	第 31 天	第 31 天	第 31 天
对照组	/	155.60±10.48	1551.36±131.30	/	/
实施例 19	25	156.53±11.07	314.80±30.70	20.29	88.66
	50	155.53±10.42	243.53±67.57	15.70	93.70
BAY1895344	25	156.64±10.77	537.93±56.87	34.67	72.68
	50	155.95±11.05	411.10±70.08	26.50	81.72

5. 实验结论

以上结果显示，在 Lovo 小鼠移植瘤模型中，本发明化合物实施例 19 在 25 mg/kg 和 50 mg/kg 下均显示出相比 BAY1895344 更好的肿瘤增长抑制效果。

权利要求

1. 一种通式(I)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其中通式(I)所示的结构如下：



其中，

A₁ 为 N 或 CR₂；

A₂ 和 A₃ 各自独立地为 N 或 CR₃；

B₁ 和 B₂ 各自独立地为 N 或 CR₄；

B₃ 和 B₄ 各自独立地为 N 或 C；

B₅ 和 B₆ 各自独立地为 O、S、N、NR₅ 或 CR₅；

B₇ 为 O、S、N、NR₇ 或 CR₇；

R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₅ 为 R₆ 或 -(CH₂)_nR₆；

R₆ 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环

烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₇ 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、-S(O)(=NH)C₁₋₆ 烷基、-N=S(O)(R₈)₂，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被一个或多个 R₈ 所取代；

R₈ 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、-(CH₂)_{n1}OR_a、-(CH₂)_{n1}SR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}C(O)R_a、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bC(O)R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a、-(CH₂)_{n1}N=S(O)R_aR_b 或 -(CH₂)_{n1}NR_bS(O)_{m1}R_a，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环

烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基、5-14元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_a和R_b各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基或5-14元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；且

n和n₁各自独立地为0~10的整数；

m₁为0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐：

A₁为N或CR₂；

A₂和A₃各自独立地为N或CR₃；

B₁和B₂各自独立地为N或CR₄；

B₃和B₄各自独立地为N或C；

B₅和B₆各自独立地为O、S、N、NR₅或CR₅；

B₇为O、S、N、NR₇或CR₇；

R₁、R₂、R₃和R₄各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基或5-14元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、C₃₋₁₂环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、C₆₋₁₄芳基氧基和5-14元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₅为R₆或-(CH₂)_nR₆；

R₆选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、

C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₇ 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被一个或多个 R₈ 所取代；

R₈ 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、-(CH₂)_{n1}R_a、-(CH₂)_{n1}OR_a、-(CH₂)_{n1}SR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}C(O)R_a、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bC(O)R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a、-(CH₂)_{n1}N=S(O)R_aR_b 或 -(CH₂)_{n1}NR_bS(O)_{m1}R_a，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、

5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；且

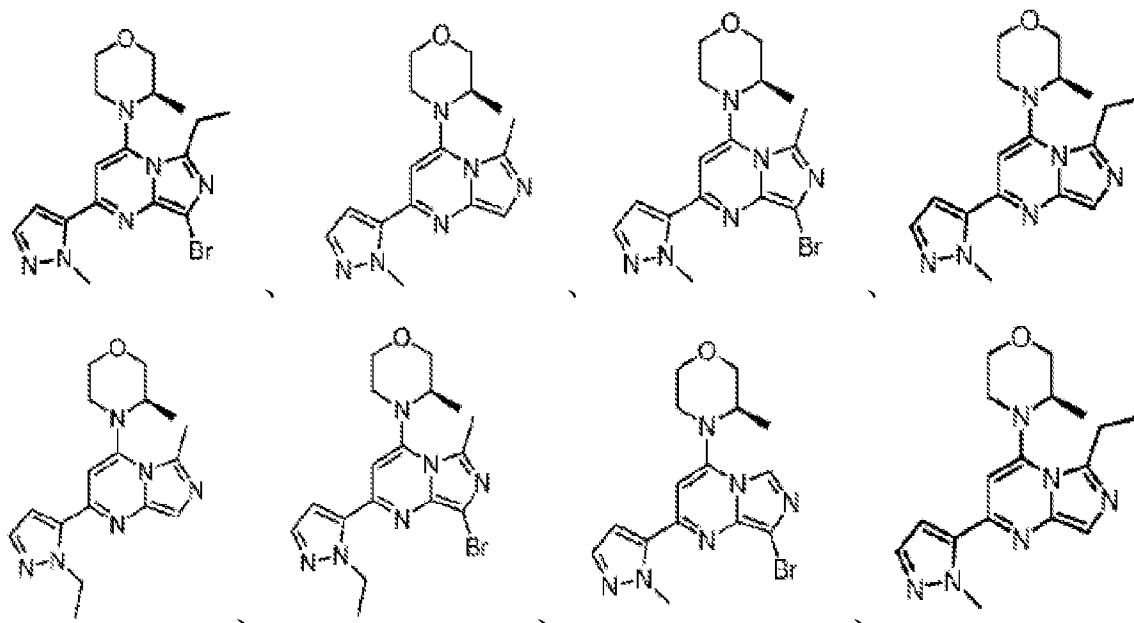
n 和 n1 各自独立地为 0~10 的整数；

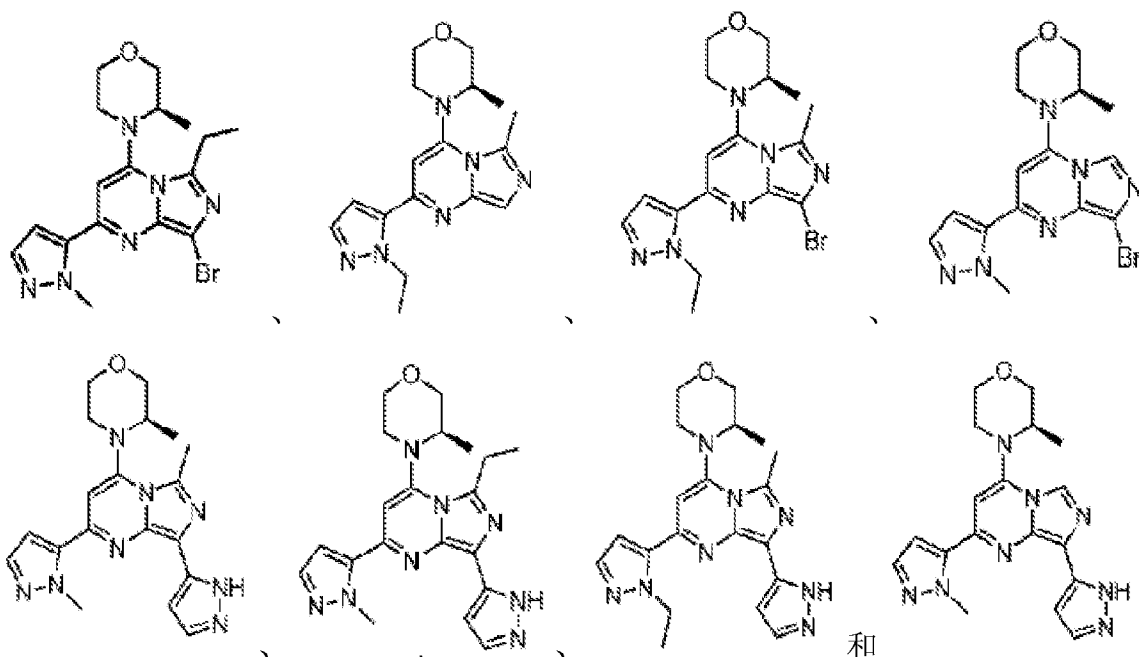
m1 为 0、1 或 2。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件 (1) 或 (2)：

(1) R 选自 -S(O)(=NH)C₁₋₆ 烷基和 -N=S(O)(R₈)₂，所述的 C₁₋₆ 烷基，任选地，进一步被一个或多个 R₈ 所取代；R₈ 的定义如权利要求 1 所述；

(2) 所述通式(I)所示的化合物不为以下化合物：





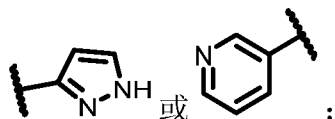
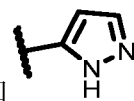
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

