

(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
2019年11月7日 (07.11.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/210835 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/085090

(22) 国际申请日: 2019年4月30日 (30.04.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810421414.X 2018年5月4日 (04.05.2018) CN
201910198329.6 2019年3月15日 (15.03.2019) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 张寅生 (ZHANG, Yinsheng); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。高勇 (GAO, Yong); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。赵大敏 (ZHAO, Damini); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。王承启 (WANG, Chengqi); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。徐宏江 (XU, Hongjiang); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。施伟 (SHI, Wei); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。贺香依 (HE, Xiangyi); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。赵凯迪 (ZHAO, Kaidi); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。尤心怡 (YOU, Xinyi); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

王晓金 (WANG, Xiaojin); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司 (BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市海淀区知春路9号坤讯大厦1106室, Beijing 100191 (CN)。

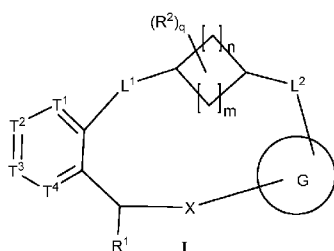
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, 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, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: DIARYL MACROCYCLIC COMPOUND AS PROTEIN KINASE MODULATOR

(54) 发明名称: 作为蛋白激酶调节剂的二芳基大环化合物



(57) Abstract: A diaryl macrocyclic compound as a protein kinase modulator. Specifically, the present invention relates to a compound in formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method therefor and a pharmaceutical composition containing the compound, and use of the compound in treatment of cancers, pains, neurologic diseases, autoimmune diseases, and inflammations.

(57) 摘要: 一种作为蛋白激酶调节剂的二芳基大环化合物, 具体而言, 涉及式I化合物或其药学上可接受的盐、制备方法、含有该化合物的药物组合物, 以及其在治疗癌症、疼痛、神经疾病、自体免疫疾病及炎症中的用途。



WO 2019/210835 A1

作为蛋白激酶调节剂的二芳基大环化合物

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2018 年 5 月 4 日向中国国家知识产权局提交的第 201810421414.X 号中国专利申请的优先权和权益及 2019 年 3 月 15 日向中国国家知识产权局提交的第 201910198329.6 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本申请涉及作为蛋白激酶调节剂的二芳基大环化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物，以及其在治疗癌症、疼痛、神经疾病、自体免疫疾病及炎症中的用途。

背景技术

蛋白激酶是细胞生长、增殖和存活的关键调控因子，作用于特定的蛋白质，并改变其活性。这些激酶在细胞的信号传导及其复杂的生命活动中起到了广泛作用。遗传和表观遗传改变蓄积在癌细胞中，导致信号转导途径的异常激活从而驱动了恶化过程。这些信号通路的药理学抑制为靶向治疗癌症提供了希望。

ALK (Anaplastic lymphoma kinase) 是在间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 的一个亚型中被发现的。在非小细胞肺癌 (NSCLC)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和炎症性肌纤维母细胞瘤 (IMT) 中分别发现了有多种类型的 ALK 基因重排，至此证明 ALK 是强力致癌驱动基因。ALK 与白细胞酪氨酸激酶 (LTK) 是受体酪氨酸激酶的胰岛素受体 (IR) 超家族，能与多种基因发生融合，如 NPM-ALK、TPM3-ALK、TFG-ALK、ATIC-ALK、CLTC-ALK 等。ALK 主要在中枢和外周神经系统中表达，在神经系统的正常发育和功能中具有潜在作用。在许多癌症中已经发现了 20 多种不同的 ALK 易位配偶体。

EML4-ALK 融合基因可见于多种肿瘤，例如间变性大细胞淋巴瘤、炎性成肌纤维细胞瘤、成神经细胞瘤和 NSCLC 等，它是由第 2 号染色体短臂插入引起。EML4 基因主要维持细胞的基本形态，而 ALK 基因能够激活和促进细胞增殖，EML4 基因的 5'端与 ALK 基因的 3'端易位融合，根据 EML4 基因断裂点的不同，EML4-ALK 融合基因至少有 10 种。EML4-ALK 融合基因通过下游底物分子的激活、传递，各转导途径的相互交叉、重合，形成了一个错综复杂的信号转导网络，影响细胞增殖、分化和凋亡。

目前，ALK 小分子激酶抑制剂有 Crizotinib、Lorlatinib 等。ALK 激酶抑制剂在 ALK 异常基因肺癌患者的治疗中取得了巨大的成功。但是，耐药性的出现限制了其长期的临床应用。耐药机制通常包括靶基因扩增、获得性耐药突变、旁路信号传导、上皮-间质转化 (EMT) 和转移。

原肌球蛋白相关受体酪氨酸激酶 (Trks)，包括由 NTRK1/2/3 基因编码的 TrkA/B/C，是神经营养因子 (NTs) 的高亲和力受体。Trk 家族成员在神经起源细胞中高度表达 Trks (TrkA、TrkB 和 TrkC)，通过其优先的神经营养因子 (NGF 至 TrkA，脑源性神经营养因子 (BDNF) 和 NT4/5 至 TrkB 以及 NT3 至 TrkC) 介导神经元在发育过程中的存活和分化。NT/Trk 信号通路起到内源性系统的作用，在生物化学损伤，短暂性缺血或物理损伤后保护神经元。然而，Trk 最初是作为与原肌球蛋白基因融合的癌基因在细胞外结构域中克隆的。已经在甲状腺乳头状和甲状腺癌中以及最近在 NSCLC 中鉴定了由染色体重排或 NTRK1 (TrkA) 中的突变引起的激活突变。因为 Trk 在疼痛感觉以及肿瘤细胞生长和存活信号中起重要作用，所以 Trk 受体激酶抑制剂被认为在治疗疼痛和癌症方面有着巨大的潜力。目前 Trk 小分子激酶抑制剂有 Larotrectinib 及 LOXO-195 等。

已经在许多实体恶性肿瘤中发现了 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 的致癌重排。与 ALK 和 ROS1 抑制剂治疗类似，前突变 TrkA G595R 和 TrkC G623R (均与 ALK G1202R 类似) 已经在 Larotrectinib 等难治性患者的临床中报道。针对野生型和突变 Trks 的新一代 Trk 抑制剂对于有效治疗携带融合 Trk 的患者非常有必要。

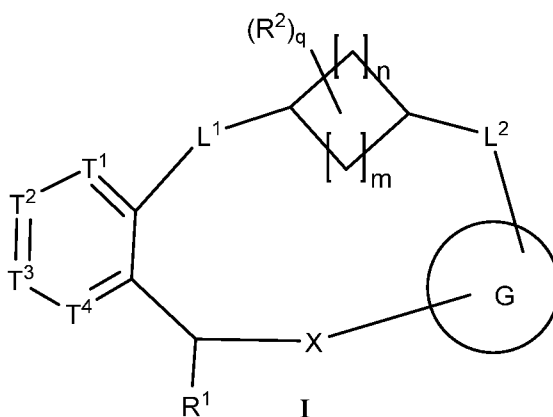
ROS1 激酶是具有未知配体的受体酪氨酸激酶，ROS1 基因融合生存的嵌合蛋白具有较强的增殖活性，已经报道 ROS1 激酶经历遗传重排以在多种人类癌症中产生组成型活性融合蛋白，所述癌症包括成胶质细胞瘤、NSCLC 胆管癌、卵巢癌、胃腺癌、结肠直肠癌、炎性成肌纤维细胞瘤、血管肉瘤和上皮样血管内皮瘤。Crizotinib 在 ROS1 融合突变呈阳性的 NSCLC 患者中间表现出比在 ALK 阳性的患者几乎高一倍的中位 PFS，达到 18.3 个月，ORR 为 66%。但是在 Crizotinib 治疗患者中观察到获得性耐药突变，因此迫切

需要开发用于克服 Crizotinib ROS1 抗性的第二代 ROS1 抑制剂。

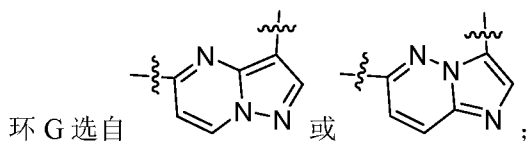
目前, 临床需要更多具有适当的药理学特征的多蛋白或酪氨酸激酶靶标的小分子抑制剂, 以及需要其具有药效、选择性、药代动力学、穿透血脑屏障的能力和持续作用时间方面的优势。具体而言, 需要抑制具有 ALK, TrkA/B/C 和 ROS1 等耐药突变的小分子抑制剂。本发明合成了一系列作为蛋白激酶调节剂的二芳基大环化合物。

发明详述

本申请涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,



X 选自 O 或 NR³;

R¹ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或 6-10 元芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或 6-10 元芳基任选地被以下基团取代: 卤素、羟基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(O)C₁₋₆ 烷基、-NHC(O)NH₂、-CO₂H、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-S(O)C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂C₁₋₆ 烷基、-S(O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-S(O)₂NH(C₁₋₆ 烷基)、-S(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 或 -S(O)₂N(C₁₋₆ 烷基)₂;

R³ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-7 元杂环烷基、6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-7 元杂环烷基、6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基任选地被以下基团取代: 卤素或 -OC₁₋₆ 烷基; 或者,

R¹ 与 R³ 及其所连接的原子共同形成 3-6 元杂环烷基, 所述 3-6 元杂环烷基任选地被以下基团取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基、羟基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SH 或 -SC₁₋₆ 烷基;

T¹、T²、T³ 或 T⁴ 独立地选自 CR^b 或 N;

R^b 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、羟基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 或 -CF₃;

L¹ 选自 -O-、-NR^a-、C₁₋₆ 亚烷基、-OC₁₋₆ 亚烷基或 -C₁₋₆ 亚烷基 O-, 所述亚烷基任选地被以下基团取代: 卤素、氰基、羟基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SH 或 -SC₁₋₆ 烷基;

L² 选自 -NHC₁₋₆ 亚烷基-、-C₁₋₆ 亚烷基 NH-、-C₁₋₆ 亚烷基 -NR^aCO-、-NR^aC(O)-或 -C(O)N(R^a)-, 所述亚烷基任选地被以下基团取代: 卤素、氰基、羟基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SH 或 -SC₁₋₆ 烷基;

R^a 独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基;

m 或 n 独立地选自 1、2 或 3;

q 选自 0-4;

R² 独立地选自卤素, 氰基, 羟基, 任选被卤素或羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆

烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂。

在一些实施方案中，上述 X 选自 NR³。

在一些实施方案中，R¹选自氢、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₆环烷基或 6-10 元芳基，所述 C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₆环烷基或 6-10 元芳基任选地被以下基团取代：卤素、羟基、氰基、-OC₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-NHC(O)C₁₋₃烷基、-NHC(O)NH₂、-CO₂H、-C(O)OC₁₋₃烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)₂、-SH、-SC₁₋₃烷基、-S(O)C₁₋₃烷基、-S(O)₂C₁₋₃烷基、-S(O)NH(C₁₋₃烷基)、-S(O)₂NH(C₁₋₃烷基)、-S(O)N(C₁₋₃烷基)₂或-S(O)₂N(C₁₋₃烷基)₂。在一些实施方案中，R¹选自氢、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或 C₂₋₃炔基，所述 C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或 C₂₋₃炔基任选地被以下基团取代：卤素、羟基、氰基、-OC₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-NHC(O)C₁₋₃烷基、-NHC(O)NH₂、-CO₂H、-C(O)OC₁₋₃烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)₂、-SH、-SC₁₋₃烷基、-S(O)C₁₋₃烷基、-S(O)₂C₁₋₃烷基、-S(O)NH(C₁₋₃烷基)、-S(O)₂NH(C₁₋₃烷基)、-S(O)N(C₁₋₃烷基)₂或-S(O)₂N(C₁₋₃烷基)₂。在一些实施方案中，R¹选自氢或任选地被氟、氯、溴、羟基、氰基或-NH₂取代的 C₁₋₃烷基。在一些实施方案中，R¹选自任选地被氟取代的甲基。

在一些实施方案中，R³选自氢、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₆环烷基、3-6 元杂环烷基、6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基，所述 C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₆环烷基、3-6 元杂环烷基、6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基任选地被以下基团取代：卤素或-OC₁₋₃烷基。在一些实施方案中，R³选自氢、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或 C₂₋₃炔基，所述 C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或 C₂₋₃炔基任选地被以下基团取代：卤素或-OC₁₋₃烷基。在一些实施方案中，R³选自氢或任选地被氟、氯或溴取代的 C₁₋₃烷基。在一些实施方案中，R³选自氢。

在一些实施方案中，R¹与 R³及其所连接的原子共同形成 4-5 元杂环烷基，所述 4-5 元杂环烷基任选地被以下基团取代：卤素、C₁₋₆烷基、羟基、氰基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-SH 或-SC₁₋₆烷基。在一些实施方案中，R¹与 R³及其所连接的原子共同形成 5 元杂环烷基，所述 5 元杂环烷基任选地被以下基团取代：卤素、C₁₋₃烷基、羟基、氰基、-OC₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-SH 或-SC₁₋₃烷基。在一些实施方案中，R¹与 R³及其所连接的原子共同形成四氢吡咯基，所述四氢吡咯基任选地被以下基团取代：氟、氯、溴、羟基、氰基或-NH₂。在一些实施方案中，R¹与 R³及其所连接的原子共同形成四氢吡咯基，所述四氢吡咯基任选地被氟取代。

在一些实施方案中，R^b独立地选自氢、卤素、C₁₋₃烷基、羟基、氰基、-OC₁₋₃烷基、-NH₂、-NHC₁₋₃烷基、-N(C₁₋₃烷基)₂或-CF₃。在一些实施方案中，R^b独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、-NH₂或-CF₃。在一些实施方案中，R^b独立地选自氢、氟、氯或溴。在一些实施方案中，R^b独立地选自氢或氟。

在一些实施方案中，T¹选自 CH、N 或 CF。

在一些实施方案中，T¹或 T⁴分别独立地选自 CH 或 N。

在一些实施方案中，T²选自 CH 或 N。

在一些实施方案中，T³选自 CF 或 N。

在一些实施方案中，L¹选自-O-、-NR^a-、C₁₋₃亚烷基、-OC₁₋₃亚烷基-或-C₁₋₃亚烷基 O-，所述亚烷基任选地被以下基团取代：卤素、氰基、羟基、-OC₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-SH 或-SC₁₋₃烷基。在一些实施方案中，L¹选自-O-、-NR^a-、C₁₋₃亚烷基、-OC₁₋₃亚烷基-或-C₁₋₃亚烷基 O-，所述亚烷基任选地被卤素取代。在一些实施方案中，L¹选自-O-、-NH-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-，所述-CH₂CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-任选地被 F 取代。在一些实施方案中，L¹选自-O-、-NH-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-、-OCF₂-、-CH₂O-或-CF₂O-。

在一些实施方案中，L¹选自-O-、C₁₋₆亚烷基、-OC₁₋₆亚烷基-或-C₁₋₆亚烷基 O-，所述亚烷基任选地被以下基团取代：卤素、氰基、羟基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-SH 或-SC₁₋₆烷基。在一些实施方案中，L¹选自-O-、C₁₋₃亚烷基、-OC₁₋₃亚烷基-或-C₁₋₃亚烷基 O-，所述亚烷基任选地被以下基团取代：卤素、氰基、羟基、-OC₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-SH 或-SC₁₋₃烷基。在一些实施方案中，L¹选自-O-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-，所述-CH₂CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-任选地被 F 取代。在一些实施方案中，L¹选自-O-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-、-OCF₂-、-CH₂O-或-CF₂O-。

在一些实施方案中， L^2 选自 $-NHC_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 NH-、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- NR^aCO- 、 $-NR^aC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^a)-$ ，所述亚烷基任选地被以下基团取代：卤素、氰基、羟基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 或 $-SC_{1-3}$ 烷基。在一些实施方案中， L^2 选自 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2-NR^aCO-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^a)-$ ，所述 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 或 $-CH_2-NR^aCO-$ 中的亚甲基任选地被以下基团取代：卤素、氰基、羟基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 或 $-SC_{1-3}$ 烷基。在一些实施方案中， L^2 选自 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2-NR^aCO-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^a)-$ 。

