



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116199688 A

(43) 申请公布日 2023.06.02

(21) 申请号 202211441252.9	C07D 498/22 (2006.01)
(22) 申请日 2022.11.17	C07D 498/18 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61P 35/00 (2006.01)
202111395245.5 2021.11.23 CN	A61K 31/504 (2006.01)

(71) 申请人 暨南大学
地址 510632 广东省广州市天河区黄埔大道西601号

(72) 发明人 陆小云 丁克 张章 王祖勤
王杰 项双 涂正超 张志民
王永进 宋晓娟

(74) 专利代理机构 广州广典知识产权代理事务所(普通合伙) 44365
专利代理师 曾银凤

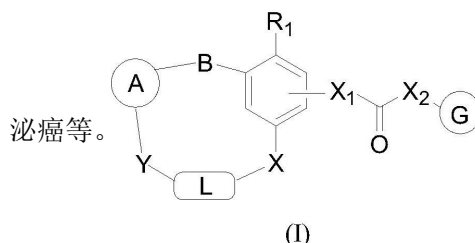
(51) Int. Cl.
C07D 471/22 (2006.01)

权利要求书9页 说明书41页

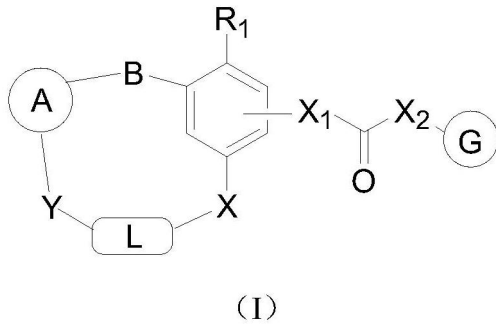
(54) 发明名称
环状化合物及其应用

(57) 摘要

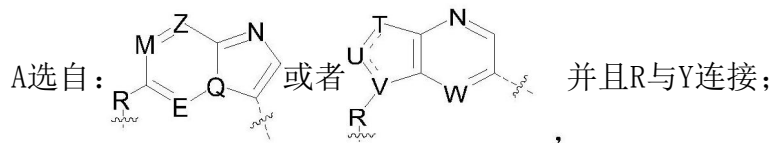
本发明提供了一种式(I)所示结构的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,及其应用。本发明涉及的化合物及其药学上可接受的盐可作为蛋白激酶抑制剂,对TRKs激酶有很强的抑制活性,并且对Ba/F3-TRKs稳定株的野生型及耐药型细胞增殖有很强的抑制活性,能抑制多种肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,尤其可以克服现有临床药物的抗耐药性,可以用于制备预防或者治疗由TRK酪氨酸激酶介导的疾病(例如肿瘤)的药物,用于治疗人类及其它哺乳动物的肿瘤等过渡增殖性疾病,比如非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、甲状腺癌、恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤和乳腺样分



1. 具有式(I)所示结构的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子:



其中, B选自: $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 亚烷基、或者 $-\text{CH}=\text{CH}-$;



E、Z、M、Q分别独立地选自: CR_5 或N;

T选自: N、 CR_7 或者 NR_6 ; V选自: N、C或者 CR_7 ; U、W分别独立地选自: CR_7 或N;

R_5 、 R_6 、 R_7 分别独立地选自: H、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ 环烷基;

R选自: 取代或未取代的苯基、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 或者 $-\text{NR}_8\text{R}_9$; 其中, R_8 选自: H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CR}_{10}\text{R}_{11}\text{R}_{12}$; R_9 选自: $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 亚烷基, 或者 R_8 、 R_9 与它们所连接的氮原子一起形成取代或未取代的杂环基;

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 分别独立地选自: H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基, 或者 R_{10} 、 R_{11} 与它们所连接的氮原子或碳原子一起形成取代或未取代的含有0-3个杂原子的单环、稠环、螺环或桥环;

m、n分别独立地选自: 0-10的整数;

X、Y分别独立地选自: $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_{13}(\text{C}=\text{O})-$;

R_{13} 选自: H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

L选自: 取代或未取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 亚烷基, 取代或未取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 不饱和链烃基;

X_1 和 X_2 分别独立地选自: $-\text{N}(\text{R}_{13})$, 或者没有;

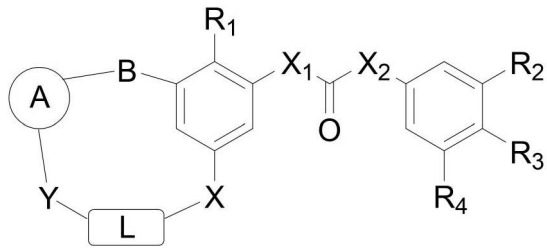
R_1 选自: H、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷氧基或卤素取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基;

G选自: R' 取代或未取代的 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 芳基、 R' 取代或未取代的5-10元杂芳基;

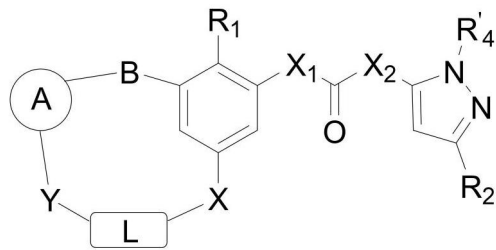
各 R' 分别独立地选自: H、卤素、取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷氧基、硝基、取代或未取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 芳基、取代或未取代的3-12元杂环基、取代或未取代的5-10元杂芳基。

2. 根据权利要求1所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, G选自: R' 取代或未取代的苯基、 R' 取代或未取代的含1-3个N环原子的5-6元杂芳基。

3. 根据权利要求2所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, 所述环状化合物具有如下式(II)或者式(III)所示结构:



(II)



(III)

其中, R₂选自: H、卤素、C₁~C₂₀烷基、C₁~C₂₀烷氧基、卤素取代的C₁~C₂₀烷基、C₃~C₁₂环烷基;

R₃选自: H、卤素、取代或未取代的C₁~C₂₀烷基、取代或未取代的含1-3个N环原子的5-6元杂环基;

R₄选自: H、卤素、硝基、取代或未取代的C₁~C₂₀烷基、取代或未取代的C₁~C₂₀烷氧基、取代或未取代的C₃~C₁₂环烷基、取代或未取代的3-12元杂环基、取代或未取代的5-10元杂芳基;

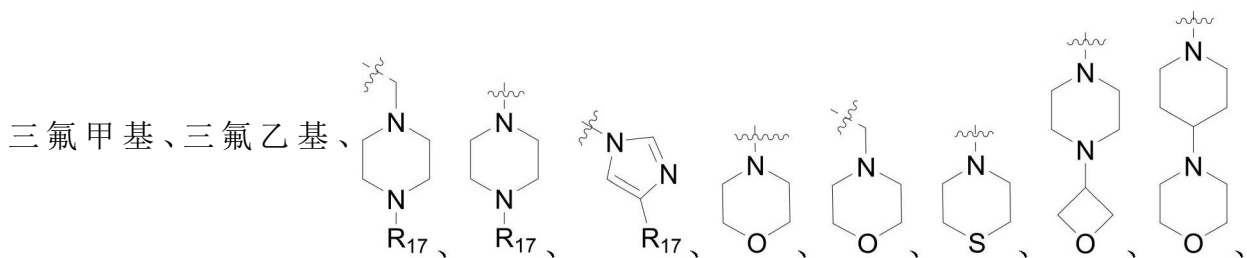
R₄'选自: H、取代或未取代的C₁~C₂₀烷基、取代或未取代的C₃~C₁₂环烷基、取代或未取代的C₆~C₁₀芳基、取代或未取代的3-12元杂环基、取代或未取代的5-10元杂芳基。

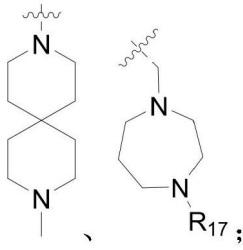
4. 根据权利要求3所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, R₄选自: H、卤素、C₁~C₄烷基、硝基、卤素取代的C₁~C₄烷基、C₁~C₄烷氧基、卤素取代的C₁~C₄烷氧基、-(CH₂)_pNR₁₅R₁₆、被1个或多个R₁₇取代或未被取代的5-6元杂环基、被1-3个R₁₇取代或未被取代的5-6元杂芳基; p选自: 1、2或3;

R₁₅、R₁₆与它们所连接的氮原子一起形成R₁₇取代或未被取代的5-12元杂环基;

各R₁₇分别独立地选自: H、C₁-C₆烷基、C₃~C₈环烷基、5-8元杂环基、二甲胺基、甲磺酰基。

5. 根据权利要求4所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, R₄选自: H、卤素、硝基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、





各 R_{17} 分别独立地选自:H、甲基、乙基、丙基、二甲胺基、环己基、甲磺酰基。

6. 根据权利要求3所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于, R_2 选自:H、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基。

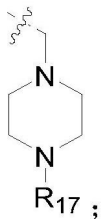
7. 根据权利要求6所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于, R_2 选自:H、氟、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基、三氟乙基、环丙基。

8. 根据权利要求3所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于, R_3 选自:H、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_pNR_{15}R_{16}$; p 选自:1、2或3;

R_{15} 、 R_{16} 与它们所连接的氮原子一起形成 R_{17} 取代或未取代的5-8元杂环基;

其中, R_{17} 选自:H、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

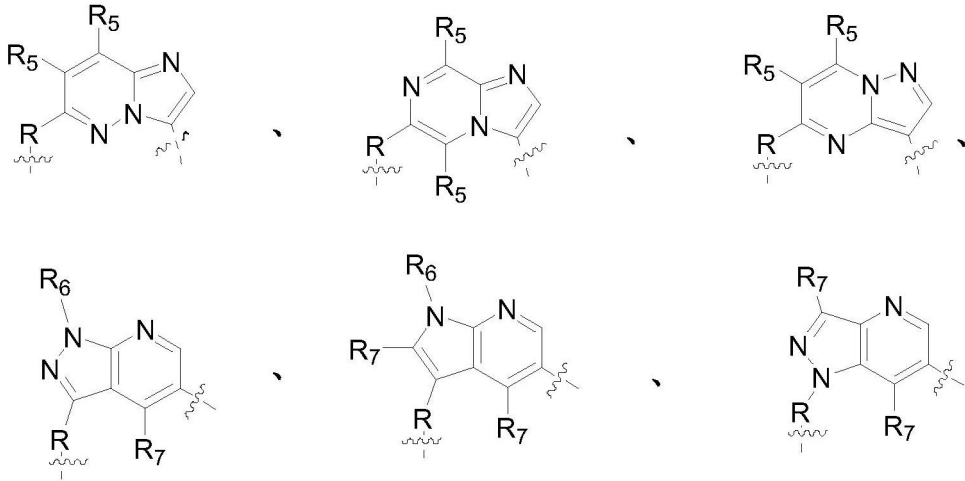
9. 根据权利要求8所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于, R_3 选自:H、卤素、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基、三氟乙基、



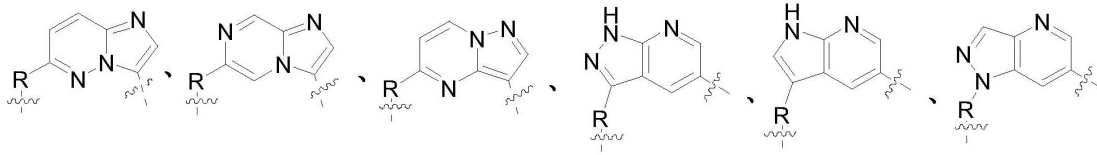
其中 R_{17} 选自:H、甲基、乙基、丙基。

10. 根据权利要求3所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于, R'_4 选自:H、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基、 R_{17} 取代或未取代的苯基;其中, R_{17} 选自:H、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

11. 根据权利要求1-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,A选自:



12. 根据权利要求11所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,A选自:



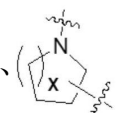
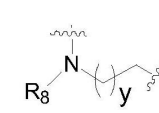
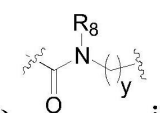
13. 根据权利要求1-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,R选自: $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 或者 $-NR_8R_9$;其中, R_8 选自:H、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_mNR_{10}R_{11}$; R_9 选自: $C_1\sim C_6$ 亚烷基,或者 R_8 、 R_9 与它们所连接的氮原子一起形成一个或多个 R_{14} 取代或未取代的3-8元杂环基;

R_{10} 、 R_{11} 分别独立地选自:H、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

m选自:1-5的整数;

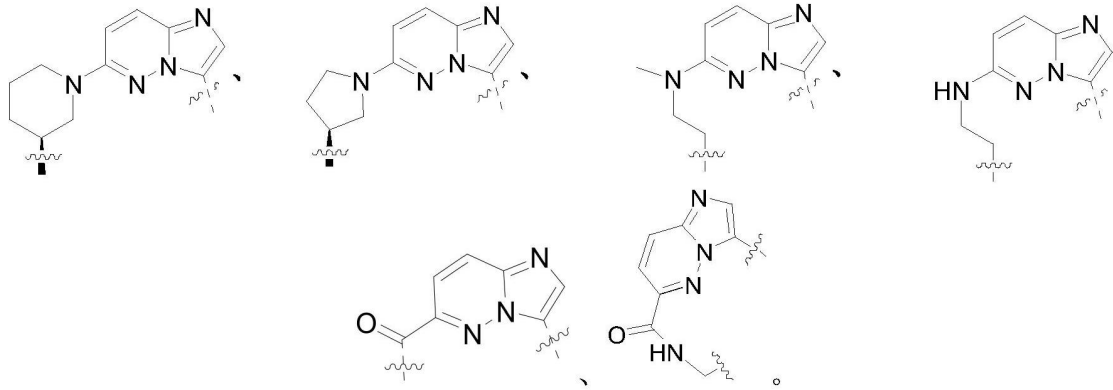
R_{14} 选自:H、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

14. 根据权利要求13所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,R选自: $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 或者 $-NR_8R_9$;其中, R_8 选自:H、 $C_1\sim C_3$ 烷基; R_9 选自: $C_1\sim C_3$ 亚烷基,或者 R_8 、 R_9 与它们所连接的氮原子一起形成一个或多个 R_{14} 取代或未取代的吗啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基; R_{14} 选自:H、 $C_1\sim C_3$ 烷基。

15. 根据权利要求1-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,R选自: $-C(=O)-$ 、、、;

x选自:0、1、2、3;y选自:0-8之间的整数; R_8 选自:H、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

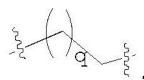
16. 根据权利要求1-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,A选自:



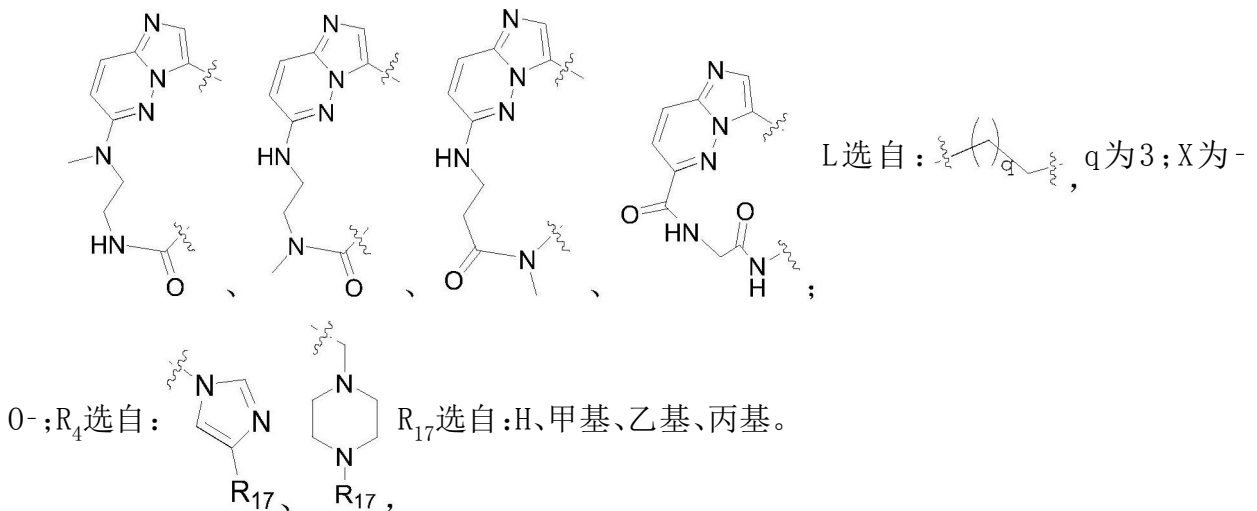
17. 根据权利要求1-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,X、Y分别独立地选自: $-O-$ 、 $-N(R_{13})-$ 、 $-NR_{13}(C=O)-$; R_{13} 选自:H、 $C_1\sim C_3$ 烷基。

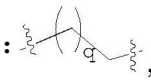
18. 根据权利要求17所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,X为 $-O-$;Y选自: $-N(R_{13})-$ 、 $-NR_{13}(C=O)-$; R_{13} 选自:H、甲基。

19. 根据权利要求1-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,L选自: $C_2\sim C_8$ 亚烷基, $C_2\sim C_8$ 不饱和链烃基。

20. 根据权利要求19所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,L选自:, q选自:1、2、3、4、5、6、7。

21. 根据权利要求3-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,A和Y一起形成如下结构:



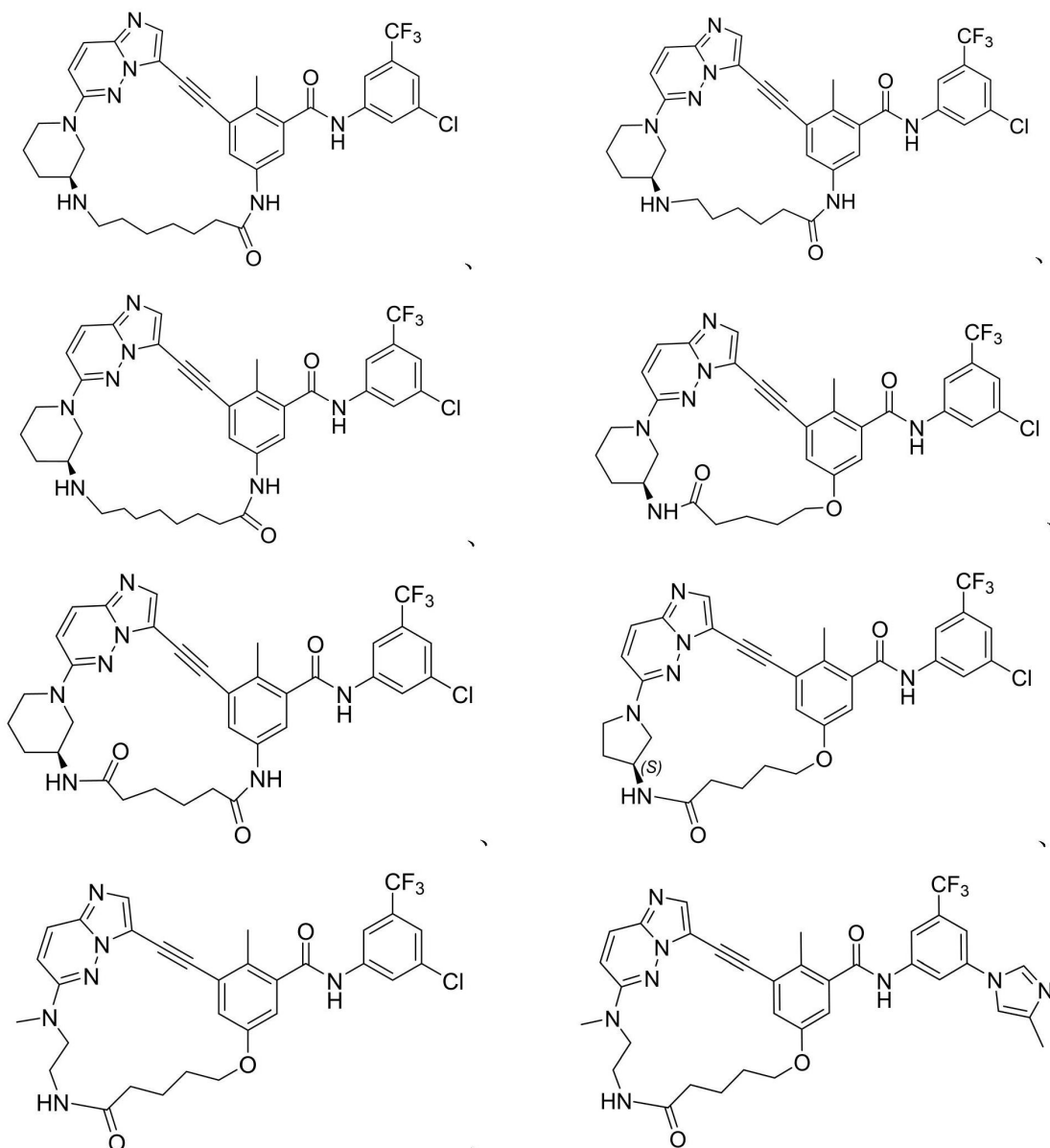
22. 根据权利要求1-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,R为 $-C(=O)-$;Y为 $-NH-$;L选自:, q为6或7。