- (1) 所述 R_1 为氢、氘、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基，任选地，进一步被氰基取代；优选为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，任选地，进一步被氰基取代；更优选为 C_{1-6} 烷基，任选地，进一步被氰基取代，例如甲基或 $-CH_2CN$ ；
- (2) 所述 R_3 为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；优选为氢、氘或卤素；
- (3) R_5 为 R_6 或 $-(CH_2)_nR_6$ ； R_6 为氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{3-12} 环烷基； R_6 优选为氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-12} 环烷基；
- (4) R_7 为 5-14 元杂芳基；
- (5) R 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基或 $-N=S(O)(R_8)_2$ ，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地，进一步被一个或多个 R_8 所取代；
- (6) R_8 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-12} 环烷基、 $-(CH_2)_{n1}NR_bR_a$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_a$ 或 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a$ ；优选为羟基、氰基、氨基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 $-(CH_2)_{n1}NR_bR_a$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_a$ 或 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a$ ；
- (7) R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基；优选为氢或 C_{1-6} 烷基；
- (8) n 为 1；
- (9) n_1 为 0；
- (10) m_1 为 1 或 2。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

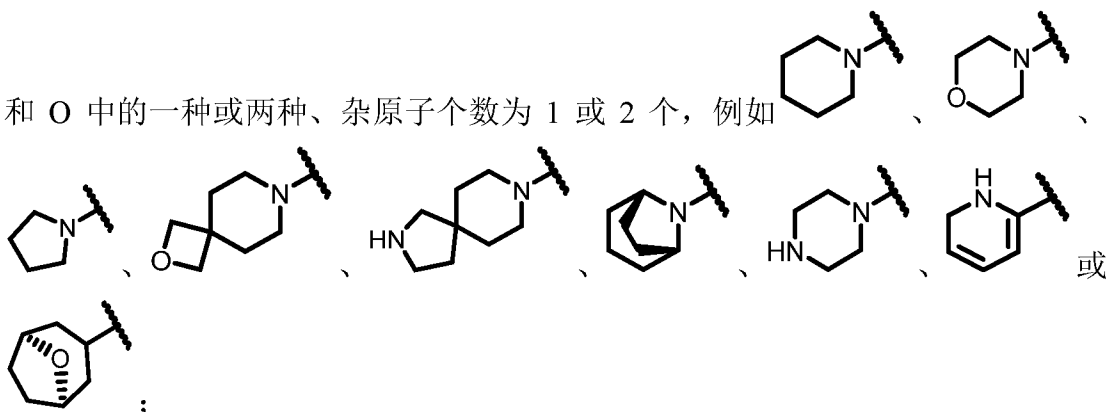
- (1) R_1 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_a 和 R_b 中，所述 C_{1-6} 烷基独立地为 C_{1-3} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基，优选甲基、乙基或异丙基；
- (2) R_1 、 R_3 、 R_6 和 R_8 中，所述 C_{1-6} 卤代烷基独立地为 C_{1-3} 卤代烷基，例如卤代甲基、卤代乙基、卤代正丙基、卤代异丙基，优选卤代甲基；
- (3) R_8 中，所述 C_{1-6} 烷氧基独立地为 C_{1-3} 烷氧基，例如甲氧基或乙氧基，优选甲氧基；
- (4) R 和 R_8 中，所述 C_{3-12} 环烷基独立地为 C_{3-8} 环烷基，优选环丙基、环丁基、环戊基或环己基，更优选环丙基或环己基；
- (5) R 和 R_7 中，所述杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数各自独立地为 1、2、3 或 4 个；
- (6) 所述 5-14 元杂芳基独立地为 5-10 元杂芳基；优选为 5-6 元杂芳基，所述 5-6

元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数各自独立地为 1 或 2 个，例如



- (7) R 中，所述杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种、杂原子个数为 1、2、3 或 4 个；
- (8) 所述 3-12 元杂环基为 3-10 元杂环基，所述 3-10 元杂环基中的杂原子选自 N、

和 O 中的一种或两种、杂原子个数为 1 或 2 个，例如



- (9) R 中，所述 C_{6-14} 芳基为 C_{6-10} 芳基，例如苯基。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

(1) A_1 为 N； A_2 为 CR_3 ； A_3 为 N 或 CR_3 ；较佳地， R_3 为氢或卤素； R_3 如权利要求 1 所述；

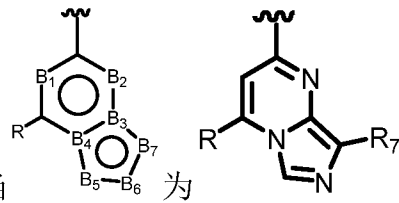
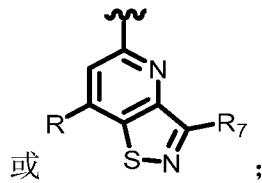
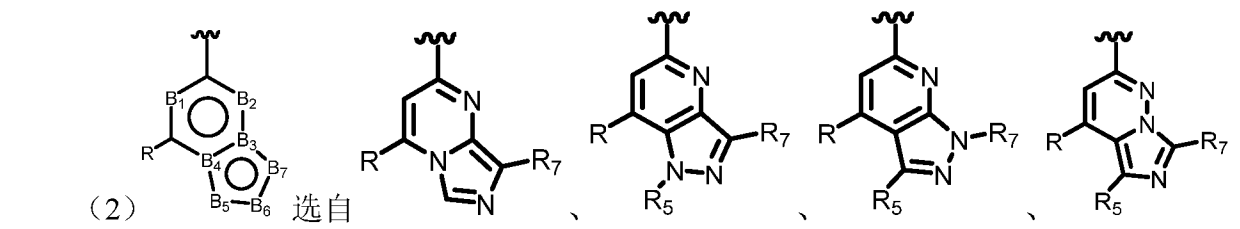
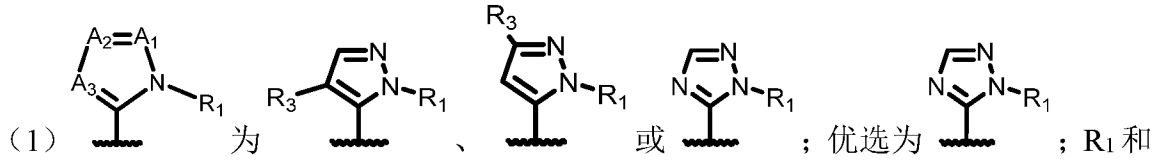
(2) B_1 为 CH； B_2 为 N； B_3 为 N 或 C； B_4 为 N 或 C； B_5 选自 O、S、N、 NR_5 或

CR₅; B₆为N; B₇为NR₇或CR₇;

其中,当B₁为CH; B₂为N; B₃为C; B₄为N; B₅为CH; B₆为N; B₇为CR₇时, R不为任选取代的吗啉基;

R₅、R₇和R如权利要求1或2所述。

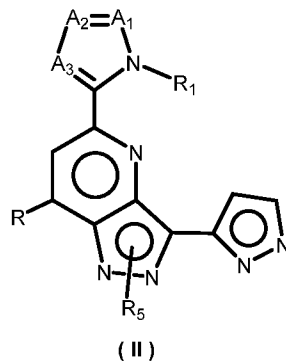
7. 根据权利要求1或2所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐,其特征在于,其满足以下条件中的一种或多种:



R₇为任选取代的5-6元杂芳基,优选吡啶基;

R₅和R如权利要求1或2所述。

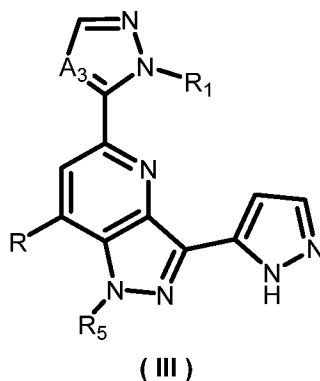
8. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐,其特征在于,通式(I)进一步如通式(II)所示:



其中:

A₁、A₂、A₃、R、R₁和R₅如权利要求1或2所述。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，通式(I)进一步如通式(III)所示：



其中：

A₃、R、R₁ 和 R₅ 如权利要求 1 或 2 所述。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，R 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R₈ 所取代；

