

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年5月22日 (22.05.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/098723 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/118217

(22) 国际申请日: 2019年11月13日 (13.11.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811348040.X 2018年11月13日 (13.11.2018) CN

(71) 申请人: 上海轶诺药业有限公司(SHANGHAI EN-NOVABIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 江磊(JIANG, Lei); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。 冯志勇(FENG, Zhiyong); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。 金贤(JIN, Xian); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。 乔智(QIAO, Zhi); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。 寿建勇(SHOU, Jianyong); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。 尚珂(SHANG, Ke); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。 吴淡宜(WU, Danyi); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。

许灵灵(XU, Lingling); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。 徐圆(XU, Yuan); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。 张淑芸(ZHANG, Shuyun); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。 张毅(ZHANG, Yi); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。 张宇星(ZHANG, Yuxing); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路720弄2号404室, Shanghai 201203 (CN)。

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

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

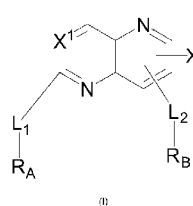
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

(54) Title: SIX-MEMBERED AND SIX-MEMBERED HETEROCYCLIC COMPOUND AND USES THEREOF SERVING AS PROTEIN RECEPTOR KINASE INHIBITOR

(54) 发明名称: 一类六元并六元杂环化合物及其作为蛋白受体激酶抑制剂的用途

(57) Abstract: Provided are a preparation and applications of a six-membered and six-membered heterocyclic compound, specifically, provided in the present invention is a compound as represented by formula I as follows, where the definitions of the groups are as described in the description. The compound has TRK kinase inhibiting activity and can serve as a pharmaceutical composition for treating TRK dysfunction-related diseases. (I)

(57) 摘要: 本发明提供了一类六元并六元杂环化合物的制备和应用, 具体地, 本发明提供了一类如下式I所示的化合物, 其中, 各基团的定义如说明书中所述。所述的化合物具有TRK激酶抑制活性, 可以作为治疗TRK功能异常相关疾病的药物组合物。(I)



WO 2020/098723 A1

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一类六元并六元杂环化合物及其作为蛋白受体激酶抑制剂的用途

技术领域

5 本发明涉及小分子药物领域，具体地，本发明涉及一类 TRK 激酶抑制剂及其制备和用途。

背景技术

原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin-receptor kinase, TRK)是一类神经生长因子受体，隶属于受体酪氨酸激酶家族，主要包括高度同源的 TRKA、TRKB 和 TRKC 三个成员，分别由 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 三个基因编码而成。这些受体酪氨酸激酶主要在神经组织中表达，并通过神经营养因子 NTs(neurotrophins)的激活在神经系统的发育和生理功能中发挥重要作用。TRK 作为酪氨酸激酶受体，每个 TRK 都有与其相对应的配体结合并激活其下游的信号通路。NGF (nerve growth factor)特异性结合并激活 TRKA；TRKB 的配体包括有 BDGF(brain-derived growth factor)和 NT-4/5(neurotrophin-4/5)；NT-3 特异性结合并激活 TRKC。三种 TRK 受体均含有用于配体结合的胞外结构域、跨膜结构域和具有激酶活性的胞内结构域。

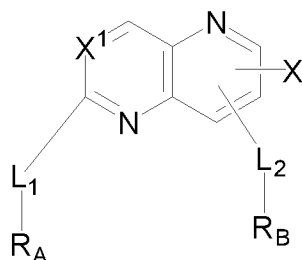
当特定配体与相应受体的胞外结构域相结合，会引发受体的寡聚化和胞质内激酶结构域中特定酪氨酸残基的磷酸化，从而引起下游信号通路如 Ras/ MAPK、PLC γ /PKC 和 PI3K/AKT 信号通路的激活，进而调控神经细胞的增殖、分化和存活等一系列生理过程 (Bergman, et al. 1999)。TRK 信号通路通常被精确调控，而它的异常激活则与肿瘤发生密切相关 (Amatu, et al. 2016)。研究表明，引起 TRK 通路异常激活的机制有很多，包括基因融合、蛋白质过度表达和单核苷酸突变，这些异常与肿瘤的发病机制密切相关，特别是 NTRK 基因融合已被证实是导致多种肿瘤发生的重要要因素，且不依赖于肿瘤的组织来源和类型。在当前二代测序技术和精准医疗的迅猛发展下，越来越多的 NTRK 融合基因被发现，例如 ETV6-NTRK3、MPRIIP-NTRK1、CD74-NTRK1 等。近年来的临床试验结果表明，这些融合基因是非常有效的抗癌靶点，且含有 NTRK 融合基因的肿瘤对 TRK 抑制剂有非常显著的响应率 (Drilon, et al. 2018)。因此，越来越多的 TRK 靶点抑制剂被报道，如 (WO2010048314, WO2011146336, WO2017004342)。同时，在临床试验阶段，已经发现有部分接受治疗的患者出现了耐药现象，并被证实是由酶活区域的部分碱基突变引起，例如 NTRK1 G595R 或 G667C 突变，NTRK3 的 G623R 或 G696A 突变，而新一代 TRK 激酶抑制剂的研制有望解决这些问题。

综上所述，本领域迫切需要开发新一代 TRK 激酶抑制剂。

发明内容

35 本发明的目的是提供一类新型 TRK 激酶抑制剂。

本发明的第一方面，提供了一类如下式 I 所示的化合物：



I

其中,

X 为 H、卤素、D、CN、-CONH₂;

5 X¹ 为 CR 或 N;

R 选自下组: H、D、氟、氯、-OH、-NH₂;

L₁ 选自下组: 取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元亚杂环基、或取代或未取代的-(X³)_y-, 其中各个所述的 X³ 各自独立地选自下组: 取代或未取代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-CONH-、-NHCO-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-;

L₂ 选自下组: 取代或未取代的-(X⁴)_z-, 其中各个所述的 X⁴ 各自独立地选自下组: 取代或未取代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-CONH-、-NHCO-、-NHCS-、-NHCONH-、-NHS(=O)-、-NHS(=O)₂-;

y 选自下组: 1 或 2; z 选自下组: 0、1 或 2;

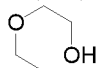
15 R_A 选自下组: H、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基;

R_B 选自下组: H、NH₂、OH、-COOH、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、或取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环);

除非特别说明, 所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个(例如 2 个、3 个、4 个等)取代基所取代: 卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₁-C₆ 烷基、卤代的 C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₃-C₈ 环烷基、甲基砷基、-S(=O)₂NH₂、氧代(=O)、-CN、羟基、-NH₂、羧基、C₁-C₆ 酰胺基(-C(=O)-N(Rc)₂ 或 -NH-C(=O)(Rc), Rc 为 H 或 C₁-C₅ 的烷基)、C₁-C₆ 烷基-(C₁-C₆ 酰胺




25 基)、或取代或未取代的选自下组的基团: C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₆ 胺基、C₆-C₁₀ 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)、-(CH₂)-C₆-C₁₀ 芳基、-(CH₂)-(具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基), 且所述的取代基选自下组: 卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₁-C₆ 烷基、卤代的 C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₃-C₈ 环烷基、甲基砷基、-S(=O)₂NH₂、氧代(=O)、-CN、羟基、-NH₂、羧基、C₁-C₆ 酰胺基(-C(=O)-N(Rc)₂ 或 -NH-C(=O)(Rc), Rc 为 H 或 C₁-C₅ 的烷基)、C₁-C₆ 烷基-(C₁-C₆ 酰胺基)、



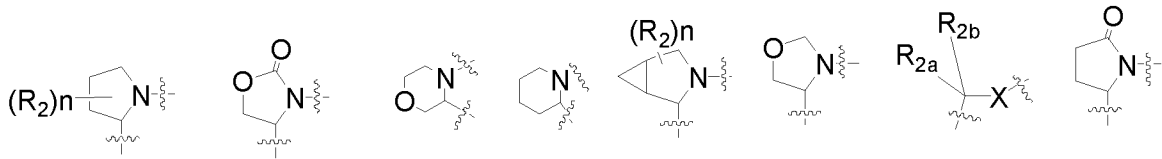
30 基)、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₆ 胺基、C₆-C₁₀ 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-12 元杂环基(包括

单环、并环、螺环或桥环)、-(CH₂)-C₆-C₁₀芳基、-(CH₂)-(具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基);

为基团的连接位点;

附加条件是式 I 化合物为化学上稳定的结构。

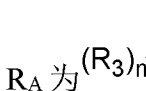

5 在另一优选例中,所述的 L₁ 选自下组:

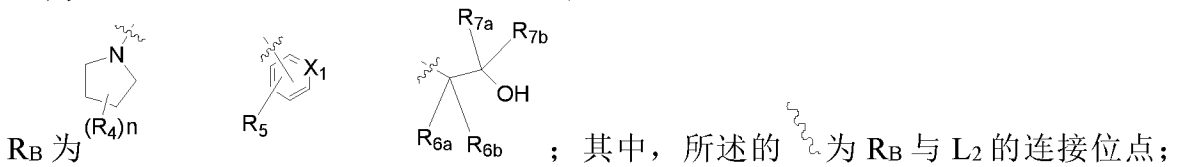
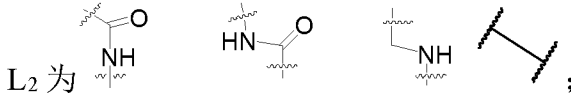


n 选自下组: 0、1、2 或 3;

R₂、R_{2a} 和 R_{2b} 各自独立地选自下组: H、OH、卤素、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷基;

X 选自下组: NH、O、-CONH-、-NHCO-、S、-S(=O)₂-、-NHS(=O)-、-NHS(=O)₂-;

10 R_A 为 ; 其中,所述的  指 R_A 与 L₁ 的连接位点;

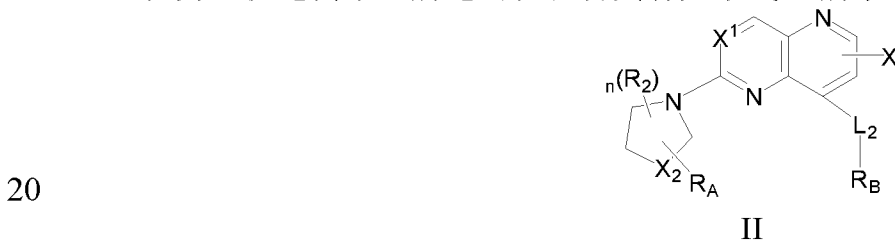


R₃ 选自下组: H、卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₁-C₆ 烷基、卤代的 C₁-C₆ 烷氧基;

15 R₄、R₅ 各自独立地选自下组: H、OH、卤素、C₁-C₆ 烷基 OH、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基胺基、C₁-C₆ 烷基酰胺基、-(C₁-C₆ 烷基)-NH-(C₁-C₆ 烷基)、-C₁-C₆ 烷基酰胺基-(C₁-C₆ 烷基);

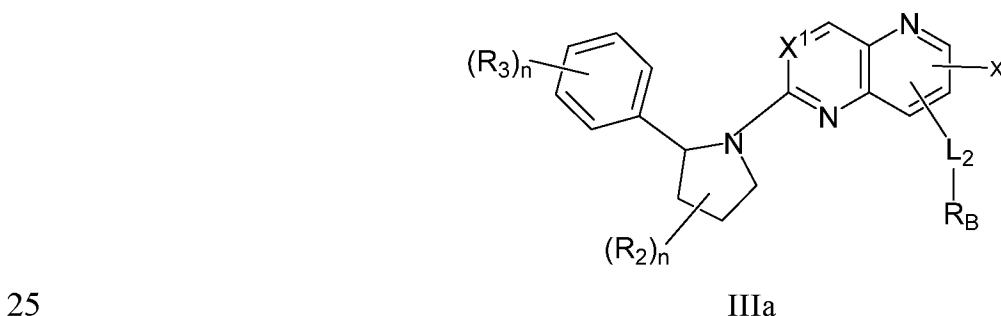
R_{6a}、R_{6b}、R_{7a}、R_{7b} 各自独立地选自下组: H、OH、卤素; 或 R_{6a}、R_{6b}、R_{7a}、R_{7b} 与其相连的碳原子共同构成具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基。

在另一优选例中,所述的化合物具有如下式 II 所示的结构:

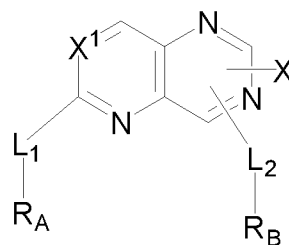


其中,所述的 X₂ 选自下组: C=O、-CH₂-、O、NH。

在另一优选例中,所述的化合物具有如下式 IIIa 所示的结构:



本发明的另一方面,提供了一类如下式 IV 所示的化合物:



IV

其中，

X 为 H、D 或卤素；

5 X¹ 为 CR 或 N；

R 选自下组：H、D、氟、氯、-OH、-NH₂；

L₁ 选自下组：取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元亚杂环基、或取代或未取代的-(X³)_y-，其中各个所述的 X³ 各自独立地选自下组：取代或未取代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-CONH-、-NHCO-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-

10 NH-；

L₂ 为取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元亚杂环基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基；

y 选自下组：1 或 2；z 选自下组：0、1 或 2；

15 R_A 选自下组：H、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基；

R_B 选自下组：H、NH₂、OH、-COOH、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、或取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)；

20 除非特别说明，所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个(例如 2 个、3 个、4 个等)取代基所取代：卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₁-C₆ 烷基、卤代的 C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₃-C₈ 环烷基、甲基砷基、-S(=O)₂NH₂、氧代(=O)、-CN、羟基、-NH₂、羧基、C₁-C₆ 酰胺基(-C(=O)-N(Rc)₂ 或 -NH-C(=O)(Rc)，Rc 为 H 或 C₁-C₅ 的烷基)、C₁-C₆ 烷基-(C₁-C₆ 酰胺

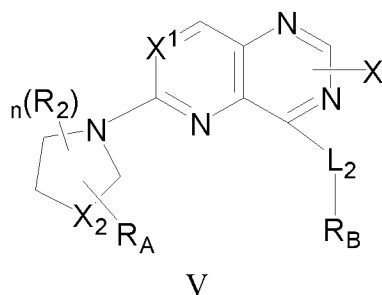


25 基)、或取代或未取代的选自下组的基团：未取代或被一个或多个羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₆ 胺基、C₆-C₁₀ 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)、-(CH₂)-C₆-C₁₀ 芳基、-(CH₂)-(具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基)，且所述的取代基选自下组：卤素、未取代或被一个或多个羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氧代、-CN、-NH₂、-OH、C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₆ 胺基、C₁-C₆ 酰胺基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基；

为基团的连接位点；

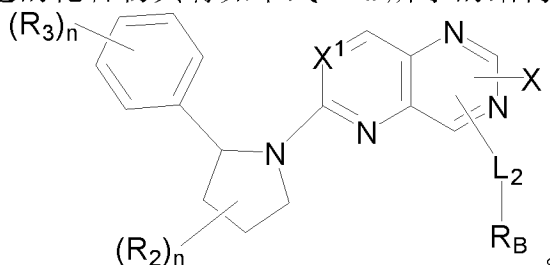
附加条件是式 I 化合物为化学上稳定的结构。

在另一优选例中，所述的化合物具有如下式 V 所示的结构：



其中, 所述的 X_2 选自下组: $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 O 、 NH 。

在另一优选例中, 所述的化合物具有如下式 IIIa 所示的结构:



本发明的第二方面, 提供了一种药物组合物, 所述的药物组合物包含(1)如本发明第一方面所述的化合物或其立体异构体或互变异构体, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物; (2)药学上可接受的载体。

10 在另一优选例中, 所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

在另一优选例中, 所述的疾病选自下组: 癌症, 增生性疾病, 疼痛, 皮肤病或病症, 代谢疾病, 肌肉疾病, 神经性疾病, 自身免疫疾病, 皮炎引起的瘙痒, 炎症相关疾病, 骨相关的疾病。

15 在另一优选例中, 所述的癌症选自 TRK 功能异常(TRK 基因扩增、或者过表达、或者突变、或者基因融合导致的功能异常激活)相关的癌症(包括但不限于): 神经母细胞瘤, 前列腺癌, 甲状腺癌, 肺癌卵巢癌, 胰腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、纤维肉瘤等。

20 本发明的第三方面, 提供了一种如本发明第一方面所述的化合物或其立体异构体或互变异构体, 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 或如本发明第二方面所述的药物组合物的用途, 用于制备预防和/或治疗与 TRK 功能异常(TRK 基因扩增、或者过表达、或者突变、或者基因融合导致的功能异常激活)相关的疾病的药物组合物。

在另一优选例中, 所述的疾病选自下组: 所述的疾病选自下组: 癌症, 增生性疾病, 疼痛, 皮肤病或病症, 代谢疾病, 肌肉疾病, 神经性疾病, 自身免疫疾病, 皮炎引起的瘙痒。

25 本发明的第四方面, 提供了一类 TRK 抑制剂, 所述抑制剂包含本发明第一方面所述的化合物、或其立体异构体或互变异构体、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

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

附图说明

图 1 为细胞实验中待测化合物对于细胞的抑制率百分比；

图 2 为小鼠模型试验中施用待测化合物后，小鼠的肿瘤体积随时间变化曲线。

具体实施方式

5 术语

除非另外定义，否则本文中所有的全部技术与科学术语均具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

如本文所用，在提到具体列举的数值中使用时，术语“约”意指该值可以从列举的值变动不多于 1%。例如，如本文所用，表述“约 100”包括 99 和 101 之间的全部值
10 (例如，99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

如本文所用，术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之，所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”。

15 定义

如本文所用，术语“烷基”包括直链或支链的烷基。例如 C₁-C₈ 烷基表示具有 1-8 个碳原子的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

如本文所用，术语“烯基”包括直链或支链的烯基。例如 C₂-C₆ 烯基指具有 2-6 个碳原子的直链或支链的烯基，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-
20 丁烯基、或类似基团。

如本文所用，术语“炔基”包括直链或支链的炔基。例如 C₂-C₆ 炔基是指具有 2-6 个碳原子的直链或支链的炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、或类似基团。

如本文所用，术语“C₃-C₈ 环烷基”指具有 3-8 个碳原子的环烷基。其可以是单环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或类似基团。也可以是双环形式，例如桥环
25 或螺环形式。

如本文所用，术语“C₁-C₈ 烷氧基”是指具有 1-8 个碳原子的直链或支链的烷氧基；例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

如本文所用，术语“具有 1-3 个选自下组 N、S 和 O 的杂原子的 3-12 元杂环烷基”是指具有 3-12 个原子的且其中 1-3 个原子为选自下组 N、S 和 O 的杂原子的饱和或部分饱和的环状基团。其可以是单环，也可以是双环形式，例如桥环或螺环形式。具体的实例可以为氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、吗啉基和吡咯烷基等。
30

如本文所用，术语“C₆-C₁₀ 芳基”是指具有 6-10 个碳原子的芳基，例如，苯基或萘基等类似基团。

如本文所用，术语“具有 1-3 个选自下组 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基”指具有 5-10 个原子的且其中 1-3 个原子为选自下组 N、S 和 O 的杂原子的环状芳香基团。其可以是单环，也可以是稠环形式。具体的实例可以为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基以及(1,2,4)-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基等。
35

除非特别说明，否则本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代：卤素、腈基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₆ 烷基-胺基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₂-C₆ 烯基、卤代 C₂-C₆ 炔基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、烯
40

丙基、苜基、C₆-C₁₂芳基、C₁-C₆烷氧基-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基-羰基、苯氧羰基、C₂-C₆炔基-羰基、C₂-C₆烯基-羰基、C₃-C₆环烷基-羰基、C₁-C₆烷基-磺酰基等。

如本文所用，“卤素”或“卤原子”指 F、Cl、Br、和 I。更佳地，卤素或卤原子选自 F、Cl 和 Br。“卤代的”是指被选自 F、Cl、Br、和 I 的原子所取代。

5 除非特别说明，本发明所描述的结构式意在包括所有的同分异构形式(如对映异构，非对映异构和几何异构体(或构象异构体))：例如含有不对称中心的 R、S 构型，双键的(Z)、(E)异构体等。因此，本发明化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

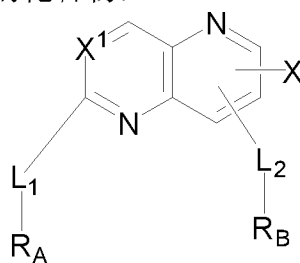
10 如本文所用，术语“互变异构体”表示具有不同能量的结构同分异构体可以超过低能垒，从而互相转化。比如，质子互变异构体(即质子移变)包括通过质子迁移进行互变，如 1H-吡啶与 2H-吡啶。化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组而进行互变。

如本文所用，术语“溶剂合物”是指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。

15

式 I 化合物

本发明提供了一类如下式 I 所示的化合物：



I

20 其中，

X¹ 为 CR 或 N；

R 选自下组：H、D、氟、氯、-OH、-NH₂；

25 L₁ 选自下组：取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元亚杂环基、或取代或未取代的-(X³)_y-，其中各个所述的 X³ 各自独立地选自下组：取代或未取代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-CONH-、-NHCO-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-；

L₂ 选自下组：取代或未取代的-(X⁴)_z-，其中各个所述的 X⁴ 各自独立地选自下组：取代或未取代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-CONH-、-NHCO-、-NHCONH-、-NHS(=O)-、-NHS(=O)₂-，或 L₂ 为无；

30 y 选自下组：1 或 2；z 选自下组：0、1 或 2；


R_A 选自下组：H、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基；

35 R_B 选自下组：H、NH₂、OH、-COOH、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、或取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)；

除非特别说明，所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个(例如 2 个、3 个、4 个等)取

代基所取代：卤素、C1-C6 烷氧基、卤代的 C1-C6 烷基、卤代的 C1-C6 烷氧基、卤代的 C3-C8 环烷基、甲基砷基、-S(=O)₂NH₂、氧代(=O)、-CN、羟基、-NH₂、羧基、C1-C6 酰胺基(-C(=O)-N(Rc)₂或-NH-C(=O)(Rc)，Rc 为 H 或 C1-C5 的烷基)、C1-C6 烷基-(C1-C6 酰胺



基)、、或取代或未取代的选自下组的基团：C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 胺基、C6-C10 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)、-(CH₂)-C6-C10 芳基、-(CH₂)-(具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基)，且所述的取代基选自下组：卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、氧代、-CN、-NH₂、-OH、C6-C10 芳基、C1-C6 胺基、C1-C6 酰胺基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基；


10 或 R_A 和 -L₂-R_B 相连形成：-Art¹-L₄-L₃-；其中，L₃ 选自下组：取代或未取代的-(X⁴)_z-，其中所述的各个 X⁴ 各自独立地选自下组：取代或未取代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-CONH-、-NHCO-、-NHCONH-、-NHS(=O)-、-NHS(=O)₂-；

15 L₄ 选自下组：取代或未取代的-(X⁵)_w-，其中所述的各个 X⁵ 各自独立地选自下组：取代或未取代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-CONH-、-NHCO-、-NHCONH-、-NHS(=O)-、-NHS(=O)₂-、取代或未取代的 C₃-C₈ 亚环烷基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元亚杂芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元亚杂环基；

z 和 w 各自独立地选自下组：1、2、3、4、5、6 或 7；

20 且 z 与 w 之和 ≤ 10；

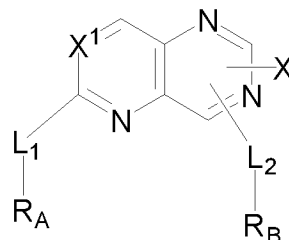
Art¹ 选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基；

 为基团的连接位点；

附加条件是式 I 化合物为化学上稳定的结构。

25 在另一优选例中，X¹、L₁、L₂、R_A 和 R_B 各自独立地为实施例化合物的对应基团。

在另一优选例中，本发明的化合物具有如下式所示的结构：



IV

30 其中，

X 为 H、卤素、CN、-CONH₂；

X¹ 为 CR 或 N；

R 选自下组：H、D、氟、氯、-OH、-NH₂；

35 L₁ 选自下组：取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元亚杂环基、或取代或未取代的-(X³)_y-，其中各个所述的 X³ 各自独立地选自下组：取代或未取

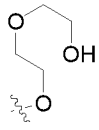
代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-CONH-、-NHCO-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-;


L₂ 为取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元亚杂环基;
y 选自下组: 1 或 2; z 选自下组: 0、1 或 2;


5 R_A 选自下组: H、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基;

R_B 选自下组: H、NH₂、OH、-COOH、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、或取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环);

除非特别说明,所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个(例如 2 个、3 个、4 个等)取代基所取代: 卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₁-C₆ 烷基、卤代的 C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₃-C₈ 环烷基、甲基砜基、-S(=O)₂NH₂、氧代(=O)、-CN、羟基、-NH₂、羧基、C₁-C₆ 酰胺基(-C(=O)-N(Rc)₂ 或 -NH-C(=O)(Rc), Rc 为 H 或 C₁-C₅ 的烷基)、C₁-C₆ 烷基-(C₁-C₆ 酰胺

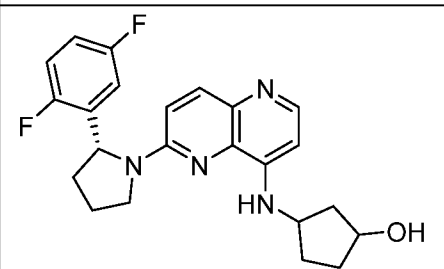
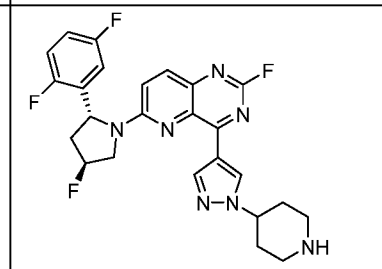
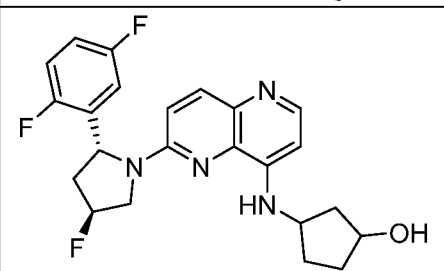
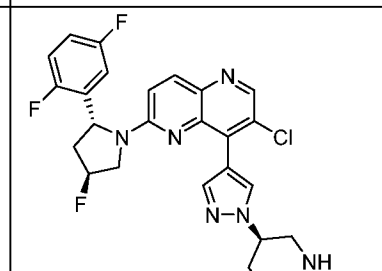


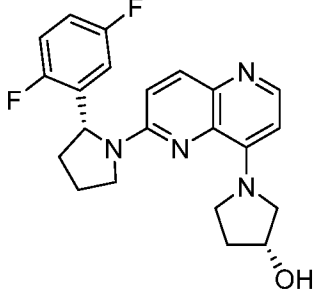
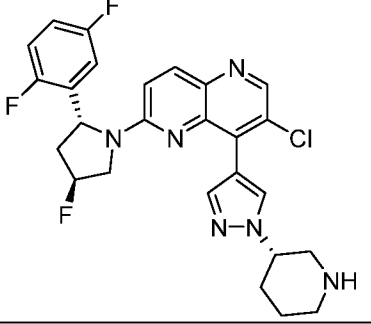
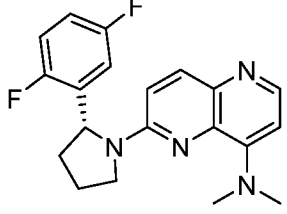
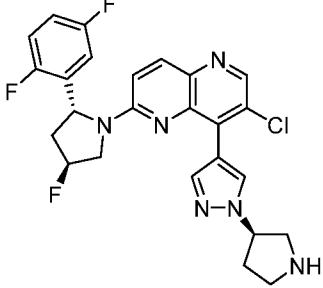
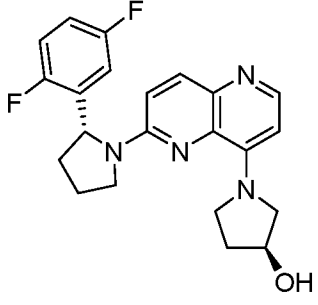
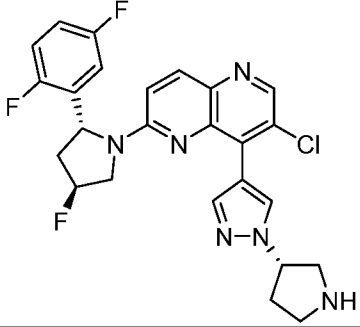
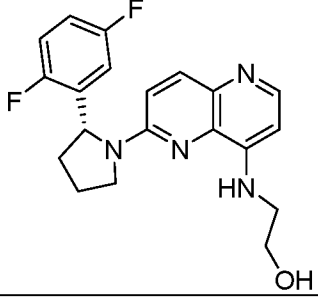
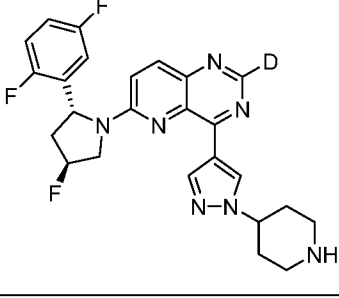
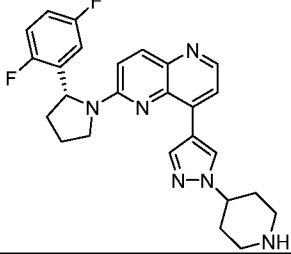
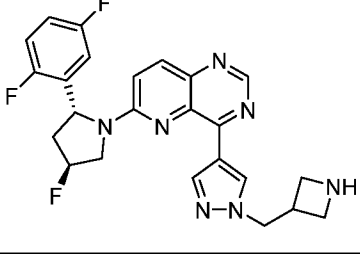
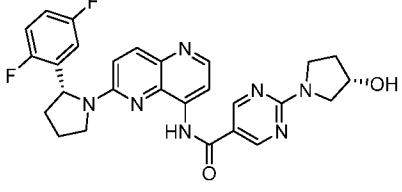
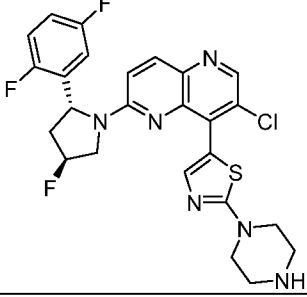
15 基)、、或取代或未取代的选自下组的基团: C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₆ 胺基、C₆-C₁₀ 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)、-(CH₂)-C₆-C₁₀ 芳基、-(CH₂)-(具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基), 且所述的取代基选自
20 CN、-NH₂、-OH、C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₆ 胺基、C₁-C₆ 酰胺基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基;

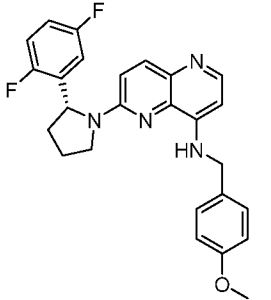
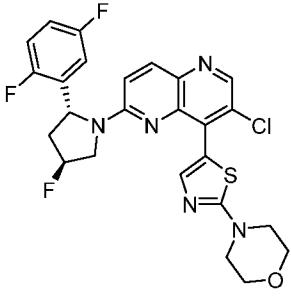
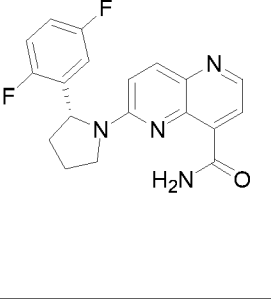
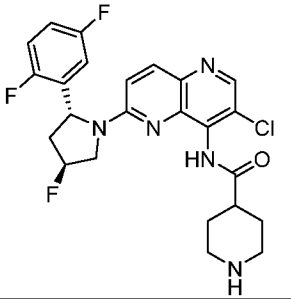
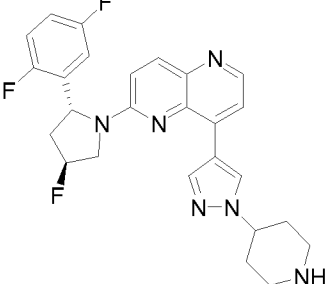
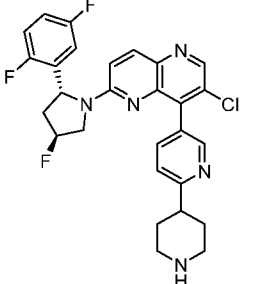
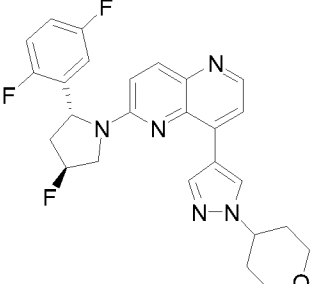
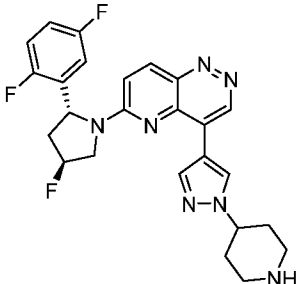
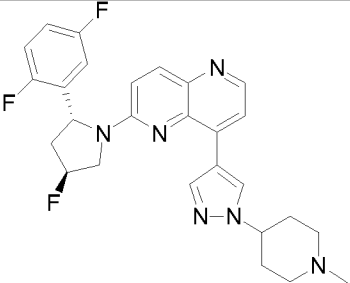
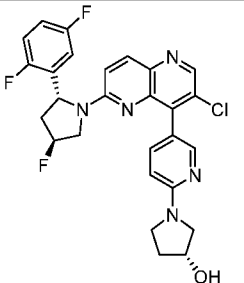
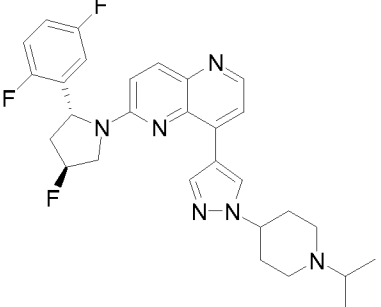
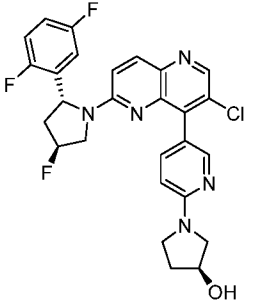
 为基团的连接位点;