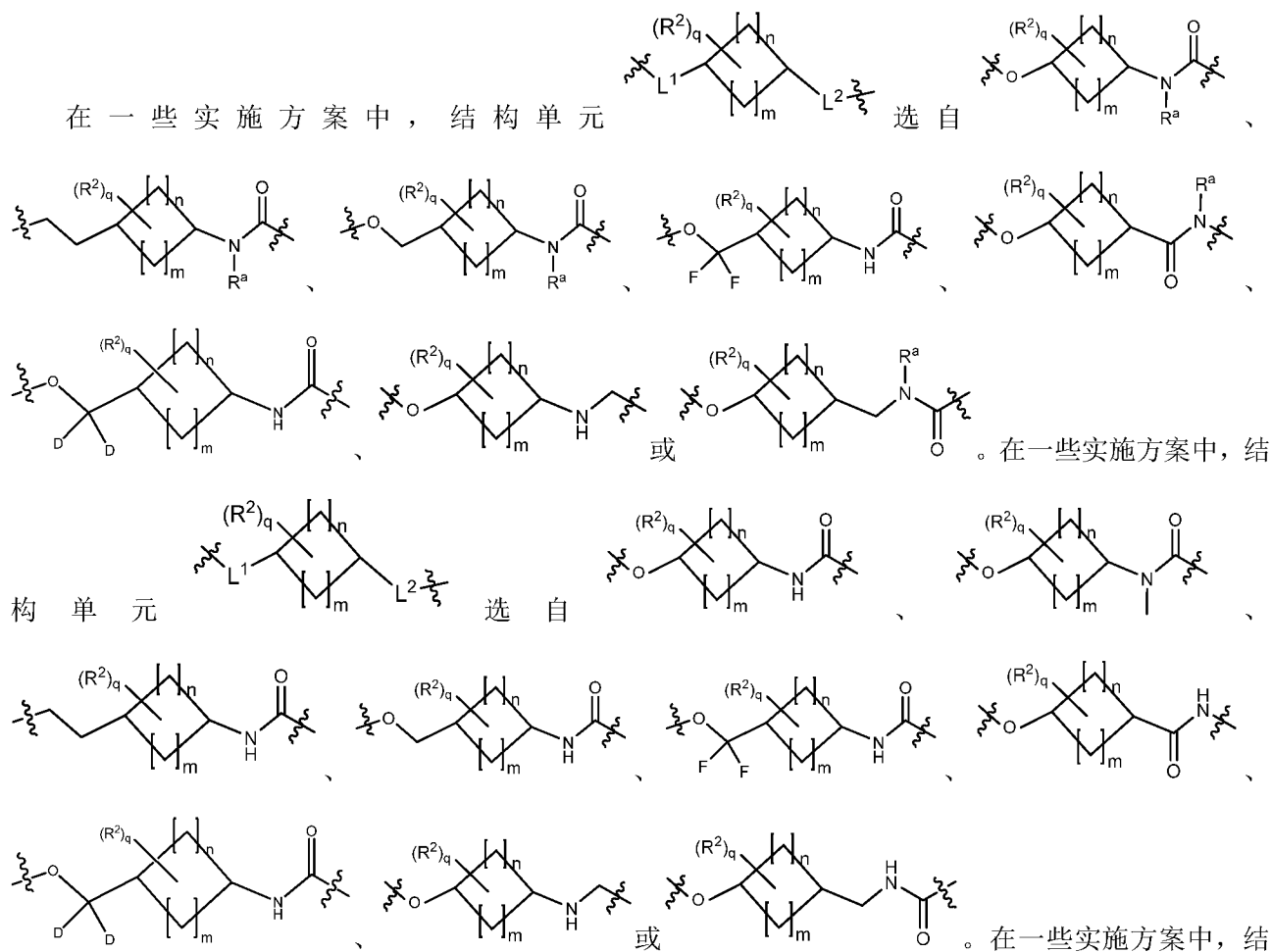
在一些实施方案中， L^2 选自 $-NHC_{1-6}$ 亚烷基-、 $-C_{1-6}$ 亚烷基 NH-、 $-NR^aC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^a)-$ ，所述亚烷基任选地被以下基团取代：卤素、氰基、羟基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 或 $-SC_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中， L^2 选自 $-NHC_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 NH-、 $-NR^aC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^a)-$ ，所述亚烷基任选地被以下基团取代：卤素、氰基、羟基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 或 $-SC_{1-3}$ 烷基。在一些实施方案中， L^2 选自 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^a)-$ ，所述 $-NHCH_2-$ 或 $-CH_2NH-$ 中的亚甲基任选地被以下基团取代：卤素、氰基、羟基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 或 $-SC_{1-3}$ 烷基。在一些实施方案中， L^2 选自 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 或 $-C(O)N(R^a)-$ 。

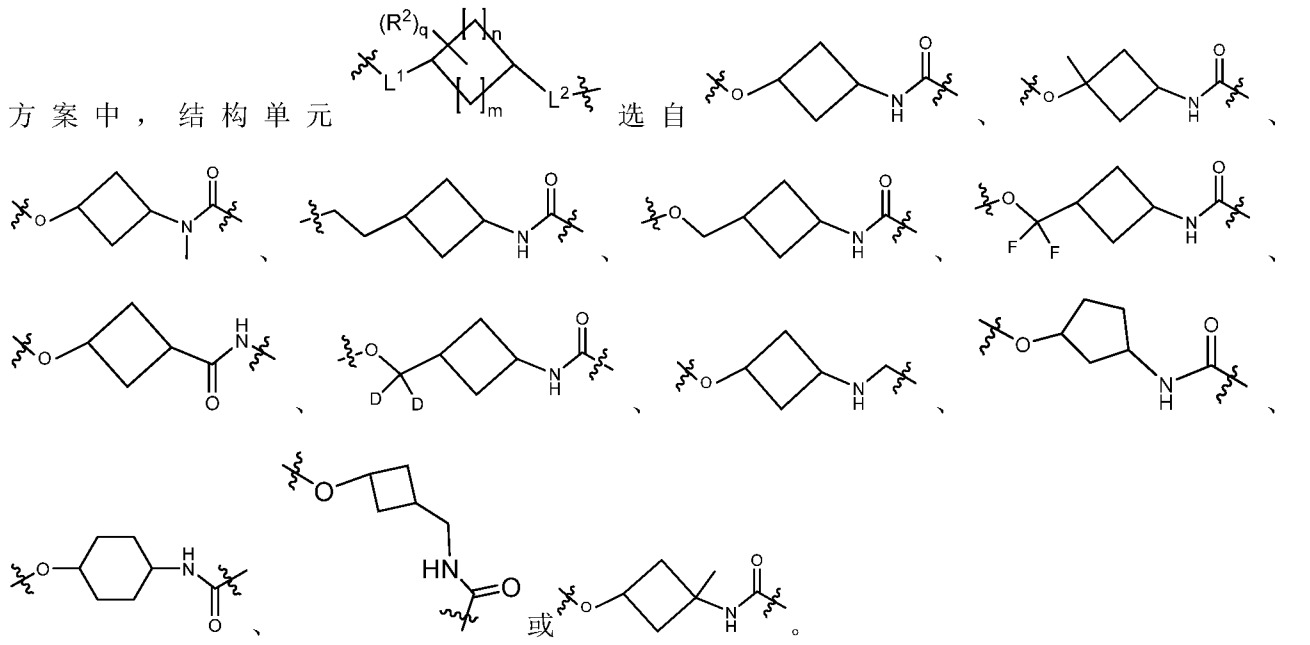
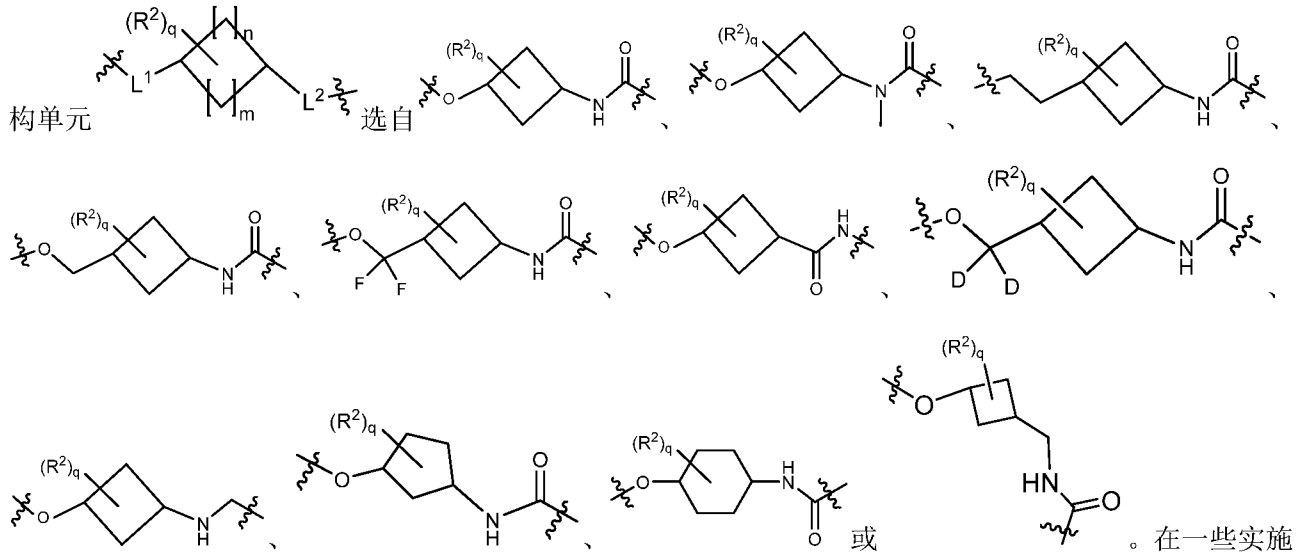
在一些实施方案中， R^a 独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中， R^a 独立地选自氢或甲基。

在一些实施方案中， m 、 n 独立地选自 1 或 2。在一些实施方案中， m 选自 1， n 选自 1 或 2。在一些实施方案中， m 选自 1， n 选自 1。

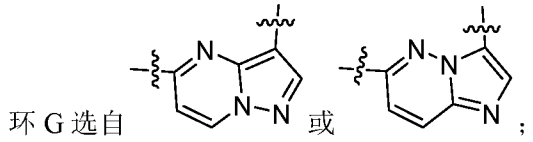
在一些实施方案中， q 选自 0 或 1。在一些实施方案中 q 选自 0。

在一些实施方案中， R^2 独立地选自卤素、氰基、羟基或任选被卤素或羟基取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中， R^2 独立地选自 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中， R^2 独立地选自甲基。





在一些实施方案中，本发明提供了本申请的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其中



X 选自 O 或 NR³;

R¹ 选自氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基或 C₂₋₃ 炔基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基或 C₂₋₃ 炔基任选地被以下基团取代：卤素、羟基、氰基、-OC₁₋₃ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NHC(O)C₁₋₃ 烷基、-NHC(O)NH₂、-CO₂H、-C(O)OC₁₋₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃ 烷基)或-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)₂;

R³ 选自氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基或 C₂₋₃ 炔基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基或 C₂₋₃ 炔基任选地被以下基团取代：卤素或-OC₁₋₃ 烷基；或者，

R¹ 与 R³ 及其所连接的原子共同形成 4-5 元杂环烷基，所述 4-5 元杂环烷基任选地被以下基团取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、羟基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SH 或-SC₁₋₆ 烷基；

T¹、T²、T³ 或 T⁴ 各自独立地选自 CR^b 或 N;

R^b 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、-NH₂ 或-CF₃;

L¹ 选自-O-、-NR^a-、C₁₋₃ 亚烷基、-OC₁₋₃ 亚烷基-或-C₁₋₃ 亚烷基 O-，所述亚烷基任选地被以下基团取代：

卤素、氰基、羟基、-OC₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-SH或-SC₁₋₃烷基；

L²选自-NHCH₂-、-CH₂NH-、-CH₂-NR^aCO-、-NR^aC(O)-或-C(O)N(R^a)-, 所述-NHCH₂-、-CH₂NH-或-CH₂-NR^aCO-中的亚甲基任选地被以下基团取代：卤素、氰基、羟基、-OC₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-SH或-SC₁₋₃烷基；

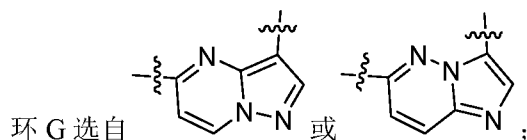
R^a独立地选自氢或C₁₋₃烷基；

m或n独立地选自1或2；

q选自0或1；

R²独立地选自卤素、氰基、羟基或任选被卤素或羟基取代的C₁₋₃烷基。

在一些实施方案中，本发明提供了本申请的式I化合物或其药学上可接受的盐，其中



X选自O或NR³；

R¹选自氢、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或C₂₋₃炔基，所述C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或C₂₋₃炔基任选地被以下基团取代：卤素、羟基、氰基或-NH₂；

R³选自氢或任选地被卤素取代的C₁₋₃烷基；或者，

R¹与R³及其所连接的原子共同形成5元杂环烷基，所述5元杂环烷基任选地被以下基团取代：卤素、C₁₋₃烷基、羟基、氰基或-NH₂；

T¹、T²、T³或T⁴各自独立地选自CH、N或CF；

L¹选自-O-、-NH-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-，所述-CH₂CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-任选地被卤素取代；

L²选自-NHCH₂-、-CH₂NH-、-CH₂-NR^aCO-、-NR^aC(O)-或-C(O)N(R^a)-, 所述-NHCH₂-、-CH₂NH-或-CH₂-NR^aCO-中的亚甲基任选地被卤素取代；

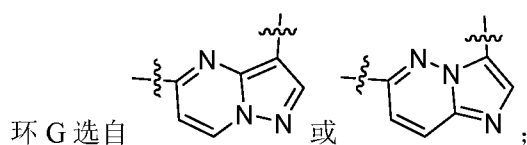
R^a独立地选自氢、甲基或乙基；

m选自1，n选自1或2；

q选自0或1；

R²独立地选自卤素或任选被卤素或羟基取代的C₁₋₃烷基。

在一些实施方案中，本发明提供了本申请的式I化合物或其药学上可接受的盐，其中



X选自O或NR³；

R¹选自氢或C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选地被氟取代；

R³选自氢或C₁₋₃烷基；或者，

R¹与R³及其所连接的原子共同形成任选地被以下基团取代的四氢吡咯基：氟或C₁₋₃烷基；

T¹、T²、T³或T⁴各自独立地选自CH、N或CF；

L¹选自-O-、-NH-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-，所述-CH₂CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-任选地被氟取代；

L²选自-NHCH₂-、-CH₂NH-、-CH₂-NR^aCO-、-NR^aC(O)-或-C(O)N(R^a)-；

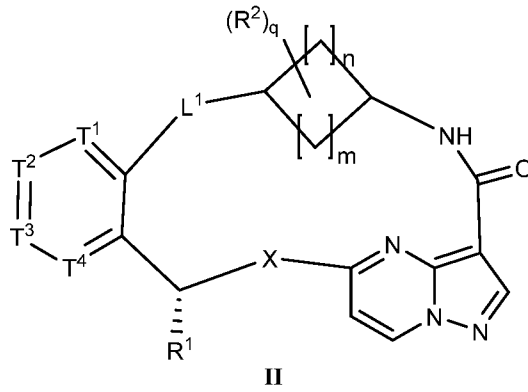
R^a独立地选自氢、甲基或乙基；

m选自1，n选自1或2；

q选自0或1；

R²独立地选自C₁₋₃烷基。

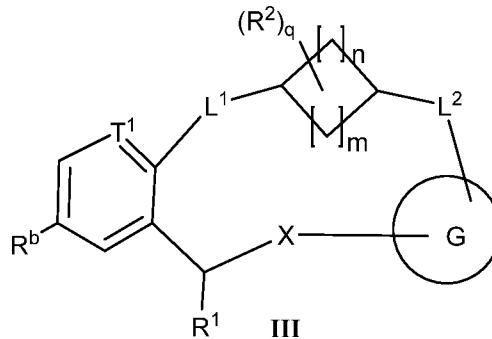
在一些实施方案中，本申请的式I化合物或其药学上可接受的盐选自式II化合物或其药学上可接受的盐：



其中,

X、R¹、T¹、T²、T³、T⁴、L¹、m、n、q 或 R² 同式 I 化合物中的定义。

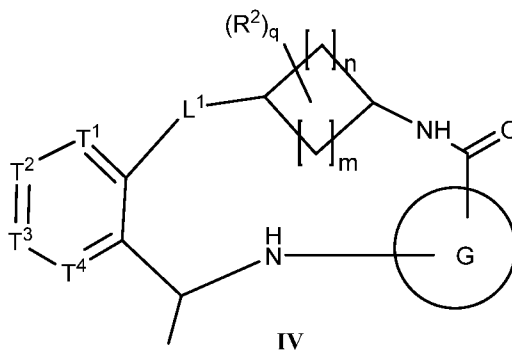
在一些实施方案中, 本申请的式 I 化合物或其药学上可接受的盐选自式 III 或其药学上可接受的盐:



其中,

环 G、X、R^b、R¹、R²、T¹、L¹、L²、m、n 或 q 同式 I 化合物中的定义。

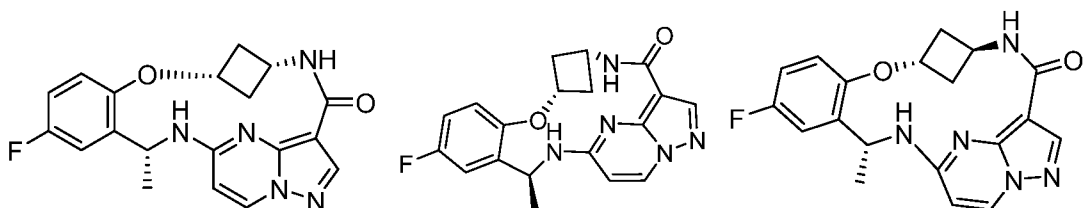
在一些实施方案中, 本申请的式 I 化合物或其药学上可接受的盐选自式 IV 化合物或其药学上可接受的盐:

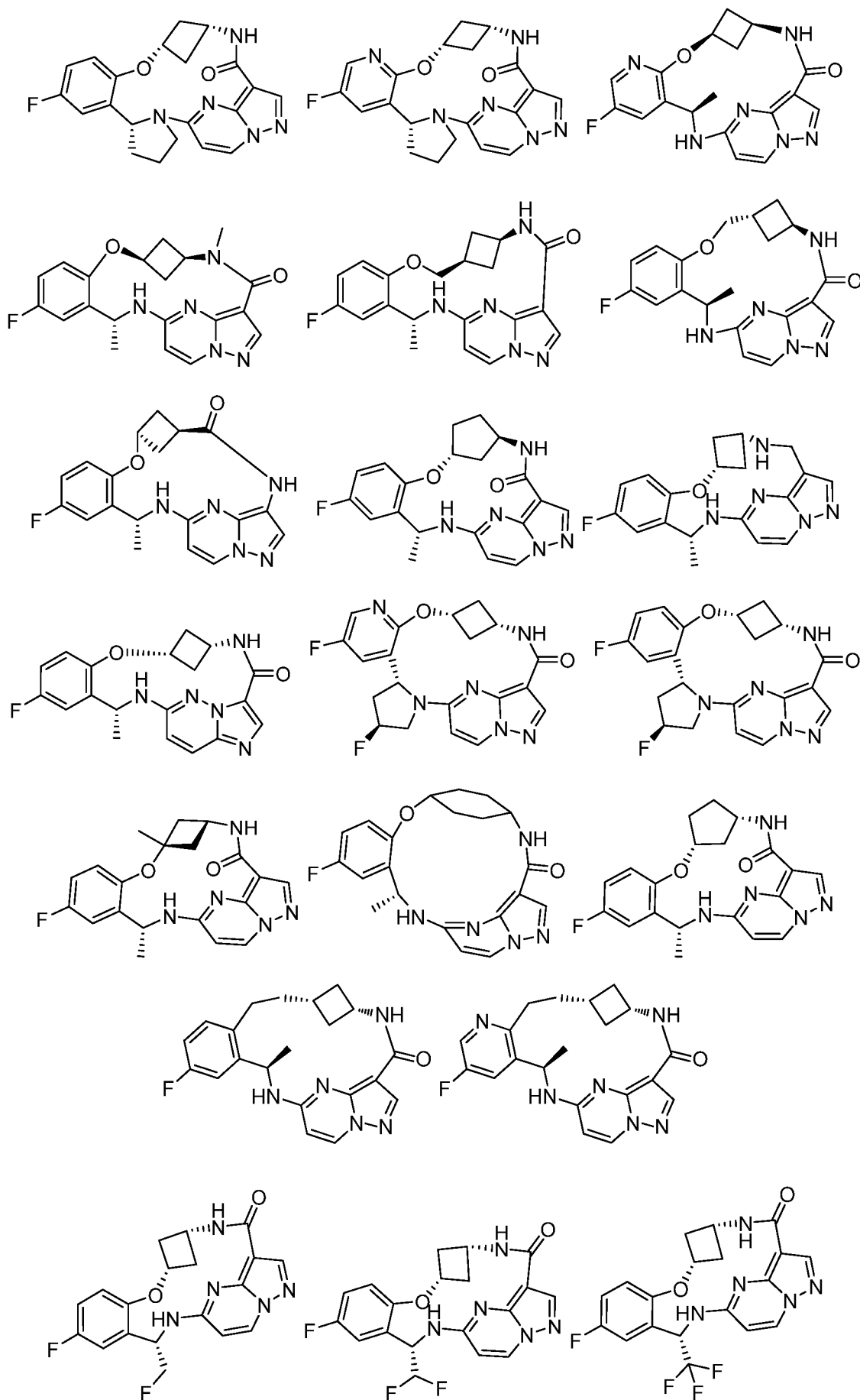


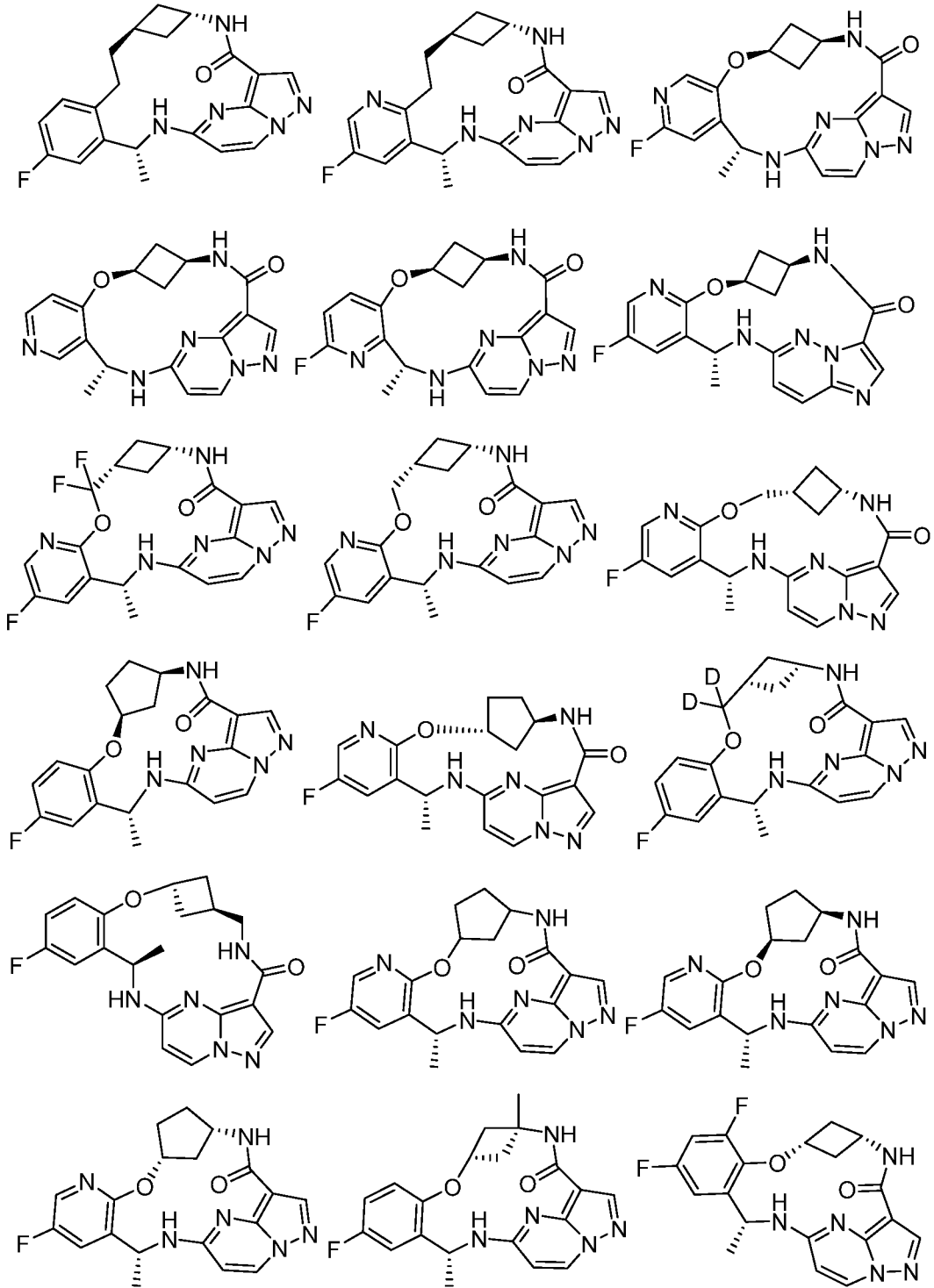
其中,

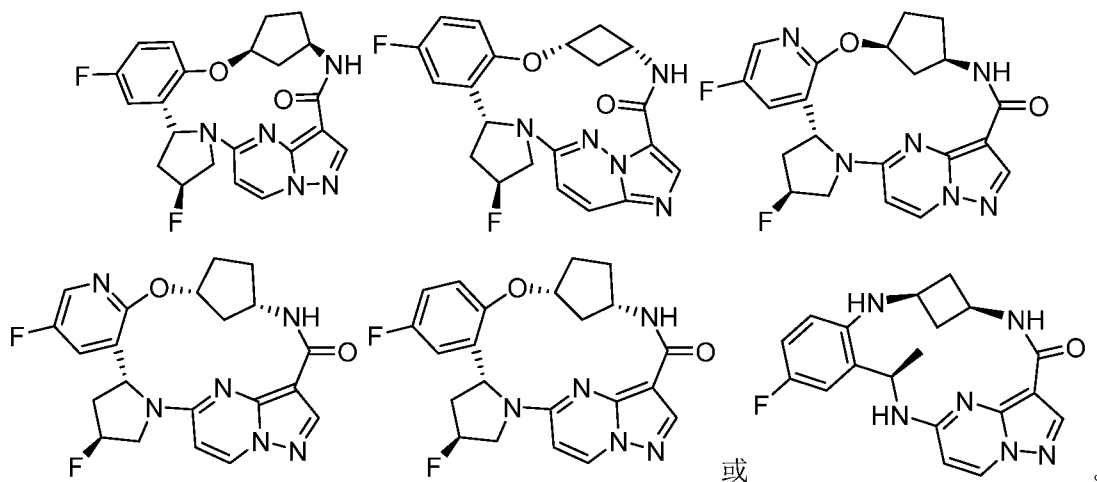
环 G、T¹、T²、T³、T⁴、L¹、m、n、q 或 R² 同式 I 化合物中的定义。

在一些实施方案中, 本申请的式 I 化合物或其药学上可接受的盐选自以下化合物或其药学上可接受的盐:









另一方面，本申请涉及药物组合物，其包含本申请的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本申请描述了治疗或抑制哺乳动物中细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成相关疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物、优选人类，给予治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请描述了式 I 化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗哺乳动物中细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成相关疾病的药物中的用途。

另一方面，本申请描述了式 I 化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗哺乳动物中细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成相关疾病中的用途。

另一方面，本申请描述了用于预防或者治疗哺乳动物中细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成相关疾病的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中，所述细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成由 ALK、ALK-EML-4 融合蛋白、AXL、Aur B&C、突变体 BCR-ABL、BLK、Eph6B、HPK、IRAK1&3、LCK、LTK、各种 MEKKs、RON、ROS1、SLK、STK10、TIE1&2 或 TRKs1-3 介导。

在另一实施方案中，所述细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成相关的疾病选自癌症、疼痛、神经疾病、自体免疫疾病及炎症等。

定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（-CH₂CH₃）、单取代的（如-CH₂CH₂F）、多取代的（如-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂等）或完全被取代的（-CF₂CF₃）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

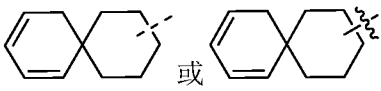
本文中的 C_{m-n}，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“C₁₋₆”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

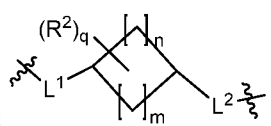
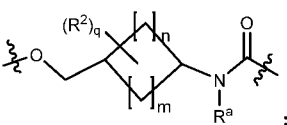
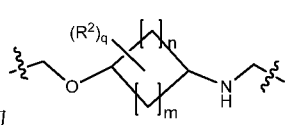
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 2 个 R 所取代，则每个 R 都有独立的选项。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(\text{CH}_2)_0-$ ，表示该连接基团为键。

当其中一个变量选自共价键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基的键交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键

合。例如，结构单元  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

对于结构单元 ，当 L¹ 选自 $-\text{OCH}_2-$ ，L² 选自 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})-$ ，所述结构单元为 ；又如当 L¹ 选自 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ，L² 选自 $-\text{NHCH}_2-$ ，所述结构单元为 。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氰基”指-CN 基团。

术语“氨基”指-NH₂ 基团。

术语“烷基”是指通式为 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“C₁₋₆ 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。

术语“亚烷基”是指烷基的任意位置除去 1 个氢而形成的二价基团。例如，术语“C₁₋₆ 亚烷基”的非限制性实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、二甲基亚甲基、1,3-亚丙基等。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。

术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）、1-丙炔基（ $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ ）、2-丙炔基（ $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）、1,3-丁二炔基（ $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）等。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的碳环基团。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 10 元环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基（双环[2.2.1]庚基）、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 7 元环。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有6-20个碳原子、6-14个碳原子或6-12个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自N、O、S的环原子，其余环原子为C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个4至8元环、尤其是5至8元环，或包含6至14个、尤其是6至10个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；

(ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”是指针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

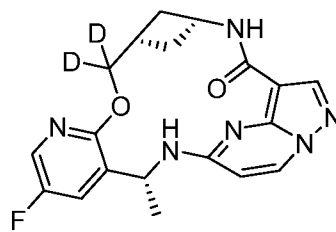
术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括(comprise)”或“包含(comprise)”及其英文变体例如comprises或comprising应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、

^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。例如，

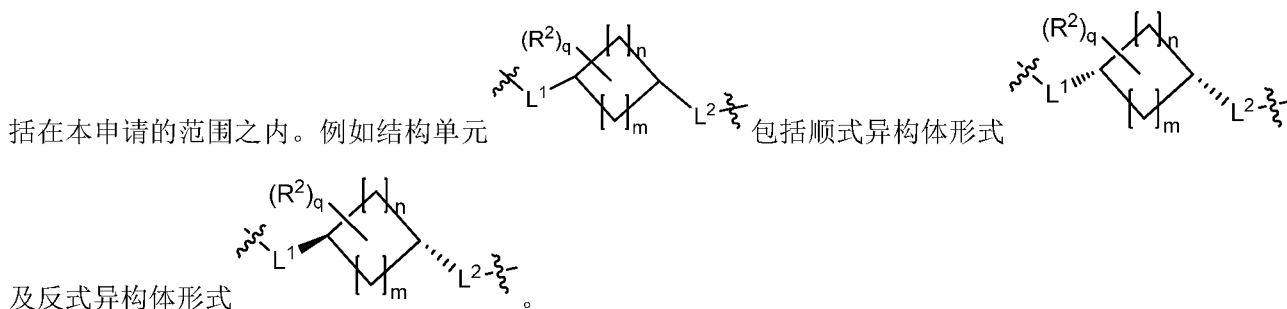


某些同位素标记的本申请化合物(例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素由于易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素,诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序,通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外,用较重同位素(诸如氘(即 $^2\text{H/D}$))取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求),并且因此在某些情形下可能是优选的,其中氘取代可以是部分或完全的,部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。例如,本申请中涉及的亚烷基可为部分或完全氘代的亚烷基。

本申请化合物可以是不对称的,例如,具有一个或多个立体异构体。除非另有说明,所有立体异构体都包括在本申请中,如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分,或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本申请的化合物可以存在特定的几何异构体或立体异构体形式。本申请设想所有的这类化合物,包括互变异构体、顺式和反式异构体、(-)和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些都属于本申请的范围之内。烷基等取代基中可以存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物均包



本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备,例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂,如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造,如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中,药物组合物是口服形式。对于口服给药,可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合,来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等,用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如,可通过下述方法获得:将所述的活性化合物与固体辅料混合,任选地碾磨所得的混合物,如果需要则加入其它合适的辅料,然后将该混合物加工成颗粒,得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于:粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药,如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品等。

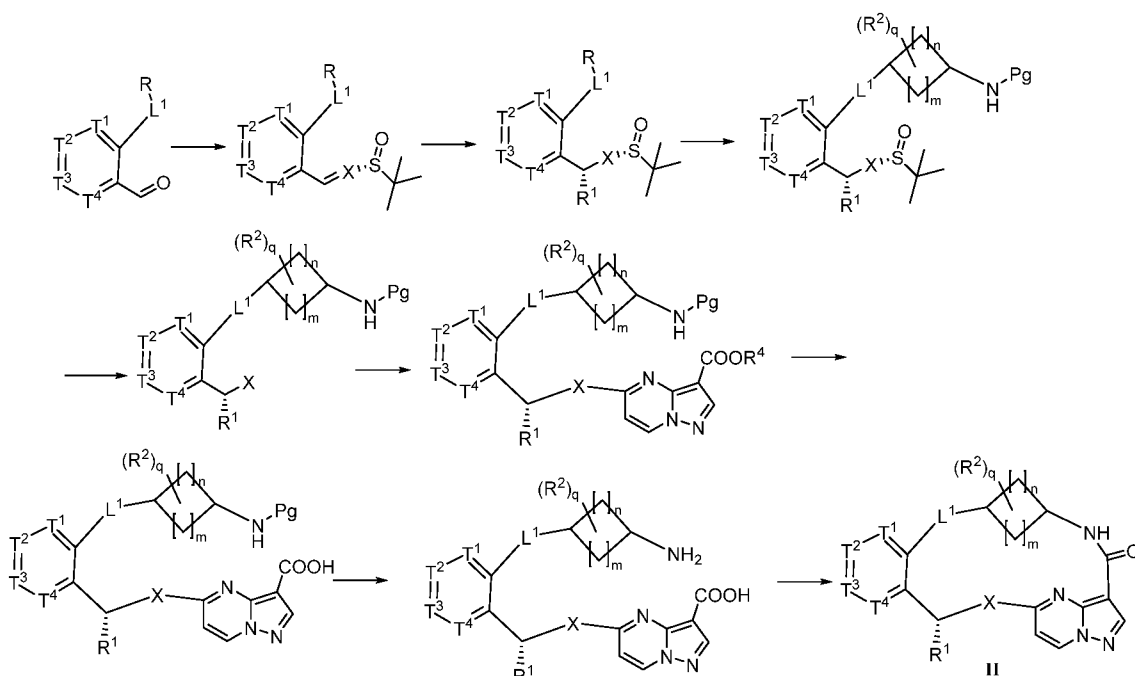
本文所述的通式 I 化合物的所有施用方法中,每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重,以单独或分开剂量的形式。

本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的,所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物,有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本申请中的氨基)选择合适的保护基,例如,可参考 *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed)*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

在一些实施方案中,本申请式 II 的化合物可以由有机合成领域技术人员通过路线 1 用本领域的常规方法来制备:



路线 1

其中 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 L^1 、 X 、 R^1 、 R^2 、 q 、 m 、 n 同式 I 化合物的定义; R 表示氢, Pg 表示保护基例如 Boc 等, R^4 表示 C_{1-6} 烷基。