R₈ 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-(CH₂)_{n1}OR_a、-(CH₂)_{n1}SR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}C(O)R_a、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bC(O)R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a、-(CH₂)_{n1}N=S(O)R_aR_b 或 -(CH₂)_{n1}NR_bS(O)_{m1}R_a，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基氧基、3-8 元杂环基氧基、C₆₋₁₀ 芳基氧基和 5-10 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_a 和 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基氧基、3-8 元杂环基氧基、C₆₋₁₀ 芳基氧基和 5-10 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

n1 为 0、1、2 或 3；

m1 为 0、1 或 2。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件（1）或（2）：

（1）R 选自 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 元单环含氮杂环基、7-10 元双环含氮杂环基、苯基、5-6 元单环杂芳基、-S(O)(=NH)C₁₋₃ 烷基、-N=S(O)(R₈)₂，所述 R 任选地进一步被一个或多个 R₈ 所取代；优选地，R 选自 -S(O)(=NH)CH₃、-N=S(O)(CH₃)环丙基、异丙基、环丙基、四氢哌啶基、吗啉基、吡啶酮基、苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯烷基、哌嗪基、环己烷基、2-氧-7-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基或(1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷，所述的 R 任选地进一步被一个或多个 R₈ 所取代；

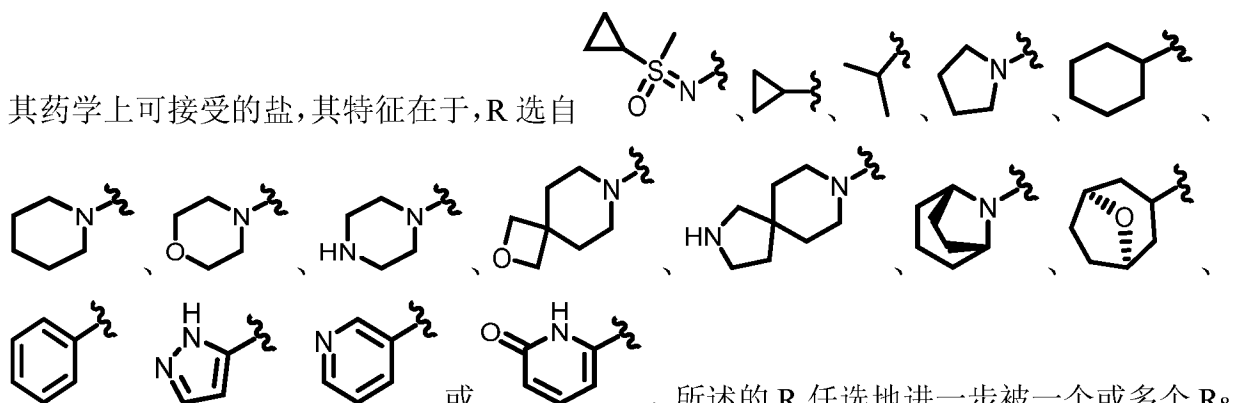
R₈ 独立地选自氢、氘、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-NH-C₁₋₃ 烷基、-SO₂-C₁₋₃ 烷基或-S(O)(=NH)C₁₋₃ 烷基；

（2）所述 R 选自 5-6 元单环含氮杂环基或 5-6 元单环杂芳基；优选地，所述 R 选自吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、2-吡啶酮基、吡唑基、咪唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基，所述的吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、2-吡啶酮基、吡唑基、咪唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基，任选地，进一步被一个或多个 R₈ 所取代；

所述 R₈ 独立地选自氘、氨基、羟基、硝基、氰基、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基或-S(O)₂CH₃。

12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或

其药学上可接受的盐，其特征在于，R 选自



，所述的 R 任选地进一步被一个或多个 R₈ 所取代；

R₈ 独立地选自氢、氘、羟基、氰基、氧代基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、环丙基、环丁基、-NHCH₃、-SO₂CH₃ 或-S(O)(=NH)CH₃。

13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，R₁ 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、

C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基氧基、3-8 元杂环基氧基、C₆₋₁₀ 芳基氧基和 5-10 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；例如，所述 R₁ 选自氘、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基。

14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，R₁ 选自氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基或-CH₂CN。

15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，R₅ 为 R₆ 或-(CH₂)_nR₆；

R₆ 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基氧基、3-8 元杂环基氧基、C₆₋₁₀ 芳基氧基或 5-10 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基氧基、3-8 元杂环基氧基、C₆₋₁₀ 芳基氧基和 5-10 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基氧基、3-8 元杂环基氧基、C₆₋₁₀ 芳基氧基和 5-10 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；且

n 为 0、1、2 或 3。

16. 根据权利要求 1-15 任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

A₃ 为 N、CH、CF、CCl 或 CCH₃；

R₁ 选自氢、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基或环丁基；

R₅ 为 R₆ 或-(CH₂)_nR₆；

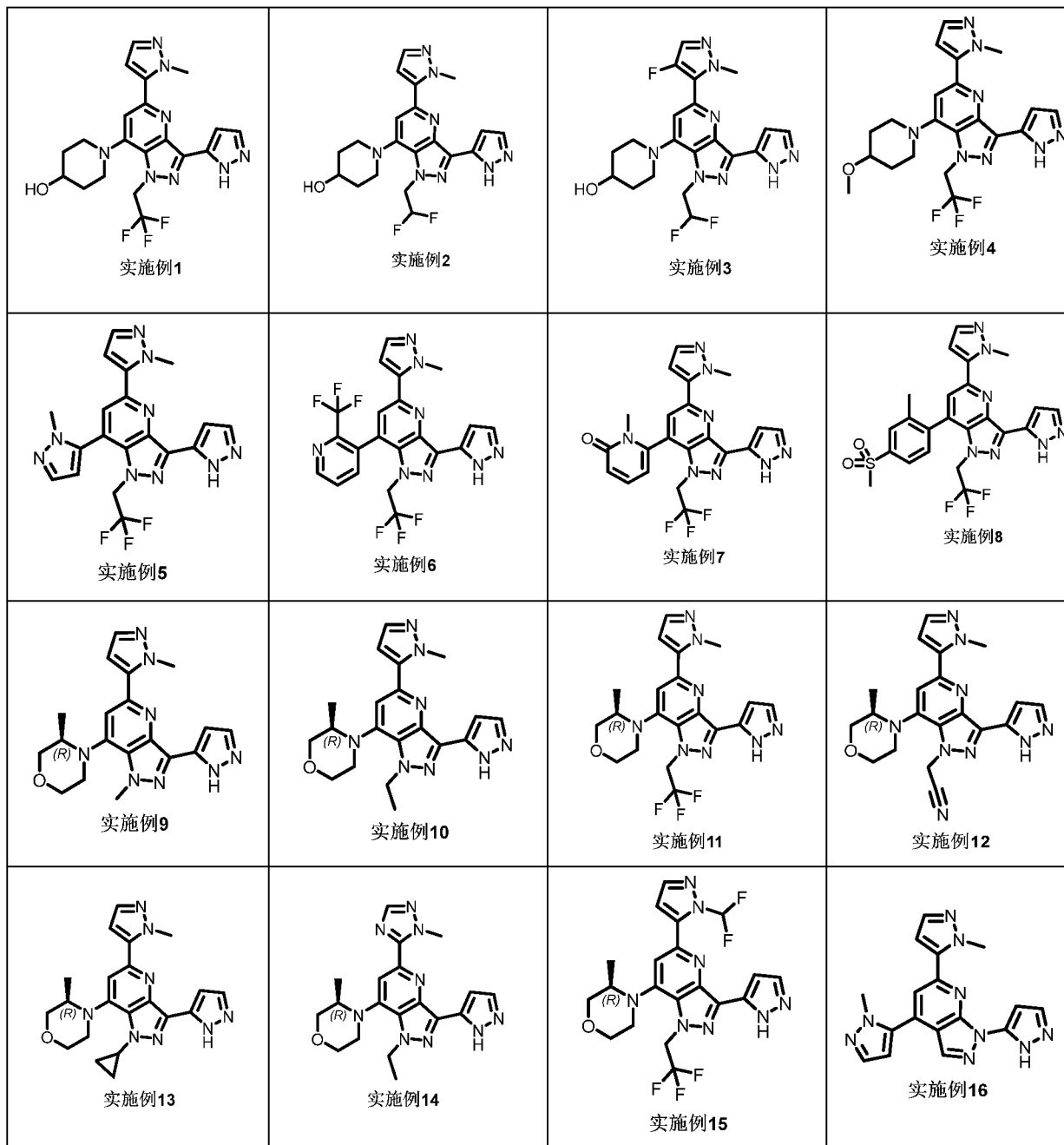
R₆ 选自氢、氘、氰基、氨基、羟基、硝基、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基或环丁基；