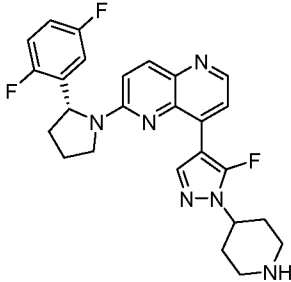
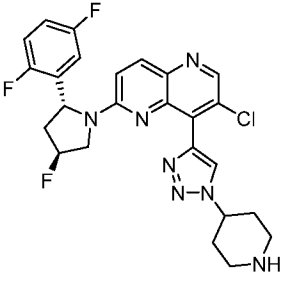
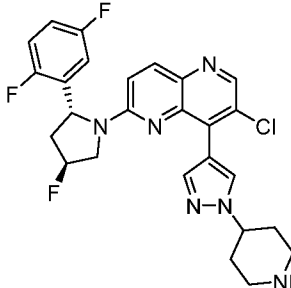
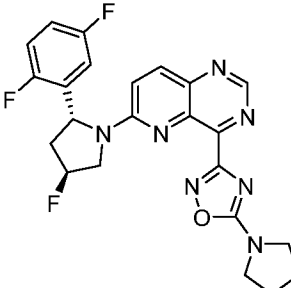
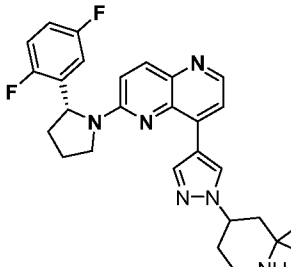
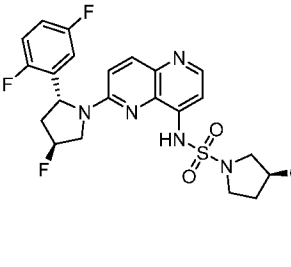
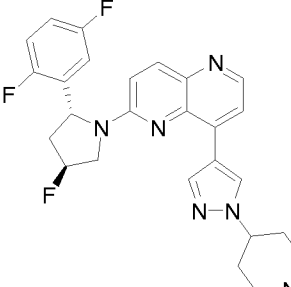
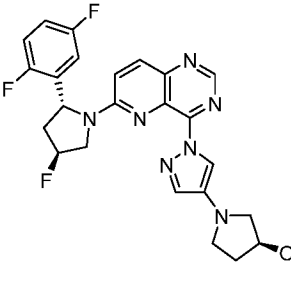
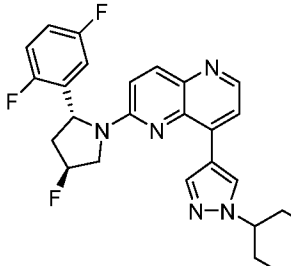
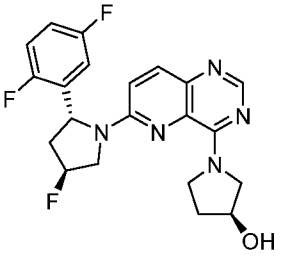
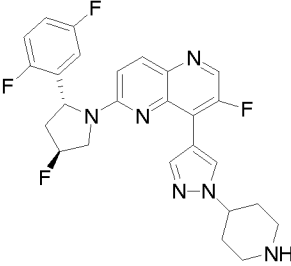
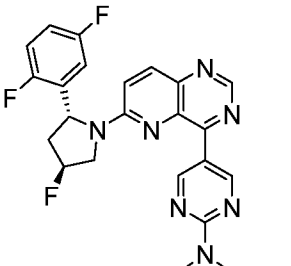
附加条件是式 I 化合物为化学上稳定的结构。

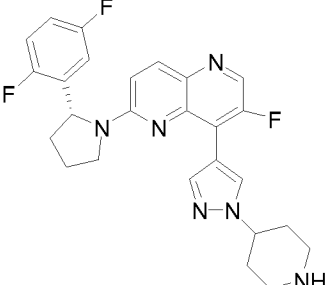
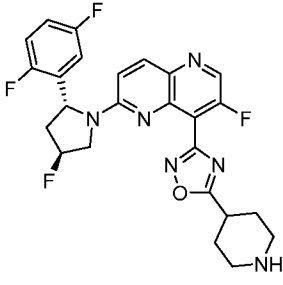
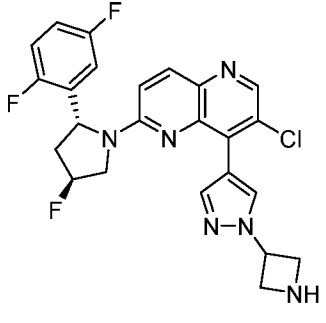
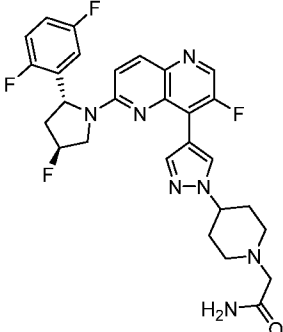
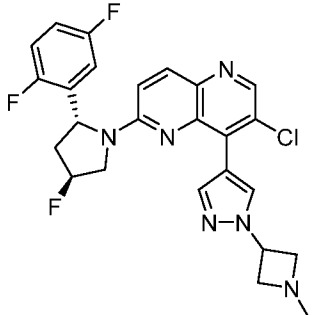
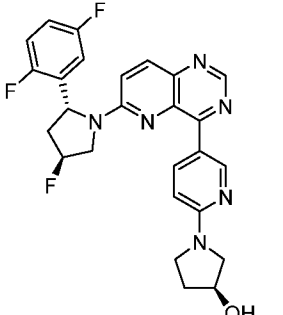
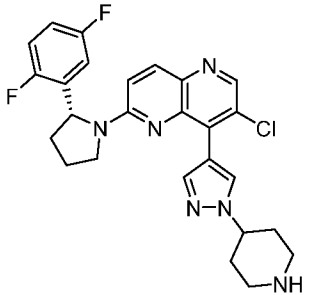
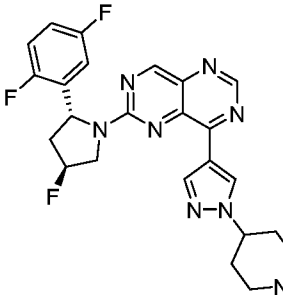
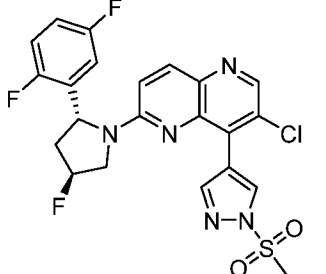
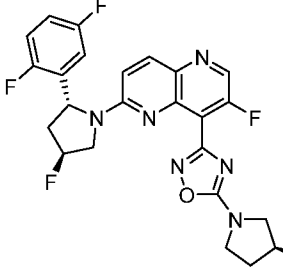
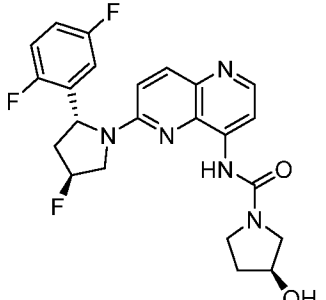
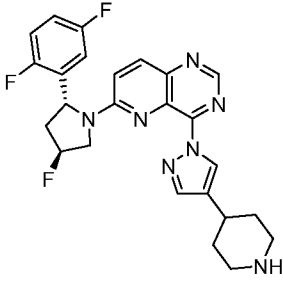
在另一优选例中,本发明的式 I 化合物为下表中所示的化合物。

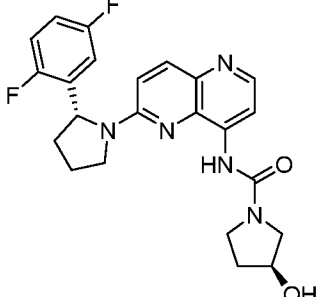
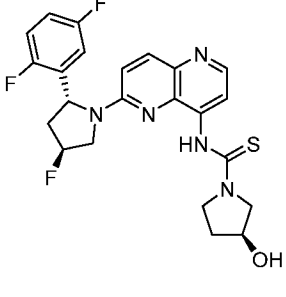
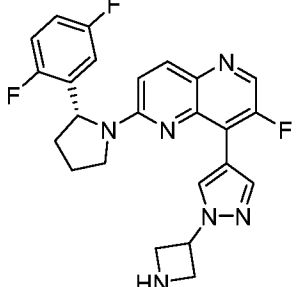
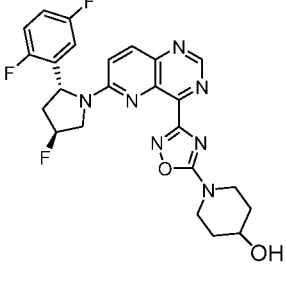
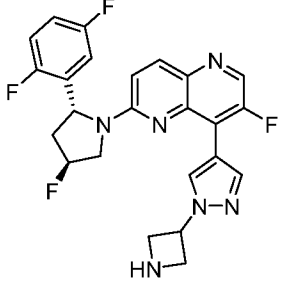
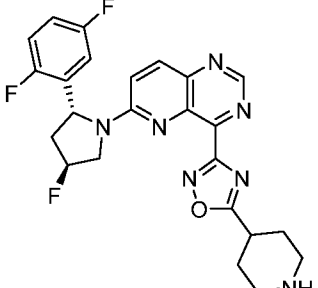
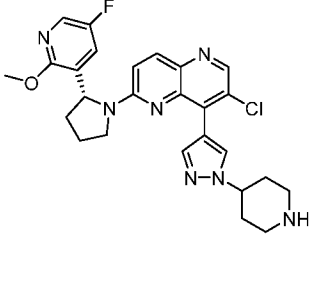
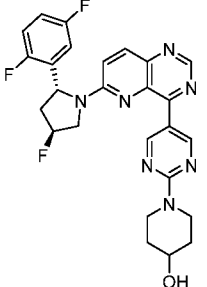
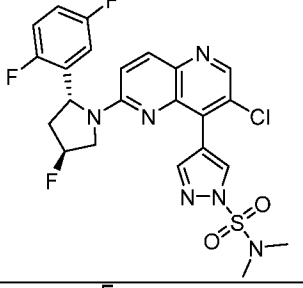
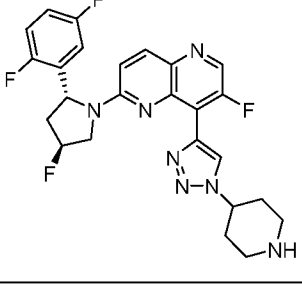
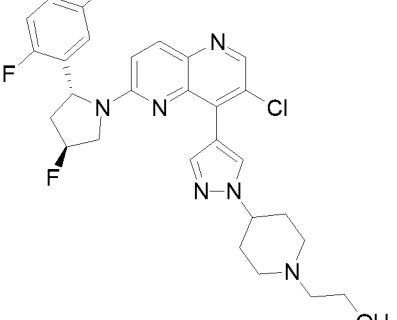
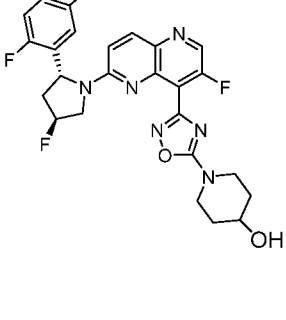
化合物	结构	化合物	结构
实施例 1		实施例 53	
实施例 2		实施例 54	

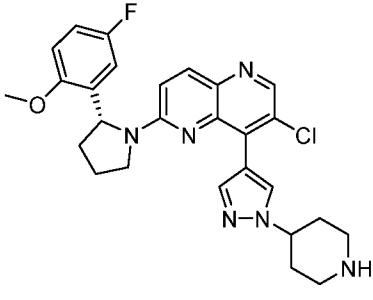
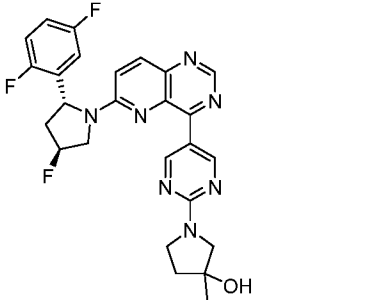
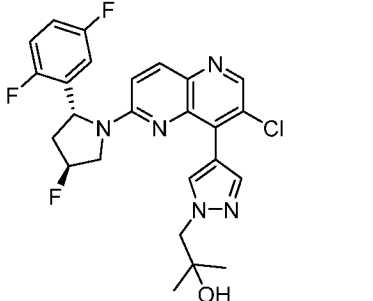
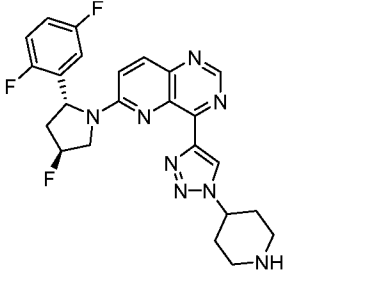
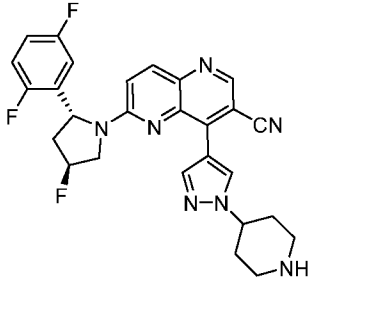
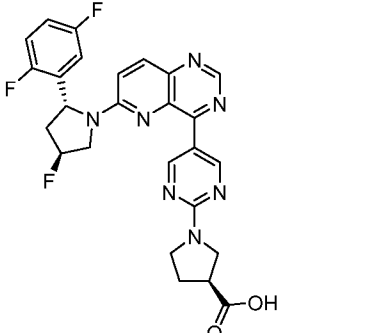
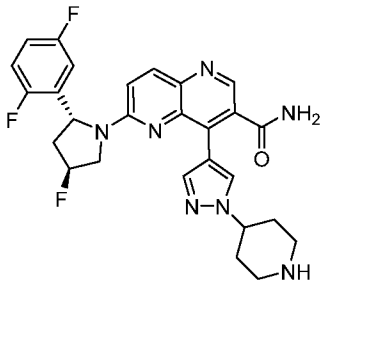
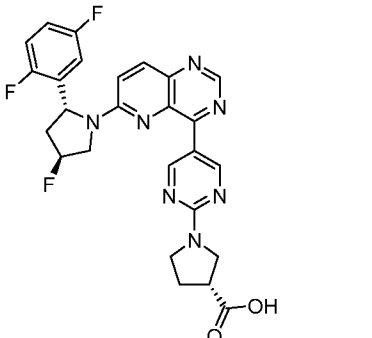
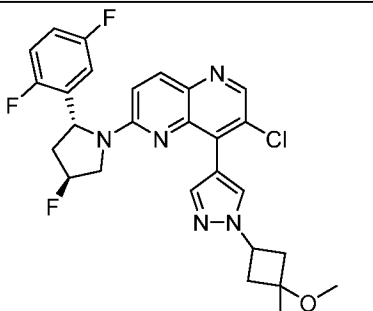
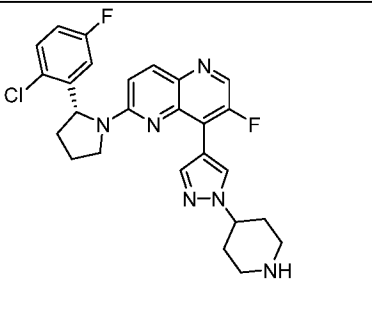
<p>实施例 3</p>		<p>实施例 55</p>	
<p>实施例 4</p>		<p>实施例 56</p>	
<p>实施例 5</p>		<p>实施例 57</p>	
<p>实施例 6</p>		<p>实施例 58</p>	
<p>实施例 7</p>		<p>实施例 59</p>	
<p>实施例 8</p>		<p>实施例 60</p>	

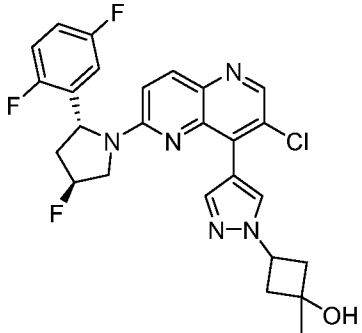
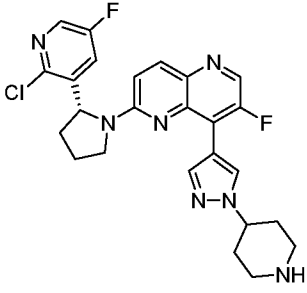
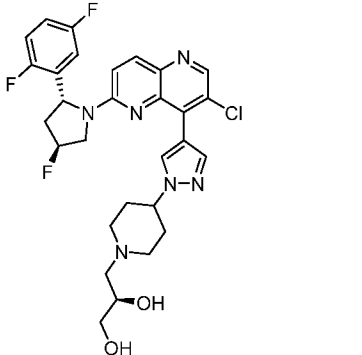
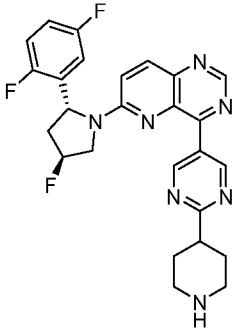
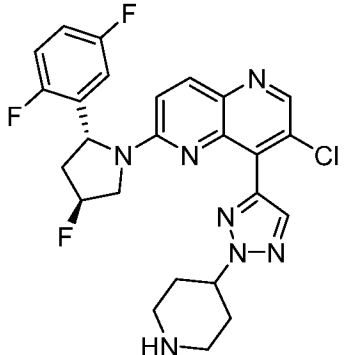
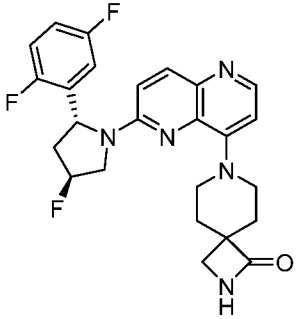
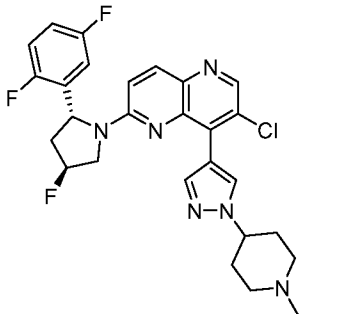
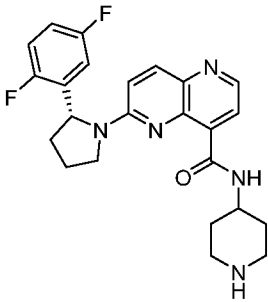
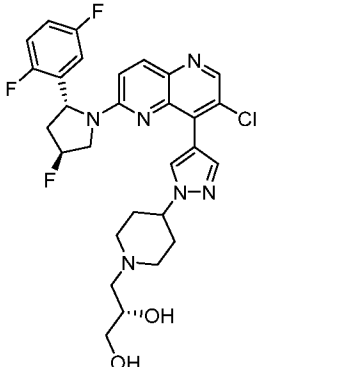
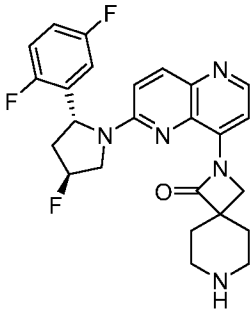
<p>实施例 9</p>		<p>实施例 61</p>	
<p>实施例 10</p>		<p>实施例 62</p>	
<p>实施例 11</p>		<p>实施例 63</p>	
<p>实施例 12</p>		<p>实施例 64</p>	
<p>实施例 13</p>		<p>实施例 65</p>	
<p>实施例 14</p>		<p>实施例 66</p>	

<p>实施例 15</p>		<p>实施例 67</p>	
<p>实施例 16</p>		<p>实施例 68</p>	
<p>实施例 17</p>		<p>实施例 69</p>	
<p>实施例 18</p>		<p>实施例 70</p>	
<p>实施例 19</p>		<p>实施例 71</p>	
<p>实施例 20</p>		<p>实施例 72</p>	

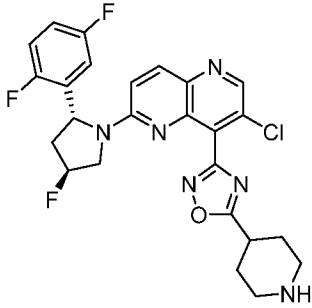
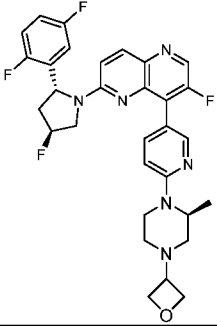
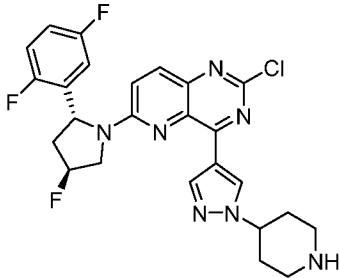
<p>实施例 21</p>		<p>实施例 73</p>	
<p>实施例 22</p>		<p>实施例 74</p>	
<p>实施例 23</p>		<p>实施例 75</p>	
<p>实施例 24</p>		<p>实施例 76</p>	
<p>实施例 25</p>		<p>实施例 77</p>	
<p>实施例 26</p>		<p>实施例 78</p>	

<p>实施 例 27</p>		<p>实施 例 79</p>	
<p>实施 例 28</p>		<p>实施 例 80</p>	
<p>实施 例 29</p>		<p>实施 例 81</p>	
<p>实施 例 30</p>		<p>实施 例 82</p>	
<p>实施 例 31</p>		<p>实施 例 83</p>	
<p>实施 例 32</p>		<p>实施 例 84</p>	

<p>实施 例 33</p>		<p>实施 例 85</p>	
<p>实施 例 35</p>		<p>实施 例 86</p>	
<p>实施 例 36</p>		<p>实施 例 87</p>	
<p>实施 例 37</p>		<p>实施 例 88</p>	
<p>实施 例 38</p>		<p>实施 例 89</p>	

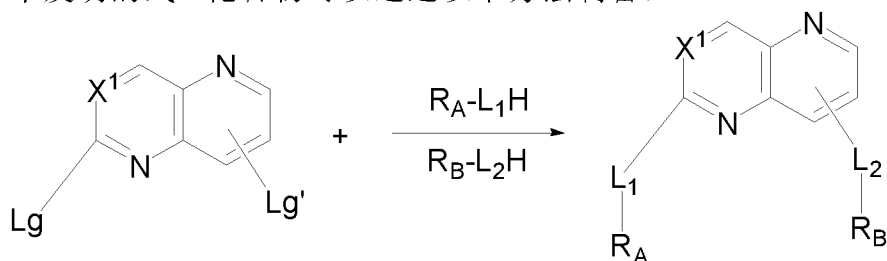
<p>实施例 39</p>		<p>实施例 90</p>	
<p>实施例 40</p>		<p>实施例 91</p>	
<p>实施例 41</p>		<p>实施例 92</p>	
<p>实施例 43</p>		<p>实施例 93</p>	
<p>实施例 44</p>		<p>实施例 94</p>	

<p>实施 例 45</p>		<p>实施 例 95</p>	
<p>实施 例 46</p>		<p>实施 例 96</p>	
<p>实施 例 47</p>		<p>实施 例 97</p>	
<p>实施 例 48</p>		<p>实施 例 98</p>	
<p>实施 例 49</p>		<p>实施 例 99</p>	
<p>实施 例 50</p>		<p>实施 例 100</p>	

实施 例 51		实施 例 101	
实施 例 52			

式 I 化合物的制备

本发明的式 I 化合物可以通过以下方法制备：



其中，Lg 和 Lg' 为离去基团，优选为 Tf、氟、氯、溴或碘。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的 TRK 激酶的抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于预防和/或治疗与 TRK 激酶活性或表达量相关的疾病（例如，癌症）。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物及药学上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 10-200mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。

药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物（如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等）、明胶、滑石、固体润滑剂（如硬脂酸、硬脂酸镁）、硫酸钙、植物油（如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等）、多元醇（如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等）、乳化剂（如吐温®）、润湿剂（如十二烷基硫酸钠）、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

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

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

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

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

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

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。
25

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

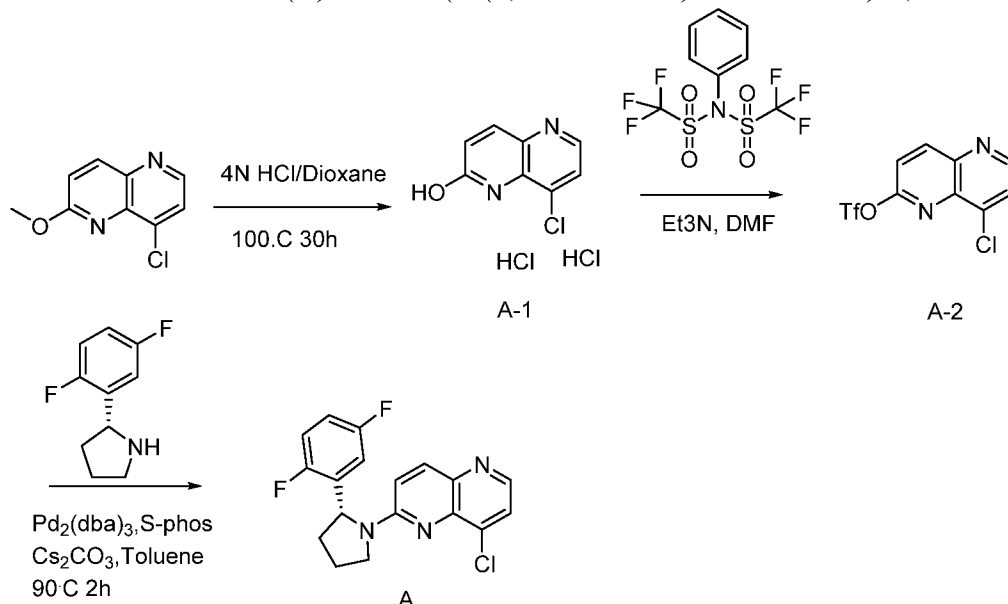
本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

联合给药时，所述药物组合物还包括与一类或多种其他药学上可接受的化合物。该
30 其他药学上可接受的化合物中的一类或多种可与本发明的化合物同时、分开或顺序地给药。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日
35 给药剂量通常为 1~2000mg，优选 20~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规
40 条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

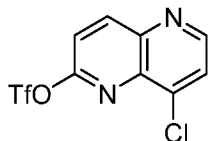
中间体 A 的合成: (R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘



- 5 向 8-氯-2-甲氧基-1,5-二氮杂萘 (900 mg, 4.62 mmol) 加入 4N 盐酸二氧六环溶液 (60 mL)。升温至 100 度搅拌 30 小时。反应液浓缩, 得标题化合物 8-氯-1,5-二氮杂萘-2-醇 盐酸盐(1.17 g, 收率 100%), 为白色固体。

MS (ESI): $m/z = 181 [M+H]^+$

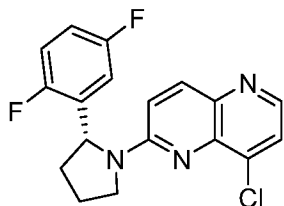
8-氯-1,5-二氮杂萘-2-基三氟甲磺酸酯



- 10 向 8-氯-1,5-二氮杂萘-2-醇 盐酸盐(1.17g, 4.62mmol), 三乙胺(3.2mL, 23.1mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(28mL)溶液中加入 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(2.48g, 6.93mmol), 室温并搅拌一个小时。加入水(100mL), 用乙酸乙酯萃取(100mL*2)。合并有机相, 干燥, 浓缩, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)到得标题化合物 8-氯-1,5-二氮杂萘-2-基三氟甲磺酸酯。(1.4g, 97.0%), 为白色固体。

MS (ESI): $m/z = 313 [M+H]^+$

(R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘

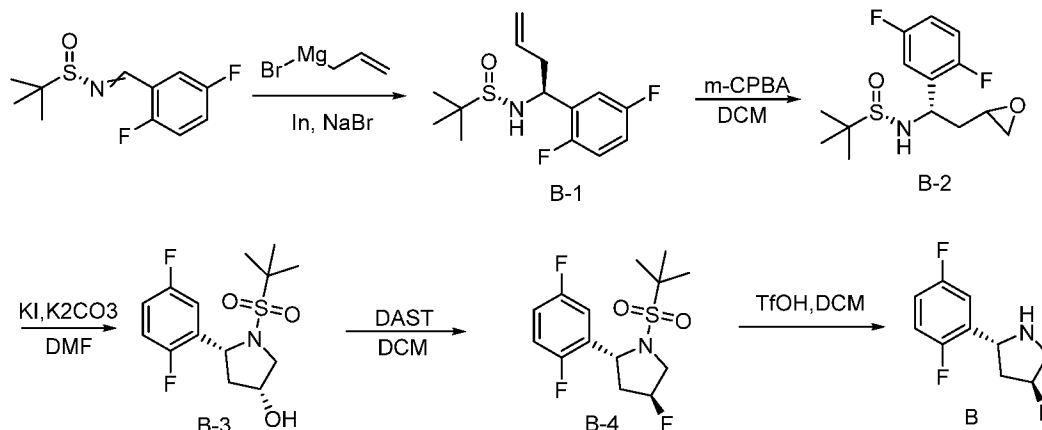


- 20 向 8-氯-1,5-二氮杂萘-2-基三氟甲磺酸酯(500 mg, 1,60 mmol), (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷(293 mg, 1.60 mmol), 碳酸铯(1.04 g, 3.20 mmol) 的甲苯溶液(10 mL)中加入双(二亚苄基丙酮)钯(146 mg, 0.16 mmol)和 2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯(131 mg, 0.32

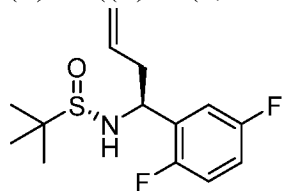
mmol), 反应液加热到 90°C, 并搅拌 2 小时。加入水(100 mL), 用二氯甲烷萃取 (100mL*2)。合并有机相,干燥,浓缩,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=4:1)到得标题化合物 (R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘(257mg,收率 46.5%), 为黄色油状物。

5 MS (ESI): $m/z = 346[M+H]^+$.

中间体 B 的合成



(S)-N-((S)-1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

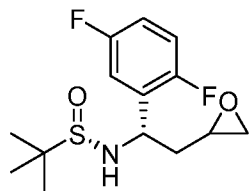


10

将(R)-N-(2,5-二氟苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (30g, 122.45 mmol)于室温下加入到饱和溴化钠(480mL)的水溶液中,加入 In (42g, 367.35mmol),然后加入烯丙基溴化镁 (42mL, 489.8mmol), 室温反应 6 小时, TLC 监测反应完毕, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 饱盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干得(S)-N-((S)-1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,黄色固体 (35g).

15

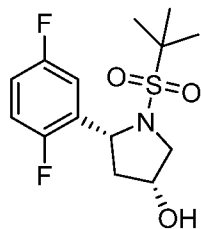
(S)-N-((1S)-1-(2,5-二氟苯基)-2-(环氧乙烷-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



20

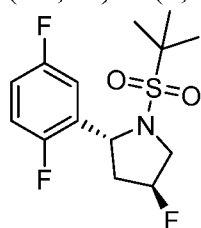
将(S)-N-((S)-1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(35 g, 121.95 mmol)溶于二氯甲烷 (800mL)中,于室温下分批加入间氯过氧苯甲酸 (80g, 365.85mmol), 室温搅拌过夜, TLC 监测反应完毕, 反应液用饱和碳酸氢钠与饱和硫代硫酸钠溶液洗涤, 饱盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干得(S)-N-((S)-1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺, 黄色固体 (31g,收率: 79%).

(3R, 5R)-1-(叔丁基磺酰基)-5-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-3-醇



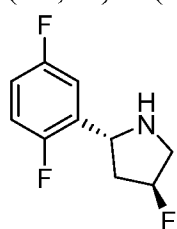
5 将(S)-N-((S)-1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(31g, 97.18mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中, 室温下加入碳酸钾(40g, 291.53mmol), 碘化钾(16g, 97.18mmol), 加热至 100 °C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕, 待反应液冷却至室温, 过滤, 滤液打入水中, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干过柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1—5/1)得到化合物 (3R, 5R)-1-(叔丁基磺酰基)-5-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-3-醇(7.5g)。

(2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷



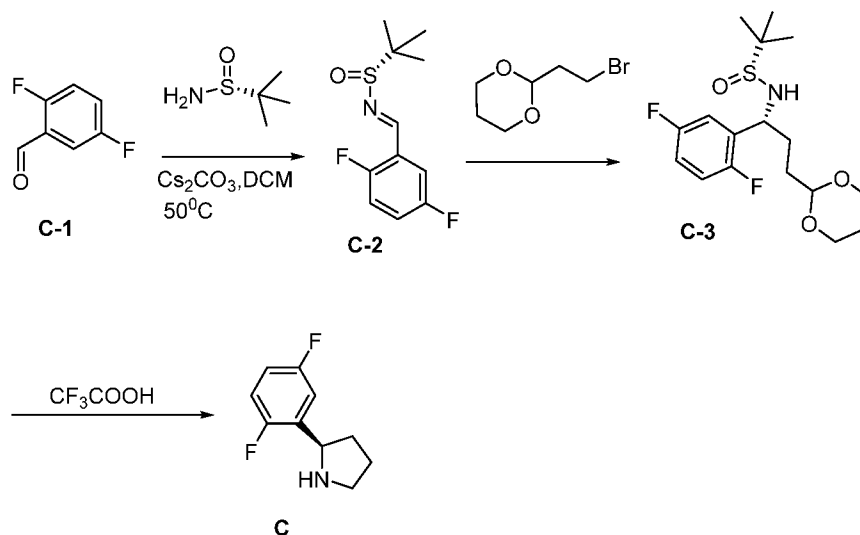
10 将(3R, 5R)-1-(叔丁基磺酰基)-5-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-3-醇(2.0 g, 6.27 mmol)溶于二氯甲烷(50 ml)中, 冷却至零下 60 °C, 将 DAST(2 ml)滴加入体系, 然后自然升至室温并搅拌过夜, LCMS 监测反应完毕, 反应液加入二氯甲烷稀释, 将其缓慢倒入冰水中, 分液, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干过柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到(2R, 4S)-1-(叔丁基磺酰基)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟, 黄色固体(1.2g, 收率: 15 60%)。

(2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷

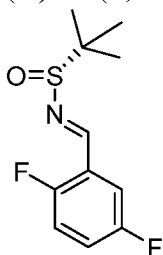


20 向 (2R, 4S)-1-(叔丁基磺酰基)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟(500mg, 1.55mmol)的二氯甲烷溶液(20mL)中加入三氟甲磺酸(0.7mL), 反应 2 小时, 溶剂旋干, 用 2M 的氢氧化钠溶液洗涤, 加入乙酸乙酯萃取, 分液, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干过柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到(2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷, 黄色固体(305mg, 收率: 99%)。

中间体 C 的合成

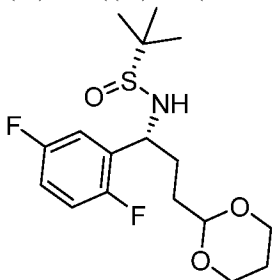


(R)-N-(2,5-二氟苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



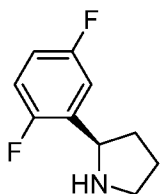
5 将 2,5-二氟苯(甲)醛(5 g, 35.2 mmol)与(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.47 g, 36.9 mmol)溶于二氯甲烷 (50 ml)中, 室温下加入碳酸铯(8.0 g, 24.6 mmol), 然后升温至 50 °C 反应 3 h, TLC 显示反应完毕, 过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤, 滤液用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 旋干得(R)-N-(2,5-二氟苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺, 为黄色油状液体(9 g)。

(R)-N-((R)-1-(2,5-二氟苯基)-3-(1,3-二噁烷-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



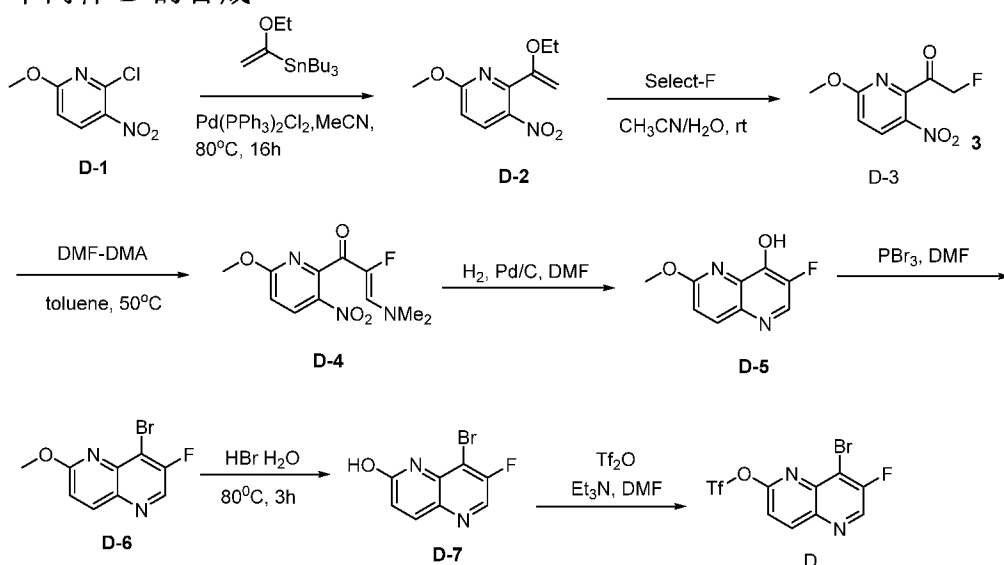
10 将镁屑 (2 g, 83.3 mmol) 溶于四氢呋喃 (72 ml)中, 氮气保护, 于 40 °C 下将 Dibal-H (0.1 ml, 1.5 M, 0.15 mmol) 滴加入体系, 40 °C 反应 0.5 h, 然后将 2-(2-溴乙基)-1,3-二噁烷 (14.3 g, 73.47 mmol) 的四氢呋喃(40 ml)溶液缓慢滴加入体系并控制温度在 40-50 °C, 滴完后保持 40 °C 搅拌 1 h。撤掉加热, 将反应体系冷却至-30 °C, 然后将 (R,E)-N-(2,5-二氟苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(9 g, 36.73 mmol)的四氢呋喃 (40 ml) 溶液滴加入体系, 控制其温度在-30 °C-20 °C, 滴完后, 于-30 °C 搅拌 2 h, TLC 显示反应完毕,用 10%的柠檬酸水溶液淬灭并控制温度在 10 °C, 用二氯甲烷 萃取, 有机相用饱和盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 旋干得(R)-N-((R)-1-(2,5-二氟苯基)-3-(1,3-二噁烷-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺, 无色油状液体(15.8 g)。

20 (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷



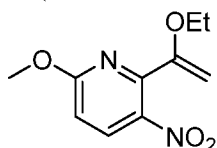
5 室温下将(R)-N-((R)-1-(2,5-二氟苯基)-3-(1,3-二噁烷-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(15.8g, 43.76mmol) 加入到三氟乙酸 (32mL)与水 (8mL) 的混合溶液中, 室温搅拌 1 h, 然后将三氟乙酸 (60mL)加入到体系, 三乙基硅烷 (15.2g, 131.1mmol)滴加入体系, 反应室温过夜, LCMS 监测反应完毕, 旋掉大部分三氟乙酸, 剩余溶于盐酸 (1 N, 100mL)并搅拌 0.5 小时,用甲基叔丁基醚萃取, 有机相用盐酸 (1 N, 50 mL)洗涤, 合并水相, 水相用 40%氢氧化钠水溶液调节 pH=11,然后用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干得(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷, 油状液体(6.7g)。

中间体 D 的合成



10

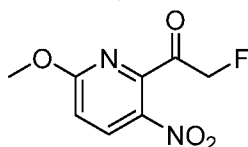
2-(1-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基-3-硝基吡啶



15 将化合物 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(16.4 g, 86.8 mmol)溶于乙腈(150 mL)中, 加入三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(37.5 g, 103.9 mmol), 双三苯基磷二氯化钯(3.05 g, 4.3 mmol), 氮气置换后, 反应液于 80 度下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应结束后, 反应混合液降至室温,反应液倒入冰水/乙酸乙酯(150 mL/100 mL)中, 用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压下蒸除溶剂, 粗品用柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到淡黄色液体化合物(29 g, 收率 99%)。

MS (ESI): $m/z = 225$ [M+H]⁺.