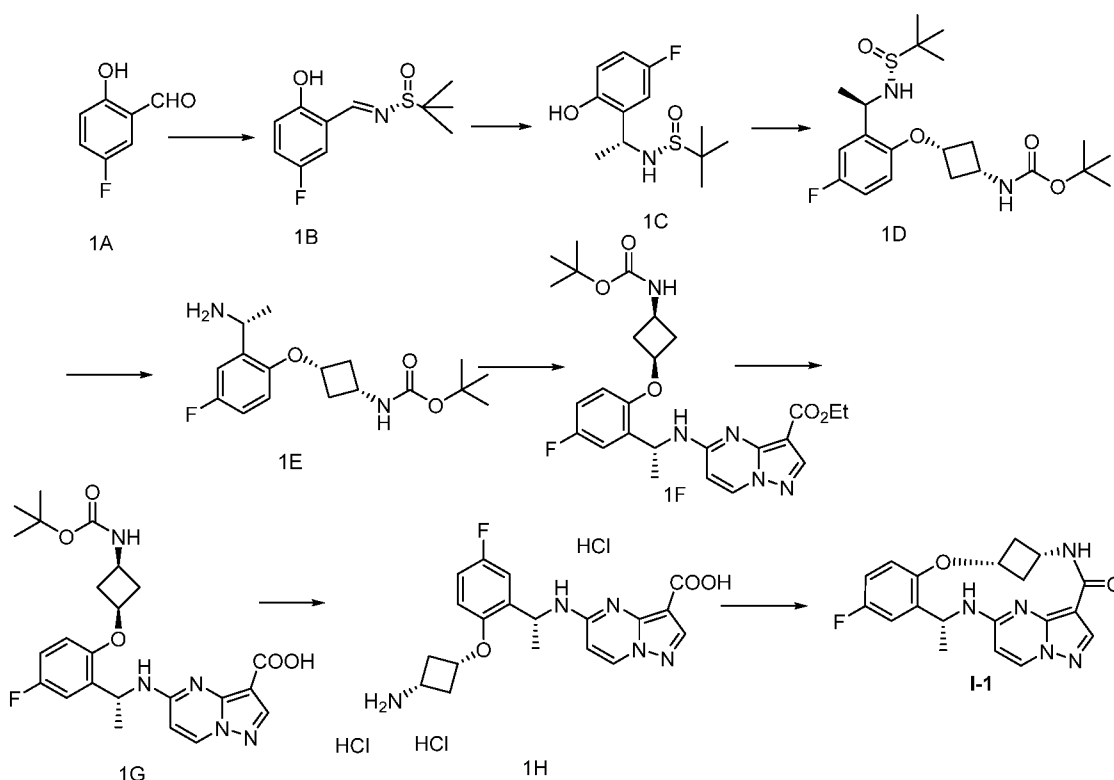
本申请采用下述缩略词:

EA 代表乙酸乙酯; DCM 代表二氯甲烷; HATU 代表 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯; DIPEA 代表 N,N -二异丙基乙胺; DMF 代表 N,N -二甲基甲酰胺; DEAD 代表偶氮二甲酸二乙酯; NBS 代表 N -溴代丁二酰亚胺; DMA 代表 N,N -二甲基乙酰胺; FDPP 代表五氟苯基二苯基磷酸酯; MeOH 代表甲醇; TEA 代表三乙胺; T3P 代表 1-丙基磷酸酐; MsCl 代表甲基磺酰氯; DIAD 代表偶氮二甲酸二异丙酯; Boc 表示叔丁氧羰基; HEPES 代表 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸; DTT 代表二硫苏糖醇; EGTA 代表乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸。

为清楚起见,进一步用实施例来阐述本发明,但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。

具体实施方式:

实施例 1: $(3^1S,3^3S,6^3E,6^4E,8R)$ -1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5- a]嘧啶-1(1,2)-苯基-3(1,3)-环丁基辛内酰胺-5-酮



步骤 1: (R,E)-N-(5-氟-2-羟基苯基烯基)-2-甲基丙基-2-亚磺酰胺

室温下，向反应瓶中加入化合物**1A** (20g) 和(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(19.03g)和二氯甲烷(300mL)，冰水浴下，分批加入碳酸铯(74.4g)，氮气保护及冰水浴下搅拌30分钟后，移至室温。反应完全，移至冰水浴中，向反应液中加水；用二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗，加入无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，浓缩物利用石油醚打浆，得化合物**1B** (33.84g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.60 (br, 1H), 8.81~8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53~7.56 (dd, $J = 9.0$ Hz, 3.5Hz, 1H), 7.27~7.31 (m, 1H), 6.99~7.02 (dd, $J = 9.0$ Hz, 4.5Hz, 1H), 1.17(s, 9H). LC-MS m/z : 242.3, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

步骤 2: (R)-N-((R)-1-(5-氟-2-羟基苯基)乙基)-2-甲基丙基-2-亚磺酰胺

向反应瓶中加入化合物**1B** (1.0 g) 和四氢呋喃(15 mL)， -70°C 及氮气保护下，将甲基溴化镁(2.45 g) (1.0M的四氢呋喃溶液)缓慢加入化合物**1B**的搅拌液中，滴加完毕，恢复至室温反应。反应完全，冰水浴下，缓慢向反应液中加水。利用乙酸乙酯萃取，加入无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，柱层析(石油醚:乙酸乙酯=75:25)纯化得到化合物**1C** (0.66g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.89 (s, 1H), 6.79~6.81 (dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0Hz, 1H), 6.52~6.65 (m, 1H), 6.49~6.52 (dd, $J = 8.5$ Hz, 4.5Hz, 1H), 4.89~4.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.39~4.45 (m, 1H), 1.53~1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H). LCMS: m/z : 258.3, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

步骤3: ((1S,3s)-3-(2-((R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)羧酸叔丁基酯

向反应瓶中加入化合物**1C** (6g) 和((1r,3r)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(4.33 g)、三苯基磷(9.10 g)和四氢呋喃(100 mL)，溶解，冰水浴和氮气保护下，缓慢加入DEAD(6.45 g)的四氢呋喃(6mL)溶液，反应完全后，浓缩反应液，柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=85:15)得到化合物**1D** (5.68g)。LC-MS m/z : 451.4, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

步骤4: ((1S,3S)-3-(2-((R)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶加入化合物**1D** (3.58 g)、四氢呋喃(60 mL)、水(6 mL)及碘(424mg)，氮气保护、 50°C 下反应。反应完全后，向反应液加入10 wt%硫代硫酸钠水溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到化合物**1E** (3.48g)。LC-MS m/z : 325.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤5: 5-(((R)-1-(2-((1*s*,3*S*)-3-(叔丁氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯

向反应瓶中加入化合物**1E** (3.08 g)、5-氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯(2.24g)、DIPEA (8.20 g) 及正丁醇(60 ml), 氮气保护下, 加热至140°C反应。反应完全后, 冷至室温, 向反应液中加水、乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥过滤, 浓缩, 柱层析纯化得到化合物**1F** (1.92g)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.26~8.29 (br, s, 2H), 7.07~7.08 (d, *J* = 6.5Hz, 1H), 6.89~6.90 (ddd, 1H), 6.68~6.70 (dd, *J* = 4.0, 8.5Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.46~4.50 (m, 3H), 4.12~4.17 (dd, *J* = 7.0Hz, 14.0Hz, 1H), 3.90~3.91 (m, 1H), 2.94~2.99 (m, 2H), 2.32~2.33 (m, 2H), 2.23~2.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40 (m, 3H), 1.28 (m, 3H). LC-MS 514.4, [M+H]⁺。

步骤6: 5-(((R)-1-(2-((1*s*,3*S*)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中加入化合物**1F** (1.8 g)、甲醇(20 mL)、四氢呋喃(7 mL)、2M氢氧化锂的水溶液(12 ml), 氮气保护下加热至70°C。反应完全后, 滴加2.0M的盐酸pH调至小于5, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥; 过滤浓缩得到化合物**1G** (1.57 g)。LC-MS *m/z*: 484.3, [M-H]⁻。

步骤7: 5-(((R)-1-(2-((1*s*,3*S*)-3-氨基环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

向反应瓶中加入化合物**1G** (1.48 g) 和二氯甲烷(15 mL), 冰水浴下加入4N氯化氢的二氧六环溶液7.0mL, 在室温下反应。反应完成后, 过滤并干燥所得固体, 得到化合物**1H** (1.478g)。

LC-MS *m/z*: 384.2, [M-H]⁻。

步骤8: (3^{1*S*},3^{3*S*},6^{3*E*},6^{4*E*},8*R*)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-1(1,2)-苯基-3(1,3)-环丁基辛内酰胺-5-酮 (化合物I-1**)**

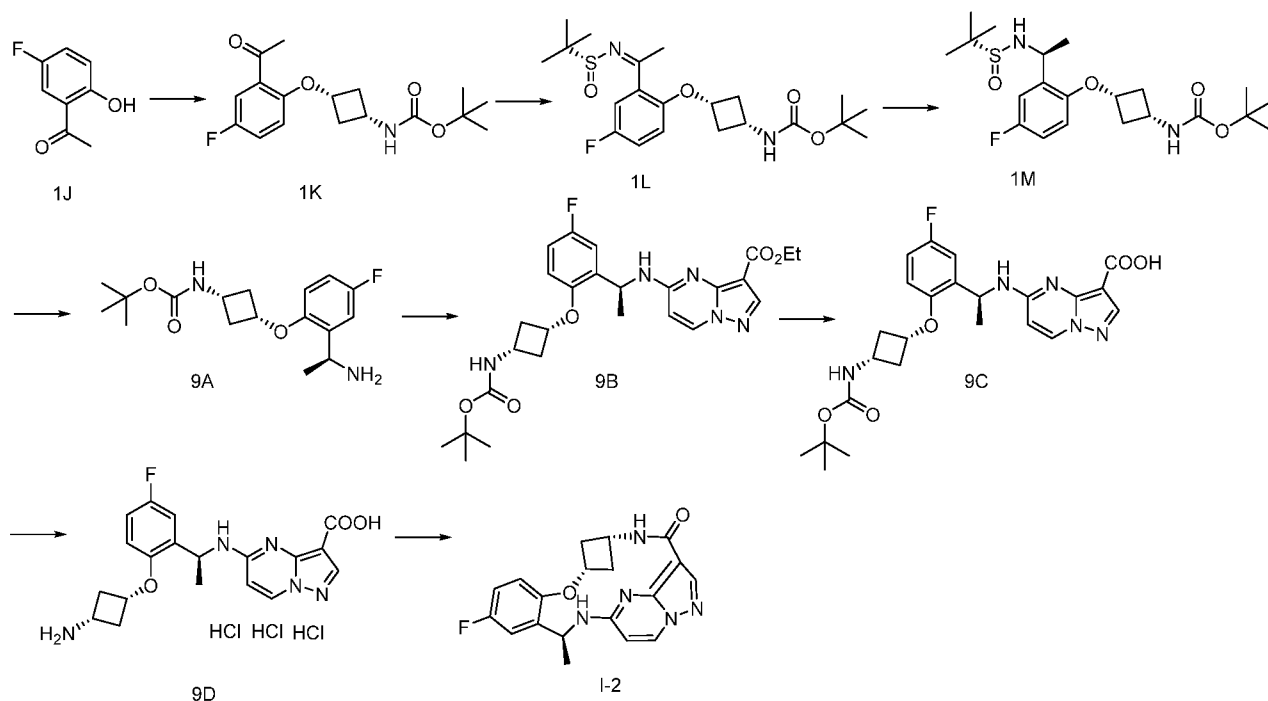
向反应瓶中加入DIPEA (3.039 g)、DMF (40 mL) 及二氯甲烷(90 mL), 氮气保护下, 室温下搅拌, 将化合物**1H** (1.45 g) 的DMF溶液分批加入反应液中, 然后加入五氟苯基二磷酸酯(1.19g)。反应完全, 向反应液中滴加2M碳酸钠水溶液(60mL), 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩有机相, 所得浓缩物经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=97:3)得到化合物**I-1** (880mg)。

化合物 I-1

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.305(d, *J*=10.5Hz 1H), 8.746(d, *J*=7.0Hz 1H), 8.544 (d, *J*=7.5Hz 1H), 8.030(s, 1H), 7.179 (d, *J*=9.5Hz, 1H), 6.970(t, *J*=7.5Hz, 1H), 6.578(t, *J*=4.5Hz, 1H), 6.379(d, *J*=7.0Hz 1H), 5.787 (t, *J*=7.0Hz 1H), 4.193 (s, 1H), 4.699-4.689 (m, 1H), 3.087(t, *J*=7.0Hz, 1H), 2.842 (t, *J*=7.0Hz, 1H), 2.145-2.104 (dd, *J* = 7.0, 13.0 Hz, 1H), 1.666-1.625 (dd, *J* = 7.0, 13.0 Hz, 1H), 1.441(d, *J*=6.5Hz, 3H)。

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 161.21, 158.01, 156.13, 155.50, 149.15, 146.57, 144.17, 136.54, 136.18, 114.14, 113.78, 101.30, 79.42, 74.32, 43.85, 42.92, 37.19, 36.13, 23.14. LC-MS *m/z*: 368.3, [M+H]⁺。

实施例 2: (3^{1*R*},3^{3*R*},6^{3*E*},6^{4*E*},8*S*)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-1(1,2)-苯基-3(1,3)-环丁醇环辛内酰胺-5-酮



步骤 1:((1*s*,3*s*)-3-(2-乙酰基-4-氟苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中加入化合物1J (37 g)、((1*r*,3*r*)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (40 g)、三苯基膦 (84 g) 和四氢呋喃 (400 mL), 冰水浴下, 分次加入DEAD (59.5g), 氮气保护下, 反应在冰水浴下搅拌30分钟后移至室温。反应完全, 冰水浴条件下, 滴加碳酸钠水溶液淬灭反应; 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到化合物1K (33.8g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.375-7.328 (m, 2H), 7.214 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.030-7.004(dd, *J* = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 4.527 (m, *J* = 7.0Hz, 1H), 3.747-3.700 (m, 1H), 2.814-2.782(m, 2H), 2.574(s, 3H), 2.061-2.025(m, 2H), 1.382 (s, 9H)。

步骤 2:((1*S*,3*s*)-3-(2-((*Z*)-1-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中加入化合物1K (16 g)、(*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (9.0 g)、二乙二醇二甲醚 (6.6g)、四氢呋喃 (70 mL) 及2-甲基四氢呋喃 (70.0 mL), 氮气置换3次后, 加入钛酸四乙酯 (56.5 g), 室温搅拌溶清后, 加热60℃反应。反应完全后, 将反应液倒入碎冰中, 加入乙酸乙酯剧烈搅拌, 析出固体, 过滤, 滤液使用乙酸乙酯萃取, 后用饱和食盐水洗有机相, 有机相浓缩后得到化合物1L (22.3g)。LC-MS *m/z* = 449.4, [M+Na]⁺。

步骤 3:((1*R*,3*s*)-3-(2-((*S*)-1-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)甲酸叔丁酯

向反应瓶加入化合物1L (26.7g)、四氢呋喃 (180 mL) 和水 (3mL), 搅拌溶清, 所得反应液置于低温反应仪 (-50℃) 中, 缓慢加入硼氢化钠 (7.1 g), 反应完全, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩有机相, 柱层析纯化得化合物1M (11.6g)。LC-MS *m/z*: 451.4, [M+Na]⁺。

步骤 4:((1*R*,3*s*)-3-(2-((*S*)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中加入化合物 1M (1.6g)、碘单质 (0.19g)、四氢呋喃 (15mL) 和水 (1.5mL), 氮气下, 反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 加入 10 wt% 硫代硫酸钠水溶液 (15mL), 再用 EA 萃取 (20mL × 3); 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 旋干, 干燥得化合物 9A 的粗品 (1.9g), 未进一步纯化直接用于下一步反应。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.12 (br, s, 3H), 7.28~7.31 (dd, *J* = 3.0, 9.5Hz, 1H), 7.15~7.19 (ddd, 2H), 6.92~6.95 (dd, *J* = 4.5, 13.5Hz, 1H), 4.58~4.60 (m, 1H), 4.44~4.47 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.75~2.88 (m, 1H), 1.99~2.06 (m, 2H), 1.46~1.47 (d, *J* = 6.5Hz, 3H), 1.38 (s, 9H)。LC-MS: *m/z* 325.4 [M+H]⁺。

步骤 5: 5-((*S*)-1-(2-((1*s*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中加入化合物 **9A** (0.43g)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (0.3g)、DIPEA (1.15 g) 和正丁醇 (8mL), 微波条件下, 100 瓦特下, 加热至 120°C, 反应 30 分钟。反应完成后, 向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL), 用 EA 萃取 (25mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 旋干, 浓缩物通过柱层析纯化 (DCM:MeOH=100:0~95:5) 得化合物 **9B** 的粗品 (0.77g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.54~8.56 (dd, *J* = 7.5Hz, 1H), 8.19~8.21 (dd, *J* = 7.5Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.12~7.14 (dd, *J* = 2.5, 9.5Hz, 2H), 6.96~7.00 (ddd, 1H), 6.83~6.86 (dd, *J* = 4.5, 9.0Hz, 1H), 6.50~6.51 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.45~4.48 (t, *J* = 6.5Hz, 2H), 4.15~4.19 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.76~2.81 (m, 2H), 2.10~2.11 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 1.96~1.98 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 1.45~1.47 (d, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.23~1.26 (d, *J* = 7.0Hz, 3H). LC-MS: *m/z* 514.4 [M+H]⁺.

