



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115746023 B

(45) 授权公告日 2024.08.09

(21) 申请号 202211323247.8

(22) 申请日 2022.10.27

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 115746023 A

(43) 申请公布日 2023.03.07

(73) 专利权人 复旦大学  
地址 200433 上海市杨浦区邯郸路220号

(72) 发明人 邵黎明 程华 余海华

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245  
专利代理师 陆惠中

(51) Int. Cl.  
C07D 498/18 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 109516999 A, 2019.03.26

CN 114763360 A, 2022.07.19

审查员 陈俊霞

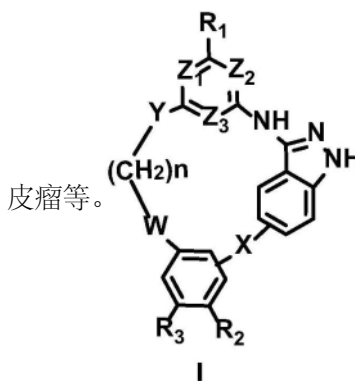
权利要求书4页 说明书74页

(54) 发明名称

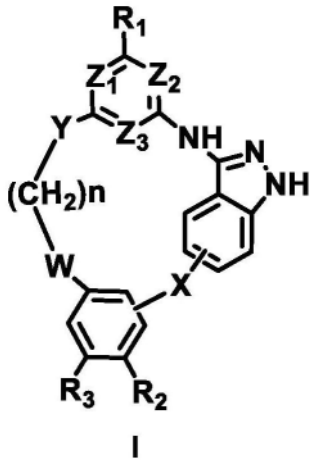
一种作为蛋白激酶抑制剂的含吡唑结构的杂环大环化合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于制药领域,涉及一种作为蛋白激酶抑制剂的含吡唑结构的杂环大环化合物及其制备方法,该化合物具有通式(I)。本发明还涉及该化合物在药学上可接受的盐类,前药和溶剂化物。本发明还涉及在制备治疗或预防由激活或抗性突变体形式的ALK等靶点介导的障碍或疾病的药物中的用途,优选地,所述激活或抗性突变体形式(包括但不限于EML4-ALK融合突变)的ALK介导的障碍或疾病为肺癌,卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病、多发性骨髓瘤或间



1. 式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



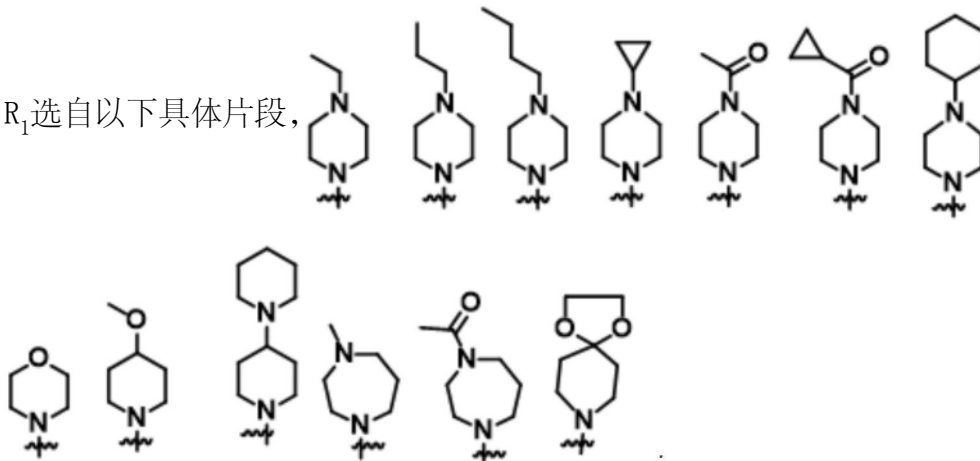
其中

Z1、Z2均为N, Z3为CH, 或者Z1、Z3均为N, Z2为CH;

n为2, 3或4;

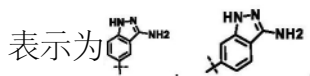
X为CH<sub>2</sub>, Y为NH, W为O;

R<sub>1</sub>选自以下具体片段,

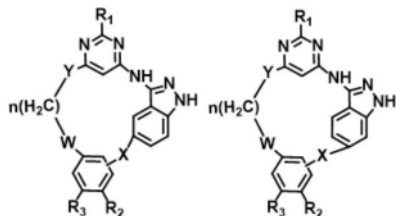


R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>分别独立, 其中R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>分别独立选自H, F, Cl。

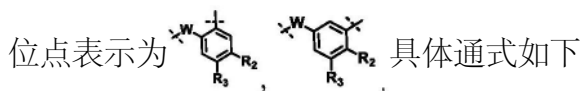
2. 根据权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X与咪唑苯环连接的位点

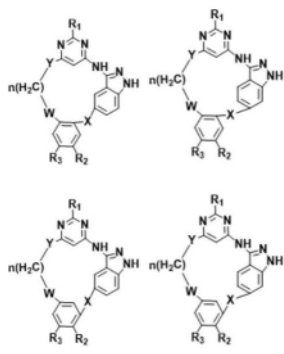


具体通式如下:

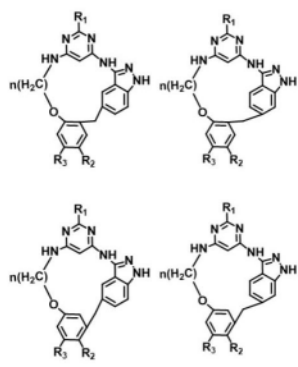


3. 根据权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X与R<sub>2</sub>所在的苯环连接的



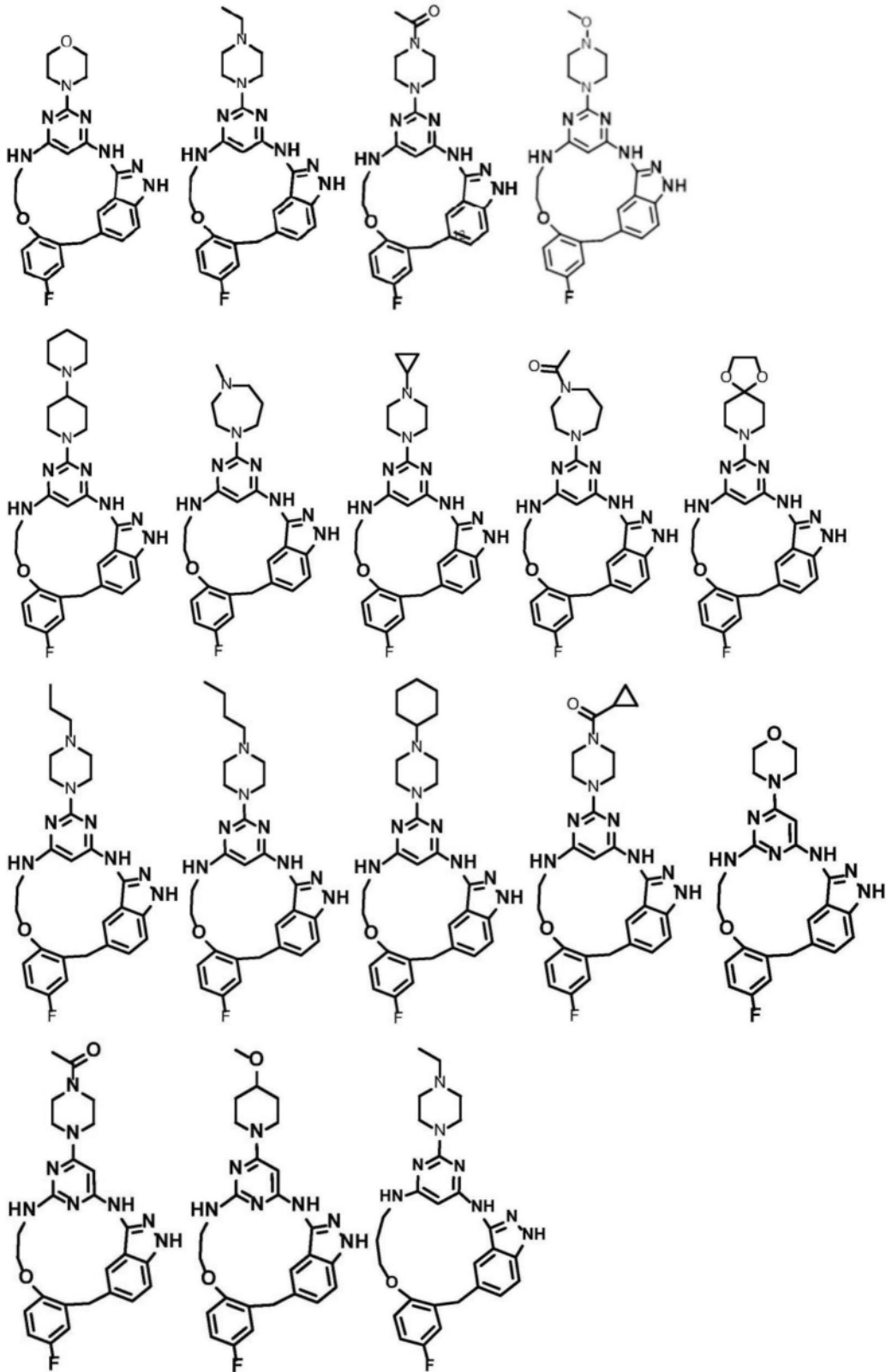


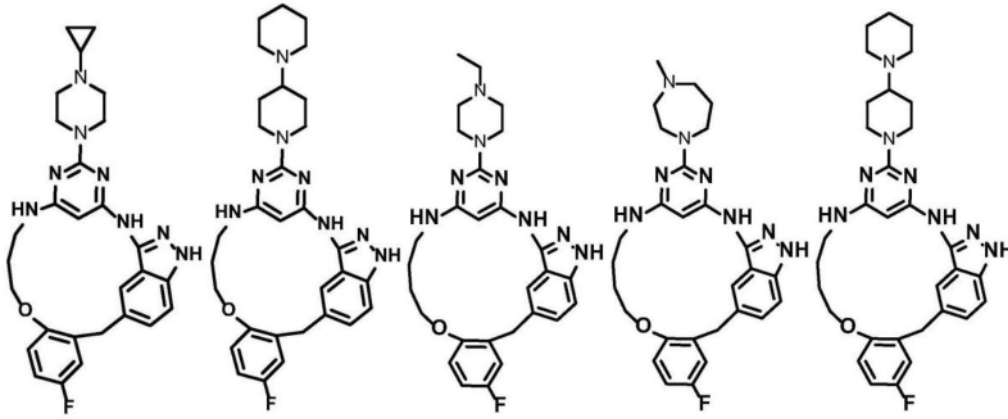
4. 根据权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为CH<sub>2</sub>,Y为NH,W为O;通式如下:



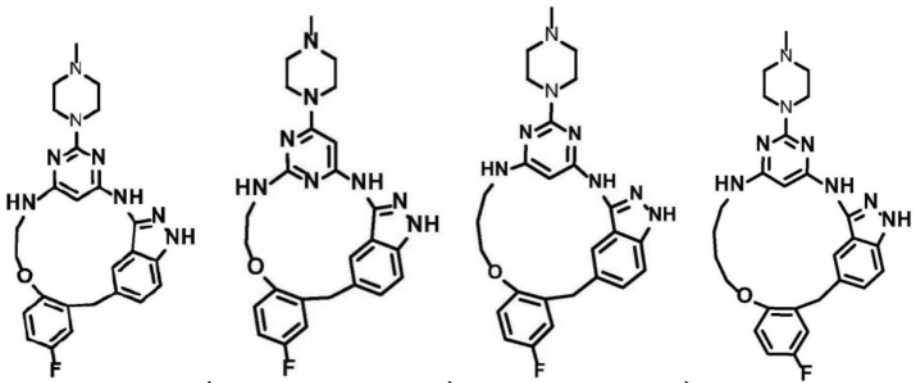
5. 根据权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sub>2</sub>为F,R<sub>3</sub>为H;或R<sub>2</sub>为Cl,R<sub>3</sub>为H;或R<sub>2</sub>为H,R<sub>3</sub>为F。

6. 根据权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:





7. 根据权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：



8. 权利要求1-7中任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐在制备治疗或预防由激活或抗性突变体形式的ALK介导的障碍或疾病的药物中的用途；所述激活或抗性突变体形式的ALK介导的障碍或疾病为肺癌，卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病、多发性骨髓瘤或间皮瘤。

9. 一种药物组合物，所述的药物组合物包括治疗有效量的如权利要求1-7任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分，还包括药学上可接受的载体或赋形剂。

## 一种作为蛋白激酶抑制剂的含吡唑结构的杂环大环化合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于制药领域,涉及多种蛋白激酶的多靶点抑制剂及其制备方法与应用。

### 背景技术

[0002] 蛋白激酶在机体内的多方面都起着举足轻重的作用,它们控制细胞的新陈代谢、转录、分裂、运动和细胞程序性死亡,它们也参与免疫反应和神经系统功能。蛋白激酶涉及的基因突变包括很多种,融合基因是其中的一种。

[0003] 融合基因是从两个先前分开的基因形成的杂合基因。融合基因的产生主要有三种情况:易位、中间缺失,或染色体倒位。迄今为止,人们总共发现了超过10,861个癌症相关的融合基因突变,融合突变分布于几乎所有的癌症类型。

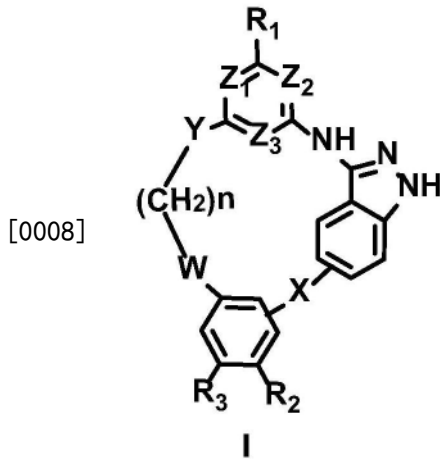
[0004] 目前临床上,在所有融合突变中,有35%是与激酶相关的突变,由于激酶融合突变大多数是功能持续获得性突变,使得激酶融合突变成为一个有效的致癌突变指标和靶点。如 EML4-ALK、CD74-ROS1、KIF5B-RET相关的突变,FGFR2的融合突变,FGFR3,而另外一些融合突变则比较均匀的分布在不同的肿瘤类型,如BRAF、NTRK1、NTRK3等。

[0005] 人源的间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因座编码是经典的受体酪氨酸激酶(RTK),ALK融合突变最早报道于1999年变性大细胞淋巴瘤中的TPM3-ALK,直到发表在《Nature》上有关非小细胞肺癌EML4-ALK融合突变的报道才真正引起了人们的重视,开启了固体瘤融合突变靶向性药物研发的热潮。

[0006] 随着科研人员对ALK基因融合的理解和基因测序技术的发展,ALK基因融合已经成为一个成熟又热门的靶点。从2011年克唑替尼被美国FDA批准作为一线用药治疗ALK阳性非小细胞肺癌以来,不断涌现新型小分子激酶抑制剂。这些小分子抑制剂不仅克服了克唑替尼的耐药性问题,而且延长了病人生存期并降低了药物的毒副作用。目前为止,已经开发出了一代,二代和三代小分子抑制剂。第一代主要以Crizotinib为代表,开启了ALK基因融合抑制剂的热潮;第二代主要是针对Crizotinib用药后产生的继发性耐药;目前应上市的药物有: Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, 第三代抑制剂包括: Lorlatinib, Entrectinib, Ensartinib, 第三代抑制剂不仅要在一代和二代产生的继发性耐药有效,具有对ALK, NTRK1/2/3, ROS1, TRK, EGFR, FGFR等靶点的抑制活性,还必须对脑转移的病例有效,这就要求第三代的小分子具有CNS的相关性质。


### 发明内容

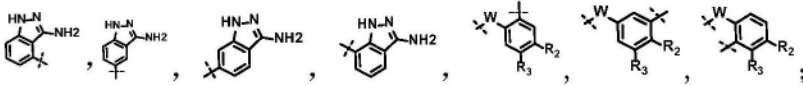
[0007] 本发明的一个方面提供式(I)的环状化合物及其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物,



[0009] 其中

[0010]  $Z_1, Z_2, Z_3$  分别独立地选自CH和N; 优选地,  $Z_1$  选自N,  $Z_2$  选自N,  $Z_3$  选自CH; 或  $Z_1$  选自CH,  $Z_2$  选自N,  $Z_3$  选自N。

[0011]  这种键表示与苯环连接的位置可以是苯环上的任何无取代位点, 包括



[0012]  $n$  为1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9或10; 优选地,  $n$  选自1, 2, 3, 4。

[0013]  $X, Y, W$  分别独立地选自O, NH,  $NR^4R^5$ , S, C=O,  $CR^4R^5$ ,  $R^4$  和  $R^5$  各自独立地选自氢、C1-C5烷基, C1-C5烷氧基;

[0014]  $R_1$  选自H, 卤素,  $NR^6R^7$ ,  $CR^6R^7$ , 含1-3个取代基的苯环, 5-12元杂环,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地选自氢、C1-C5烷基;

[0015] 所述5-12元杂环被C1-C10烷基、C1-C10烷氧基、C1-C10环烷基、C1-C10烷基酰胺, C1-C10环烷基酰胺、C1-C10烷基磺酰胺, C1-C10环烷基磺酰胺、氨基保护基、苯基、5-12元杂环任选地取代;

[0016]  $R_2, R_3$  分别独立地选自氢, 卤素, 氨基, 硝基, 氰基, 羟基, 羧基, 酰胺基, 磺酸基, 磺酰胺基, 磺酸酯基, 未取代的或取代的C1-C6烷基, 未取代的或取代的C1-C6烷氧基, 一取代或多取代的卤代烷基或烷氧基;

[0017] 在某些实施例中,  $R_2$  和  $R_3$  分别独立选自H, F, Cl, Br, I;

[0018] 在某些实施例中,  $R_2$  为F,  $R_3$  为H; 或  $R_2$  为Cl,  $R_3$  为H; 或  $R_2$  为H,  $R_3$  为F。

[0019] 在一些实施例中,  $R_1$  选自H, F, Cl, Br;

[0020] 在一些实施例中,  $R_1$  选自H或Cl;

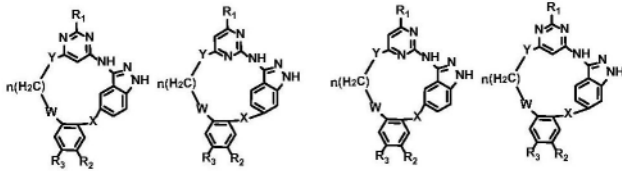
[0021] 在一些实施例中,  $R_1$  选自  $NR^6R^7$ ,  $CR^6R^7$ , 含1-3个取代基的苯环, 5-12元并环, 5-12元螺环, 5-12元桥环,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地选自氢、C1-C5烷基;

[0022] 所述5-12元并环、螺环和桥环被C1-C10烷基、C1-C10烷氧基、C1-C10环烷基、C1-C10烷基酰胺, C1-C10环烷基酰胺、C1-C10烷基磺酰胺, C1-C10环烷基磺酰胺、氨基保护基、苯基、5-12元杂环任选地取代;

[0023] 在一些实施例中,  $R_1$  选自以下通式:

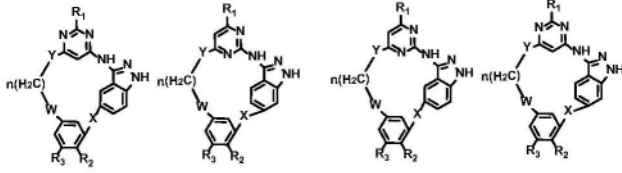






[0031]

所述R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>中至少有一个为卤素；

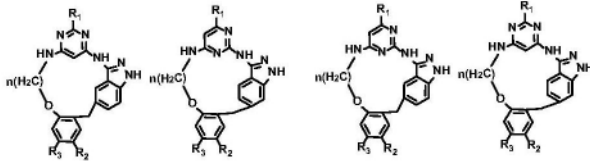


[0032]

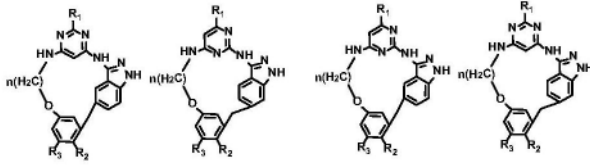
在某些实施例中,X与Y,W分别独立地选自CH<sub>2</sub>,NH,0。

[0033]

在某些实施例中,X为CH<sub>2</sub>,Y为NH,W为0;通式如下:

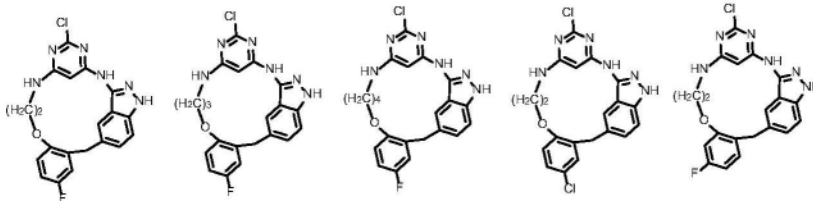


[0034]

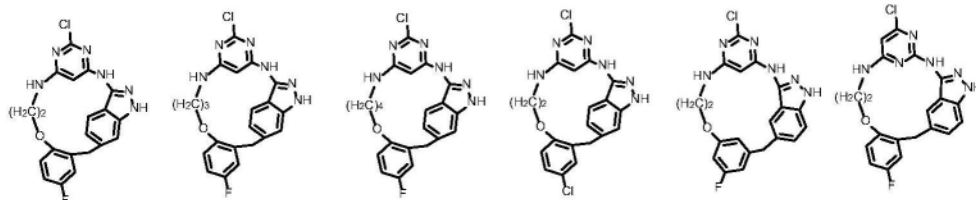


[0035]

在某些实施例中,R<sub>1</sub>为Cl,所述化合物选自:



[0036]