20 2-氟-1-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)乙酮

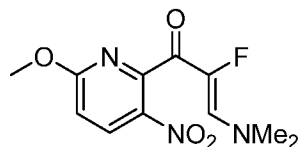


将 2-(1-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基-3-硝基吡啶(23 g, 66.7mmol)溶于乙腈(100 mL)和水

(50 mL)中, 加入选择性氟试剂(30.75 g, 86.8 mmol), 反应液于室温下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应结束后, 反应液倒入冰水(100 mL)中, 用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压下蒸除溶剂, 粗品用柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1), 并用石油醚(150 mL)打浆得到白色固体化合物(3) (13.76 g, 收率 75%)。

MS (ESI): $m/z = 215$ [M+H]⁺.

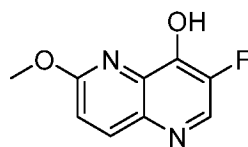
3-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)-3-羰基丙腈



10 将 2-氟-1-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)乙酮(9.76 g, 45.61mmol)溶于甲苯 (60 mL)中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(30 ml), 反应液于 50 度下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应结束后, 反应液降至室温,大量的固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗涤,干燥, 得到黄色固体(10.61 g, 收率 86%)。

MS (ESI): $m/z = 270$ [M+H]⁺.

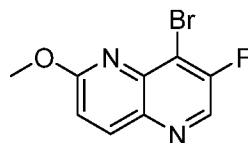
3-氟-6-甲氧基-1,5-二氮杂萘-4-醇



15 将 3-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)-3-羰基丙腈(10.61 g, 39.4mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)中, 加入 10%Pd/C(3.2 g), 氢气置换后, 反应液于 40 度在氢气氛围下搅拌 16h。LCMS 检测反应结束后, 滤除 Pd/C, 滤液减压下蒸除溶剂, 得到黄色固体 (8.76 g, 收率 80%)

MS (ESI): $m/z = 195$ [M+H]⁺.

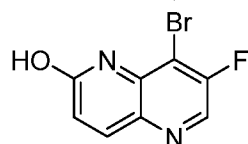
8-溴-7-氟-2-甲氧基-1,5-二氮杂萘



25 将 3-氟-6-甲氧基-1,5-二氮杂萘-4-醇(8.76 g, 44.9mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)中,控温在 0 度下滴加三溴化磷(14.73 g, 54.3mmol), 滴完, 反应液于 25 度下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应结束后, 反应液倒入冰水(100 mL)中, 用饱和碳酸氢钠中和至 pH~8。用乙酸乙酯(40 mL x 5) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压下蒸除溶剂, 粗品用柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=6/1)得到浅黄色固体 6(5.96 g,收率 52%)。

MS (ESI): $m/z = 257$ [M+H]⁺.

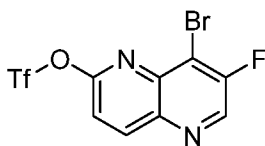
8-溴-7-氟-1,5-二氮杂萘-2-醇



30 将 8-溴-7-氟-2-甲氧基-1,5-二氮杂萘(5.96 g, 23.2 mmol) 溶于氢溴酸溶液 (30 mL) 中, 反应液于 80 度下搅拌 3 小时。LCMS 检测反应结束后, 用饱和碳酸氢钠溶液中和

至 pH~8, 过滤, 得到类白色固体 (4.76 g, 收率 85%).

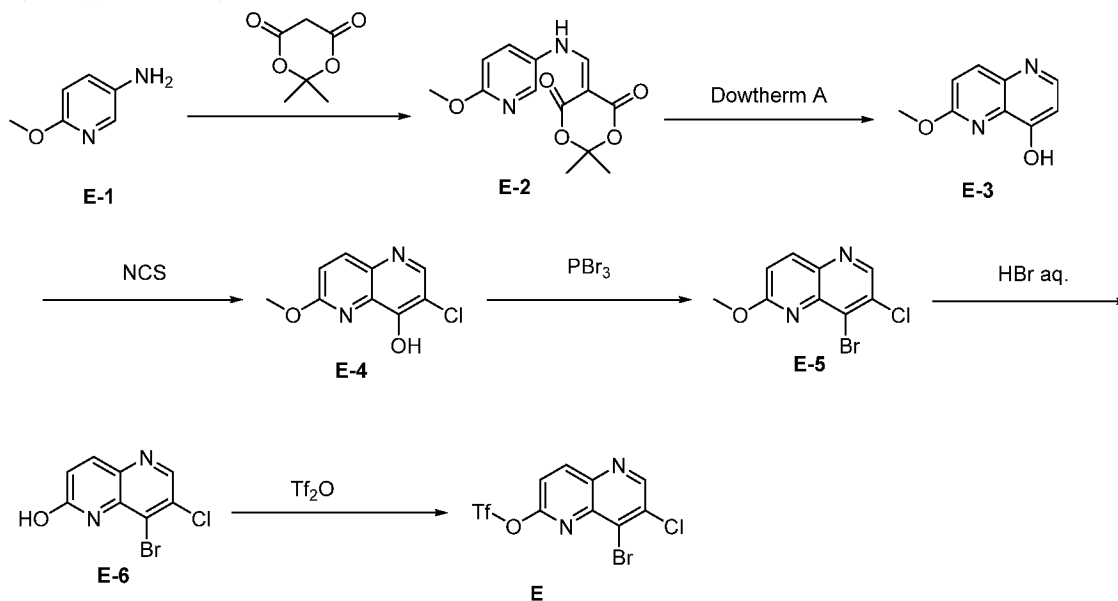
8-溴-7-氟-1,5-二氮杂萘-2-基三氟甲磺酸酯



5 将 8-溴-7-氟-1,5-二氮杂萘-2-醇(3.0 g, 12.4 mmol), 吡啶(2.2 mL, 27.3 mmol)溶于二氯甲烷 (50 mL)中, 反应液冷却至 0 度, 向上述反应液滴加 Tf_2O (2.5 mL, 14.8 mmol), 反应液在室温搅拌 1h. LCMS 检测反应结束后, 用盐酸调至 pH~2, 用二氯甲烷(30 mL x 3)萃取, 粗品用柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到白色固体(4.0 g, 收率 86%).

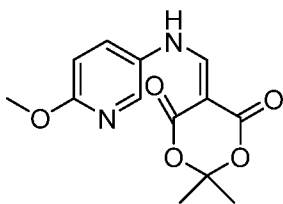
MS (ESI): $m/z = 375$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中间体 E 的合成



10

5-[(6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-亚甲基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮

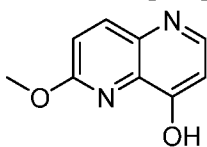


15

将 6-甲氧基吡啶-3-胺(25 g, 201.61 mmol)溶于乙醇 (150 mL)中, 加入丙二酸亚异丙酯(31.9g, 221.77 mmol), 原甲酸三乙酯(29.84 g, 201.61 mmol), 反应液加热至回流 5 小时. LCMS 检测反应结束后, 反应液降至室温,大量的固体析出, 过滤, 滤饼用乙醇洗涤,干燥,得到黑褐色固体(90.4 g, 收率 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.51 (d, $J = 14.4\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-醇



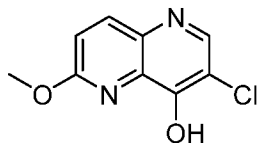
20

将二苯醚-联苯共晶 (170 mL)加热至 190 度,将 5-[(6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-亚甲

基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮(17 g, 61.5 mmol)分批加入上述溶液, 加完, 反应液维持 190 度搅拌 0.5 小时。LCMS 检测反应结束后, 反应液降至室温, 加入乙醚(170 mL), 大量的固体析出, 过滤, 滤饼用乙醚洗涤, 干燥, 得到褐色固体(6.5 g, 收率 60%)。

MS (ESI): $m/z = 177 [M+H]^+$.

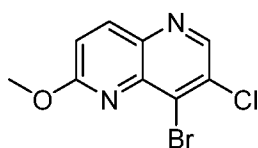
5 3-氯-6-甲氧基-1,5-二氮杂萘-4-醇



将 6-甲氧基-[1,5]二氮杂萘-4-醇(19.4 g, 110.23 mmol)溶解在醋酸(330 mL)中, 加入 N-氯代丁二酰亚胺 (16.87 g, 126.76 mmol), 反应液于 30 度搅拌 16 小时。LCMS 检测反应结束后, 反应液降至室温, 大量的固体析出, 过滤, 滤饼分别用乙醚, 正庚烷洗涤, 干燥, 得到类白色固体(10g, 收率 43%)。

MS (ESI): $m/z = 211 [M+H]^+$.

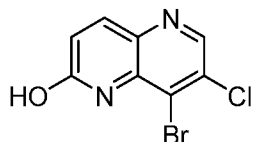
10 8-溴-7-氯-2-甲氧基-1,5-二氮杂萘



采用类似于 8-溴-7-氟-2-甲氧基-1,5-二氮杂萘的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物 8-溴-7-氯-2-甲氧基-1,5-二氮杂萘 (1.1g, 收率 84%)。

MS (ESI): $m/z = 273 [M+H]^+$.

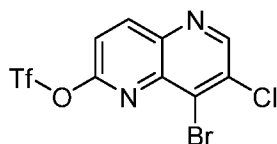
15 8-溴-7-氯-1,5-二氮杂萘-2-醇



采用类似于 8-溴-7-氟-1,5-二氮杂萘-2-醇的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物 8-溴-7-氯-1,5-二氮杂萘-2-醇(1.6g, 收率 >100%)。

MS (ESI): $m/z = 261 [M+H]^+$.

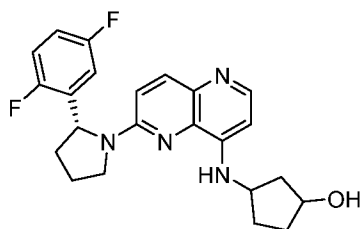
20 8-溴-7-氯-1,5-二氮杂萘-2-基三氟甲磺酸酯



采用类似于 8-溴-7-氟-1,5-二氮杂萘-2-基三氟甲磺酸酯的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物 8-溴-7-氯-1,5-二氮杂萘-2-基三氟甲磺酸酯(13.3 g, 收率 81%)。

MS (ESI): $m/z = 393 [M+H]^+$.

实施例 1: 3-((6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)环戊烷-1-醇

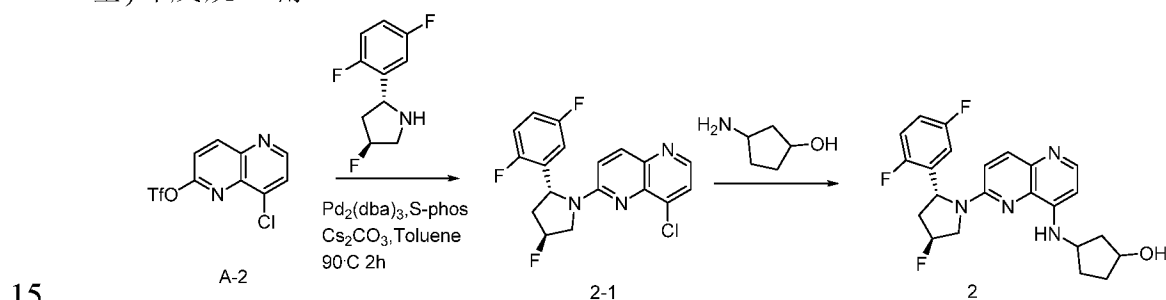


向(R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘(68 mg, 0.197 mmol), 3-氨基环戊烷-1-醇盐酸盐(81 mg, 0.59 mmol), 碳酸铯(321 mg, 0.985 mmol) 的甲苯溶液(5 mL)中加入双(二亚苄基丙酮)钯(18 mg, 0.020 mmol)和 2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯(16 mg, 0.039 mmol), 反应液加热到 110 度, 并搅拌 2 小时。反应液浓缩, 反相制备到
5 得标题化合物 3-((6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)环戊烷-1-醇(10 mg, 收率 2.4%), 为黄色固体。

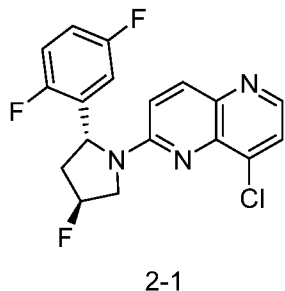
MS (ESI): $m/z = 411 [M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.30 - 2.08 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 1H).

实施例 2: 3-(((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)环戊烷-1-醇



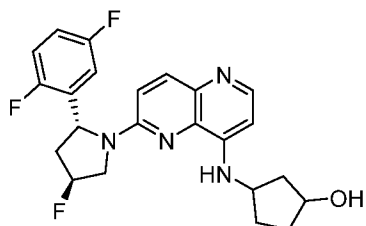
8-氯-2-(((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘



采用类似于(R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物 8-氯-2-(((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘
20 萘(137 mg, 收率 47.1%), 为无色油状物。

MS (ESI): $m/z = 364 [M+H]^+$.

3-(((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)环戊烷-1-醇

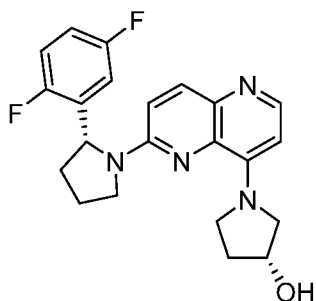


采用类似于实施例 1 的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物 3-(((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)环戊烷-1-醇(10mg, 收率 11.8%), 为白色油状物。

MS (ESI): $m/z = 429[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.10 – 6.91 (m, 3H), 6.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.52-5.37 (m, 2H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.45 – 2.24 (m, 2H), 2.23 – 2.06 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.52 (m, 2H).

实施例 3: (R)-1-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)吡咯烷-3-醇

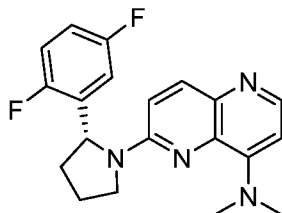


10 向(R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘(50mg, 0.144mmol), N,N-二异丙基乙胺(186mg, 1.44mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(2mL)中加入(R)-吡咯烷-3-醇盐酸(38mg, 0.433mmol), 反应液加热到 110 度, 并搅拌 16 小时。反应液浓缩, 反相制备到得标题化合物(R)-1-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)吡咯烷-3-醇(12mg, 收率 21.0%), 为黄色固体。

15 MS (ESI): $m/z = 396.9 [M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.04 – 6.88 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H).

实施例 4: (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N,N-二甲基-1,5-二氮杂萘-4-胺。



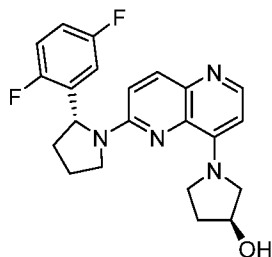
25 采用类似于实施例 3 的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N,N-二甲基-1,5-二氮杂萘-4-胺(16 mg, 收率 31.4%), 为黄色固体。

MS (ESI): $m/z = 355 [M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 2.16 – 2.02 (m, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 1H).

实施例 5: (S)-1-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)吡咯烷-3-

醇



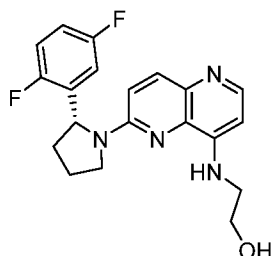
采用类似于实施例 3 的条件，替换相应的起始原料，得化合物(S)-1-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)吡咯烷-3-醇(30mg,收率 52.6 %), 为黄色固体。

5 MS (ESI): $m/z = 397[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.01 – 6.89 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 3H), 2.52 – 2.38 (m, 1H), 2.12-1.88 (m, 5H).

10

实施例 6: (R)-2-((6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)乙烷-1-醇

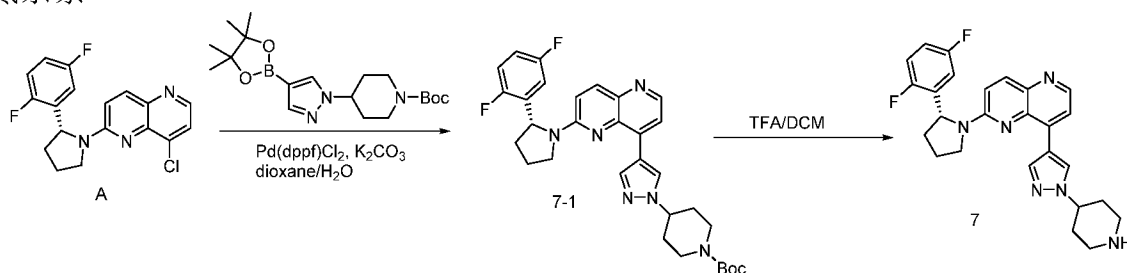


15 向(R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘(50mg, 0.144mmol), N,N-二异丙基乙胺(186mg, 1.44mmol) 的二甲基亚砜溶液(2mL)中加入 2-氨基乙烷-1-醇(26mg, 0.433mmol), 反应液加热到 140 度, 并搅拌 24 小时。反应液浓缩, 反相制备到得标题化合物 (R)-2-((6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)乙烷-1-醇(15mg,收率 28.1%), 为黄色固体。

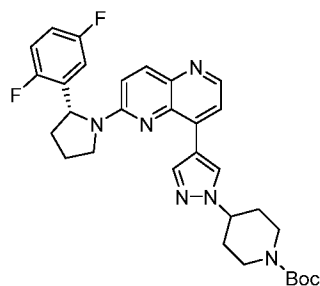
MS (ESI): $m/z = 371 [M+H]^+$.

20 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.49 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 3H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 2.54 – 2.44 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 1H).

25 实施例 7: (R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



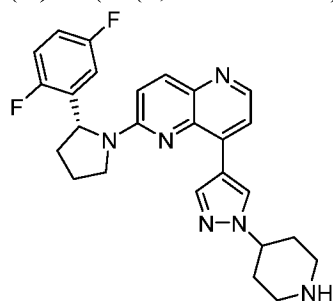
叔-丁基 (R)-4-(4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯



5 将(R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘(50 mg, 0.14 mmol), 叔-丁基 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯(106 mg, 0.28 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(5.7 mg, 0.007 mmol)和碳酸钾(38 mg, 0.28 mmol)与 1,4-二氧六环(1 mL),水(0.2 mL)混合,氮气保护下,加热到 100 度搅拌过夜。加入水(50 mL),用乙酸乙酯(50 mL*2)萃取。合并有机相,干燥,过滤,浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/2)得到黄色固体(70 mg,收率 89%)。

10 MS (ESI): $m/z = 561 [M+H]^+$.

(R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



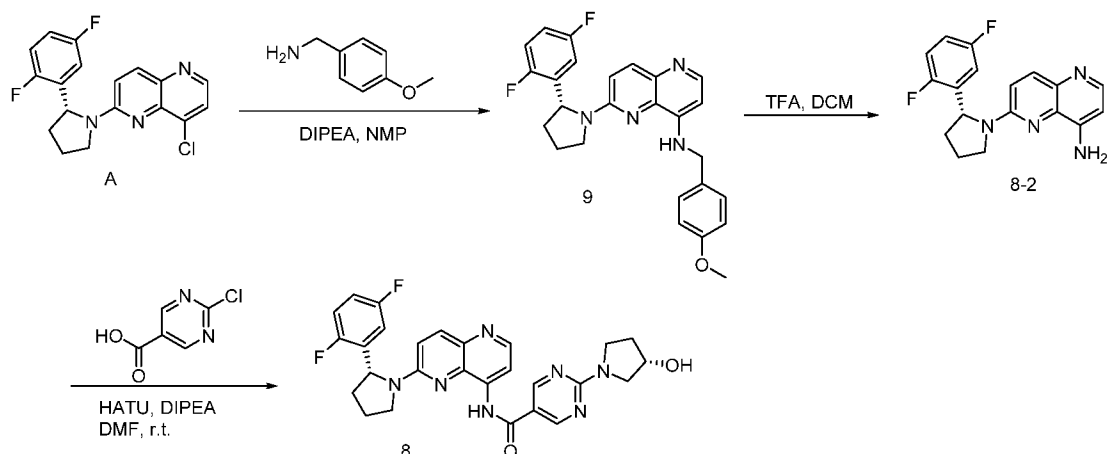
15 将叔-丁基 (R)-4-(4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯(70 mg, 0.12 mmol)溶解在二氯甲烷(5 mL)中,冷却到 0 度,加入三氟甲磺酸(0.5 mL),室温反应 1 小时。溶解旋干,反向制备得到白色固体(48 mg,收率 87%)。

MS (ESI): $m/z = 461 [M+H]^+$.

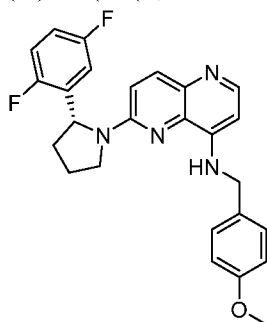
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.41 – 7.87 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.17 – 3.98 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.05 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 2.00 – 1.73 (m, 5H).

实施例 8: N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲酰胺

25 实施例 9: (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(4-甲氧苄基)-1,5-二氮杂萘-4-胺



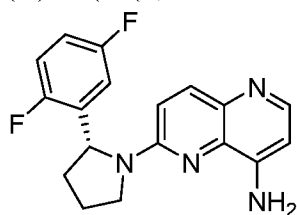
(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(4-甲氧苄基)-1,5-二氮杂萘-4-胺



5 将(R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘(76 mg, 0.56 mmol),对甲氧基苄胺(72 mg, 0.56 mmol), N,N-二异丙基乙胺(72 mg, 0.56 mmol)混合在 N-甲基吡咯烷酮(2 mL),加热到 150 度过夜。冷却到室温后,反向制备得到(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(4-甲氧苄基)-1,5-二氮杂萘-4-胺(117 mg,收率 94%)。

MS (ESI): $m/z = 447 [M+H]^+$.

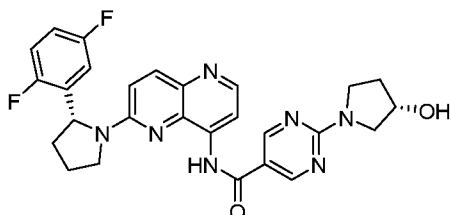
(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-胺



10 采用类似于实施例 7 的条件,替换相应的起始原料,得化合物(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-胺(83 mg,收率 98%)。

MS (ESI): $m/z = 327 [M+H]^+$.

15 N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲酰胺



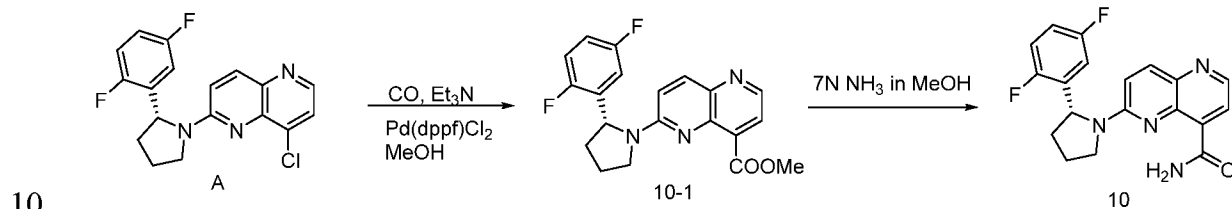
向(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-胺(83 mg, 0.25 mmol),的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(2 mL)中加入 5-氯吡嗪-2-羧酸(79 mg, 0.25 mmol),2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(144 mg, 0.38 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(129

mg, 1.0 mmol), 室温反应 16 小时后, 加入(S)-吡咯烷-3-醇盐酸盐(87 mg, 1.0 mmol) 室温继续反应 2 小时。反向制备得到 N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-2-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲酰胺 (70 mg, 收率 54%), 为黄色固体。

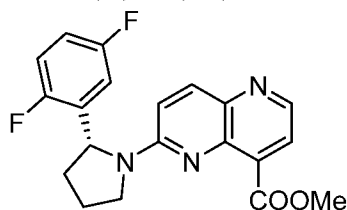
MS (ESI): $m/z = 518 [M+H]^+$.

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.61 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.44 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 – 6.92 (m, 3H), 6.90 – 6.80 (m, 1H), 5.78 – 5.53 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.79 – 3.51 (m, 4H), 2.01 (d, $J = 44.0$, 4H).

实施例 10: (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-甲酰胺

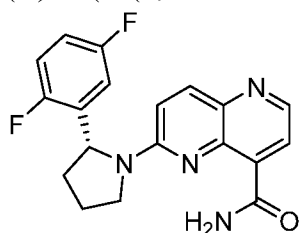


甲基 (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-羧酸酯



15 将(R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘(152 mg, 1.12 mmol), 三乙胺(339 mg, 3.36 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(84 mg, 0.11 mmol)的甲醇(5 nL)在一氧化碳氛围下加热 50 度反应过夜, 反应完毕后旋干, 柱层析得到甲基 (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-羧酸酯(315 mg, 收率 76%)。

(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-甲酰胺

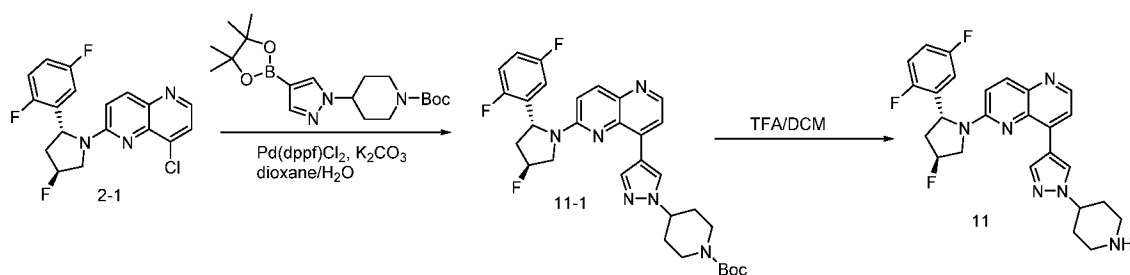


20 将甲基 (R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-羧酸酯(40 mg, 0.11 mmol)和甲醇的胺溶液(2 mL, 7N)混合, 微波 80 度反应 2 小时, 过滤得到白色固体为产物(20 mg, 收率 51%)。

MS (ESI): $m/z = 355 [M+H]^+$.

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.31 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.25 – 8.02 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.44 – 6.74 (m, 4H), 5.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 1H), 2.13 – 1.79 (m, 3H).

实施例 11: 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-1,5-二氮杂萘



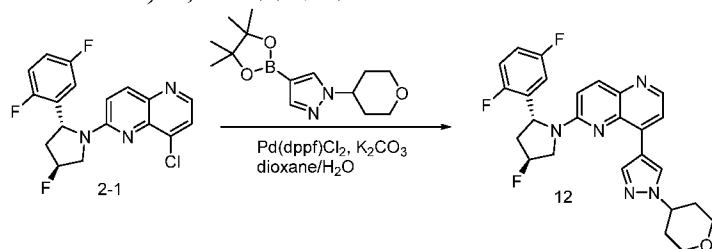
采用类似于实施例 7 的条件，替换相应的起始原料，得化合物 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘(53 mg, 收率 57%)。

5 MS (ESI): $m/z = 479 [M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 - 8.44 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.15 - 6.95 (m, 3H), 5.61 - 5.43 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 3.08 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.64 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.33 - 2.12 (m, 2H), 2.00 - 1.76 (m, 4H).

10

实施例 12: 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

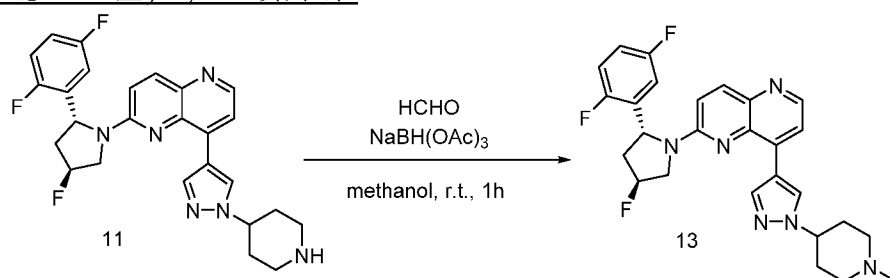


采用类似于实施例 7 的条件，替换相应的起始原料，得化合物 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘(54 mg, 收率 56%)。

MS (ESI): $m/z = 480 [M+H]^+$.

15 1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 21.4, 13.2, 6.6$ Hz, 2H), 6.94 (dd, $J = 18.0, 8.8$ Hz, 2H), 5.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 53.1$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.29 (dt, $J = 12.6, 10.8$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J = 25.4, 7.3$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.01 (dd, $J = 22.2, 11.7$ Hz, 1H), 2.34 - 1.97 (m, 5H).

25 实施例 13: 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



向 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-

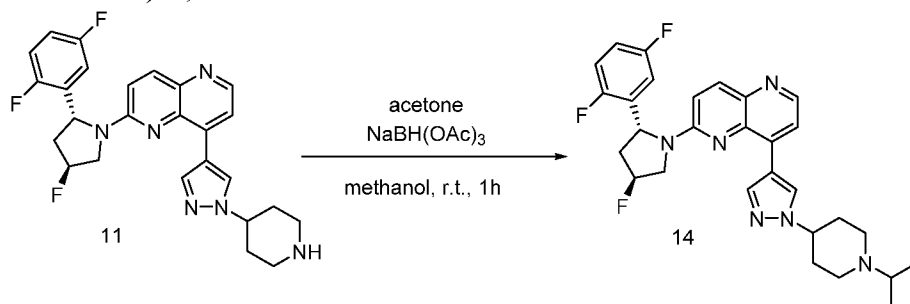
1,5-二氮杂萘(60 mg, 0.125 mmol), 甲醛水溶液(0.5 mL)的甲醇 (5 mL) 溶液中加入冰醋酸(0.05 mL)。反应液室温搅拌 1 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠(133 mg, 0.627mmol)。反应液室温搅拌 1 小时。LCMS 显示原料反应完了。反应液浓缩, 反向制备得到 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘(32 mg, 收率 52.0%), 为黄色固体。

MS (ESI): $m/z = 493$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 - 8.45 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 6.95 (m, 3H), 5.61 - 5.42 (m, 2H), 4.30 - 4.02 (m, 3H), 2.98 - 2.83 (m, 3H), 2.34 - 2.10 (m, 4H), 2.11 - 1.80 (m, 6H).

10

实施例 14: 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



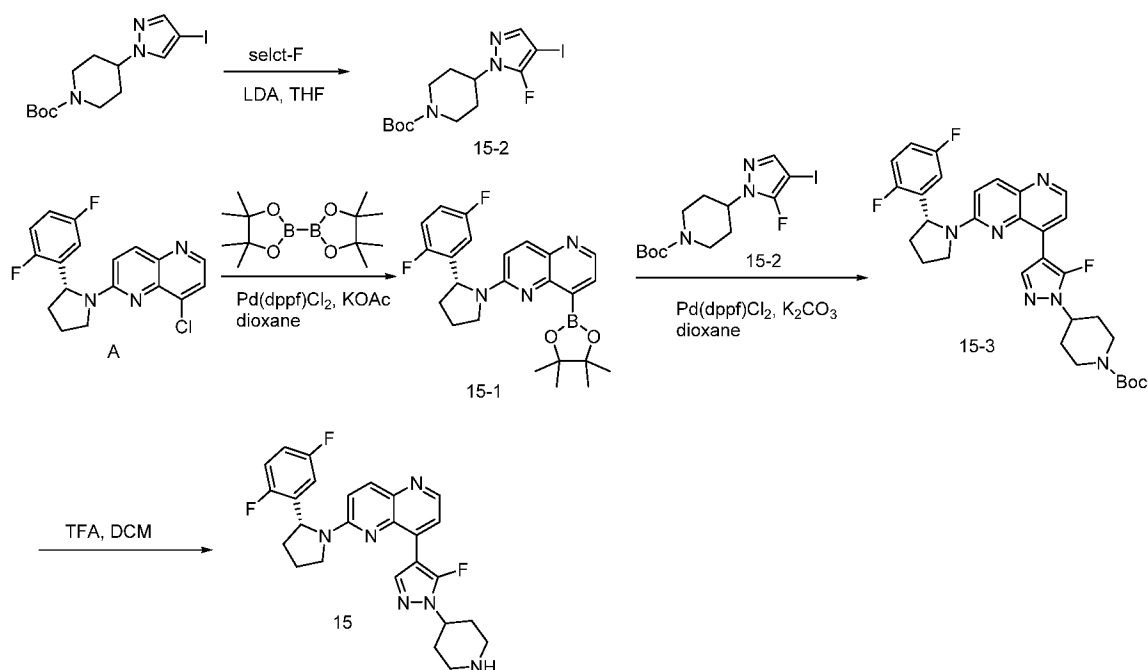
采用类似于实施例 13 的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘(18 mg, 收率 16%)。

MS (ESI): $m/z = 521$ [M+H]⁺.