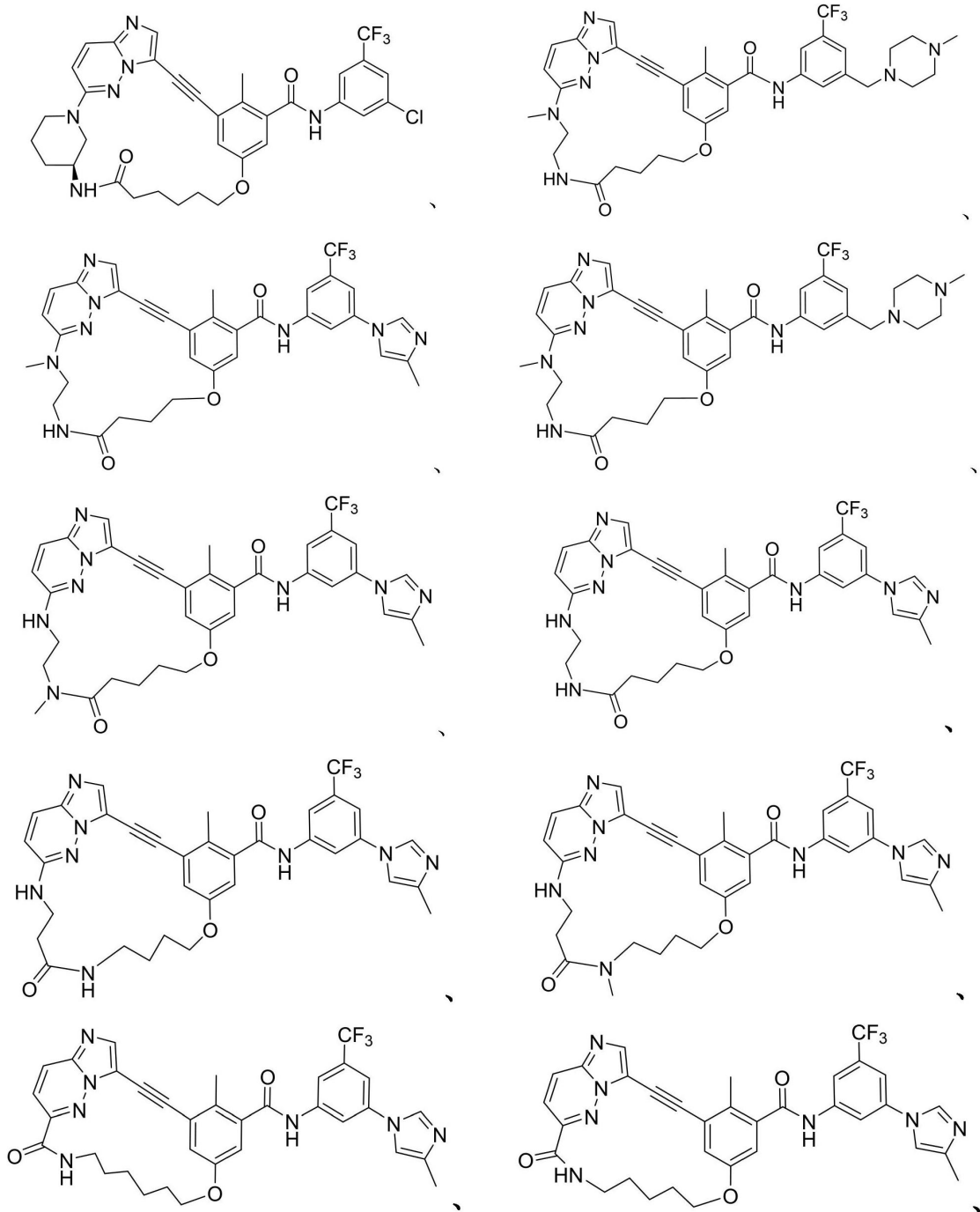
23. 根据权利要求1-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于, R_1 选自:H、卤素、 $C_1\sim C_3$ 烷基。

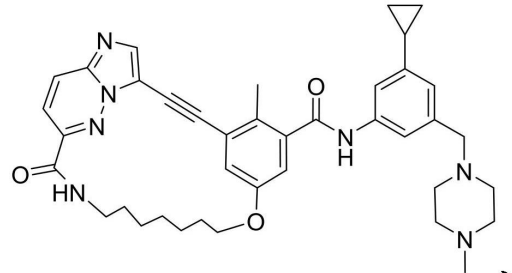
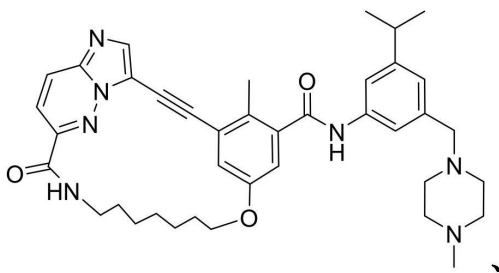
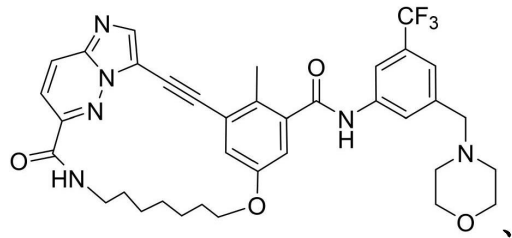
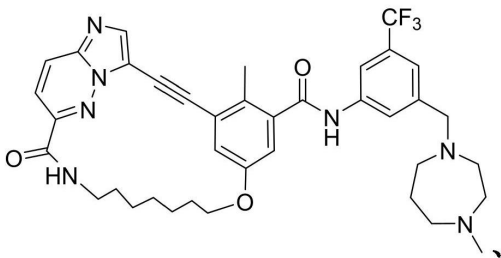
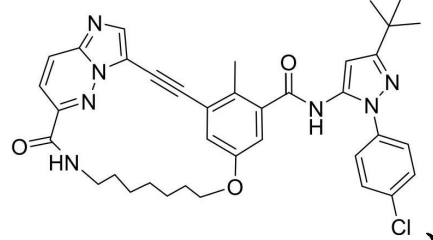
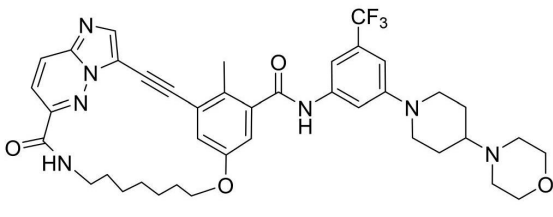
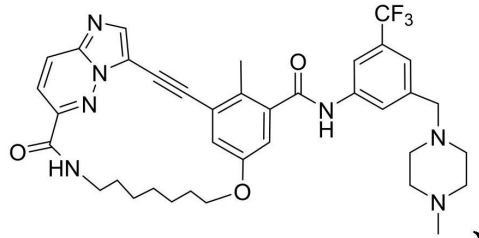
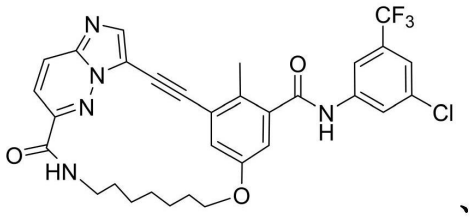
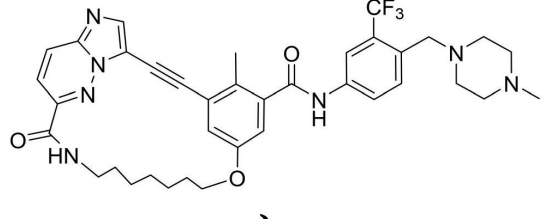
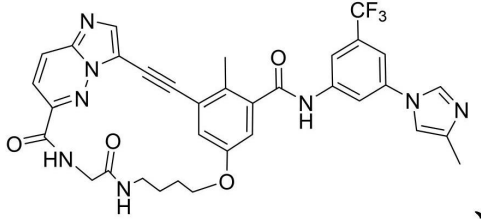
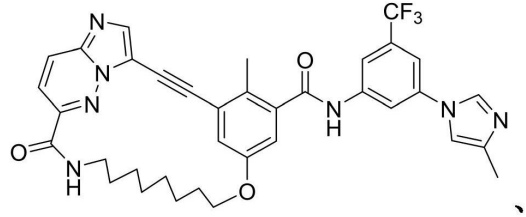
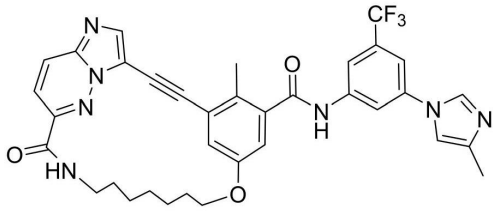
24. 根据权利要求1-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于, X_1 为NH或者没有, X_2 为NH。

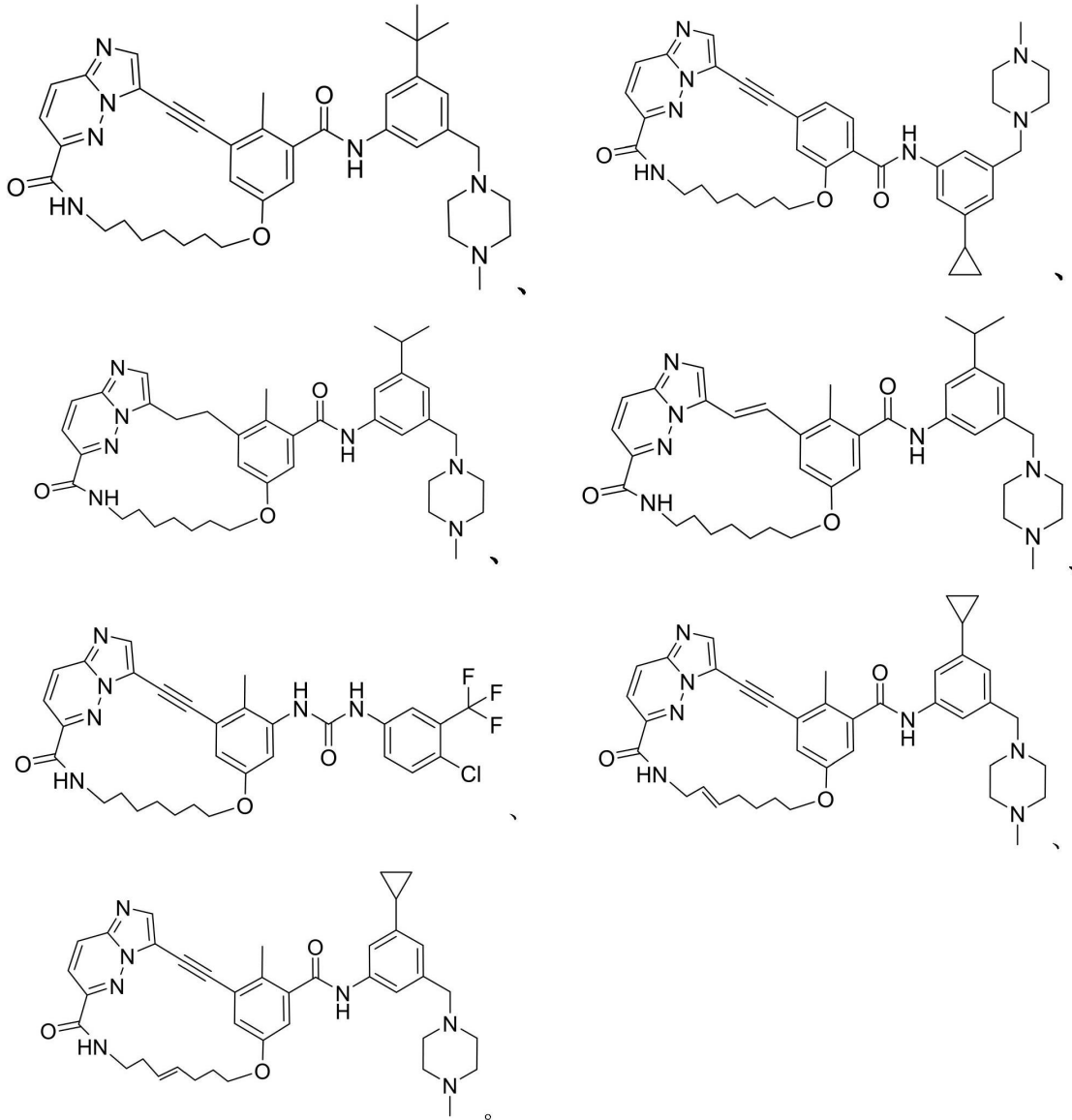
25. 根据权利要求1-10任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,B选自: $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、或者 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

26. 根据权利要求1所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子,其特征在于,所述环状化合物选自如下化合物:









27. 权利要求1-26任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子在制备TRK抑制剂中的应用。

28. 权利要求1-26任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子在制备预防和/或治疗由TRK激酶介导的疾病的药物中的应用。

29. 根据权利要求28所述的应用,其特征在于,所述由TRK激酶介导的疾病为肿瘤。

30. 根据权利要求29所述的应用,其特征在于,所述肿瘤为:非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、甲状腺癌、恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤和乳腺样分泌癌。

31. 一种预防和/或治疗肿瘤的药用组合物,其特征在于,由活性成分和药学上可接受的辅料制备得到,所述活性成分包括权利要求1-26任一项所述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子。

环状化合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及化学医药技术领域,具体涉及一类环状化合物及其应用。

背景技术

[0002] 癌症已成为威胁人类健康的重要疾病之一。近年来,癌症的发病率和死亡率呈现持续上升的趋势。传统的恶性肿瘤治疗手段(手术治疗、放射治疗和化学治疗)都存在一定的局限性和毒副作用。提高肿瘤患者的生存率和生活质量成为肿瘤治疗首要解决的问题。近20年来,靶向抗肿瘤药物在肿瘤的临床治疗中发挥着越来越重要的作用,然而耐药问题也日益严重。

[0003] 原肌球蛋白受体激酶(Tropomyosin receptor kinase,TRK)包含三个高度同源性的亚型TrkA、TrkB和TrkC,分别由NTRK1、NTRK2及NTRK3基因编码。Trk激酶的胞外域通过结合不同的神经营养因子(Neurotrophin,NT)发挥作用。当配体与相应的Trk蛋白结合后,Trk激酶依次发生二聚化和磷酸化,激活下游信号通路(主要为PI3K/AKT通路,Ras/Raf/MAPK通路以及PLC γ /PKC通路),调控细胞的增殖、分化、存活、迁移等一系列生物学功能。研究发现TRK主要通过与其伴侣蛋白发生基因融合,促进肿瘤细胞的增殖和存活。TRKs基因融合在甲状腺癌、肺癌、乳腺癌、神经胶质瘤等多种肿瘤中均被发现,融合形式包括LMNA-NTRK1,BCR-NTRK2,ETV6-NTRK3等多种。两款“不限癌种”TRK激酶抑制剂—拉罗替尼(Larotrectinib)和恩曲替尼(Entrectinib)的相继上市,证明了TRK激酶成为有效的“泛癌”靶标。

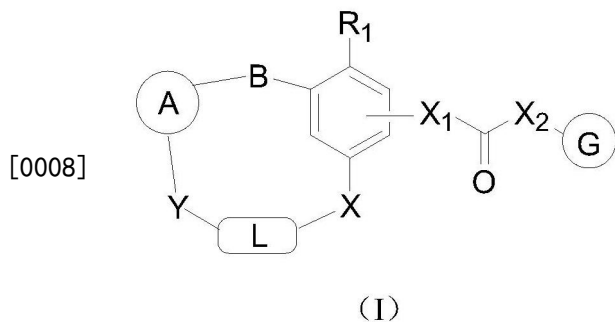
[0004] 拉罗替尼(larotrectinib)是由LOXO Oncology公司开发的选择性TRKA/B/C抑制剂。恩曲替尼(entrectinib)是一个多靶点的激酶抑制剂,同时具有ALK、ROS1和TRKs等激酶抑制活性。拉罗替尼和恩曲替尼用于治疗TRK融合阳性的肿瘤分别于2018年和2019年上市,属于第一代TRK抑制剂,但随着临床的使用很快产生临床耐药性问题。临床研究已经陆续发现了NTRK1的G595R、G667C、F589L、G667S以及NTRK3的G623R、G696A等突变,导致药物的临床治疗效果大大下降。TRK二代抑制剂LOXO-195和TPX-0005等正处于临床研究中,其主要针对TRK溶剂前沿等突变耐药,如NTRK1的G595R和NTRK3的G623R,而对xDFG突变位点无效,目前还没有针对这些突变的抑制剂上市。

发明内容

[0005] 基于此,本发明提供了一种新型环状化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体,该类化合物可作为蛋白激酶抑制剂,能够有效抑制TRK蛋白激酶的活性并且能抑制多种肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,尤其可以克服现有临床药物的抗耐药性。

[0006] 具体包括如下技术方案:

[0007] 具有式(I)所示结构的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子:



[0009] 其中, B选自: $\text{---C}\equiv\text{C---}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 亚烷基、或者 -CH=CH- ;

[0010] A选自: 并且R与Y连接;

[0011] E、Z、M、Q分别独立地选自: CR_5 或N;

[0012] T选自: N、 CR_7 或者 NR_6 ; V选自: N、C或者 CR_7 ; U、W分别独立地选自: CR_7 或N;

[0013] R_5 、 R_6 、 R_7 分别独立地选自: H、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ 环烷基;

[0014] R选自: 取代或未取代的苯基、 -C(=O)- 、 $\text{-C(=O)NR}_8\text{R}_9$ 或者 $\text{-NR}_8\text{R}_9$; 其中, R_8 选自: H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{CR}_{10}\text{R}_{11}\text{R}_{12}$; R_9 选自: $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 亚烷基, 或者 R_8 、 R_9 与它们所连接的氮原子一起形成取代或未取代的杂环基;