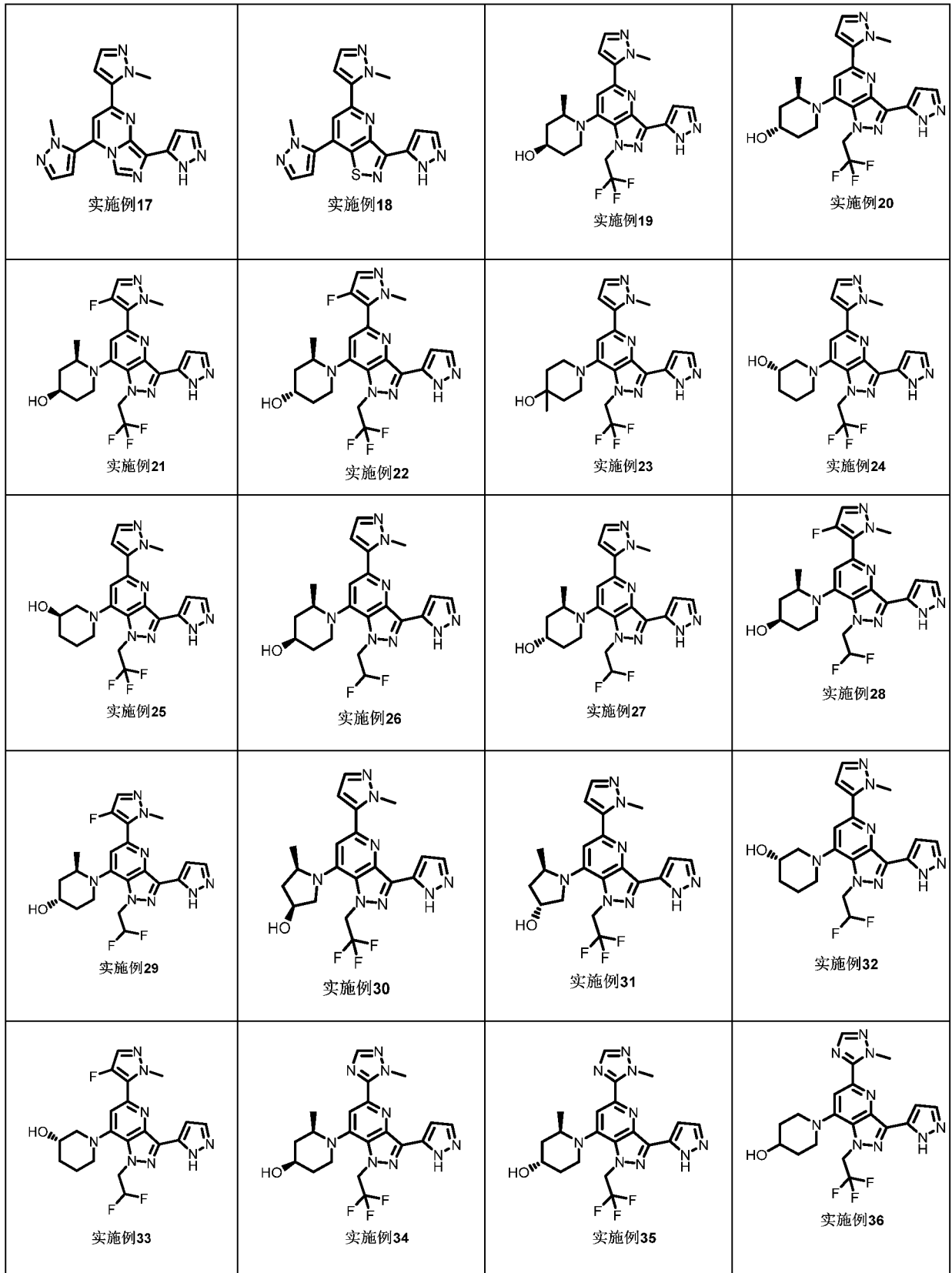
R 选自吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、2-吡啶酮基、吡啶基、咪唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基，所述的吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、2-吡啶酮基、吡啶基、咪唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基，任选地，进一步被一