步骤 6: 5-(((S)-1-(2-((1s,3R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中加入化合物 **9B** (0.35 g)、一水合氢氧化锂 (0.17g, 4.09 mmol)、甲醇 (10mL)、四氢呋喃 (4mL) 和水 (1mL), 氮气保护下, 反应混合物加热至 70°C 下反应。反应完成后, 用 2.0M 的 HCl 水溶液调至 pH 小于 5, 再加入水 (10mL) 稀释反应, 用 DCM 萃取 (20mL×3), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥; 抽滤, 旋干, 最后通过减压干燥得化合物 **9C** 的粗品 (0.35g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.35 (br, 1H), 8.55~8.57 (dd, *J* = 7.0Hz, 1H), 8.31~8.32 (d, *J* = 7.0Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.11~7.14 (dd, *J* = 2.5, 9.0Hz, 2H), 6.96~6.99 (ddd, 1H), 6.83~6.86 (dd, *J* = 4.5, 9.0Hz, 1H), 6.48~6.49 (d, *J* = 6.5Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.41~4.43 (d, *J* = 6.5Hz, 1H), 3.69~3.71 (m, 1H), 2.77~2.79 (m, 2H), 1.98~2.07 (m, 2H), 1.44~1.46 (d, *J* = 6.5Hz, 3H), 1.39 (s, 9H). LC-MS: *m/z* 486.4 [M+H]⁺.

步骤 7: 5-(((S)-1-(2-((1s,3R)-3-氨基环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸三盐酸盐

向反应瓶中加入化合物 **9C** (0.33g), 4N 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (5mL), 混合物在室温下反应。反应完成后, 停止搅拌, 旋干, 再加入乙腈得到白色混悬物, 抽滤得到的滤饼再通过减压干燥得化合物 **9D** (0.30 g)。LC-MS: *m/z* 408.3 [M+Na]⁺。

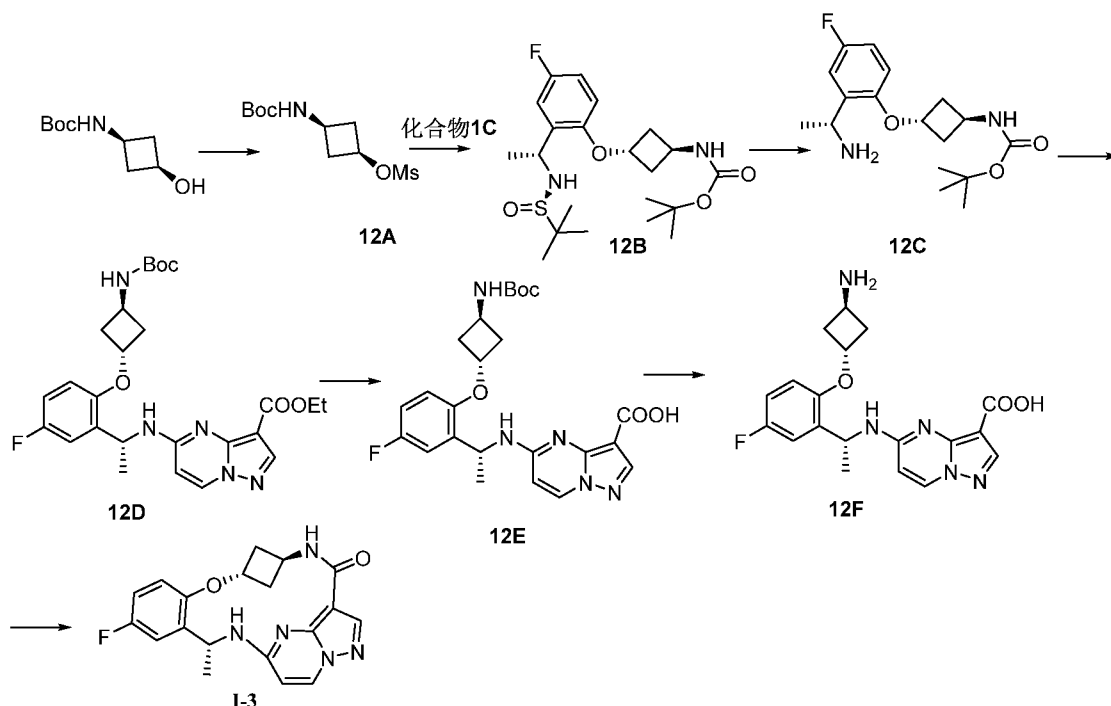
步骤 8: (3¹R,3³R,6³E,6⁴E,8S)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-1(1,2)-苯基-3(1,3)-环丁醇环辛内酰胺-5-酮 (化合物 I-2)

向反应瓶中加入化合物 **9D** (0.30 g), DIPEA (0.63g), DMF (4 mL) 及二氯甲烷 (16 mL), N₂ 保护下, 混合物在室温下搅拌 30 分钟后, 五氟苯酚二苯基磷酸酯 (0.25 g) 加入反应体系中, 混合物在室温下搅拌反应。反应完成后, 向反应中滴加 2M 碳酸钠水溶液 (20mL), 分液, 水相再用 DCM 萃取 (20mL×3), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 抽滤, 旋干。浓缩物通过柱层析纯化 (DCM:MeOH=100:0~90:10) 得化合物 **I-2** (0.11 g)。

化合物 **I-2**: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.29~9.31 (d, *J* = 11.0Hz, 1H), 8.75~8.77 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 8.56~8.57 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.17~7.20 (dd, *J* = 3.0, 9.0Hz, 1H), 6.97~7.01 (ddd, 1H), 6.58~6.61 (dd, *J* = 4.5, 9.0Hz, 1H), 6.38~6.39 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 5.76~5.80 (t, *J* = 6.0, 13.0Hz, 1H), 4.92~4.93 (d, *J* = 4.0Hz, 1H), 4.68~4.70 (m, 1H), 3.08~3.09 (m, 1H), 2.83~2.85 (m, 1H), 2.10~2.14 (m, 1H), 1.61~1.66 (m, 1H), 1.43~1.45 (d, *J* = 7.0Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): 161.18, 158.01, 156.13, 155.51, 149.18, 146.55, 144.21, 136.61, 114.37, 101.67, 100.93, 74.35, 55.37, 43.85, 42.93, 37.19, 36.11, 23.15。LC-MS: *m/z* 368.3 [M+H]⁺。

实施例 3: (3¹R,3³R,6³E,6⁴E,8R)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁烷杂环辛内酰胺-5-酮



步骤 1: (1s,3s)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基甲磺酸酯

-30℃下，将甲基磺酰氯 (3.67 g) (溶液于25 mL 二氯甲烷中) 缓慢滴入((1s,3s)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (5 g) 及三乙胺 (8.11 g) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中，滴加完毕，混合物在剧烈搅拌下由-30℃缓慢升至室温并搅拌过夜。反应完成，反应液分别用水 (100 mL)、5wt%柠檬酸水溶液 (50 mL) 及浓盐水 (100 mL) 洗涤，干燥。过滤，浓缩得到黄色固体，石油醚:乙酸乙酯=44 mL:22 mL 室温打浆半小时，过滤干燥得到化合物12A (6.32 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.83-4.60 (m, 2H), 3.81 (br s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

步骤 2: ((1R,3R)-3-(2-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中依次加入化合物1C (3.23 g)、碳酸铯 (7.37 g)、N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL)，混合物室温搅拌0.5小时。将混合物加热至40℃，向反应液中加入化合物12A (3 g) 的DMF (25 mL) 溶液，将混合物加热至120℃反应7小时。反应完成，减压浓缩得到残余物，加入乙酸乙酯300 mL，硅藻土助滤，滤液用饱和食盐水洗两次 (100 mL×2)，干燥。过滤，所得滤液减压浓缩得到的残余物经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 得到化合物12B (1.89 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 3H), 4.29 (br s, 1H), 3.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.24 (s, 9H)。MS: $m/z = 451.4$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 。

步骤 3: ((1R,3R)-3-(2-((R)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中依次加入化合物12B (1.80g)、四氢呋喃 (25 mL)、水 (1 mL) 及碘单质 (0.21 g)，混合物50℃反应3小时。反应完成，冷却至室温，加入水 (55 mL)、乙酸乙酯 (20 mL)，剧烈搅拌下向其中加入无水亚硫酸钠固体，再加入固体碳酸氢钠调节体系pH=7~8。加入50 mL水稀释，乙酸乙酯萃取 (40 mL×3)，食盐水 (100 mL) 洗涤一次，干燥。过滤，所得滤液减压浓缩得到化合物12C (1.66g)。未经纯化直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.67 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 12H)。MS: $m/z = 347.4$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 。

步骤4: (((R)-1-(2-((1*r*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯

向35 mL微波管中依次加入化合物**12C** (1.65 g)、5-氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯 (1.14 g)、正丁醇 (20 mL) 和DIPEA (3.56 g), 搅拌1分钟后, 120°C微波反应35分钟。反应完成, 减压浓缩得到残余物, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL)。分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (2*100 mL) 萃取, 饱和食盐水 (100 mL) 洗, 干燥。过滤, 所得滤液减压浓缩得到残余物, 经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 7/3) 得到化合物**12D** (0.99 g)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 2H), 7.10 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.01-4.83 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 3H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS: *m/z* = 536.3 [M+Na]⁺.

步骤5: 5-(((R)-1-(2-((1*r*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中, 依次加入化合物**12D** (0.97 g)、氢氧化锂一水合物 (0.476 g)、水 (1 mL)、四氢呋喃 (2 mL) 及甲醇 (4 mL), 混合物加热至70°C反应1.5小时。反应完成, 倒入150 mL冰水中, 稀盐酸调节pH=5, 二氯甲烷萃取 (40 mL×4), 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥。过滤, 所得滤液减压浓缩得到化合物**12E** (913 mg)。未经纯化直接用于下一步反应。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (br s, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.93-6.75 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.03-4.81 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.72-2.40 (m, 4H), 1.64-1.56 (m, 3H), 1.47 (s, 9H). MS: *m/z* = 508.4 [M+Na]⁺.

步骤6: 5-(((R)-1-(2-((1*r*,3*R*)-3-氨基环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸

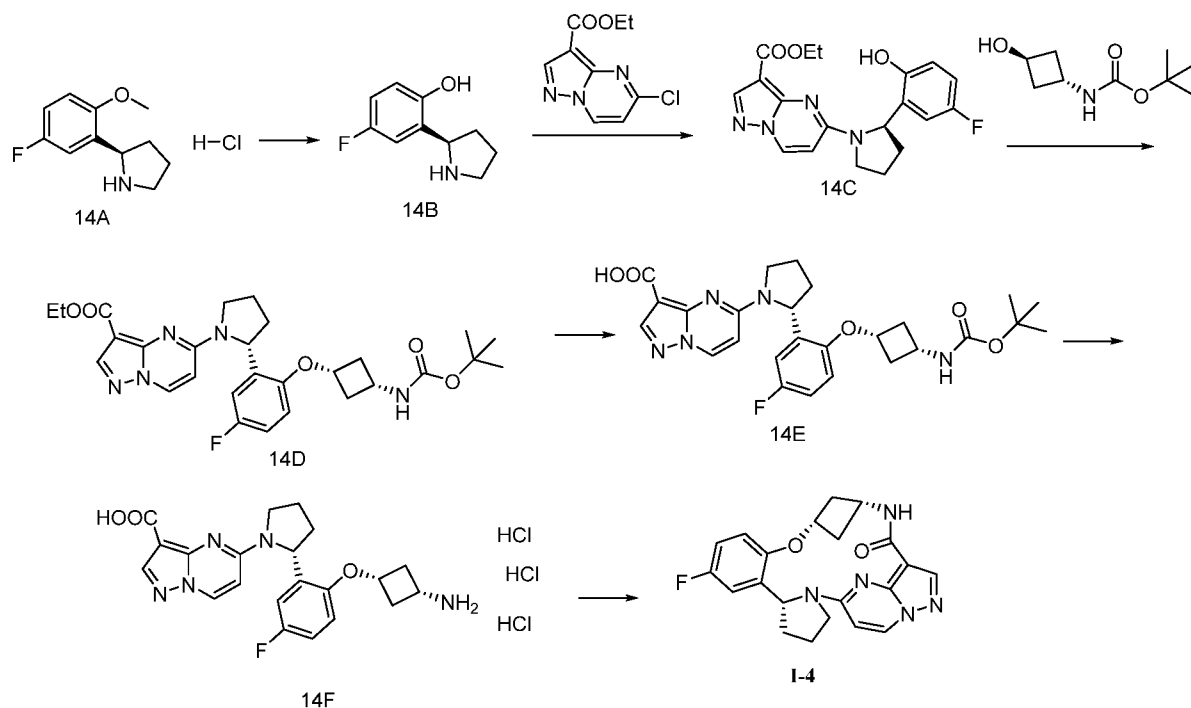
向反应瓶中加入化合物**12E** (900 mg), 加入二氯甲烷 (10 mL), 搅拌下加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4 M, 10.00 mL), 混合物50°C搅拌1小时。反应完成, 减压浓缩得到固体, 加入乙腈10 mL打浆。过滤干燥得到化合物**12F** (738 mg)。未经纯化直接用于下一步反应。MS: *m/z* = 408.2 [M+Na]⁺.

步骤7: (3¹*R*,3³*R*,6³*E*,6⁴*E*,8*R*)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁烷杂环辛内酰胺-5-酮 (化合物I-3**)**

向反应瓶中加入化合物**12F** (300 mg)、DMF (12 mL)、二氯甲烷 (20 mL) 及DIPEA (735 mg), 室温搅拌下向其中加入FDPP (130 mg), 继续室温搅拌30分钟, 向其中加入剩余的FDPP (157 mg), 继续室温搅拌2.5小时, 停止反应, 向体系中加入乙酸乙酯 (300 mL), 饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL)、食盐水 (100 mL×2) 洗涤有机相, 干燥。过滤, 所得滤液减压浓缩得到残余物, 经柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=96/4) 得到化合物**I-3** (77 mg)。

化合物 **I-3**: ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.91-5.84 (m, 1H), 4.98 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: *m/z* = 368.4 [M+H]⁺.

实施例 4: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,5¹*S*,5³*S*)-3⁵-氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-2(1,2)-吡咯杂-3(1,2)-苯杂-5(1,3)-环丁醇环辛内酰胺-7-酮



步骤 1: (R)-4-氟-2-(吡咯烷-2-基)苯酚

N_2 保护及 $-40^\circ C$ 下, 将 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液 (5.19mL) 缓慢滴加至化合物 **14A** (0.40g) 的二氯甲烷 (15mL) 的搅拌液中。反应恢复至室温, 反应完全后, 冰水浴下缓慢向反应中滴加饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应; 然后通过二氯甲烷萃取 (30mL \times 3), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 干燥得到化合物 **14B** (0.28g)。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.84 (ddd, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.31 (t, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.91 (m, 2H). LC-MS: m/z 182.4[M+H] $^+$.