[0015] R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 分别独立地选自: H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基, 或者 R_{10} 、 R_{11} 与它们所连接的氮原子或碳原子一起形成取代或未取代的含有0-3个杂原子的单环、稠环、螺环或桥环;

[0016] m、n分别独立地选自: 0-10的整数;

[0017] X、Y分别独立地选自: -O- 、 $\text{-N(R}_{13}\text{)-}$ 、 -S- 、 -S(=O)- 、 $\text{-S(O)}_2\text{-}$ 、 -C(=O)- 、 $\text{-NR}_{13}\text{(C=O)-}$; R_{13} 选自: H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

[0018] L选自: 取代或未取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 亚烷基, 取代或未取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 不饱和链烃基;

[0019] X_1 和 X_2 分别独立地选自: $\text{-N(R}_{13}\text{)}$, 或者没有;

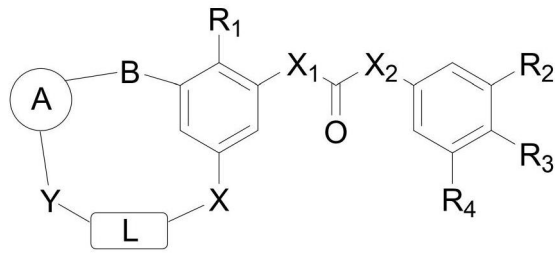
[0020] R_1 选自: H、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷氧基或卤素取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基;

[0021] G选自: R' 取代或未取代的 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 芳基、 R' 取代或未取代的5-10元杂芳基;

[0022] 各 R' 分别独立地选自: H、卤素、取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷氧基、硝基、取代或未取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 芳基、取代或未取代的3-12元杂环基、取代或未取代的5-10元杂芳基。

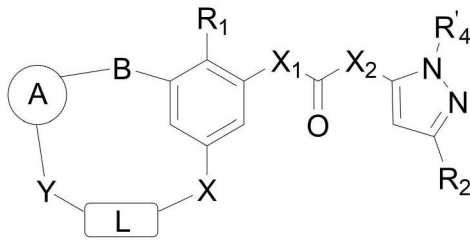
[0023] 在其中一些实施例中, G选自: R' 取代或未取代的苯基、 R' 取代或未取代的含1-3个N环原子的5-6元杂芳基。

[0024] 在其中一些实施例中, 所述环状化合物具有如下式(II)或者式(III)所示结构:



(II)

[0025]



(III)

[0026] 其中, R_2 选自: H、卤素、 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、 $C_1 \sim C_{20}$ 烷氧基、卤素取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、 $C_3 \sim C_{12}$ 环烷基;

[0027] R_3 选自: H、卤素、取代或未取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、取代或未取代的含1-3个N环原子的5-6元杂环基;

[0028] R_4 选自: H、卤素、硝基、取代或未取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷氧基、取代或未取代的 $C_3 \sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的3-12元杂环基、取代或未取代的5-10元杂芳基;

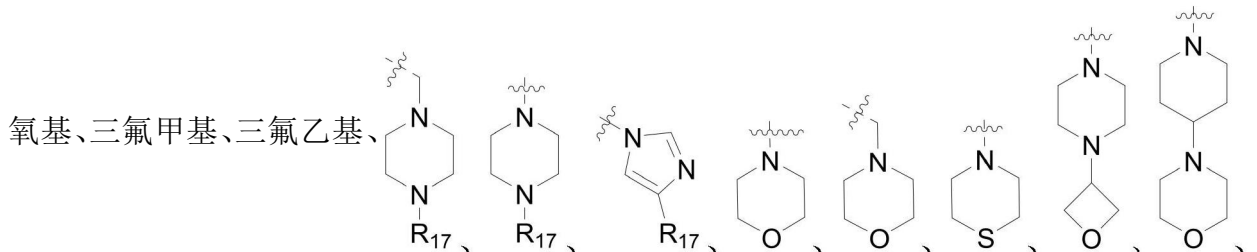
[0029] R_4' 选自: H、取代或未取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $C_3 \sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基、取代或未取代的3-12元杂环基、取代或未取代的5-10元杂芳基。

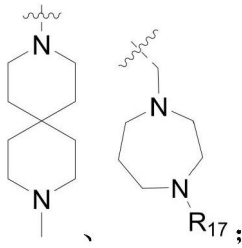
[0030] 在其中一些实施例中, R_4 选自: H、卤素、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、硝基、卤素取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、卤素取代的 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、 $-(CH_2)_p NR_{15} R_{16}$ 、被1个或多个 R_{17} 取代或未被取代的5-6元杂环基、被1-3个 R_{17} 取代或未被取代的5-6元杂芳基; p 选自: 1、2或3;

[0031] R_{15} 、 R_{16} 与它们所连接的氮原子一起形成 R_{17} 取代或未被取代的5-12元杂环基;

[0032] 各 R_{17} 分别独立地选自: H、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_3 \sim C_8$ 环烷基、5-8元杂环基、二甲胺基、甲磺酰基。

[0033] 在其中一些实施例中, R_4 选自: H、卤素、硝基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙





[0034] 各 R_{17} 分别独立地选自:H、甲基、乙基、丙基、二甲胺基、环己基、甲磺酰基。

[0035] 在其中一些实施例中, R_2 选自:H、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基。

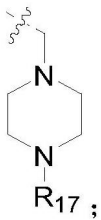
[0036] 在其中一些实施例中, R_2 选自:H、氟、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基、三氟乙基、环丙基。

[0037] 在其中一些实施例中, R_3 选自:H、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $(CH_2)_pNR_{15}R_{16}$;p选自:1、2或3;

[0038] R_{15} 、 R_{16} 与它们所连接的氮原子一起形成 R_{17} 取代或未取代的5-8元杂环基;

[0039] 其中, R_{17} 选自:H、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

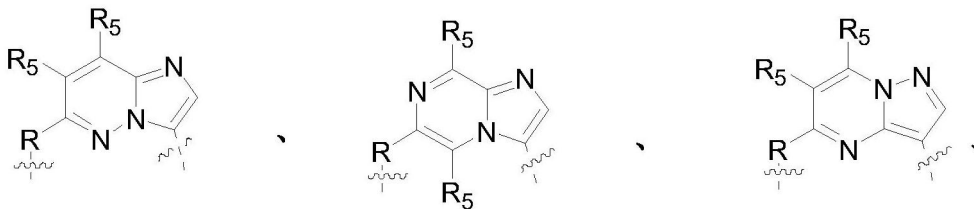
[0040] 在其中一些实施例中, R_3 选自:H、卤素、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基、三氟乙基、



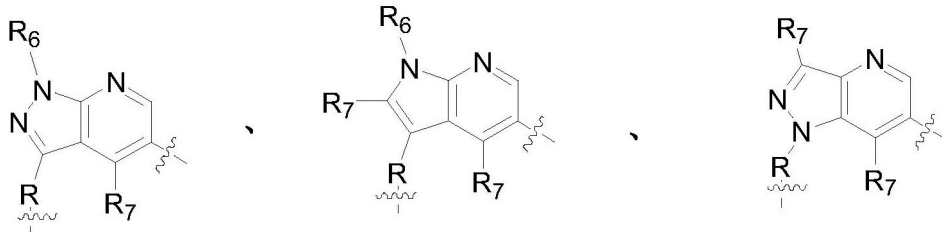
其中 R_{17} 选自:H、甲基、乙基、丙基。

[0041] 在其中一些实施例中, R'_4 选自:H、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基、 R_{17} 取代或未取代的苯基;其中, R_{17} 选自:H、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

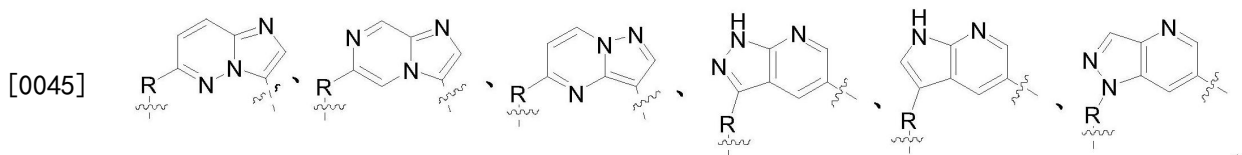
[0042] 在其中一些实施例中,A选自:



[0043]



[0044] 在其中一些实施例中,A选自:



[0045]

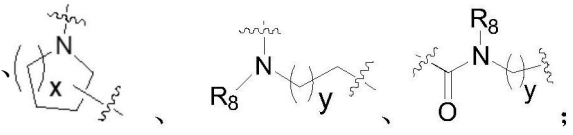
[0046] 在其中一些实施例中, R选自: $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 或者 $-NR_8R_9$; 其中, R_8 选自: H、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-(CH_2)_mNR_{10}R_{11}$; R_9 选自: $C_1\sim C_6$ 亚烷基, 或者 R_8 、 R_9 与它们所连接的氮原子一起形成一个或多个 R_{14} 取代或未取代的3-8元杂环基;

[0047] R_{10} 、 R_{11} 分别独立地选自: H、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

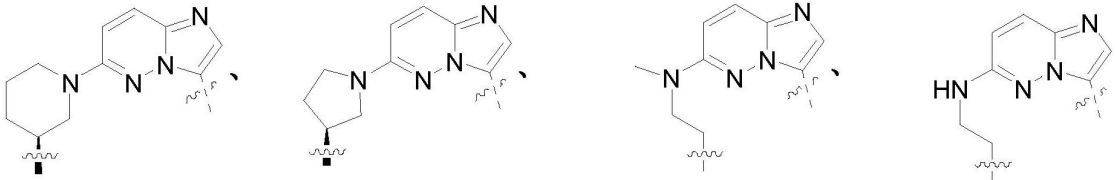
[0048] m 选自: 1-5 的整数;

[0049] R_{14} 选自: H、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

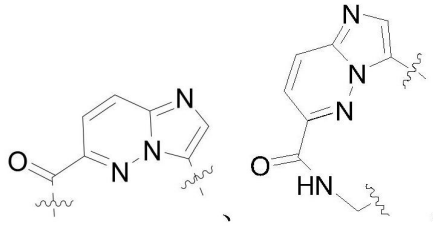
[0050] 在其中一些实施例中, R选自: $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 或者 $-NR_8R_9$; 其中, R_8 选自: H、 $C_1\sim C_3$ 烷基; R_9 选自: $C_1\sim C_3$ 亚烷基, 或者 R_8 、 R_9 与它们所连接的氮原子一起形成一个或多个 R_{14} 取代或未取代的咪啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基; R_{14} 选自: H、 $C_1\sim C_3$ 烷基。

[0051] 在其中一些实施例中, R选自: $-C(=O)-$ 、;
x选自: 0、1、2、3; y选自: 0-8 之间的整数; R_8 选自: H、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

[0052] 在其中一些实施例中, A选自:



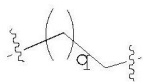
[0053]



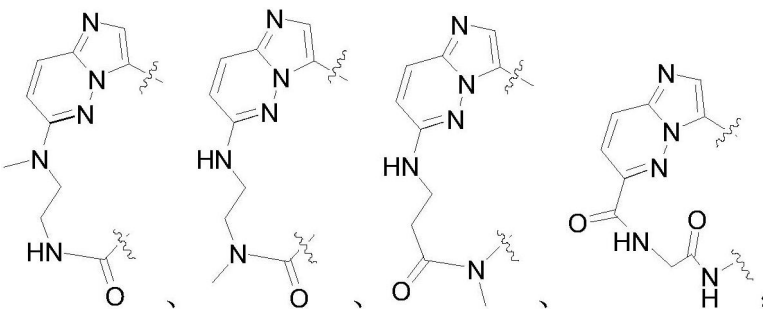
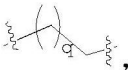
[0054] 在其中一些实施例中, X、Y 分别独立地选自: $-O-$ 、 $-N(R_{13})-$ 、 $-NR_{13}(C=O)-$; R_{13} 选自: H、 $C_1\sim C_3$ 烷基。

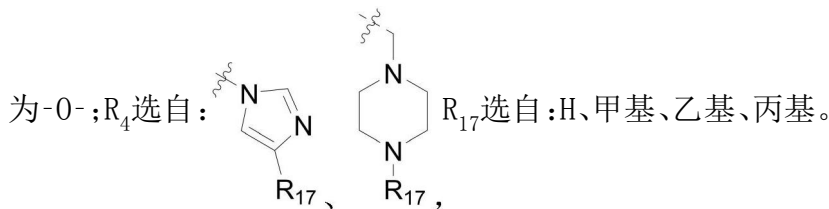
[0055] 在其中一些实施例中, X 为 $-O-$; Y 选自: $-N(R_{13})-$ 、 $-NR_{13}(C=O)-$; R_{13} 选自: H、甲基。

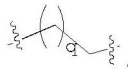
[0056] 在其中一些实施例中, L 选自: $C_2\sim C_8$ 亚烷基, $C_2\sim C_8$ 不饱和链烃基。

[0057] 在其中一些实施例中, L 选自: ; q 选自: 1、2、3、4、5、6、7。

[0058] 在其中一些实施例中, A 和 Y 一起形成如下结构:

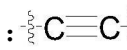
[0059] ; L 选自: ; q 为 3; X



[0060] 在其中一些实施例中, R为-C(=O)-; Y为-NH-; L选自: , q为6或7。

[0061] 在其中一些实施例中, R₁选自: H、卤素、C₁~C₃烷基。

[0062] 在其中一些实施例中, X₁为NH或者没有, X₂为NH。

[0063] 在其中一些实施例中, B选自: 、-CH₂CH₂-、或者-CH=CH-。

[0064] 本发明还提供了上述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子的应用。

[0065] 具体技术方案如下:

[0066] 上述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子在制备TRK抑制剂中的应用。

[0067] 上述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子在制备预防和/或治疗由TRK激酶介导的疾病的药物中的应用。

[0068] 在其中一些实施例中, 所述由TRK激酶介导的疾病为肿瘤。

[0069] 在其中一些实施例中, 所述肿瘤为: 非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、甲状腺癌、恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤和乳腺样分泌癌。

[0070] 本发明还提供了一种预防和/或治疗肿瘤的药用组合物。

[0071] 具体技术方案如下:

[0072] 一种预防和/或治疗肿瘤的药用组合物, 由活性成分和药学上可接受的辅料制备得到, 所述活性成分包括上述的环状化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子。

[0073] 本发明提供的环状化合物, 可作为蛋白激酶抑制剂, 对TRKs激酶有很强的抑制活性, 并且对Ba/F3-TRKs稳定株的野生型及耐药型细胞增殖有很强的抑制活性, 能抑制多种肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 尤其可以克服现有临床药物的抗耐药性。本发明提供的环状化合物可以用于制备预防或者治疗由TRK酪氨酸激酶介导的疾病(例如肿瘤)的药物, 可用于治疗人类及其它哺乳动物的肿瘤等过度增殖性疾病, 比如非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、甲状腺癌、恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤和乳腺样分泌癌等。

具体实施方式

[0074] 本发明下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。实施例中用到的各种常用化学试剂, 均为市售产品。

[0075] 除非另有定义, 本发明所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的, 不用于限制本发明。

[0076] 本发明的术语“包括”和“具有”以及它们任何变形, 意图在于覆盖不排他的包含。

例如包含了一系列步骤的过程、方法、装置、产品或设备没有限定于已列出的步骤或模块，而是可选地还包括没有列出的步骤，或可选地还包括对于这些过程、方法、产品或设备固有的其它步骤。

[0077] 在本发明中提及的“多个”是指两个或两个以上。“和/或”，描述关联对象的关联关系，表示可以存在三种关系，例如，A和/或B，可以表示：单独存在A，同时存在A和B，单独存在B这三种情况。字符“/”一般表示前后关联对象是一种“或”的关系。

[0078] 本发明所述化合物中，当任何变量（例如 R_{14} 、 R_{17} 等）在任何组分中出现超过一次，则其每次出现的定义独立于其它每次出现的定义。同样，允许取代基及变量的组合，只要这种组合使化合物稳定。自取代基划入环系统的线表示所指的键可连接到任何能取代的环原子上。如果环系统为多环，其意味着这种键仅连接到邻近环的任何适当的碳原子上。要理解本领域普通技术人员可选择本发明化合物的取代基及取代型式而提供化学上稳定的并可通过本领域技术和下列提出的方法自可容易获得的原料容易的合成的化合物。如果取代基自身被超过一个基团取代，应理解这些基团可在相同碳原子上或不同碳原子上，只要使结构稳定。

[0079] 本文所用术语“烷基”意指包括具有特定碳原子数目的支链的和直链的饱和脂肪烃基。例如，“ C_1 - C_6 烷基”中“ C_1 - C_6 ”的定义包括以直链或支链排列的具有1、2、3、4、5或6个碳原子的基团。例如，“ C_1 - C_6 烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基。

[0080] 术语“亚烷基”是指在“烷基”基础上少一个氢的基团，例如， $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 等。

[0081] 术语“环烷基”指具有特定碳原子数目的单环饱和脂肪烃基。例如“ C_3 ~ C_7 环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

[0082] 术语“不饱和链烃基”指具有特定碳原子数目的支链的和直链的不饱和脂肪烃基，即非环状的链状烃基，并且碳链中含有1个或者多个碳碳双键，或者含有碳碳三键，如： $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2-$ 等。

[0083] 术语“烷氧基”指具有-O-烷基结构的基团，如 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 等。

[0084] 术语“杂环烷基”或者“杂环基”为饱和或部分不饱和的单环、稠环、螺环或桥环等环状取代基，其中一个或多个环原子选自N、O或S(O)_m（其中m是0-2的整数）的杂原子，其余环原子为碳，例如：吗啉基、哌啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁烷基、哌嗪基、吡咯烷基、二氢咪唑基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基等，及其N-氧化物，杂环取代基的连接可通过碳原子或通过杂原子实现。

[0085] 本文所用术语“杂芳基”指含有1个或多个选自O、N或S的杂原子的芳香环，本发明范围内的杂芳基包括但不限于：喹啉基、吡啶基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、哒嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并恶唑、吲哚基等；“杂芳基”也理解为包括任何含有氮的杂芳基的N-氧化物衍生物。杂芳基的连接

可以通过碳原子或通过杂原子实现。

[0086] 本文所用术语“取代的”是指用指定取代基的基团置换特定结构中的氢基。

[0087] 正如本领域技术人员所理解的,本文中“卤素”(“halo”)或“卤”意指氯、氟、溴和碘。

[0088] 除非另有定义,烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基取代基可为未被取代的或取代的。例如, C_1 - C_6 烷基可被一个、两个或三个选自OH、卤素、烷氧基、二烷基氨基或杂环基例如吗啉基、哌啶基等的取代基取代。

[0089] 本发明包括式(I) - (III)化合物的游离形式,也包括其药学上可接受的盐及立体异构体。术语“游离形式”指以非盐形式的胺类化合物。包括在内的药学上可接受盐不仅包括本文所述特定化合物的示例性盐,也包括所有式(I) - (III)化合物游离形式的典型的药学上可接受的盐。可使用本领域已知技术分离所述化合物特定盐的游离形式。例如,可通过用适当的碱稀水溶液例如NaOH稀水溶液、碳酸钾稀水溶液、稀氨水及碳酸氢钠稀水溶液处理该盐使游离形式再生。游离形式在某些物理性质例如在极性溶剂中溶解度上与其各自盐形式多少有些区别,但是为发明的目的这种酸盐及碱盐在其它药学方面与其各自游离形式相当。