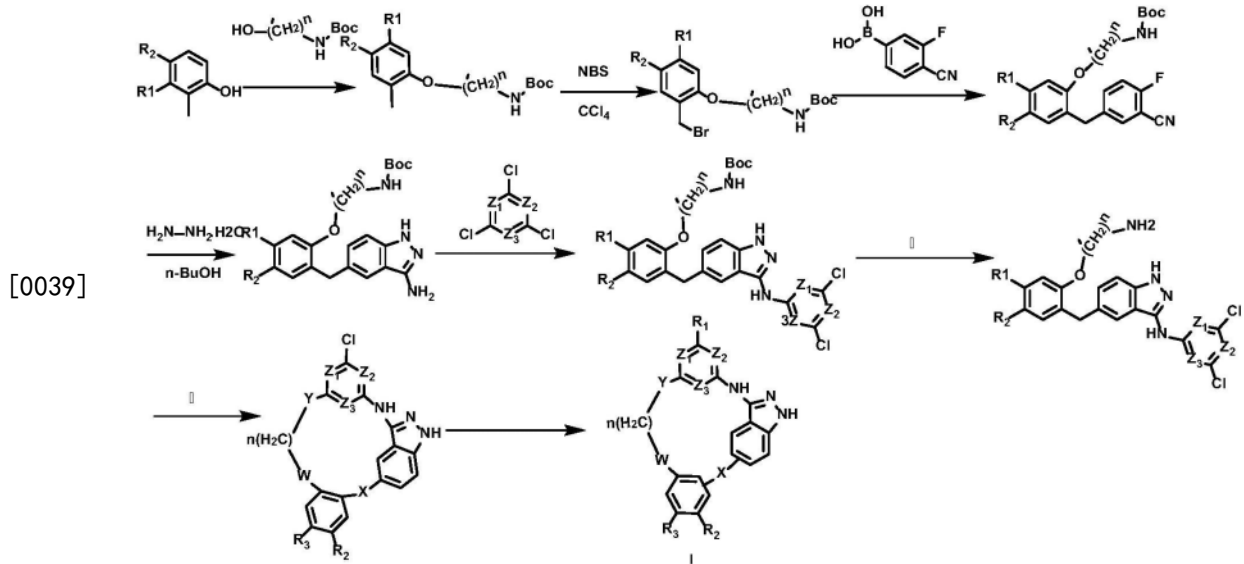


[0037]

本发明的另一个方面提供式I的化合物的制备方法:

[0038]

提供一条式I通用的路线1



[0040] 本发明的又一个方面提供包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物的药用组合物。

[0041] 本发明的再一个方面提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物用于制造治疗哺乳动物的肿瘤、急性和慢性炎症疾病、炎症性肠道疾病、皮肤病、糖尿病、眼部疾病、与哺乳动物的血管发生或血管再生相关的疾病、与慢性疼痛相关的疾病、和其它可以通过调控蛋白激酶来实现治疗的用途。

[0042] 本发明的另一个方面提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物在制备治疗或预防由激活或抗性突变体形式的ALK介导的障碍或疾病的药物中的用途,优选地,所述激活或抗性突变体形式的ALK介导的障碍或疾病为肺癌,卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病、多发性骨髓瘤或间皮瘤。

### 具体实施方式

[0043] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0044] 如果没有另外指出,本发明全部内容采用以下术语定义:

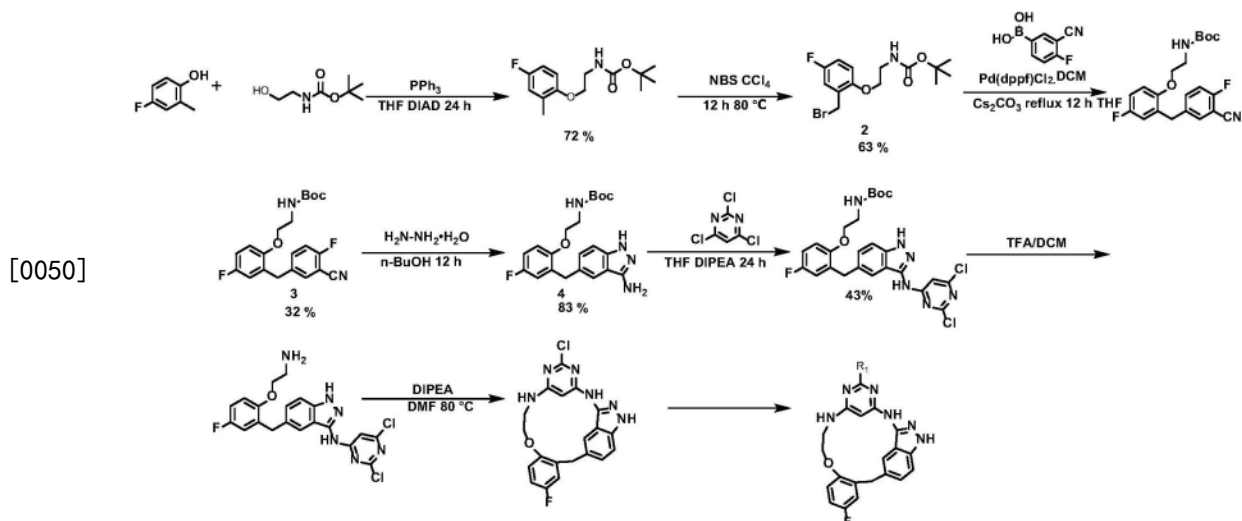
[0045] 所述的氢包括氢的各种同位素,如氕和氘。

[0046] 术语“药学上可接受的盐”,除非另有说明,包括可存在于本发明化合物中的酸性基团的盐或碱性基团的盐。

[0047] 所述烷基、烯基、炔基、环烷基部分可各自独立地被一个或多个选自以下的基团任选取代:羟基、氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、叠氮基、氨基、羧基、巯基。

[0048] 饱和或不饱和烃基,例如烷基、烷二基或烯基,包括与杂原子的结合,例如烷氧基,均可以分别是直链或带有支链的。

[0049] 实施例1-31的合成步骤:



[0051] 第一步:合成(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0052] 在室温下,向4-氟-2-甲基苯酚(3.2g,25.4mmol),N-(叔丁氧羰基)乙醇胺(3.0g,18.6mmol),三苯基膦(4.9g,18.6mmol)的THF(25mL)溶液中滴加偶氮二羧酸二异丙酯(3.8g,18.8mmol)。监测反应完全后,减压旋转蒸发除去有机溶剂,将所得固体在冷正己烷(25mL)的溶剂中打浆,过滤除去大部分三苯基膦氧化物副产物。然后减压旋蒸得到粗产品,通过快速正相色谱法(以PE/EA=1:10为洗脱液)纯化混合物,得到(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g,产率:72%)为无色油状物。

[0053] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,,CDCl<sub>3</sub>) δ7.17(s,1H),6.92(s,1H),6.70(s,2H),4.48(s,1H),2.99(s,2H),2.48(s,2H),2.18(s,3H),1.55(s,2H),1.35(s,2H),1.31(s,9H)。

[0054] 第二步:(2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0055] 向(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,14mmol)的四氯化碳(50mL)溶剂中分别加入NBS(2.9g,16.3mmol)和AIBN(200mg,1.2mmol),将该混合物加热回流过夜,监测反应原料完全反应后,冷却到室温,过滤后减压蒸除去有机溶剂得到粗产品,直接用正向柱层析(PE/EA为洗脱液)纯化,得到(2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,产率:63%)为黄色油状。

[0056] LC-MS(M+H<sup>+</sup>)249.1

[0057] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ6.89(d,J=38.1Hz,4H),3.86(s,2H),3.26(d,J=4.6Hz,2H),2.10(s,3H),1.33(s,9H)。

[0058] 第三步:合成(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0059] 向2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.9g,8.35mmol),(3-氰基-4-氟苄基)硼酸(2.1g,12.7mmol)的THF(25mL)溶液中加入PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的络合物(1.36g,1.67mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.0g,12.3mmol),将该反应混合物加热回流过夜,监测反应完全后,冷却到室温,过滤后减压旋蒸,再溶解到乙酸乙酯,分别用水,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂得到粗产品,直接用正向柱层析(PE/EA为洗脱液)纯化,得到(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,产率:50%)为白色固体。

[0060] LC-MS(M+H<sup>+</sup>)289.3

[0061] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ7.79(t,J=7.5Hz,1H),7.45(d,J=10.6Hz,1H),7.33(d,

$J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.06-6.90 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.90 (dd,  $J=13.7$ , 8.6Hz, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 1.36 (s, 10H).

[0062] 第四步:合成(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0063] 向(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g, 4.1mmol)的正丁醇(20mL)溶剂中加入水合肼(8mL),将该反应混合液加热至120℃并维持过夜,监测反应完全后,加入水(5mL)后减压旋蒸除去正丁醇,再分别用HCl(2N),饱和NaHCO<sub>3</sub>,水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂得到粗产品,直接用做下一步。

[0064] LCMS: 401.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0065] 第五步:合成(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

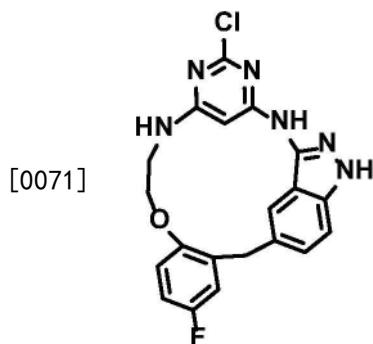
[0066] 向(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.25mmol)和DIPEA(0.4mL, 1.9mmol)的DMF(10mL)溶剂中加2,4,6-三氯嘧啶(455mg, 2.5mmol),将该反应混合液在室温下搅拌过夜,监测反应完全后,将混合液倒入水(50mL),用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥后减压旋蒸除去溶剂得到粗产品,直接用正向柱层析(PE/EA为洗脱液)纯化,得到(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 产率:87%)。

[0067] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.65 (s, 0H), 11.10 (s, 0H), 7.79 (s, 1H), 7.64- 7.46 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.92 (s, 3H), 3.90 (q,  $J=11.6\text{Hz}$ , 3H), 3.06 (s, 2H), 2.11 (d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 2H), 1.32 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 9H).

[0068] 第六步:合成5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐

[0069] 向(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.09mmol)的DCM(10mL)溶液中加入三氟乙酸(4 mL),在室温下搅拌4小时,监测反应原料完全转化后,直接减压旋蒸除去溶剂得到粗产品5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐(592mg, 产率:100%)。直接用于下一步反应。

[0070] 实施例1 1<sup>2</sup>-氯-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环壬基的合成,即大环环合物1。



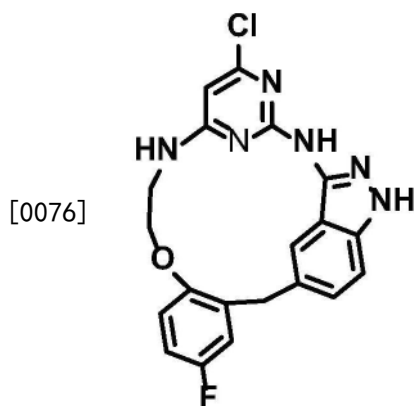
[0072] 将5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐(590mg, 1.08mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(450mg, 3.26mmol)的混合物加热到100℃并维持过

夜,监测反应原料完全转化后,将混合液倒入水(50mL),用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥后减压旋蒸除去溶剂得到粗产品,直接用反相柱层析(Biotage的C18反相柱,以MeCN/0.05%的氨水为洗脱剂)纯化,得到目标化合物。大环环合物1为白色固体(60mg,收率:14%);

[0073] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):411.1127

[0074] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.39(s,1H),9.87(s,1H),7.32(s,1H),7.30-7.24(m,3H),7.09(d,J=8.6Hz,1H),6.99(td,J=8.7,3.1Hz,1H),6.90(dd,J=9.0,4.7Hz,1H),6.05(s,1H),3.93-3.80(m,4H),3.37-3.34(m,2H),3.30(m,2H)。

[0075] 实施例2 1<sup>6</sup>-氯-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(2,4)-嘧啶-5(1,2)-苯并环壬基的合成

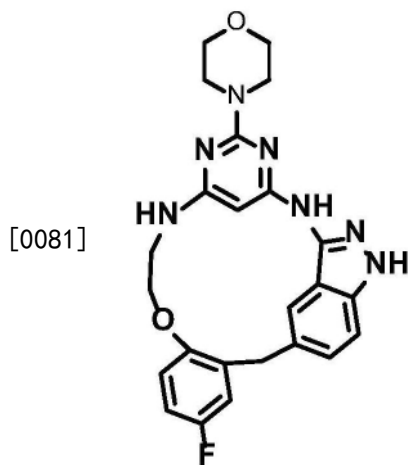


[0077] 该化合物合成步骤与实施例1相同,是实施例1合成步骤中的另一终产物,与实施例1为同分异构体

[0078] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):411.1127

[0079] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ12.61(s,1H),9.64(s,1H),7.49(d,J=6.8Hz,1H),7.40(d,J=8.6Hz,1H),7.27(d,J=8.7Hz,1H),7.20(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.07(ddd,J=11.6,8.8,4.0Hz,2H),6.82(s,1H),5.51(s,1H),4.11(s,2H),3.98(s,2H),3.23(s,2H)。

[0080] 实施例3大环环合物5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-吗啉代-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环壬基的合成



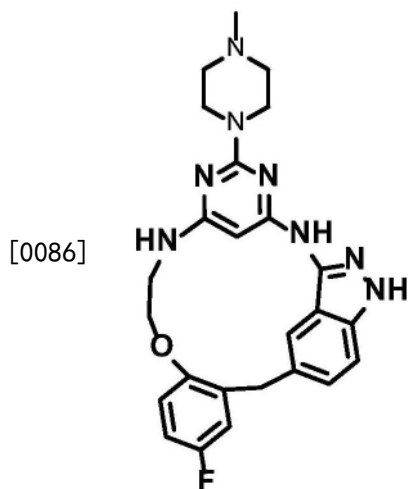
[0082] 将大环环合物1<sup>2</sup>-氯-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环壬基(6mg,0.014mmol)和对甲苯磺酸的一水合物(3mg,0.015mmol)的异丁

醇(2mL)溶剂加热到120℃并维持3小时(微波加热),监测到反应原料完全转化为产物,直接将混合液用反相柱层析(Biotage的C18反相柱,以MeCN/0.05%的氨水为洗脱剂)纯化,得到目标化合物大环环合物5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-吗啉代-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环壬基(3mg,产率:47%)为白色固体,

[0083] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):462.2045

[0084] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.08(s,1H),9.07(s,1H),7.36(s,1H),7.17(dd,J=14.4,8.5Hz,2H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.91(t,J=7.5Hz,1H),6.81(dd,J=8.8,4.7Hz,1H),5.34(s,1H),3.78(d,J=10.0Hz,4H),3.60(s,4H),3.19(m,2H),2.59(dd,J=9.1,4.3Hz,2H)。

[0085] 实施例4大环环合物5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮的合成

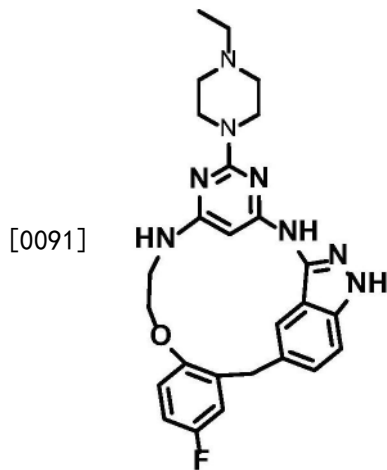


[0087] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮;

[0088] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):475.2365,

[0089] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.30(s,1H),9.87(s,1H),7.37(s,1H),7.26(d,J=9.4Hz,3H),7.10(s,1H),7.03-6.94(m,2H),6.88(dd,J=9.0,4.4Hz,2H),5.52(s,1H),4.25(s,2H),3.86(d,J=22.2Hz,2H),3.16(m,br,4H),2.86(m,br,7H)。

[0090] 实施例5:大环环合物1<sup>2</sup>-(4-乙基哌嗪-1-基)-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

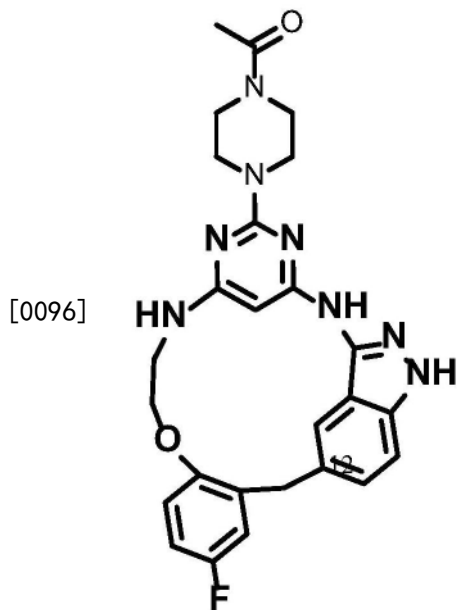


[0092] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到大环12-(4-乙基哌嗪-1-基)-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮,白色固体;

[0093] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):489.2518,

[0094] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.30(s,1H),9.75(s,1H),9.14(s,1H),7.37(s,1H),7.31-7.23(m,2H),7.10(s,1H),6.99(td,J=8.7,3.2Hz,1H),6.88(dd,J=8.9,4.5Hz,1H),5.53(s,1H),4.26(s,2H),3.89(s,2H),3.84(s,2H),3.60(d,J=10.4Hz,2H),3.44(m,2H),3.25-3.11(m,2H),3.05(s,2H),1.26(t,J=7.3Hz,2H),1.20(t,J=7.3Hz,3H)。

[0095] 实施例6大环环合物1-(4-(5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-



[0097] 嘧啶-5(1,2)-苯环环壬基-12-基)哌嗪-1-乙酰基)-1-酮

[0098] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到大环化合物1-(4-(5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环环壬基-12-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮,白色固体;

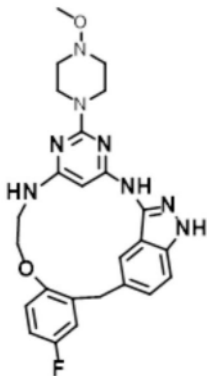
[0099] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):503.2310

[0100] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.44(s,1H),10.10(s,1H),8.78(s,1H),7.29(s,3H),7.11(s,1H),7.05-6.96(m,1H),6.89(d,J=4.3Hz,1H),5.53(s,1H),3.93(m,2H),3.85

(s, 2H), 3.61 (m, 8H), 3.09 (d, J=29.3Hz, 2H), 2.06 (s, 3H)。

[0101] 实施例7: 大环合物5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲氧基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

[0102]



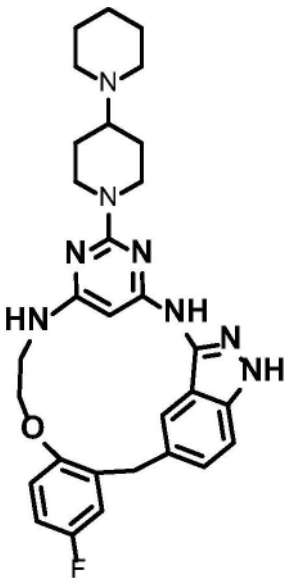
[0103] 合成操作具体步骤参照实施例3, 得到5<sup>5</sup>-氟-12- (4-甲氧基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮白色固体,

[0104] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 490.2362,

[0105] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (td, J=8.8, 3.0Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.9, 4.7Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.04 (t, J=10.0Hz, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 2H)。

[0106] 实施例8. 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-联哌啶-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环壬酮的合成

[0107]



[0108] 合成操作具体步骤参照实施例3, 得到白色固体

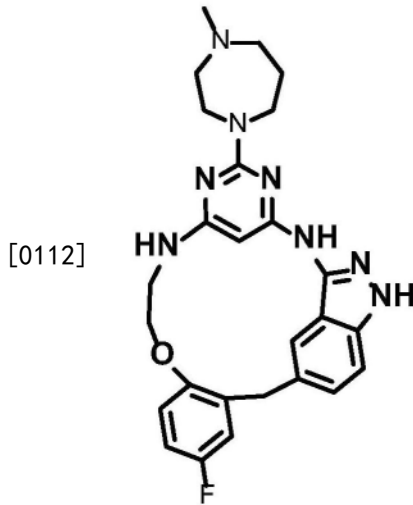
[0109] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) 543.2995

[0110] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (dd, J=18.0, 8.5Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 4.24 (d, J=12.6Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.00 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.69 (d, J=14.0Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.75 (d, J=11.4Hz, 2H), 1.64 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.48-1.45 (m, 4H), 1.36 (s,



4H), 1.23 (s, 2H) .

[0111] 实施例9 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲基-1,4-二氮杂-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3 (3, 5) - 吡唑-1(4,6) -嘧啶5(1,2) -苯环环壬基

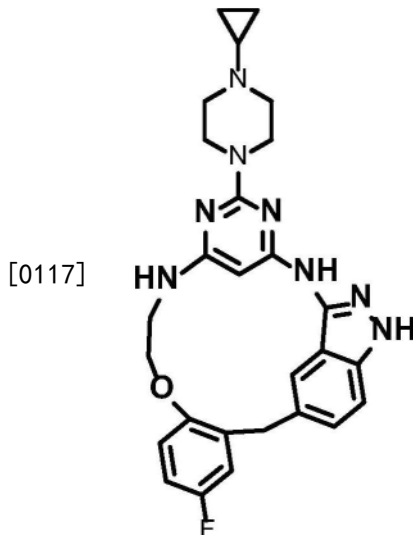


[0113] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体

[0114] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) 489.2528

[0115] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.10 (s, 1H) , 9.00 (s, 1H) , 7.46 (s, 1H) , 7.23 (dd, J=16.9, 8.6Hz, 2H) , 7.07 (d, J=7.4Hz, 1H) , 6.96 (s, 1H) , 6.87 (s, 1H) , 5.75 (d, J=5.1Hz, 1H) , 5.29 (d, J=4.9Hz, 1H) , 3.84 (s, 4H) , 3.66 (s, 2H) , 3.50 (s, 2H) , 3.40 (s, 3H) , 2.56 (s, 2H) , 2.29-2.21 (m, 4H) , 1.86 (s, 2H) .