步骤 2: (R)-5-(2-(5-氟-2-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向微波反应瓶中加入化合物 **14B** (0.25g)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (0.26g)、DIPEA (0.60g) 和正丁醇 (8mL), 微波条件下, 100 瓦特下, 加热至 $120^\circ C$, 反应 1 小时。反应完成后, 向反应混合物中加热饱和碳酸氢钠水溶液, 再通过乙酸乙酯萃取 (20mL \times 2), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩。浓缩物通过柱层析纯化 (DCM:MeOH=100:0~95:5) 得到化合物 **14C** (0.37g)。LC-MS: m/z 371.5[M+H] $^+$ 。

步骤 3: 5-(R)-2-(2-((1s,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

N_2 保护及 $0^\circ C$ 下, 将 DIAD (0.29g) 缓慢滴加至化合物 **14C** (0.33g)、反式-3-羟基环丁基氨基甲酸叔丁酯 (0.20g)、三苯基膦 (0.37g) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液中, 然后恢复至室温反应。反应完全后, 浓缩, 浓缩物通过柱层析分离 (PE:EA=50:1~1:1) 得到化合物 **14D** (0.45g)。LC-MS: m/z 540.5[M+H] $^+$ 。

步骤 4: 5-((R)-2-(2-((1s,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

依次向反应瓶中加入化合物 **14D** (0.44g)、甲醇 (10mL)、四氢呋喃 (4mL)、水 (1mL) 及氢氧化锂的一水合物 (0.21g), N_2 保护下, 将反应混合物加热至 $70^\circ C$ 。反应完全后, 缓慢向反应混合物中滴加 2M 的盐酸水溶液调至 pH 小于 5, 加水稀释, 再用二氯甲烷萃取 (20mL \times 3), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 干燥得到化合物 **14E** (0.36g)。LC-MS: m/z 534.5[M+Na] $^+$ 。

步骤 5: 5-((R)-2-(2-((1s,3S)-3-氨基环丁氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸三盐酸盐

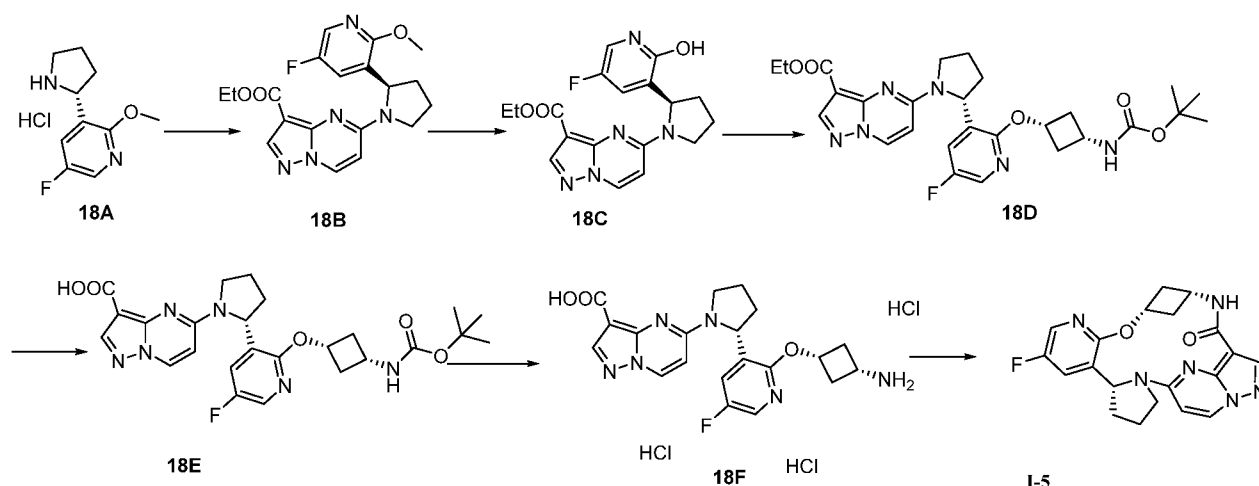
依次向反应瓶中加入化合物 **14E** (0.36g)、4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (3mL), N_2 保护下, 反应混合物在室温下搅拌反应。反应完全后, 浓缩干燥得到化合物 **14F** (0.30g)。LC-MS: m/z 410.4[M-H] $^-$ 。

步骤 6: (1³E,1⁴E,2²R,5¹S,5³S)-3⁵-氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-2(1,2)-吡咯杂-3(1,2)-苯杂-5(1,3)-环丁醇环辛内酰胺-7-酮 (化合物 I-4)

向反应瓶中加入化合物 14F (60mg)、DIPEA (15mg)、DMF (2 mL) 及二氯甲烷 (8 mL), N₂ 保护下, 在室温下搅拌 30 分钟后, 加入五氟苯基二苯基磷酸酯 (46mg), 混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后, 向反应中滴加 2M 碳酸钠水溶液 (20mL), 分出有机相, 水相再用 DCM 萃取 (20mL×3), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩。浓缩物通过柱层析分离纯化 (DCM:MeOH=100:0~90:10) 得化合物 I-4 (40mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.04~9.06 (d, *J* = 10.5Hz, 1H), 8.73~8.75 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.10~7.12 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 6.98~7.02 (t, *J* = 8.5Hz, 1H), 6.58~6.62 (m, 2H), 6.02~6.03 (d, *J* = 6.0Hz, 1H), 4.95~4.96 (d, *J* = 3.5Hz, 1H), 4.68~4.70 (d, *J* = 6.5Hz, 1H), 4.14 (s, br, 1H), 3.64~3.68 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 3.06~3.09 (t, *J* = 7.5Hz, 1H), 2.81~2.84 (t, *J* = 6.5Hz, 1H), 2.37~2.39 (m, 2H), 2.08~2.12 (m, 2H), 1.63~1.68 (m, 2H)。LC-MS: *m/z* 394.4 [M+H]⁺。

实施例 5: (1³E,1⁴E,2²R,5¹S,5³S)-3⁵-氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯-5(1,3)-环丁基环庚内酰胺-7-酮



步骤 1: (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯基-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯

35mL 反应管中依次加入化合物 18A (477 mg)、化合物 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (400 mg)、DIPEA (917 mg) 和正丁醇 (5 mL), 搅拌 1 分钟后, 放入微波反应器中, 100°C 反应 2 小时。反应完全, 冷至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 再通过乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 除去干燥剂, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯=40:60) 浓缩得到化合物 18B (0.76g)。LC-MS: *m/z* 408.3 [M+Na]⁺。

步骤 2: (R)-5-(2-(5-氟-2-羟基吡啶-3-基)吡咯基-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中加入化合物 18B (0.76g)、氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4M, 10.00 mL), 50°C 搅拌反应。反应完成, 用饱和碳酸氢钠水溶液使 pH 为弱碱性, 然后再用 DCM 萃取 (30mL×3), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩干燥得化合物 18C (0.70g)。MS: *m/z* = 372.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 5-((R)-2-(2-((1*s*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)吡咯基-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

N₂ 保护及 0°C 下, 将 DIAD (0.38g) 缓慢滴加至化合物 18C (0.70g)、反式-3-羟基环丁基氨基甲酸叔丁酯 (0.35g)、三苯基膦 (0.49g) 的四氢呋喃 (6mL) 溶液中, 然后恢复至室温反应。反应完全后, 浓缩, 浓缩物通过柱层析分离 (PE:EA=50:1~1:1) 得到化合物 18D (0.57g)。LC-MS: *m/z* 541.6[M+H]⁺。

步骤 4: 5-((R)-2-(2-((1*s*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)吡咯基-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中, 依次加入化合物 18D (566mg)、氢氧化锂一水合物 (264mg)、甲醇 (10 mL)、四氢呋喃 (5 mL)、水 (2 mL), 氮气保护下, 将混合物置于 70°C 反应。反应完全, 冷却至室温, 向反应液加入

2N HCl调节溶液pH至小于5, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物**18E** (610mg)。LC-MS m/z :535.4, $[M+Na]^+$ 。

步骤5: 5-((R)-2-(2-((1s,3S)-3-氨基环丁基氧杂)-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

向反应瓶中加入化合物**18E** (610mg), 冰水浴下加入4N氯化氢的二氧六环溶液12mL, 室温下反应。反应完全, 浓缩反应液, 然后向浓缩液中加入乙腈, 有大量的固体析出, 过滤干燥得到化合物**18F** (120mg)。LC-MS m/z :435.2, $[M+Na]^+$ 。

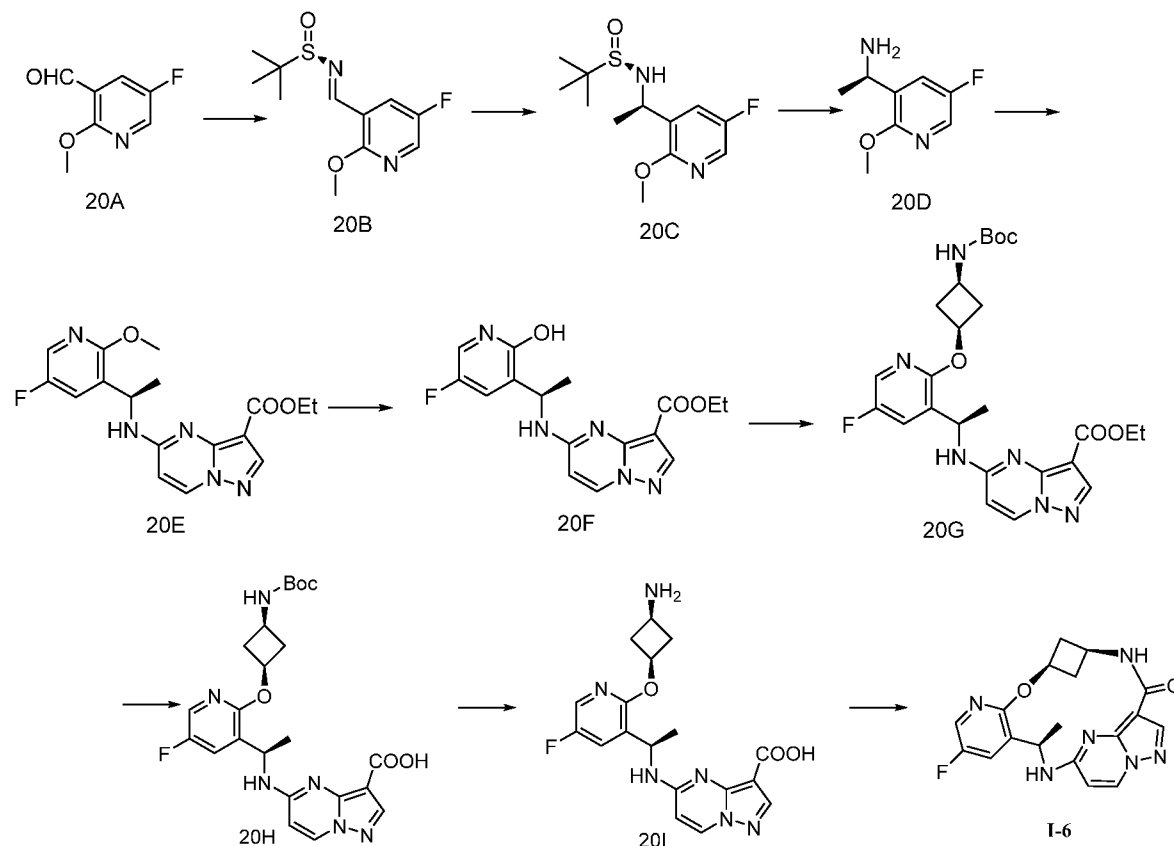
步骤6: (1^{3E},1^{4E},2^{2R},5^{1S},5^{3S})-3⁵-氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷-5(1,3)-环丁基环庚内酰胺-7-酮 (I-5)

向反应瓶中依次加入DIPEA (276 mg)、二氯甲烷 (60 mL)、DMF (10.0 mL), 氮气保护下, 将化合物**18F** (122 mg) 加入到上述反应液中, 将化合物五氟苯基二苯基磷酸酯 (90 mg) 配制成DMF (2mL) 的溶液, 然后加到上述反应液中, 室温搅拌反应。反应完全。柱层析 (二氯甲烷:甲醇=97:3), 得到化合物**1-5** (41mg)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.32 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 4.93-4.92 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.71-3.70(m, 1H), 3.07 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.51-2.47(m, 2H), 2.31-2.27 (m, 2H), 1.98-1.92(m, 2H)。

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 161.82, 156.49, 155.44, 154.52, 154.43, 146.11, 132.20, 128.95, 123.41, 102.16, 98.09, 75.48, 54.62, 48.96, 44.62, 38.43, 36.11, 33.56, 24.23。LC-MS m/z :395.3, $[M+H]^+$ 。

实施例6: (3^{1S},3^{3S},6^{3E},6^{4E},8R)-1⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环丁基杂壬内酰胺-5-酮



步骤1: (R,E)-N((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

向反应瓶中, 加入化合物**20A** (6 g)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5.16g) 及碳酸铯 (20.16 g) 及二氯甲烷 (120 mL), 氮气保护下, 将混合物加热至30℃, 反应完全后, 浓缩反应液, 向残留物中加入水 (40

mL)。用乙酸乙酯(60 mL)萃取,有机相合并后使用水(60 mL)、饱和食盐水(60 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得化合物**20B**(9.47 g)。MS (ESI) m/z : 259.3 $[M+H]^+$ 。

步骤2: (R)-N-((R)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

-50°C及N₂保护下,将3N甲基溴化镁的2-甲基四氢呋喃溶液(12.23 mL)滴入到化合物**20B**(9.47 g)的THF(120 mL)搅拌液中,加毕,混合物在-50°C反应1小时后,将反应液升至室温搅拌。反应完全后,冰水浴下,向反应液中滴加饱和氯化铵水溶液(40 mL)。使用乙酸乙酯(60 mL)萃取,有机相合并后使用饱和食盐水(60 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=85:15)得化合物**20C**(787mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.040(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.759(dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 5.805(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.543(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.892 (s, 3H), 1.340(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.117 (s, 9H)。MS (ESI) m/z : 275.3 $[M+H]^+$ 。

步骤3: (R)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基-1-胺

向反应瓶中,加入化合物**20C**(1.60g)、正丁醇(25 mL)和水(5 mL),搅拌溶解后加入碘粒(0.30g)。将混合物加热50°C,反应完全后,浓缩反应液至干后加入甲苯(60 mL),浓缩,然后加入苯(50 mL),浓缩,得化合物**20D**(1.84 g)。

步骤4: (R)-5-((1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向含有化合物**20D**(1.84g)的反应瓶中,加入5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(3.14g)、乙醇(50 mL)及DIPEA(12.00g),将混合物加热80°C,反应完全后。浓缩反应液,向残留物中加入乙酸乙酯(200 mL),用水(30 mL)、饱和食盐水(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,浓缩,柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=0:100~42:58)得化合物**20E**(1.25 g)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.41 (brs, 1H), 4.15 (dd, *J* = 3.5 and 6.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : 382.4 $[M+Na]^+$ 。

步骤5: (R)-5-((1-(5-氟-2-羟基吡啶-3-基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中,加入化合物**20E**(870 mg)、乙醇(15 mL)、4N氯化氢的1,4-二氧六环溶液(15.00 mL)。将反应液加热80°C。反应完全后,浓缩反应液得化合物**20F**(850mg)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.38 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (brs, 1H), 4.17 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : 368.3 $[M+Na]^+$ 。

步骤6: 5-((R)-1-(2-((1s,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中,加入化合物**20F**(400 mg)、((1r,3r)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(217 mg)、三苯基膦(516 mg)和四氢呋喃(5 mL),加毕,冰乙醇浴及氮气保护下搅拌,滴加DEAD(343 mg)的THF(2mL)溶液,加毕室温反应。反应完全后,浓缩反应液,柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=0:100~30:70)得化合物**20G**(452.1 mg)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.40 (brs, 1H), 4.89 (t, d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (m, 1H), 2.74 (t, d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.22 (m, 3H)。MS (ESI) m/z : 515.4 $[M+H]^+$ 。

步骤7: 5-(((R)-1-(2-((1s,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

向含有化合物**20G**(432.7 mg)的反应瓶中,加入甲醇(3.5 mL)和四氢呋喃(2 mL),溶解后,加入一水合氢氧化锂水溶液(212 mg溶于1mL水)。加毕将混合物加热70°C。反应完全后,将反应液倒入冰水(100 mL)中,缓慢加入0.5 M盐酸调节pH至6,用二氯甲烷萃取,合并二氯甲烷相,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩得化合物**20H**(412 mg)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 11.46 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.03 (m, 3H), 1.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 1.39 (s, 9H). MS (ESI) m/z : 509.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 485.4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

步骤8: 5-((*R*)-1-(2-((1*S*,3*S*)-3-氨基环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

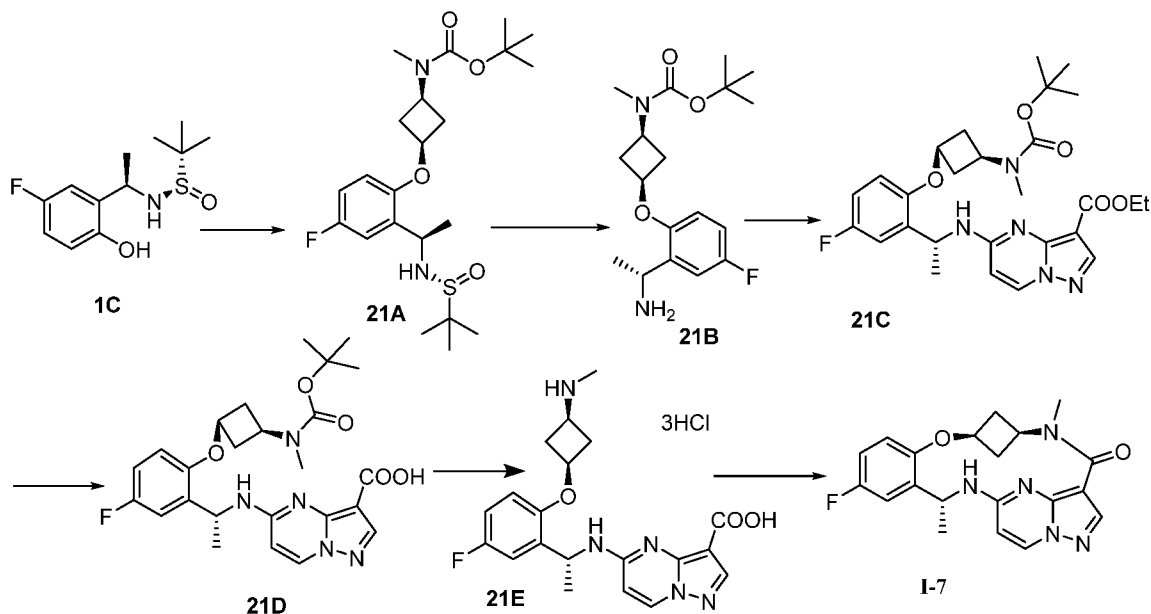
向含有化合物**20H** (409mg) 的反应瓶中加入4N盐酸的1,4-二氧六环溶液 (5.00 mL), 将混合物加热70°C。反应完全后, 将反应液浓缩至干后, 向残留物中加入乙腈 (3 mL), 室温打浆。过滤, 滤饼用乙腈 (1 mL) 洗涤, 干燥得化合物**20I** (127.9 mg)。MS (ESI) m/z : 387.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤9: (3*S*,3'*S*,6*E*,6'*E*,8*R*)-1⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环丁杂壬内酰胺-5-酮 (化合物I-6**)**