[0090] 可通过常规化学方法自含有碱性部分或酸性部分的本发明化合物合成本发明的药学上可接受的盐。通常,通过离子交换色谱或通过游离碱和化学计算量或过量的所需盐形式的无机或有机酸在适当溶剂或多种溶剂的组合中反应制备碱性化合物的盐。类似的,通过和适当的无机或有机碱反应形成酸性化合物的盐。

[0091] 因此,本发明化合物的药学上可接受的盐包括通过碱性本发明化合物和无机或有机酸反应形成的本发明化合物的常规无毒盐。例如,常规的无毒盐包括得自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的盐,也包括自有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基-苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、三氟乙酸等制备的盐。

[0092] 如果本发明化合物为酸性的,则适当的“药学上可接受的盐”指通过药学上可接受的无毒碱包括无机碱及有机碱制备的盐。得自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。得自药学上可接受的有机无毒碱的盐,所述碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,取代的胺包括天然存在的取代胺、环状胺及碱性离子交换树脂例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、 N,N' -二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、 N -乙基吗啉、 N -乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、羟钴胺、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪,哌啶、呱啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等。

[0093] Berg等,“PharmaceuticalSalts,”J.Pharm.Sci.’1977:66:1-19更详细描述了上文所述药学上可接受的盐及其它典型的药学上可接受的盐的制备。

[0094] 由于在生理条件下化合物中脱质子化的酸性部分例如竣基可为阴离子的,而这种带有的电荷然后可被内部带有阳离子的质子化了的或烷基化的碱性部分例如四价氮原子平衡抵消,所以应注意本发明化合物是潜在的内盐或两性离子。

[0095] 在其中一些实施方案中,本发明提供了一种利用具有式(I)-(III)所示结构的化合物及其药学可接受的盐治疗人或其它哺乳动物肿瘤等过渡增殖性疾病或症状。

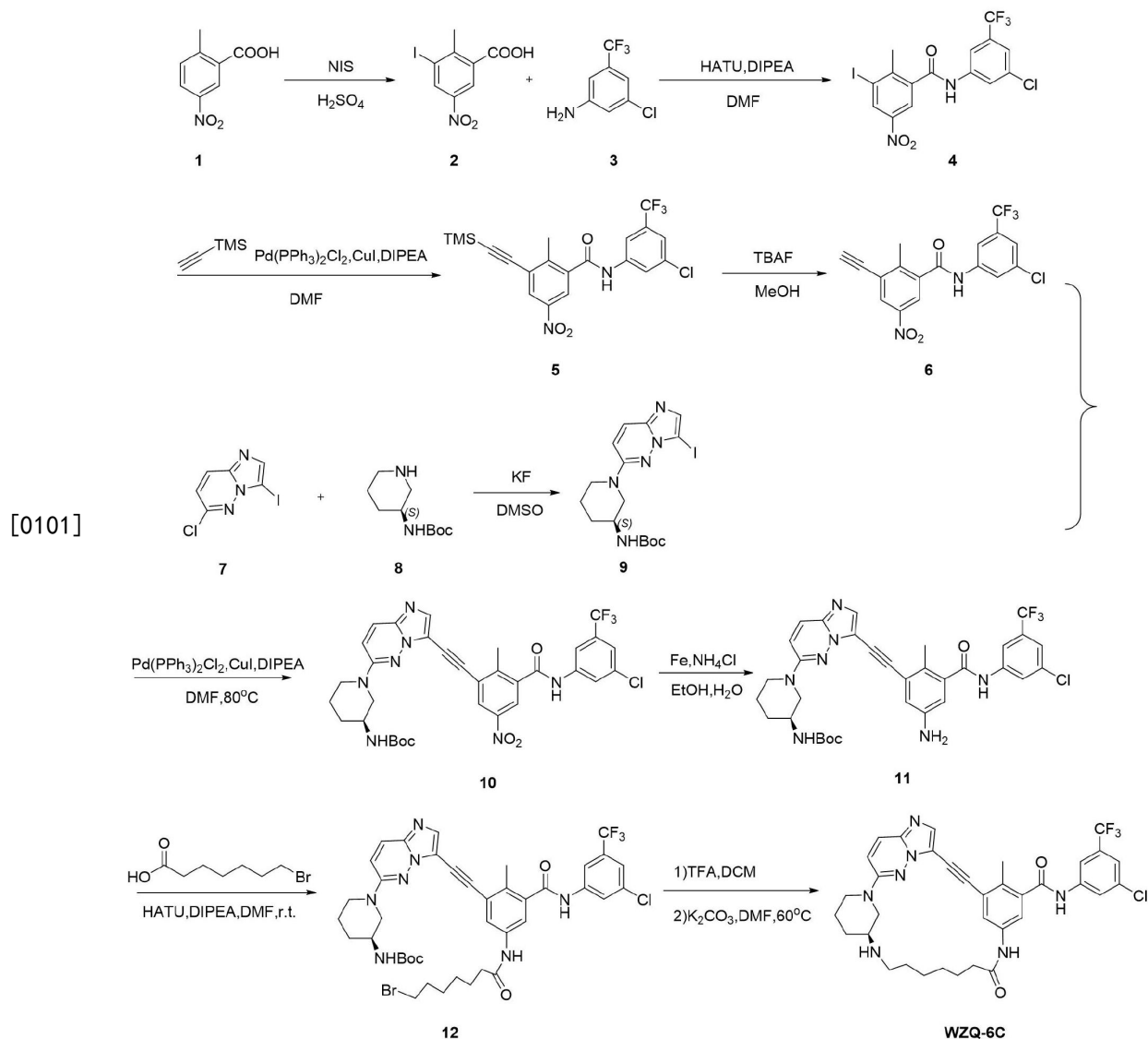
[0096] 在其中一些实施方案中,本发明的化合物及其药学可接受的盐可以用于治疗或控制非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、甲状腺癌、恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤和乳腺样分泌癌等过渡增殖性疾病。

[0097] 药物代谢物及前药

[0098] 本发明所涉及的化合物及其药学可接受的盐的代谢产物,以及可以在体内转变为本发明所涉及的化合物及其药学可接受的盐的结构的前药,也包含在本发明的权利要求中。

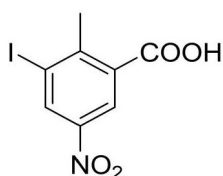
[0099] 以下实施例对本发明做进一步的描述,但该实施例并非用于限制本发明的保护范围。

[0100] 实施例1:(1³S)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5⁶-甲基-7-氧代-6,14-重氮-2(6,3)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-1(1,3)-哌啶-5(1,3)-苯并环十四烷-3-炔-5⁵-甲酰胺(命名为WZQ-6C)的制备



[0102] 步骤1:3-碘-2-甲基-5-硝基苯甲酸(化合物2)的制备

[0103]

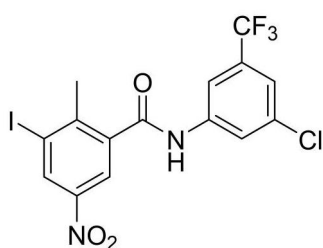


[0104] 用200mL的圆底烧瓶将化合物1(4.0g, 20.49mmol)溶解在50mL的浓硫酸中,加热至60°C,在30分钟内将NIS(4.96g, 28.69mmol)分3次加入混合物中,反应2-3个小时后,将反应液缓慢加至冰水中,析出黄白色沉淀物,抽滤,用冰水和环己烷润洗滤饼2-3次,柱层析得到白色固体4.0g(产率:60.79%)。

[0105] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.5Hz, 1H), 2.69 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 306.0 [M-H] $^-$

[0106] 步骤2:N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-碘-2-甲基-5-硝基苯甲酰胺(化合物4)的制备

[0107]

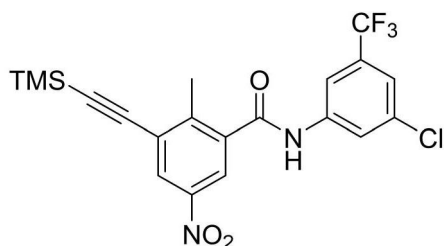


[0108] 将化合物2(6.0g, 19.69mmol)溶解在40mL的DMF溶剂中,加入HATU(7.4g, 19.69mmol)和DIPEA(5.9mL, 35.8mmol)后反应0.5小时,再加入化合物3(3.5g, 17.90mmol)常温搅拌过夜后,用乙酸乙酯和水萃取2-3次,有机层在加入无水 Na_2SO_4 干燥后旋干,柱层析得白色固体2.3g(产率:26.52%)。

[0109] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 2.55 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 482.3 [M-H] $^-$.

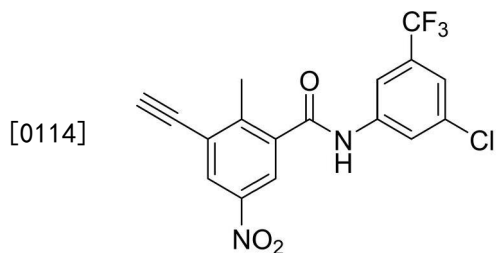
[0110] 步骤3:N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-5-硝基-3-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲酰胺(化合物5)的制备

[0111]



[0112] 100mL两颈瓶中,加入化合物4(3.2g, 6.60mmol),碘化亚铜(125.7mg, 0.66mmol),二(三苯基膦)二氯化钯(231.7mg, 0.33mmol),无水DMF溶剂30mL,N,N-二异丙基乙胺(3.3mL, 19.81mmol),置换氩气,封闭反应体系,然后用注射器注入三甲基硅乙炔(2.8mL, 19.81mmol),60°C搅拌6小时.用硅藻土过滤反应液,旋干溶剂得到黑色混合物,直接用于下一步反应。

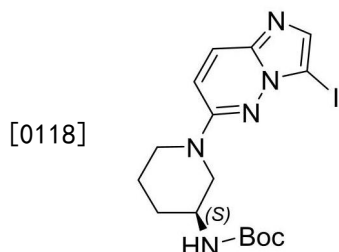
[0113] 步骤4:N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-乙炔基-2-甲基-5-硝基苯甲酰胺(化合物6)的制备



[0115] 将上一步粗产品用甲醇溶解,加入约4mL的1mol/L四丁基氟化铵-四氢呋喃溶液,常温搅拌2小时。旋干反应体系,柱层析得到白色固体1.1g(两步总产率:43.53%)。

[0116] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.43 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 2.58 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 381.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

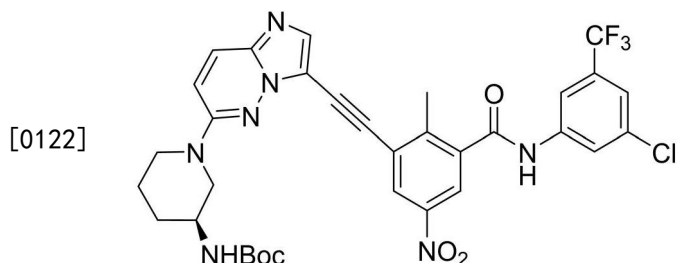
[0117] 步骤5:叔丁基(S)-(1-(3-碘代咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯(化合物9)的制备



[0119] 将化合物7 (1.0g, 3.58mmol) 溶于20mL的二甲基亚砜(DMSO)中,加入化合物8 (3.58g, 17.89mmol), 氟化钾(2.49g, 42.94mmol), 在120°C加热搅拌3小时。反应液用乙酸乙酯和水萃取3次,有机层在加入无水 Na_2SO_4 干燥后旋干,柱层析得黄色固体1.1g(产率:69.3%)。

[0120] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.12 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.08 (t, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 2.97 (dd, $J=12.9, 9.1\text{Hz}$, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 444.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0121] 步骤6:叔丁基-(S)-(1-(3-((3-((3-氯-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰)-2-甲基-5-硝基苯基)乙炔基)咪唑[1,2-b]吡嗪-6-基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯(化合物10)的制备

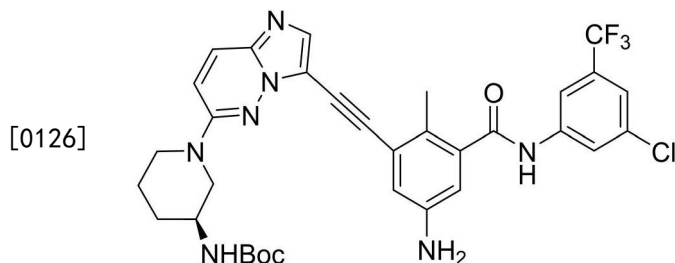


[0123] 将化合物6 (500mg, 1.31mmol) 和化合物9 (579.13mg, 1.31mmol) 溶于15mL无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,然后加入碘化亚铜(24.8mg, 0.13mmol), 二(三苯基膦)二氯化钯(45.8mg, 0.065mmol), DIPEA (0.65mL, 3.93mmol), 置换氩气, 封闭反应体系。80°C加热搅拌, 过夜反应。用硅藻土过滤后,旋干滤液,柱层析得黄色固体550mg(产率:60.31%)。

[0124] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.44 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=$

2.6Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.30 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.15 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.00 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.02 (t, J=11.8Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 2H), 1.26 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 697.9 [M+H]⁺.

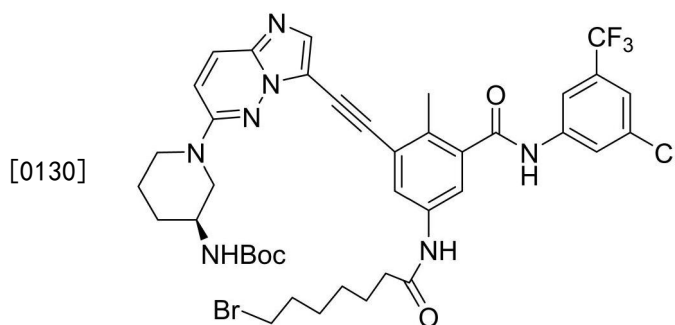
[0125] 步骤7:叔丁基-(S)-(1-(3-((5-氨基-3-((3-氯-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)乙炔基)咪唑[1,2-b]吡嗪-6-基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯(化合物11)的制备



[0127] 将化合物10(1.0g, 1.43mmol)溶解在20mL乙醇:水为5:1的混合溶剂中,加入NH₄Cl固体(383mg, 7.16mmol)和铁粉(399mg, 7.16mmol),加热至70℃反应4小时后,用硅藻土过滤后,旋干滤液,经过柱层析得黄白色固体600mg(产率:62.69%)。

[0128] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.13 (d, J=12.7Hz, 1H), 3.98 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.97 (t, J=11.9Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.54 (q, J=11.8Hz, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.26 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 668.3 [M+H]⁺.

[0129] 步骤8:叔丁基-(S)-(1-(3-((5-(7-溴庚胺基)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯(化合物12)的制备

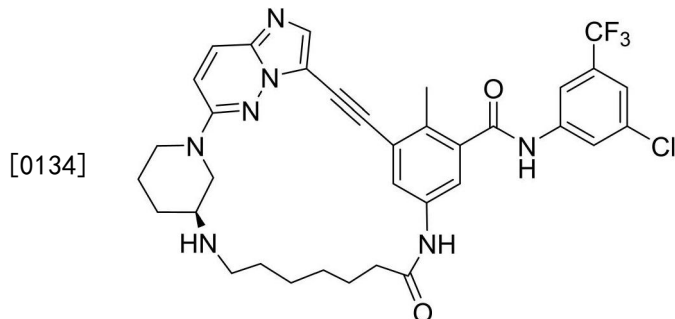


[0131] 将7-溴庚酸(184.29mg, 0.881mmol)溶解在DMF(10mL)中,加入HATU(335mg, 0.881mmol)和DIPEA(0.23mL, 1.36mmol)搅拌0.5小时后,再加入化合物11(453mg, 0.678mmol)室温下反应4-5小时,反应液用乙酸乙酯和水萃取2-3次,有机层在加入无水Na₂SO₄干燥后旋干,柱层析得黄白色固体219mg(产率:37.59%)。

[0132] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.98 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.27 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.15 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.00 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.53 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.99 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (t, J=7.3Hz,

2H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 3H), 1.45-1.38 (m, 3H), 1.37-1.29 (m, 3H), 1.25 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 858.3 $[M+H]^+$.

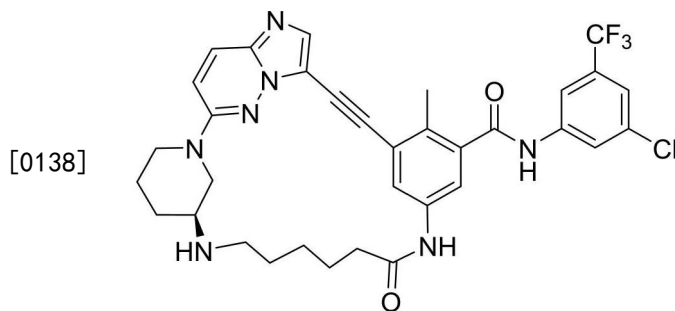
[0133] 步骤9: (1³S)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5⁶-甲基-7-氧代-6,14-重氮-2(6,3)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-1(1,3)-哌啶-5(1,3)-苯并环十四烷-3-炔-5⁵-甲酰胺(化合物WZQ-6C)的制备



[0135] 将化合物12(200mg, 0.23mmol)溶解在10mL二氯甲烷中,加入4mL三氟乙酸室温下搅拌3-4小时后,旋干溶剂,用乙酸乙酯和饱和NaHCO₃溶液萃取3次以后,有机层加入无水Na₂SO₄干燥后旋干,得到黄白色固体粗品。直接将该粗品溶解在10mL的DMF中,加入K₂CO₃(42mg, 0.3mmol)后加热至80℃反应5小时,油泵抽干溶剂后柱层析得41mg白色固体(总产率:25.97%)。

[0136] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ10.96 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (t, J=5.0Hz, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.03 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.88 (t, J=11.2Hz, 1H), 2.79-2.55 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 5H). HRMS (ESI) for C₃₅H₃₅ClF₃N₇O₂ $[M+H]^+$: calcd, 678.2566, found, 678.2552.

[0137] 实施例2: (1³S)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-7-氧代-6,13-重氮-2(6,3)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-1(1,3)-哌啶-5(1,3)-苯并环十三烷-3-炔-5⁵-甲酰胺(命名为WZQ-5C)的制备

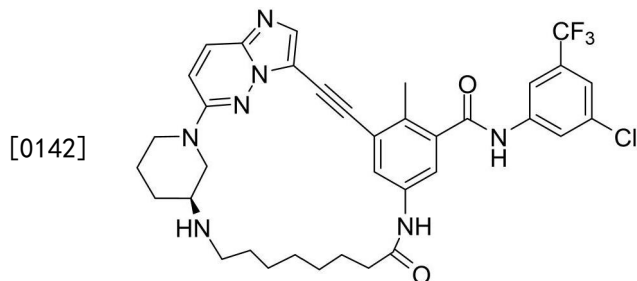


[0139] 合成方法参照实施例1。

[0140] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.95 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.90 (d, J=10.1Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.58 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.06 (d, J=12.6Hz, 1H), 2.82 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.61 (q, J=8.2, 5.9Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.10 (d, J=12.2Hz, 1H), 1.86-1.67 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.42 (dd, J=

23.2, 6.4Hz, 4H), 1.24 (s, 2H), 1.20-1.05 (m, 1H). HRMS (ESI) for $C_{34}H_{33}ClF_3N_7O_2 [M+H]^+$: calcd, 664.2409, found, 664.2398.