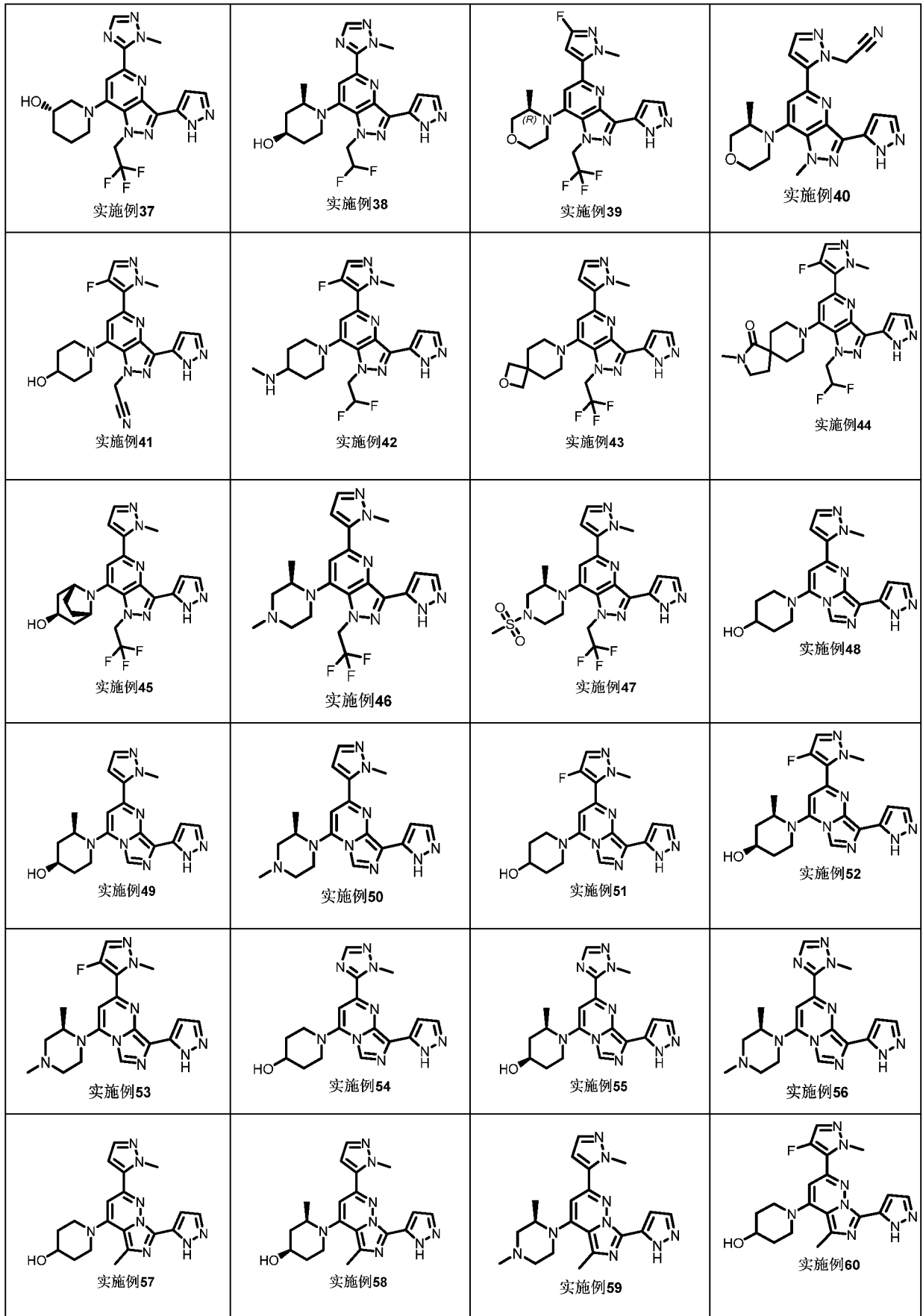
个或多个 R_8 所取代；

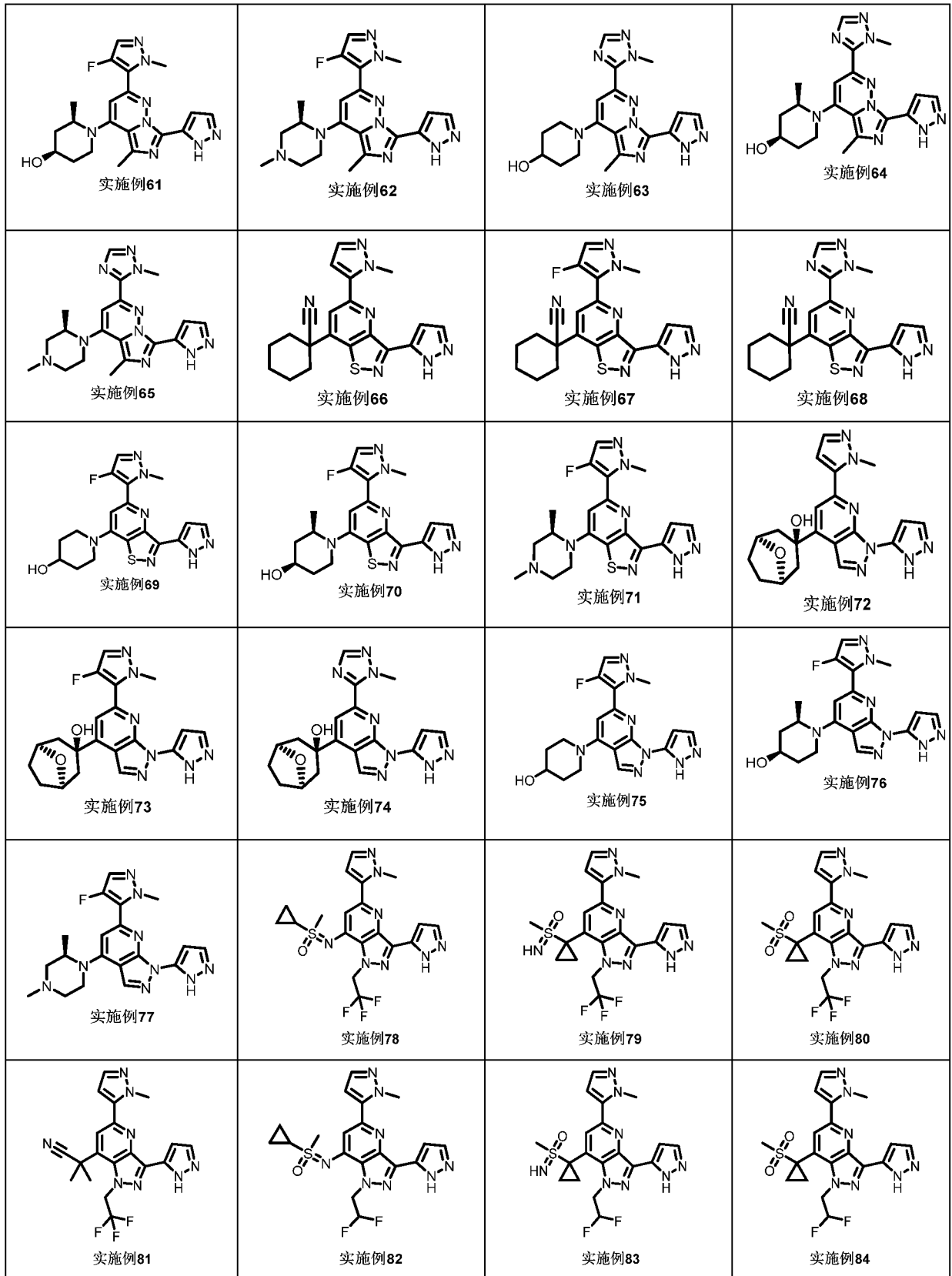
R_8 选自氘、氨基、羟基、硝基、氰基、氧代基、甲基、乙基、丙基、异丙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基或 $-S(O)_2CH_3$ ；且 n 为 0、1 或 2。

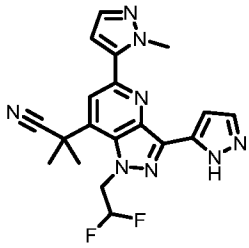
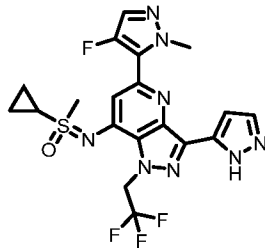
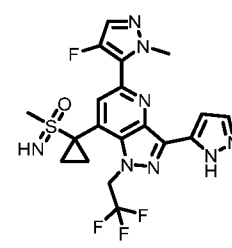
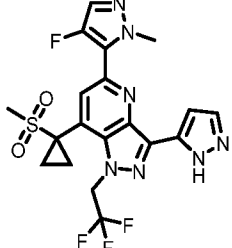
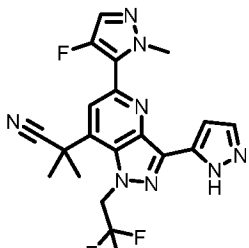
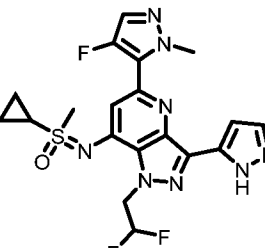
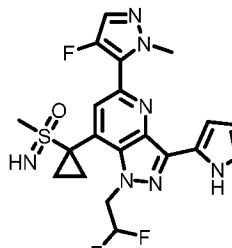
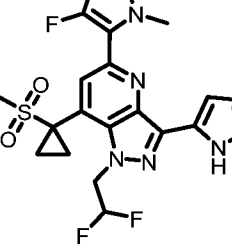
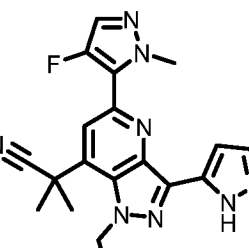
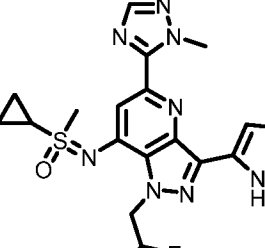
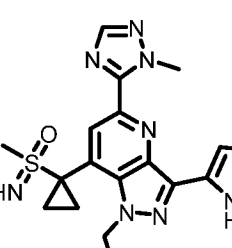
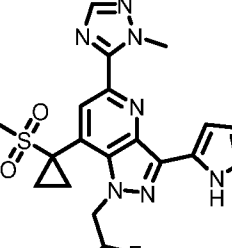
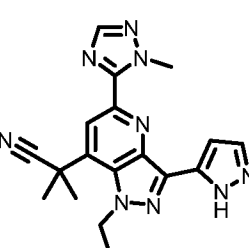
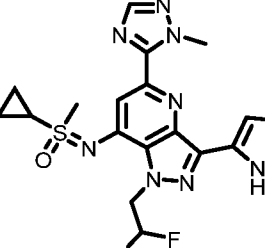
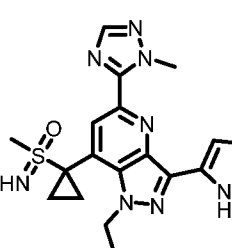
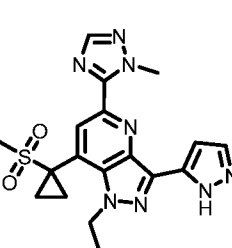
17. 根据权利要求 1-16 任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，选自如下化合物：