[0116] 实施例10 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-环丙基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3 (3, 5) - 吡唑-1(4,6) -嘧啶5(1,2) -苯环环壬基

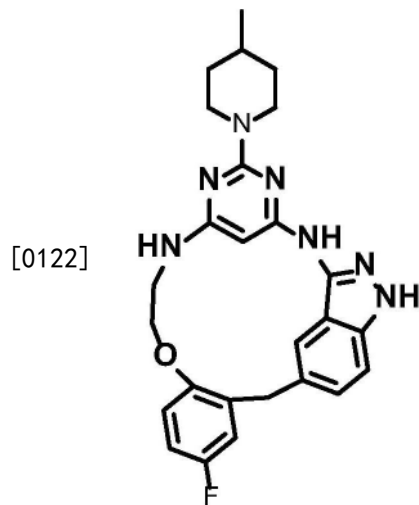


[0118] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体

[0119] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) 501.2534

[0120] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.13 (s, 1H) , 9.04 (s, 1H) , 7.40 (s, 1H) , 7.24- 7.17 (m, 2H) , 7.06 (s, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 6.84 (d, J=4.9Hz, 1H) , 6.33-6.04 (m, 1H) , 5.40 (s, 1H) , 3.40 (s, 6H) , 2.56 (s, 4H) , 1.63 (s, 1H) , 0.49-0.33 (m, 4H) .0571

[0121] 实施例11 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲基哌啶-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基

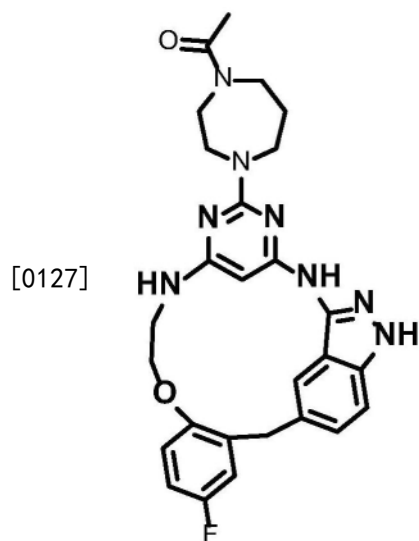


[0123] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0124] LC-MS(M+H<sup>+</sup>) 474.2419

[0125] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.12 (s, 1H) , 9.02 (s, 1H) , 7.59 (d, J=25.8Hz, 3H) , 7.46 (s, 1H) , 7.24 (s, 2H) , 7.07 (s, 1H) , 6.92 (d, J=33.9Hz, 2H) , 5.48-5.36 (m, 1H) , 4.19 (s, 2H) , 3.84 (s, 4H) , 3.41 (s, 2H) , 2.74 (s, 2H) , 1.63 (s, 2H) , 1.38 (s, 3H) , 1.04-0.90 (m, 3H) .0572

[0126] 实施例12 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-乙酰基高哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基



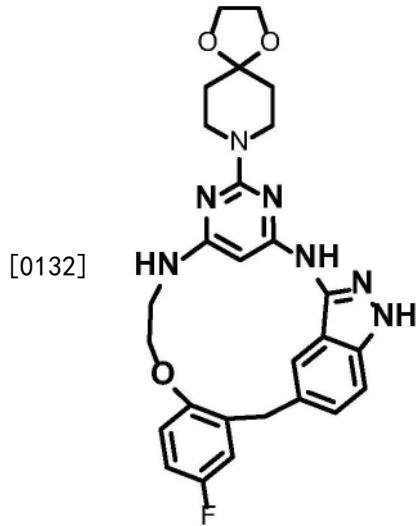
[0128] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0129] LC-MS(M+H<sup>+</sup>) 517.2477

[0130] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.10 (d, J=5.2Hz, 1H) , 8.99 (d, J=5.1Hz, 1H) , 7.44 (dd, J=11.9, 5.0Hz, 1H) , 7.26-7.17 (m, 2H) , 7.06 (s, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 6.91-6.83 (m, 1H) , 5.75 (d, J=5.1Hz, 1H) , 5.34 (d, J=5.0Hz, 1H) , 3.84 (s, 4H) , 3.73 (s, 1H) , 3.58 (s, 4H) , 3.49 (s, 1H) , 3.41 (s, 4H) , 1.98 (d, J=22.2Hz, 3H) , 1.79 (d, J=36.3Hz, 2H) .0573

[0131] 实施例13 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-1,4-二氧杂-8-氮杂[4.5]癸烷-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-

二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基

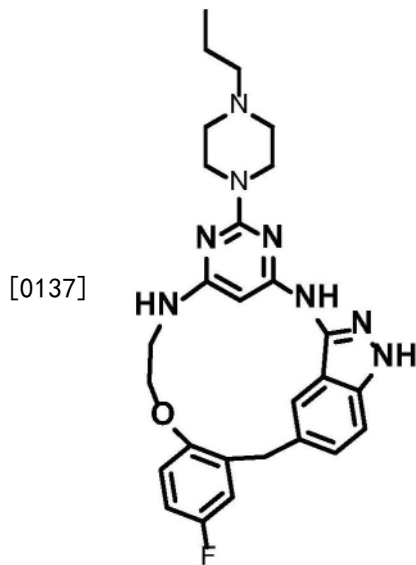


[0133] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0134] LC-MS ( $M+H^+$ ) 518.2322

[0135]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.13 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.56 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 1.69-1.59 (m, 4H). 0574

[0136] 实施例14 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-丙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基



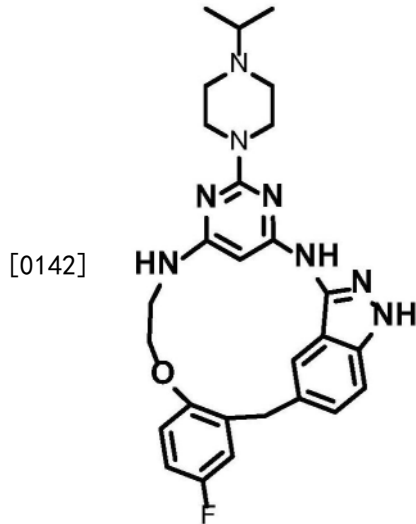
[0138] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0139] LC-MS ( $M+H^+$ ) 503.2687

[0140]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.12 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (dd,  $J=18.5, 8.6$ Hz, 2H), 7.05 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.75 (d,  $J=3.5$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.41 (s, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.87 (s, 4H).

[0141] 实施例15 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-异丙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡

唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基

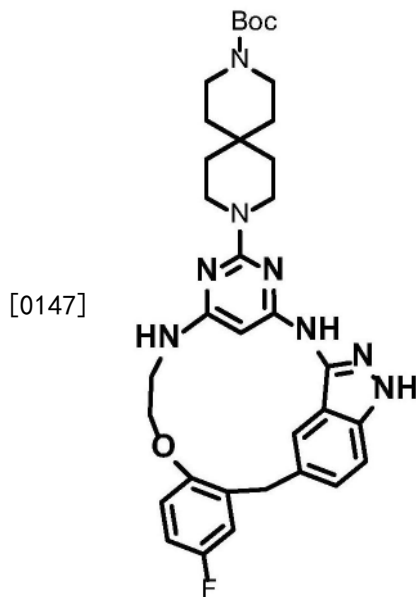


[0143] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体,

[0144] LC-MS ( $M+H^+$ ) 503.2679

[0145]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.09 (d,  $J=15.2$ Hz, 1H) , 9.06 (s, 1H) , 8.61 (s, 1H) , 7.39 (d,  $J=25.5$ Hz, 1H) , 7.25 (s, 2H) , 7.01 (d,  $J=22.2$ Hz, 2H) , 6.87 (s, 1H) , 5.20 (s, 1H) , 3.85 (s, 4H) , 3.41 (s, 8H) , 3.16 (s, 1H) , 2.72 (d,  $J=19.9$ Hz, 2H) , 0.99 (d,  $J=6.1$ Hz, 6H) .0604

[0146] 实施例16 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基



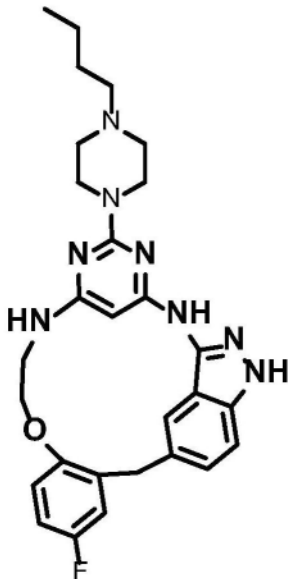
[0148] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0149] LC-MS ( $M+H^+$ ) 629.3364

[0150]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 11.87 (s, 1H) , 8.79 (s, 1H) , 8.35 (s, 1H) , 7.14 (s, 1H) , 6.99 (d,  $J=20.9$ Hz, 2H) , 6.82 (s, 1H) , 6.67 (s, 1H) , 4.98 (s, 1H) , 3.59 (s, 4H) , 3.27 (s, 10H) , 1.15 (s, 17H) .

[0151] 实施例17 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-丁基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基

[0152]



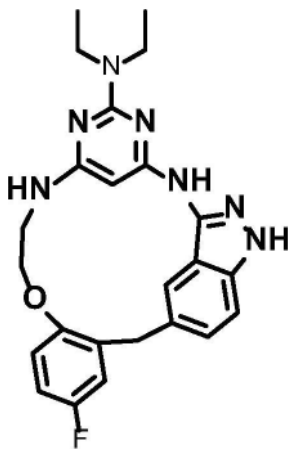
[0153] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0154] LC-MS ( $M+H^+$ ) 517.2842

[0155]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.06 (s, 1H) , 9.05 (s, 1H) , 7.34 (s, 1H) , 7.19 (s, 2H) , 6.91 (d,  $J=51.4$ Hz, 2H) , 5.18 (s, 1H) , 3.76 (d,  $J=28.1$ Hz, 8H) , 2.38 (s, 8H) , 1.28 (s, 4H) , 0.93-0.75 (m, 3H) .

[0156] 实施例18 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (2-乙胺-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环十二烷

[0157]



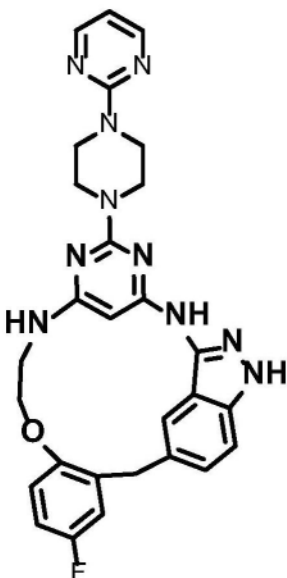
[0158] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0159] LC-MS ( $M+H^+$ ) 448.2261

[0160]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.24 (s, 1H) , 9.73 (s, 1H) , 7.16-7.09 (m, 3H) , 6.93 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H) , 6.83 (s, 1H) , 6.75 (s, 1H) , 5.89 (s, 1H) , 3.71 (d,  $J=10.8$ Hz, 4H) , 3.27 (s, 2H) .

[0161] 实施例19 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-(哌嗪)-嘧啶-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基

[0162]



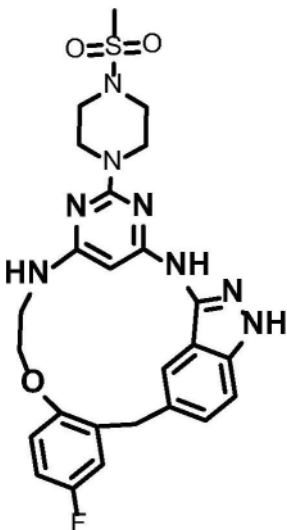
[0163] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0164] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):539.2430

[0165] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.15 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.40 (t, J=4.6Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.22 (dd, J=15.8, 8.5Hz, 2H), 7.08 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (t, J=4.9Hz, 1H), 6.67 (t, J=4.9Hz, 1H), 5.46 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.83 (s, 8H), 3.57 (s, 4H), 3.43 (s, 2H).0608

[0166] 实施例20 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4- (甲基磺酰基)哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5) -吡唑-1(4,6) -嘧啶5(1,2) -苯环环壬基

[0167]

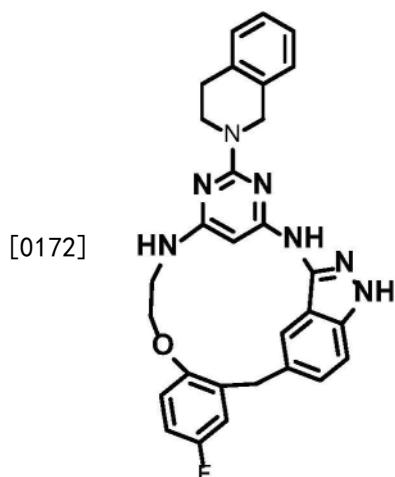


[0168] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0169] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):539.1986

[0170] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.11 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.26 (t, J=12.5Hz, 3H), 7.07 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.84 (d, J=10.0Hz, 5H), 3.18 (d, J=4.9Hz, 2H), 2.97 (s, 5H).

[0171] 实施例21 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4- (四氢喹啉)哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5) -吡唑-1(4,6) -嘧啶5(1,2) -苯环环壬基

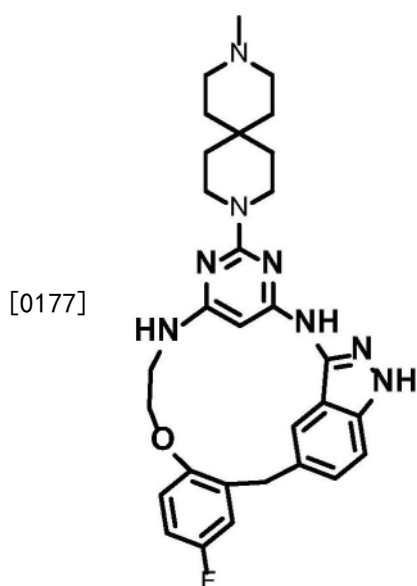


[0173] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0174] LC-MS ( $M+H^+$ ) 508.2261

[0175]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  12.15 (d,  $J=15.4$ Hz, 1H), 7.45 (d,  $J=23.3$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 5H), 7.10 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.25 (t,  $J=10.5$ Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.27 (s, 2H).

[0176] 实施例22 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(3-甲基-3,9 $\lambda^2$ -二氮杂螺[5.5]十一烷-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基

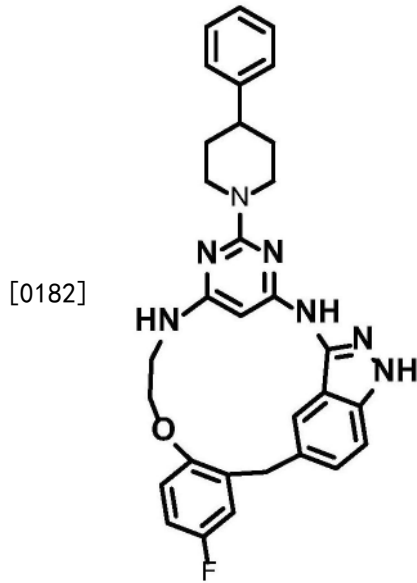


[0178] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0179] LC-MS ( $M+H^+$ ) 543.2986

[0180]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.92 (d,  $J=20.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 4H), 1.65-1.59 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.27-1.22 (m, 4H), 0.84 (s, 2H).

[0181] 实施例23 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-(苯基)哌啶-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基

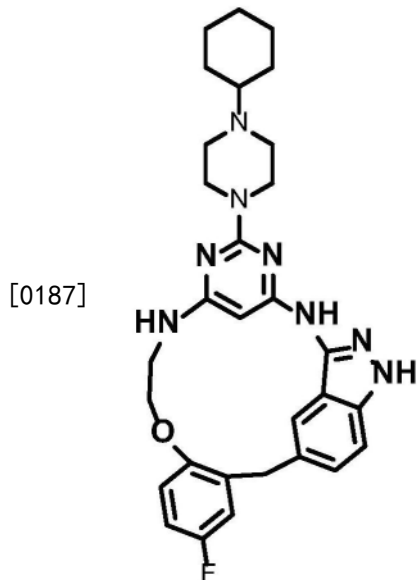


[0183] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0184] LC-MS ( $M+H^+$ ): 536.2567

[0185]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  12.10 (d,  $J=15.7$ Hz, 1H), 8.64 (d,  $J=10.5$ Hz, 1H), 7.43 (d,  $J=24.7$ Hz, 1H), 7.32 (d,  $J=7.3$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (dd,  $J=8.9, 4.7$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.81 (s, 4H), 1.23 (s, 4H).

[0186] 实施例24 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4- (环己基)哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基



[0188] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

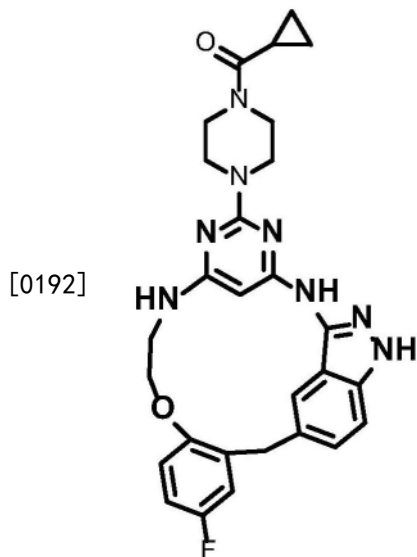
[0189] LC-MS ( $M+H^+$ ): 543.2990

[0190]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07- 6.93 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.60 (s, 4H), 2.92 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.17 (s, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.95 (s, 6H).

[0191] 实施例25 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4- (环丙乙酰基)哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,



5) -吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基

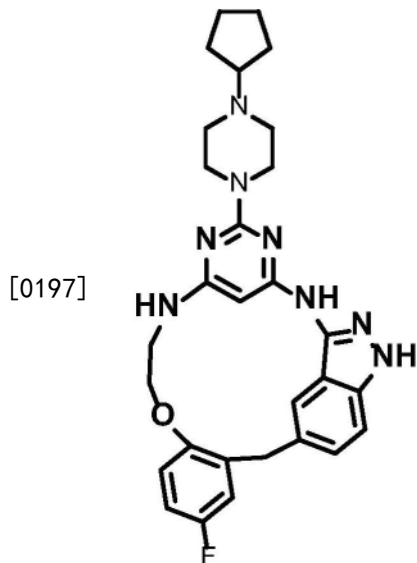


[0193] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体

[0194] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):529.2475

[0195] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ11.87(s,1H),8.83(s,1H),7.12(s,1H),6.92(s,2H),6.75(s,1H),6.65(s,1H),6.57(s,1H),6.00(s,1H),5.11(s,1H),3.53(s,6H),3.22(s,4H),2.66(s,1H),0.46(s,4H).

[0196] 实施例26 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-(环戊基)哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶5(1,2)-苯环环壬基



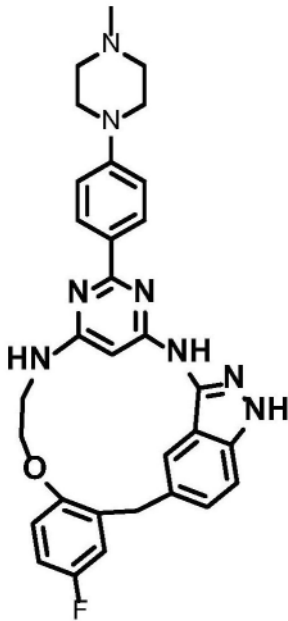
[0198] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体。

[0199] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):529.2838

[0200] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ12.07(s,1H),9.03(s,1H),7.37(s,1H),7.16(d,J=19.8Hz,2H),7.00(s,1H),6.90(s,1H),6.81(s,1H),5.32(s,1H),3.76(s,4H),2.61(s,2H),2.38(s,4H),2.25(s,5H),1.61(d,J=51.1Hz,4H),1.28(s,4H).

[0201] 实施例27 1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪苯基-1-基)-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

[0202]



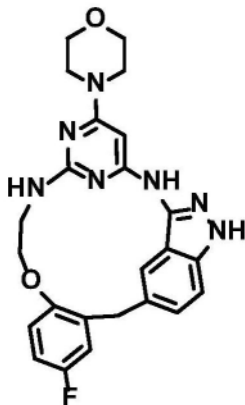
[0203] 氮气保护下,将20mg大环原料,30mg (4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硼酸,碳酸钾,4(三苯基膦)钯溶于5mL THF中,加入几滴水,随后回流反应6小时,降到室温后,直接加硅胶旋干,过柱得到白色产物。

[0204] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 551.2363

[0205] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.23 (d, J=20.2Hz, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.23 (s, 9H), 6.46 (s, -1H), 4.19 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.60 (s, -2H), 2.87 (s, 6H) .

[0206] 实施例28: 大环化合物5<sup>5</sup>-氟-1<sup>6</sup>- (4-吗啉-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5) - 吡唑-1(4,2) - 嘧啶-5(1,2) - 苯环壬酮

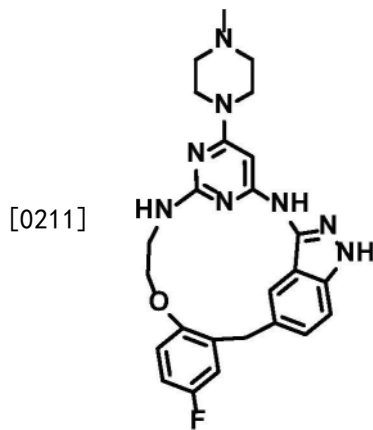
[0207]



[0208] 合成操作具体步骤参照实施例3,得到白色固体,

[0209] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 462.3, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.72 (s, 1H), 9.73-9.46 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.69 (d, J=4.5Hz, 2H), 3.64 (d, J=4.3Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.11 (m, 2H) .