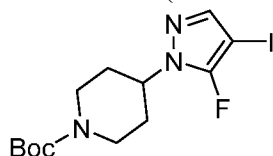
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60-8.50 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 3H), 5.60 - 5.43 (m, 2H), 4.30 - 4.05 (m, 3H), 3.00 - 2.84 (m, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 3H), 2.06 - 1.85 (m, 4H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

20

实施例 15: (R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



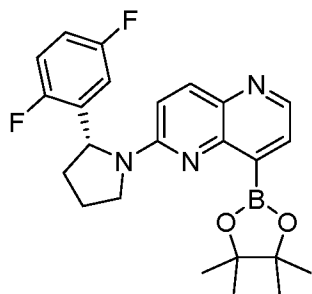
叔-丁基 4-(5-氟-4-碘-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯



5 将叔-丁基 4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯(800 mg, 2.1 mmol)溶解在四氢呋喃(15 mL),冷却到-78 度,氮气保护下,加入 LDA 溶液(2.1 mL, 4.2 mmol)并在此温度下反应 30 分钟,加入 select-F 试剂(2.6 g, 8.4 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液,反应 1 小时。加入饱和氯化铵淬灭反应,加入水(150 mL),用乙酸乙酯(150 mL*2)萃取。合并有机相,干燥,过滤,浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/2)得到白色固体(390 mg,收率 47%)。

MS (ESI): $m/z = 340 [M+H]^+$ 。

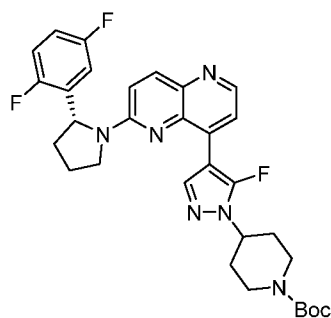
10 (R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,5-二氮杂萘



15 将(R)-8-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘(100 mg, 0.29 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环)(110 mg, 0.43 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(12 mg, 0.015 mmol)和醋酸钾(57 mg, 0.58 mmol)混合在 1,4-二氧六环(2 mL),加热到 100 度反应过夜,反应液浓缩,柱层析(乙酸乙酯)得到棕色固体(60 mg,收率 47%)。

MS (ESI): $m/z = 356 [M+H]^+$ 。

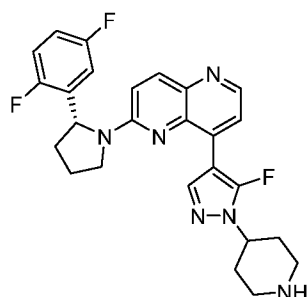
20 叔-丁基 (R)-4-(4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯



采用类似于实施例 7 的条件，替换相应的起始原料，得化合物叔-丁基 (R)-4-(4-(6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯(75 mg, 收率 93%)。

5 MS (ESI): $m/z = 579 [M+H]^+$.

(R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

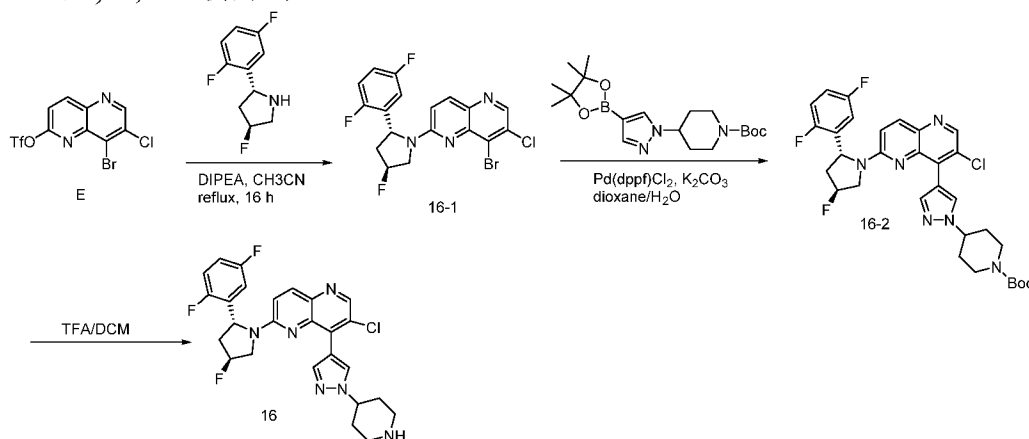


10 采用类似于实施例 7 的条件，替换相应的起始原料，得化合物(R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘(51 mg, 收率 82%)。

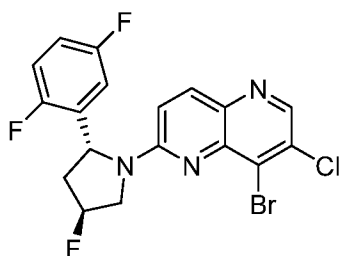
MS (ESI): $m/z = 479 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.48 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 – 7.44 (m, 2H), 7.31 – 7.19 (m, 1H), 7.14 – 6.99 (m, 1H), 6.89 – 6.75 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.09 – 2.82 (m, 3H), 2.59 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.99 – 1.70 (m, 6H).

实施例 16: 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



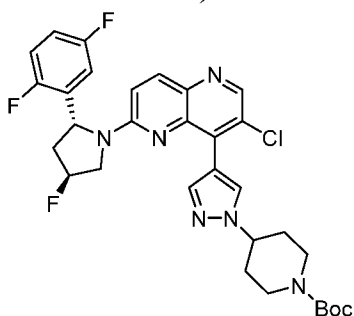
20 8-溴-7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘



5 向 8-溴-7-氯-1,5-二氮杂萘-2-基三氟甲磺酸酯(3.0 g, 7.67 mmol)和(2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷(1.6 g, 8.05 mmol)的乙腈溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.0 g, 15.34 mmol), 80 度反应 16 小时, 旋蒸除去溶剂后, 粗产品用正相柱纯化(乙酸乙酯/石油醚 =2/1) 得到 8-溴-7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘(3.1, 收率 91%), 为无色油状物。

MS (ESI): $m/z = 442 [M+H]^+$.

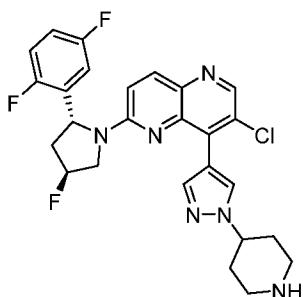
叔-丁基 4-(4-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯



10 采用类似于实施例 7 的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物叔-丁基 4-(4-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯

MS (ESI): $m/z = 613 [M+H]^+$.

15 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



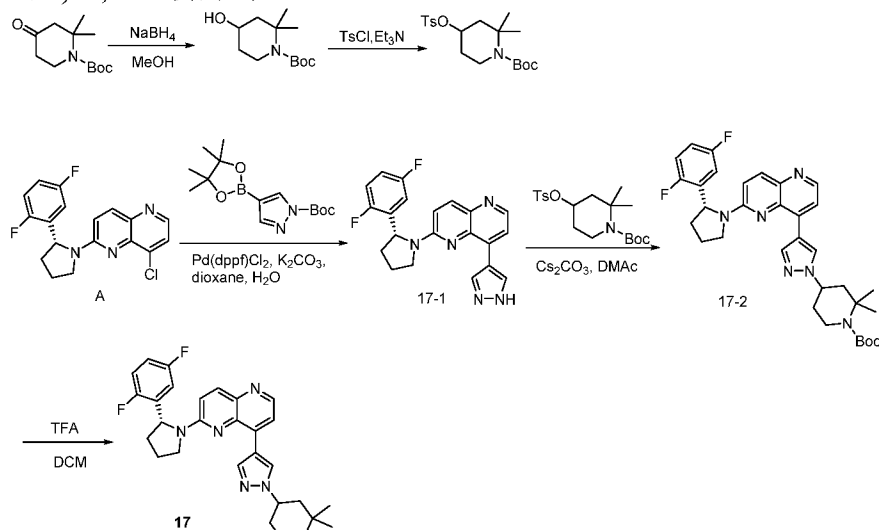
20 采用类似于实施例 7 的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

MS (ESI): $m/z = 513 [M+H]^+$.

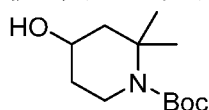
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.10 (td, $J = 9.2, 4.1$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.55 – 5.31 (m, 2H), 4.45 – 4.22 (m, 2H), 4.09 (ddd, $J = 35.7, 12.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.84 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.31 – 2.11 (m, 3H), 2.04 (ddd, $J = 24.5, 12.2, 3.6$ Hz, 2H).

25 实施例 17: 2-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡

唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



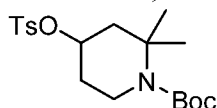
叔-丁基 4-羟基-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸酯



- 5 冰浴下向叔-丁基 2,2-二甲基-4-羧基哌啶-1-羧酸酯(1.0 g, 4.405 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中分批加入硼氢化钠(1.0 g, 4.405mmol)，室温反应 30 分钟，加水淬灭反应，旋蒸移除甲醇后，加入乙酸乙酯，有机相用水洗和盐洗，硫酸钠干燥，过滤，旋蒸除去溶剂后得到标题化合物叔-丁基 4-羟基-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸酯(790 mg, 收率 78.3%)，为无色油状。

10 MS (ESI): $m/z = 230 [M+H]^+$.

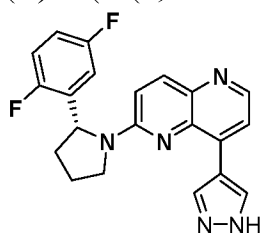
叔-丁基 2,2-二甲基-4-(甲苯磺酰氧代)哌啶-1-羧酸酯



- 15 向叔-丁基 4-羟基-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸酯(229 mg, 1.0 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入对甲苯磺酰氯(287 mg, 1.5 mmol)，三乙胺(201 mg, 2.0 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(24 mg, 0.2 mmol)。40 度反应 16 小时，加入二氯甲烷稀释，有机相用水洗和盐洗，硫酸钠干燥，过滤，旋蒸除去溶剂，残留物经正相柱层析(乙酸乙酯/石油醚=1/4)得到叔-丁基 2,2-二甲基-4-(甲苯磺酰氧代)哌啶-1-羧酸酯(315 mg, 收率 82.2%)，为浅黄色固体。

MS (ESI): $m/z = 284 [M-Boc+H]^+$.

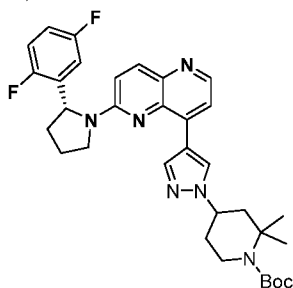
20 (R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



采用类似于实施例 7 的条件，替换相应的起始原料，得化合物(R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘(217 mg, 收率 82%)。

MS (ESI): $m/z = 378 [M+H]^+$.

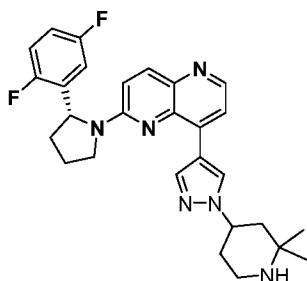
叔-丁基 4-(4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸酯



5 向(R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘(136 mg, 0.36 mmol)和叔-丁基 2,2-二甲基-4-(甲苯磺酰氧代)哌啶-1-羧酸酯(138 mg, 0.36 mmol)的 N,N-二甲基乙酰胺(5 mL)溶液中加入碳酸铯(176 mg; 0.54 mmol), 120 度反应 3 小时, 加入乙酸乙酯稀释, 有机相用水洗和盐洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸除去溶剂, 残留物经正相柱层析(乙酸乙酯/石油醚=7/3)得到标题化合物叔-丁基 4-(4-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-羧酸酯(60 mg, 10 收率 29.3%), 为黄色固体。

MS (ESI): $m/z = 589 [M+H]^+$.

2-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

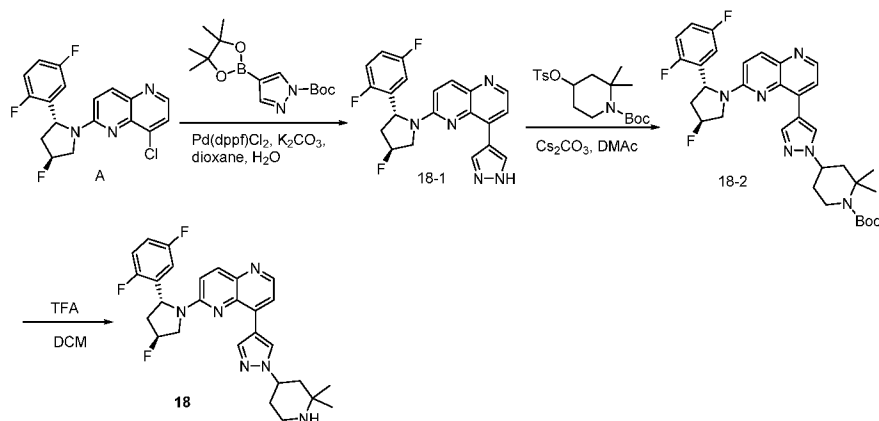


15 采用类似于实施例 7 的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物 2-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘(33 mg, 收率 66%)。

MS (ESI): $m/z = 489 [M+H]^+$.

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.29 – 8.14 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 4H), 2.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H).

25 实施例 18: 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

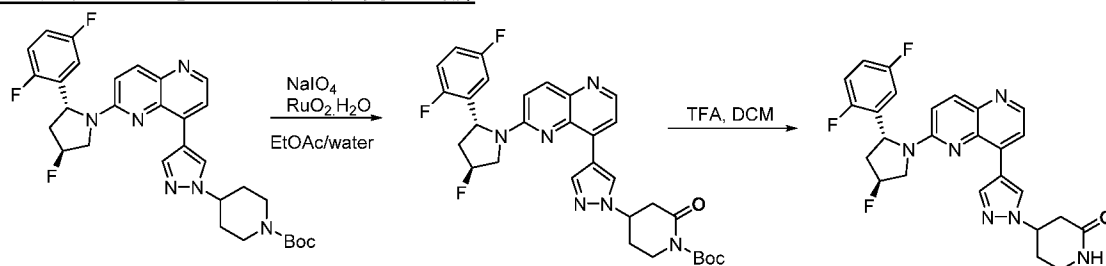


采用类似于实施例 17 的条件，替换相应的起始原料，得化合物 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘
MS (ESI): $m/z = 507$ [M+H]⁺.

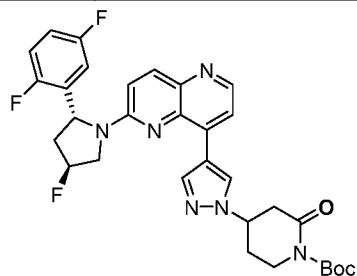
- 5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.14 (ddd, $J = 17.7, 13.4, 9.1$ Hz, 2H), 7.02 – 6.86 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 52.8$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.40 – 4.14 (m, 2H), 3.17 – 2.94 (m, 3H), 2.34 – 2.09 (m, 2H), 2.05 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.89 (dt, $J = 20.9, 10.5$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H).

10

实施例 19: 4-(4-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-2-酮



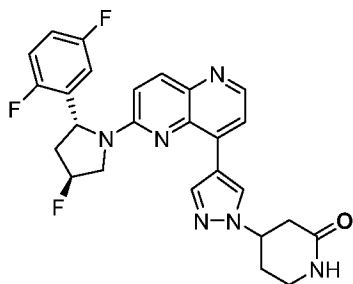
- 15 叔-丁基 4-(4-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-羰基哌啶-1-羧酸酯



- 20 向叔-丁基 4-(4-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (156 mg, 0.27 mmol) 的乙酸乙酯 (8 mL) 和水 (2 mL) 混合溶液中加入高碘酸钠 (288 mg, 1.35 mmol) 和氧化钨 (4 mg, 0.03 mmol)。反应液 25 度反应 3 小时。LCMS 显示原料反应完了。加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL * 2)。合并有机相, 干燥, 浓缩, 柱层析 (乙酸乙酯) 得到叔-丁基 4-(4-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (40 mg, 收率 25%), 为白色固体。

MS (ESI): $m/z = 593$ [M+H]⁺.

4-(4-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-2-酮

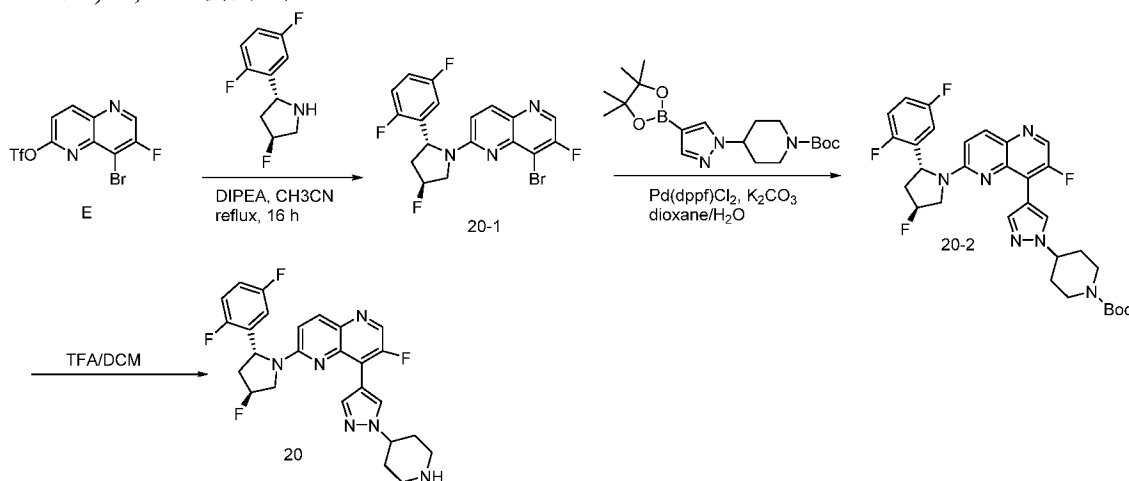


5 采用类似于实施例 7 的条件，替换相应的起始原料，得化合物 4-(4-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-2-酮

MS (ESI): $m/z = 493 [M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 - 8.73 (m, 2H), 8.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.74 - 5.54 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 4H).

10 实施例 20: 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-7-氟-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

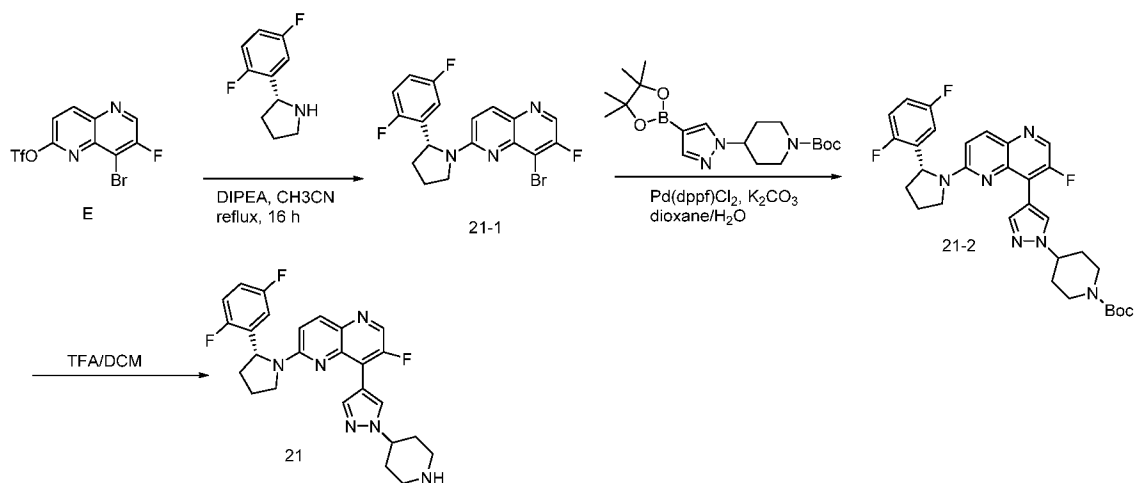


15 采用类似于实施例 16 的条件，替换相应的起始原料，得化合物 2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-7-氟-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

MS (ESI): $m/z = 493 [M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9.32$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 2H), 5.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 52.8$ Hz, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.41 - 4.12 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 2.42 - 2.10 (m, 5H).

20 实施例 21: (R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-7-氟-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

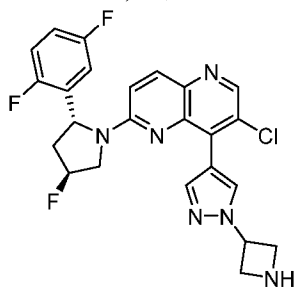


采用类似于实施例 21 的条件，替换相应的起始原料，得化合物(R)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-7-氟-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

MS (ESI): $m/z = 479$ [M+H]⁺.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 – 8.66 (m, 1H), 8.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.46 – 7.77 (m, 3H), 7.37 – 7.24 (m, 1H), 7.18 – 7.03 (m, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 1H), 5.70 – 5.06 (m, 2H), 4.31 – 3.96 (m, 2H), 3.80 – 3.53 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.14 – 1.64 (m, 7H).

- 10 实施例 22: 8-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘

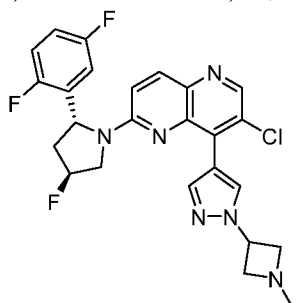


采用类似于实施例 21 的条件，替换相应的起始原料，得化合物 8-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘

- 15 MS (ESI): $m/z = 485$ [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 3H), 7.18 – 6.93 (m, 4H), 5.55 – 5.26 (m, 3H), 4.27 – 3.82 (m, 6H), 2.87 – 2.63 (m, 1H), 2.29 – 2.07 (m, 1H).

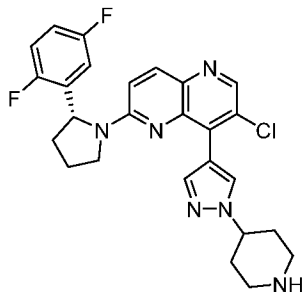
- 20 实施例 23: 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



采用类似于实施例 13 的条件，替换相应的起始原料，得化合物 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘
MS (ESI): $m/z = 500 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 3H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 5.53 – 5.21 (m, 3H), 4.27 – 4.02 (m, 6H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.26 – 2.08 (m, 1H).

实施例 24: (R)-7-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

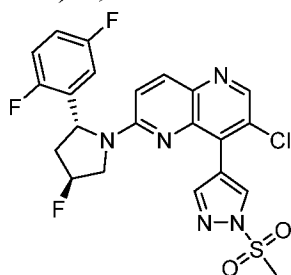


采用类似于实施例 21 的条件，替换相应的起始原料，得化合物(R)-7-氯-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

MS (ESI): $m/z = 495 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.28 – 7.77 (m, 3H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.74 – 6.71 (m, 1H), 5.56 – 5.54 (m, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 4.12 – 4.08 (m, 1H), 3.77 – 3.61 (m, 3H), 2.54 – 2.03 (m, 8H).

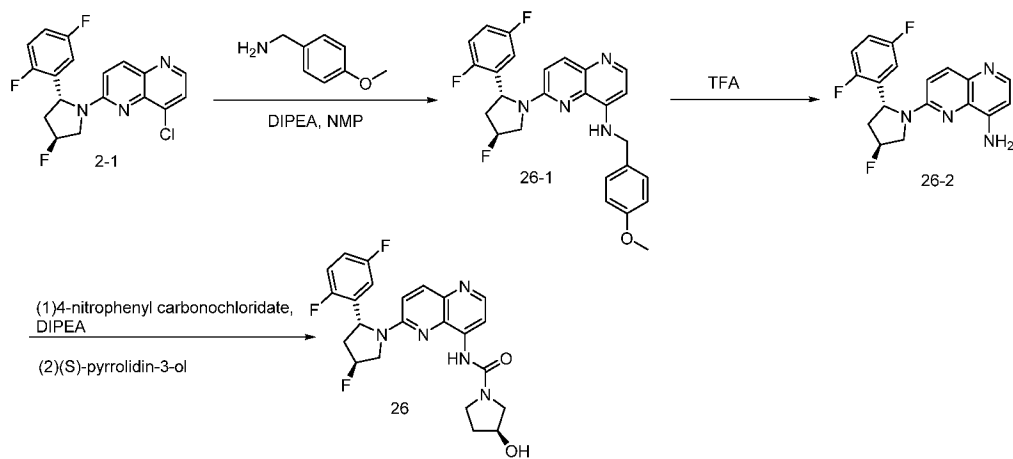
实施例 25: 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(甲磺酰)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



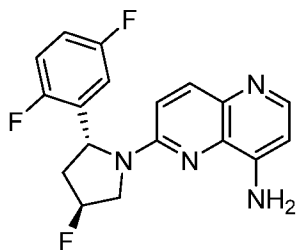
采用类似于实施例 21 的条件，替换相应的起始原料，得化合物 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(甲磺酰)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

MS (ESI): $m/z = 509 [M+H]^+$.

实施例 26: (S)-N-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺

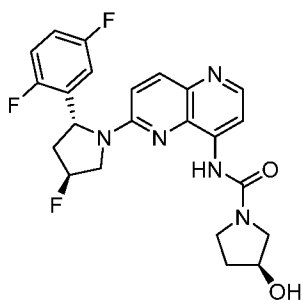


6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-胺



5 采用类似于实施例 8-2 的条件，替换相应的起始原料，得化合物 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-胺

(S)-N-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺

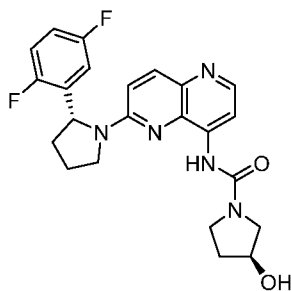


10 向 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-胺(80 mg, 0.233 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(150 mg, 1.165 mmol)和对硝基苯基氯甲酸酯(140 mg, 0.698 mmol)，室温搅拌 16 小时，向反应液中加入(S)-吡咯烷-3-醇(101 mg, 1.165 mmol)，继续室温反应 1 小时。加入二氯甲烷和水，有机相用水洗和盐洗，硫酸钠干燥，过滤，旋蒸除去溶剂，残留物用反相柱纯化得到(S)-N-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺(64 mg, 收率 60%)，为白色固体

MS (ESI): $m/z = 458$ [M+H]⁺.

1⁵H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 2H), 6.98 (ddd, $J = 9.0, 7.4, 3.6$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 53.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.32 – 4.05 (m, 2H), 3.65 – 3.35 (m, 4H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 2.31 – 1.98 (m, 3H).

20 实施例 27: (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺



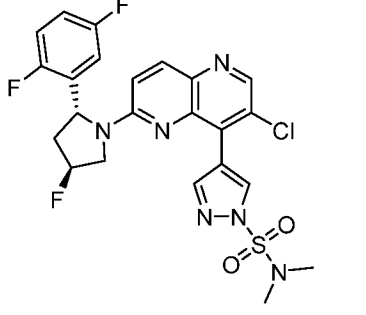
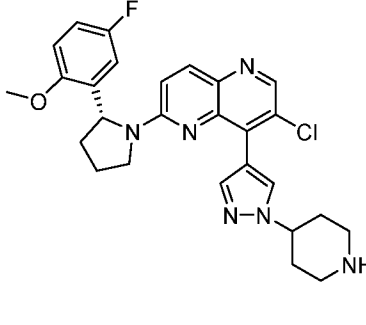
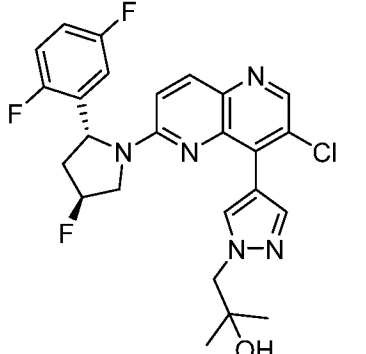
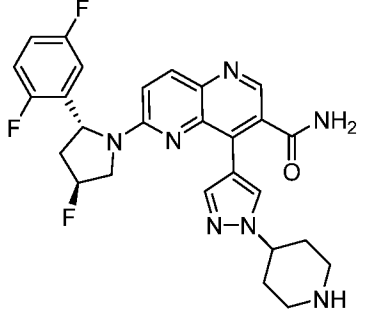
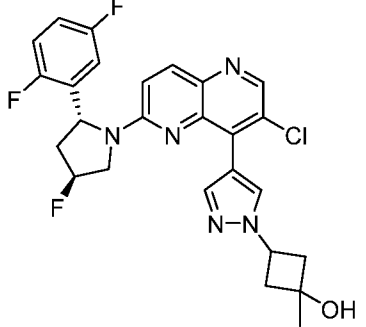
采用类似于实施例 26 的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物(S)-N-(6-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺

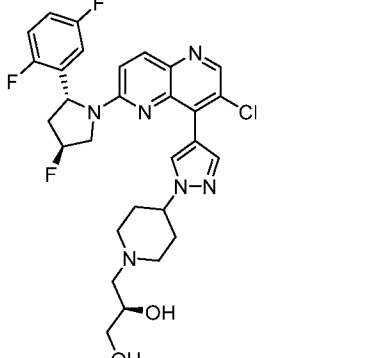
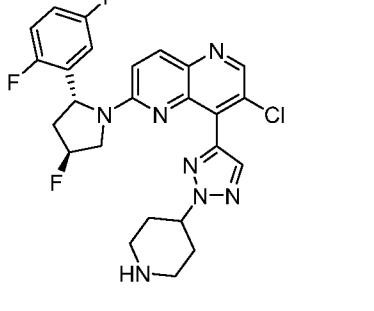
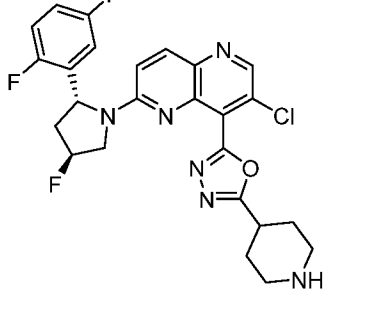
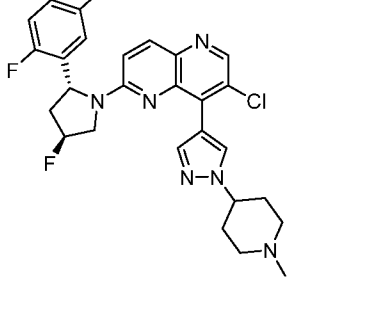
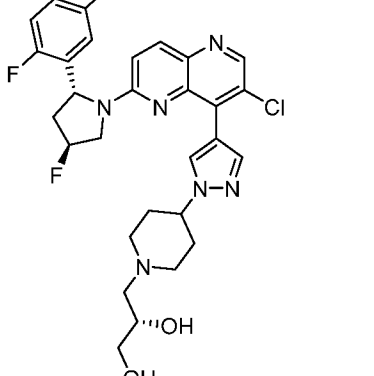
MS (ESI): $m/z = 440$ [M+H]⁺.

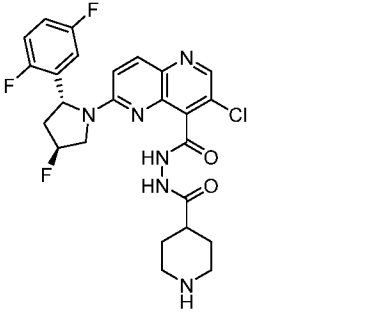
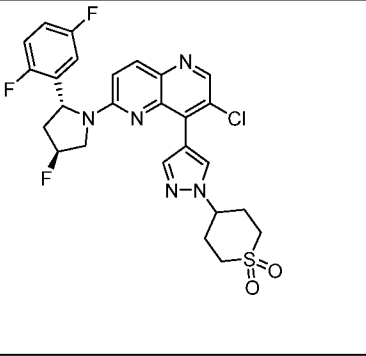
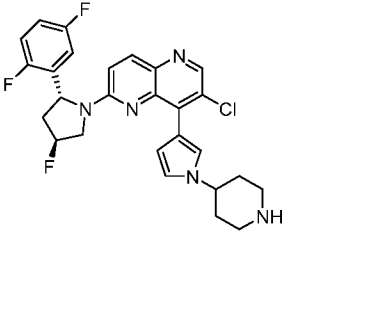
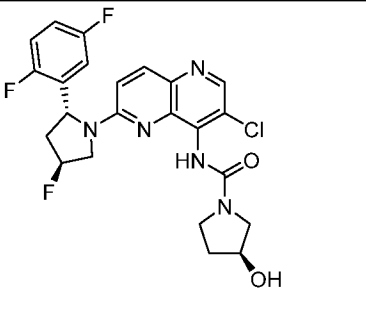
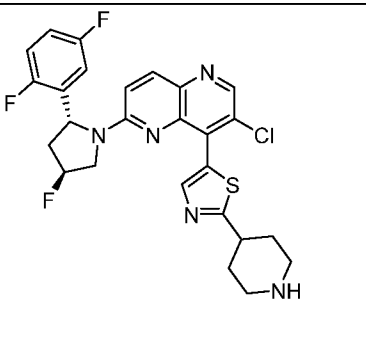
- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.54 – 6.22 (m, 2H), 6.22 – 6.12 (m, 1H), 5.99 – 5.90 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.19 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.00 – 2.50 (m, 5H), 1.77 – 1.62 (m, 1H), 1.47 – 1.10 (m, 5H).