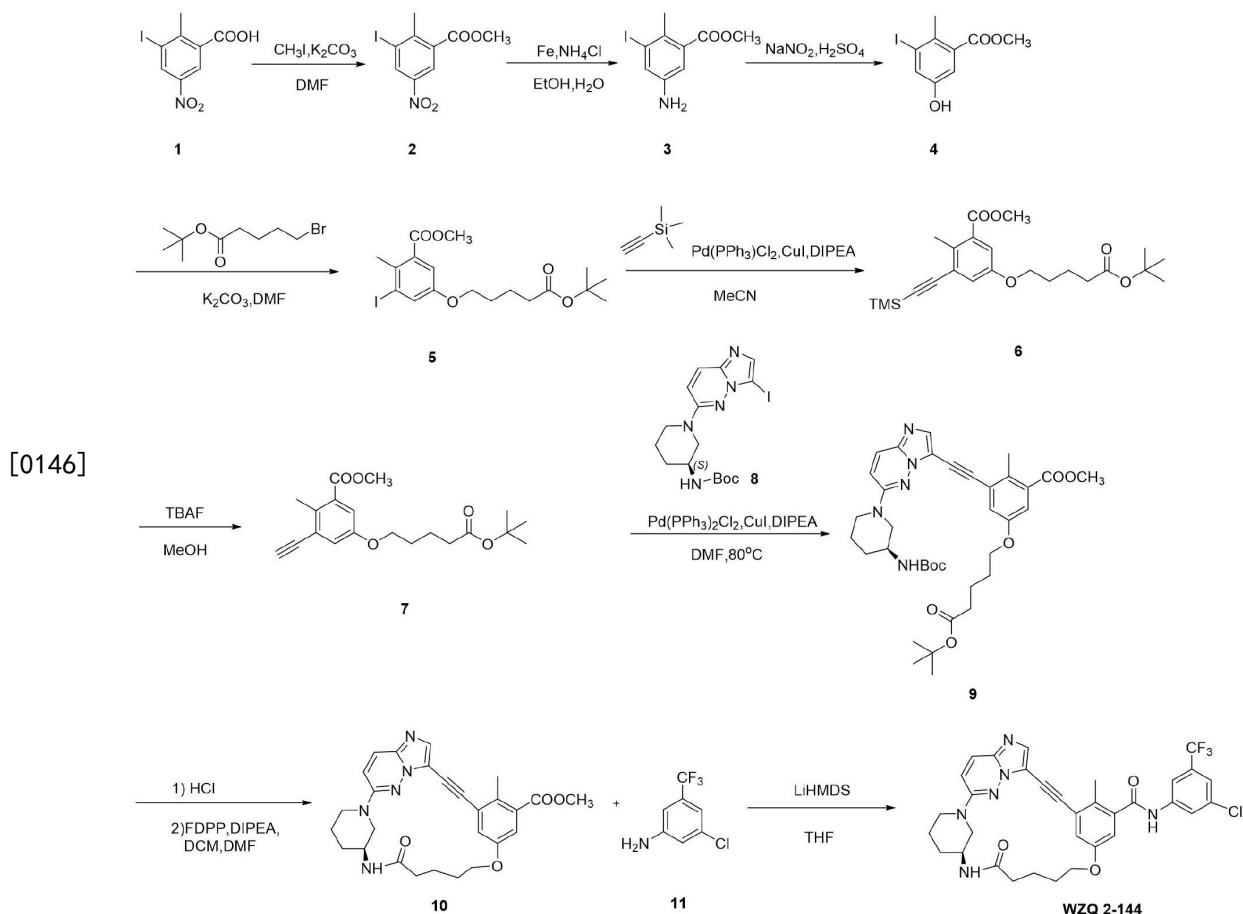
[0141] 实施例3: (1³S)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5⁶-甲基-7-氧代-6,15-重氮-2(6,3)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-1(1,3)-哌啶-5(1,3)-苯并环戊烷-3-炔-5⁵-甲酰胺(命名为WZQ-7C)的制备



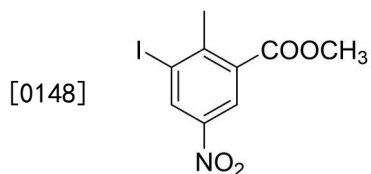
[0143] 合成方法参照实施例1。

[0144] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.12 (dd, J=6.0, 4.1Hz, 2H), 7.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.29 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.62 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.02 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.98 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.76 (d, J=13.2Hz, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.49 (q, J=12.7Hz, 2H), 1.37-1.27 (m, 8H). HRMS (ESI) for $C_{36}H_{37}ClF_3N_7O_2 [M+H]^+$: calcd, 692.2722, found, 692.2710.

[0145] 实施例4: (1³S)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5⁶-甲基-11-氧代-6-氧代-12-氮杂-2(6,3)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-1(1,3)-哌啶-5(1,3)-苯并环十二烷-3-炔-5⁵-甲酰胺(命名为WZQ2-144)的制备



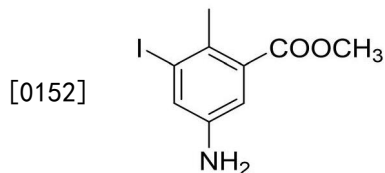
[0147] 步骤1:3-碘-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(化合物2)的制备



[0149] 将化合物1 (1.0g, 3.26mmol) 先溶解在DMF中, 加入 K_2CO_3 (900mg, 6.51mmol) 和碘甲烷 (0.24mL, 3.91mmol) 后在室温下反应4小时, 再用乙酸乙酯和水萃取3次后, 旋干有机层, 柱层析得860mg黄白色固体(产率: 82.24%)。

[0150] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 319.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0151] 步骤2:3-碘-2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(化合物3)的制备

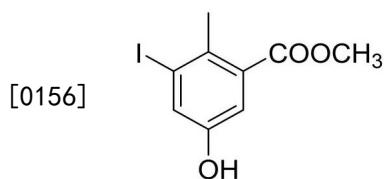


[0153] 将化合物2 (750mg, 2.34mmol) 溶解在15mL乙醇:水为4:1的混合溶剂中, 加入铁粉 (652.2mg, 11.68mmol) 和 NH_4Cl (624.7mg, 11.68mmol) 在70℃反应2小时后, 用硅藻土过滤后, 柱层析得米白色固体620mg(产率: 91.18%)。

[0154] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.34

(s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 292.0 [M+H]⁺.

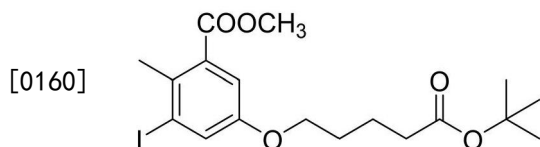
[0155] 步骤3: 5-羟基-3-碘-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物4)的制备



[0157] 在50mL的H₂SO₄ (2.0%)溶液中加入化合物3 (4.2g, 14.43mmol), 加热至80℃使其全部溶解后将反应液移至0℃下, 将NaNO₂ (1.49g, 21.64mmol) 溶解在10mL水中后缓慢滴加至反应液中, 冰浴下反应2小时。再将该反应液滴加至沸腾的20mL的H₂SO₄ (2.0%) 溶液中, 80℃反应1小时, 用乙酸乙酯萃取2-3次, 旋干有机层, 柱层析得黄色固体2.7g (产率: 64.07%)。

[0158] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 7.46 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 293.0 [M+H]⁺.

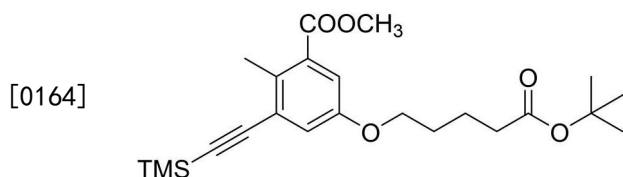
[0159] 步骤4: 5-((5-(叔丁氧基)-5-氧代戊基)氧基)-3-碘代-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物5)的制备



[0161] 将化合物4 (1.02g, 3.49mmol) 溶解在15mL的DMF中, 再加入K₂CO₃ (965mg, 6.98mmol) 和5-溴戊酸叔丁酯 (993.7mg, 4.19mmol) 后放置在室温下搅拌过夜, 用油泵抽干DMF后, 柱层析得黄色油状物1.06g (产率: 67.71%)。

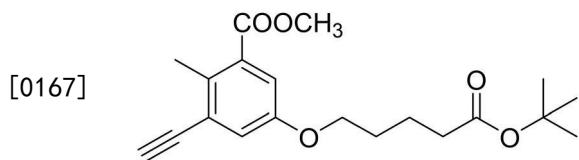
[0162] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.8Hz, 1H), 3.96 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.30 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 449.1 [M+H]⁺.

[0163] 步骤5: 5-((5-(叔丁氧基)-5-氧开基)氧基)-2-甲基-3-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲酸甲酯(化合物6)的制备



[0165] 50mL两颈瓶中, 加入化合物5 (1.06g, 2.36mmol), 碘化亚铜 (45.03mg, 0.236mmol), 二(三苯基膦) 氯化钯 (118.2mg, 0.118mmol), 无水乙腈溶剂20mL, N,N-二异丙基乙胺 (1.17mL, 7.09mmol), 置换氩气, 封闭反应体系, 然后用注射器注入三甲基硅乙炔 (1.0mL, 7.09mmol), 60℃搅拌4小时。用硅藻土过滤反应液, 旋干溶剂得到黑色混合物, 直接用于下一步反应。

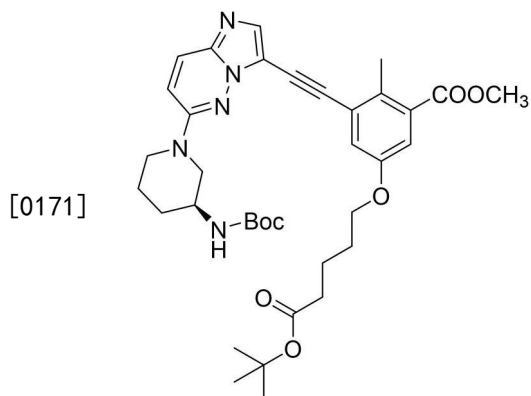
[0166] 步骤6: 5-((5-(叔丁氧基)-5-氧开戊基)氧基)-3-乙炔基-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物7)的制备



[0168] 将上一步粗产品用甲醇溶解,加入约3mL的1mol/L四丁基氟化铵-四氢呋喃溶液,常温搅拌2小时。旋干反应体系,柱层析得到黄色油状液体687.6mg(两步总产率:84%)。

[0169] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.97 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.30 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.46 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 347.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

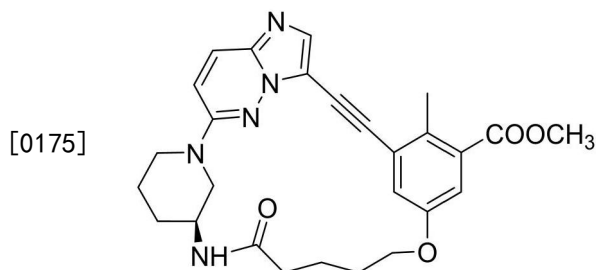
[0170] 步骤7:甲基(S)-5-((5-(叔丁氧基)-5-氧戊基)氧基)-3-((6-(3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)-2-甲基苯甲酸酯(化合物9)的制备



[0172] 将化合物7(430mg, 1.24mmol)和化合物8(660.28mg, 1.49mmol)溶于15mL无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,然后加入碘化亚铜(23.64mg, 0.12mmol),二(三苯基膦)氯化钯(43.56mg, 0.062mmol),DIPEA(0.61mL, 3.72mmol),置换氩气,封闭反应体系。80°C加热搅拌,过夜反应。用硅藻土过滤后,旋干滤液,柱层析得到黄色油状物300mg(产率:36.52%)。

[0173] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.30 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 4.10 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.03 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.97 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.07 (t, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 2.91 (dd, $J=12.9, 9.4\text{Hz}$, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.34 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 661.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0174] 步骤8:甲基(1^3S)-5⁶-甲基-11-氧代-6-氧代-12-氮杂-2(6,3)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-1(1,3)-哌啶-5(1,3)-苯并环十二烷-3-炔-5⁵-羧酸酯(化合物10)的制备

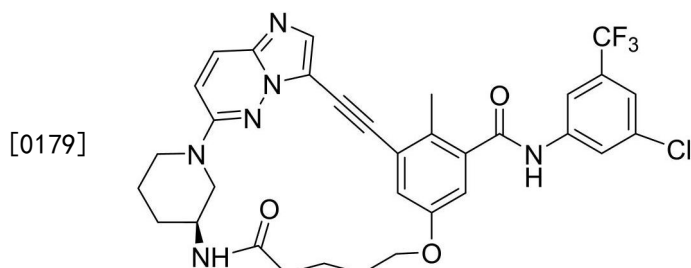


[0176] 将化合物9(100mg, 0.15mmol)溶解在10mL的1,4-二氧六环溶剂中,加入2mL的盐

酸-1,4-二氧六环溶液,常温下搅拌2小时,旋干溶剂后得到黄褐色固体,将所得粗品溶解在15mL的二氯甲烷溶剂中,加入2mL的DMF后再加入DIPEA (0.12mL, 0.75mmol) 和FDPP (69.67mg, 0.18mmol), 室温下搅拌过夜,用DCM和水萃取3次,旋干有机层,柱层析得黄白色固体54mg(产率:73.30%)。

[0177] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 5.37 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.77 (dd, $J=12.7, 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.97 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (dd, $J=12.5, 10.7\text{Hz}$, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z 488.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

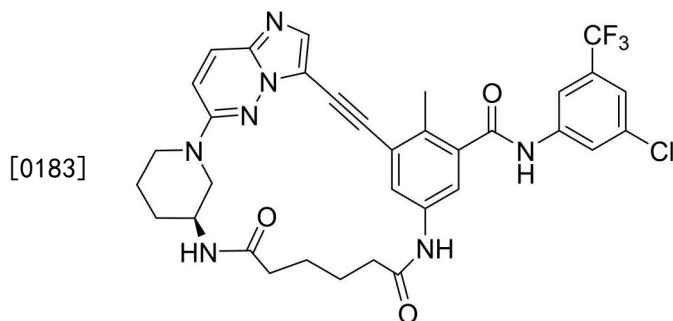
[0178] 步骤9: (1³S)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5⁶-甲基-11-氧代-6-氧代-12-氮杂-2(6,3)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-1(1,3)-哌啶-5(1,3)-苯并环十二烷-3-炔-5⁵-甲酰胺(化合物WZQ 2-144)的制备



[0180] 在氩气保护下,将化合物10 (20mg, 0.041mmol) 和化合物11 (9.6mg, 0.049mmol) 溶解在8mL的无水THF中,放置在冰浴下搅拌5分钟后,用注射器将双三甲基硅基胺基锂 (25 μL , 0.12mmol) 加至混合体系中,反应3小时后,用 NH_4Cl 溶液和乙酸乙酯萃取1-2次,柱层析得白色固体13mg(产率:48.67%)。

[0181] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.93 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 3H), 3.76 (dd, $J=11.8, 7.1\text{Hz}$, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.20 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.00 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 1.90 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 1H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 651.2093, found, 651.2064.

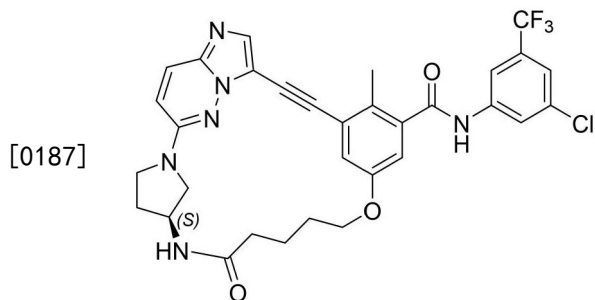
[0182] 实施例5: (1³S)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5⁶-甲基-7,12-二氧基-6,13-二氮杂-2(6,3)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-1(1,3)-哌啶-5(1,3)-苯并环十三烷-3-炔-5⁵-甲酰胺(命名为WZQ 2-148)的制备



[0184] 合成方法参照实施例1。

[0185] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.09 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.57 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.75 (dd, $J=12.7, 4.6\text{Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.16 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 1.92 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.70 (m, 5H), 1.51-1.41 (m, 2H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 678.2202, found. 678.2182.

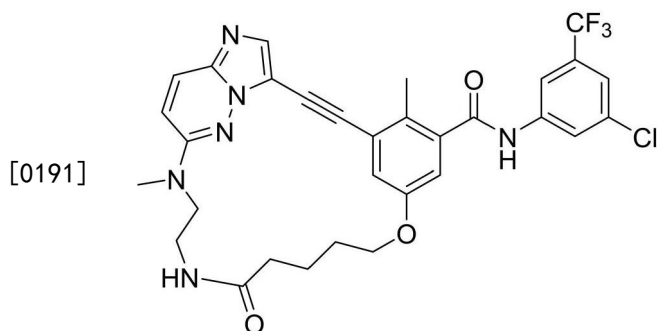
[0186] 实施例6: (1³S)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5⁶-甲基-11-氧代-6-氧代-12-氮杂-2(6,3)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-1(1,3)-吡咯烷-5(1,3)-苯并环十二烷-3-炔-5⁵-甲酰胺(命名为WZQ 2-152)的制备



[0188] 合成方法参照实施例4。

[0189] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.92 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.11 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.15 (dd, $J=11.0, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.72 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.05 (dd, $J=11.1, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.65 (s, 1H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 637.1936, found. 637.1943.

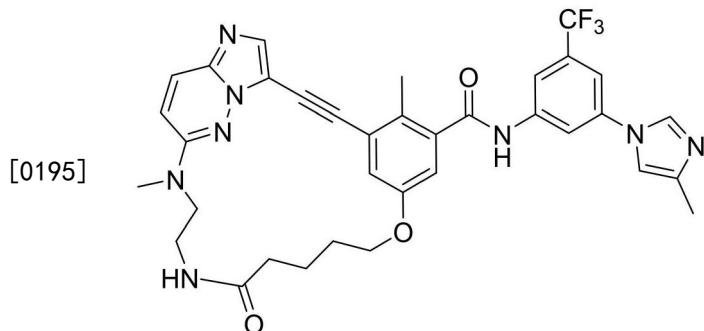
[0190] 实施例7: N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-46,14-二甲基-10-氧代-5-氧代-11,14-重氮-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-4(1,3)-苯并环十四烷-2-炔-45-甲酰胺(命名为WZQ 2-154)的制备



[0192] 合成方法参照实施例4。

[0193] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 6.15 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.98 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.78 (m, 4H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 625.1936, found. 625.1917.

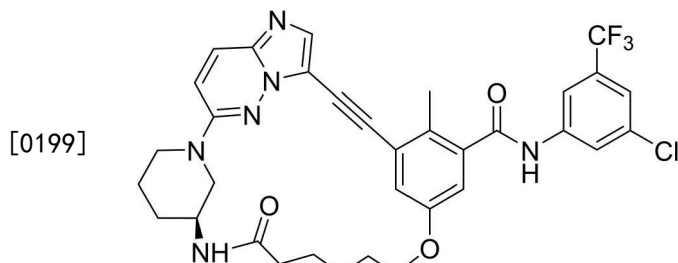
[0194] 实施例8:4⁶,14-二甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-10-氧代-5-氧代-11,14-重氮-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯环十四烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 3-1)的制备



[0196] 合成方法参照实施例4。

[0197] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.86 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (t, J=1.3Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.13 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.7Hz, 1H), 4.14 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.19-2.18 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 4H). HRMS (ESI) for C₃₅H₃₃F₃N₈O₃ [M+H]⁺: calcd, 671.2700, found. 671.2692.