向反应瓶中, 加入化合物**20I** (127.1mg)、二氯甲烷 (30 mL) 和DIPEA (311 mg), 室温搅拌下, 加入五氟苯基二苯基膦酸酯 (115 mg) 的DMF (2 mL) 溶液。加毕, 室温反应。反应完全后, 浓缩反应液, 向残留物中加入乙酸乙酯 (100 mL), 依次用2M碳酸钠水溶液、水洗涤, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相。过滤, 浓缩, 柱层析纯化 (甲醇:二氯甲烷=0:100~4:96) 得化合物**I-6** (64.6 mg)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 3.0$ and 8.5 Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 5.5$ and 7.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 4.5$ and 9.0 Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 161.23, 156.86, 155.64, 146.44, 144.33, 136.70, 132.35, 130.5, 124.46, 101.88, 100.99, 75.07, 44.30, 43.43, 38.91, 35.79, 22.69. MS (ESI) m/z : 369.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例7: (3*S*,3'*S*,6*E*,6'*E*,8*R*)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁基辛内酰胺-5-酮



步骤1: ((1*S*,3*S*)-3-(2-((*R*)-1-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中, 依次加入化合物 **1C** (303mg)、化合物((1*S*,3*S*)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (300 mg)、三丁基磷 (426 mg), N_2 保护及冰水浴下, 将化合物偶氮二甲酰胺 (362 mg) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液滴加至上述反应液中。反应完全, 反应液滤去不溶物, 使用乙酸乙酯萃取母液, 然后使用饱和食盐水 (10mL) 水洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到化合物 **21A** (450mg), 未经分离纯化直接用于下一步反应。

步骤2: ((1*S*,3*S*)-3-(2-((*R*)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中, 依次加入化合物**21A** (180mg)、碘 (20.64 mg)、四氢呋喃 (5 mL) 及水 (0.5 mL), N_2 保护下, 将混合物加热至70°C。反应完全后, 向残留物中加入10wt% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10mL) 淬灭反应,

然后使用乙酸乙酯萃取，合并有机相并使用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得化合物**21B** (288mg)。LC-MS m/z : 339.5, $[M+H]^+$ 。

步骤3: 5-(((R)-1-(2-((1*s*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)(甲基)氨基)环丁基氧基)-5-氟苯)乙基)氨基)吡咯并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯

向微波反应管中，依次加入化合物**21B** (288mg)、5-氯吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯 (192 mg)、DIPEA (825 mg) 及正丁醇 (3 mL)， N_2 保护及120°C下，微波条件下反应。反应完全，向残留物中加入乙酸乙酯萃取，分离有机相，然后用饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=60:40) 得到化合物**21C** (81mg)。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.543(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.178(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.123 (s, 1H), 7.175-7.148(dd, $J=3.5, 10.0$ Hz, 1H), 7.020-6.980(dt, $J=3.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.884-6.857 (dd, $J=3.5, 9.0$ Hz, 1H), 6.478(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.626(s, 1H), 4.492(s, 1H), 4.183-4.141(m, 3H), 2.728 (s, 3H), 2.695(br, 2H), 2.225-2.206 (m, 1H), 2.127-2.110(m, 1H), 1.472 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.398(s, 9H), 1.254(d, $J=7.0$ Hz, 3H)。LC-MS m/z : 528.5, $[M+H]^+$ 。

步骤4: 5-(((R)-1-(2-((1*s*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)(甲基)氨基)环丁基氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中，依次加入氢氧化锂一水合物 (29.0 mg)、化合物**21C** (365mg)、甲醇 (10 mL)、四氢呋喃 (4 mL) 及水 (2 mL)，氮气保护下，将混合物加热70°C反应。反应完全，将反应液冷却至室温，向反应液加入2N盐酸调节溶液pH小于5，向反应瓶加入乙酸乙酯萃取，有机相使用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到化合物**21D** (409mg)。LC-MS m/z : 500.4, $[M+H]^+$ 。

步骤5: 5-(((R)-1-(5-氟-2-((1*s*,3*S*)-3-(甲基氨基)环丁氧基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

向反应瓶中加入化合物**21D** (409 mg)，冰水浴下加入4M氯化氢的二氧六环溶液10mL，室温下反应。反应完全后，浓缩除去溶剂，后向浓缩物中加入乙腈，有大量的固体析出，过滤得固体，干燥后得化合物**21E** (285mg)。LC-MS m/z : 398.3, $[M-H]^-$ 。

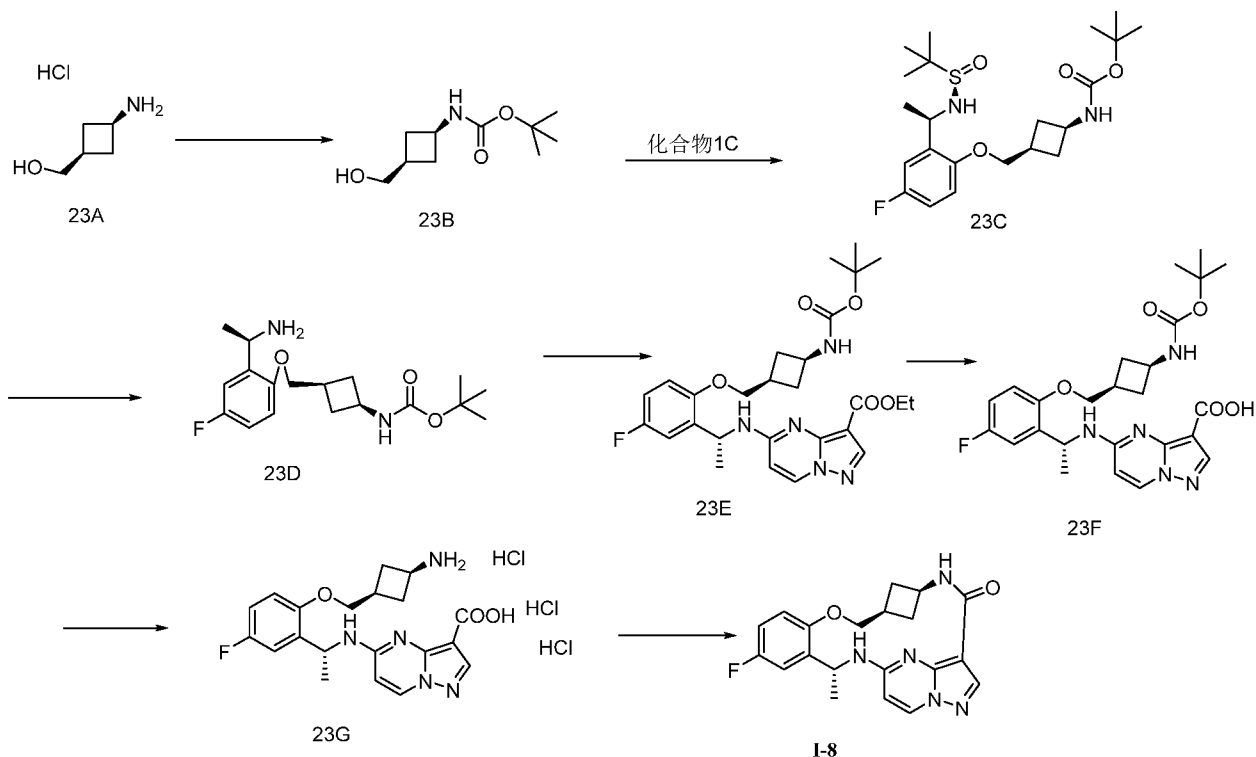
步骤6: (3^{1*S*},3^{3*S*},6^{3*E*},6^{4*E*},8*R*)-1⁴-氟-4,8-二甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁基环辛基内酰胺-5-酮 (化合物1-7)

向反应瓶中依次加入化合物 **21E** (284mg)、DMF (6mL)、二氯甲烷 (20 mL)、DIPEA (780mg) 及五氟苯基二苯基磷酸酯 (231 mg)，氮气保护及室温下搅拌；反应完全后，将反应液浓缩，向浓缩物中滴加 2M 碳酸钠水溶液 (10mL)，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=96:4) 得到化合物 **1-7** (160mg)。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.475 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.387(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.899 (s, 1H), 7.088(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.879(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.465-6.439 (dd, $J=4.5, 9.0$ Hz, 1H), 6.313(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.641(t, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.831(s, 1H), 4.203(s, 1H), 3.199 (s, 3H), 3.176-2.826(m, 1H), 2.782-2.690 (m, 1H), 2.678-2.649(m, 1H), 1.689-1.661(dd, $J=6.0$ Hz, 13.5Hz, 1H), 1.413(d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 165.14, 157.72, 155.85, 149.83, 146.01, 144.03, 137.50, 137.46, 135.92, 113.74, 113.25, 104.05, 100.39, 72.31, 55.36, 51.49, 43.25, 36.02, 29.70, 25.54。LC-MS m/z : 404.3, $[M+Na]^+$

实施例8: (1^{3*E*},1^{4*E*},7^{1*S*},7^{3*S*},3*R*)-4⁵-氟-3-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶杂-4(1,2)-苯杂-7(1,3)-环丁基壬内酰胺-9-酮



步骤1: ((1*s*,3*s*)-3-(羟甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中，加入化合物**23A** (505mg)、三乙胺 (557 mg)、四氢呋喃 (10 mL) 及水 (2 mL)，冰水浴搅拌，加入二碳酸二叔丁酯 (841mg)。后室温反应。反应完成后，将反应液倒入乙酸乙酯 (200mL) 中，搅拌后依次用水 (50mL)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，得到化合物**23B** (791mg)，未经分离纯化直接用于下一步反应。

步骤2: ((1*S*,3*S*)-3-((2-((*R*)-1-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中依次加入化合物**23B** (853mg)、化合物**1C** (791 mg) 及三苯基磷 (1296mg)，N₂保护及冰水浴下，将DEAD (974 mg) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液滴加至上述反应液中。反应完全后，向反应体系加入石油醚，滤去不溶物，使用乙酸乙酯萃取滤液，使用饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩，得到化合物**23C** (3.6g)。粗品不再纯化直接下一步反应。LC-MS *m/z*: 465.4, [M+Na]⁺。

步骤3: ((1*S*,3*S*)-3-((2-((*R*)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中加入化合物**23C** (3.6 g)、碘 (2.064 g)、四氢呋喃 (10 mL) 及水 (0.147 g)，N₂保护下，将混合物加热至70°C。反应完全，向反应液中加入10wt% Na₂S₂O₃的水溶液 (10mL)，使用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用15mL饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到化合物**23D** (2.8g)。LC-MS *m/z*: 361.5, [M+Na]⁺。

步骤4: 5-(((*R*)-1-(2-(((1*s*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁基)甲氧基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯

向反应瓶中，加入化合物**23D** (3.2 g)、化合物**7** (361mg)、正丁醇 (12 mL) 及DIPEA (1.447 g)，N₂保护下，加热120°C。反应完全，向残留物中加入乙酸乙酯萃取，分离有机相，用饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯=50:50) 得到化合物**23E** (200mg)。LC-MS *m/z*: 528.5, [M+H]⁺。

步骤5: 5-(((*R*)-1-(2-(((1*s*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁基)甲氧基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中，加入氢氧化锂一水合物 (96mg)、化合物**23E** (190mg)、甲醇 (2 mL)、四氢呋喃 (0.5 mL) 及水 (1 mL)，氮气保护下，将混合物加热70°C反应。反应完全后，将反应液冷却至室温，向反应

液加入2N HCl调节溶液pH小于5, 向反应瓶加入乙酸乙酯萃取, 有机相使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到化合物**23F** (164mg)。LC-MS m/z:522.4, [M+Na]⁺

步骤6: 5-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-氨基环丁基)甲氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

向反应瓶中加入化合物**23F** (164mg), 冰水浴下加入4N氯化氢的二氧六环10mL, 在室温下反应。反应完全后, 浓缩除去溶剂, 后向浓缩物中加入乙腈, 有大量的固体析出, 过滤得到固体, 干燥得化合物**23G** (130mg)。LC-MS m/z:422.3, [M+Na]⁺。

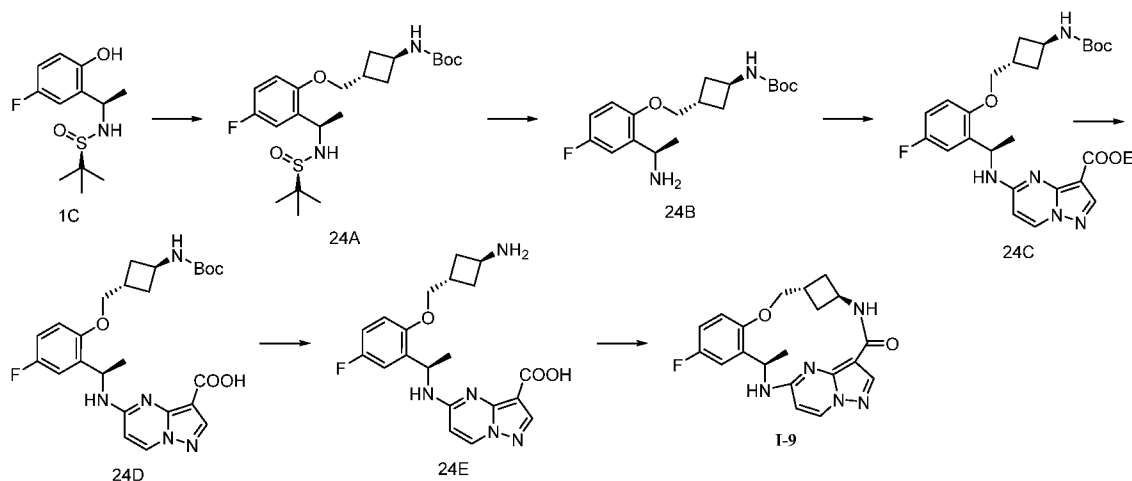
步骤7: (1^{3E},1^{4E},7^{1S},7^{3S},3R)-4⁵-氟-3-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(1,2)-苯杂-7(1,3)-环丁基壬内酰胺-9-酮 (化合物I-8**)**

向反应瓶中加入化合物**23G** (130mg)、DIPEA (0.2 g)、DMF (2 mL) 及二氯甲烷 (10 mL), 氮气保护下, 将五氟苯基二苯基磷酸酯 (80 mg) 的DMF (2mL) 溶液滴加到上述反应液中, 滴加完毕, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液浓缩, 向浓缩物中缓慢滴加2M碳酸钠水溶液 (10mL), 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇=96:4) 得到化合物**I-8** (17mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.734(d, *J*=7.5Hz, 2H), 8.583(d, *J*=6.5Hz, 1H), 8.021 (s, 1H), 7.147(s, 2H), 6.980(s, 1H), 6.432(d, *J*=7.0 Hz, 1 H), 5.852(s, 1H), 4.526-4.470(m, 2H), 3.973-3.951 (m, 1H), 2.805-2.785 (m, 1H), 2.666-2.626 (m, 2H), 2.271 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 1.703 (d, *J*=5.5Hz, 1H), 1.450 (d, *J*=4.5Hz, 3H)。

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.46, 157.94, 155.55, 152.67, 146.36, 144.25, 136.55, 114.34, 112.84, 101.52, 101.05, 69.91, 43.80, 38.24, 33.32, 32.11, 29.48, 29.13, 28.89, 22.86。LC-MS m/z:404.3, [M+Na]⁺。

实施例9: (1^{3E},1^{4E},7^{1R},7^{3R},3R)-4⁵-氟-3-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(1,2)-苯杂-7(1,3)-环丁基杂内酰胺-9-酮



步骤1: (((1R,3r)-3-((2-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中, 依次加入化合物**1C** (410 mg)、((1r,3r)-3-(羟基甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (318 mg)、三苯基磷 (705 mg, 2.69 mmol) 和四氢呋喃 (10 mL), 冰/乙醇浴冷却。DEAD (468 mg) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液滴加到反应液中, 反应完全后, 浓缩反应液, 柱层析纯化 (乙酸乙酯:石油醚=0:100~20:80), 得到化合物**24A** (1.89g)。MS (ESI) *m/z*: 465.4 [M+Na]⁺。

步骤2: (((1R,3r)-3-((2-((R)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中, 依次加入中间体**24A** (1.05g)、四氢呋喃 (5 mL) 和水 (0.5 mL), 溶解后, 加入碘 (250 mg), 将反应液加热70°C。反应完全后, 反应液倒入乙酸乙酯 (200 mL) 中, 加入10wt%硫代硫酸钠水溶液 (15 mL), 分离有机相, 有机相用水 (50 mL)、饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 得到化合物**24B** (866.0 mg)。

步骤3: 5-(((R)-1-(2-(((1r,3R)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环丁基)甲氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向微波反应管中,依次加入化合物**24B** (866mg)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (577 mg)、DIPEA (992 mg) 和正丁醇 (8 mL),放入微波反应器中,微波120℃反应。反应完全后,浓缩反应液,残留物溶于乙酸乙酯 (200 mL) 中,过滤,滤液依次用水 (50 mL, 2次)、饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。无水硫酸钠干燥。过滤,浓缩,柱层析纯化 (乙酸乙酯:石油醚=0:100~28:72),得到化合物**24C** (114.2 g)。MS (ESI) m/z : 528.4[M+H]⁺。

步骤4: 5-(((R)-1-(2-(((1R,3R)-3-((叔丁氧羰基)氨基)环丁基)甲氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

向含有化合物**24C** (104mg) 的25 mL圆底烧瓶中,依次加入甲醇 (2 mL) 和四氢呋喃 (1 mL),溶解后,加入一水合氢氧化锂的水溶液 (66.2 mg溶于0.5 mL)。将反应液加热70℃,反应完全,停止加热,将反应液倒入冰/水 (100 mL) 中,缓慢加入0.5 M盐酸调节pH至6,用二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。过滤,浓缩,得到化合物**24D** (100 mg)。MS (ESI) m/z : 500.1 [M+H]⁺。