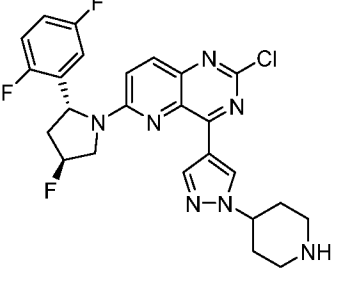
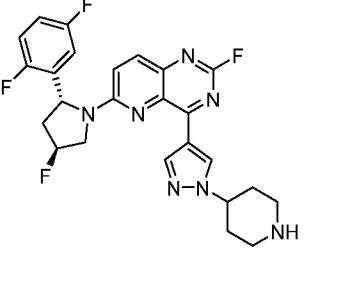
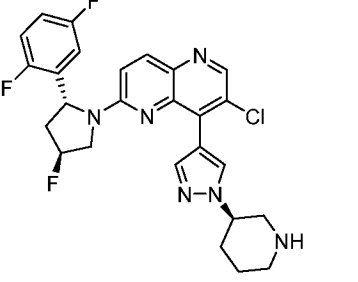
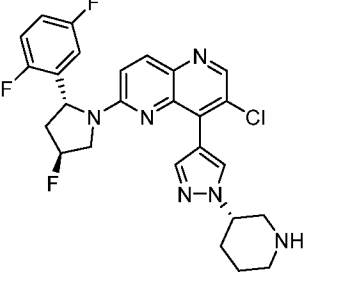
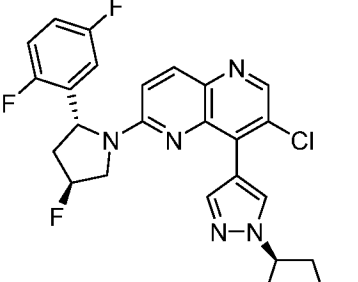
10 采用类似于实施例的条件, 替换相应的起始原料, 得到如下表中所示的化合物:

编号	化合物名	结构	表征
实施例 28	(R)-8-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-7-氟-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 451$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 – 8.11 (m, 3H), 8.10 – 7.94 (m, 1H), 7.30 – 7.02 (m, 2H), 7.02 – 6.90 (m, 1H), 6.82 – 6.72 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 2H), 4.13 – 3.91 (m, 3H), 3.76 (s, 1H), 2.59 – 2.43 (m, 1H), 2.22 – 1.96 (m, 3H).
实施例 29	8-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-7-氟-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 469$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.64 – 8.41 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.19 – 7.01 (m, 2H), 6.99 – 6.80 (m, 2H), 5.61 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.56 – 5.32 (m, 2H), 4.44 – 4.11 (m, 4H), 4.06 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.05 – 2.91 (m, 1H), 2.34 – 2.13 (m, 1H).
实施例 30	(R)-7-氯-2-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 509$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 – 7.38 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.43 – 5.25 (m, 1H), 4.55 – 4.40 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 2H), 2.50 – 2.20 (m, 5H), 2.12 – 1.88 (m, 3H)

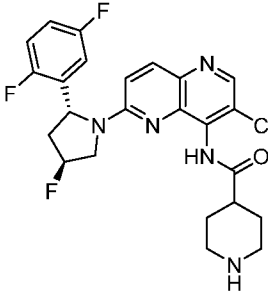
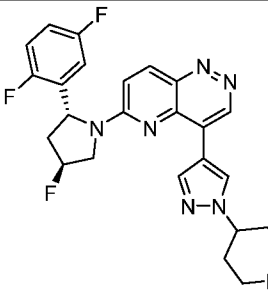
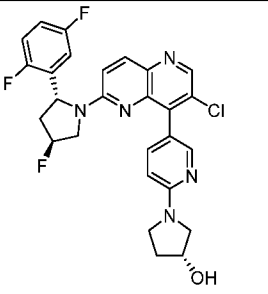
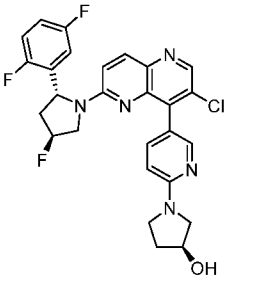
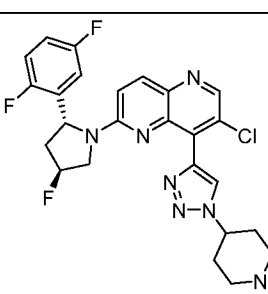
实施 例 31	7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 537$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.98 – 7.67 (m, 1H), 7.14 – 6.98 (m, 2H), 6.97 – 6.88 (m, 1H), 6.83 (bs, 1H), 5.55–5.30 (m, 2H), 4.34 – 4.16 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 1H).
实施 例 33	(R)-7-氯-2-(2-(5-氟-2-甲氧苯基)吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 508$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 – 8.05 (m, 3H), 7.88 (bs, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 6.65 – 6.58 (m, 2H), 5.45–5.28 (m, 1H), 4.43–4.25 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.47 – 2.32 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.07 – 1.87 (m, 5H).
实施 例 35	1-(4-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇		MS (ESI): $m/z = 502$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 – 8.39 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.16 – 6.98 (m, 2H), 6.98 – 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.54 – 5.31 (m, 2H), 4.40 – 3.99 (m, 4H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.29 – 2.09 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H).
实施 例 37	6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘-3-甲酰胺		MS (ESI): $m/z = 522$ [M+H] ⁺ .
实施 例 39	3-(4-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-醇		MS (ESI): $m/z = 514$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.12 – 6.98 (m, 2H), 6.96 – 6.86 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.54 – 5.31 (m, 2H), 4.59 (p, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 4.10 (ddd, $J = 36.0, 12.7, 2.9$ Hz, 1H), 2.99 – 2.82 (m, 1H), 2.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 2.29 – 2.11 (m, 1H), 1.46 (s, 3H).

实施 例 40	(R)-3-(4-(4-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)丙烷-1,2-二醇		MS (ESI): $m/z = 587$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 9.3, 4.4$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.53 - 5.33 (m, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.22 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.51 - 2.34 (m, 2H), 2.31 - 2.11 (m, 4H).
实施 例 41	7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(2-(哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 514$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 1H), 7.23 - 7.02 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.47 - 5.30 (m, 2H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.29 - 4.05 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.33 - 2.02 (m, 5H).
实施 例 42	2-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑		MS (ESI): $m/z = 515$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.26 - 6.74 (m, 4H), 5.46 - 5.33 (m, 2H), 4.20 - 4.02 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 2.95 - 2.70 (m, 3H), 2.25 - 1.93 (m, 5H).
实施 例 43	7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 527$ [M+H] ⁺ .
实施 例 44	(S)-3-(4-(4-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)丙烷-1,2-二醇		MS (ESI): $m/z = 587$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 2H), 7.10 (td, $J = 9.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.53 - 5.32 (m, 2H), 4.37 - 4.20 (m, 2H), 4.09 (ddd, $J = 35.5, 12.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.53 (qd, $J = 11.1, 5.3$ Hz, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 6H).

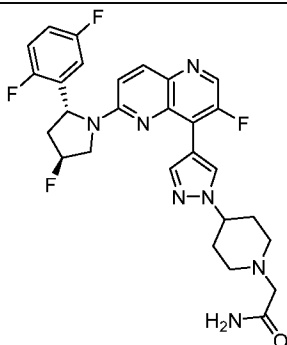
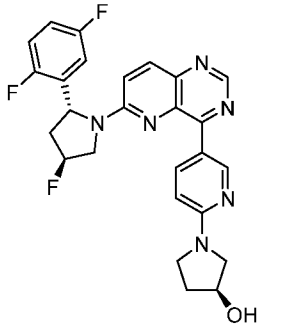
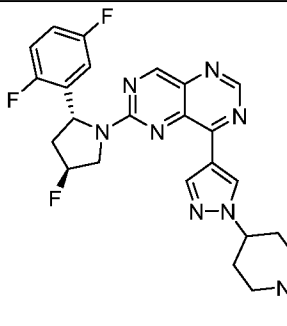
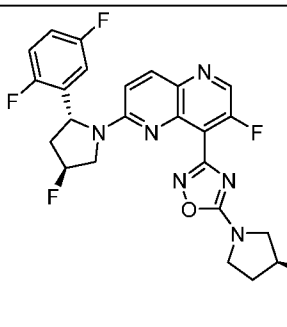
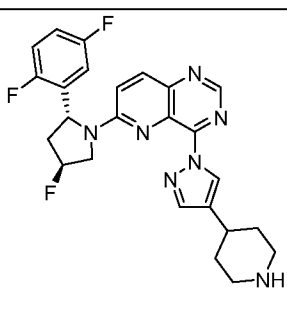
实施 例 45	3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-N'-(哌啶-4-羰基)-1,5-二氮杂萘-4-甲酰肼		MS (ESI): $m/z = 533$ [M+H] ⁺ .
实施 例 47	4-(4-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)四氢-2H-噻喃-1,1-二氧化		MS (ESI): $m/z = 562$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.11 (ddd, $J = 24.0, 14.3, 9.6$ Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.55 – 5.31 (m, 2H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.39 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.01 (m, 1H), 3.44 – 3.32 (m, 3H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.53 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.19 (d, $J = 38.9$ Hz, 1H).
实施 例 48	7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-3-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 512$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.53 – 5.29 (m, 2H), 4.39 – 3.93 (m, 4H), 2.89 (t, $J = 12.7$ Hz, 3H), 2.35 – 2.08 (m, 3H), 2.06 – 1.87 (m, 2H).
实施 例 49	(S)-N-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酰胺		MS (ESI): $m/z = 493$ [M+H] ⁺ .
实施 例 50	5-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-2-(哌啶-4-基)噻唑		MS (ESI): $m/z = 530$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.55 – 5.31 (m, 2H), 4.40 – 3.94 (m, 3H), 3.23 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 13.0$ Hz, 3H), 2.21 (t, $J = 14.6$ Hz, 3H), 1.87 (dd, $J = 23.4, 11.7$ Hz, 2H).

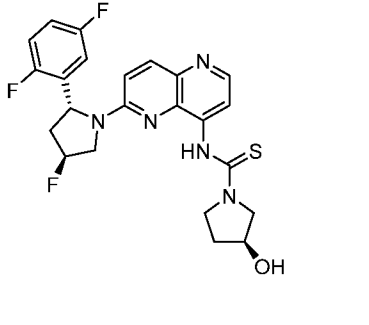
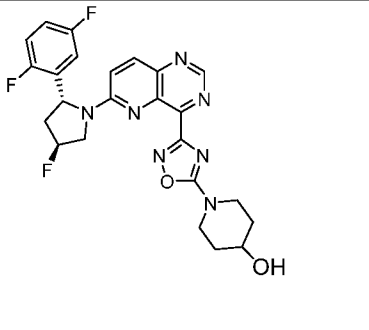
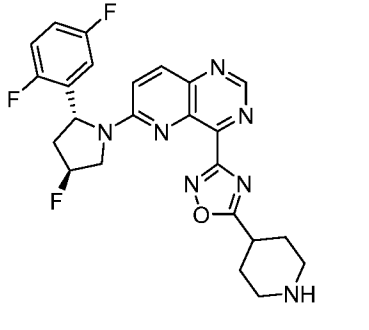
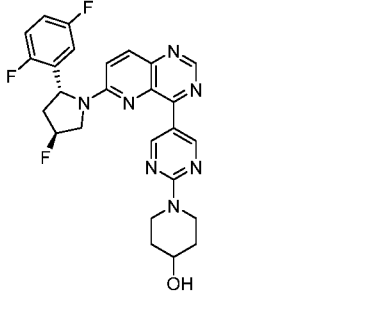
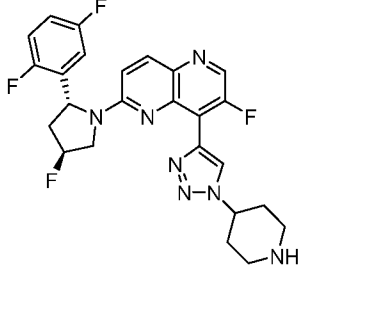
实施例 52	6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶		MS (ESI): $m/z = 514$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 - 8.10 (m, 2H), 8.05 - 7.90 (m, 1H), 7.69 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 5.65 - 5.45 (m, 2H), 4.35 - 4.18 (m, 3H), 3.07 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.34 - 2.10 (m, 1H), 2.00 - 1.75 (m, 4H).
实施例 53	6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶		MS (ESI): $m/z = 498$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.55 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 5.65 - 5.40 (m, 2H), 4.40 - 4.10 (m, 3H), 3.13 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.33 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 4H).
实施例 54	7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-((R)-哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 513$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.11 (td, $J = 9.6, 4.5$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.53 - 5.30 (m, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 2H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 12.2, 10.1$ Hz, 2H), 2.94 (d, $J = 20.4$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 18.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.33 - 2.05 (m, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H).
实施例 55	7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-((S)-哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 513$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.10 (td, $J = 9.6, 4.5$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.53 - 5.32 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 23.4, 13.0$ Hz, 2H), 4.18 - 3.99 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.32 - 2.02 (m, 3H), 1.92 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H).
实施例 56	7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-((R)-吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 499$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 2H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.47 (dd, $J = 40.6, 32.0$ Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.93 (d, $J = 20.9$ Hz, 1H), 2.53 (dt, $J = 16.3, 8.0$ Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.20 (d, $J = 39.0$ Hz, 1H).

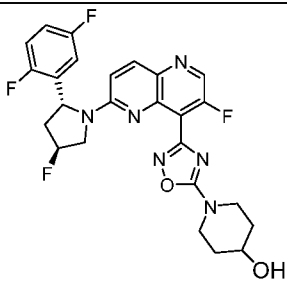
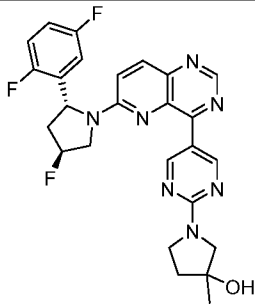
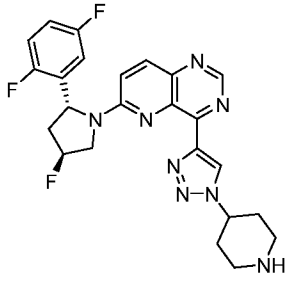
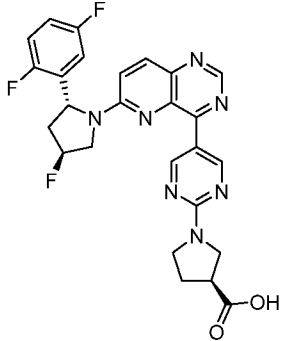
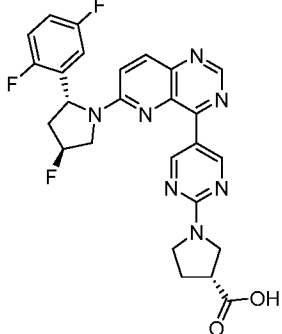
实施 例 57	7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-((S)-吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 499 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.53 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 53.2$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 3H), 3.34 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.53 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J = 41.3$ Hz, 1H).
实施 例 58	6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氟-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶		MS (ESI): $m/z = 481 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.55 (bs, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.02 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.55 – 7.20 (m, 2H), 7.15 – 6.95 (m, 2H), 5.65 – 5.45 (m, 2H), 4.32–4.15 (m, 3H), 3.11 – 2.83 (m, 3H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.35 – 2.14 (m, 1H), 1.95 – 1.72 (m, 4H).
实施 例 59	4-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基)-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶		MS (ESI): $m/z = 466 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.86 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 – 8.23 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45 – 7.20 (m, 2H), 7.15–7.00 (m, 2H), 5.65 – 5.44 (m, 2H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 4.35 – 4.15 (m, 2H), 3.88 – 3.72 (m, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 3.28 – 3.10 (m, 1H), 3.00 – 2.82 (m, 1H), 2.35 – 2.10 (m, 2H).
实施 例 60	5-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-2-(哌嗪-1-基)噻唑		MS (ESI): $m/z = 531 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 52.3$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.14 (ddd, $J = 16.1, 13.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 4H), 3.14 – 3.01 (m, 4H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 39.6$ Hz, 1H).
实施 例 61	4-(5-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)噻唑-2-基)吗啉		MS (ESI): $m/z = 532 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 41.7$ Hz, 2H), 5.58 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 52.7$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 4H), 3.61 – 3.50 (m, 4H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.29 – 2.10 (m, 1H).

实施 例 62	N-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)哌啶-4-甲酰胺		MS (ESI): $m/z = 491 [M+H]^+$.
实施 例 64	6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-c]哒嗪		MS (ESI): $m/z = 480 [M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 - 9.40 (m, 1H), 8.95 - 8.05 (m, 3H), 7.63 - 6.85 (m, 4H), 5.80 - 5.42 (m, 2H), 4.55 - 4.05 (m, 3H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.45 - 2.10 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 4H)
实施 例 65	(R)-1-(5-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-醇		MS (ESI): $m/z = 526 [M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.46 - 5.27 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.19 - 3.93 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 3H), 3.56 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.26 (s, 1H).
实施 例 66	(S)-1-(5-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-醇		MS (ESI): $m/z = 526 [M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35 - 6.83 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.43 (d, $J = 53.4$ Hz, 1H), 5.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.23 - 3.81 (m, 2H), 3.54 (dt, $J = 11.0, 5.6$ Hz, 3H), 3.39 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.14 - 1.89 (m, 3H), 1.20 (s, 1H).
实施 例 67	7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 515 [M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.92 (bs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.19 - 7.00 (m, 4H), 5.71 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 52.4$ Hz, 1H), 5.09 - 4.84 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 5H).

实施 例 68	(S)-1-(3-(6- ((2R,4S)-2-(2,5- 二氟苯基)-4-氟 吡咯烷-1-基)吡 啶并[3,2-d]嘧啶- 4-基)-1,2,4-噁二 唑-5-基)吡咯烷- 3-醇		MS (ESI): $m/z = 484$ [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 – 6.90 (m, 3H), 5.55 – 5.38 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.84 – 3.80 (m, 3H), 3.62 – 3.60 (m, 1H), 2.85 – 2.82 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 3H).
实施 例 70	(S)-1-(1-(6- ((2R,4S)-2-(2,5- 二氟苯基)-4-氟 吡咯烷-1-基)吡 啶并[3,2-d]嘧啶- 4-基)-1H-吡唑-4- 基)吡咯烷-3-醇		MS (ESI): $m/z = 482$ [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30 - 7.05 (m, 4H), 5.64 – 5.41 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.41 – 4.12 (m, 3H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.00 – 2.84 (m, 2H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H).
实施 例 71	(S)-1-(6- ((2R,4S)-2-(2,5- 二氟苯基)-4-氟 吡咯烷-1-基)吡 啶并[3,2-d]嘧啶- 4-基)吡咯烷-3- 醇		MS (ESI): $m/z = 416$ [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.13 – 6.94 (m, 3H), 5.54 - 5.38 (m, 2H), 4.90 - 4.78 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 4.26 – 4.04 (m, 3H), 3.72 - 3.50 (m, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 2.83 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H).
实施 例 72	(S)-1-(5-(6- ((2R,4S)-2-(2,5- 二氟苯基)-4-氟 吡咯烷-1-基)吡 啶并[3,2-d]嘧啶- 4-基)嘧啶-2-基) 吡咯烷-3-醇		MS (ESI): $m/z = 494$ [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.11 (bs, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.65 - 7.00 (m, 4H), 5.62 - 5.42 (m, 2H), 5.01 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.45 - 5.38 (m, 1H), 4.32-4.10 (m, 2H), 3.77 – 3.51 (m, 4H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H).
实施 例 73	3-(6-((2R,4S)-2- (2,5-二氟苯基)- 4-氟吡咯烷-1- 基)-3-氟-1,5-二 氮杂萘-4-基)-5- (哌啶-4-基)- 1,2,4-噁二唑		MS (ESI): $m/z = 499$ [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.26 – 6.86 (m, 4H), 6.57 – 5.32 (m, 2H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 3.69 – 3.55 (m, 4H), 2.94 – 2.88 (m, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 2H), 2.27 – 2.05 (m, 3H).

实施 例 74	2-(4-(4-(6- ((2R,4S)-2-(2,5- 二氟苯基)-4-氟 吡咯烷-1-基)-3- 氟-1,5-二氮杂萘- 4-基)-1H-吡唑-1- 基)哌啶-1-基)乙 酰胺		MS (ESI): $m/z = 554 [M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.18 – 6.90 (m, 4H), 5.60 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 53.2$ Hz, 1H), 4.35 – 4.15 (m, 3H), 3.11 – 2.99 (m, 5H), 2.45 – 2.07 (m, 7H).
实施 例 75	(S)-1-(5-(6- ((2R,4S)-2-(2,5- 二氟苯基)-4-氟 吡咯烷-1-基)吡 啶并[3,2-d]嘧啶- 4-基)吡啶-2-基) 吡咯烷-3-醇		MS (ESI): $m/z = 493 [M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.50 (dd, $J = 43.7, 30.5$ Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.15 (ddd, $J = 23.1, 12.9, 6.6$ Hz, 1H), 3.75 – 3.61 (m, 3H), 3.56 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.32 – 2.06 (m, 3H).
实施 例 76	2-((2R,4S)-2- (2,5-二氟苯基)- 4-氟吡咯烷-1- 基)-8-(1-(哌啶-4- 基)-1H-吡唑-4- 基)嘧啶并[5,4-d] 嘧啶		MS (ESI): $m/z = 481 [M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.39 (s, 0.5 H), 9.14 (s, 0.5 H), 9.00 – 8.95 (m, 1.5H), 8.57 (m, 0.5H), 8.39 (s, 0.5H), 8.15 (s, 0.5H), 7.35 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 5.67 – 5.37 (m, 2H), 4.61 – 4.03 (m, 3H), 3.13 – 2.80 (m, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.40 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 1.73 (m, 4H).
实施 例 77	(S)-1-(3-(6- ((2R,4S)-2-(2,5- 二氟苯基)-4-氟 吡咯烷-1-基)-3- 氟-1,5-二氮杂萘- 4-基)-1,2,4-噁二 唑-5-基)吡咯烷- 3-醇		MS (ESI): $m/z = 501 [M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 – 6.75 (m, 4H), 5.50 – 5.34 (m, 2H), 4.60 – 4.57 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.82 – 3.75 (m, 3H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.27 – 2.10 (m, 3H).
实施 例 78	6-((2R,4S)-2- (2,5-二氟苯基)- 4-氟吡咯烷-1- 基)-4-(4-(哌啶-4- 基)-1H-吡唑-1- 基)吡啶并[3,2-d] 嘧啶		MS (ESI): $m/z = 480 [M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.84 (s, 1H), 8.60 – 8.40 (m, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.30 – 7.00 (m, 4H), 5.60 – 5.44 (m, 2H), 4.40 – 4.00 (m, 2H), 3.04 – 2.84 (m, 4H), 2.65 – 2.56 (m, 3H), 2.32 – 2.12 (m, 1H), 1.90 – 1.60 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 2H).

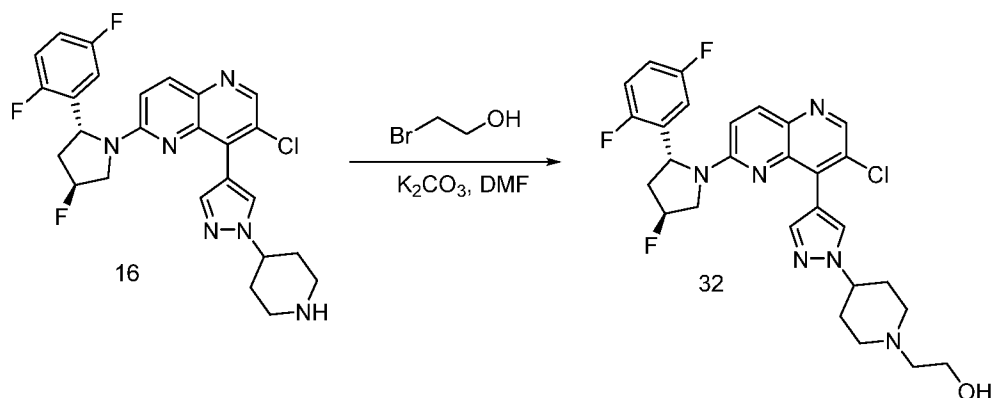
实施 例 79	(S)-N-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-羟基吡咯烷-1-甲硫代酰胺		MS (ESI): $m/z = 474 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.24 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.29 – 6.80 (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 5.44 (d, $J = 53.2$ Hz, 1H), 4.75 – 4.42 (m, 1H), 4.33 (brs, 1H), 4.15 (ddd, $J = 34.6$, 12.5, 3.2 Hz, 1H), 4.05 – 3.44 (m, 4H), 3.16 – 2.89 (m, 1H), 2.43 – 1.93 (m, 3H).
实施 例 80	1-(3-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-4-醇		MS (ESI): $m/z = 498 [M+H]^+$.
实施 例 81	3-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑		MS (ESI): $m/z = 482 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.05-7.40 (m, 1H), 7.13-6.77 (m, 3H), 5.57-5.36 (m, 2H), 4.40-4.00 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.34-2.05 (m, 3H).
实施 例 82	(S)-1-(1-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡咯烷-3-醇		MS (ESI): $m/z = 509 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.57 – 5.37 (m, 2H), 4.67 – 4.50 (m, 2H), 4.37 – 4.07 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.01 – 2.87 (m, 1H), 2.33 – 2.12 (m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.63 – 1.46 (m, 2H).
实施 例 83	2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-7-氟-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 498 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.11 (td, $J = 9.5$, 4.4 Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 28.3$ Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 52.4$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.16 (ddd, $J = 35.7$, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.97 (dd, $J = 22.2$, 10.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 25.2$, 13.0 Hz, 2H), 2.35 – 2.06 (m, 5H).

实施例 84	1-(3-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-氟-1,5-二氮杂萘-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-4-醇		MS (ESI): $m/z = 515 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 27.6$ Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.40 (d, $J = 39.8$ Hz, 1H), 4.26 – 3.84 (m, 5H), 3.51 (ddd, $J = 13.2, 9.3, 3.6$ Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.15 (d, $J = 41.2$ Hz, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 2H).
实施例 85	1-(5-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-基)-3-甲基吡咯烷-3-醇		MS (ESI): $m/z = 508 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.27 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 5.56 - 5.38 (m, 2H), 4.38 - 4.08 (m, 2H), 3.89 - 3.72 (m, 3H), 3.54 (dd, $J = 11.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.49 (s, 3H).
实施例 86	6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶		MS (ESI): $m/z = 482 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 5.75-5.67 (m, 1H), 5.58 - 5.42 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.44 - 4.17 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 3.12 - 2.92 (m, 3H), 2.38 - 2.15 (m, 5H).
实施例 87	(S)-1-(5-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-基)吡咯烷-3-羧酸		MS (ESI): $m/z = 522 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.43 - 8.77 (m, 3H), 8.14 - 7.98 (m, 1H), 7.60 - 6.92 (m, 4H), 5.52-5.40 (m, 2H), 4.31 - 4.10 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 3H).
实施例 88	(R)-1-(5-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-基)吡咯烷-3-羧酸		MS (ESI): $m/z = 522 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.49 (s, 1H), 9.40 - 8.73 (m, 3H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.60 - 6.97 (m, 4H), 5.62 - 5.42 (m, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.30 - 2.10 (m, 3H).

实施 例 89	(R)-2-(2-(2-氯-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)-7-氟-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 495 [M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.55 (s, 1H), 8.37 – 7.69 (m, 3H), 7.59 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.41 – 3.43 (m, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.61 (dd, $J = 12.6, 9.4$ Hz, 2H), 2.16 – 1.53 (m, 7H).
实施 例 90	(R)-2-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-7-氟-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 496 [M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 – 7.62 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.62 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.05 (t, $J = 17.9$ Hz, 2H), 1.98 – 1.56 (m, 5H).
实施 例 91	6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(2-(哌啶-4-基)嘧啶-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶		MS (ESI): $m/z = 492 [M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.06 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.77 – 6.67 (m, 5H), 5.62 – 5.38 (m, 2H), 4.18 (d, $J = 31.5$ Hz, 2H), 3.10 – 2.74 (m, 4H), 2.62 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.16 (d, $J = 37.1$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.73 (dd, $J = 23.0, 10.9$ Hz, 2H).
实施 例 92	7-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮		MS (ESI): $m/z = 468 [M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.27 (td, $J = 9.5, 4.4$ Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.56 – 5.36 (m, 2H), 4.27 – 4.00 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.21 – 3.09 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.95 – 2.78 (m, 1H), 2.27 – 2.05 (m, 1H), 1.91-1.58 (m, 4H).
实施 例 93	(R)-6-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(哌啶-4-基)-1,5-二氮杂萘-4-甲酰胺		MS (ESI): $m/z = 438 [M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 9.5, 4.3$ Hz, 1H), 7.03 (ddd, $J = 12.0, 8.2, 3.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.20 – 4.00 (m, 2H), 3.83 (dd, $J = 17.1, 9.5$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.27 – 2.03 (m, 5H), 1.66 (ddd, $J = 24.9, 12.5, 4.3$ Hz, 2H).

实施例 94	2-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮		MS (ESI): $m/z = 469 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 5.60 - 5.38 (m, 2H), 4.23 - 4.08 (m, 3H), 2.94 - 2.80 (m, 3H), 2.65 - 2.48 (m, 2H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 1.76 - 1.37 (m, 5H).
实施例 96	1-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮		MS (ESI): $m/z = 496 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.65 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 6.92 (m, 4H), 6.68 - 6.35 (m, 2H), 5.58 - 5.37 (m, 2H), 4.30 - 3.95 (m, 4H), 3.16 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 3H), 2.26 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 3H).
实施例 97	1-(5-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-氟-1,5-二氮杂萘-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-2-酮		MS (ESI): $m/z = 523 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.40 - 8.10 (m, 2H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.80 - 7.42 (m, 2H), 7.33 - 7.15 (m, 1H), 7.15 - 6.93 (m, 2H), 6.87 - 6.63 (m, 1H), 5.45 (d, $J = 52.8$ Hz, 1H), 5.28 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.16 - 3.93 (m, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.07 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.98 - 2.68 (m, 2H), 2.20 - 1.95 (m, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 1H).
实施例 100	2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-7-氟-8-(6-((R)-2-甲基-4-(噁丁环-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 579 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.15 - 6.65 (m, 5H), 5.47 - 5.30 (m, 2H), 4.76 - 4.67 (m, 3H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 4.26 - 3.96 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 2.95 - 2.71 (m, 3H), 2.26 - 2.01 (m, 3H), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
实施例 101	2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-7-氟-8-(6-((S)-2-甲基-4-(噁丁环-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1,5-二氮杂萘		MS (ESI): $m/z = 579 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.68 - 7.50 (m, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.77 - 6.67 (m, 2H), 5.50 - 5.30 (m, 2H), 4.77 - 4.65 (m, 3H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 4.28 - 3.95 (m, 3H), 3.59 - 3.43 (m, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 2.98 - 2.72 (m, 3H), 2.30 - 1.99 (m, 3H), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例 32: 2-(4-(4-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇

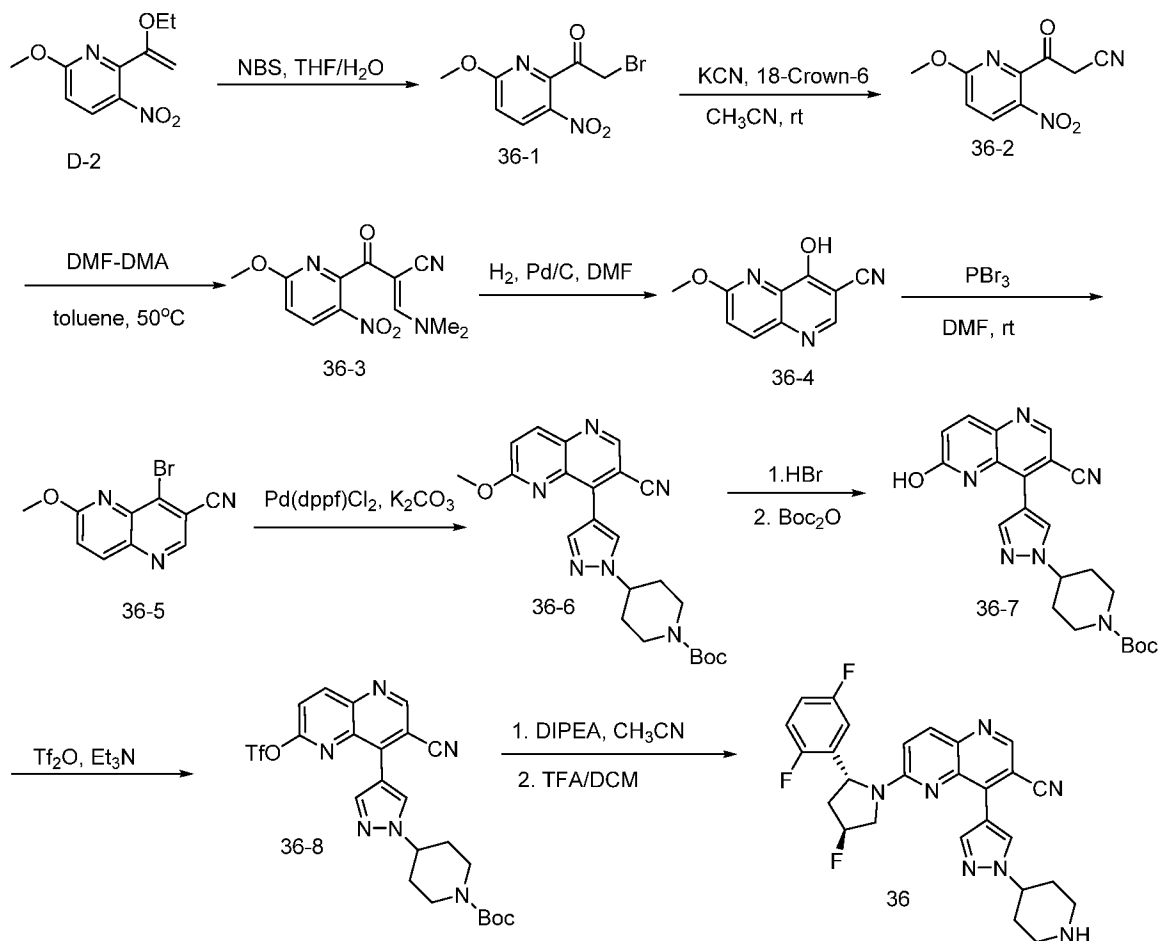


将 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘(46 mg, 0.08 mmol), 2-溴乙烷-1-醇(21 mg, 0.01 mmol), 碳酸钾(35 mg, 0.25 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)混合, 室温搅拌 3 天, 固体过滤, 滤液用反向制备得到 2-(4-(4-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙烷-1-醇(14.5 mg, 收率 31%), 为白色固体。

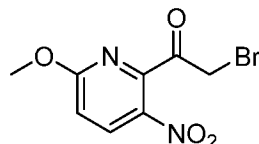
MS (ESI): $m/z = 558 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 – 7.80 (m, 2H), 7.10 (td, $J = 9.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.93 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.52 – 5.32 (m, 2H), 4.38 – 4.19 (m, 2H), 4.09 (ddd, $J = 35.7, 12.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 6.0$, Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.41 – 2.11 (m, 6H).

实施例 36: 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘-3-甲腈



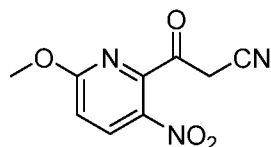
2-溴-1-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)乙酮



将 2-(1-乙氧基乙烯基)-6-甲氧基-3-硝基吡啶(9.5 g, 42.4 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)和水(40 mL)中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (7.5 g, 42.4 mmol), 反应液于室温下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应结束后, 反应液倒入冰水(200 mL)中, 用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取, 合并有机层, 依次用水(80 mL), 饱和食盐水(80 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压下蒸除溶剂, 粗品用柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=6/1)得到黄色固体化合物(3) (9.8 g, 收率 85%)。

10 MS (ESI): $m/z = 275 [M+H]^+$.

3-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)-3-腈基丙腈



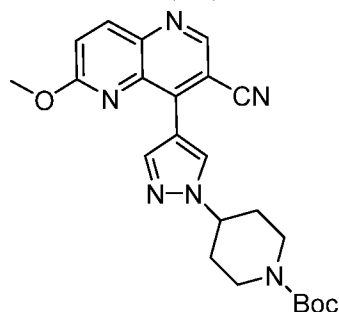
15 将 2-溴-1-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)乙酮(4.2 g, 15.2 mmol)溶于甲苯(40 mL)和乙腈(40 mL)中, 加入 18-冠醚-6(8.1 g, 30.4 mmol), 氰化钾(1.98 g, 30.4 mmol), 反应液于室温下搅拌 20 分钟。LCMS 检测反应结束后, LCMS 检测反应结束后, 反应液倒入冰水(80 mL)中, 用乙酸乙酯(100 mL) 萃取, 有机层丢弃, 水层用醋酸调 pH=6-7, 用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取, 合并有机层, 依次用水(80 mL), 饱和食盐水(80 mL)洗涤, 无水硫

酸钠干燥，过滤，滤液减压下蒸除溶剂，粗品用柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到黑色油状物(1.1 g, 收率 33%)。

MS (ESI): $m/z = 221$ [M+H]⁺.

中间体 36-3, 36-4, 36-5 采用类似于中间体 D 的条件。

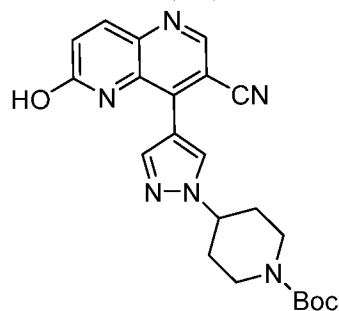
5 叔-丁基 4-(4-(3-氰基-6-甲氧基-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯



采用类似于实施例 16 的条件，得到目标产物。

MS (ESI): $m/z = 435$ [M+H]⁺.