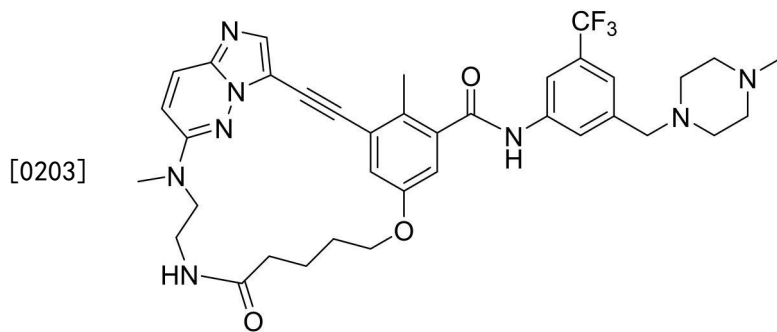
[0198] 实施例9: (1³S)-N-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5⁶-甲基-12-氧代-6-氧代-13-氮杂-2(6,3)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-1(1,3)-哌啶-5(1,3)-苯并环十三烷-3-炔-5⁵-甲酰胺(命名为WZQ 3-3)的制备



[0200] 合成方法参照实施例4。

[0201] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.89 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.3Hz, 2H), 7.91 (dd, J=9.0, 6.1Hz, 3H), 7.60 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=10.1Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.59 (dd, J=12.6, 4.5Hz, 1H), 4.17 (t, J=5.7Hz, 2H), 4.10 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.07-2.0 (m, 1H), 1.92 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.83 (d, J=13.3Hz, 1H), 1.77-1.69 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 4H). HRMS (ESI) for C₃₄H₃₂ClF₃N₆O₃ [M+H]⁺: calcd, 665.2249, found. 665.2253.

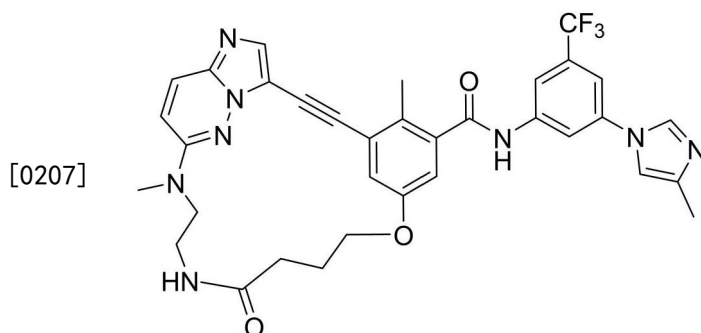
[0202] 实施例10:4⁶,14-二甲基-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-10-氧代-5-氧代-11,14-重氮-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环十四烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 3-9)的制备



[0204] 合成方法参照实施例4。

[0205] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.13 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.56 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 11H), 2.34 (s, 5H), 1.91-1.85 (m, 4H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 703.3326, found. 703.3330.

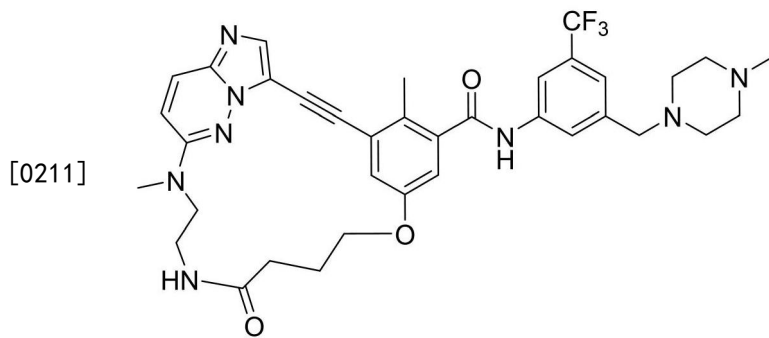
[0206] 实施例11: $4^6, 13$ -二甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-9-氧代-5-氧代-10,13-重氮-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-4(1,3)-苯环十三烷-2-炔- 4^5 -甲酰胺(命名为WZQ3-19)的制备



[0208] 合成方法参照实施例4。

[0209] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.19 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.23-2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (q, $J=9.2, 8.4\text{Hz}$, 2H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 657.2544, found. 657.2528.

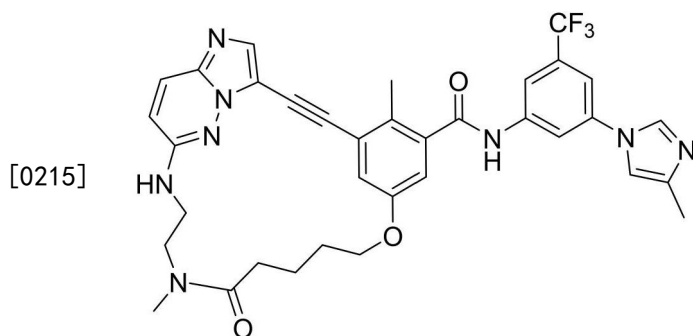
[0210] 实施例12: $4^6, 13$ -二甲基-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-9-氧代-5-氧代-10,13-重氮-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-4(1,3)-苯并环十三烷-2-炔- 4^5 -甲酰胺(命名为WZQ 3-22)的制备



[0212] 合成方法参照实施例4。

[0213] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.19 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.97 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 689.3170, found. 689.3143.

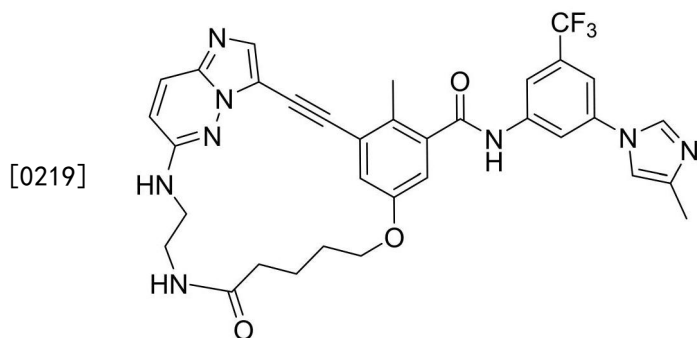
[0214] 实施例13: 4⁶, 11-二甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-10-氧代-5-氧代-11,14-重氮-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯环十四烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 3-48)的制备



[0216] 合成方法参照实施例4。

[0217] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.01 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 4H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 671.2700, found. 671.2698.

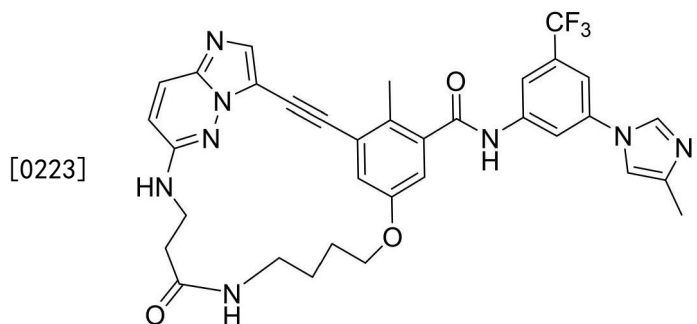
[0218] 实施例14: 4⁶-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯基)-10-氧代-5-氧杂-11,14-二氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十碳烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 3-99)的制备



[0220] 合成方法参照实施例4。

[0221] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.06 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.47-3.37 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.86-1.71 (m, 4H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 657.2544, found, 657.2561.

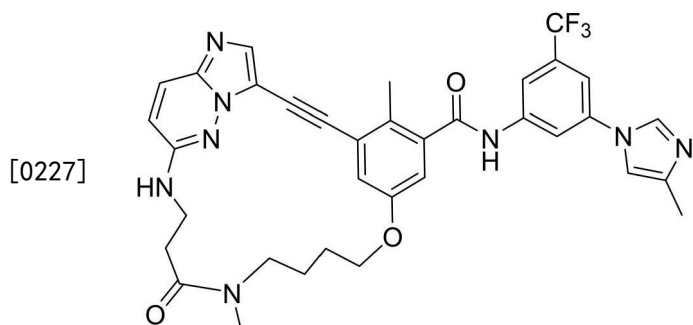
[0222] 实施例15: 4⁶-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯基)-11-氧代-5-氧杂-10,14-二氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-4(1,3)-苯并环四十碳烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 3-115)的制备



[0224] 合成方法参照实施例4。

[0225] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 657.2544, found, 657.2552.

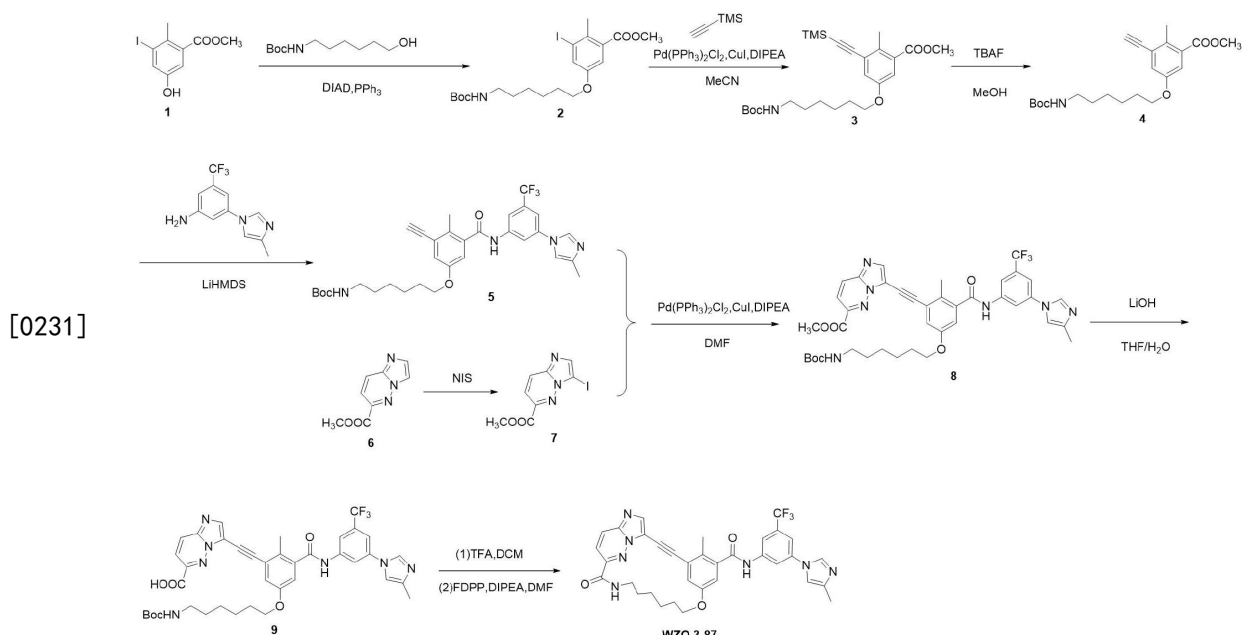
[0226] 实施例16: 4⁶,10-二甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-11-氧代-5-氧杂-10,14-二氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-4(1,3)-苯并环四十二烷-2-炔基-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 3-151)的制备



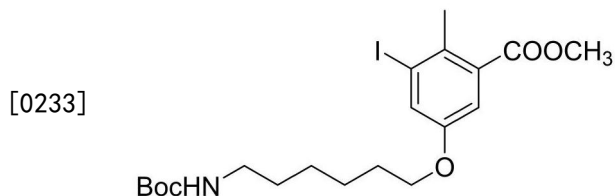
[0228] 合成方法参照实施例4。

[0229] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.12 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.54 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.78-1.64 (m, 4H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 671.2700, found, 671.2738.

[0230] 实施例17: 4⁶-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(三氟甲基)苯基)-13-氧代-5-氧代-12-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-4(1,3)-苯并环十三烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ3-87)的制备



[0232] 步骤1: 5-((6-((叔丁氧羰基)氨基)己基)氧基)-3-碘-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物2)的制备

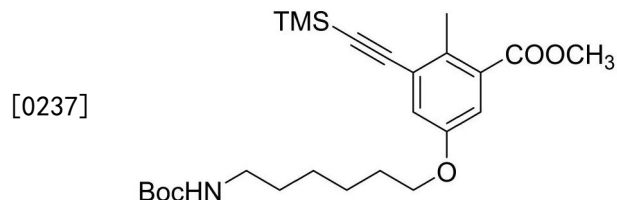


[0234] 将化合物1 (3.0g, 10.27mmol), 叔丁基(6-羟基己基)氨基甲酸酯(2.68g, 12.33mmol)和 PPh_3 (4.04g, 15.40mmol)加至100mL的两口瓶中,在氩气保护下抽真空后,加

入30mL无水THF,反应瓶放置在冰浴下后20分钟内加入DIAD(2.7mL,15.4mmol),0.5小时后移至室温反应6小时,旋干溶剂,柱层析得到黄色油状物4.0g(产率:79.25%)。

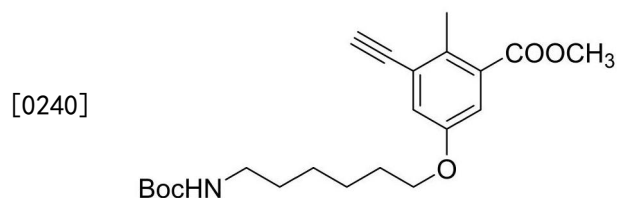
[0235] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.54(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.29(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 4.61(s, 1H), 3.92(t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 3.90(s, 3H), 3.13(q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.58(s, 3H), 1.79-1.72(m, 2H), 1.56-1.48(m, 4H), 1.46(s, 9H), 1.41-1.35(m, 2H). LC-MS(ESI) m/z 490.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0236] 步骤2:5-((6-((叔丁氧羰基)氨基)己基)氧基)-2-甲基-3-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲酸甲酯(化合物3)的制备



[0238] 参照实施例4中步骤5的合成方法得到化合物3,粗品直接用于下一步。

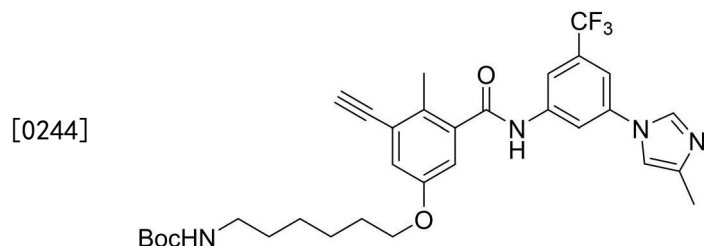
[0239] 步骤3:5-((6-((叔丁氧羰基)氨基)己基)氧基)-3-乙炔基-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物4)的制备



[0241] 参照实施例4中步骤6的合成方法得到化合物4。

[0242] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.32(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.10(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 4.71(s, 1H), 3.88(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.84(s, 3H), 3.29(s, 1H), 3.07(q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.57(s, 3H), 1.74-1.68(m, 2H), 1.49-1.43(m, 4H), 1.40(s, 9H), 1.36-1.30(m, 2H). LC-MS(ESI) m/z 388.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

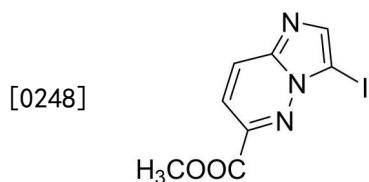
[0243] 步骤4:叔丁基(6-(3-乙炔基-4-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基))-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰)苯氧基)己基)氨基甲酸酯(化合物5)的制备



[0245] 参照实施例4中步骤9的合成方法得到化合物5。

[0246] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.73(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.78(s, 2H), 7.35(s, 1H), 7.09(t, $J=3.3\text{Hz}$, 2H), 7.02(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.54(s, 1H), 3.96(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.32(s, 1H), 3.08(q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.51(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.78-1.71(m, 2H), 1.51-1.42(m, 4H), 1.39(s, 11H). LC-MS(ESI) m/z 597.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

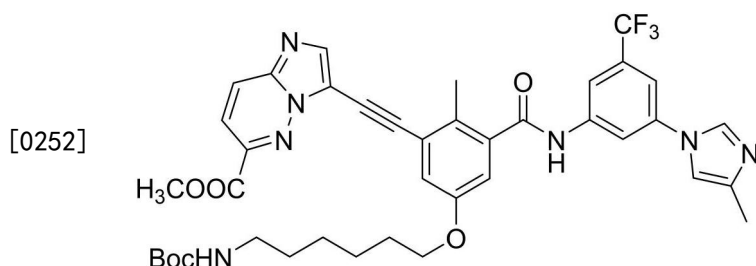
[0247] 步骤5:3-碘代咪唑[1,2-b]吡嗪-6-羧酸甲酯(化合物7)的制备



[0249] 将化合物6 (970mg, 5.47mmol) 溶解在20mL的DMF中, 加入NIS (2.46g, 10.95mmol), 加热至90℃反应2小时后, 用乙酸乙酯和水萃取2-3次, 有机层旋干, 柱层析得到黄色固体500mg (产率: 30.13%)。

[0250] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 304.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

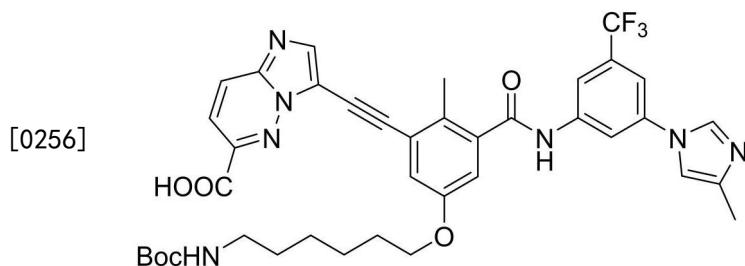
[0251] 步骤6: 甲基3-((5-((叔丁氧羰基)氨基)己基)氧基)-2-甲基-3-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨甲酰)苯基)乙炔基)咪唑[1,2-b]吡嗪-6-羧酸甲酯(化合物8)的制备



[0253] 参照实施例4中步骤7的合成方法得到化合物8。

[0254] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.40 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.78 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.45-1.29 (m, 6H), 1.36 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 774.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

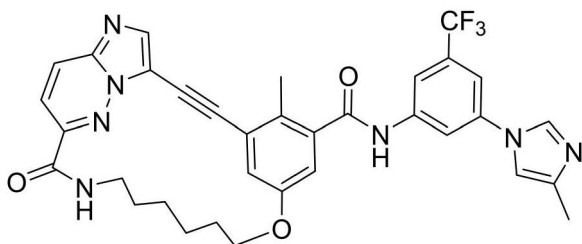
[0255] 步骤7: 3-((5-((6-((叔丁氧羰基)氨基)己基)氧基)-2-甲基-3-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨甲酰)苯基)乙炔基)咪唑[1,2-b]吡嗪-6-甲酸(化合物9)的制备



[0257] 将化合物8 (150mg, 0.19mmol) 溶解在12mL的THF/ $\text{H}_2\text{O}=5:1$ 的混合溶剂中, 加入LiOH (23.2mg, 0.97mmol) 后在室温下搅拌过夜, 旋干THF后, 用2N的HCl溶液调节pH至酸性, 析出黄色固体, 抽滤得到粗品108mg (产率约为73.33%) 直接用于下一步。

[0258] 步骤8: 4⁶-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-13-氧代-5-氧代-12-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环十三烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(化合物WZQ 3-87)的制备

[0259]

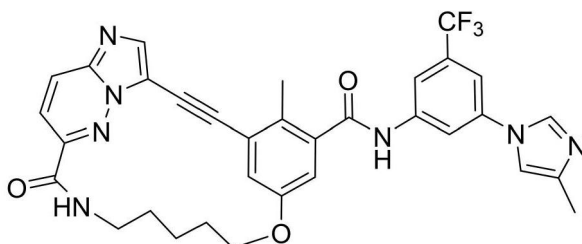


[0260] 将化合物9(108mg, 0.14mmol)溶于10mL的DCM中,加入2mL的TFA在室温下反应2小时后,旋干溶剂后得到粗品,用30mL的DMF/DCM混合溶剂溶解后,加入DIPEA(0.12mL, 0.71mmol)和FDPP(81.99mg, 0.21mmol)反应过夜后,用DCM和H₂O萃取2次,柱层析得到黄色固体28mg(两步总产率:30.7%)。

[0261] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.90(s, 1H), 8.91(t, J=5.6Hz, 1H), 8.36(t, J=4.7Hz, 2H), 8.20(s, 1H), 8.17(d, J=2.2Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.77(d, J=9.4Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.53(d, J=2.8Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.14(d, J=2.7Hz, 1H), 4.29(t, J=8.1Hz, 2H), 3.45-3.41(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.79-1.72(m, 2H), 1.66-1.58(m, 4H), 1.48(q, J=7.2Hz, 2H). HRMS(ESI) for C₃₄H₃₀F₃N₇O₃[M+H]⁺: calcd, 642.2435, found, 642.2462.