[0210] 实施例29: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>6</sup>- (4-甲基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5) - 吡唑-1(4,2) - 嘧啶-5(1,2) - 苯环壬酮

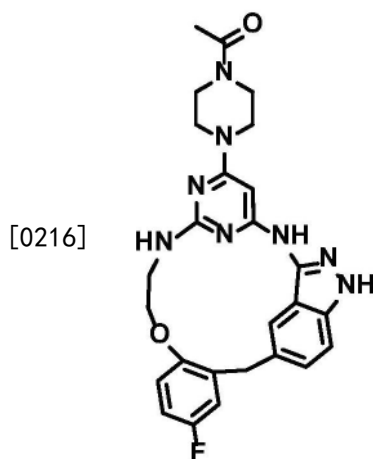


[0212] 合成操作具体步骤参照实施例3,白色固体;

[0213] LC-MS ( $M+H^+$ ): 475.3

[0214]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.54 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.38 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.24 (t,  $J=9.0$ Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 4.62 (d,  $J=13.1$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.49 (d,  $J=11.5$ Hz, 2H), 3.09 (d,  $J=42.3$ Hz, 4H), 2.84 (s, 3H)。

[0215] 实施例30 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>6</sup>- (4-甲酰基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,2)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮



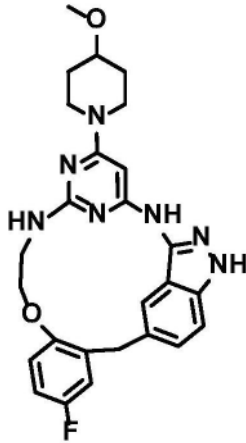
[0217] 合成操作具体步骤参照实施例3,白色固体,

[0218] LC-MS ( $M+H^+$ ): 503.2

[0219]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 1H), 9.77-9.59 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.41 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 4H), 5.28 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.35-3.57 (m, 6H), 3.09 (d,  $J=30.6$ Hz, 2H), 2.06 (m, 3H)。

[0220] 实施例31 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>6</sup>- (4-甲氧基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,2)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

[0221]

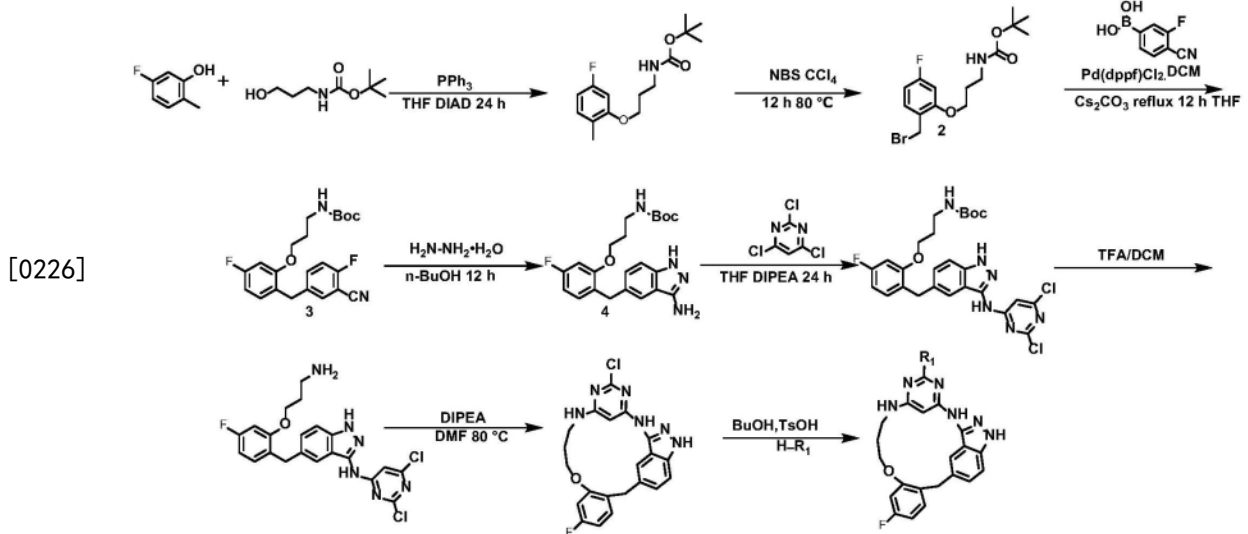


[0222] 合成操作具体步骤参照实施例3,白色固体,

[0223] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 490.2,

[0224] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.76 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.26 (dd, J=13.7, 8.9Hz, 2H), 7.07-6.97 (m, 3H), 5.27 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.99 (m, 5H), 3.30 (s, 5H), 3.05 (d, J=57.1Hz, 2H), 1.91 (d, J=3.7Hz, 2H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.8Hz, 2H)。

[0225] 实施例32-42的合成步骤:



[0227] 第一步:合成(3-(5-氟-2-甲基苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0228] 参见(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(3-(5-氟-2-甲基苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯为无色油状物。

[0229] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, , CDCl<sub>3</sub>) δ 6.81-6.69 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.90 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

[0230] 第二步:合成(3-(2-(溴甲基)-5-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0231] 参见(2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(3-(2-(溴甲基)-5-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯为黄色油状。

[0232] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, , CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (dd, J=8.4, 3.0Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 6.78 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.47 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.11- 3.95 (m, 2H), 3.35 (s, 2H),

2.01 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0233] 第三步:合成(3-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-5-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0234] 参见(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到((3-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-5-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯)为白色固体。

[0235]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.72-7.29 (m, 3H), 6.71 (d,  $J=34.0\text{Hz}$ , 3H), 4.96 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0236] 第四步:合成(3-(2-(((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0237] 参见(2-(2-(((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯)的合成,得到(3-(2-(((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯)为白色固体;LCMS:415.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0238] 第五步:合成(2-(2-(((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0239] 参见(2-(2-(((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯)的合成,得到(2-(2-(((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯) (600mg, 产率:87%)。

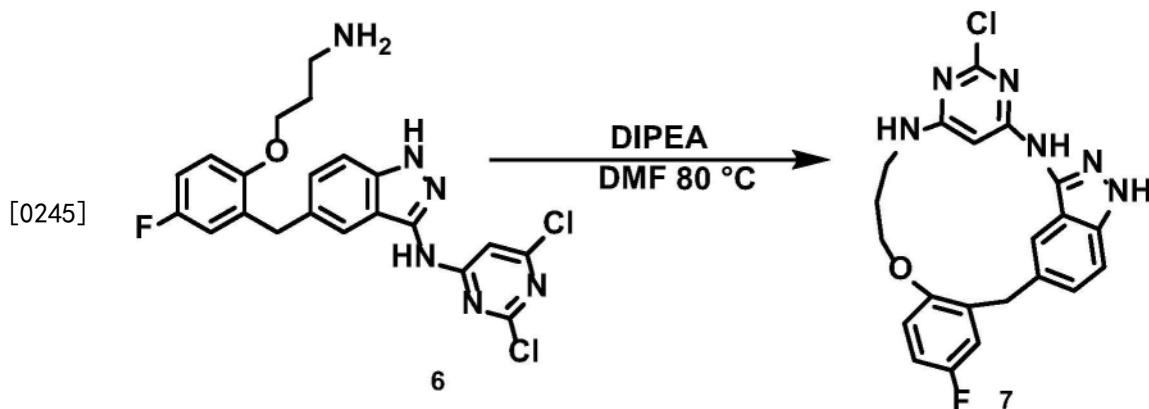
[0240]  $^{13}\text{C}$  NMR (151MHz, DMSO)  $\delta$ 206.30, 162.04, 161.35, 158.26, 158.01, 131.72, 117.87, 116.26, 114.10, 112.88, 112.58, 109.85, 108.74, 102.98, 77.29, 65.83, 59.58, 54.72, 36.78, 35.00, 30.50, 28.60, 20.49, 13.91.

[0241]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.69 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (s, 2H), 6.85 (s, 3H), 5.76 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 2H), 3.97 (s, 2H), 3.06 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.82 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.35 (s, 9H).

[0242] 第六步:合成5-(5-(2-(3-氨基丙氧基)-4-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺)的三氟乙酸盐

[0243] 参见5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺)的三氟乙酸盐的合成,得到粗产品5-(2-(3-氨基丙氧基)-4-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺)的三氟乙酸盐(592mg, 产率:100%)。直接用于下一步反应。

[0244] 实施例32:1<sup>2</sup>-氯-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环十烷:



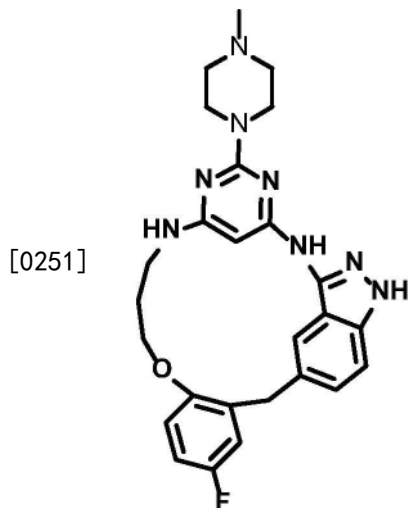
[0246] 合成步骤见实施例3,得到白色固体。

[0247] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):425.1287

[0248] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ8.95 (d, J=18.7Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.27 (d, J=41.9Hz, 2H).

[0249] LC-MS(M+H<sup>+</sup>) 425.1290

[0250] 实施例33 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环十二烷

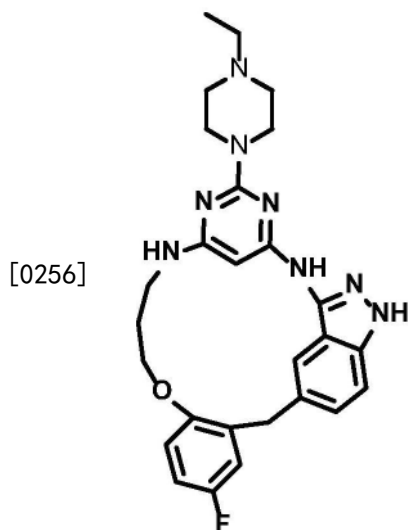


[0252] 合成步骤见实施例3,得到白色固体。

[0253] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO) δ12.20 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.21 (s, 3H), 6.91 (d, J=81.5Hz, 3H), 6.19 (s, 1H), 5.73 (d, J=23.6Hz, 1H), 5.34 (d, J=22.5Hz, 1H), 3.78 (dd, J=61.8, 22.3Hz, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.32 (d, J=19.6Hz, 4H), 2.18 (d, J=22.3Hz, 3H), 1.24 (s, 4H).

[0254] LC-MS(M+H<sup>+</sup>) 489.2524

[0255] 实施例34 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-乙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环十二烷

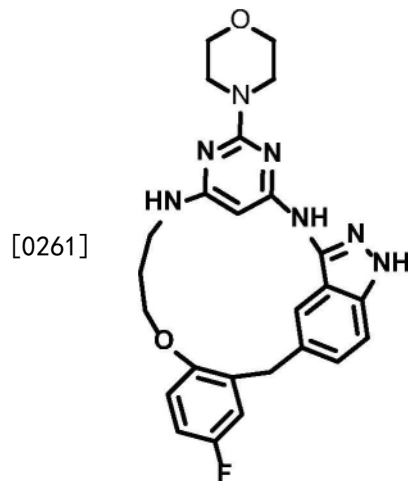


[0257] 合成步骤见实施例3,得到白色固体。

[0258]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.83 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.06 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.43 (d,  $J=22.4\text{Hz}$ , 6H), 2.87 (dd,  $J=29.6, 18.8\text{Hz}$ , 2H), 2.43 (s, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.13 (d,  $J=61.0\text{Hz}$ , 3H).

[0259] LC-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 503.2676

[0260] 实施例35 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-吗啉-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环十二烷

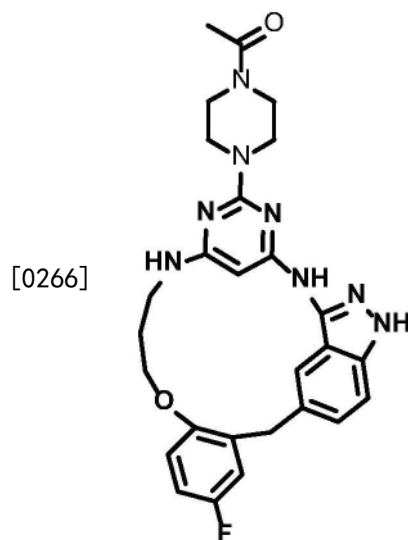


[0262] 合成步骤见实施例3,得白色固体。

[0263]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d,  $J=33.1\text{Hz}$ , 2H), 7.01 (d,  $J=40.8\text{Hz}$ , 2H), 6.83 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.73 (d,  $J=96.0\text{Hz}$ , 10H), 3.19 (s, 2H), 1.78 (s, 2H).

[0264] LC-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 476.2185

[0265] 实施例36 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环十二烷

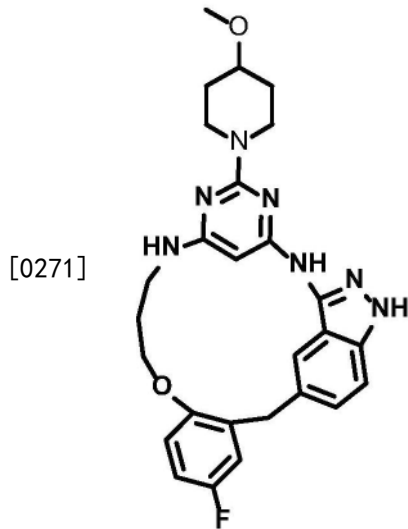


[0267] 合成步骤见实施例3,得白色固体。

[0268]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  12.24 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (d,  $J=31.1\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (d,  $J=42.5\text{Hz}$ , 2H), 6.85 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.41 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 4H), 3.52-3.43 (m, 6H), 3.23 (s, 2H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.82 (s, 2H).

[0269] LC-MS(M+H<sup>+</sup>) 517.2470

[0270] 实施例37 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环十二烷

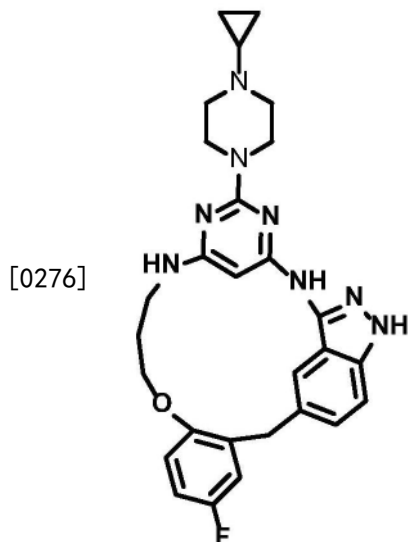


[0272] 合成步骤参见实施例3,得到白色固体。

[0273] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.13 (dd, J=32.7, 8.1Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.93-3.81 (m, 6H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.09 (t, J=11.5Hz, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.86 (d, J=18.0Hz, 4H), 1.36 (d, J=10.6Hz, 2H).

[0274] LC-MS(M+H<sup>+</sup>) 504.2515

[0275] 实施例38 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-环丙基哌啶-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环十二烷



[0277] 合成步骤见实施例3,得到白色固体。

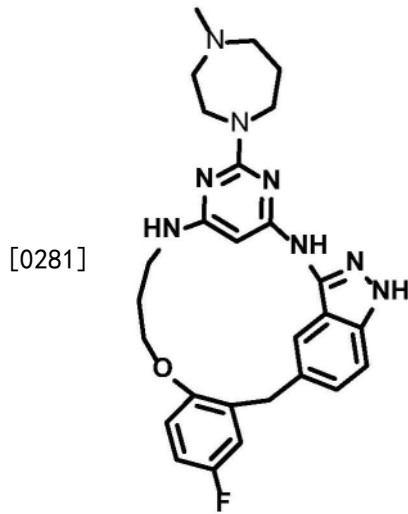
[0278] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43-7.20 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.38 (s, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.57 (s, 4H), 1.82 (s, 2H), 1.64 (s, 1H), 0.40 (d, J=



34.2Hz, 4H) .

[0279] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) 515.2679

[0280] 实施例39 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-甲基高哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环十二烷

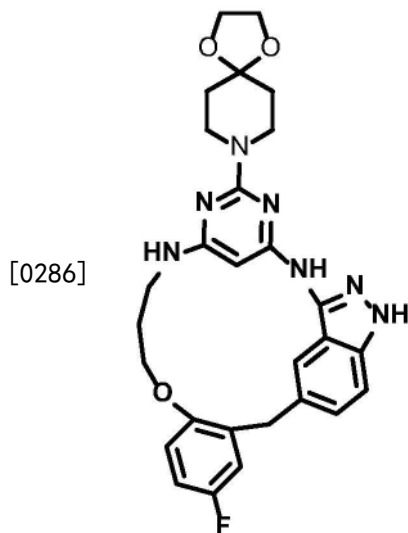


[0282] 合成步骤见实施例3,得到白色固体。

[0283] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.18 (s, 1H) , 8.83 (s, 1H) , 7.60 (s, 1H) , 7.32 (s, 1H) , 7.23 (d, J=7.9Hz, 2H) , 7.19-7.03 (m, 2H) , 6.92 (d, J=53.0Hz, 2H) , 6.03 (s, 1H) , 5.28 (s, 1H) , 3.88 (s, 4H) , 3.64 (s, 2H) , 3.49 (s, 2H) , 3.22 (s, 2H) , 2.54 (s, 2H) , 2.29 (s, 2H) , 2.25 (s, 3H) , 1.83 (s, 4H) , 1.22 (s, 2H) .

[0284] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) 503.2679

[0285] 实施例40 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-1,4-二氧杂-8-氮杂[4.5]癸烷-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环十二烷



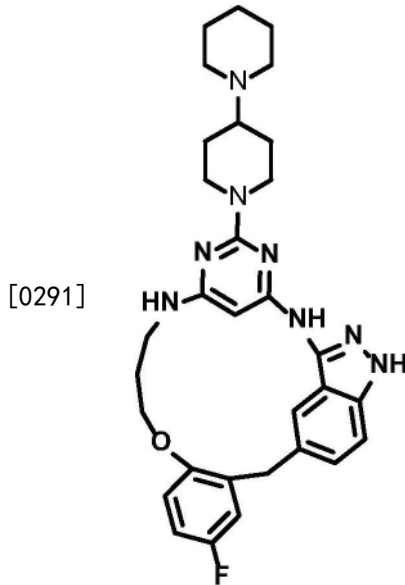
[0287] 合成步骤参考实施例3,得到白色固体。

[0288] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.16 (s, 1H) , 8.85 (s, 1H) , 7.53 (s, 1H) , 7.23 (dd, J=34.7, 9.8Hz, 2H) , 6.98-6.92 (m, 1H) , 6.81 (s, 1H) , 6.11 (s, 1H) , 5.70 (s, 1H) , 5.39 (s, 1H) , 3.85 (d, J=10.9Hz, 6H) , 3.50 (s, 3H) , 3.19-3.07 (m, 4H) , 1.93 (s, 2H) , 1.78 (s, 2H) , 1.57

(s, 2H), 1.24-1.08 (m, 2H).

[0289] LC-MS ( $M+H^+$ ) 532.2471

[0290] 实施例41 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-哌啶哌啶-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-噻啶-5(1,2)-苯环十二烷

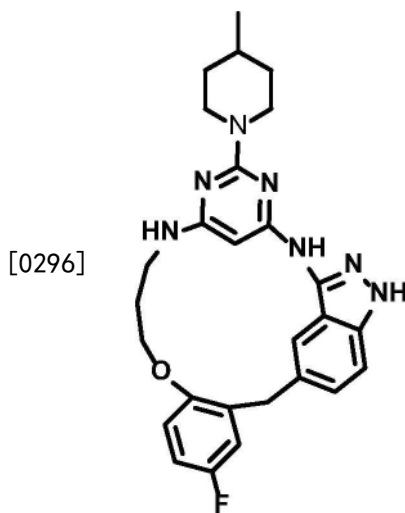


[0292] 合成步骤见实施例3,得到白色固体。

[0293] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (d, J=6.5Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.01 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.67 (s, 4H), 2.97 (d, J=26.5Hz, 4H), 2.70 (d, J=11.7Hz, 2H), 2.47 (t, J=12.5Hz, 3H), 1.56 (d, J=26.9Hz, 2H), 1.28-1.21 (m, 6H), 1.14 (s, 4H).

[0294] LC-MS ( $M+H^+$ ) 557.3152

[0295] 实施例42 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲基哌啶-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-噻啶-5(1,2)-苯环十二烷



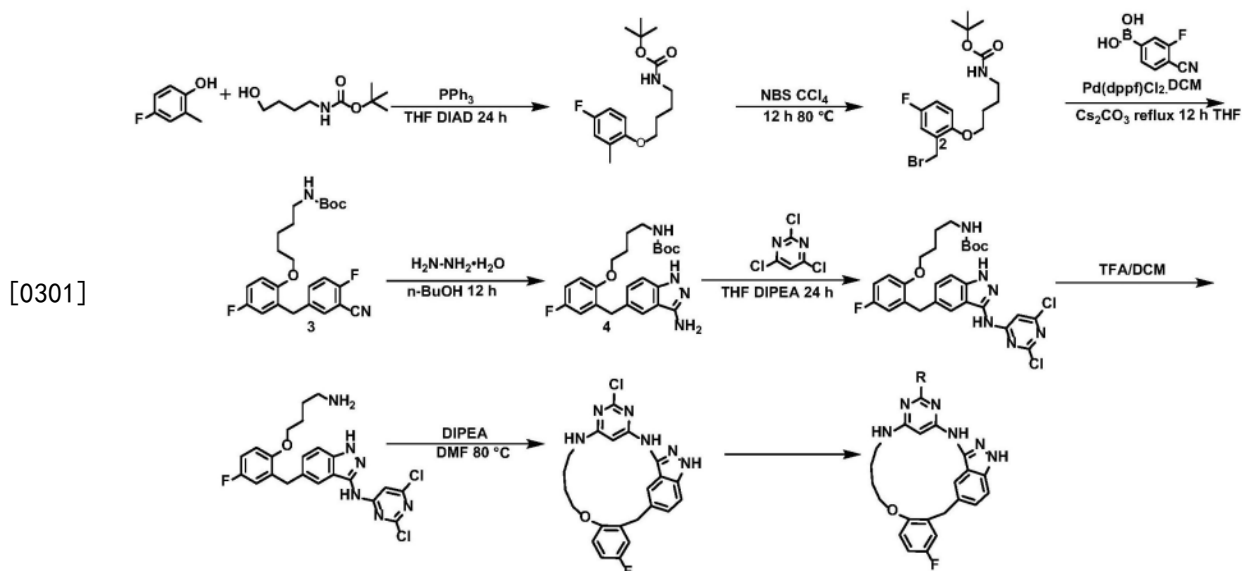
[0297] 合成步骤见实施例3,得到白色固体。

[0298] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.21 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38- 7.18 (m,

2H), 7.04 (dd, J=42.0, 9.0Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.87 (d, J=14.9Hz, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.71 (d, J=12.7Hz, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.04 (d, J=13.5Hz, 2H), 0.92 (d, J=6.1Hz, 3H).

[0299] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) 488.2581

[0300] 实施例43-53的合成步骤:



[0302] 第一步:合成(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

[0303] 参见(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g,产率:47%)为无色油状物。

[0304] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, , CDCl<sub>3</sub>) δ6.86-6.72 (m, 2H), 6.73-6.63 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.80 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0305] 第二步:合成(2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

[0306] 参见(2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,产率:63%)为黄色油状。

[0307] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, , CDCl<sub>3</sub>) δ6.95 (s, 1H), 6.78-6.58 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.01-3.76 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.77 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.36 (s, 9H).