叔-丁基 4-(4-(3-氰基-6-羟基-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯



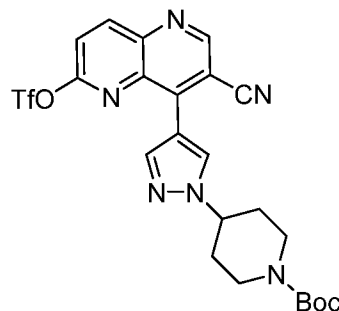
10

将叔-丁基 4-(4-(3-氰基-6-甲氧基-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯 (300 mg, 0.69 mmol) 和氢溴酸水溶液混合，加热到 85 度，反应 2 小时，旋干，粗产品溶解在二氯甲烷(10 mL)，加入三乙胺(281 mg, 2.81 mmol)和二碳酸二叔丁酯(202 mg, 0.93 mmol)，室温反应 1 小时，旋干，粗品用柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/3)得到无色油状物 (170 mg)。

15

MS (ESI): $m/z = 443$ [M+H]⁺.

叔-丁基 4-(4-(3-氰基-6-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯

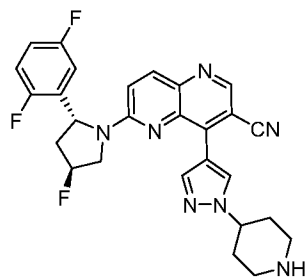


20

采用类似于中间体 D 的条件，得到目标产物。

MS (ESI): $m/z = 497$ [M-56+H]⁺.

6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘-3-甲腈

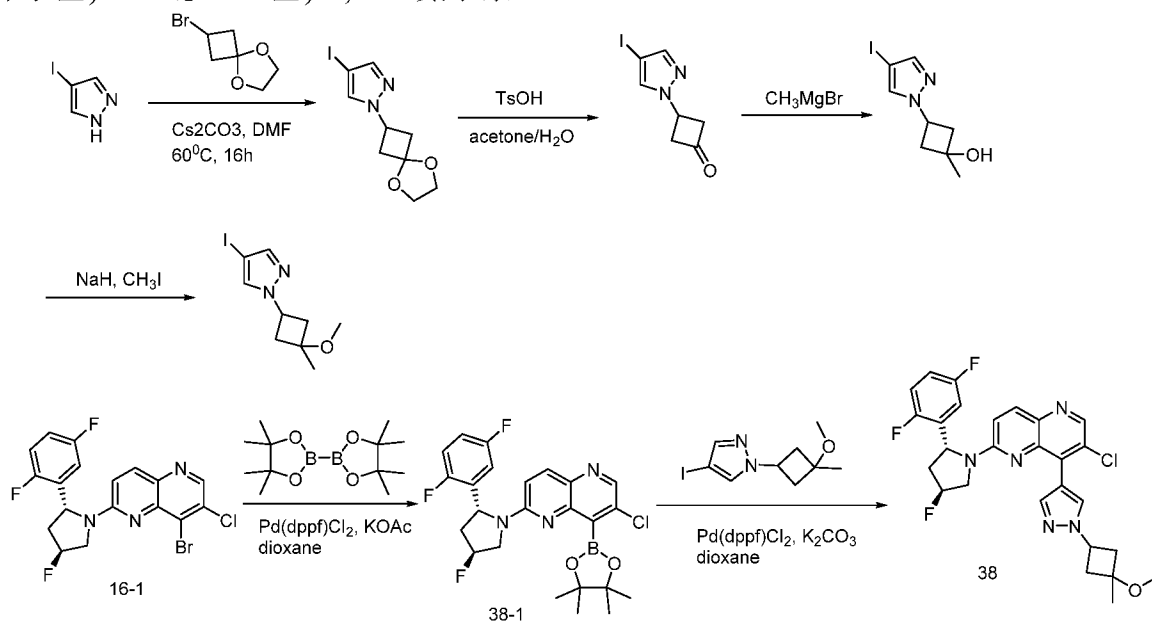


采用类似于实施例 16 的条件，得到目标产物。

MS (ESI): $m/z = 504 [M+H]^+$.

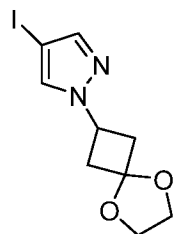
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.10 – 7.95 (m, 3H), 7.23 – 7.06 (m, 4H),
5 5.57 – 5.44 (m, 2H), 4.35 – 4.09 (m, 3H), 3.10 – 2.89 (m, 2H), 2.84 – 2.82 (m, 1H), 2.73 –
2.62 (m, 2H), 2.29 – 1.85 (m, 5H).

实施例 38: 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(3-甲氧基-3-甲基环丁基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



10

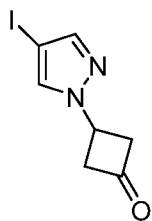
4-碘-1-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷-2-基)-1H-吡唑



15

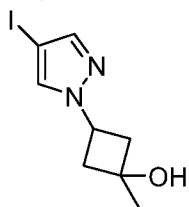
将 4-碘-1H-吡唑(1.67 g, 8.63 mmol), 2-溴-5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷(2.0 g, 10.4 mmol), 碳酸铯(5.64 g, 17.3 mmol)和 N,N -二甲基甲酰胺(20 mL)混合，加热到 60 度过夜，LCMS
检测反应结束后，反应液倒入冰水(80 mL)中，用乙酸乙酯(100 mL)，用乙酸乙酯(100
mL x 2)萃取，合并有机层，依次用水(80 mL)，饱和食盐水(80 mL)洗涤，无水硫酸钠干
燥，过滤，滤液减压下蒸除溶剂，粗品用柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到白色固体
(1.7 g, 收率 64%)。

3-(4-碘-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-酮



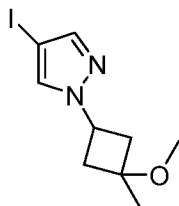
5 将 4-碘-1-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷-2-基)-1H-吡唑(890 mg, 2.91 mmol), TsOH H₂O(110 mg, 0.58 mmol)和丙酮(10 mL),水(1 mL)混合加热到 50 度反应 2 天。反应液用饱和碳酸氢钠洗涤,用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取,合并有机层,依次用水(80 mL),饱和食盐水(80 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压下蒸除溶剂,粗品用柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到无色油状物(691 mg,收率 90%)。

3-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-醇



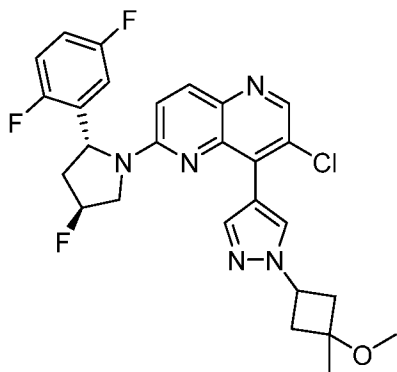
10 将 3-(4-碘-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-酮(691 mg, 2.64 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液冷却到 0 度,滴加甲基格氏试剂(3.1 mL, 1M 的四氢呋喃溶液),室温搅拌 1 小时,反应液用饱和氯化铵淬灭,用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取,合并有机层,依次用水(80 mL),饱和食盐水(80 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压下蒸除溶剂,粗品用柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到白色固体(291 mg,收率 40%)。

4-碘-1-(3-甲氧基-3-甲基环丁基)-1H-吡唑



15 将 3-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-醇(120 mg, 0.43 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中,0 度下加入氢氧化钠(19 mg, 60%含量),搅拌 30 分钟,加入碘甲烷(123 mg, 0.86 mmol),室温反应 1 小时。反应液用饱和氯化铵淬灭,用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取,合并有机层,依次用水(80 mL),饱和食盐水(80 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过
20 滤,滤液减压下蒸除溶剂,粗品用柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到白色固体(100 mg,收率 79%)。

7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(3-甲氧基-3-甲基环丁基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘



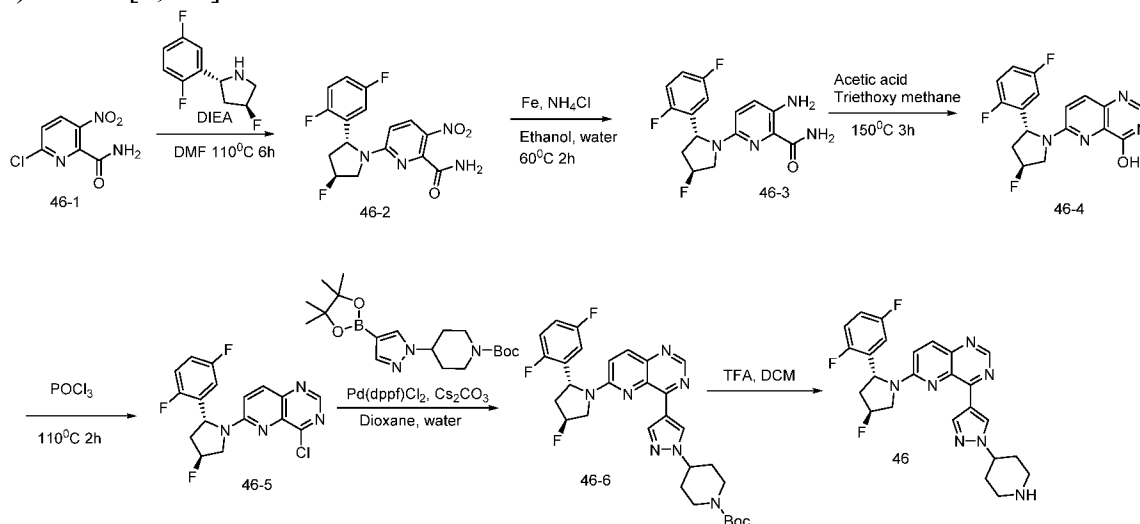
采用类似于实施例 15 的条件, 替换相应的起始原料, 得化合物 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(1-(3-甲氧基-3-甲基环丁基)-1H-吡唑-4-基)-1,5-二氮杂萘

5 MS (ESI): $m/z = 528 [M+H]^+$.

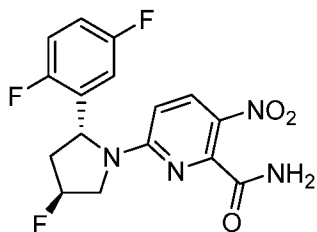
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 – 7.87 (m, 2H), 7.14 – 6.96 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.56 – 5.32 (m, 2H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 4.10 (ddd, $J = 36.6, 12.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.30 – 2.11 (m, 1H), 1.47 (s, 3H).

10

实施例 46: 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶



6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-硝基甲基吡啶酰胺



15

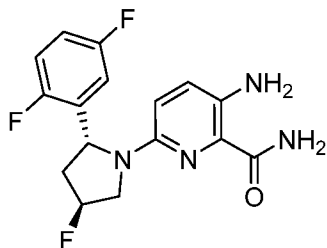
向 6-氯-3-硝基甲基吡啶酰胺 (1.1 g, 5.47 mmol), (2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷 (1.1 g, 5.47 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (18 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.1 g, 16.41 mmol)。反应液加热到 110 度并搅拌过夜。LCMS 显示原料反应完了。加入乙酸乙酯 (50 mL), 用水 (100 mL * 3) 洗有机相, 干燥, 浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/2) 得到 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-硝基甲基吡啶酰胺 (2.0 g, 收率 99.8%),

20

为黄色固体。

MS (ESI): $m/z = 367$ [M+H]⁺.

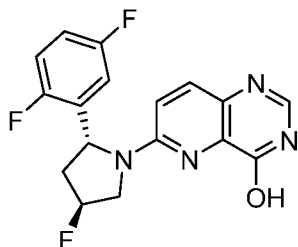
3-氨基-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)甲基吡啶酰胺



- 5 向实施例 726A 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-3-硝基甲基吡啶酰胺 (2.0 g, 5.46 mmol) 的乙醇 (40 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶液中加入铁粉 (1.5 g, 27.3 mmol) 和氯化铵 (1.46 g, 27.3 mmol)。反应液加热到 60 度, 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料反应完了。反应液浓缩, 加入二氯甲烷 (100 mL), 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 3-氨基-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)甲基吡啶酰胺 (1.83 g, 收率 99.7%), 为棕色
- 10 固体。

MS (ESI): $m/z = 337$ [M+H]⁺.

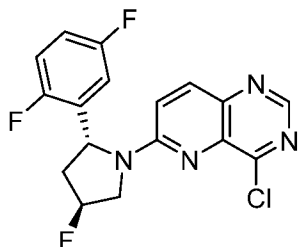
6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酚



- 15 向 3-氨基-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)甲基吡啶酰胺 (1.83 g, 5.44 mmol) 的原甲酸三乙酯 (110 mL) 的溶液中加入冰醋酸 (0.7 mL)。反应液加热到 150 度, 搅拌 3 小时。LCMS 显示原料反应完了。反应液浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/2) 得到 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酚 (1.07 g, 收率 56.8%), 为棕色固体。

MS (ESI): $m/z = 347$ [M+H]⁺.

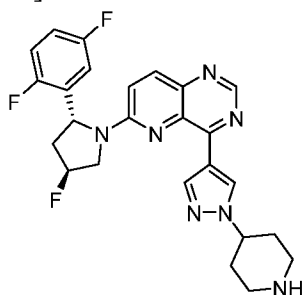
- 20 4-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶



- 25 把 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酚 (1.07 g, 3.09 mmol) 的三氯氧磷 (15 mL) 的溶液加热到 110 度, 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料反应完了。反应液浓缩, 冰浴下加入二氯甲烷 (10 mL) 稀释后滴加到 冰水 (100 mL) 中。加入二氯甲烷 (100 mL), 再加入饱和碳酸氢钠水溶液 (80 mL*1) 洗, 水 (80 mL*1) 洗。有机相, 干燥, 浓缩得到 4-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶 (820 mg, 收率 72.8%), 为棕色固体。

MS (ESI): $m/z = 365$ [M+H]⁺.

6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

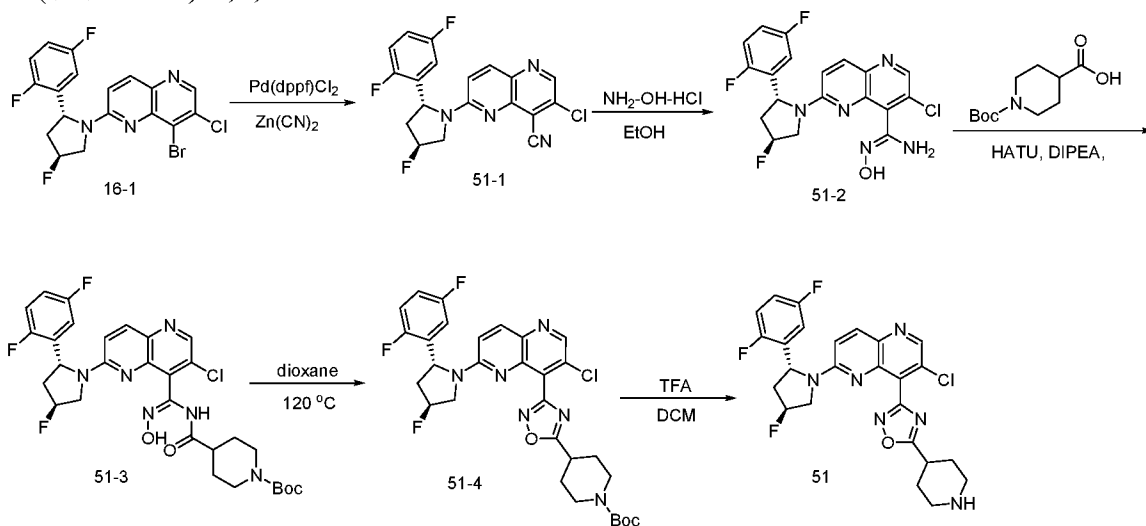


5 采用类似于实施例 7 的条件，替换相应的起始原料，得化合物 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

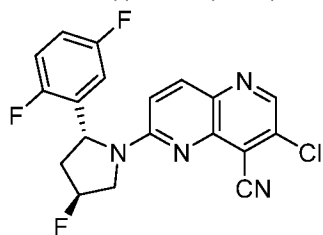
MS (ESI): $m/z = 480 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.84 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 5.68 - 5.45 (m, 2H), 4.32 - 4.15 (m, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 4H).

10 实施例 51: 3-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑



15 3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-甲腈

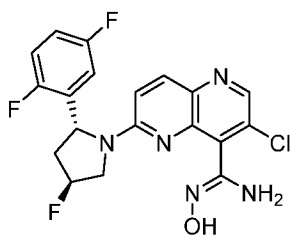


20 向 8-溴-7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘(503 mg, 1.14 mmol)的 N,N -二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入氰化锌(133 mg, 1.14 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(93 mg, 0.114 mmol), 氩气保护下 120 度反应 16 小时, 冷却至室温, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 有机相用水洗和盐洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸除去溶剂, 残留物用正相柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:1)得到 3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-甲腈(193 mg, 收率 43.6%),

为黄色固体。

MS (ESI): $m/z = 389.0[M+H]^+$.

(Z)-3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-碳杂氧杂脒



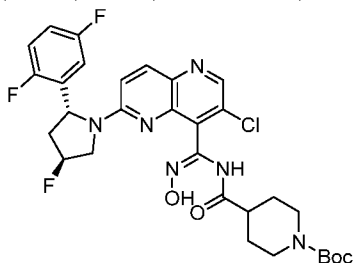
5

向 3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-甲腈(193 mg, 0.497 mmol)的乙醇(5 mL)溶液中加入盐酸羟胺(52 mg, 0.746 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(128 mg, 0.994 mmol), 80 度反应 16 小时, 旋蒸移除溶剂, 残留物用正相柱纯化(甲醇:二氯甲烷=1:20)得到 (Z)-3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-N'-羟基-1,5-二氮杂萘-4-碳杂氧杂脒(195 mg, 收率 93.1%), 为黄色泡沫状固体。

10

MS (ESI): $m/z = 422.1[M+H]^+$.

叔-丁基 4-(((Z)-3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)(脞基)甲基)氨基甲酰)哌啶-1-羧酸酯



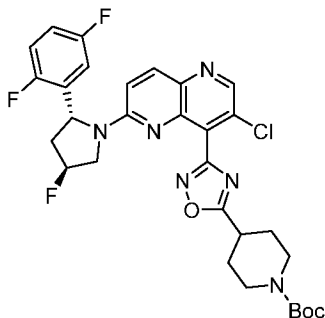
15

1-boc-哌啶-4-羧酸(106 mg, 0.463 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入 O-(7-偶氮苯并三氮唑-1-氧)-N,N'',N'''-四甲基脲六氟磷酸酯 (194 mg, 0.509 mmol, 1.1 equiv)和 N,N-二异丙基乙胺 (179 mg, 1.389 mmol), 室温反应 5 分钟后加入实施例 758B(195 mg, 0.463 mmol), 继续室温反应 5 小时, 加入乙酸乙酯, 有机相用水洗和盐洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸除去溶剂, 得到的粗产品直接用于下一步。

20

MS (ESI): $m/z = 633.2[M+H]^+$.

叔-丁基 4-(3-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-羧酸酯

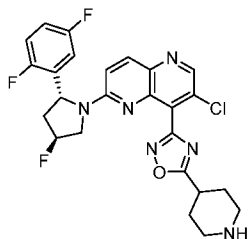


25

叔-丁基 4-(((Z)-3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)(脞基)甲基)氨基甲酰)哌啶-1-羧酸酯得到的粗产品溶于二氧六环(5 mL), 120 度反应 5 小时, 旋蒸移除溶剂, 残留物用正相柱纯化 (乙酸乙酯:石油醚=1:3)得到标题化合物(190 mg, 收率 66.7%), 为黄色固体。

MS (ESI): $m/z = 615.2 [M+H]^+$.

3-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑

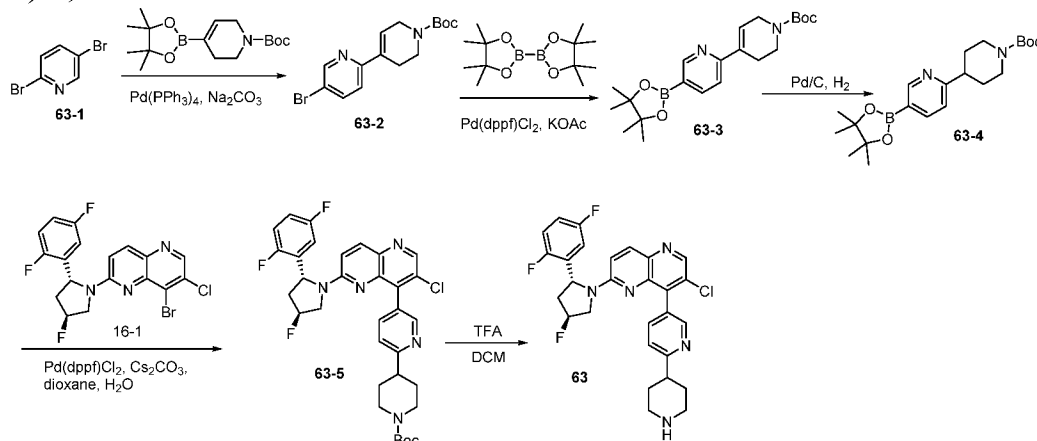


5 采用实施例 7 的方法，替换替换相应的起始原料，得到 3-(3-氯-6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑(94 mg, 收率 59.1%)，为黄色固体。

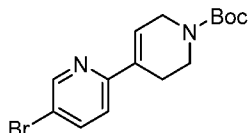
MS (ESI): $m/z = 515.4 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.54 – 5.24 (m, 2H), 4.23 – 3.91 (m, 2H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.34 (t, $J = 16.2$ Hz, 2H), 2.23 – 1.92 (m, 3H).

15 实施例 63: 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(6-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1,5-二氮杂萘



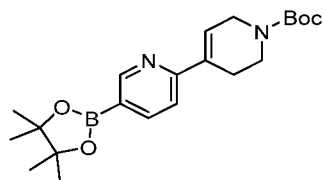
叔-丁基 5-溴-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯



20 向 2,5-二溴吡啶(1.63 g, 10.0 mmol)和叔-丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(3.40 g, 11.0 mmol)的二氧六环(30 mL)溶液中加入碳酸钠溶液(7 mL, 14.0 mmol)和四(三苯基膦)钯(0.817 g, 1.0 mmol)，氩气保护下，100 度反应 16 小时，冷却至室温，加入 30 mL 乙酸乙酯稀释，有机相用水洗和盐洗，硫酸钠干燥，过滤，旋蒸除去溶剂，残留物用正相柱纯化（乙酸乙酯:石油醚=1:5）得到叔-丁基 5-溴-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯（2.7 g, 收率 79.1%），为黄色油状。

25 MS (ESI): $m/z = 283 [M-56+H]^+$.

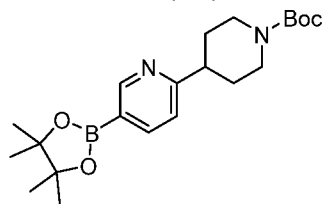
叔-丁基 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯



5 向叔-丁基 5-溴-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯(1.69 g, 5.0 mmol)的二氧六环(10 mL)溶液中, 加入联硼酸频那醇酯(1.52 g, 6.0 mmol), 乙酸钾(1.47 g, 15.0 mmol)和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(0.41 g, 0.5 mmol), 氩气保护下 100 度反应 16 小时, 加入乙酸乙酯稀释, 有机相用水洗和盐洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸除去溶剂, 残留物用正相柱纯化(甲醇:二氯甲烷=1:20)得到叔-丁基 5-(4,4,5,5-四 5 甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯(1.49 g, 收率 77.4%), 为黑色固体。

MS (ESI): $m/z = 305$ [boric acid+H]⁺.

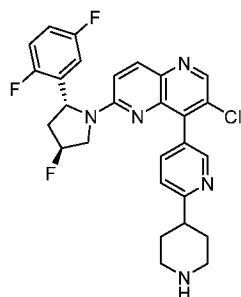
10 叔-丁基 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯



15 向叔-丁基 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯(309 mg, 0.8 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入钯碳(100 mg), 氢气保护下室温反应 2 小时, 过滤, 滤液减压浓缩得到叔-丁基 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2- 15 基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯(279mg, 收率 90%), 为棕色固体。

MS (ESI): $m/z = 307$ [Boric acid+H]⁺.

7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-(6-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1,5-二氮杂萘

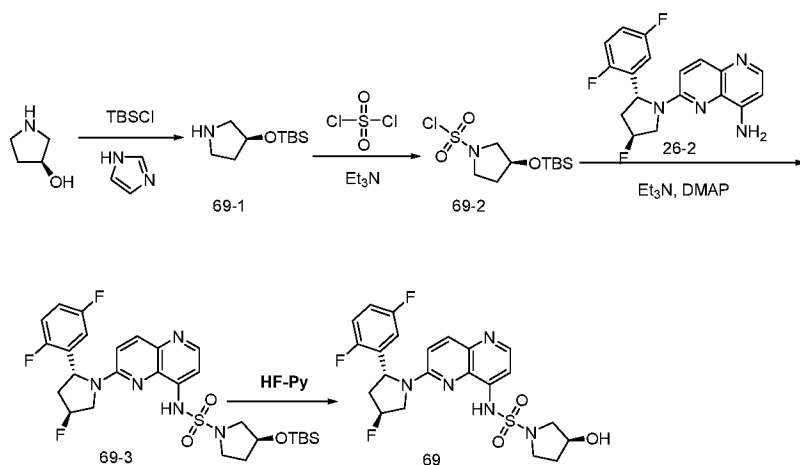


20 采用实施例 16 的合成方法, 得到 7-氯-2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1- 20 基)-8-(6-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1,5-二氮杂萘(206 mg, 92.4%), 为黄色固体。

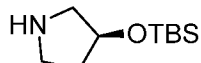
MS (ESI): $m/z = 524$ [M+H]⁺.

25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 38.5$ Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.49 – 5.17 (m, 2H), 4.20 – 3.92 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 2.01 (s, 1H).

实施例 69: (S)-N-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-羟基吡咯烷-1-磺酰胺



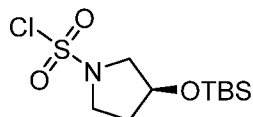
(S)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)吡咯烷



5 冰浴下向(S)-吡咯烷-3-醇(1.044 g, 12.0 mmol)和咪唑(1.632 g, 24.0 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中滴加叔丁基二甲基氯硅烷(2.16 g, 14.4 mmol), 室温反应 15 小时后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得 2.2 g 产物, 为黄色油状, 直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z = 202$ [M+H]⁺.

(S)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)吡咯烷-1-磺酰氯

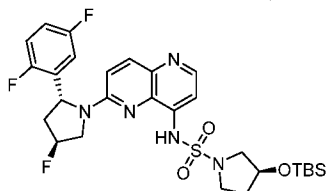


10

冰浴下向(S)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)吡咯烷(2.01 g, 10 mmol)和三乙胺(3.03 g, 30.0 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中分批加入磺酰氯(2.68 g, 20 mmol), 冰浴下反应 1 小时, 然后室温反应 5 小时。向反应液中加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 水洗, 盐洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用正相柱纯化(乙酸乙酯:石油醚

15 =1:6) 得到标题化合物(350 mg, 收率 11.7%), 为黄色油状。

(S)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-N-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)吡咯烷-1-磺酰胺



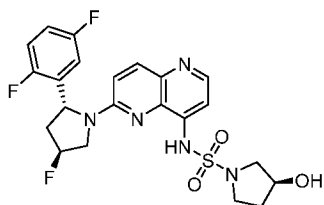
20 向(S)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)吡咯烷-1-磺酰氯(299 mg, 1 mmol)和 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-胺(69 mg, 0.2 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入三乙胺(101 mg, 5 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(24 mg, 0.2 mmol), 40 度反应 16 小时。加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 有机相用水洗, 盐洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用正相柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:3)得到 (S)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-N-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)吡咯烷-1-磺酰胺(40 mg, 收率 32.5%), 为黄色油状。

25

MS (ESI): $m/z = 608$ [M+H]⁺.

(S)-N-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-羟基吡咯

烷-1-磺酰胺

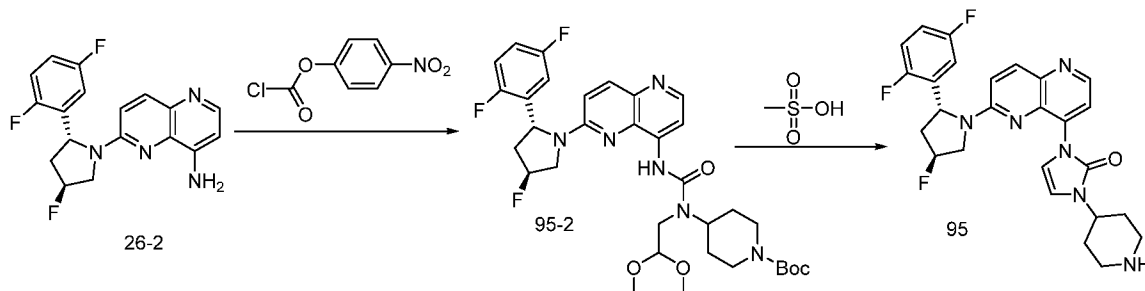
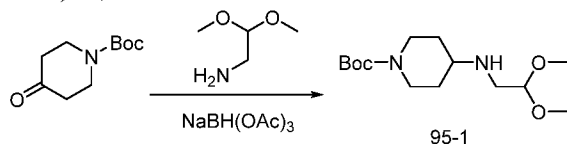


5 向实施例 816C(40 mg, 0.065 mmol) 的四氢呋喃(1mL)溶液中加入氢氟酸吡啶溶液(0.3 mL), 室温反应 1 小时, 旋蒸除掉溶剂, 残留物经高效液相制备色谱纯化得到标题化合物 816(S)-N-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-羟基吡咯烷-1-磺酰胺 (25 mg, 收率 78.4%), 为白色固体。

MS (ESI): $m/z = 494 [M+H]^+$.

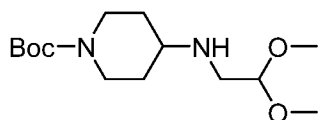
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (ddd, $J = 8.9, 5.7, 3.2$ Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 10 1H), 5.60 – 5.38 (m, 2H), 4.34 – 4.09 (m, 3H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 2.95 – 2.79 (m, 1H), 2.35 – 2.14 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.80 (s, 1H).

实施例 95:1-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮



15

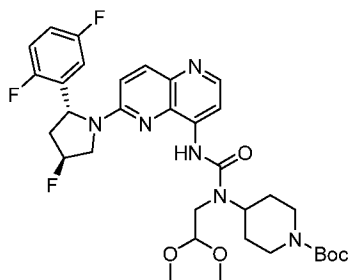
叔-丁基 4-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)哌啶-1-羧酸酯



20 向叔-丁基 4-羧基哌啶-1-羧酸酯(1.99 g, 10 mmol) 的 1,2-二氯乙烷(20 ml)溶液中加入 2,2-二甲氧基乙烷-1-胺(1.47 g, 14 mmol), 回流反应 2 小时, 冷却至室温后加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.18 g, 15 mmol), 室温继续反应 16 小时, 过滤, 滤液用稀盐酸溶液萃取, 水相用碳酸氢钠水溶液调节至碱性, 用二氯甲烷萃取三次, 有机相用硫酸钠干燥、浓缩后, 残留物用硅胶柱纯化(甲醇:二氯甲烷=1:10)得到叔-丁基 4-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(1.2 g, 产率 41.6%), 为无色油状物。

25 MS (ESI): $m/z = 289 [M+H]^+$.

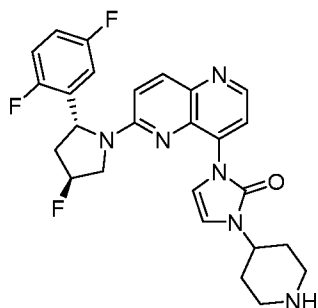
叔-丁基 4-(3-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)脲基)哌啶-1-羧酸酯



5 向 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-胺(80 mg, 0.233 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(150 mg, 1.165 mmol)和对硝基苯基氯甲酸酯(104 mg, 0.513 mmol), 室温反应 16 小时, 加入叔-丁基 4-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(168 mg, 0.583 mmol), 室温继续反应 1 小时。加入水和二氯甲烷, 有机相用水洗、盐洗, 硫酸钠干燥后, 柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=2:1) 得到叔-丁基 4-(3-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)脲基)哌啶-1-羧酸酯(104 mg, 产率 64.4%), 为无色固体。

MS (ESI): $m/z = 659 [M+H]^+$.

10 1-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮



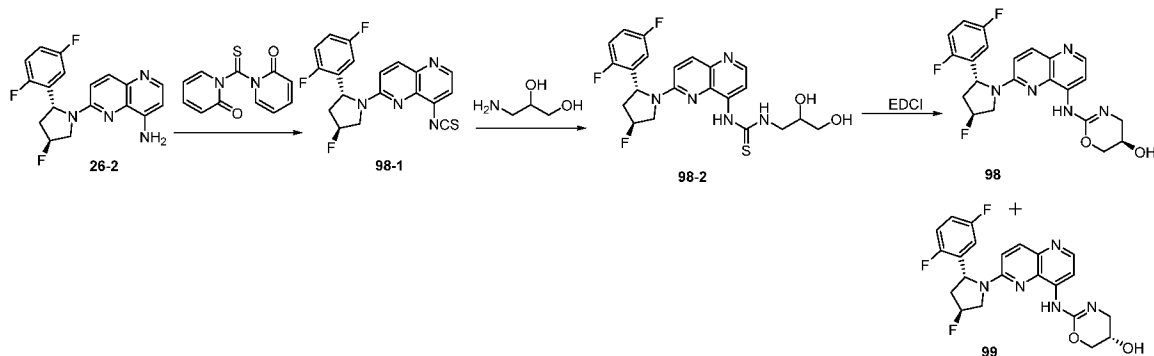
15 叔-丁基 4-(3-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)脲基)哌啶-1-羧酸酯(104 mg, 0.158 mmol)加入到甲磺酸(1 mL) 和水(1 mL)中, 100 度反应 2 小时, 反应液冷却至室温后用碳酸钠水溶液调节至碱性, 加入乙酸乙酯, 有机相用水洗、盐洗, 硫酸钠干燥, 旋蒸浓缩得到的残留物用反相柱纯化得到 1-(6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(35 mg, 产率 44.3%), 为白色固体。

MS (ESI): $m/z = 495 [M+H]^+$.

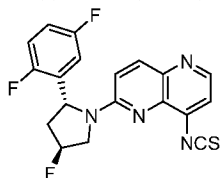
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (td, $J = 9.4, 4.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 19.4$ Hz, 2H), 6.82 – 6.63 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.58 – 5.31 (m, 2H), 4.12 (dd, $J = 37.3, 12.5$ Hz, 3H), 3.23 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 11.2$ Hz, 3H), 2.28 – 1.81 (m, 6H).

25 实施例 98:(R)-2-((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-5-醇

实施例 99:(S)-2-((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-5-醇



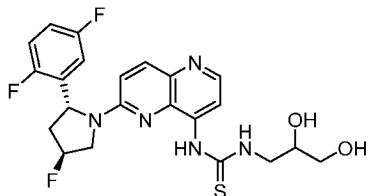
2-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-8-异硫氰基-1,5-二氮杂萘



5 向 6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-胺(80 mg, 0.233 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入 1,1'-硫羰基双(吡啶-2(1H)-酮) (59 mg, 0.256 mmol), 40 度反应 3 小时, 反应所得粗产品直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z = 387 [M+H]^+$.