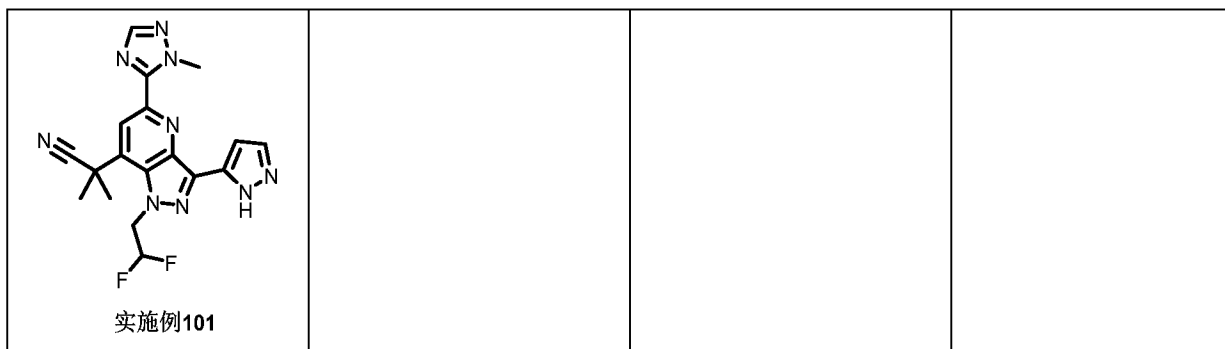






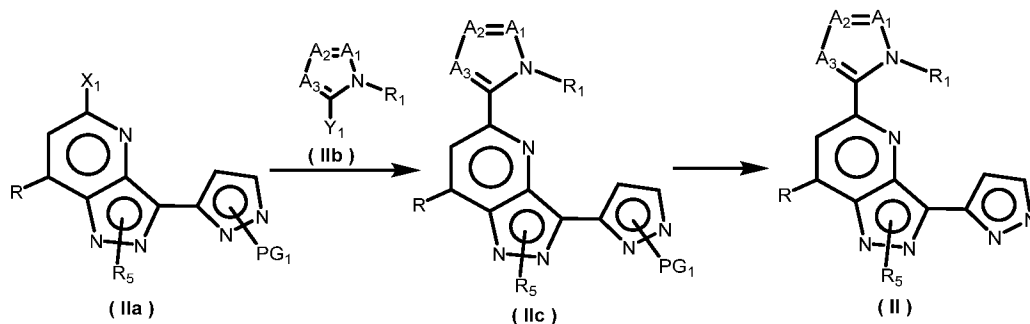


 <p>实施例85</p>	 <p>实施例86</p>	 <p>实施例87</p>	 <p>实施例88</p>
 <p>实施例89</p>	 <p>实施例90</p>	 <p>实施例91</p>	 <p>实施例92</p>
 <p>实施例93</p>	 <p>实施例94</p>	 <p>实施例95</p>	 <p>实施例96</p>
 <p>实施例97</p>	 <p>实施例98</p>	 <p>实施例99</p>	 <p>实施例100</p>



。

18. 一种制备权利要求 8 所述的通式(II)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐的方法，其特征在于，包含以下步骤，



式(IIa)所示的化合物与式(IIb)通过偶联反应得到式(IIc)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

任选地，式(IIc)所示的化合物脱去保护基团 PG₁ 得到式(II)所示化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

其中：

X₁ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，X₁ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

Y₁ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，Y₁ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

当 X₁ 为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)时，Y₁ 为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；

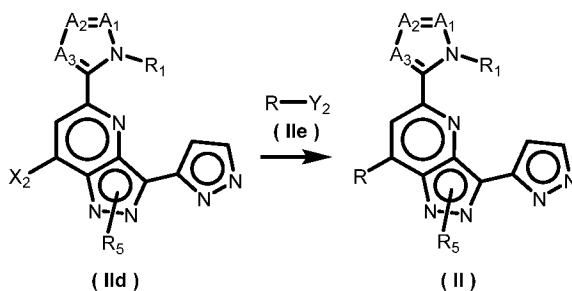
当 X₁ 为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等时，Y₁ 为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；

PG₁ 为氢或吡唑氮上的保护基，当 PG₁ 为吡唑氮上的保护基时，选自但不限于四氢-2H-吡喃-2-基(THP)、叔丁基(*t*-Bu)、(三甲基硅烷基)乙氧甲基(SEM)等；

当 PG₁ 为氢时，式(IIc)与式(II)等同，因此不需要经过脱保护步骤；

A₁、A₂、A₃、R、R₁ 和 R₅ 如权利要求 8 所述。

19. 一种制备权利要求 8 所述的通式(II)所示的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐的方法，其特征在于，包含以下步骤，



式(II d)与式(II e)通过 Buchwald、Ullmann 或 Suzuki 等偶联反应或亲核取代反应得到式(II)所示化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

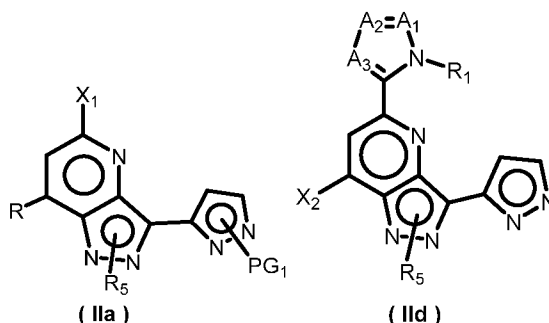
其中：

X₂ 选自但不限于卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；优选地，X₂ 为氟、氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基(OTf)；

Y₂ 选自但不限于氢、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；

A₁、A₂、A₃、R、R₁ 和 R₅ 如权利要求 8 所述。

20. 式(II a)和式(II d)所示的中间体化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如下：



其中：

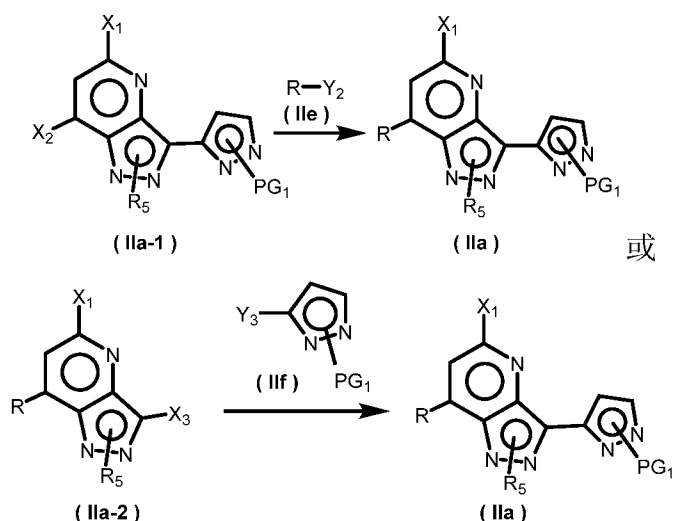
PG₁ 为氢或吡唑氮上的保护基，当 PG₁ 为吡唑氮上的保护基时，选自但不限于四氢-2H-吡喃-2-基(THP)、叔丁基(*t*-Bu)、(三甲基硅烷基)乙氧甲基(SEM)等；

X₁ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，X₁ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

X₂ 选自但不限于卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；优选地，X₂ 为氟、氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基(OTf)；

A₁、A₂、A₃、R、R₁ 和 R₅ 如权利要求 8 所述。

21. 一种制备权利要求 20 所述中间体式(II a)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐的方法，该方法包括：



式(IIa-1)与式(IIe)通过偶联反应或亲核取代反应得到式(IIa)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

或者，式(IIa-2)与式(IIIf)通过偶联反应得到式(IIa)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

其中：

Y₂ 选自但不限于氢、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；

X₃ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，X₃ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

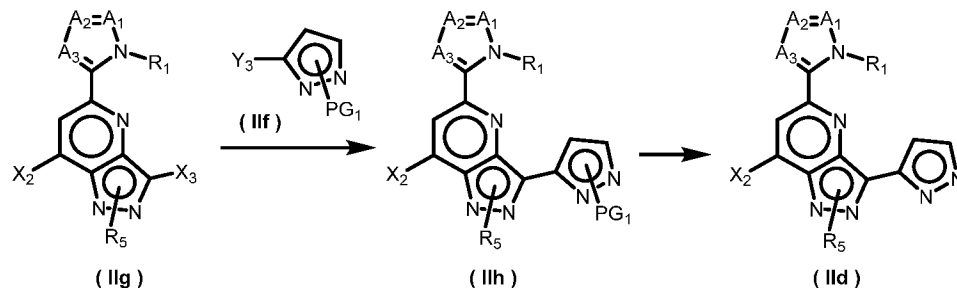
Y₃ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，Y₃ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

当 X₃ 为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)时，Y₃ 为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；

当 X₃ 为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等时，Y₃ 为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；