[0308] 第三步:合成(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

[0309] 参见(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,产率:50%)为白色固体。

[0310] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, , CDCl<sub>3</sub>) δ7.45 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.4, 4.1Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[0311] 第四步:合成(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

[0312] 参见(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

的合成,得到(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯为白色固体;LCMS:438.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0313] 第五步:合成(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

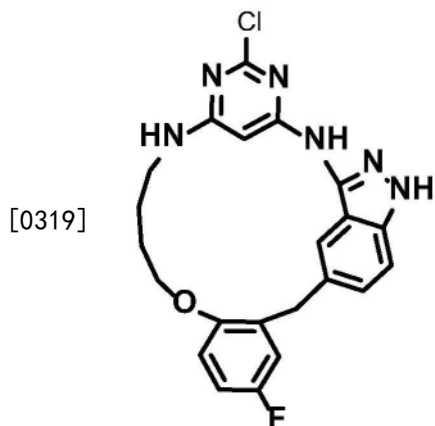
[0314] 参见(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,产率:87%)。

[0315] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ12.67(s,1H),7.77(s,1H),7.37(d,J=8.3Hz,1H),7.27(s,1H),6.94(d,J=10.1Hz,3H),6.80(s,1H),3.91(d,J=17.3Hz,4H),2.88(d,J=9.5Hz,2H),1.63(s,2H),1.45(s,2H),1.33(s,9H)。

[0316] 第六步:合成5-(2-(2-氨基丁氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐

[0317] 参见5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐合成方法,得到粗产品5-(2-(2-氨基丁氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐(592mg,产率:100%)。直接用于下一步反应。

[0318] 实施例43:1<sup>2</sup>-氯-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环戊烷

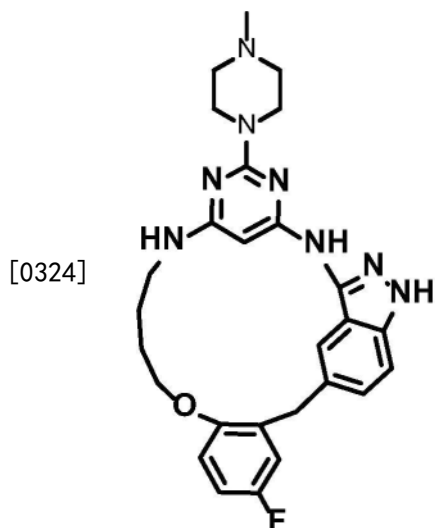


[0320] 合成步骤详见实施例1,得到白色固体。熔点:

[0321] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ12.16(s,1H),8.67(s,1H),7.21(s,3H),6.98(s,1H),6.78(d,J=34.3Hz,2H),6.17(s,1H),5.32(s,1H),3.84(s,2H),3.69(s,2H),3.37(s,4H),2.80(s,2H),2.31(s,4H),2.17(s,3H),1.23(d,J=37.2Hz,4H)。

[0322] LC-MS(M+H<sup>+</sup>) 439.1444

[0323] 实施例44:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺

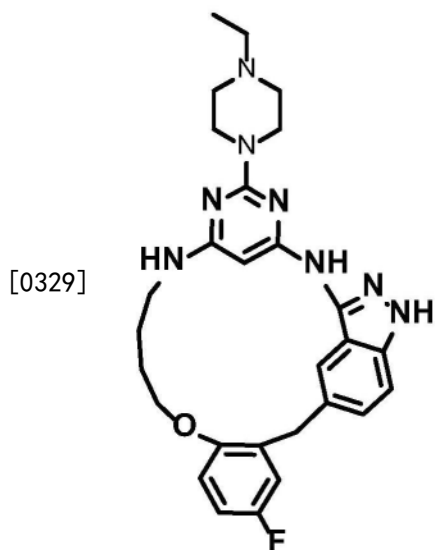


[0325] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0326] LC-MS ( $M+H^+$ ): 503.2683

[0327]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  12.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.21 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.78 (d,  $J=34.3$ Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.37 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.31 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.23 (d,  $J=37.2$ Hz, 4H).

[0328] 实施例45: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-乙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺

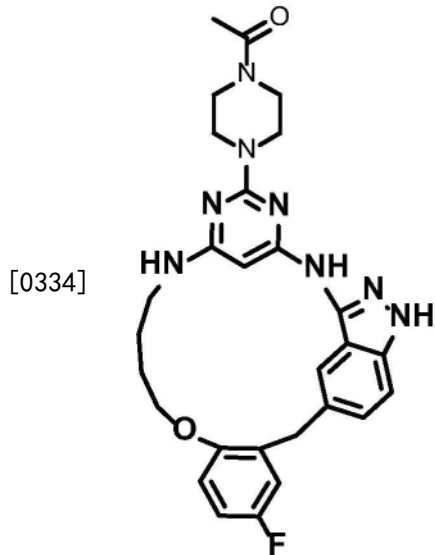


[0330] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。熔点:

[0331] LC-MS ( $M+H^+$ ): 517.2839

[0332]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.01 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 2.93 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.17 (s, 4H), 0.78 (s, 3H).

[0333] 实施例46: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺

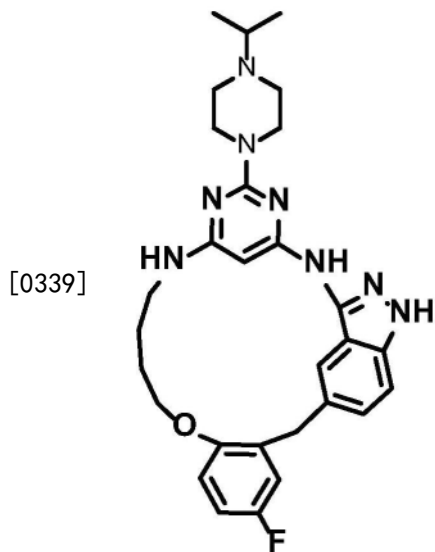


[0335] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0336] LC-MS ( $M+H^+$ ): 531.2638

[0337]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.21 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.03 (d,  $J=3.9$ Hz, 4H), 1.22 (s, 4H).

[0338] 实施例47: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-异丙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺

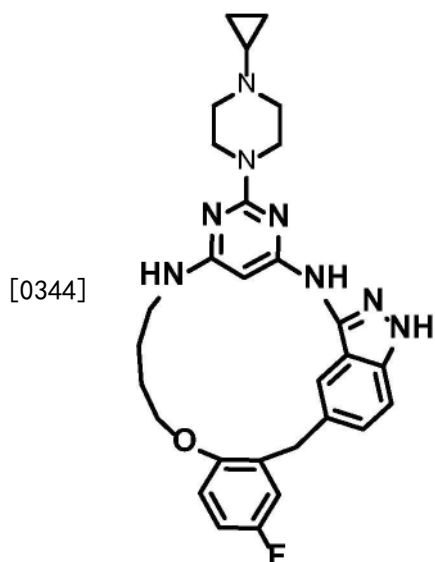


[0340] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0341] LC-MS ( $M+H^+$ ): 531.2997

[0342]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.32 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.46 (s, 1H), 1.47 (s, 4H), 1.11 (d,  $J=7.0$ Hz, 6H).

[0343] 实施例48: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-环丙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺

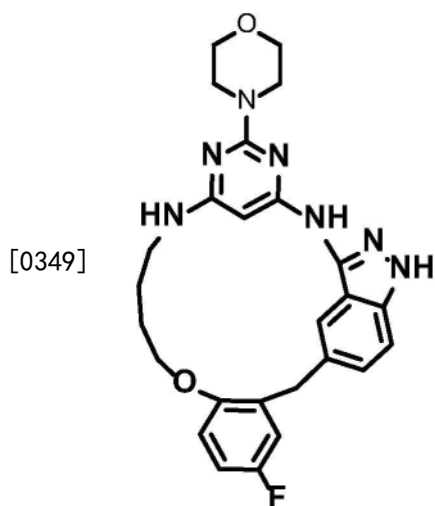


[0345] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0346] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):529.2851

[0347] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.20 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.58 (d, J=24.9Hz, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.95-3.66 (m, 4H), 2.87 (d, J =24.3Hz, 4H), 2.58 (s, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.59 (d, J=46.1Hz, 2H), 1.39 (d, J=4.8Hz, 4H), 1.23 (s, 2H), 0.40 (d, J=33.7Hz, 4H).

[0348] 实施例49:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-吗啉-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺

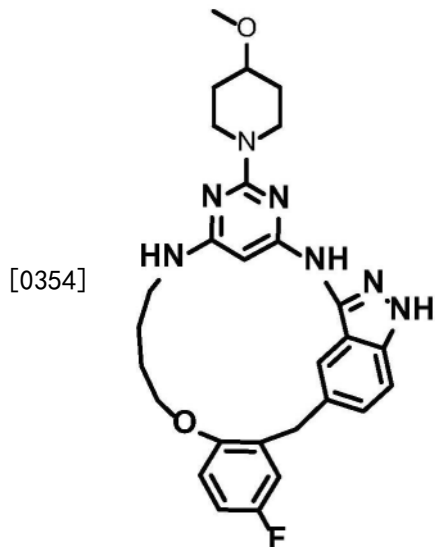


[0350] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0351] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):490.2373

[0352] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.23 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.91 (d, J=36.6Hz, 1H), 4.00-3.64 (m, 6H), 2.78 (d, J=71.0Hz, 2H), 1.93-1.47 (m, 2H), 1.41 (q, J=5.7Hz, 4H).

[0353] 实施例50:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺

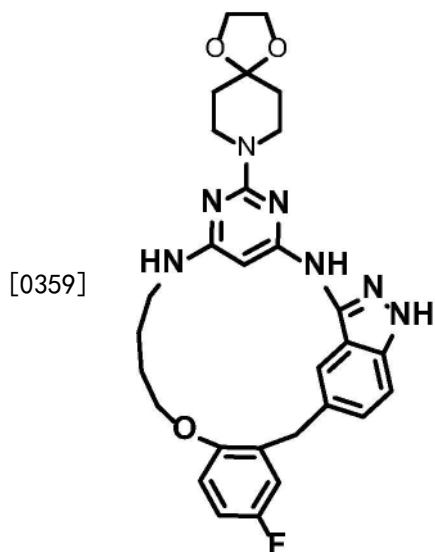


[0355] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0356] LC-MS ( $M+H^+$ ): 518.2677

[0357]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.67 (d,  $J=6.4$ Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.90-6.74 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.39 (d,  $J=6.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.20 (d,  $J=18.7$ Hz, 2H), 3.10 (d,  $J=9.6$ Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.38 (d,  $J=11.9$ Hz, 4H), 1.24 (s, 4H).

[0358] 实施例51: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-1,4-二氧杂-812-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺



[0360] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

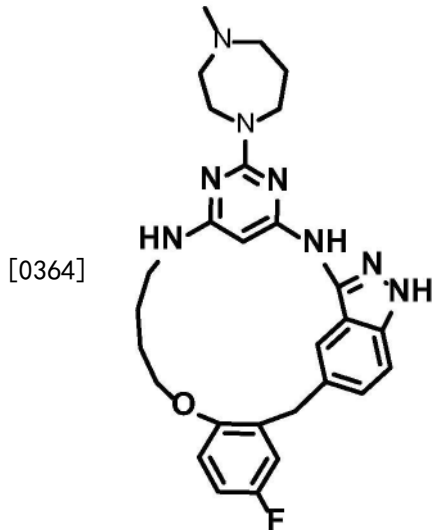
[0361] LC-MS ( $M+H^+$ ): 546.2622

[0362]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  12.21 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.24 (dd,  $J=20.7, 9.6$  Hz, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.93 (d,  $J=3.1$ Hz, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.55 (d,  $J=6.4$ Hz, 4H), 2.86 (s, 2H), 1.62 (s, 4H), 1.33 (s, 2H), 1.24 (s, 2H).

[0363] 实施例52: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲基高哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,5)-吡



唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺

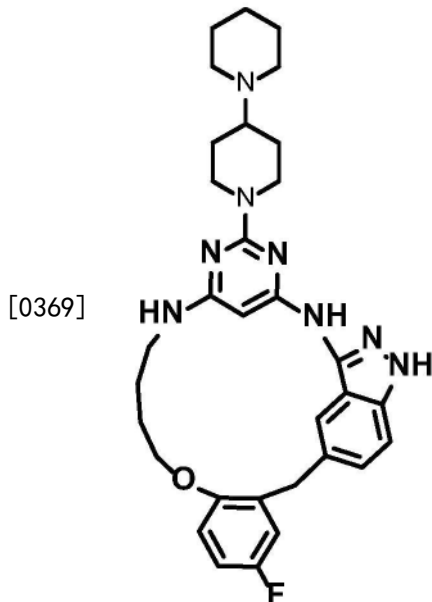


[0365] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0366] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):517.2829

[0367] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ12.17(d,J=3.7Hz,1H),8.64(s,1H),7.29(s,1H),7.21(d,J=15.7Hz,2H),7.02(s,1H),6.87(s,1H),5.26(s,1H),3.89(s,2H),3.69(d,J=33.8Hz,3H),3.07(s,2H),2.84(s,2H),2.56(s,2H),2.27(s,4H),1.86(s,2H),1.23(d,J=4.3Hz,6H).

[0368] 实施例53:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-哌啶哌啶-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺



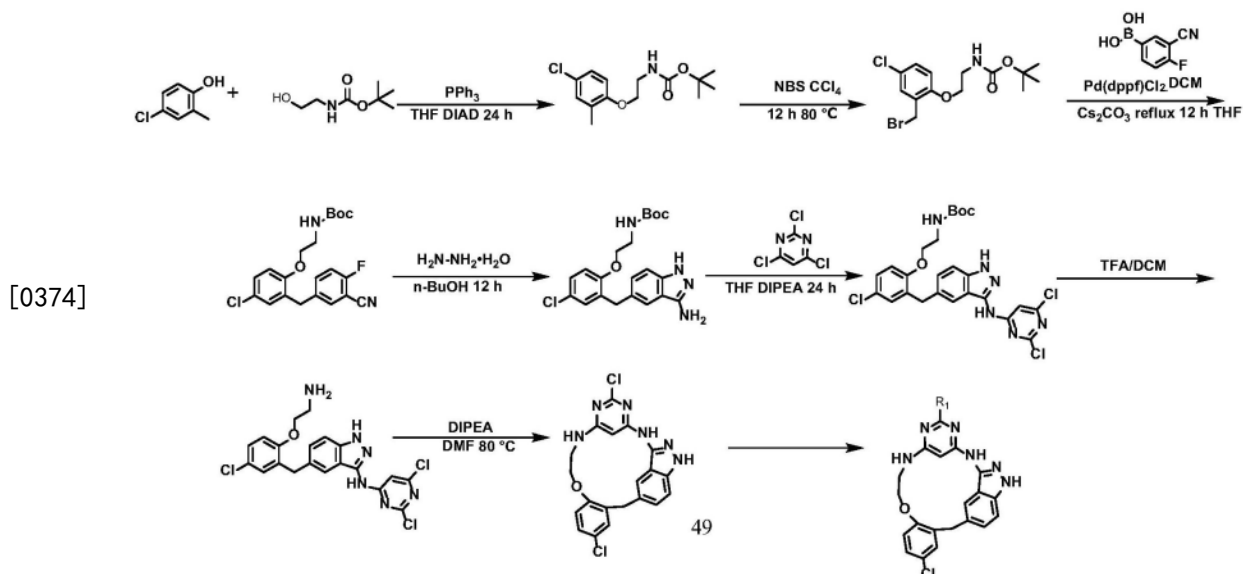
[0370] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0371] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):571.3305

[0372] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ12.19(s,1H),8.66(s,1H),7.24(dd,J=19.5,9.7 Hz,3H),7.03(s,1H),6.87(s,1H),6.79(s,1H),6.19(s,1H),5.38(s,1H),4.25(s,2H),3.89(s,2H),3.74(s,2H),3.18(d,J=8.6Hz,2H),2.99-2.81(m,4H),2.70(s,2H),2.46-2.42(m,

5H), 1.76 (s, 2H), 1.61 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.37 (s, 4H).

[0373] 实施例54-64的合成步骤:



[0375] 第一步:合成(2-(4-氯-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0376] 参见(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(4-氯-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g,产率:47%)为无色油状物。

[0377]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13-6.94 (m, 2H), 6.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.91 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

[0378] 第二步:(2-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0379] 参见(2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,产率:63%)为黄色油状。

[0380]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (s, 2H), 6.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.96 (d, J=5.1Hz, 2H), 3.54 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

[0381] 第三步:合成(2-(2-(3-氰基-4-氯苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0382] 参见(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(3-氰基-4-氯苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,产率:50%)为白色固体。

[0383]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (s, 2H), 7.12 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (d, J=7.3Hz, 2H), 3.94 (d, J=12.6Hz, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.43 (dd, J=3.3, 1.7Hz, 9H).

[0384] 第四步:合成(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0385] 参见(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯为白色固体;LCMS:418.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0386] 第五步:合成(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0387] 参见(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基

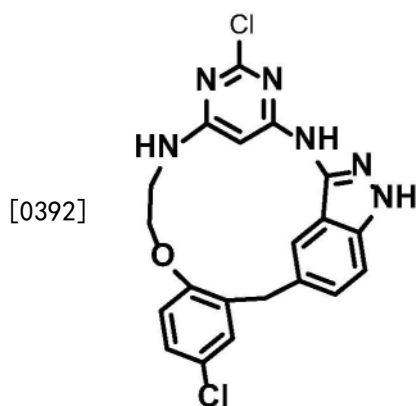
基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,产率:87%)。

[0388]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.69 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.16 (d, J=12.0Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.94 (d, J=14.2Hz, 4H), 2.44 (s, 2H), 1.35 (d, J=3.8Hz, 9H)。

[0389] 第六步:合成5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氯苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐

[0390] 参见5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐合成方法,得到粗产品5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氯苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐(592mg,产率:100%)。直接用于下一步反应。

[0391] 实施例54:1<sup>2</sup>,5<sup>5</sup>-二氯3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环壬基

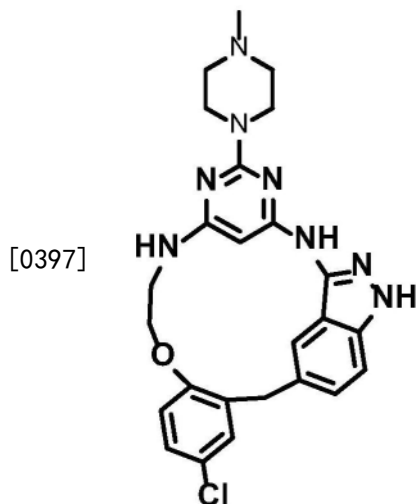


[0393] 合成步骤详见实施例1,得到白色固体。

[0394] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 426.0269

[0395]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.37 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.84 (d, J=19.1Hz, 4H), 3.37 (s, 2H)。

[0396] 实施例55:5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

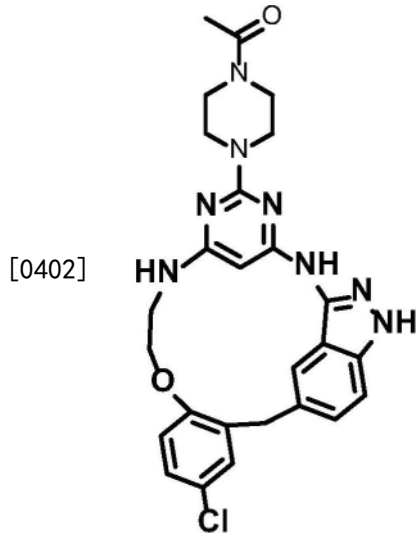


[0398] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0399] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):491.2072

[0400] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.11 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.43 (d, J=10.2Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.85 (d, J=18.3Hz, 4H), 3.43 (s, 6H), 2.36 (s, 4H), 2.21 (s, 3H).

[0401] 实施例56:5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

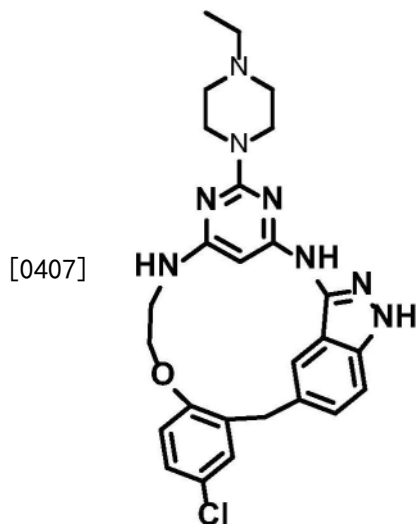


[0403] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0404] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):519.2023

[0405] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.22 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.53 (d, J=9.7Hz, 2H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.94 (d, J=17.4Hz, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.55-2.48 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 1.14 (d, J=6.9Hz, 3H).

[0406] 实施例57:5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>-(4-乙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮



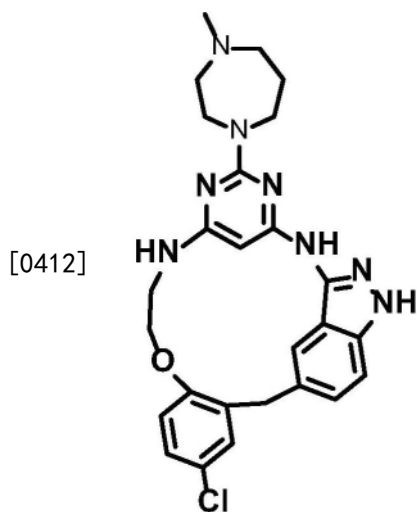
[0408] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0409] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):505.2231

[0410] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ12.22 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.53 (d, J=9.7Hz, 2H), 7.37-

7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.94 (d, J=17.4Hz, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.55-2.48 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 1.14 (d, J=6.9Hz, 3H).

[0411] 实施例58: 5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>- (4-甲基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

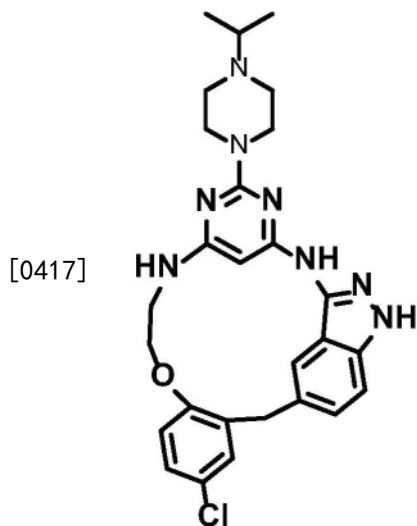


[0413] 合成步骤详见实施例3, 得到白色固体。

[0414] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 505.2230

[0415] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.02 (d, J=3.5Hz, 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.60 (s, 2H), 0.96 (s, 1H).

[0416] 实施例59: 5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>- (4-异丙基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮



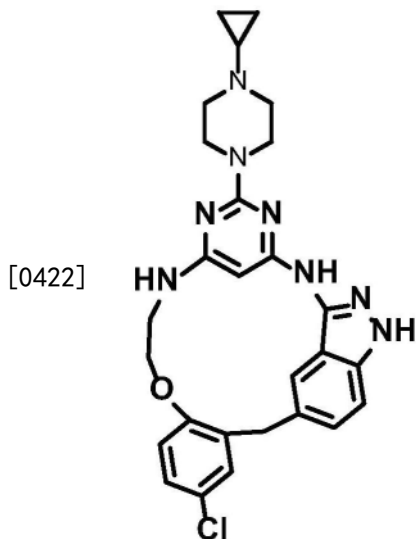
[0418] 合成步骤详见实施例3, 得到白色固体。

[0419] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 519.2380

[0420] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.81 (d, J=

18.0Hz, 4H), 3.38 (s, 8H), 2.63 (s, 1H), 0.98-0.93 (m, 6H).