[0262] 实施例18:4⁶-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-12-氧代-5-氧代-11-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环十二烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ3-95)的制备

[0263]

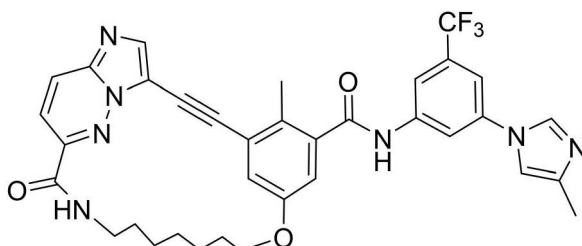


[0264] 合成方法参照实施例17。

[0265] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.88(s, 1H), 8.66(t, J=5.6Hz, 1H), 8.38(d, J=9.4Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.20(s, 2H), 8.11(s, 1H), 7.77(d, J=9.4Hz, 2H), 7.48(s, 1H), 7.37(d, J=2.7Hz, 1H), 7.17(d, J=2.6Hz, 1H), 4.21(t, J=7.2Hz, 2H), 3.39(q, J=5.7Hz, 2H), 2.52(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.84-1.77(m, 2H), 1.71-1.66(m, 2H), 1.61-1.53(m, 2H). HRMS(ESI) for C₃₃H₂₈F₃N₇O₃[M+H]⁺: calcd, 628.2278, found, 628.2292.

[0266] 实施例19:4⁶-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯基)-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十四烷-2-炔基-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 3-109)的制备

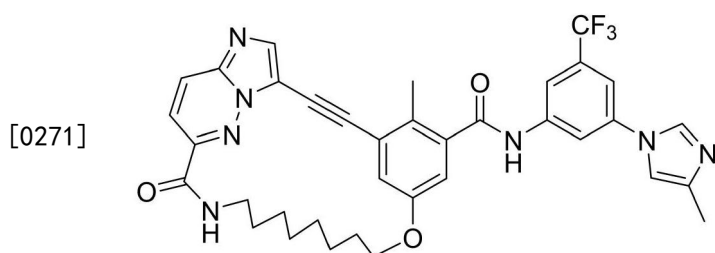
[0267]



[0268] 合成方法参照实施例17。

[0269] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.88 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 4.24 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.40 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 4H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 656.2591, found, 656.2602.

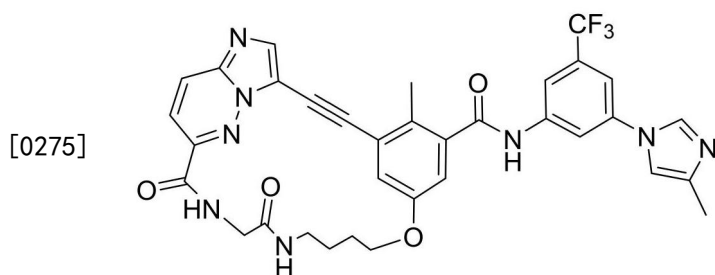
[0270] 实施例20: 4⁶-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯基)-15-氧代-5-氧杂-14-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环五十二烷-2-炔基-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 3-143)的制备



[0272] 合成方法参照实施例17。

[0273] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.16 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.40 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 8H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 670.2748, found, 670.2780.

[0274] 实施例21: 4⁶-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯基)-11,14-二氧代-5-氧杂-10,13-二氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十二烷-2-炔基-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 3-152)的制备

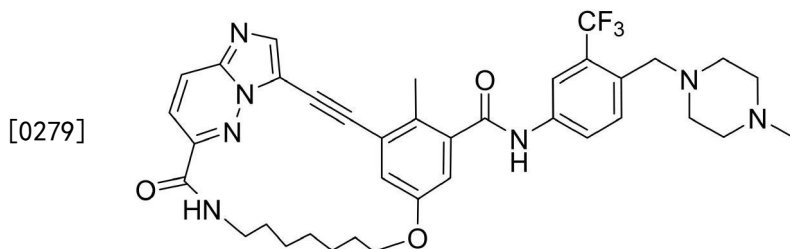


[0276] 合成方法参照实施例17。

[0277] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.97 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.23 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.02 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 671.2337, found, 671.2353.

[0278] 实施例22: 4⁶-甲基-N-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十二烷-2-炔基-4⁵-甲酰胺

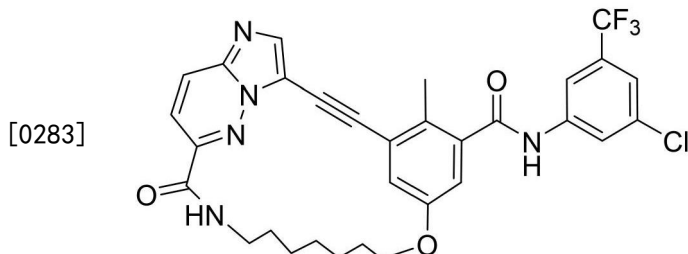
(命名为WZQ 4-5)的制备



[0280] 合成方法参照实施例17。

[0281] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.87 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.23 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 6H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 688.3217, found, 688.3250.

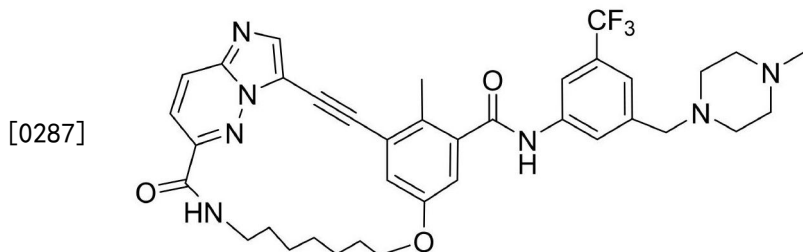
[0282] 实施例23: N-(3-氯-5-三氟甲基)-4⁶-甲基-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十碳烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 4-12)的制备



[0284] 合成方法参照实施例17。

[0285] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.87 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.36-8.34 (m, 2H), 8.13 (s, 2H), 7.80 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.23 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.39 (q, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 6H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 610.1827, found, 610.1847.

[0286] 实施例24: 4⁶-甲基-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十一烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 4-13)的制备

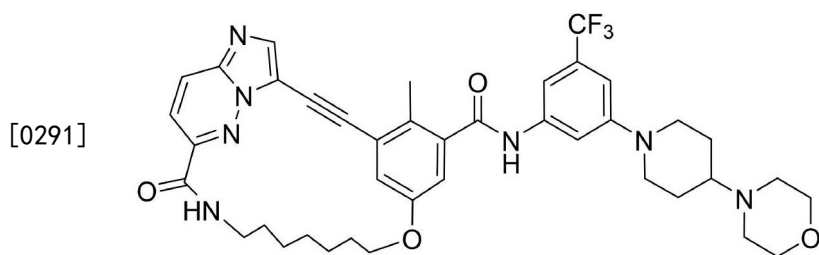


[0288] 合成方法参照实施例17。

[0289] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.87 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.38-8.34 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 4.23 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.40 (q, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.67 (s, 8H), 2.39 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 6H). HRMS (ESI)

for $C_{37}H_{40}F_3N_7O_3$ $[M+H]^+$: calcd, 688.3217, found, 688.3220.

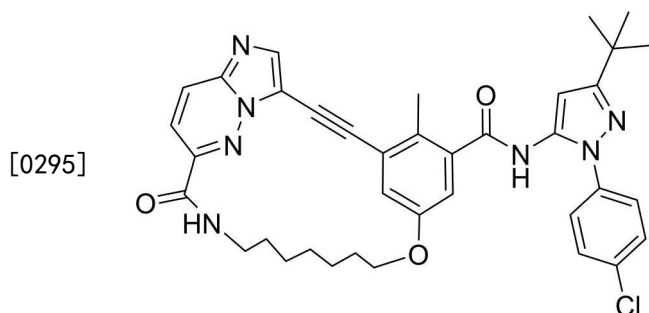
[0290] 实施例25: 4⁶-甲基-N-(3-(4-吗啉哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十碳烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ4-21)的制备



[0292] 合成方法参照实施例17。

[0293] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.88 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.38-8.35 (m, 2H), 7.80 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.23 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.04-3.92 (m, 4H), 3.66 (t, J=12.4Hz, 2H), 3.50 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.39 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.85 (t, J=12.8Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (t, J=10.5Hz, 1H), 2.16 (d, J=10.2Hz, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 4H), 1.51-1.45 (m, 6H). HRMS (ESI) for $[M+H]^+$: calcd, 744.3480, found, 744.3484.

[0294] 实施例26: N-(3-叔丁基)-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)-4⁶-甲基-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(7,2)-吡咯并[1,2-b]吡啶-4(1,3)-苯并环四烯-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 4-24)的制备

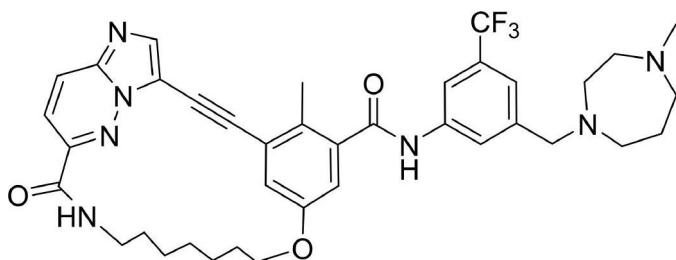


[0296] 合成方法参照实施例17。

[0297] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.85 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.36 (t, J=4.7Hz, 2H), 7.79 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.58 (q, J=2.5Hz, 4H), 7.52 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.21 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.39 (q, J=6.0Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 6H), 1.32 (s, 9H). HRMS (ESI) for $C_{37}H_{38}ClN_7O_3$ $[M+H]^+$: calcd, 664.2797, found, 664.2808.

[0298] 实施例27: 4⁶-甲基-N-(3-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十碳烷-2-炔基-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 4-28)的制备

[0299]

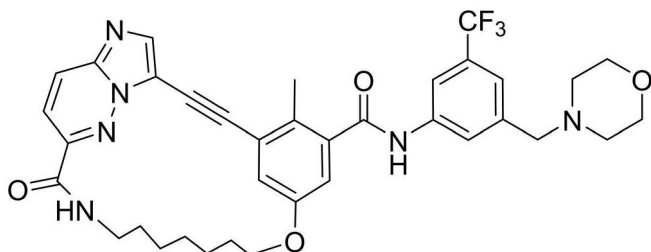


[0300] 合成方法参照实施例17。

[0301] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.87 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.23 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 4H), 2.59-2.55 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 4H), 1.63 (s, 2H), 1.52-1.45 (m, 6H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calcd, 724.3193, found, 724.3211.

[0302] 实施例28: 4⁶-甲基-N-(3-吗啉甲基)-5-三氟甲基苯基)-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十四烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 4-45)的制备

[0303]

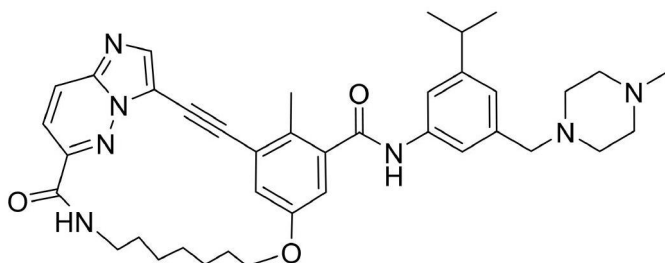


[0304] 合成方法参照实施例17。

[0305] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.23 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.39 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.39 (s, 4H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 6H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 675.2901, found, 675.2927.

[0306] 实施例29: N-(3-异丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-4⁶-甲基-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十四烷-2-炔基-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 4-48)的制备

[0307]

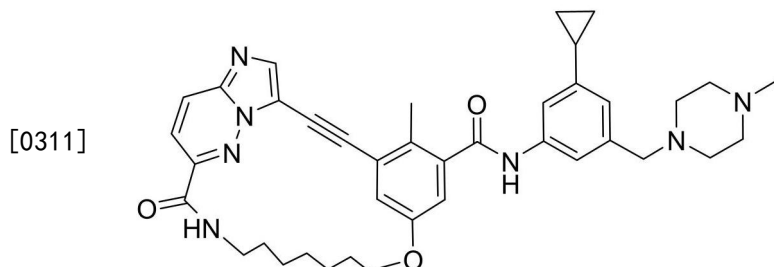


[0308] 合成方法参照实施例17。

[0309] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 8.86 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.22 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (t, $J=$

6.2Hz, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.49 (s, 8H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). HRMS (ESI) for $C_{39}H_{47}N_7O_3[M+Na]^+$: calcd, 684.3633, found, 684.3662.

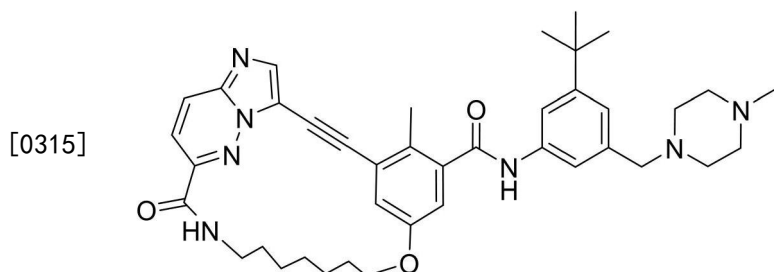
[0310] 实施例30: N-(3-环丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-4⁶-甲基-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十碳烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ4-69)的制备



[0312] 合成方法参照实施例17。

[0313] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.86 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.36 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.22 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.40 (q, J=6.1Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.48 (s, 4H), 2.32 (s, 4H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 6H), 0.98-0.93 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H). HRMS (ESI) for $C_{39}H_{45}N_7O_3[M+H]^+$: calcd, 660.3657, found, 660.3654.

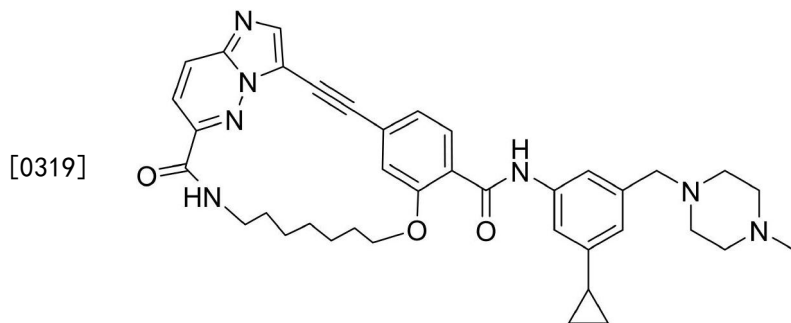
[0314] 实施例31: N-(3-叔丁基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-4⁶-甲基-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十四碳烷-2-炔-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ4-85)的制备



[0316] 合成方法参照实施例17。

[0317] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.86 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.36 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.79 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 4.22 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.40 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.28 (s, 9H). HRMS (ESI) for $C_{40}H_{49}N_7O_3[M+Na]^+$: calcd, 698.3789, found, 698.3820.

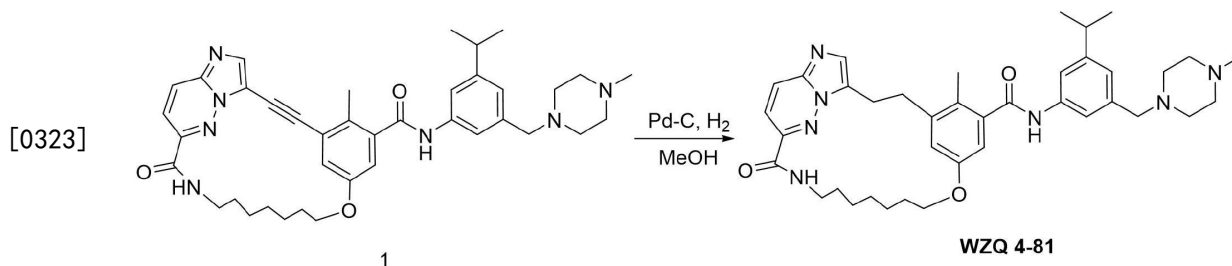
[0318] 实施例32: N-(3-环丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十碳烷-2-炔基-44-甲酰胺(命名为WZQ 4-107)的制备



[0320] 合成方法参照实施例17。

[0321] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.94 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.82 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.36 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.52 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.55-1.41 (m, 6H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 2H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 646.3500, found, 646.3508.

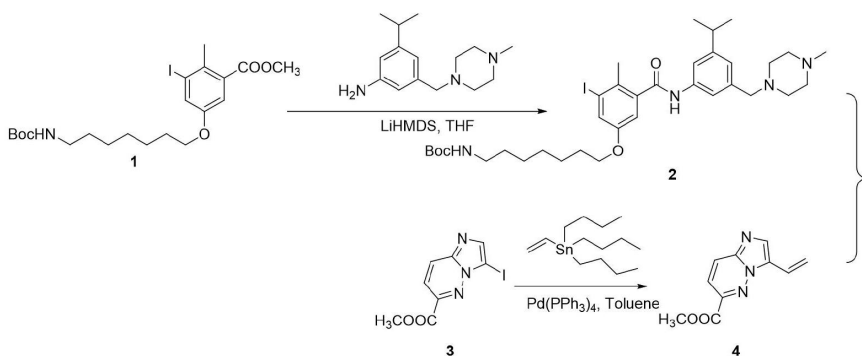
[0322] 实施例33: N-(3-异丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-4⁶-甲基-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡啶-4(1,3)-苯并环四十四烷-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ 4-81)的制备



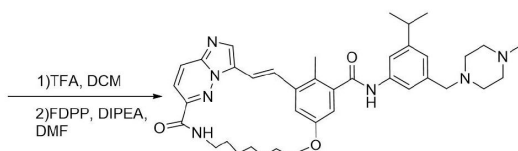
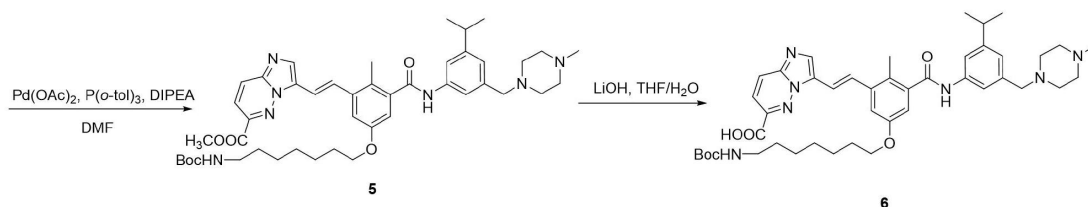
[0324] 步骤: 将化合物1 (30mg, 0.045mmol) 溶解在10mL甲醇中, 加入钯-碳10mg, 在氢气条件下反应过夜, 后用硅藻土抽滤除去钯-碳后, 柱层析得到黄白色固体5mg (产率: 16.57%)。

[0325] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.92 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 4.07 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.57 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.51 (s, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.81-1.76 (m, 6H), 1.56-1.49 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calcd, 688.3946, found, 688.3947.