1-((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-(2,3-二羟基丙基)硫代脲

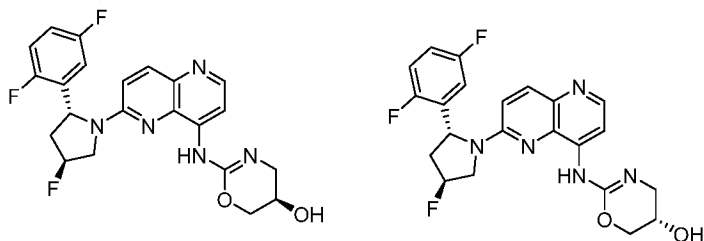


10 向实施例 882A 的反应液中加入 3-氨基丙烷-1,2-二醇(106 mg, 1.165 mmol), 室温反应 1 小时, 旋蒸除去溶剂, 残留物用反相柱纯化得到 1-((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-(2,3-二羟基丙基)硫代脲(80 mg, 产率 71.7%), 为黄色固体。

15 MS (ESI): $m/z = 478.1 [M+H]^+$.

(R)-2-((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-5-醇

(S)-2-((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-5-醇



20 向 1-((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)-3-(2,3-二羟基丙基)硫代脲(80 mg, 0.167 mmol)的乙腈(3 mL)溶液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基甲二酰亚胺盐酸盐(80 mg, 0.418 mmol)和三乙胺(59 mg, 0.585 mmol), 40 度反应 16 小时, 冷却至室温后加入乙酸乙酯和水, 有机相用水洗和盐洗, 硫酸钠干燥, 浓缩所得

残留物经制备型高效液相色谱纯化得到(R)-2-((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-5-醇(14 mg, 产率 18.5%), 为白色固体。

MS (ESI): $m/z = 444 [M+H]^+$.

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.19 – 7.05 (m, 3H), 6.99 – 6.89 (m, 1H), 5.57 – 5.38 (m, 2H), 4.77 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 12.7, 9.4$ Hz, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 3.68 (dd, $J = 12.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 2.38 – 2.18 (m, 1H).

同时得到另一个异构体(S)-2-((6-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)-1,5-二氮杂萘-4-基)氨基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-5-醇(14 mg, 产率 18.5%), 为白色固体。

MS (ESI): $m/z = 444 [M+H]^+$.

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.23 (td, $J = 9.5, 4.3$ Hz, 1H), 7.15 – 7.01 (m, 2H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 5.58 – 5.38 (m, 2H), 4.82 – 4.74 (m, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 12.8, 9.5$ Hz, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 2.37 – 2.16 (m, 1H).

生物测试例 1 TRKA, TRKB, TRKC 激酶体外活性测试

实验材料

20 重组人源 TRKA, TRKB, TRKC 蛋白购自 Carna Biosciences。HTRF kinEASE TK kit 购自 CisbioBioassays。使用 BioTek 酶标仪 Synergy Neo 2 读板。

实验方法

将测试化合物进行 3 倍浓度梯度稀释, 终浓度为 $1 \mu\text{M}$ 到 0.05nM 10 个浓度, 每个浓度两个复孔; DMSO 在检测反应中的含量为 1%。

TRKA 酶反应:

25 $0.2\text{ng}/\mu\text{l}$ TRKA 蛋白激酶, $1\mu\text{M}$ TK Substrate-biotin 多肽底物, $14.68\mu\text{M}$ ATP, $1\times$ enzymatic buffer, 5mM MgCl_2 , 1mM DTT。检测板为 White Proxiplate384 -Plus plate (PerkinElmer), 室温反应 40 分钟, 反应体系为 $10 \mu\text{l}$ 。

TRKB 酶反应:

30 $0.037 \text{ ng}/\mu\text{l}$ TRKB 蛋白激酶, $1\mu\text{M}$ TK Substrate-biotin 多肽底物, $4.77 \mu\text{M}$ ATP, $1\times$ enzymatic buffer, 5 mM MgCl_2 , 1mM MnCl_2 , 1 mM DTT。检测板为 White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 室温反应 50 分钟, 反应体系为 $10\mu\text{l}$ 。

TRKC 酶反应:

35 $0.037 \text{ ng}/\mu\text{l}$ TRKC 蛋白激酶, $1\mu\text{M}$ TK Substrate-biotin 多肽底物, $25.64 \mu\text{M}$ ATP, $1\times$ enzymatic buffer, 5 mM MgCl_2 , 1 mM DTT。检测板为 White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 室温反应 40 分钟, 反应体系为 $10 \mu\text{l}$ 。

反应检测:

加入 $10\mu\text{l}$ 的检测试剂至反应板中, 含终浓度 $0.125 \mu\text{M}$ SA-XL665 和 $5 \mu\text{l}$ $1\times$ TK-Antibody, 室温孵育过夜, Synergy Neo 2 读板。

数据分析

40 将 665/620 Ratio 数值通过下列公式将读数转化成抑制率($\%$)= $(1-\text{Ratio}_{\text{Test}}/\text{Ratio}_{\text{max}})\times 100\%$ 。Ratio_{max} 为不含检测化合物的阳性对照, Ratio_{Test} 为不同化合物各浓度的检测值。4 参数曲线拟合测得 IC₅₀(nM)数据, 具体见表 1。

生物测试例 2 突变的 TRKA(G595R), TRKA(G667C) and TRKC(G623R)激酶体外活性测试

实验材料

重组人源 TRKA (G595R), TRKA (G667C), TRKC (G623R)蛋白购自 SignalChem。

5 HTRF kinEASE TK kit 购自 CisbioBioassays。使用 BioTek 酶标仪 Synergy Neo 2 读板。

实验方法

将测试化合物进行 4 倍浓度梯度稀释, 终浓度为 1 μ M 到 0.004 nM 10 个浓度, 每个浓度两个复孔; DMSO 在检测反应中的含量为 1%。

TRKA (G595R)酶反应:

10 0.12ng/ μ lTRKA (G595R)蛋白激酶, 1 μ M TK Substrate-biotin 多肽底物, 4.5 μ M ATP, 1 \times enzymatic buffer, 5mM MgCl₂, 1mM DTT。检测板为 White Proxiplate384 -Plus plate (PerkinElmer), 室温反应 30 分钟, 反应体系为 10 μ l。

TRKA (G667C)酶反应:

15 0.026 ng/ μ lTRKA (G667C)蛋白激酶, 1 μ M TK Substrate-biotin 多肽底物, 5.5 μ M ATP, 1 \times enzymatic buffer, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT。检测板为 White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 室温反应 30 分钟, 反应体系为 10 μ l。

TRKC (G623R)酶反应:

20 1.0 ng/ μ lTRKC (G623R)蛋白激酶, 1 μ M TK Substrate-biotin 多肽底物, 62.9 μ M ATP, 1 \times enzymatic buffer, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT。检测板为 White Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 室温反应 50 分钟, 反应体系为 10 μ l。

反应检测:

加入 10 μ l 的检测试剂至反应板中, 含终浓度 0.125 μ M SA-XL665 和 5 μ l1 \times TK-Antibody, 室温孵育过夜, Synergy Neo 2 读板。

数据分析

25 将 665/620 Ratio 数值减去不含酶的阴性对照孔数值后通过下列公式将读数转化成抑制率(%)=(1-Ratio_{test}/ Ratio_{max}) \times 100%。Ratio_{max} 为不含检测化合物的阳性对照, Ratio_{test} 为不同化合物各浓度的检测值。4 参数曲线拟合测得 IC₅₀(nM)数据, 具体见表 1。

表 1

化合物	TRKA(nm)	TRKB(nm)	TRKC(nm)	TRKA (G595R) (nm)	TRKA (G667C) (nm)
实施例 1	<10	<50	<10	<50	
实施例 2	<10	<10	<10	<10	<10
实施例 3	<150	<500	<500		
实施例 4	<10	<10	<10		
实施例 5	<100	<500	<150		
实施例 6	<100	<500	<500		
实施例 7	<50	<100	<50	<1	<1
实施例 8	<10	<1	<10		
实施例 9	<50	<50	<50		
实施例 10	<1	<1	<1	<1	<100
实施例 11	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 12	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 13	<1	<1	<1	<1	<10

实施例 14	<1	<10	<1	<1	<50
实施例 15	<1	<1	<1	<1	<10
实施例 16	<1	<1	<1	<10	<1
实施例 17	<1	<10	<10	<10	<50
实施例 18	<1	<1	<1	<10	<10
实施例 19	<10	<500	<500		
实施例 20	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 21	<1	<1	<1	<1	<10
实施例 22	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 23	<1	<1	<10	<1	<1
实施例 24	<1	<1	<10	<1	<10
实施例 25	<10	<1	<1	<1	<10
实施例 26	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 27	<1	<1	<1	<1	<50
实施例 28	<10	<10	<10	<10	<10
实施例 29	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 30	<1	<10	<10	<1	<10
实施例 31	<1	<10	<10	<10	<100
实施例 32	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 33	<1	<10	<50	<10	<10
实施例 34	<1	<100	<50	<50	<10
实施例 35	<1	<1	<1	<10	<10
实施例 36	<1	<1	<1	<10	<10
实施例 37	<1	<10	<10	<10	<50
实施例 38	<1	<10	<10	<50	<50
实施例 39	<1	<1	<1	<10	<10
实施例 40	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 41	<1	<1	<1	<10	<1
实施例 42	<1	<1	<1	<10	<10
实施例 43	<1	<1	<1	<10	<1
实施例 44	<1	<1	<1	<10	<1
实施例 45					
实施例 46	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 47	<1	<1	<1	<10	<1
实施例 48	<1	<1	<1	<10	<10
实施例 49	<1	<1	<10	<10	<10
实施例 50	<1	<10	<10	<10	<10
实施例 51	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 52					
实施例 53					
实施例 54	<10	<10	<10	<10	<10
实施例 55	<10	<500	<500		
实施例 56	<1	<10	<1	<10	<10
实施例 57	<1	<10	<1	<1	<10
实施例 58	<1	<10	<1	<1	<1
实施例 59	<1	<50	<1	<10	<10
实施例 60	<1	<10	<1		
实施例 61	<10	<50	<10	<50	<10

实施例 62	<1				
实施例 63	<1	<10	<10	<10	
实施例 64	<1				
实施例 65	<1	<10	<10	<10	<10
实施例 66	<1	<10	<10	<10	<10
实施例 67	<1	<1	<1	<10	<10
实施例 68	<1	<10	<10	<10	
实施例 69	<1	<1	<1	<1	<10
实施例 70	<1	<1	<1	<10	<10
实施例 71	<1	<1	<1	<1	<10
实施例 72	<1	<1	<1	<1	<10
实施例 73	<1	<10	<10	<10	<10
实施例 74	<1	<1	<1	<10	<10
实施例 75	<1	<1	<1	<1	<10
实施例 76	<1	<10	<10	<10	
实施例 77	<1	<10	<10	<1	<50
实施例 78	<1	<1	<1	<1	<10
实施例 79	<1	<1	<1	<1	<10
实施例 80	<1	<10	<10	<10	
实施例 81	<1	<10	<10	<10	
实施例 82	<1	<10	<1	<1	<10
实施例 83	<1	<10	<10	<10	
实施例 84	<1	<10	<1		
实施例 85	<1	<1	<1	<10	
实施例 86	<1	<10	<1	<10	
实施例 87	<1	<1	<1	<1	
实施例 88	<1	<1	<1	<1	
实施例 89	<1	<10	<10	<1	
实施例 90	<1	<10	<10	<1	
实施例 91	<1	<1	<1	<10	
实施例 92					
实施例 93					
实施例 94	<1	<1	<1	<1	
实施例 95	<1	<10	<1	<1	
实施例 96	<1	<10	<10	<10	
实施例 97	<1	<10	<1		
实施例 98	<1	<1	<1	<1	<1
实施例 99	<1	<1	<10	<1	<1

生物测试例 3: KM12-LUC 细胞增殖实验

含有 TPM3-NTRK1 融合基因的的人结肠癌细胞株 KM12-LUC(LUC,稳定表达 Luciferase)用于待测化合物细胞学水平药效评估的模型。KM12-LUC 细胞中的 TRK 融合基因使其不依赖于胞外生长因子的刺激，可以持续自发激活并激活其下游信号通路 MAPK-ERK、PI3K-AKT 等与细胞增殖密切相关的信号通路。因此，在 KM12-LUC 细胞中抑制 TRK 活性可显著抑制细胞的增殖。方法如下：第一天，在 384 孔板中接种细胞，2000 细胞/孔；第二天加不同浓度的待测化合物；第五天，加 CellTiter-Glo (Promega)检测细胞活性，计算细胞 72 小时增殖抑制率。用 prism5 来进行统计分析并得出待测化合物的抑制率，具体见图 1。

结果显示，本发明化合物能够有效的抑制 KM12-LUC 细胞的增殖。

生物测试例 4: 用 elisa 方法检测细胞学水平 TRK 激酶活性

通过质粒转染构建稳定表达 Δ TRKA 或 Δ TRKA(G595R)的 NIH-3T3 细胞株。

5 第一天接种细胞于 96 孔细胞培养板，10000 细胞/孔于培养基中(DMEM+10%BS)。第二天加不同浓度的待测化合物处理细胞 2 个小时后将细胞培养板置于冰上；去掉上清，用预冷的 PBS 润洗一次。用含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 NP40 裂解液裂解细胞，并将其转移至抗体预包被的板条中，封板并 4 度过夜孵育。剩余步骤参照 elisa 试剂盒中提供的方法进行(例如 R&DDYC2578-2 中所描述)，具体见表 2。

10 结果显示，本发明化合物能够在细胞学水平有效的抑制 Δ TRKA/NIH-3T3 细胞或 Δ TRKA(G595R)/NIH-3T3 细胞 TRKA 的磷酸化水平。

表 2

Compound	KM12-LUC IC ₅₀ (nm)	Δ TRKA(G595R) IC ₅₀ (nm)
实施例 7	<10	<10
实施例 58	<10	<10
实施例 63	<10	<10
实施例 65	<10	<10
实施例 97	<10	

生物测试例 5: 本发明中小分子抑制剂治疗肿瘤体内药效实验

15 建立皮下移植肿瘤的小鼠模型，以检查这些化合物对肿瘤生长的体内抑制效果。方法如下：

20 将 Δ TRKA(G595R)/3T3 细胞(5×10^6)皮下注射到小鼠的背侧区域。通过用卡尺测量直径来监测肿瘤体积，并通过下式计算：长度 \times (宽度²)/2。当肿瘤大小在 150 和 200mm 之间时，随机选择小鼠以接受稀释剂，30mg / kg /剂量待测化合物。通过口服给药每天一次施用待测化合物，持续 14 天。最后一次给药后，称量小鼠体重，并在给药后 2 小时，收集组织和血液。计算肿瘤抑制率，检测肿瘤及血液样本中待测化合物浓度，检测肿瘤样本中 TRKA 磷酸化水平及其下游信号分子如 ERK 或 AKT 磷酸化水平。结果如图 2 中所示，结果显示，本发明化合物给药的情况下，小鼠的肿瘤体积保持在较低的水平。

25 结果显示，本发明化合物能够在荷瘤小鼠中有效抑制肿瘤生长。

生物测试例 6: 本发明中小分子抑制剂小鼠药代动力学实验

30 分别单次静脉(IV)和口服(PO)给予 ICR 小鼠测试化合物，于不同时间点采集血样，LC-MS/MS 测定小鼠血浆中受试物的浓度并计算相关参数。具体如下：取所需量供试品，溶于 5%DMSO+10% Solutol+85%注射用水中，配成所需浓度的溶液，用于静脉或口服。给药实验开始时动物年龄约 6-8 周。静脉采血时间：给药后 0.083 h, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h 和 24 h。口服采血时间：给药后 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6h, 8 h 和 24 h。建立生物样品分析及样品检测方法。过不同时间点的血药浓度数据，运用 Phoenix WinNonlin 7.0 软件计算药代动力学参数，如 AUC(0-t), AUC(0- ∞), T1/2, Cmax, Tmax 和 MRT 等。

小鼠药代动力学 (5mg/kg, P.O.)

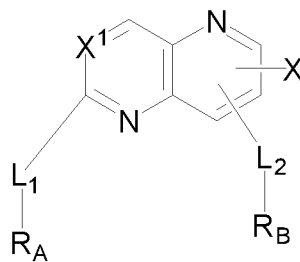
参数	单位	实施例 16	实施例 20
C _{max}	ng/mL	714	448
AUC _{0-24hr}	hr*ng/mL	3229	2705
T _{1/2}	hr	2.34	2.82
F	%	107	144

结果显示，本发明化合物具有优异的药代动力学性质。

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

权 利 要 求

1、一类如下式 I 所示的化合物：



5

I

其中，

X 为 H、卤素、D、CN、-CONH₂；

X¹ 为 CR 或 N；

R 选自下组：H、D、氟、氯、-OH、-NH₂；

10 L₁ 选自下组：取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元亚杂环基、或取代或未取代的-(X³)_y-，其中各个所述的 X³ 各自独立地选自下组：取代或未取代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-CONH-、-NHCO-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-；

L₂ 选自下组：取代或未取代的-(X⁴)_z-，其中各个所述的 X⁴ 各自独立地选自下组：
15 取代或未取代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-CONH-、-NHCO-、-NHCS-、-NHCONH-、-NHS(=O)-、-NHS(=O)₂-；


y 选自下组：1 或 2；z 选自下组：0、1 或 2；

R_A 选自下组：H、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基；

20 R_B 选自下组：H、NH₂、OH、-COOH、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、或取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)；

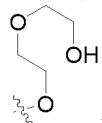
除非特别说明，所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个(例如 2 个、3 个、4 个等)取代基所取代：卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₁-C₆ 烷基、卤代的 C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₃-C₈ 环烷基、甲基砷基、-S(=O)₂NH₂、氧代(=O)、-CN、羟基、-NH₂、羧基、C₁-C₆ 酰胺基(-C(=O)-N(Rc)₂ 或 -NH-C(=O)(Rc)，Rc 为 H 或 C₁-C₅ 的烷基)、C₁-C₆ 烷基-(C₁-C₆ 酰胺



25 基)、、或取代或未取代的选自下组的基团：C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₆ 胺基、C₆-C₁₀ 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)、-(CH₂)₂-C₆-C₁₀ 芳

30

基、 $-(CH_2)-$ (具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基)，且所述的取代基选自下组：卤素、C1-C6 烷氧基、卤代的 C1-C6 烷基、卤代的 C1-C6 烷氧基、卤代的 C3-C8 环烷基、甲基砜基、 $-S(=O)_2NH_2$ 、氧代(=O)、 $-CN$ 、羟基、 $-NH_2$ 、羧基、C1-C6 酰胺基($-C(=O)-N(Rc)_2$ 或 $-NH-C(=O)(Rc)$ ，Rc 为 H 或 C1-C5 的烷基)、C1-C6 烷基-(C1-C6 酰胺基)、

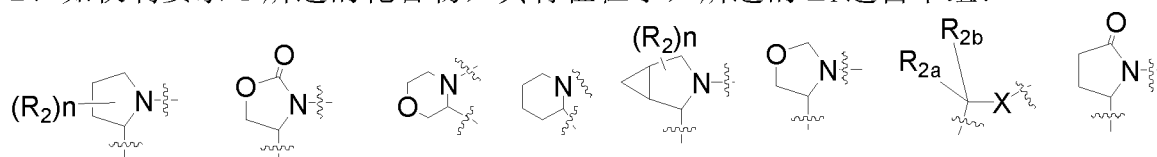


5 $-O-$ 、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 胺基、C6-C10 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)、 $-(CH_2)-C_6-C_{10}$ 芳基、 $-(CH_2)-$ (具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基)；

为基团的连接位点；

10 附加条件是式 I 化合物为化学上稳定的结构。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 L_1 选自下组：



n 选自下组：0、1、2 或 3；

R_2 、 R_{2a} 和 R_{2b} 各自独立地选自下组：H、OH、卤素、取代或未取代的 C1-C8 烷基；

15 X 选自下组：NH、O、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、S、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NHS(=O)-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ ；

R_A 为 $(R_3)_n$ ；其中，所述的 指 R_A 与 L_1 的连接位点；

L_2 为 ；

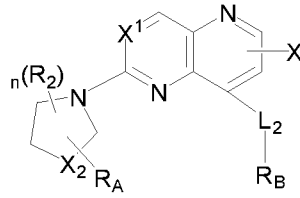
R_B 为 $(R_4)_n$ ；其中，所述的 为 R_B 与 L_2 的连接位点；

R_3 选自下组：H、卤素、C1-C6 烷氧基、卤代的 C1-C6 烷基、卤代的 C1-C6 烷氧基；

20 R_4 、 R_5 各自独立地选自下组：H、OH、卤素、C1-C6 烷基 OH、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷基胺基、C1-C6 烷基酰胺基、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NH-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NH-C(=O)-$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NH-C(=O)-$ ；

R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 各自独立地选自下组：H、OH、卤素；或 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 与其相连的碳原子共同构成具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基。

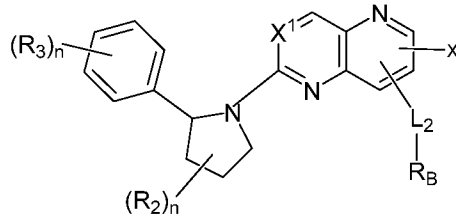
25 3、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式 II 所示的结构：



II

其中，所述的 X₂ 选自下组：C=O、-CH₂-、O、NH。

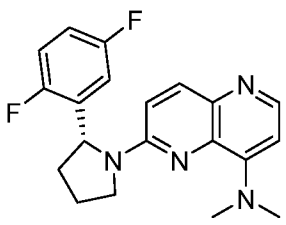
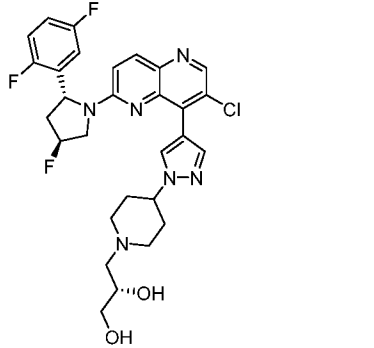
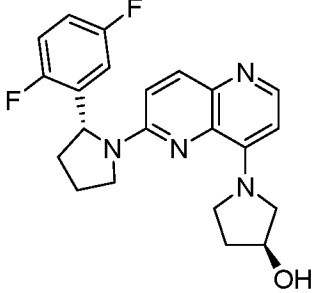
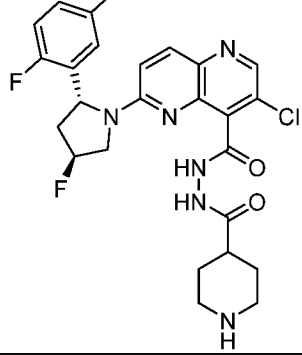
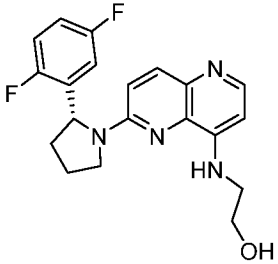
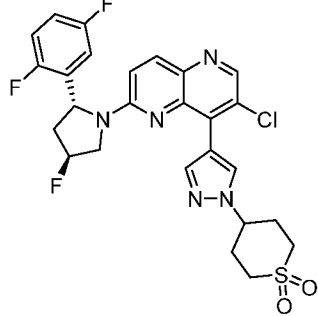
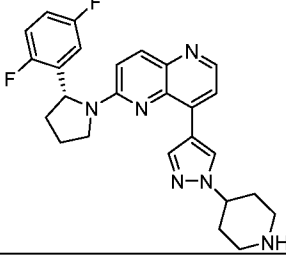
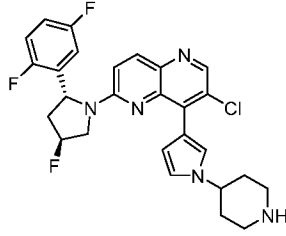
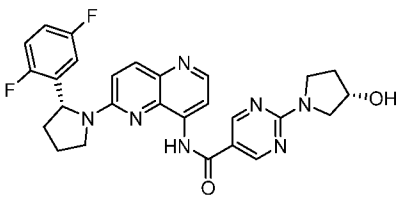
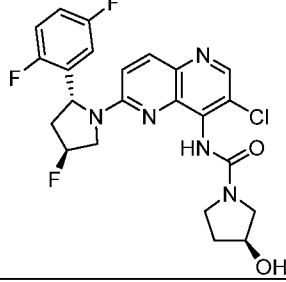
4、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式 IIIa 所示的结构：

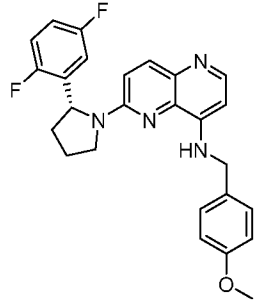
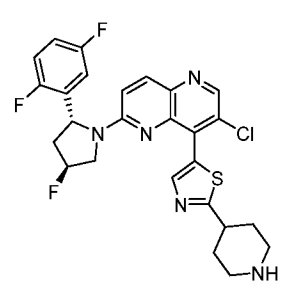
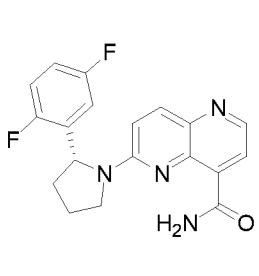
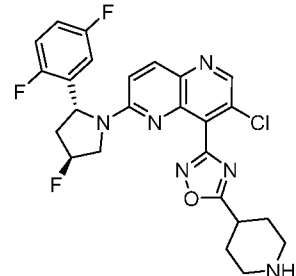
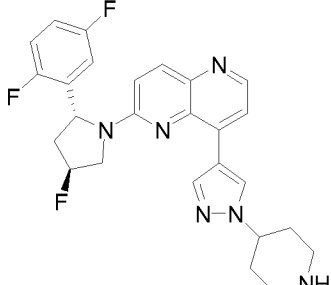
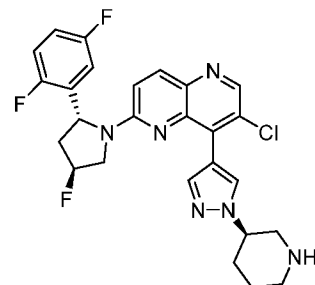
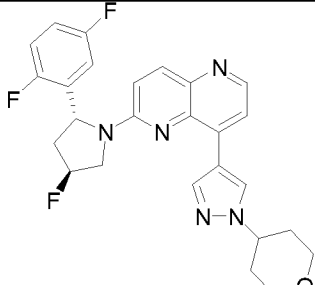
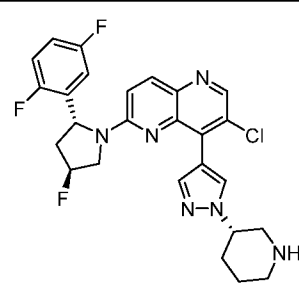
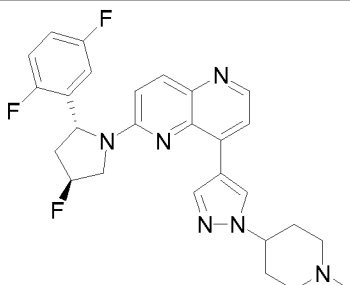
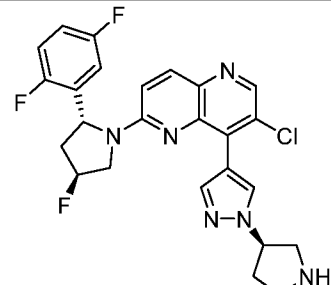
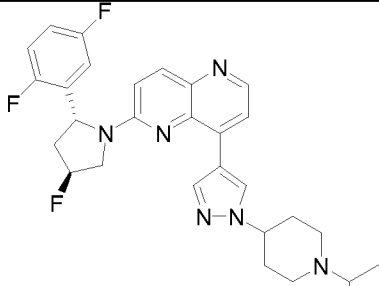
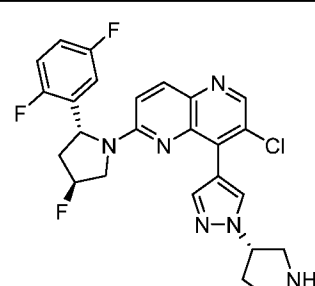


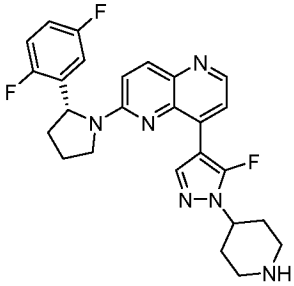
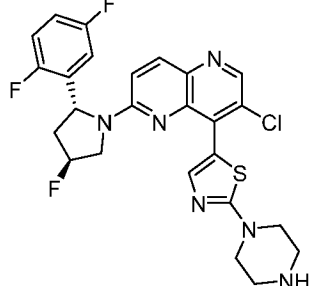
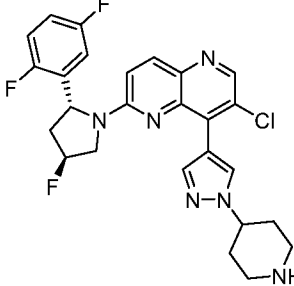
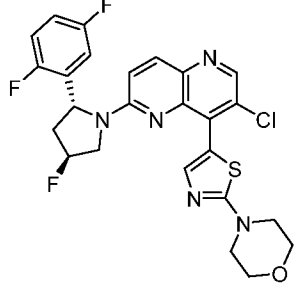
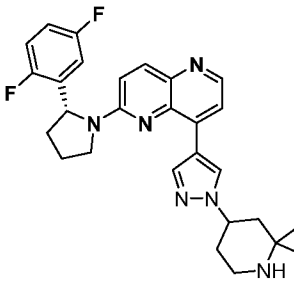
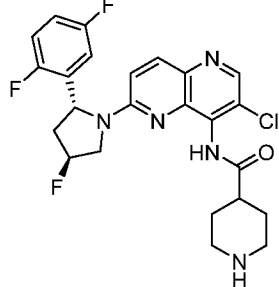
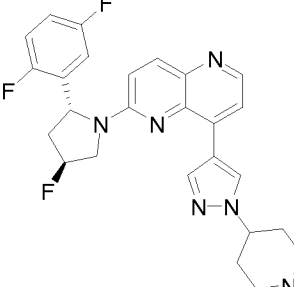
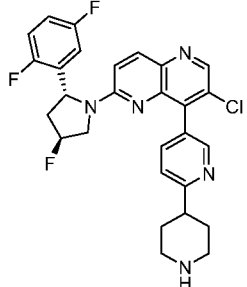
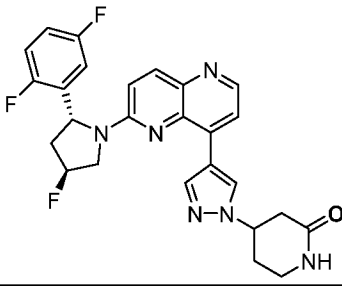
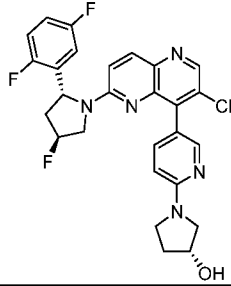
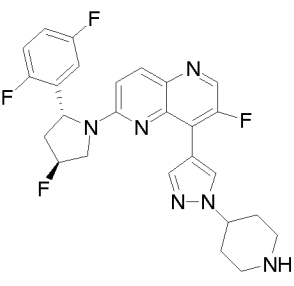
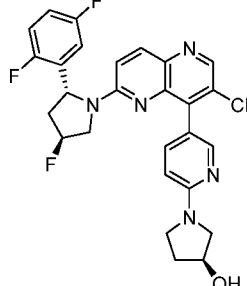
IIIa

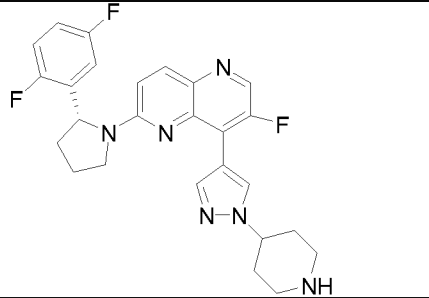
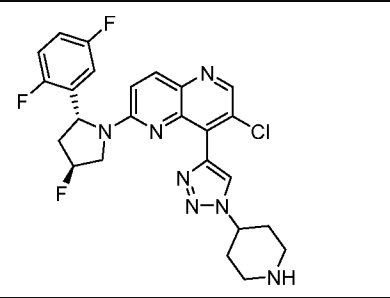
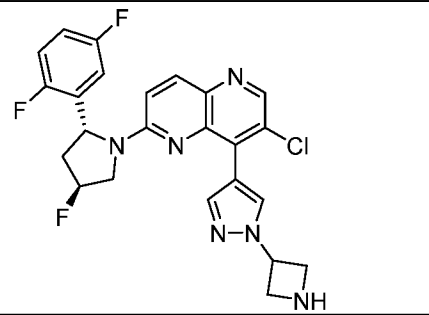
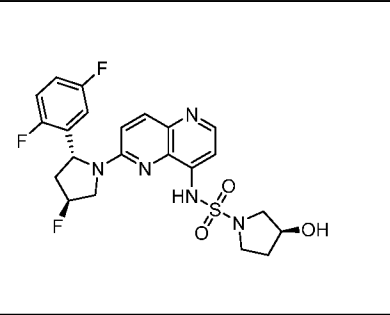
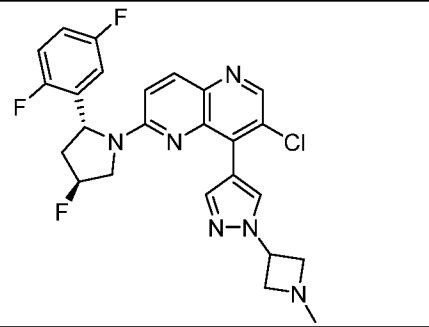
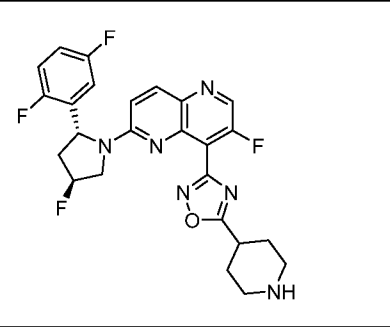
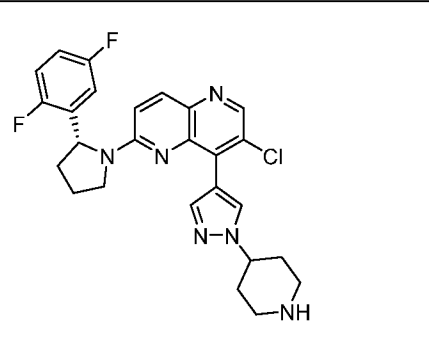
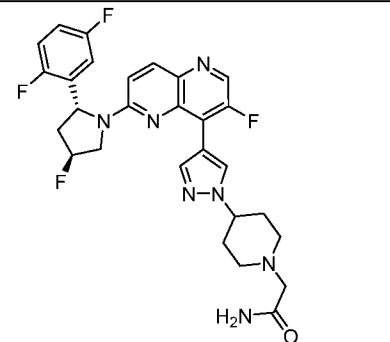
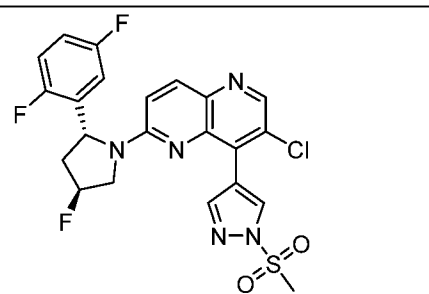
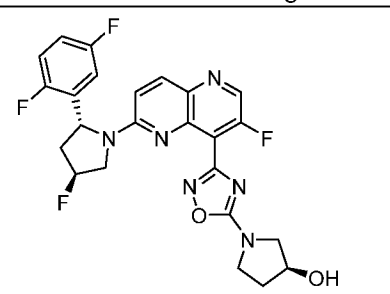
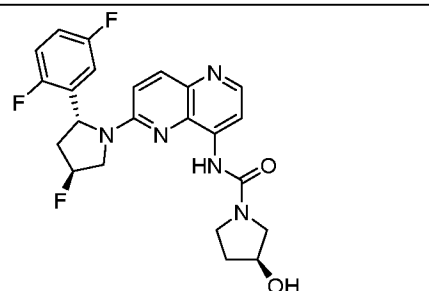
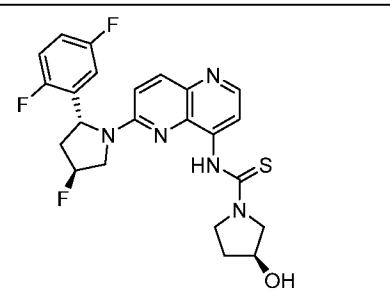
5、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物具有选自下组的结构：