[0421] 实施例60: 5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>-(4-环丙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

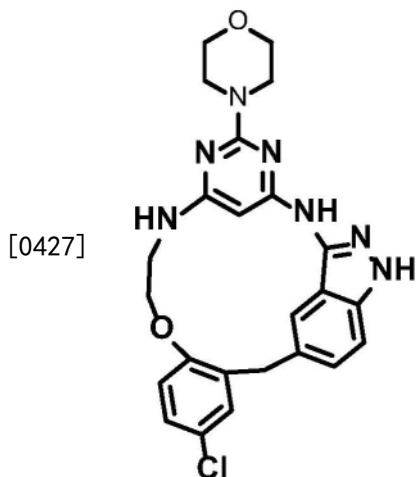


[0423] 合成步骤详见实施例3, 得到白色固体。

[0424] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 517.2231

[0425] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.12 (s, 1H), 9.09 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.7, 4.8Hz, 2H), 7.20 (dt, J=8.7, 4.5Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.9, 4.6Hz, 1H), 5.40 (d, J=4.2Hz, 1H), 3.84 (d, J=17.8Hz, 4H), 3.40 (s, 8H), 2.58 (d, J=5.9Hz, 4H), 1.23 (d, J=4.6Hz, 1H), 0.44 (d, J=6.4Hz, 2H), 0.36 (s, 2H).

[0426] 实施例61: 5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>-(4-吗啉-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮



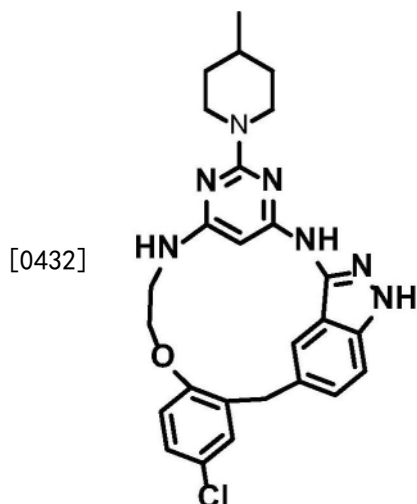
[0428] 合成步骤详见实施例3, 得到白色固体。

[0429] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 478.1756

[0430] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.40 (d, J=11.9Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.82 (d, J=19.4Hz, 4H), 3.63 (d, J=5.7Hz, 4H), 3.37 (s, 6H).

[0431] 实施例62: 5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-

## 1 (4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

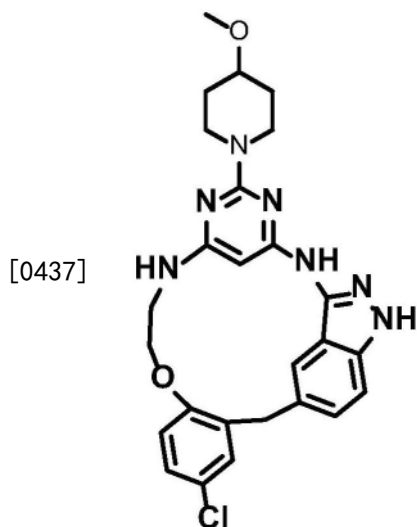


[0433] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0434] LC-MS ( $M+H^+$ ): 490.2119

[0435]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.29- 7.15 (m, 2H), 7.05 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H), 6.90 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.84 (d,  $J=18.6$ Hz, 4H), 2.87-2.62 (m, 3H), 1.78-1.47 (m, 4H), 0.99 (d,  $J=52.0$ Hz, 7H).

[0436] 实施例63: 5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>- (4-甲氧基哌啶-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶 -1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

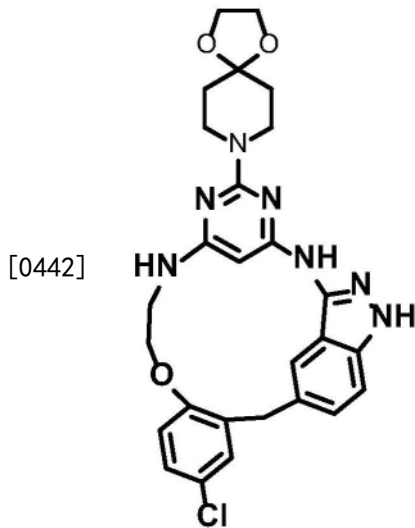


[0438] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0439] LC-MS ( $M+H^+$ ): 506.2071

[0440]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.12 (s, 1H), 9.06 (d,  $J=5.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.19 (d,  $J=6.9$ Hz, 2H), 7.06 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 6.92 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 5.43 (d,  $J=6.8$ Hz, 1H), 3.85 (d,  $J=17.1$ Hz, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.28 (d,  $J=3.8$ Hz, 2H), 3.17 (d,  $J=6.1$ Hz, 4H), 2.90 (d,  $J=12.3$ Hz, 1H), 1.47-1.14 (m, 4H).

[0441] 实施例64: 5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>- (4-1,4-二氧杂-812-氮杂螺[4.5]癸烷-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

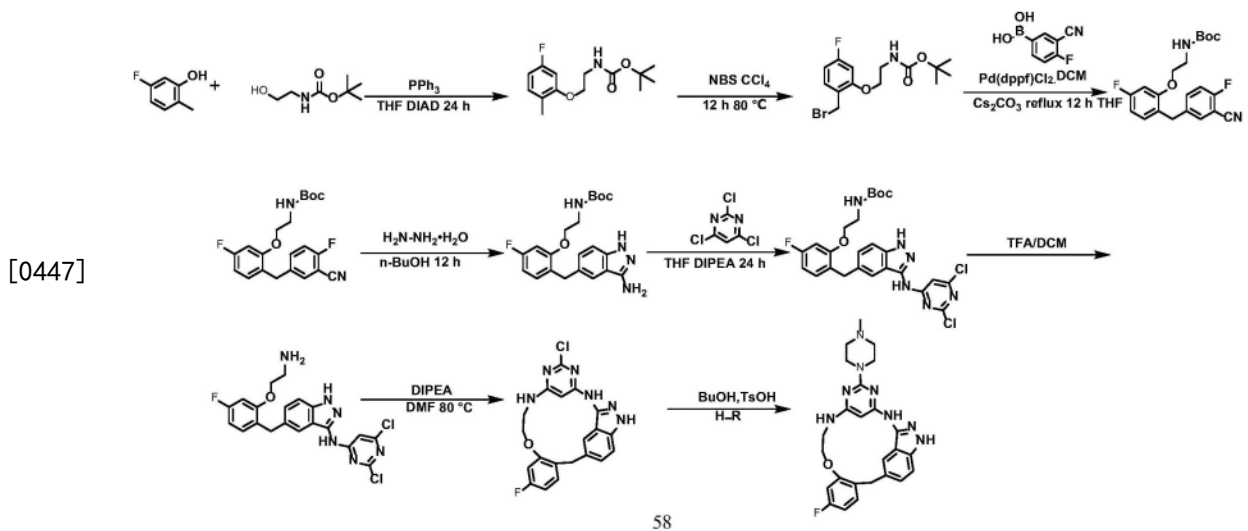


[0443] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0444] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 534.2024

[0445] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.94 (d, J=7.0Hz, 6H), 3.84 (d, J=13.5Hz, 4H), 3.57 (s, 1H), 2.15 (s, 4H), 1.24 (s, 2H), 1.17 (s, 2H).

[0446] 实施例65-75的合成步骤:



[0448] 第一步:合成(2-(5-氟-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0449] 参见(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(4-氯-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g,产率:47%)为无色油状物。

[0450] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, , CDCl<sub>3</sub>) δ 7.03 (q, J=6.7, 5.9Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.94 (dq, J=11.5, 5.4Hz, 2H), 3.52 (d, J=16.1Hz, 2H), 2.15 (d, J=4.2Hz, 3H), 1.44 (d, J=4.2Hz, 9H).

[0451] 第二步:(2-(2-(溴甲基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0452] 参见(2-(2-(溴甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,产率:63%)为黄色油状。

[0453] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.75 (d, J



=8.7Hz, 1H), 5.24(s, 1H), 4.45(s, 2H), 4.04(s, 2H), 3.56(s, 2H), 1.42(s, 9H).

[0454] 第三步:合成(2-(2-(3-氰基-5-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0455] 参见(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(3-氰基-4-氯苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,产率:50%)为白色固体。

[0456]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.41(s, 2H), 7.08(dt,  $J=20.1, 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.54(s, 2H), 4.79(s, 1H), 3.93(s, 4H), 3.45(s, 2H), 1.42(s, 9H).

[0457] 第四步:合成(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0458] 参见(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯为白色固体;LCMS:401.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0459] 第五步:合成(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

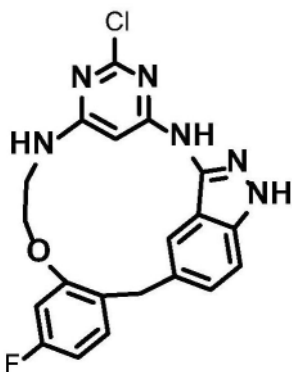
[0460] 参见(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,产率:87%)。

[0461]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 12.46(s, 1H), 10.91(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.26-7.08(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.78(d,  $J=21.9\text{Hz}$ , 1H), 6.64(s, 1H), 6.50(s, 1H), 3.73(s, 2H), 1.15(s, 9H).

[0462] 第六步:合成5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐

[0463] 参见5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐合成方法,得到粗产品5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氯苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐(592mg,产率:100%)。直接用于下一步反应。

[0464] 实施例65:1<sup>2</sup>,5<sup>5</sup>-二氯3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环壬基



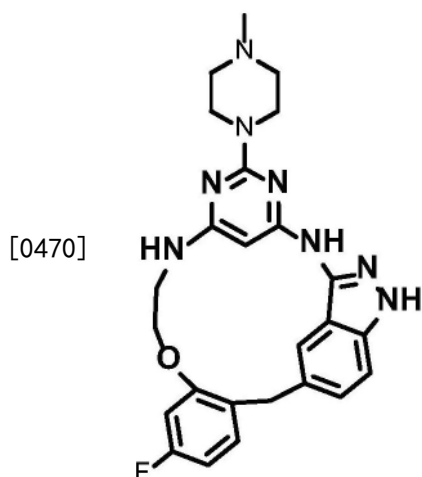
[0465]

[0466] 合成步骤详见实施例1,得到白色固体。

[0467] LC-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):411.1129

[0468]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.48(s, 1H), 9.87(s, 1H), 7.27(s, 4H), 7.12(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.15-6.01(m, 1H), 3.86(d,  $J=30.5\text{Hz}$ , 4H), 3.39(s, 2H).

[0469] 实施例66:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

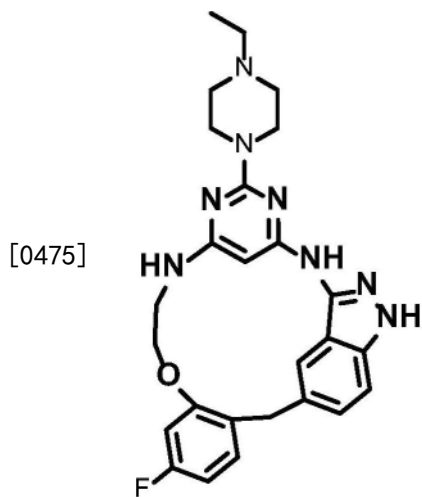


[0471] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0472] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 475.2369

[0473] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.19 (d, J=14.7Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.63 (d, J=11.3Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.33 (s, 4H), 2.18 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.91 (s, 6H).

[0474] 实施例67:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-乙基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮



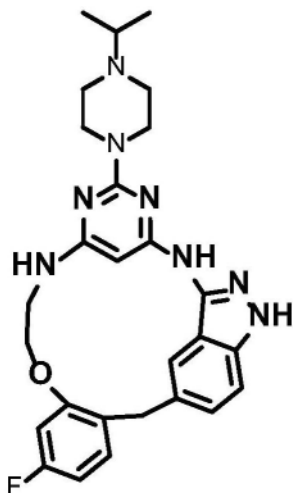
[0476] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0477] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 489.2521

[0478] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.87 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.26 (s, 4H), 2.15 (d, J=17.9Hz, 4H), 0.80 (s, 3H).

[0479] 实施例68:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-异丙基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

[0480]



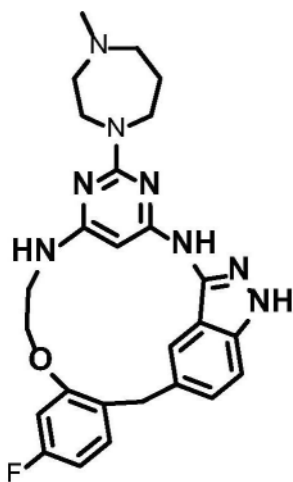
[0481] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0482] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 503.2678

[0483] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.21 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.52 (s, 2H), 2.31 (s, 4H), 1.71 (d, J=6.2Hz, 1H), 0.80 (d, J=22.6Hz, 6H).

[0484] 实施例69: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲基高哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

[0485]



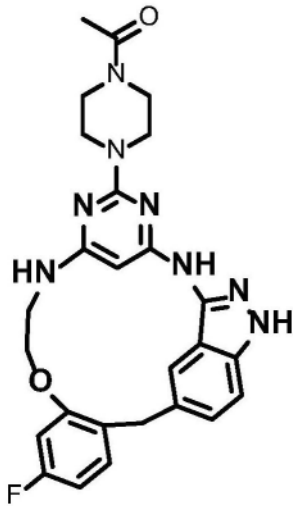
[0486] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0487] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 489.2520

[0488] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.11 (d, J=23.4Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.24 (s, 8H), 2.00 (d, J=9.7Hz, 4H), 1.65 - 1.59 (m, 3H).

[0489] 实施例70: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-乙酰基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

[0490]



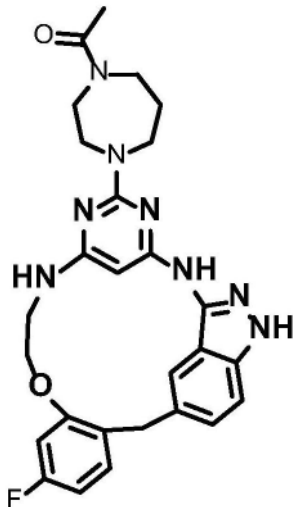
[0491] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0492] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 503.2309

[0493] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H) , 8.92 (d, J=5.9Hz, 1H) , 7.15 (d, J=11.6Hz, 2H) , 6.98 (d, J=7.4Hz, 1H) , 6.80 (d, J=8.3Hz, 1H) , 6.59 (d, J=8.4 Hz, 1H) , 6.46 (s, 1H) , 6.11 (s, 1H) , 5.19 (t, J=4.2Hz, 1H) , 3.66 (s, 2H) , 3.58 (s, 2H) , 3.30 (s, 4H) , 3.22 (s, 2H) , 2.28 (d, J=5.7Hz, 7H) .

[0494] 实施例71: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-乙酰基高哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

[0495]

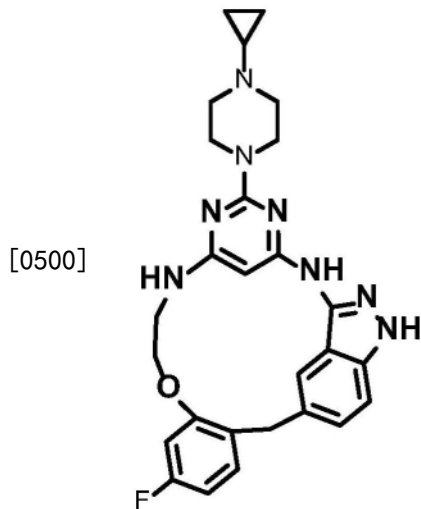


[0496] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0497] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 517.2472

[0498] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.87 (s, 1H) , 8.79 (s, 1H) , 7.15 (d, J=15.5Hz, 2H) , 6.97 (d, J=8.1Hz, 1H) , 6.80 (s, 1H) , 6.60 (s, 1H) , 6.45 (s, 1H) , 6.16-5.96 (m, 1H) , 5.54 (d, J=7.3Hz, 2H) , 3.72-3.48 (m, 4H) , 3.36 (s, 6H) , 2.55 (s, 3H) , 1.83-1.72 (m, 4H) , 1.01 (s, 2H) .

[0499] 实施例72: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-环丙基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

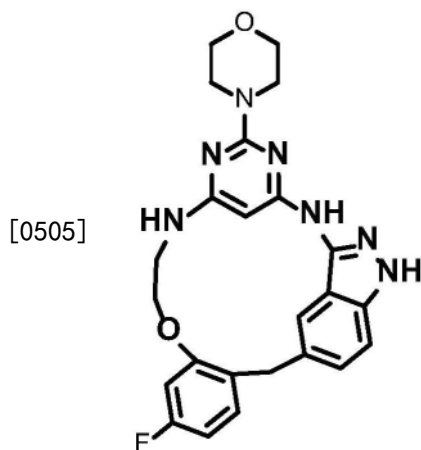


[0501] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0502] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):501.2521

[0503] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ11.61 (s, 1H), 8.61 (d, J=19.6Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.91 (d, J=19.7Hz, 1H), 3.33 (d, J=28.9Hz, 6H), 2.76 (s, 4H), 1.90 (s, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.17 (s, 1H), 0.78 (s, 4H).

[0504] 实施例73:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-吗啉-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮



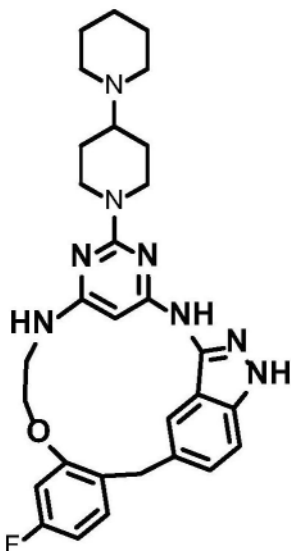
[0506] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0507] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):462.2045

[0508] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO) δ11.70 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.77 (t, J=6.1Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44-6.35 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.96 (d, J=4.3Hz, 1H), 3.42 (d, J=32.6Hz, 4H), 3.23 (s, 4H), 2.97 (s, 8H).

[0509] 实施例74:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-哌啶哌啶-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

[0510]



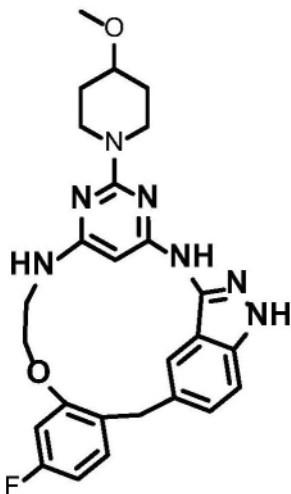
[0511] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0512] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 543.2986

[0513] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.11 (d, J=16.0Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.59 (d, J=32.8Hz, 4H), 2.46 (s, 2H), 1.81 (d, J=4.5Hz, 4H), 1.18 (d, J=44.9Hz, 10H).

[0514] 实施例75: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲氧基哌啶-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

[0515]

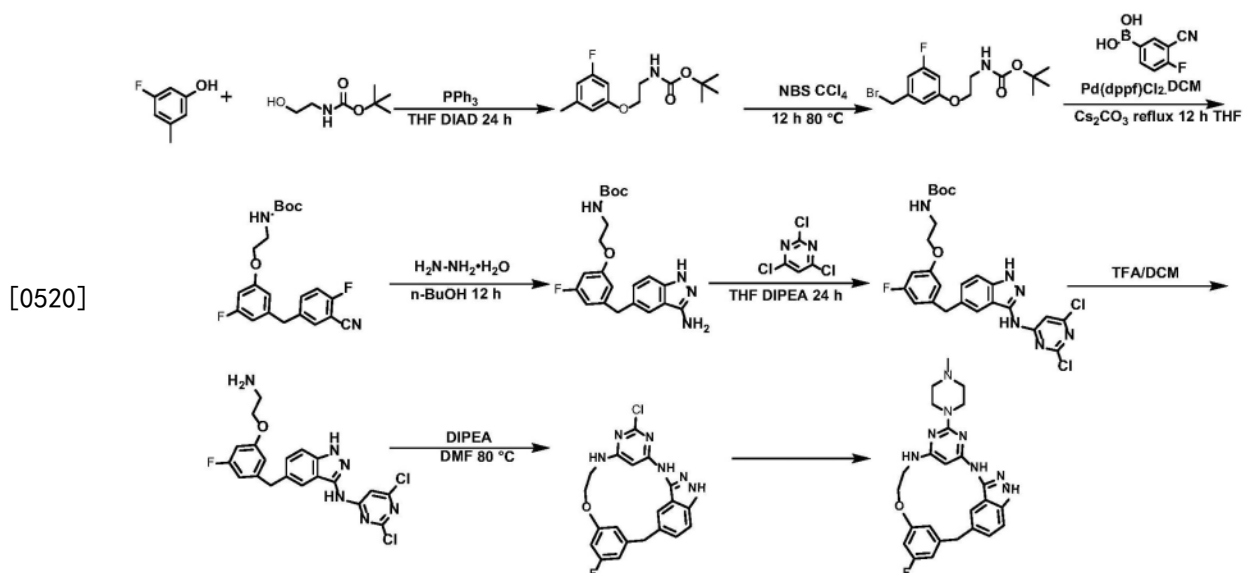


[0516] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0517] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 490.2361

[0518] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.55 (d, J=11.1Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.59 (d, J=34.7Hz, 7H), 3.02 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.14 (s, 2H).