[0326] 实施例34: (E)-N-(3-异丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-4⁶-甲基-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡啶-4(1,3)-苯并环四十四烷-2-烯-4⁵-甲酰胺(命名为WZQ4-92)的制备



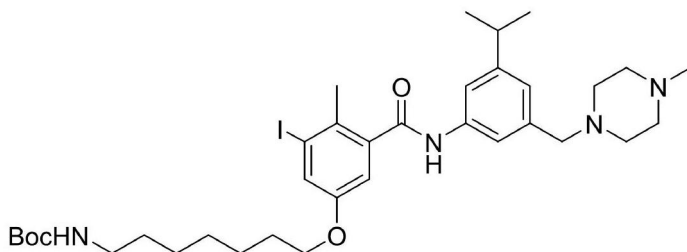
[0327]



WZQ 4-92

[0328] 步骤1:叔丁基(7-(3-碘-5-(3-异丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)氨基甲酸酯)-4-甲基苯氧基)庚基)氨基甲酸酯(化合物2)的制备

[0329]

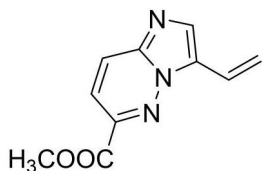


[0330] 参照实施例4中步骤9的合成方法得到化合物2。

[0331] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.93 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.10 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.95-1.88 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 11H), 2.30 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 13H), 1.39-1.33 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 721.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0332] 步骤2:3-乙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-羧酸甲酯(化合物4)的制备

[0333]

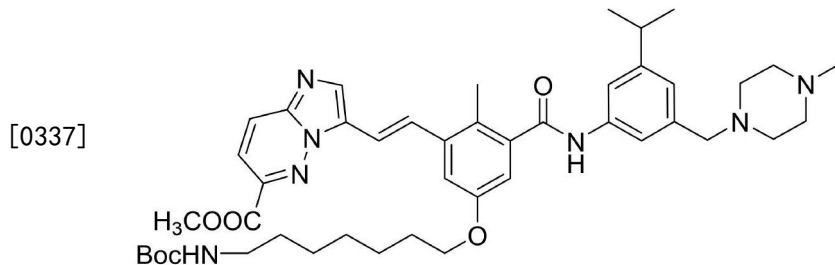


[0334] 将化合物3(100mg, 0.33mmol)和三丁基乙烯基锡(418mg, 1.32mmol)溶解在10mL甲苯中,然后加入四三苯基磷钯(38.11mg, 0.03mmol),反应体系在氩气保护下,90℃反应过夜。旋干反应体系,柱层析得到黄色固体54mg(产率:80.54%)。

[0335] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, $J=9.5\text{Hz}$,

1H), 7.13 (dd, J=17.9, 11.7Hz, 1H), 6.34 (dd, J=17.9, 1.2Hz, 1H), 5.56 (dd, J=11.7, 1.3Hz, 1H), 4.07 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 204.1 [M+H]⁺.

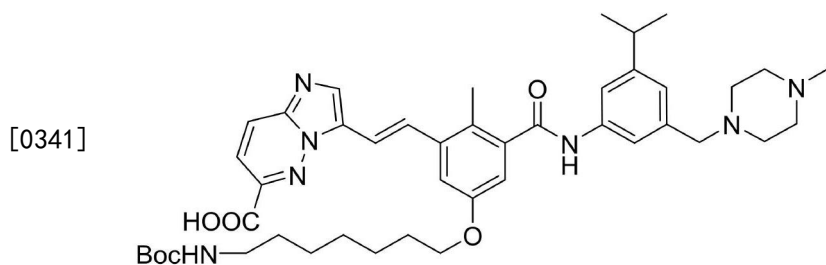
[0336] 步骤3: (E)-3-(5-(7-叔丁氧羰基氨基)庚基)氧基-3-(3-异丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯乙烯基咪唑并[1,2-b]吡啶-6-羧酸甲酯(化合物5)的制备



[0338] 将化合物2 (200mg, 0.28mmol) 和化合物4 (56.4mg, 0.28mmol) 溶解在15mL超干DMF中, 然后加入醋酸钯(4.9mg, 0.02mmol)、三(邻甲基苯基)磷(13.5mg, 0.04mmol) 和N,N-二异丙基乙胺(0.18mL, 1.11mmol), 在90°C下反应12小时后, 用乙酸乙酯和水萃取2-3次, 合并有机层, 柱层析得到黄棕色油状物107mg(产率: 48.44%)。

[0339] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J=16.4Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, J=16.3Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (d, J=2.7Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.03 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.13 (q, J=6.0Hz, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.64 (s, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.41-1.36 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

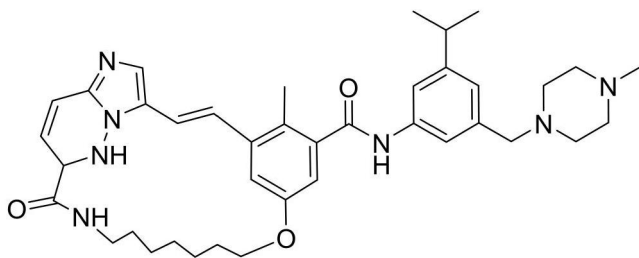
[0340] 步骤4: (E)-3-(5-(7-叔丁氧羰基氨基)庚基)氧基-3-(3-异丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯乙烯基咪唑并[1,2-b]吡啶-6-甲酸(化合物6)的制备



[0342] 参照实施例17中步骤7的合成方法得到化合物6, 粗品直接用于下一步。

[0343] 步骤5: (E)-N-(3-异丙基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-4⁶-甲基-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡啶-4(1,3)-苯并环四十四烷-2-烯-4⁵-甲酰胺(化合物WZQ4-92)的制备

[0344]

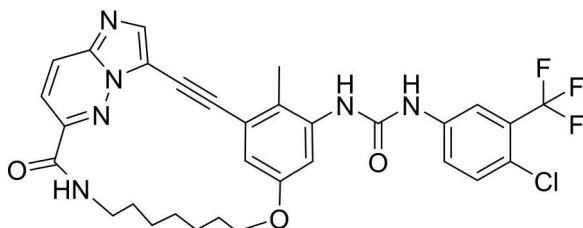


[0345] 参照实施例17中步骤8的合成方法得到化合物WZQ 4-92。

[0346] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.97 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.24 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.40 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 11H), 2.24 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd, 664.3970, found, 664.3983.

[0347] 实施例35: 1-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-3-(4⁶-甲基-14-氧代-5-氧杂-13-氮杂-1(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-4(1,3)-苯并环四十四烷-2-炔基-4⁵-基)脲(命名为WZQ4-52)的制备。

[0348]



[0349] 合成方法参照实施例17。

[0350] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.81 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.52 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.15 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.39 (q, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 6H).

[0351] 实施例36化合物对TRKs激酶的 IC_{50} 测试

[0352] 激酶活性检测: 应用Z'-LYTETM技术(采用荧光进行检测、酶偶联形式,以磷酸化和非磷酸化多肽对蛋白水解切割的敏感性差异为基础),采用荧光共振能量转移(FRET)原理,使用Z'-LYTETMFRET肽类底物,二级反应检测化合物对TRKs (TRKA, TRKC, TRKA-G667C, TRKA-G595R) 激酶(美国生命技术公司, PV3144, PV3616, PV3617)的抑制活性。

[0353] 酶促反应: 384孔板中,加入5 μL 酶-底物体系[50mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES) pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10mM氯化镁(MgCl_2), 1mM乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸(EGTA), 2 μM Tyr 01肽底物],利用echo520超微量液体移液系统转入5nL待测化合物(浓度梯度),室温震荡10-20min后,利用echo520超微量液体移液系统分别转入200nL, 12.5nL, 25nL ATP(终浓度分别为400 μM , 25 μM , 50 μM),震荡混匀后离心,30 $^\circ\text{C}$ 避光反应1.5h。

[0354] 检测反应: 每孔加入2.5 μL 反应液(Development Solution) (1:128稀释) 37 $^\circ\text{C}$ 避光孵育1h,然后加入5 μL 终止液(Stop Reagent)。

[0355] 读板: 多标记微孔板检测仪(Perkin Elmer EnVision Multimode Plate Reader)

检测荧光信号(激发光波长为400nm,发射光波长为460nm、535nm)。

[0356] 计算:通过全活性孔和对照信号孔计算出每个孔的抑制率,数据分析方法如下:

[0357] 磷酸化比率 = $1 - \{ (\text{发射比} \times F100\% - C100\%) / [C0\% - C100\% + \text{发射比} \times (F100\% - F0\%)] \} \times 100$;

[0358] 抑制率 = $100 \times (1 - \text{化合物磷酸化比率} / \text{阴性对照磷酸化比率})$ 。

[0359] IC₅₀值采用医学绘图软件(GraphPad Prism5.0)计算求得。

[0360] 激酶活性测试结果如表1所示。

[0361] 表1化合物激酶活性测试结果(IC₅₀:nM)

[0362]

化合物编号	实施例编号	TRKA	TRKC	TRKA-G6 67C	TRKA-G5 95R
WZQ-6C	1	**	**	**	-
WZQ-5C	2	***	***	***	-
WZQ-7C	3	***	***	**	-
WZQ2-144	4	**	**	**	-
WZQ2-148	5	***	***	***	-
WZQ2-152	6	****	****	****	-
WZQ2-154	7	***	***	**	-
WZQ3-1	8	**	**	**	***
WZQ3-3	9	****	****	****	-
WZQ3-9	10	*	*	*	**
WZQ3-19	11	***	***	****	-
WZQ3-22	12	**	**	**	-
WZQ3-48	13	**	*	*	***
WZQ3-99	14	**	*	*	****
WZQ3-115	15	**	*	*	**
WZQ3-151	16	**	*	*	**
WZQ3-87	17	**	*	**	***
WZQ3-95	18	**	**	***	****
WZQ3-109	19	**	**	*	**
WZQ3-143	20	**	**	*	****

[0363]	WZQ3-152	21	**	**	**	****
	WZQ4-5	22	**	**	*	****
	WZQ4-12	23	**	**	*	****
	WZQ4-13	24	**	*	*	**
	WZQ4-21	25	**	*	*	***
	WZQ4-24	26	***	**	**	****
	WZQ4-28	27	**	*	*	**
	WZQ4-45	28	**	*	*	****
	WZQ4-48	29	*	*	*	**
	WZQ4-69	30	*	*	*	*
	WZQ4-85	31	**	*	*	**
	WZQ4-107	32	****	****	****	****
	WZQ4-81	33	**	*	*	**
	WZQ4-92	34	**	*	*	**
	WZQ4-52	35	***	**	*	****

[0364] IC_{50} : * < 10nM; 10 \leq ** < 100nM; 100 \leq *** < 1000nM; **** \geq 1 μ M。

[0365] 从表1数据可以看出,本发明的新型环状化合物对TRKs激酶有较强的抑制活性。

[0366] 实施例37:基于Ba/F3-TRKs稳定株的细胞增殖抑制活性研究

[0367] 本实验使用的BaF3细胞(小鼠前B细胞)购自日本细胞库,BaF3-CD74-NTRK1、BaF3-ETV6-NTRK3、CD74-NTRK1-G667C、CD74-NTRK1-G595R单克隆稳定株均由本实验室构建,并通过阳性药活性、蛋白表达及基因测序等实验鉴定完全正确。

[0368] 稳定株构建的简要步骤如下:构建携带CD74-NTRK1、ETV6-NTRK3、CD74-NTRK1-G667C、CD74-NTRK1-G595R等基因的pCDNA3.1(+)质粒载体;使用Amaya® Cell Line Nucleofector® Kit V试剂盒将质粒电转入Ba/F3细胞;电转48小时后,加入终浓度为1000 μ g/ml的遗传霉素(G418)筛选两周并撤去白介素3(IL3)继续筛选,获得多克隆稳定株;然后通过极限稀释法挑选单克隆;进而使用阳性药、蛋白免疫印迹(Western Blot, WB)、基因测序对稳定株进行鉴定;鉴定完全正确的单克隆即可用于抑制剂的细胞增殖抑制活性研究。

[0369] 细胞增殖抑制活性研究:将对数生长期的细胞按8000-12000个/孔接种到96孔板,次日加入不同浓度的抑制剂(0-10 μ M),继续培养72小时;然后每孔加入10 μ L Cell Counting Kit-8细胞计数试剂(CCK-8试剂),继续孵育1-3小时;接着用超级酶标仪测定其在450nm及650nm的吸光值。使用医学绘图软件(GraphPad Prism 8.0.0)计算半数抑制浓度(IC_{50})。测试结果如表2所示。

[0370] 表2化合物对细胞增值的抑制活性测试结果(IC_{50} :nM)

[0371]

化合物编号	实施例编号	CD74-NTRK 1	ETV6-NTRK 3	CD74-NTRK1 -G667C	CD74-NTRK1 -G595R
WZQ-6C	1	***	***	**	***
WZQ-5C	2	***	***	**	***
WZQ-7C	3	***	***	*	***
WZQ2-144	4	***	***	**	***
WZQ2-148	5	****	***	***	****
WZQ2-152	6	****	-	****	-
WZQ2-154	7	***	***	**	***
WZQ3-1	8	**	**	*	***
WZQ3-3	9	***	***	**	****
WZQ3-9	10	***	***	**	***
WZQ3-19	11	****	**	**	****
WZQ3-22	12	***	***	***	****
WZQ3-48	13	**	**	*	***
WZQ3-99	14	***	***	**	****
WZQ3-115	15	***	***	**	***
WZQ3-151	16	**	**	*	**
WZQ3-87	17	***	***	**	***
WZQ3-95	18	***	***	*	***
WZQ3-109	19	**	**	*	**
WZQ3-143	20	**	**	*	***
WZQ3-152	21	***	**	*	***
WZQ4-5	22	**	**	**	-
WZQ4-12	23	**	**	*	-

[0372]	WZQ4-13	24	**	**	*	**
	WZQ4-21	25	**	**	*	**
	WZQ4-24	26	***	**	**	-
	WZQ4-28	27	*	**	*	**
	WZQ4-45	28	**	**	*	-
	WZQ4-48	29	**	***	*	**
	WZQ4-69	30	*	**	*	**
	WZQ4-85	31	**	***	*	**
	WZQ4-107	32	***	***	***	***
	WZQ4-81	33	**	**	*	**
	WZQ4-92	34	**	**	*	**
	WZQ4-52	35	***	***	**	-

[0373] IC_{50} : * < 10nM; 10 \leq ** < 100nM; 100 \leq *** < 1000nM; **** \geq 1 μ M。

[0374] 从表2数据可以看出,本发明的新型环状化合物对Ba/F3-TRKs稳定株的细胞增殖有较强的抑制活性。

[0375] 实施例38:基于Ba/F3-TRKs稳定株的耐药细胞增殖抑制活性研究

[0376] 本实验使用的BaF3细胞(小鼠前B细胞)购自日本细胞库, BaF3-CD74-NTRK1-G667S、BaF3-CD74-NTRK1-G667A、BaF3-CD74-NTRK1-F589L、BaF3-CD74-NTRK1-V573M、BaF3-ETV6-NTRK3-G696C、BaF3-ETV6-NTRK3-G696A、BaF3-ETV6-NTRK3-G696S、BaF3-ETV6-NTRK3-G623R、BaF3-ETV6-NTRK3-G623E、BaF3-ETV6-NTRK3-F617L、BaF3-ETV6-NTRK3-V601M单克隆稳定株由本实验室构建,并通过阳性药活性、蛋白表达及基因测序等实验鉴定完全正确。

[0377] 稳定株构建的简要步骤如下:构建携带BaF3-CD74-NTRK1-G667S、BaF3-CD74-NTRK1-G667A、BaF3-CD74-NTRK1-F589L、BaF3-CD74-NTRK1-V573M、BaF3-ETV6-NTRK3-G696C、BaF3-ETV6-NTRK3-G696A、BaF3-ETV6-NTRK3-G696S、BaF3-ETV6-NTRK3-G623R、BaF3-ETV6-NTRK3-G623E、BaF3-ETV6-NTRK3-F617L、BaF3-ETV6-NTRK3-V601M等基因的pCDNA3.1(+)质粒载体;使用Amaya®Cell Line Nucleofector®Kit V试剂盒将质粒电转入Ba/F3细胞;电转48小时后,加入终浓度为1000 μ g/ml的遗传霉素(G418)筛选两周并撤去白介素3(IL3)继续筛选,获得多克隆稳定株;然后通过极限稀释法挑选单克隆;进而使用阳性药、蛋白免疫印迹(Western Blot, WB)、基因测序对稳定株进行鉴定;鉴定完全正确的单克隆即可用于抑制剂的细胞增殖抑制活性研究。

[0378] 细胞增殖抑制活性研究:将对数生长期的细胞按8000-12000个/孔接种到96孔板,次日加入不同浓度的抑制剂(0-10 μ M),继续培养72小时;然后每孔加入10 μ L Cell Counting Kit-8细胞计数试剂(CCK-8)试剂,继续孵育1-3小时;接着用超级酶标仪测定其在450nm及650nm的吸光值。使用医学绘图软件(GraphPad Prism 8.0.0)计算半数抑制浓度(IC_{50})。

[0379] 测试结果如表3所示。

[0380] 表3化合物WZQ4-69对耐药细胞增殖的抑制活性测试结果(IC₅₀:nM)

化合物编号	WZQ4-69	LOX0-195	TPX-0005
BaF3-CD74-NTRK1-G667S	**	**	*
BaF3-CD74-NTRK1-G667A	*	*	*
BaF3-CD74-NTRK1-F589L	*	**	*
BaF3-CD74-NTRK1-V573M	*	**	**
BaF3-ETV6-NTRK3-G696C	*	**	**
BaF3-ETV6-NTRK3-G696A	*	*	*
BaF3-ETV6-NTRK3-G696S	*	**	*
BaF3-ETV6-NTRK3-G623E	*	*	*
BaF3-ETV6-NTRK3-G623R	*	*	*
BaF3-ETV6-NTRK3-F617L	*	**	*
BaF3-ETV6-NTRK3-V601M	**	**	**

[0382] IC₅₀:*<10nM; 10≦**<100nM; 100≦***<1000nM; ****≧1μM。

[0383] 从表3数据可以看出,本发明的新型环状化合物WZQ4-69对Ba/F3-TRKs稳定株的多种耐药细胞增殖有很强的抑制活性,抑制效果明显优于第二代TRK抑制剂LOX0-195。

[0384] 以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合,为使描述简洁,未对以下实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述,然而,只要这些技术特征的组合不存在矛盾,都应当认为是本说明书记载的范围。

[0385] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,本发明的保护范围应以所附权利要求为准。