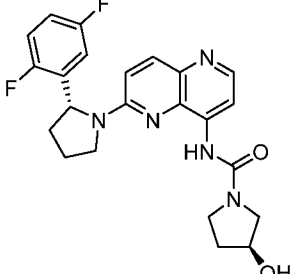
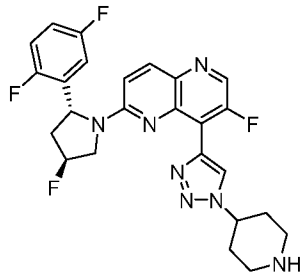
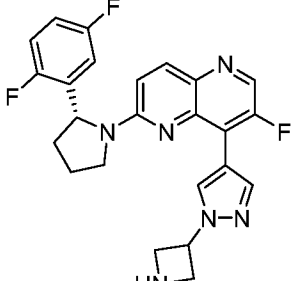
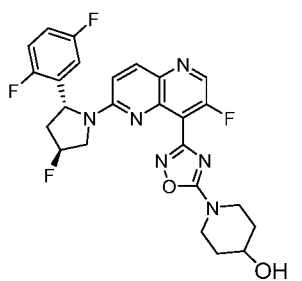
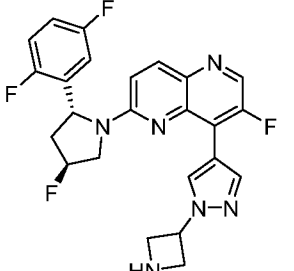
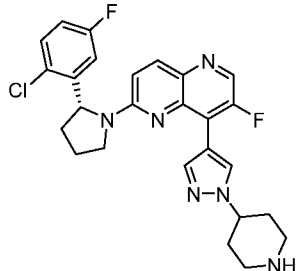
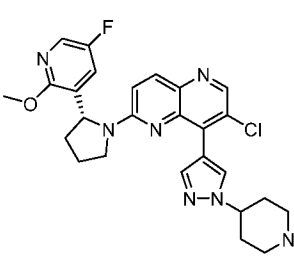
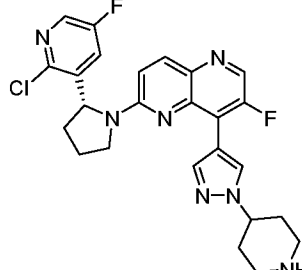
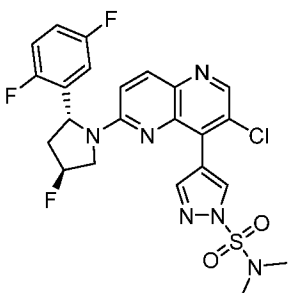
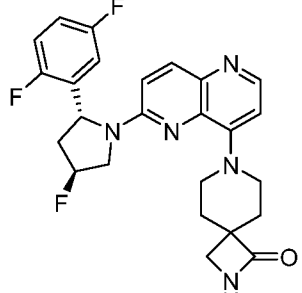
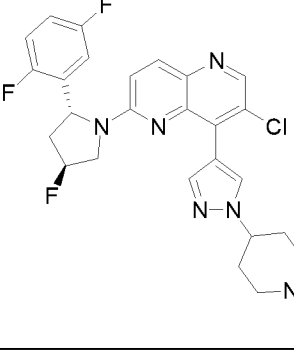
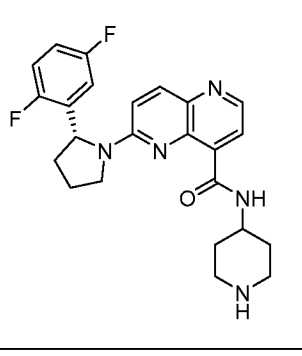
化合物	结构	化合物	结构
实施例 1		实施例 40	
实施例 2		实施例 41	
实施例 3		实施例 43	

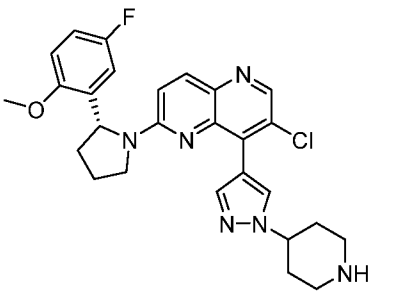
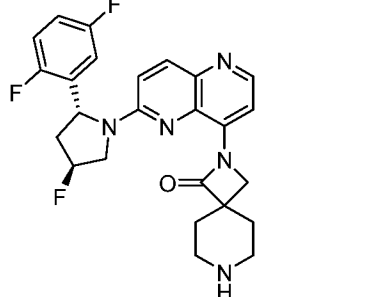
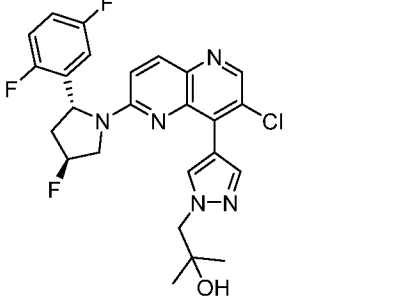
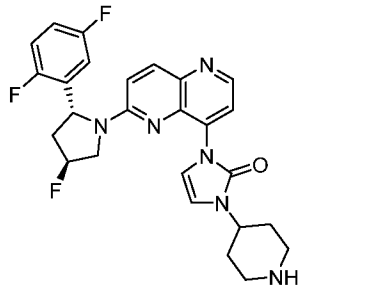
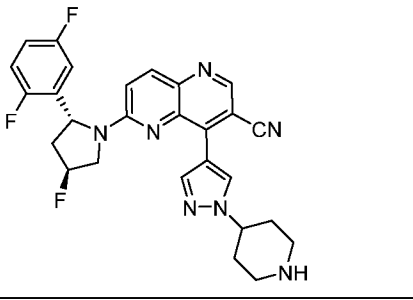
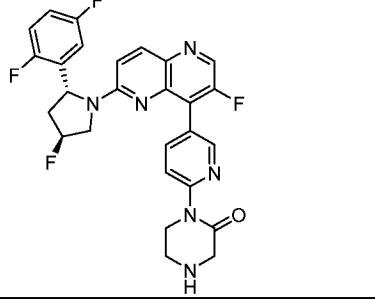
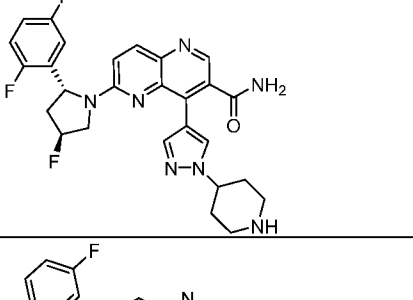
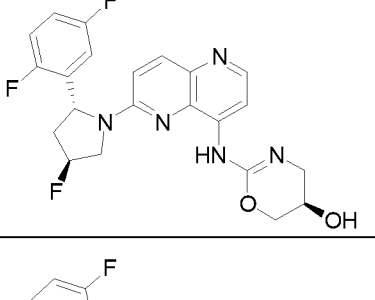
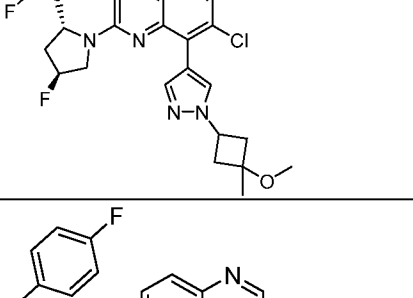
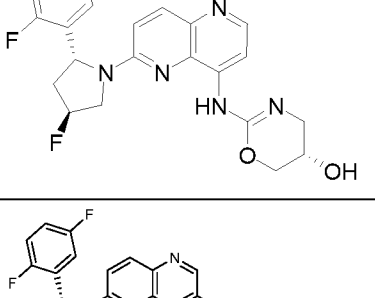
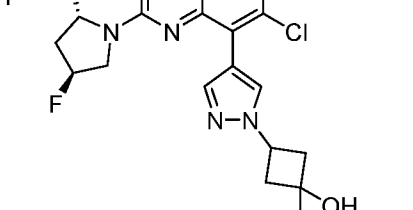
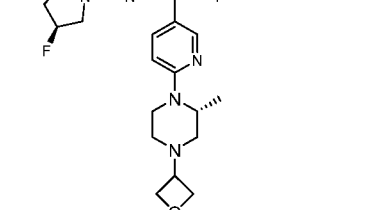
<p>实施例 4</p>		<p>实施例 44</p>	
<p>实施例 5</p>		<p>实施例 45</p>	
<p>实施例 6</p>		<p>实施例 47</p>	
<p>实施例 7</p>		<p>实施例 48</p>	
<p>实施例 8</p>		<p>实施例 49</p>	

<p>实施例 9</p>		<p>实施例 50</p>	
<p>实施例 10</p>		<p>实施例 51</p>	
<p>实施例 11</p>		<p>实施例 54</p>	
<p>实施例 12</p>		<p>实施例 55</p>	
<p>实施例 13</p>		<p>实施例 56</p>	
<p>实施例 14</p>		<p>实施例 57</p>	

<p>实施 例 15</p>		<p>实施 例 60</p>	
<p>实施 例 16</p>		<p>实施 例 61</p>	
<p>实施 例 17</p>		<p>实施 例 62</p>	
<p>实施 例 18</p>		<p>实施 例 63</p>	
<p>实施 例 19</p>		<p>实施 例 65</p>	
<p>实施 例 20</p>		<p>实施 例 66</p>	

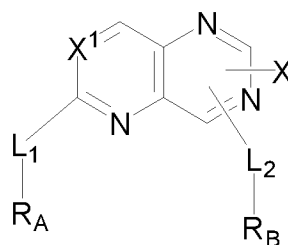
<p>实施 例 21</p>		<p>实施 例 67</p>	
<p>实施 例 22</p>		<p>实施 例 69</p>	
<p>实施 例 23</p>		<p>实施 例 73</p>	
<p>实施 例 24</p>		<p>实施 例 74</p>	
<p>实施 例 25</p>		<p>实施 例 77</p>	
<p>实施 例 26</p>		<p>实施 例 79</p>	

<p>实施 例 27</p>		<p>实施 例 83</p>	
<p>实施 例 28</p>		<p>实施 例 84</p>	
<p>实施 例 29</p>		<p>实施 例 89</p>	
<p>实施 例 30</p>		<p>实施 例 90</p>	
<p>实施 例 31</p>		<p>实施 例 92</p>	
<p>实施 例 32</p>		<p>实施 例 93</p>	

<p>实施 例 33</p>		<p>实施 例 94</p>	
<p>实施 例 35</p>		<p>实施 例 95</p>	
<p>实施 例 36</p>		<p>实施 例 97</p>	
<p>实施 例 37</p>		<p>实施 例 98</p>	
<p>实施 例 38</p>		<p>实施 例 99</p>	
<p>实施 例 39</p>		<p>实施 例 100</p>	



6、一类如下式 IV 所示的化合物：



IV

5 其中，

X 为 H、D 或卤素；

X¹ 为 CR 或 N；

R 选自下组：H、D、氟、氯、-OH、-NH₂；

10 L₁ 选自下组：取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元亚杂环基、或取代或未取代的-(X³)_y-，其中各个所述的 X³ 各自独立地选自下组：取代或未取代的 C₁-C₈ 亚烷基、-O-、-C(=O)-、-CONH-、-NHCO-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-；

L₂ 为取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元亚杂环基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基；

15 y 选自下组：1 或 2；z 选自下组：0、1 或 2；

R_A 选自下组：H、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基；

20 R_B 选自下组：H、NH₂、OH、-COOH、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、或取代或未取代的具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)；

25 除非特别说明，所述的“取代”是指被选自下组的一个或多个(例如 2 个、3 个、4 个等)取代基所取代：卤素、C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₁-C₆ 烷基、卤代的 C₁-C₆ 烷氧基、卤代的 C₃-C₈ 环烷基、甲基砷基、-S(=O)₂NH₂、氧代(=O)、-CN、羟基、-NH₂、羧基、C₁-C₆ 酰胺基(-C(=O)-N(Rc)₂ 或 -NH-C(=O)(Rc)，Rc 为 H 或 C₁-C₅ 的烷基)、C₁-C₆ 烷基-(C₁-C₆ 酰胺

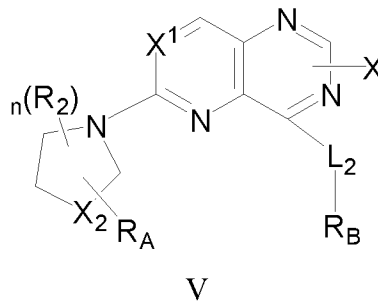


基)、、或取代或未取代的选自下组的基团：未取代或被一个或多个羟基取代的 C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C6 胺基、C6-C10 芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-12 元杂环基(包括单环、并环、螺环或桥环)、-(CH₂)-C6-C10 芳基、-(CH₂)-(具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基)，且所述的取代基选自下组：卤素、未取代或被一个或多个羟基取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、氧代、-CN、-NH₂、-OH、C6-C10 芳基、C1-C6 胺基、C1-C6 酰胺基、具有 1-3 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-10 元杂芳基；

为基团的连接位点；

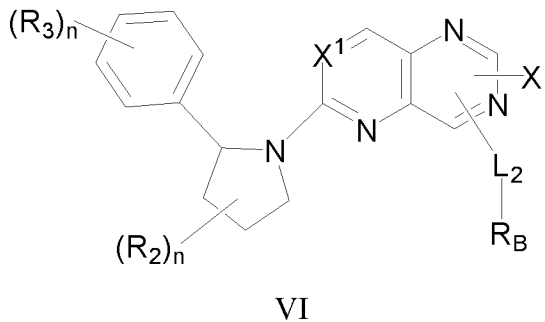
附加条件是式 I 化合物为化学上稳定的结构。

10 7、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式 V 所示的结构：



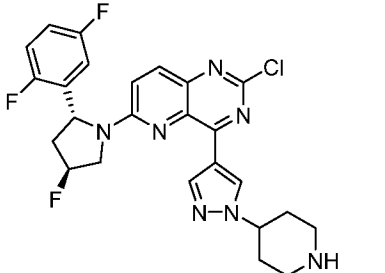
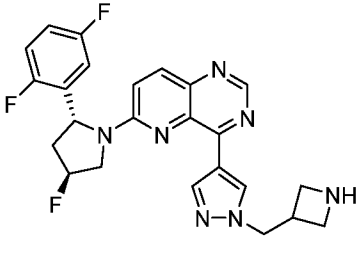
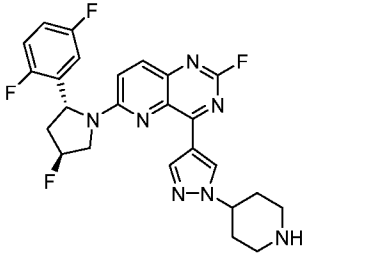
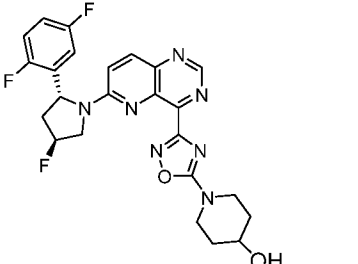
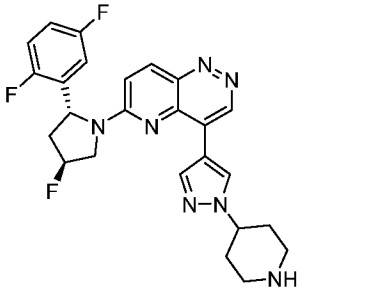
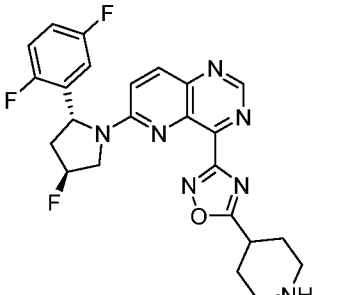
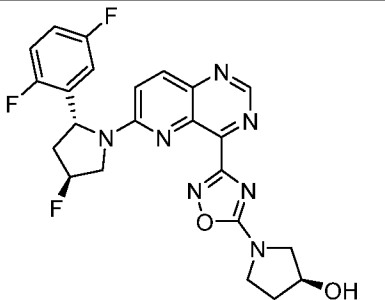
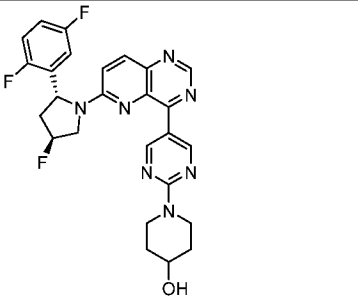
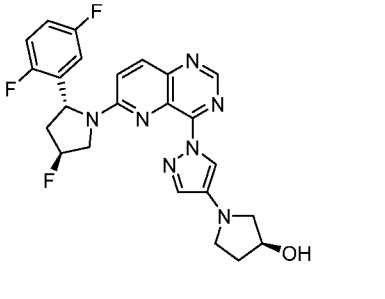
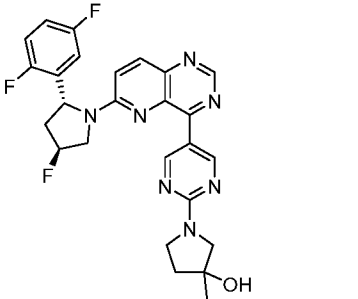
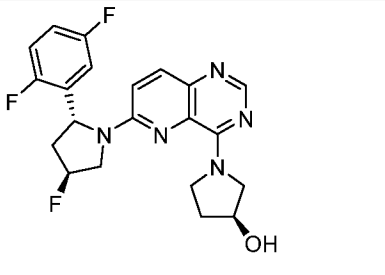
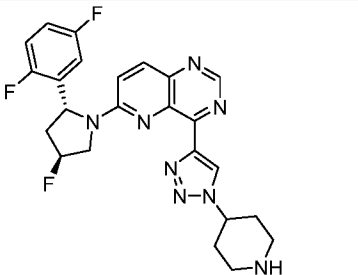
其中，所述的 X₂ 选自下组：C=O、-CH₂-、O、NH。

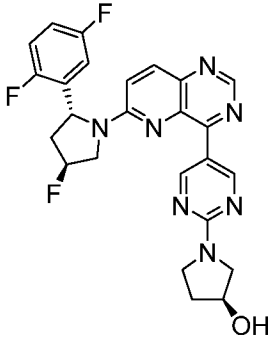
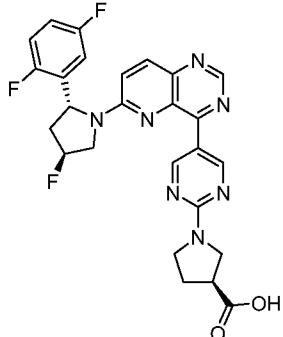
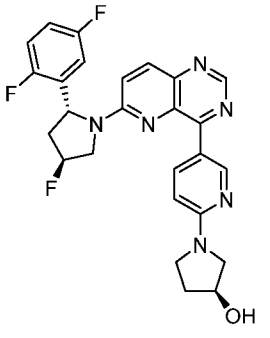
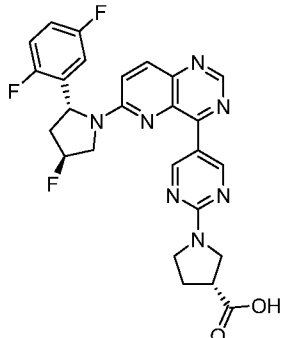
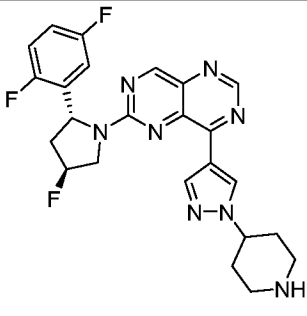
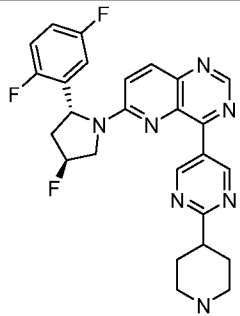
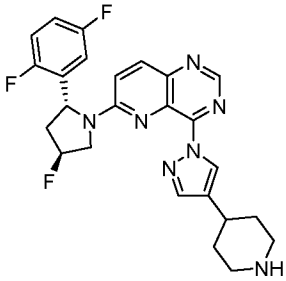
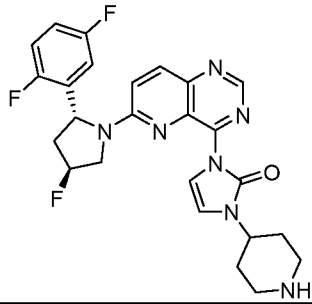
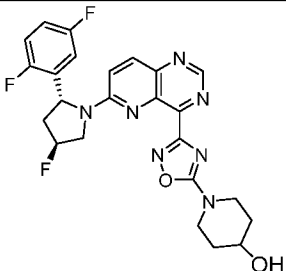
15 8、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物具有如下式 VI 所示的结构：



9、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物选自下表：

化合物	结构	化合物	结构
实施例 46		实施例 58	

<p>实施例 52</p>		<p>实施例 59</p>	
<p>实施例 53</p>		<p>实施例 80</p>	
<p>实施例 64</p>		<p>实施例 81</p>	
<p>实施例 68</p>		<p>实施例 82</p>	
<p>实施例 70</p>		<p>实施例 85</p>	
<p>实施例 71</p>		<p>实施例 86</p>	

<p>实施例 72</p>		<p>实施例 87</p>	
<p>实施例 75</p>		<p>实施例 88</p>	
<p>实施例 76</p>		<p>实施例 91</p>	
<p>实施例 78</p>		<p>实施例 96</p>	
<p>实施例 80</p>			<p>。</p>

10. 一种药物组合物，其特征在于，包含(1)如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或互变异构体，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物；(2)药学上可接受的载体。

11. 如权利要求 10 所述的用途，其特征在于，所述的疾病选自下组：癌症，增生性疾病，疼痛，皮肤病或病症，代谢疾病，肌肉疾病，神经性疾病，自身免疫疾病，皮炎引起

的瘙痒，炎症相关疾病，骨相关的疾病。

12. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或互变异构体，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，或如权利要求 9 所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备预防和/或治疗与 TRK 功能异常(TRK 基因扩增、或者过表达、或者突变、或者基因融合
5 导致的功能异常激活)相关的疾病的药物组合物。

13. 如权利要求 12 所述的用途，其特征在于，所述的疾病选自下组：所述的疾病选自下组：癌症，增生性疾病，疼痛，皮肤病或病症，代谢疾病，肌肉疾病，神经性疾病，自身免疫疾病，皮炎引起的瘙痒。

14. 一类 TRK 抑制剂，其特征在于，所述抑制剂包含权利要求 1 所述的化合物、或其
10 立体异构体或互变异构体、或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

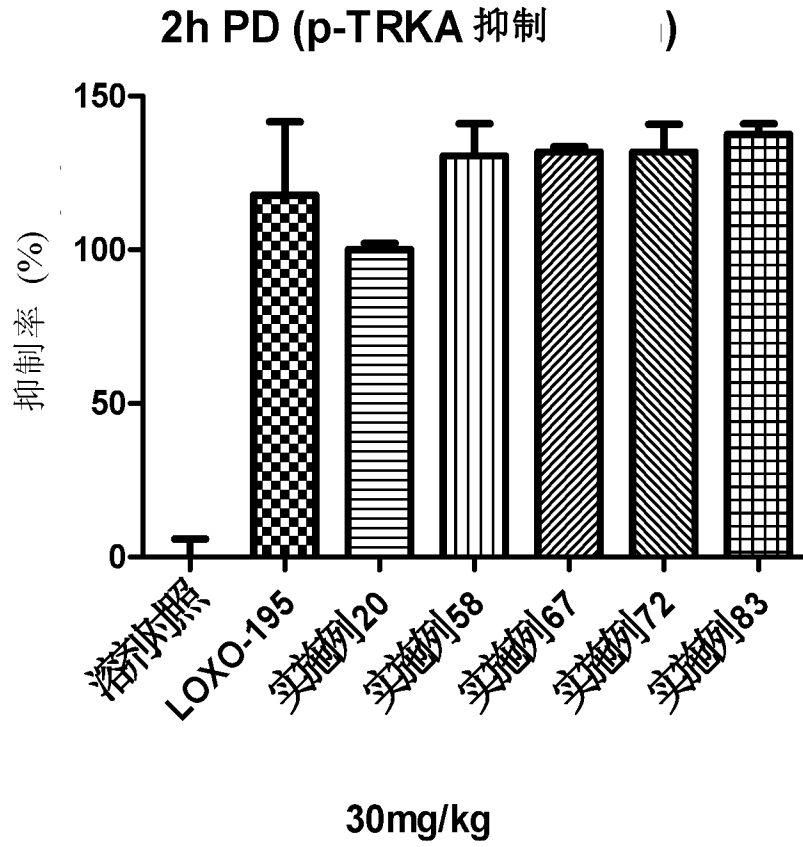


图 1

肿瘤生长曲线

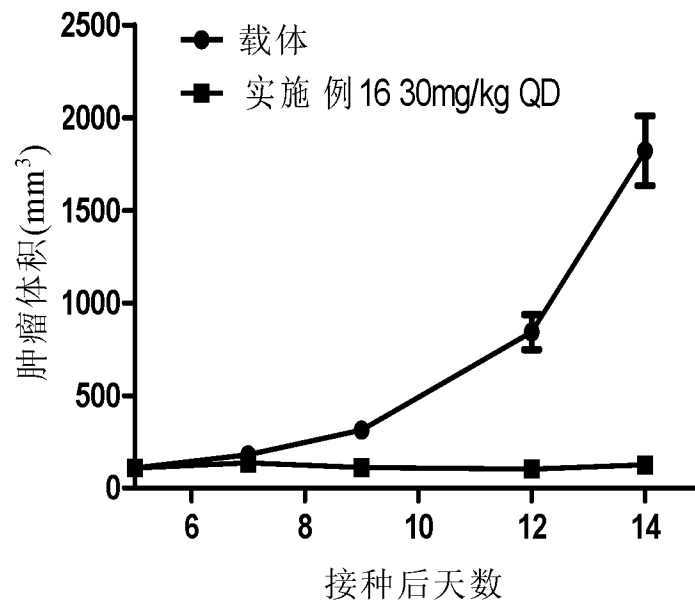


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/118217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D,A61K,A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, CNABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS: 萘啶, 四氢吡咯, 癌症, 肿瘤, 激酶, pyrrolidine, naphthyridine, cancer, tumor, tumour, tropomyosin receptor, kinase, 根据式 I 进行的子结构检索, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104968345 A (ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.) 07 October 2015 (2015-10-07) description, p. 45, compound 78, and claims	1-3, 10-14
X	WO 2012125668 A1 (MERCK SHARP & DOHME et al.) 20 September 2012 (2012-09-20) p. 8, compound 6, and claims	6-8
A	CN 104968345 A (ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.) 07 October 2015 (2015-10-07) entire document	4, 5, 9
A	WO 03066630 A2 (AMGEN INC. et al.) 14 August 2003 (2003-08-14) entire document	1-14
A	WO 2006069805 A2 (4 AZA BIOSCIENCE NV et al.) 06 July 2006 (2006-07-06) entire document	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 February 2020		Date of mailing of the international search report 19 February 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/118217

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	104968345	A	07 October 2015	US	2015005302	A1	01 January 2015
				EP	2753329	A2	16 July 2014
				TW	201333005	A	16 August 2013
				EP	2753329	A4	25 November 2015
				KR	101920109	B1	19 November 2018
				JP	2015513313	A	07 May 2015
				US	9345709	B2	24 May 2016
				CN	104968345	B	08 May 2018
				WO	2013109388	A8	26 September 2013
				CA	2857346	C	04 June 2019
				TW	1623536	B	11 May 2018
				DK	2753329	T3	23 October 2017
				US	9067937	B2	30 June 2015
				TW	201734015	A	01 October 2017
				RU	2645339	C1	21 February 2018
				BR	112014014877	A8	13 June 2017
				SG	11201403335 W	A	26 September 2014
				EP	2753329	B1	09 August 2017
				AU	2012366148	A1	05 June 2014
				CA	2857346	A1	25 July 2013
				IL	233529	A	31 October 2017
				JP	6159948	B2	12 July 2017
				US	2015328225	A1	19 November 2015
				ES	2642720	T3	17 November 2017
				MX	2014008780	A	23 October 2014
				WO	2013109388	A2	25 July 2013
				MX	366983	B	01 August 2019
				KR	20140115356	A	30 September 2014
				TW	1623537	B	11 May 2018
				AU	2012366148	B2	01 December 2016
				BR	112014014877	A2	13 June 2017
				IL	233529	D0	31 August 2014
				WO	2013109388	A3	05 February 2015
<hr/>							
WO	2012125668	A1	20 September 2012	None			
<hr/>							
WO	03066630	A2	14 August 2003	WO	03066630	A3	18 December 2003
				JP	2005526029	A	02 September 2005
				EP	1478645	A2	24 November 2004
				US	2007032518	A1	08 February 2007
				US	6822097	B1	23 November 2004
				AU	2003209058	A1	02 September 2003
				MX	PA04007661	A	06 December 2004
				PL	371492	A1	13 June 2005
				CA	2475637	A1	14 August 2003
<hr/>							
WO	2006069805	A2	06 July 2006	ZA	200705281	B	30 July 2008
				WO	2006069805	A3	25 January 2007
				CA	2594241	A1	06 July 2006
				CN	101365699	A	11 February 2009
				NO	20072984	L	10 September 2007
				GB	0428475	D0	02 February 2005
				NO	20072984	A	10 September 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/118217

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		KR 20070102693 A	19 October 2007
		NO 20072984 B	10 September 2007
		US 2008004285 A1	03 January 2008
		EP 1831217 A2	12 September 2007
		AU 2005321492 A1	06 July 2006
		ZA 200705281 A	30 July 2008
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/118217

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNKI, CNABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS: 萘啶, 四氢吡咯, 癌症, 肿瘤, 激酶, pyrrolidine, naphthyridine, cancer, tumor, tumour, tropomyosin receptor, kinase, 根据式 I 进行的子结构检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 104968345 A (肿瘤疗法科学股份有限公司) 2015年 10月 7日 (2015 - 10 - 07) 说明第45页化合物78、权利要求书</td> <td>1-3, 10-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2012125668 A1 (MERCK SHARP & DOHME等) 2012年 9月 20日 (2012 - 09 - 20) 第8页化合物6、权利要求书</td> <td>6-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104968345 A (肿瘤疗法科学股份有限公司) 2015年 10月 7日 (2015 - 10 - 07) 全文</td> <td>4-5, 9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 03066630 A2 (AMGEN INC等) 2003年 8月 14日 (2003 - 08 - 14) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2006069805 A2 (4 AZA BIOSCIENCE NV等) 2006年 7月 6日 (2006 - 07 - 06) 全文</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 104968345 A (肿瘤疗法科学股份有限公司) 2015年 10月 7日 (2015 - 10 - 07) 说明第45页化合物78、权利要求书	1-3, 10-14	X	WO 2012125668 A1 (MERCK SHARP & DOHME等) 2012年 9月 20日 (2012 - 09 - 20) 第8页化合物6、权利要求书	6-8	A	CN 104968345 A (肿瘤疗法科学股份有限公司) 2015年 10月 7日 (2015 - 10 - 07) 全文	4-5, 9	A	WO 03066630 A2 (AMGEN INC等) 2003年 8月 14日 (2003 - 08 - 14) 全文	1-14	A	WO 2006069805 A2 (4 AZA BIOSCIENCE NV等) 2006年 7月 6日 (2006 - 07 - 06) 全文	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 104968345 A (肿瘤疗法科学股份有限公司) 2015年 10月 7日 (2015 - 10 - 07) 说明第45页化合物78、权利要求书	1-3, 10-14																		
X	WO 2012125668 A1 (MERCK SHARP & DOHME等) 2012年 9月 20日 (2012 - 09 - 20) 第8页化合物6、权利要求书	6-8																		
A	CN 104968345 A (肿瘤疗法科学股份有限公司) 2015年 10月 7日 (2015 - 10 - 07) 全文	4-5, 9																		
A	WO 03066630 A2 (AMGEN INC等) 2003年 8月 14日 (2003 - 08 - 14) 全文	1-14																		
A	WO 2006069805 A2 (4 AZA BIOSCIENCE NV等) 2006年 7月 6日 (2006 - 07 - 06) 全文	1-14																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 2月 11日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 2月 19日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN)</p> <p>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>王少华</p> <p>电话号码 62086353</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/118217

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104968345	A	2015年 10月 7日	US	2015005302	A1	2015年 1月 1日
				EP	2753329	A2	2014年 7月 16日
				TW	201333005	A	2013年 8月 16日
				EP	2753329	A4	2015年 11月 25日
				KR	101920109	B1	2018年 11月 19日
				JP	2015513313	A	2015年 5月 7日
				US	9345709	B2	2016年 5月 24日
				CN	104968345	B	2018年 5月 8日
				WO	2013109388	A8	2013年 9月 26日
				CA	2857346	C	2019年 6月 4日
				TW	1623536	B	2018年 5月 11日
				DK	2753329	T3	2017年 10月 23日
				US	9067937	B2	2015年 6月 30日
				TW	201734015	A	2017年 10月 1日
				RU	2645339	C1	2018年 2月 21日
				BR	112014014877	A8	2017年 6月 13日
				SG	11201403335W	A	2014年 9月 26日
				EP	2753329	B1	2017年 8月 9日
				AU	2012366148	A1	2014年 6月 5日
				CA	2857346	A1	2013年 7月 25日
				IL	233529	A	2017年 10月 31日
				JP	6159948	B2	2017年 7月 12日
				US	2015328225	A1	2015年 11月 19日
				ES	2642720	T3	2017年 11月 17日
				MX	2014008780	A	2014年 10月 23日
				WO	2013109388	A2	2013年 7月 25日
				MX	366983	B	2019年 8月 1日
				KR	20140115356	A	2014年 9月 30日
				TW	1623537	B	2018年 5月 11日
				AU	2012366148	B2	2016年 12月 1日
				BR	112014014877	A2	2017年 6月 13日
				IL	233529	D0	2014年 8月 31日
				WO	2013109388	A3	2015年 2月 5日
WO	2012125668	A1	2012年 9月 20日	无			
WO	03066630	A2	2003年 8月 14日	WO	03066630	A3	2003年 12月 18日
				JP	2005526029	A	2005年 9月 2日
				EP	1478645	A2	2004年 11月 24日
				US	2007032518	A1	2007年 2月 8日
				US	6822097	B1	2004年 11月 23日
				AU	2003209058	A1	2003年 9月 2日
				MX	PA04007661	A	2004年 12月 6日
				PL	371492	A1	2005年 6月 13日
				CA	2475637	A1	2003年 8月 14日
WO	2006069805	A2	2006年 7月 6日	ZA	200705281	B	2008年 7月 30日
				WO	2006069805	A3	2007年 1月 25日
				CA	2594241	A1	2006年 7月 6日
				CN	101365699	A	2009年 2月 11日
				NO	20072984	L	2007年 9月 10日
				GB	0428475	D0	2005年 2月 2日
				NO	20072984	A	2007年 9月 10日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/118217

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		KR	20070102693	A	2007年 10月 19日
		NO	20072984	B	2007年 9月 10日
		US	2008004285	A1	2008年 1月 3日
		EP	1831217	A2	2007年 9月 12日
		AU	2005321492	A1	2006年 7月 6日
		ZA	200705281	A	2008年 7月 30日