R、PG₁、X₁、X₂ 和 R₅ 如权利要求 20 所述。

22. 一种制备权利要求 20 所述中间体式(IIId)所示的中间体化合物、其互变异构体或立体异构体及其药学上可接受的盐的方法，其特征在于，包含以下步骤，



式(IIIf)与式(IIg)通过偶联反应得到式(IIh)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

任选地，式(IIh)所示的化合物脱去保护基 PG₁ 得到式(IIId)所示的化合物、其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐；

其中：

PG₁ 为氢或吡唑氮上的保护基，当 PG₁ 为吡唑氮上的保护基时，选自但不限于四氢-2H-吡喃-2-基(THP)、叔丁基(*t*-Bu)、(三甲基硅烷基)乙氧甲基(SEM)等；

当 PG₁ 为氢时，式(IIId)与式(IIh)等同，因此不需要经过脱保护步骤；

X₂ 选自但不限于卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；优选地，X₂ 为氟、氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基(OTf)；

X₃ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，X₃ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

Y₃ 选自但不限于卤素、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；优选地，Y₃ 为氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯基(OTf)、硼酸基或硼酸频哪醇酯基；

当 X₃ 为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)时，Y₃ 为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等；

当 X₃ 为硼酸基、硼酸酯基或烷基锡基等时，Y₃ 为卤素或三氟甲磺酸酯基(OTf)等；

A₁、A₂、A₃、R、R₁ 和 R₅ 如权利要求 8 所述。

23. 一种药用组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1-17 中任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

24. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 23 所述的药物组合物在制备治疗 ATR 抑制剂相关疾病的药物中的用途。

25. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的化合物、其前药、互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 23 所述的药物组合物在制备治疗过度增殖性疾病的药物中的用途；优选地，在制备治疗肿瘤或癌症相关疾病的药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/141276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i;C07D487/04(2006.01)i;C07D495/04(2006.01)i;A61K31/4365(2006.01)i;A61K31/437(2006.01)i;
A61K31/519(2006.01)i;A61P35/00(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, CNKI, CNPAT, CNTXT, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), 优领医药科技, 周国强, 魏毅, 李文明, 袁宏斌, 刘康志, 吡啶 7w 吡唑, 三唑, 吡唑, 激酶, 抑制, 癌, 肿瘤, +pyrazolo 7w pyridine+, pyrazo+, ATR, kinase?, inhibit?, cancer?, tumor?, 结构式检索, search for structural formula

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022/002243 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 06 January 2022 (2022-01-06) description, pages 1-2, 5-6, 10-12	1-25
A	CN 112654396 A (MERCK PATENT GMBH) 13 April 2021 (2021-04-13) description, pages 2-3, 36	1-25
A	CN 112142744 A (SHANGHAI YINGPAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 December 2020 (2020-12-29) description, pages 1-4, 17	1-25
A	CN 104903325 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 09 September 2015 (2015-09-09) description, pages 1-3, 11	1-25
A	WO 2017/023988 A1 (SAMUMED, LLC.) 09 February 2017 (2017-02-09) description pages 2-4, 60, 106	1-25



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

02 February 2023

Date of mailing of the international search report

11 February 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**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/141276

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 110467610 A (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICA CO., LTD.) 19 November 2019 (2019-11-19) description, pages 2-3, 23	1-25
A	WO 2018/153970 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 30 August 2018 (2018-08-30) description, page 22	1-25

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: **1-16, 18-25**
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:

Claim 1 covers a large number of known compounds in the prior art, and claims 2-16 and 18-25 directly or indirectly refer to claim 1, and therefore it is difficult for the examiner to perform an exhaustive search of the prior art with regard to the scope of said claims at present. In the present report, a search is carried out on the basis of the compounds involved in claims 1-16 and 18-25 being limited to the scope in which both conditions (1) and (2) are met in claim 7.

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/CN2022/141276

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022/002243	A1	06 January 2022	TW	202214642	A	16 April 2022
CN	112654396	A	13 April 2021	EP	3846904	A1	14 July 2021
				TW	202024076	A	01 July 2020
				IL	281212	A	29 April 2021
				WO	2020049017	A1	12 March 2020
				US	2021355123	A1	18 November 2021
				JP	2021536473	A	27 December 2021
				CA	3111878	A1	12 March 2020
				AU	2019334264	A1	20 May 2021
CN	112142744	A	29 December 2020	None			
CN	104903325	A	09 September 2015	US	2014163000	A1	12 June 2014
				US	9340546	B2	17 May 2016
				HK	1209746	A1	08 April 2016
				HUE	052808	T2	28 May 2021
				RS	57210	B1	31 July 2018
				IL	239218	A0	30 July 2015
				LT	3486245	T	25 August 2021
				SI	3486245	T1	30 September 2021
				HRP	20180859	T1	13 July 2018
				ES	2842876	T3	15 July 2021
				DK	2941432	T3	14 June 2018
				PL	2941432	T3	28 September 2018
				PT	3486245	T	30 July 2021
				HRP	20211034	T1	10 December 2021
				EP	3808749	A1	21 April 2021
				RS	61319	B1	26 February 2021
				TR	201807740	T4	21 June 2018
				WO	2014089379	A1	12 June 2014
				WO	2014089379	A9	15 January 2015
				RS	62174	B1	31 August 2021
				PT	3418281	T	30 December 2020
				US	2016347754	A1	01 December 2016
				US	9718827	B2	01 August 2017
				CA	2892608	A1	12 June 2014
				CA	2892608	C	19 October 2021
				NZ	630457	A	26 May 2017
				SG	10201606373	XA	29 September 2016
				US	2018072735	A1	15 March 2018
				US	10787452	B2	29 September 2020
				DK	3418281	T3	07 December 2020
				AU	2013355124	A1	18 June 2015
				AU	2013355124	B2	22 March 2018
				EP	2941432	A1	11 November 2015
				EP	2941432	B1	07 March 2018
				EP	2941432	B8	27 June 2018
				TW	201434839	A	16 September 2014
				TWI	618706	B	21 March 2018
				ES	2669423	T3	25 May 2018
				US	2021047333	A1	18 February 2021
				US	11370798	B2	28 June 2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/141276

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		DK 3486245 T3	19 July 2021
		PL 3486245 T3	08 November 2021
		SI 3418281 T1	26 February 2021
		PT 2941432 T	01 June 2018
		HUE 037371 T2	28 August 2018
		JP 2018087213 A	07 June 2018
		JP 6574859 B2	11 September 2019
		US 2020140441 A1	07 May 2020
		US 11117900 B2	14 September 2021
		ME 03036 B	20 October 2018
		MX 2015007101 A	29 September 2015
		MX 368042 B	17 September 2019
		SG 11201504467 YA	30 July 2015
		AU 2018204431 A1	05 July 2018
		AU 2018204431 B2	02 April 2020
		LT 2941432 T	11 June 2018
		IL 263262 A	31 December 2018
		IL 263262 B	31 July 2019
		RU 2015127079 A	10 January 2017
		RU 2689996 C2	30 May 2019
		HK 1217190 A1	30 December 2016
		US 2014249157 A1	04 September 2014
		US 9650381 B2	16 May 2017
		SI 2941432 T1	31 July 2018
		CY 1120232 T1	10 July 2019
		ZA 201503871 B	30 November 2016
		EP 3486245 A1	22 May 2019
		EP 3486245 B1	28 April 2021
		LT 3418281 T	11 January 2021
		ES 2884030 T3	10 December 2021
		US 2018155346 A1	07 June 2018
		US 10392391 B2	27 August 2019
		HRP 20202058 T1	19 February 2021
		BR 112015012454 A2	11 July 2017
		BR 112015012454 A8	01 October 2019
		BR 112015012454 B1	05 July 2022
		ZA 201605990 B	18 December 2019
		KR 20150091171 A	07 August 2015
		KR 102213986 B1	09 February 2021
		EP 3418281 A1	26 December 2018
		EP 3418281 B1	30 September 2020
		NZ 731337 A	22 February 2019
		HUE 055618 T2	28 December 2021
		JP 2016501244 A	18 January 2016
		JP 6401709 B2	10 October 2018
WO	2017/023988 A1	09 February 2017	US 2018221354 A1 09 August 2018
			US 10188634 B2 29 January 2019
CN	110467610 A	19 November 2019	None
WO	2018/153970 A1	30 August 2018	None