[0519] 实施例76-86的合成步骤:



[0521] 第一步:合成(2-(3-氟-5-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0522] 参见(2-(5-氟-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(4-氯-2-甲基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g,产率:47%)为无色油状物。

[0523]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 6.30(s, 2H), 6.26-6.17(m, 1H), 4.90(s, 1H), 3.78(t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 3.32(s, 2H), 2.11(s, 3H), 1.27(s, 9H)。

[0524] 第二步:合成(2-(3-(溴甲基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0525] 参见(2-(2-(溴甲基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(溴甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,产率:63%)为黄色油状。

[0526]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.12(s, 1H), 6.44(s, 1H), 6.37(d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 4.94(s, 1H), 3.80(s, 2H), 3.38(s, 2H), 2.21(d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 2H), 1.30(s, 9H)。

[0527] 第三步:合成(2-(3-(3-(3-氰基-4-氟苄基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0528] 参见(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(3-氰基-4-氯苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,产率:50%)为白色固体。

[0529]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.41(d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H), 7.20(s, 2H), 6.56(s, 1H), 6.48(d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 3.95(s, 2H), 3.47(s, 2H), 2.55(s, 1H), 2.05(s, 2H), 1.38(s, 9H)。

[0530] 第四步:合成(2-(3-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0531] 参见(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯为白色固体;LCMS:401.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0532] 第五步:合成(2-(3-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0533] 参见(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,产率:87%)。

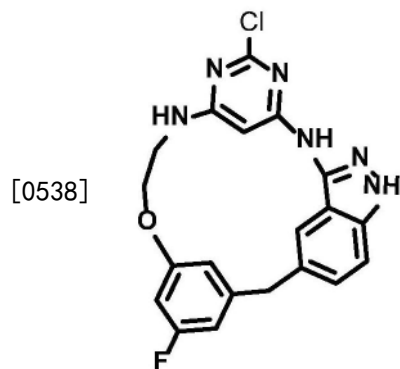
[0534]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.76(s, 1H), 11.28(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.48(s, 2H),

7.26 (s, 1H) , 6.97 (s, 1H) , 3.95 (s, 2H) , 3.28-3.26 (m, 2H) , 2.43 (s, 2H) , 2.11 (s, 2H) , 1.32 (s, 9H) .

[0535] 第六步:合成5-(3-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐

[0536] 参见5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐合成方法,得到粗产品5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氯苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐(592mg,产率:100%)。直接用于下一步反应。

[0537] 实施例76:1<sup>2</sup>-氯-5<sup>4</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环壬基

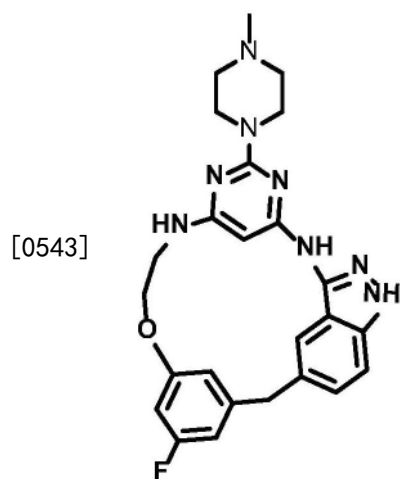


[0539] 合成步骤详见实施例1,得到白色固体。

[0540] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 411.1129

[0541] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H) , 9.76 (s, 1H) , 7.46 (s, 1H) , 7.30 (s, 1H) , 7.21 (s, 2H) , 6.95 (s, 2H) , 6.69 (s, 1H) , 6.61 (s, 1H) , 5.85 (s, 1H) , 3.45 (s, 2H) , 2.09 (s, 2H) , 1.99 (s, 2H) .

[0542] 实施例77:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,3)-苯环壬酮



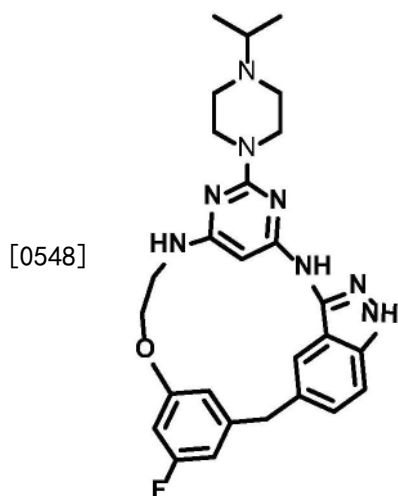
[0544] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0545] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 475.2369

[0546] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.68 (s, 1H) , 7.80 (s, -1H) , 7.38 (s, 1H) , 6.67 (s, 2H) , 5.30 (s, 1H) , 5.06 (s, 1H) , 3.83 (s, 2H) , 3.58-3.47 (m, 3H) , 2.33 (s, 4H) , 0.89 (s, 2H) .



[0547] 实施例78:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-异丙基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,3)-苯环壬酮

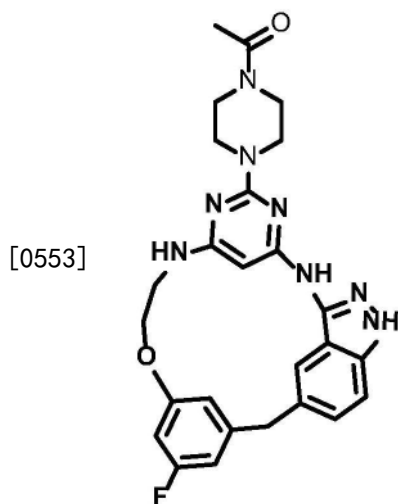


[0549] 合成步骤详见实施例1,得到白色固体。

[0550] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 503.2667

[0551] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.85 (s, -1H) , 7.91 (s, 1H) , 7.08 (s, 2H) , 6.64 (d, J=30.4Hz, 3H) , 5.32 (d, J=17.4Hz, 1H) , 3.82 (s, 2H) , 3.52 (s, 4H) , 3.11 (s, 1H) , 2.56 (s, 4H) , 2.20 (d, J=4.5Hz, 4H) , 1.06 (s, 6H) .

[0552] 实施例79:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-乙酰基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,3)-苯环壬酮

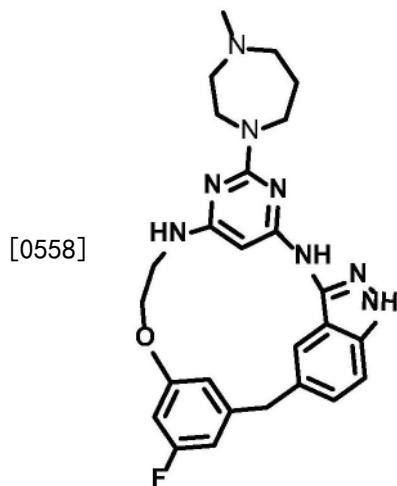


[0554] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0555] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 503.2318

[0556] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.65 (s, 1H) , 7.83 (s, 1H) , 7.38 (s, 2H) , 7.14 (s, 3H) , 6.57 (s, 1H) , 3.51 (s, 4H) , 2.23 (s, 3H) , 2.06 (s, 4H) , 1.19 (s, 4H) .

[0557] 实施例80:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲基高哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,3)-苯环壬酮

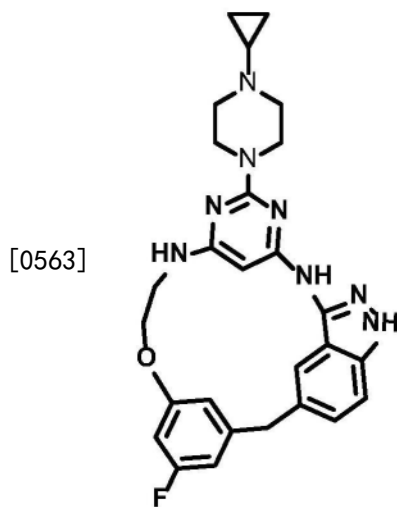


[0559] 合成步骤详见实施例1,得到白色固体。

[0560] LC-MS ( $M+H^+$ ): 489.2511

[0561]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.10 (s, 0H), 7.96 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (d,  $J=27.4$ Hz, 2H), 5.27 (s, -1H), 3.57 (s, 5H), 2.73 (s, 4H), 2.43 (s, 6H), 2.07 (s, 4H), 1.33 (s, 2H).

[0562] 实施例81: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-环丙基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,3)-苯环壬酮



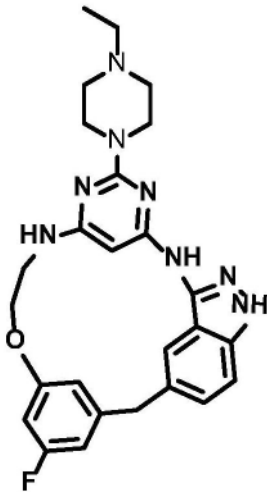
[0564] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0565] LC-MS ( $M+H^+$ ): 501.2525

[0566]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.74 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=26.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.24 (s, -1H), 3.43 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.60 (d,  $J=24.2$ Hz, 4H), 2.17 (d,  $J=20.9$ Hz, 4H), 1.29 (s, 4H), 0.42 (d,  $J=10.1$ Hz, 4H).

[0567] 实施例82: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-乙基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,3)-苯环壬酮

[0568]



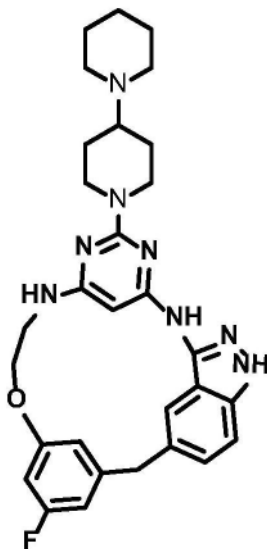
[0569] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0570] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 489.2523

[0571] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.92 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.40 (s, 4H), 2.37 (s, 4H), 2.07 (s, 4H), 1.00 (d, J=6.5Hz, 3H).

[0572] 实施例83: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-哌啶哌啶-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,3)-苯环壬酮

[0573]



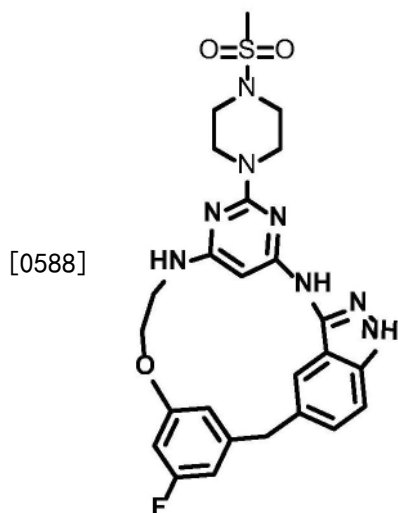
[0574] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0575] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 543.2993

[0576] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.49 (s, 10H), 1.18 (s, 4H).

[0577] 实施例84: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-乙酰基高哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,5)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,3)-苯环壬酮





[0589] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0590] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):539.1981

[0591] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,cdcl<sub>3</sub>) δ9.80(s,1H),7.84(s,1H),7.45(s,2H),7.34(s,1H),7.09(s,1H),6.65(s,1H),6.47(s,1H),5.64(s,1H),3.92(s,4H),3.23(s,4H),2.77(s,4H),2.30(s,3H),1.64(s,4H).

[0592] 实施例87-95的合成步骤

[0593] 合成(2-(3-(3-(4-氰基-3-氟苄基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0594] 参见(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,产率:50%)为白色固体。

[0595] LC-MS(M+H<sup>+</sup>)289.3

[0596] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ7.79(t,J=7.5Hz,1H),7.45(d,J=10.6Hz,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.22-7.15(m,1H),7.06-6.90(m,4H),3.98(s,2H),3.90(dd,J=13.7,8.6Hz,3H),3.32-3.27(m,2H),1.36(s,10H).

[0597] 合成(2-(3-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0598] 参见(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯为白色固体;LCMS:401.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0599] 第五步:合成(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

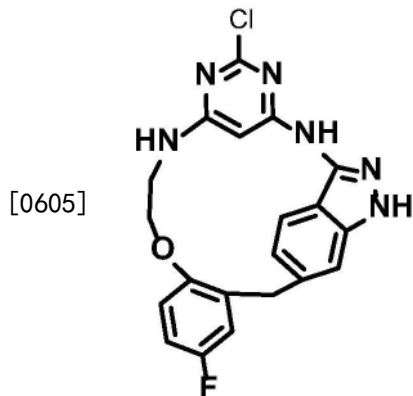
[0600] 参见(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,产率:87%)。

[0601] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ12.41(s,1H),7.66(s,2H),7.11(s,1H),6.89-6.77(m,3H),6.73(td,J=9.4,8.8,3.9Hz,2H),3.79(s,2H),3.68(t,J=5.6Hz,2H),1.12(d,J=5.9Hz,9H).

[0602] 合成5-(3-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐

[0603] 参见5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐合成方法,得到粗产品5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氯苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐(592mg,产率:100%)。直接用于下一步反应。

[0604] 实施例87:1<sup>2</sup>-氯-5<sup>5</sup>-氯-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环壬基



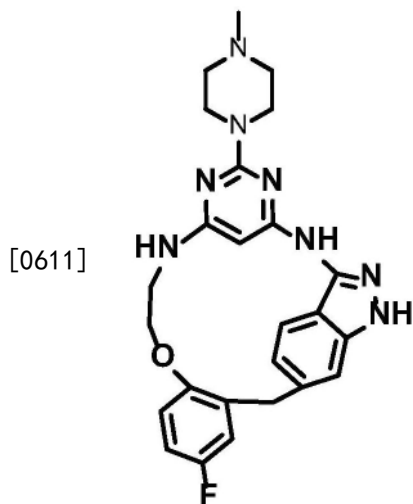
[0606] 合成步骤详见实施例1,得到白色固体。

[0607] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):411.1127

[0608] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ9.14(s,1H),7.41(s,1H),7.36(d,J=7.5Hz,1H),7.10(d,J=7.8Hz,1H),6.94(d,J=7.4Hz,1H),6.76-6.66(m,2H),6.58(s,1H),6.18(s,1H),6.01(s,1H),4.33(s,5H),4.33(s,4H),4.10-3.96(m,2H),3.63(s,4H),2.07(s,3H),2.02(s,2H).

[0609] 实施例88:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

[0610] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):475.2368

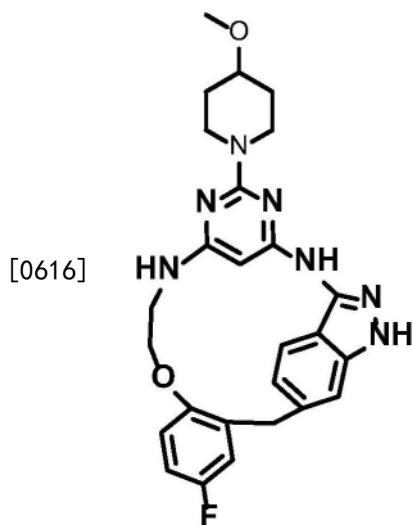


[0612] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0613] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):475.2368

[0614] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ9.37(s,1H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),7.16(dd,J=9.2,3.1Hz,1H),7.11(dd,J=9.0,4.9Hz,1H),7.05(s,1H),6.92-6.85(m,1H),6.13(d,J=5.2Hz,3H),3.58(s,7H),2.84(s,7H),2.37-2.19(m,3H).

[0615] 实施例89:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲氧基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑啉-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

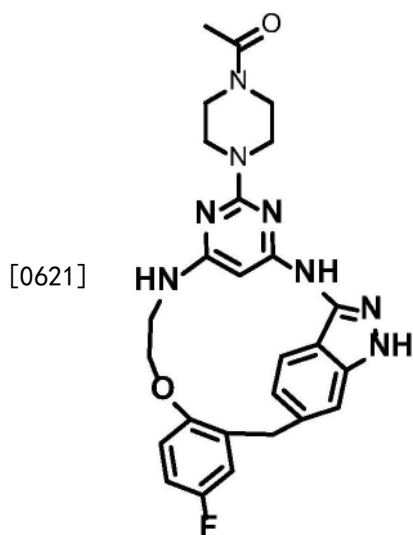


[0617] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0618] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) :490.2362

[0619] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.14 (s, 1H) , 7.41 (s, 1H) , 7.36 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.10 (d, J=7.8Hz, 1H) , 6.94 (d, J=7.4Hz, 1H) , 6.76-6.66 (m, 2H) , 6.58 (s, 1H) , 6.18 (s, 1H) , 6.01 (s, 1H) , 4.33 (s, 5H) , 4.33 (s, 4H) , 4.10-3.96 (m, 2H) , 3.63 (s, 4H) , 2.07 (s, 3H) , 2.02 (s, 2H) .

[0620] 实施例90:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-乙酰基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑啉-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

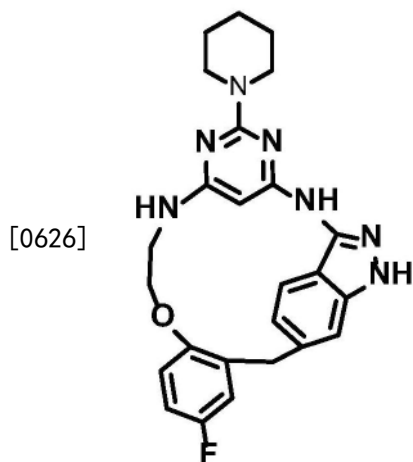


[0622] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0623] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) :517.2465

[0624] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.14 (s, 1H) , 7.41 (s, 1H) , 7.36 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.10 (d, J=7.8Hz, 1H) , 6.94 (d, J=7.4Hz, 1H) , 6.76-6.66 (m, 2H) , 6.58 (s, 1H) , 6.18 (s, 1H) , 6.01 (s, 1H) , 4.33 (s, 5H) , 4.33 (s, 4H) , 4.10-3.96 (m, 2H) , 3.63 (s, 4H) , 2.07 (s, 3H) , 2.02 (s, 2H) .

[0625] 实施例91:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-哌啶-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

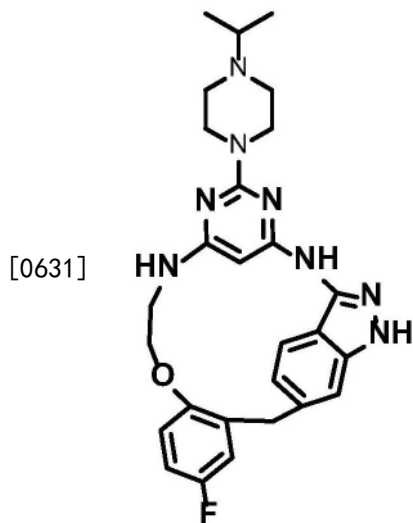


[0627] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0628] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 474.2407

[0629] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (s, 1H), 7.48 (d, J=32.9Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.49 (s, 4H), 2.37 (s, 1H), 2.21 (s, 1H).

[0630] 实施例92:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-异丙基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮



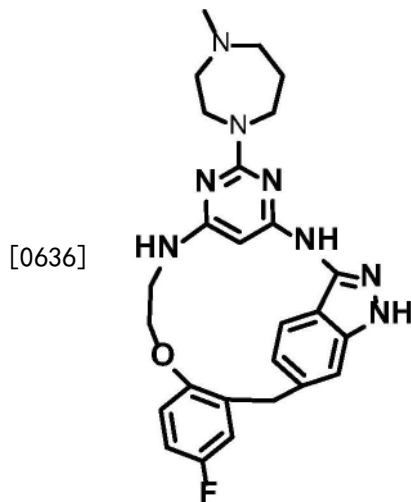
[0632] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0633] LC-MS (M+H<sup>+</sup>): 503.2681

[0634] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.54 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.59 (s, 4H), 2.20 (s, 1H), 1.08 (s, 6H).

[0635] 实施例93:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-高哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮



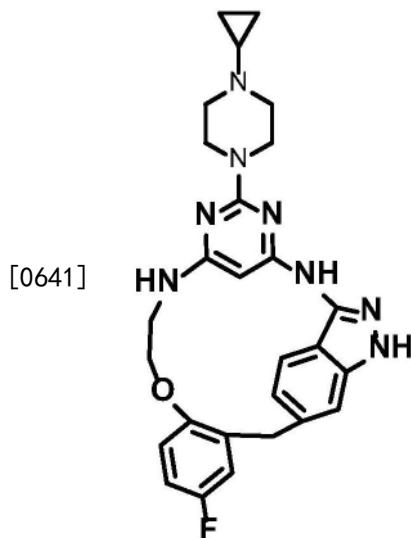


[0637] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0638] LC-MS ( $M+H^+$ ): 489.2526

[0639]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.61 (d,  $J=43.3$ Hz, 4H), 2.37 (s, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.25 (s, 2H).

[0640] 实施例94: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-环丙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

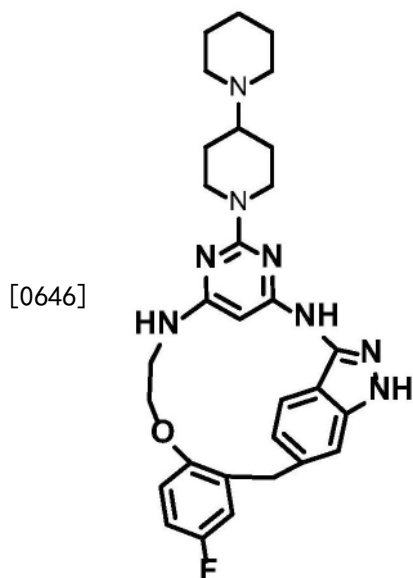


[0642] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0643] LC-MS ( $M+H^+$ ): 501.2525

[0644]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.55 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.61 (d,  $J=43.3$ Hz, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.25 (s, 2H).

[0645] 实施例95: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-哌啶哌啶-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮



[0647] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0648] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):543.2995

[0649] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.40(s, 1H), 7.26(s, -1H), 7.13(s, 1H), 6.81(s, 2H), 6.62(s, 2H), 6.22(s, 1H), 4.17(s, 4H), 3.15(s, 6H), 2.57(s, 5H), 1.54(s, 10H).

[0650] 实施例96-99的合成步骤:

[0651] 合成(2-(3-(3-(4-氰基-3-氯苄基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0652] 参见(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(3-氰基-4-氯苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,产率:50%)为白色固体。

[0653] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, , CDCl<sub>3</sub>) δ7.30(s, 1H), 7.26(d, J=2.3Hz, 1H), 7.19(s, 2H), 7.11(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.78(s, 1H), 3.97(s, 2H), 3.52(s, 2H), 1.42(s, 9H).

[0654] 合成(2-(3-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0655] 参见(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯为白色固体;LCMS:401.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0656] 合成(2-(2-((3-((2,6-二氯咪啉-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0657] 参见(2-(2-((3-((2,6-二氯咪啉-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-((2,6-二氯咪啉-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,产率:87%)。

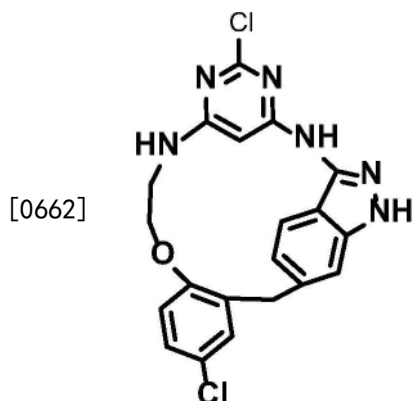
[0658] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, , CDCl<sub>3</sub>) δ7.30(s, 1H), 7.26(d, J=2.3Hz, 1H), 7.19(s, 2H), 7.11(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.78(s, 1H), 3.97(s, 2H), 3.52(s, 2H), 1.42(s, 9H).

[0659] 合成5-(3-(2-氨基乙氧基)-5-氯苄基)-N-(2,6-二氯咪啉-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐

[0660] 参见5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯咪啉-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐合成方法,得到粗产品5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氯苄基)-N-(2,6-二氯咪

啉-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐(592mg,产率:100%)。直接用于下一步反应。

[0661] 实施例96:1<sup>2</sup>-氯-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环壬基

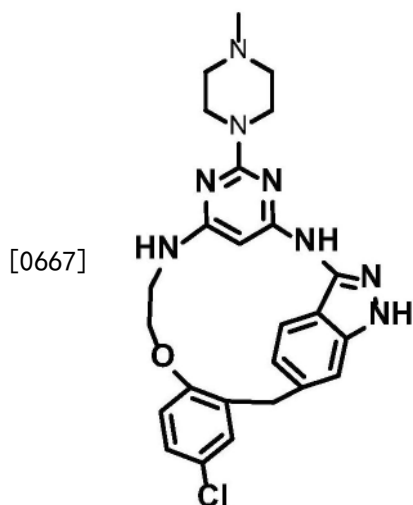


[0663] 合成步骤详见实施例1,得到白色固体。

[0664] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):427.0832

[0665] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ9.33(s,1H),7.95(s,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.34(s,1H),7.18(d,J=9.0Hz,2H),6.91(s,1H),6.61(s,1H),6.40(s,2H),4.58(d,J=49.0Hz,2H),3.83(d,J=113.8Hz,4H).

[0666] 实施例97:5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

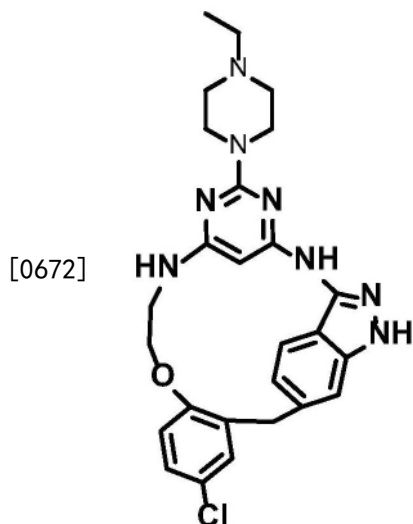


[0668] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0669] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):491.2072

[0670] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.56(s,1H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.18(s,1H),7.13(d,J=8.6Hz,2H),7.03(d,J=8.8Hz,1H),6.87(d,J=8.7Hz,1H),6.27(s,1H),4.31(s,2H),3.77(s,2H),3.64(s,4H),2.45(s,4H),2.32(s,3H),2.17(s,2H).

[0671] 实施例98:5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>-(4-乙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮

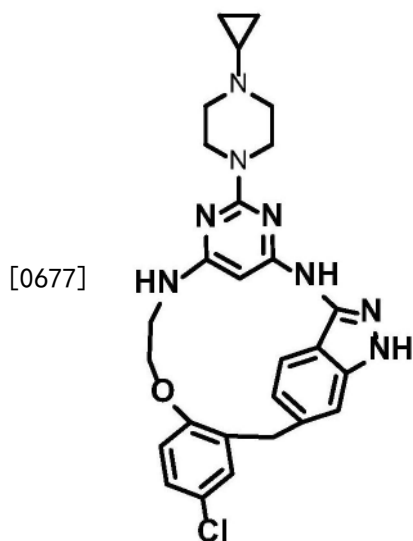


[0673] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0674] LC-MS ( $M+H^+$ ): 505.2231

[0675]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.56 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.03 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.18 (d,  $J=8.3$ Hz, 4H), 1.11 (s, 3H).

[0676] 实施例99: 5<sup>5</sup>-氯-1<sup>2</sup>-(4-环丙基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,9-二氮杂-3(3,6)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯环壬酮



[0678] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0679] LC-MS ( $M+H^+$ ): 517.2231

[0680]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.56 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.65 (s, 6H).

[0681] 实施例100-102的合成步骤

[0682] 合成(2-(3-(3-(4-氰基-3-氟苄基)-5-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0683] 参见(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到

(2-(2-(3-氰基-4-氯苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,产率:50%) 为白色固体。

[0684]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.45(t, J=7.0Hz, 1H), 7.02(d, J=7.7Hz, 1H), 6.94(d, J=9.9Hz, 1H), 6.85(d, J=8.5Hz, 1H), 6.75(d, J=8.3Hz, 1H), 6.70(dd, J=8.4, 4.1Hz, 1H), 3.90(s, 2H), 3.84(s, 2H), 3.07(s, 2H), 1.70-1.62(m, 2H), 1.52-1.44(m, 2H), 1.37(s, 9H).

[0685] 合成(2-(3-(((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0686] 参见(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯为白色固体;LCMS:401.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0687] 合成(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

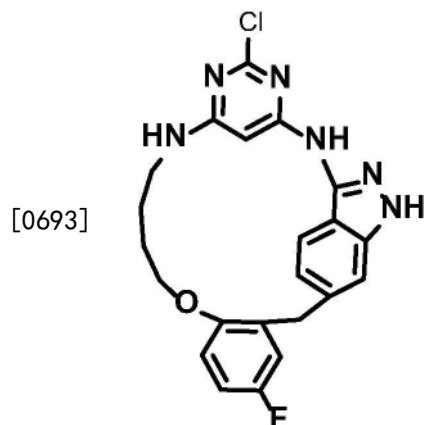
[0688] 参见(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,产率:87%)。

[0689]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.76(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.35(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.70(s, 1H), 4.00(s, 2H), 3.90(s, 2H), 3.56(s, 4H), 2.04(s, 4H), 1.85(s, 9H).

[0690] 合成5-(3-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐

[0691] 参见5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐合成方法,得到粗产品5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氯苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐(592mg,产率:100%)。直接用于下一步反应。

[0692] 实施例100:1<sup>2</sup>-氯-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环戊环己烯

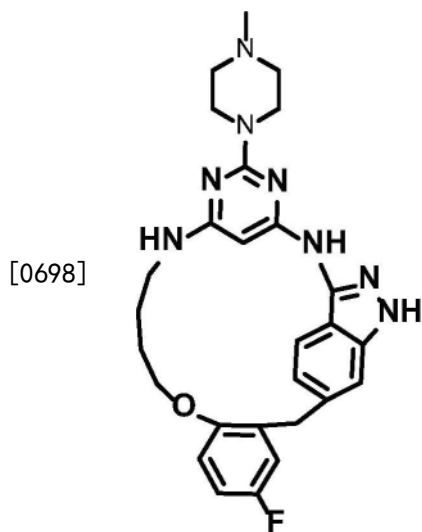


[0694] 合成步骤详见实施例1,得到白色固体。

[0695] LC-MS(M+H<sup>+</sup>):439.1448

[0696]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.60(s, 1H), 7.92-7.75(m, 2H), 7.48(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.34(d, J=7.5Hz, 1H), 6.92(s, 2H), 6.72(s, 1H), 6.39(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.37(s, 2H), 1.94(s, 5H).

[0697] 实施例101:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-甲基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,6)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺

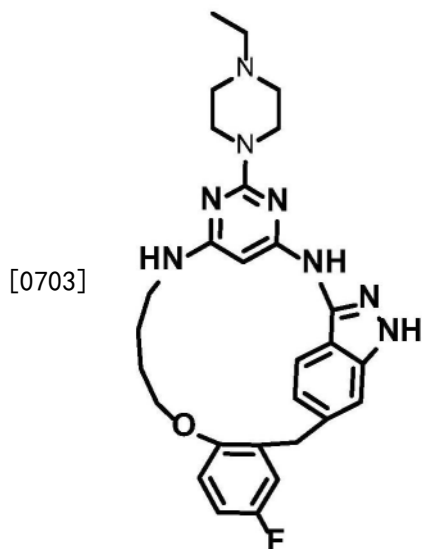


[0699] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0700] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 503.2682

[0701] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85 (s, 1H) , 7.45 (d, J=8.1Hz, 1H) , 7.30-7.19 (m, 2H) , 7.06 (d, J=8.9Hz, 1H) , 6.81-6.69 (m, 2H) , 6.36 (s, 1H) , 4.99 (s, 1H) , 4.28 (s, 2H) , 4.01 (s, 2H) , 3.59 (s, 4H) , 3.38 (s, 2H) , 2.63 (d, J=10.8Hz, 2H) , 2.05 (d, J=38.6Hz, 4H) , 1.11 (d, J=7.9Hz, 7H) .

[0702] 实施例102:5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>- (4-乙基哌嗪-1-基) -3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,11-二氮杂-3(3,6)-吡啶-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺



[0704] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0705] LC-MS (M+H<sup>+</sup>) : 517.2839

[0706] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85 (s, 1H) , 7.45 (d, J=8.1Hz, 1H) , 7.30-7.19 (m, 2H) , 7.06 (d, J=8.9Hz, 1H) , 6.81-6.69 (m, 2H) , 6.36 (s, 1H) , 4.99 (s, 1H) , 4.28 (s, 2H) , 4.01 (s, 2H) , 3.59 (s, 4H) , 3.38 (s, 2H) , 2.63 (d, J=10.8Hz, 2H) , 2.05 (d, J=38.6Hz, 4H) , 1.11 (d, J=7.9Hz, 7H) .

=7.9Hz, 7H) .

[0707] 实施例103-106的合成步骤

[0708] 合成(2-(3-(3-(4-氰基-3-氟苄基)-5-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0709] 参见(2-(2-(3-氰基-4-氟苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-(3-氰基-4-氯苄基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,产率:50%) 为白色固体。

[0710]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.56-7.41(m, 1H) , 6.82-6.73(m, 2H) , 6.46 (s, 1H) , 4.97(dt,  $J=12.3, 6.2\text{Hz}$ , 1H) , 4.85(s, 1H) , 4.15(td,  $J=6.1, 2.0\text{Hz}$ , 2H) , 3.36(t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H) , 2.08(q,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H) , 1.44(s, 9H) , 1.27(d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 9H) .

[0711] 合成(2-(3-(((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0712] 参见(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯为白色固体;LCMS:425.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0713] 合成(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0714] 参见(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,产率:87%)。

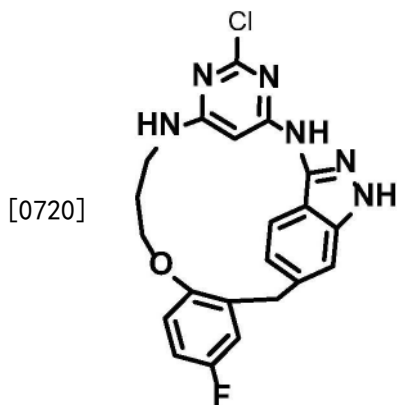
[0715] 参见(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氟苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成,得到(2-(2-((3-((2,6-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-4-氯苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,产率:87%)。

[0716]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.57(s, 1H) , 7.26(s, 1H) , 7.02(s, 1H) , 7.00(s, 1H) , 6.98(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) , 6.92(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) , 6.87(s, 1H) , 4.00(s, 2H) , 3.91(s, 2H) , 3.10(s, 2H) , 1.98(s, 1H) , 1.83(s, 2H) , 1.36(s, 9H) .

[0717] 合成5-(3-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐

[0718] 参见5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐合成方法,得到粗产品5-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氯苄基)-N-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺的三氟乙酸盐(592mg,产率:100%)。直接用于下一步反应。

[0719] 实施例103:1<sup>2</sup>-氯-5<sup>5</sup>-氟-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯并环戊环己烯

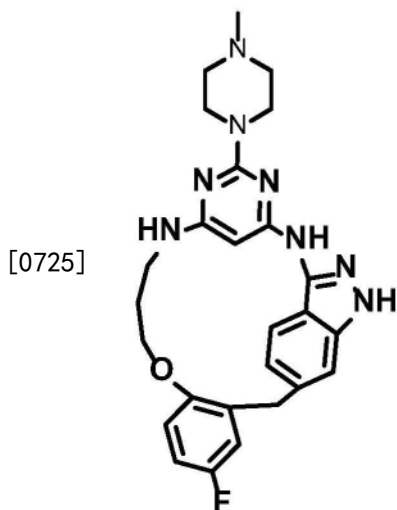


[0721] 合成步骤详见实施例1,得到白色固体。

[0722] LC-MS ( $M+H^+$ ) 425.1285

[0723]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.95 (d,  $J=18.7$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.27 (d,  $J=41.9$ Hz, 2H).

[0724] 实施例104: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-甲基哌嗪-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺



[0726] 合成步骤详见实施例3,得到白色固体。

[0727] LC-MS ( $M+H^+$ ): 489.2524

[0728]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 7.42 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (d,  $J=18.3$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.30 (d,  $J=3.5$ Hz, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H), 3.76 (s, 4H), 2.62 (t,  $J=1.1$ Hz, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.05 (d,  $J=3.3$ Hz, 2H).

[0729] 实施例105: 5<sup>5</sup>-氟-1<sup>2</sup>-(4-吗啉-1-基)-3<sup>1</sup>H-6-氧杂-2,10-二氮杂-3(3,6)-吡唑-1(4,6)-嘧啶-5(1,2)-苯甲环磷酰胺





- [0746] 0.0015% Brij-35
- [0747] 2) 停止缓冲
- [0748] 100mm HEPES, pH 7.5
- [0749] 0.015% Brij-35
- [0750] 涂布试剂3号
- [0751] 50mM EDTA
- [0752] 2. 复合准备
- [0753] 1) 用100% DMSO将化合物稀释至最终所需的最高抑制剂浓度的50倍。将100 $\mu$ l的复合稀释液转移到96孔板的孔中。例如,若要求的抑制剂浓度为5 $\mu$ M,则在此步骤中配制复方DMSO溶液250 $\mu$ M,若要求的抑制剂浓度为0.1 $\mu$ M,则在此步骤中配制复方DMSO溶液5 $\mu$ M。
- [0754] 2) 在同一96孔板的两个空孔中加入100 $\mu$ l 100% DMSO,无化合物对照和无酶对照。将印版标记为源印版。
- [0755] 3) 制备中间板,将10 $\mu$ l的化合物从源板转移到新的96孔板作为中间板。在中间板各孔中加入90 $\mu$ l的1x激酶缓冲液。将混合物在中间板上搅拌10分钟。
- [0756] 3. 准备试验板
- [0757] 1) 将每孔5 $\mu$ l的样品从96孔中间板转移到384孔板中,一份一份。例如,将96孔板的A1转移到384孔板的A1和A2。96孔板的A2转移到384孔板的A3、A4,以此类推。
- [0758] 4. 激酶反应
- [0759] 1) 配制2.5倍酶溶液
- [0760] 在1x激酶基缓冲液中加入激酶。
- [0761] 2) 配制2.5倍肽溶液
- [0762] 在1x激酶缓冲液中加入fam标记的肽和ATP。
- [0763] 3) 实验板已含有5 $\mu$ L的化合物在10%的DMSO中。
- [0764] 4) 转移2.5倍酶液到试验板
- [0765] 5) 384孔试板每孔加10 $\mu$ l 2.5x酶液。
- [0766] 6) 室温孵育10分钟。
- [0767] 7) 转移2.5倍肽溶液到实验板
- [0768] 在384孔实验板的每孔中加入10 $\mu$ L的2.5x肽溶液。
- [0769] 8) 激酶反应停止
- [0770] 在28 $^{\circ}$ C下孵育一段时间。
- [0771] 加入25 $\mu$ L的停止缓冲液停止反应。
- [0772] 5. 卡尺阅读
- [0773] 收集卡尺数据。
- [0774] 6. 曲线拟合
- [0775] 1) 从卡尺程序复制转换数据。
- [0776] 2) 将转换值转换为抑制值。
- [0777] 抑制百分比 =  $(\text{max-conversion}) / (\text{max-min}) * 100$ 。“max”代表DMSO控制;“min”代表低控制。
- [0778] 3) 对XLFit excel插件5.4.0.8版本的数据进行拟合,得到IC50值。所用公式为:Y

$= \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})$

[0779] 全部化合物1-15的 $\text{IC}_{50}$ 值如表所示。\*\*\*代表 $\text{IC}_{50} < 100\text{nmol}$ , \*\*代表 $100\text{nmol} < \text{IC}_{50} < 5000\text{nmol}$ , \*代表 $\text{IC}_{50} > 5000\text{nmol}$

[0780] 表1 ALK激酶抑制率测试结果

[0781]

实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性
1	**	29	***	56	**	83	*
2	**	30	***	57	**	84	*
3	***	31	***	58	**	85	*
4	***	32	**	59	**	86	*
5	***	33	***	60	**	87	*
6	***	34	***	61	**	88	*
7	***	35	**	62	**	89	*

8	***	36	**	63	**	90	*
9	***	37	**	64	**	91	*
10	***	38	***	65	*	92	*
11	**	39	**	66	**	93	*
12	***	40	**	67	**	94	*
13	***	41	***	68	**	95	*
14	***	42	**	69	**	96	*
15	**	43	*	70	**	97	*
16	**	44	***	71	**	98	*
17	***	45	***	72	**	99	*
18	**	46	**	73	**	100	*
19	**	47	**	74	**	101	*
20	**	48	**	75	*	102	*
21	**	49	**	76	*	103	*
22	**	50	**	77	*	104	*
23	**	51	**	78	*	105	*
24	***	52	***	79	*	106	*
25	***	53	***	80	*		
27	*	54	*	81	*		
28	***	55	**	82	*		

[0783] \*\*\*代表 $IC_{50} < 100 \text{ nmol}$ , \*\*代表 $100 \text{ nmol} < IC_{50} < 5000 \text{ nmol}$ , \*代表 $IC_{50} > 5000 \text{ nmol}$

[0784] 实施例108

[0785] 性能测试2:H2228抑制率实验

[0786] 细胞活性实验

[0787] 1. 细胞:NCI-H2228细胞,来自中国上海市睿智化学测试中心。

[0788] 2. 试剂:Gibco DMEM/F12培养基,Gibco 0.25%胰酶/EDTA细胞消化液,MTT (5mg/ml), DMSO,PBS。

[0789] 3. 仪器:37℃,5%CO<sub>2</sub>培养箱,TECAN Infinite™200系列多功能酶标仪,超净工作台,细胞计数板。

[0790] 4. 实验耗材:96孔板。

[0791] NCI-H2228细胞的活性测试实验步骤:

- [0792] 1. 铺板。将处于对数生长期的细胞用消化液消化,新鲜培养基终止,对细胞进行计数,用新鲜培养基将细胞浓度调整到 $5 \times 10^4$ 个/ml,每孔加 $200 \mu\text{L}$ ,设调零孔(只加培养基)3个,其他边缘用无菌PBS填充。
- [0793] 2. 于 $37^\circ\text{C}$ 下在 $5\% \text{CO}_2$ 中孵育24小时,让细胞铺满孔底60%左右。
- [0794] 3. 给药。将药物用DMSO溶解,配成 $10 \text{mmol/L}$ 母液,再用DMSO将其进行稀释,制成 $1 \text{mmol/L}$ 、 $100 \mu\text{mol/L}$ 、 $10 \mu\text{mol/L}$ 、 $1 \text{mol/L}$ 、 $0.1 \text{mol/L}$ 溶液,给药时,取上述浓度溶液 $1 \mu\text{L}$ 用培养基稀释成 $1 \text{mL}$ ,即给药浓度为 $10 \mu\text{mol/L}$ 、 $1 \mu\text{mol/L}$ 、 $100 \text{nmol/L}$ 、 $10 \text{nmol/L}$ 、 $1 \text{nmol/L}$ 、 $0.1 \text{nmol/L}$ 、 $0 \text{nmol/L}$ (对照组,加 $1 \mu\text{L}$  DMSO用培养基稀释成 $1 \text{mL}$ )。给药时,将原有孔内液体吸尽,加入含不同浓度药物的新鲜培养基,每孔 $200 \mu\text{L}$ 。
- [0795] 调零孔,只加培养基;
- [0796] 对照组,含与实验组相同体积的溶剂,用完全培养基稀释。每孔 $200 \mu\text{L}$ ;
- [0797] 实验组,将已溶解的药物用培养基稀释成 $0.1$ 、 $1$ 、 $10$ 、 $100$ 、 $1000$ 、 $10000 \text{nM}$ 浓度,每孔 $200 \mu\text{L}$ 。
- [0798] 4. 于 $37^\circ\text{C}$ 下在 $5\% \text{CO}_2$ 中孵育。
- [0799] 5. 72h后,每孔加入 $20 \mu\text{L}$  MTT溶液( $5 \text{mg/ml}$ ),继续培养4h。
- [0800] 6. 将96孔板用平板离心机离心, $1000$ 转/5分钟。
- [0801] 7. 终止培养,小心吸去孔内的培养液。
- [0802] 8. 每孔加入 $150 \mu\text{L}$ 二甲基亚砜(DMSO),低速震荡 $10 \text{min}$ ,待结晶物充分溶解后,在酶标仪, $490 \text{nm}$ 波长处测其吸光值。
- [0803] 全部化合物的 $\text{IC}_{50}$ 值如表所示。\*\*\*代表 $\text{IC}_{50} < 100 \text{nmol}$ ,\*\*代表 $100 \text{nmol} < \text{IC}_{50} < 5000 \text{nmol}$ ,\*代表 $\text{IC}_{50} > 5000 \text{nmol}$
- [0804] 表2 H2228抑制率活性表

[0805]

实 施例	活 性	实 施例	活 性	实 施例	活 性	实 施例	活 性
1	**	29	***	56	**	83	*
2	**	30	***	57	**	84	*
3	***	31	***	58	**	85	*
4	***	32	**	59	**	86	*
5	***	33	***	60	**	87	*
6	***	34	***	61	**	88	*
7	***	35	**	62	**	89	*
8	***	36	**	63	**	90	*
9	***	37	**	64	**	91	*
10	***	38	***	65	*	92	*
11	**	39	**	66	**	93	*
12	***	40	**	67	**	94	*
13	***	41	***	68	**	95	*
14	***	42	**	69	**	96	*
15	**	43	*	70	**	97	*
16	**	44	***	71	**	98	*
17	***	45	***	72	**	99	*
18	**	46	**	73	**	100	*
19	**	47	**	74	**	101	*
20	**	48	**	75	*	102	*
21	**	49	**	76	*	103	*
22	**	50	**	77	*	104	*
23	**	51	**	78	*	105	*

[0806]	24	***	52	***	79	*	106	*
	25	***	53	***	80	*		
	27	*	54	*	81	*		
	28	***	55	**	82	*		

[0807] \*\*\*代表 $IC_{50} < 100\text{nmol}$ , \*\*代表 $100\text{nmol} < IC_{50} < 5000\text{nmol}$ , \*代表 $IC_{50} > 5000\text{nmol}$ 。