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D471/04(2006.01)i;C07D487/04(2006.01)i;C07D495/04(2006.01)i;A61K31/4365(2006.01)i;A61K31/437(2006.01)i;A61K31/519(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, CNKI, CNPAT, CNTXT, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), 优领医药科技, 周国强, 魏毅, 李文明, 袁宏斌, 刘康志, 吡啶 7w 吡唑, 三唑, 吡唑, 激酶, 抑制, 癌, 肿瘤, +pyrazolo 7w pyridine+, pyrazo+, ATR, kinase?, inhibit?, cancer?, tumor?, 结构式检索</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022/002243 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年1月6日 (2022 - 01 - 06) 说明书第1-2, 5-6, 10-12页</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112654396 A (默克专利股份公司) 2021年4月13日 (2021 - 04 - 13) 说明书第2-3, 36页</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112142744 A (上海瑛派药业有限公司) 2020年12月29日 (2020 - 12 - 29) 说明书第1-4, 17页</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104903325 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2015年9月9日 (2015 - 09 - 09) 说明书第1-3, 11页</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017/023988 A1 (SAMUMED, LLC.) 2017年2月9日 (2017 - 02 - 09) 说明书第2-4, 60, 106页</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110467610 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2019年11月19日 (2019 - 11 - 19) 说明书第2-3, 23页</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2022/002243 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年1月6日 (2022 - 01 - 06) 说明书第1-2, 5-6, 10-12页	1-25	A	CN 112654396 A (默克专利股份公司) 2021年4月13日 (2021 - 04 - 13) 说明书第2-3, 36页	1-25	A	CN 112142744 A (上海瑛派药业有限公司) 2020年12月29日 (2020 - 12 - 29) 说明书第1-4, 17页	1-25	A	CN 104903325 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2015年9月9日 (2015 - 09 - 09) 说明书第1-3, 11页	1-25	A	WO 2017/023988 A1 (SAMUMED, LLC.) 2017年2月9日 (2017 - 02 - 09) 说明书第2-4, 60, 106页	1-25	A	CN 110467610 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2019年11月19日 (2019 - 11 - 19) 说明书第2-3, 23页	1-25
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PX	WO 2022/002243 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年1月6日 (2022 - 01 - 06) 说明书第1-2, 5-6, 10-12页	1-25																					
A	CN 112654396 A (默克专利股份公司) 2021年4月13日 (2021 - 04 - 13) 说明书第2-3, 36页	1-25																					
A	CN 112142744 A (上海瑛派药业有限公司) 2020年12月29日 (2020 - 12 - 29) 说明书第1-4, 17页	1-25																					
A	CN 104903325 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2015年9月9日 (2015 - 09 - 09) 说明书第1-3, 11页	1-25																					
A	WO 2017/023988 A1 (SAMUMED, LLC.) 2017年2月9日 (2017 - 02 - 09) 说明书第2-4, 60, 106页	1-25																					
A	CN 110467610 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2019年11月19日 (2019 - 11 - 19) 说明书第2-3, 23页	1-25																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年2月2日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年2月11日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>迟丽娜</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962330</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2018/153970 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 2018年8月30日 (2018 - 08 - 30) 说明书第22页	1-25

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：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. 权利要求： 1-16, 18-25
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：
权利要求1涵盖了现有技术中大量的已知化合物，权利要求2-16, 18-25直接或间接引用了权利要求1，审查员难以针对目前上述权利要求的范围进行穷尽现有技术的检索。本报告基于权利要求1-16, 18-25涉及的化合物限制在权利要求7中同时满足条件(1)和(2)的范围进行检索。

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/CN2022/141276

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	2022/002243	A1	2022年1月6日	TW	202214642	A	2022年4月16日
CN	112654396	A	2021年4月13日	EP	3846904	A1	2021年7月14日
				TW	202024076	A	2020年7月1日
				IL	281212	A	2021年4月29日
				WO	2020049017	A1	2020年3月12日
				US	2021355123	A1	2021年11月18日
				JP	2021536473	A	2021年12月27日
				CA	3111878	A1	2020年3月12日
				AU	2019334264	A1	2021年5月20日
CN	112142744	A	2020年12月29日	无			
CN	104903325	A	2015年9月9日	US	2014163000	A1	2014年6月12日
				US	9340546	B2	2016年5月17日
				HK	1209746	A1	2016年4月8日
				HUE	052808	T2	2021年5月28日
				RS	57210	B1	2018年7月31日
				IL	239218	A0	2015年7月30日
				LT	3486245	T	2021年8月25日
				SI	3486245	T1	2021年9月30日
				HRP	20180859	T1	2018年7月13日
				ES	2842876	T3	2021年7月15日
				DK	2941432	T3	2018年6月14日
				PL	2941432	T3	2018年9月28日
				PT	3486245	T	2021年7月30日
				HRP	20211034	T1	2021年12月10日
				EP	3808749	A1	2021年4月21日
				RS	61319	B1	2021年2月26日
				TR	201807740	T4	2018年6月21日
				WO	2014089379	A1	2014年6月12日
				WO	2014089379	A9	2015年1月15日
				RS	62174	B1	2021年8月31日
				PT	3418281	T	2020年12月30日
				US	2016347754	A1	2016年12月1日
				US	9718827	B2	2017年8月1日
				CA	2892608	A1	2014年6月12日
				CA	2892608	C	2021年10月19日
				NZ	630457	A	2017年5月26日
				SG	10201606373	XA	2016年9月29日
				US	2018072735	A1	2018年3月15日
				US	10787452	B2	2020年9月29日
				DK	3418281	T3	2020年12月7日
				AU	2013355124	A1	2015年6月18日
				AU	2013355124	B2	2018年3月22日
				EP	2941432	A1	2015年11月11日
				EP	2941432	B1	2018年3月7日
				EP	2941432	B8	2018年6月27日
				TW	201434839	A	2014年9月16日
				TWI	618706	B	2018年3月21日
				ES	2669423	T3	2018年5月25日
				US	2021047333	A1	2021年2月18日
				US	11370798	B2	2022年6月28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/141276

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)
		DK 3486245 T3	2021年7月19日
		PL 3486245 T3	2021年11月8日
		SI 3418281 T1	2021年2月26日
		PT 2941432 T	2018年6月1日
		HUE 037371 T2	2018年8月28日
		JP 2018087213 A	2018年6月7日
		JP 6574859 B2	2019年9月11日
		US 2020140441 A1	2020年5月7日
		US 11117900 B2	2021年9月14日
		ME 03036 B	2018年10月20日
		MX 2015007101 A	2015年9月29日
		MX 368042 B	2019年9月17日
		SG 11201504467 YA	2015年7月30日
		AU 2018204431 A1	2018年7月5日
		AU 2018204431 B2	2020年4月2日
		LT 2941432 T	2018年6月11日
		IL 263262 A	2018年12月31日
		IL 263262 B	2019年7月31日
		RU 2015127079 A	2017年1月10日
		RU 2689996 C2	2019年5月30日
		HK 1217190 A1	2016年12月30日
		US 2014249157 A1	2014年9月4日
		US 9650381 B2	2017年5月16日
		SI 2941432 T1	2018年7月31日
		CY 1120232 T1	2019年7月10日
		ZA 201503871 B	2016年11月30日
		EP 3486245 A1	2019年5月22日
		EP 3486245 B1	2021年4月28日
		LT 3418281 T	2021年1月11日
		ES 2884030 T3	2021年12月10日
		US 2018155346 A1	2018年6月7日
		US 10392391 B2	2019年8月27日
		HRP 20202058 T1	2021年2月19日
		BR 112015012454 A2	2017年7月11日
		BR 112015012454 A8	2019年10月1日
		BR 112015012454 B1	2022年7月5日
		ZA 201605990 B	2019年12月18日
		KR 20150091171 A	2015年8月7日
		KR 102213986 B1	2021年2月9日
		EP 3418281 A1	2018年12月26日
		EP 3418281 B1	2020年9月30日
		NZ 731337 A	2019年2月22日
		HUE 055618 T2	2021年12月28日
		JP 2016501244 A	2016年1月18日
		JP 6401709 B2	2018年10月10日
WO	2017/023988 A1	2017年2月9日	US 2018221354 A1 2018年8月9日
			US 10188634 B2 2019年1月29日
CN	110467610 A	2019年11月19日	无
WO	2018/153970 A1	2018年8月30日	无