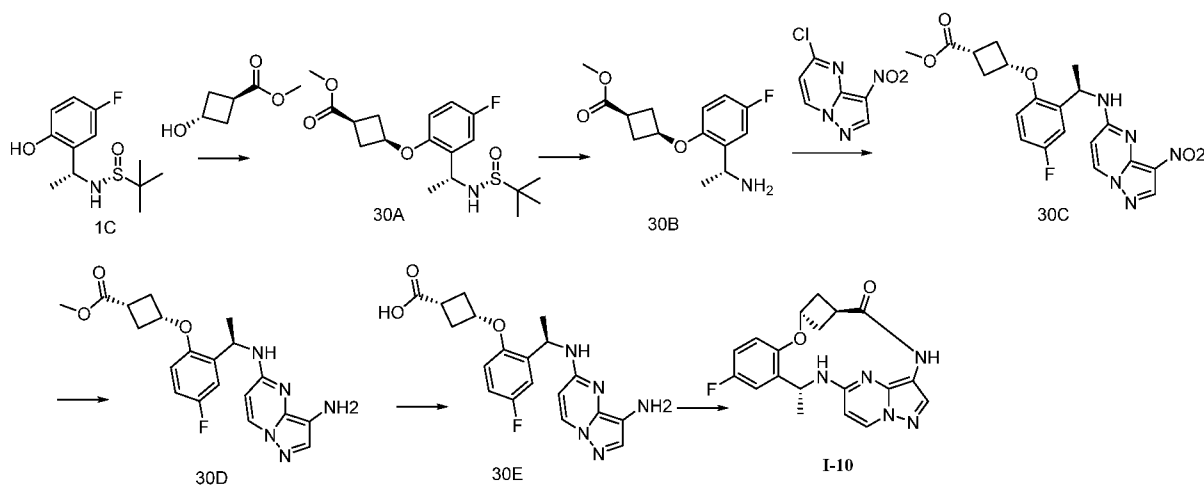
步骤5: 5-((R)-1-(2-(((1R,3R)-3-氨基环丁基)甲氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

向含有化合物**24D** (100 mg) 的反应瓶中加入4N盐酸的1,4-二氧六环溶液 (5 mL),混合物加热70℃。反应完全后,浓缩反应液,得到化合物**24E** (116.3 mg)。MS (ESI) m/z : 422.3[M+Na]⁺。

步骤6: (1^{3E},1^{4E},7^{1R},7^{3R},3R)-4⁵-氟-3-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(1,2)-苯杂-7(1,3)-环丁杂癸内酰胺-9-酮 (化合物I-9)

在含有化合物**24E** (116.3 mg) 的反应瓶中依次加入二氯甲烷 (20 mL) 和DIPEA (236 mg),混合物室温搅拌下,加入五氟苯基二苯基膦酸酯 (88 mg) 的DMF (2 mL) 溶液。室温反应,反应完全后,浓缩反应液,向浓缩物中加入乙酸乙酯 (50 mL),有机相依次用2M碳酸钠水溶液 (20 mL)、水、饱和食盐水 (30 mL) 洗涤后,无水硫酸钠干燥。过滤,浓缩,柱层析纯化 (甲醇:二氯甲烷=0:100~4:96),得到化合物**I-9** (22.2 mg)。MS (ESI) m/z : 382.4[M+H]⁺。

实施例 10: (3^{1S},3^{3S},6^{3E},6^{4E},8R)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-5,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁醇环辛内酰胺-4-酮



步骤 1: (1S,3s)-3-(2-((R)-1-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯

向反应瓶中加入化合物 **1C** (1.60g)、反式-3-羟基环丁烷甲酸甲酯 (0.80 g) 和四氢呋喃 (3mL),再向反应溶液中加入三苯基膦 (2.43 g),冰水浴及 N₂ 保护下,加入 DEAD (1.72g) 的四氢呋喃溶液 (2mL) 于搅拌液中,混合物在室温下反应。反应完成后,浓缩反应液,浓缩物通过柱层析纯化 (PE:EA=50:1~1:1) 得到化合物 **30A** (1.78g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.97 (br, s, 1H), 7.24~7.27 (dd, *J* = 3.5, 10.0Hz, 1H), 6.97~6.99 (ddd, 1H), 6.79~6.82 (dd, *J* = 4.5, 9.0Hz, 1H), 5.64~5.66 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 4.64~4.68 (m, 1H), 2.85~2.88 (m, 1H), 2.70~2.76 (m, 2H), 2.19~2.23 (m, 2H), 1.32~1.33 (d, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.11 (s, 9H)。LC-MS: m/z 372.4 [M+H]⁺。

步骤 2: (1S,3s)-3-(2-((R)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯的制备

向反应瓶中加入化合物 **30A** (1.70g)、碘单质 (0.20 g)、四氢呋喃 (15mL) 和水 (1.5mL), 氮气保护下, 反应混合物在 40°C 下反应。反应完成后, 加入 10wt% 硫代硫酸钠水溶液 (15mL), 再用 EA 萃取 (20mL × 3); 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 干燥得化合物 **30B** (1.71g), 未进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS: m/z 290.3 [M+Na]⁺。

步骤 3: (1S,3s)-3-(4-氟-2-((R)-1-((3-硝基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)氨基)乙基)苯氧基)-甲酸甲酯

向微波反应瓶中加入化合物 **30B** (0.97 g)、5-氯-3-硝基吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.60g)、DIPEA (2.34 g) 和正丁醇 (8mL), N₂ 保护下, 将混合物加热至 120°C 反应。反应完成后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL), 再通过 EA 萃取 (30mL × 3), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物通过柱层析纯化分离 (DCM:MeOH=100:0~95:5) 得到化合物 **30C** (1.09g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.69~8.71 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 8.61~8.62 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.15~7.17 (dd, *J* = 3.0, 9.5Hz, 1H), 6.99~7.01 (ddd, 1H), 6.86~6.88 (dd, *J* = 4.5, 9.0Hz, 1H), 6.57~6.59 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 5.64~5.67 (m, 1H), 4.70~4.75 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.82~2.86 (m, 1H), 2.68~2.73 (m, 2H), 2.23~2.26 (m, 2H), 1.47~1.48 (d, *J* = 7.0Hz, 3H)。LC-MS: m/z 430.3 [M+H]⁺。

步骤 4: (1S,3s)-3-(2-((R)-1-((3-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)羧酸甲酯

向反应瓶中加入化合物 **30C** (1.08 g)、二水合二氯化锡 (2.27 g) 和乙醇 (25mL), 氮气保护, 加热至回流反应。反应完成后, 加入水 (50mL) 稀释反应, 用 6N NaOH 水溶液调 pH 至碱性 (大于等于 14), 再用 DCM 萃取 (50mL × 3), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物通过柱层析分离纯化 (DCM:MeOH=100:0~90:10) 得到化合物 **30D** (0.14g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26~8.27 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.55~7.57 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.09~7.12 (d, *J* = 3.0, 9.5Hz, 1H), 6.95~6.97 (ddd, 1H), 6.84~6.87 (dd, *J* = 4.5, 9.0Hz, 1H), 6.15~6.17 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 4.73~4.75 (m, 1H), 2.83~2.85 (m, 1H), 2.71~2.76 (m, 2H), 2.22~2.76 (m, 2H), 1.39~1.40 (d, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.18~1.21 (t, *J* = 7.0Hz, 3H)。LC-MS: m/z 400.4 [M+H]⁺。

步骤 5: (1S,3s)-3-(2-((R)-1-((3-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环丁烷-1-甲酸

向反应瓶中加入化合物 **30D** (0.13 g)、一水合氢氧化锂 (0.082 g)、甲醇 (8mL)、四氢呋喃 (3mL) 和水 (0.5mL), 氮气保护下, 反应混合物加热至 70°C 下反应。反应完成后, 浓缩反应液至干, 然后加入乙腈然后浓缩, 重复三次, 干燥得化合物 **30E** (0.20g), 未进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS: m/z 384.2 [M-H]⁻。

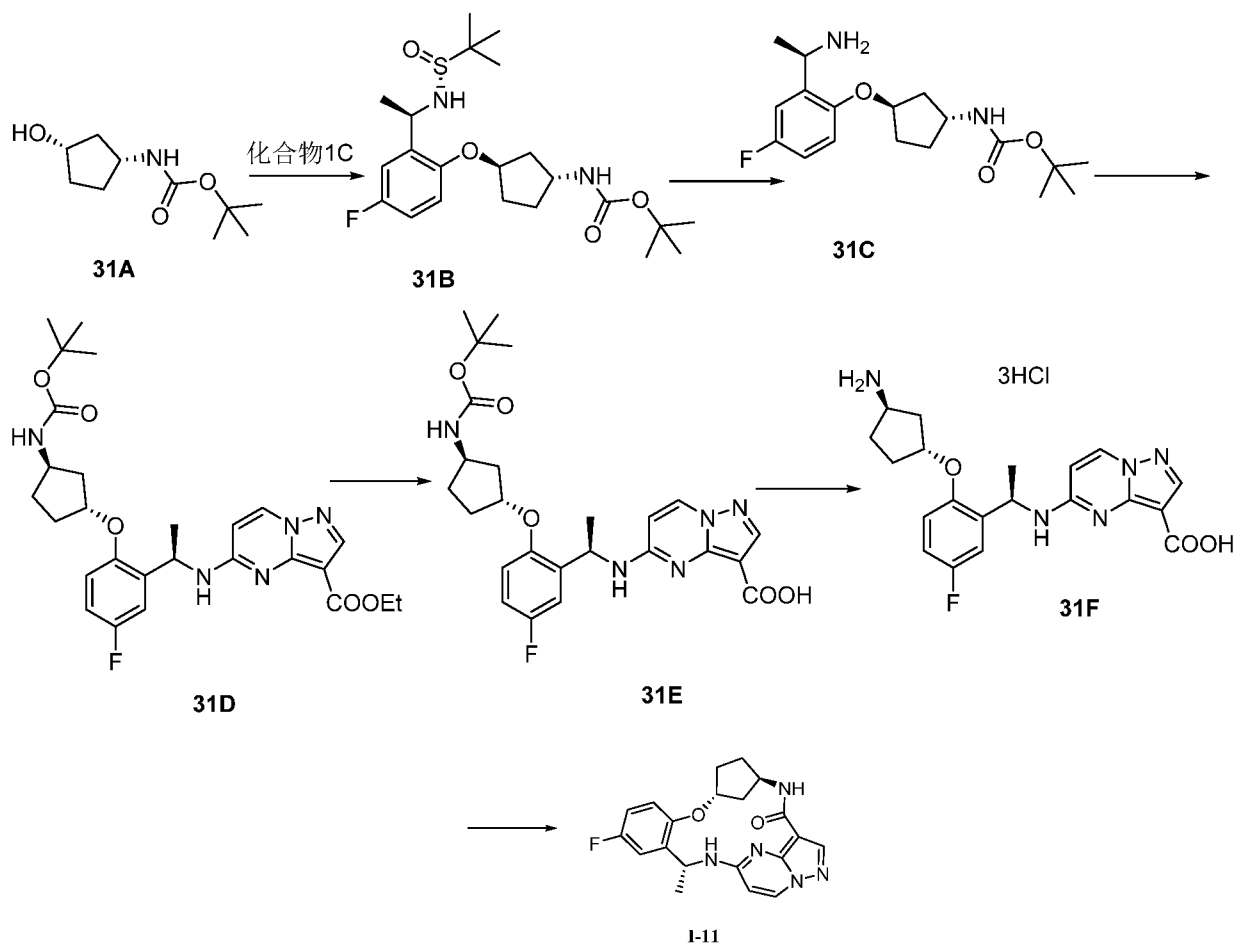
步骤 6: (3¹S,3³S,6³E,6⁴E,8R)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-5,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁醇环辛内酰胺-4-酮 (化合物 **I-10**)

向反应瓶中加入化合物 **30E** (0.19 g)、DIPEA (0.51 g)、DMF (4 mL) 及二氯甲烷 (16 mL), N₂ 保护下, 室温下搅拌 30 分钟后, 将五氟苯酚二苯基磷酸酯 (0.20 g) 加入反应体系中, 室温下反应。反应完成后, 向反应液中滴加 2M 碳酸钠水溶液 (20mL), 分出有机相, 水相用 DCM 萃取 (20mL × 3), 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 浓缩物通过柱层析分离纯化 (DCM:MeOH=100:0~90:10) 得到化合物 **I-10** (19.4mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.38~8.39 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04~8.05 (d, *J* = 6.0Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.04~7.06 (dd, *J* = 3.0, 9.5Hz, 1H), 6.89~6.93 (ddd, 1H), 6.55~6.58 (dd, *J* = 4.5, 9.0Hz, 1H), 6.25~6.26 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 5.43~5.46 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.06~3.07 (m, 1H), 2.73~2.87 (m, 3H), 2.17~2.20 (m, 1H), 1.33~1.35 (d, *J* = 7.0Hz, 3H)。

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): 176.18, 157.88, 156.01, 153.78, 149.78, 142.98, 140.49, 138.63, 135.39, 114.27, 113.52, 106.24, 100.20, 71.68, 43.63, 35.32, 33.73, 30.25, 22.80。LC-MS: m/z 368.4 [M+H]⁺。

实施例 11: (3¹S,3³S,6³E,6⁴E,8R)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环戊基辛内酰胺-5-酮



步骤1: ((1R,3R)-3-(2-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯

冰水浴及氮气保护下，将DEAD (1.39g) 缓慢加入化合物1C (1.30g)、化合物31A (1.20g) 及三苯基膦 (1.96g) 的四氢呋喃 (0.3 mL) 溶液中，加毕，恢复至室温反应。反应完全后，加入5mL石油醚，析出固体，过滤，将所得滤液浓缩，柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=80:20)，得到化合物31B (2.88g)。LCMS: m/z: 465.4 [M+Na]⁺。

步骤2: ((1R,3R)-3-(2-((R)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中加入化合物31B (5.88 g)、碘 (0.14 g)、四氢呋喃 (20 mL) 及水 (2mL)，氮气保护下，将混合物加热至50℃反应。反应完全后冷却至室温，向反应液加入10mL 10wt%硫代硫酸钠溶液，用乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到化合物31C (3.1g)。LCMS: m/z: 361.5 [M+Na]⁺。

步骤3: 5-(((R)-1-(2-(((1R,3R)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中加入化合物31C (3.00 g)、5-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (1.35 g)、DIPEA (3.87 g) 及正丁醇 (25 mL)，氮气保护下，加热至120℃反应。反应完全后冷至室温，浓缩反应液，向浓缩物中加入乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=55:45)，得到化合物31D (1.59 g)。LCMS: m/z: 528.5 ([M+H]⁺)。

步骤4: 5-(((R)-1-(2-(((1R,3R)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中加入化合物31D (1.59 g)、甲醇 (15 mL)、四氢呋喃 (6mL) 及一水合氢氧化锂 (2M水溶液) 水溶液9mL，氮气保护下，加热至70℃反应。反应完全，冷却至室温，向反应液加入2N盐酸调节溶液pH至小于5，乙酸乙酯萃取，水洗、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，干燥得到化合物31E (1.40g)。LC-MS: m/z: 500.5 [M+H]⁺。

步骤5: 5-(((R)-1-(2-(((1R,3R)-3-氨基环戊基)氧杂)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

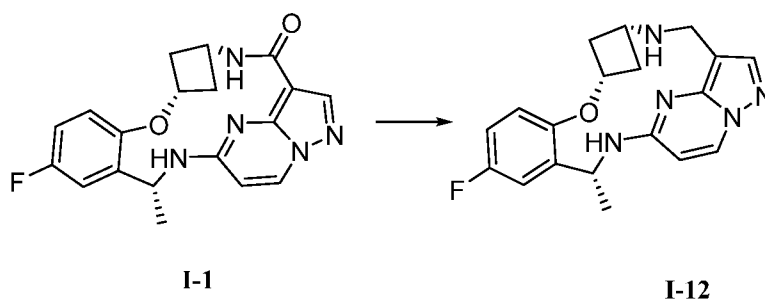
向反应瓶中加入化合物 **31E** (1.40 g)、二氯甲烷 (25mL), 冰水浴下加入 4N 的氯化氢的二氧六环溶液 7.0mL, 加毕转移至室温反应, 反应完全, 浓缩, 然后加入乙腈, 析出固体, 过滤, 所得滤饼减压干燥得到化合物 **31F** (694mg)。LCMS: m/z: 422.4 [M+H]⁺。

步骤6: (3¹S,3³S,6³E,6⁴E,8R)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环戊基辛内酰胺-5-酮 (化合物I-11)

向反应瓶中加入DIPEA (1.03 g)、DMF (15mL) 及二氯甲烷 (30 mL), 氮气保护下, 加入化合物 **31F** (694mg), 然后加入五氟苯基二苯基磷酸酯 (0.435 g), 加毕, 室温反应, 反应完全, 向反应中滴加 2M碳酸钠水溶液 (10mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得浓缩物柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇=96:4) 得到化合物**I-11** (372mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.578 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.472(d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.933(s, 1H), 7.560(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.097-7.093 (m, 1H), 7.076-6.934(m, 1H), 6.483(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.330(d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.178 (s, 1H), 2.248-2.232 (m, 1H), 2.109-1.991(m, 1H), 1.726-1.697(m, 2H), 1.520-1.491(m, 2H), 1.419 (d, *J* = 7.0Hz, 3H)。

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.81, 165.87, 155.80, 146.87, 143.65, 141.25, 136.55, 125.57, 114.66, 104.35, 81.77, 60.23, 49.75, 30.50, 27.54, 27.44, 23.92, 23.27, 21.22. LCMS: m/z: 382.4 [M+H]⁺。

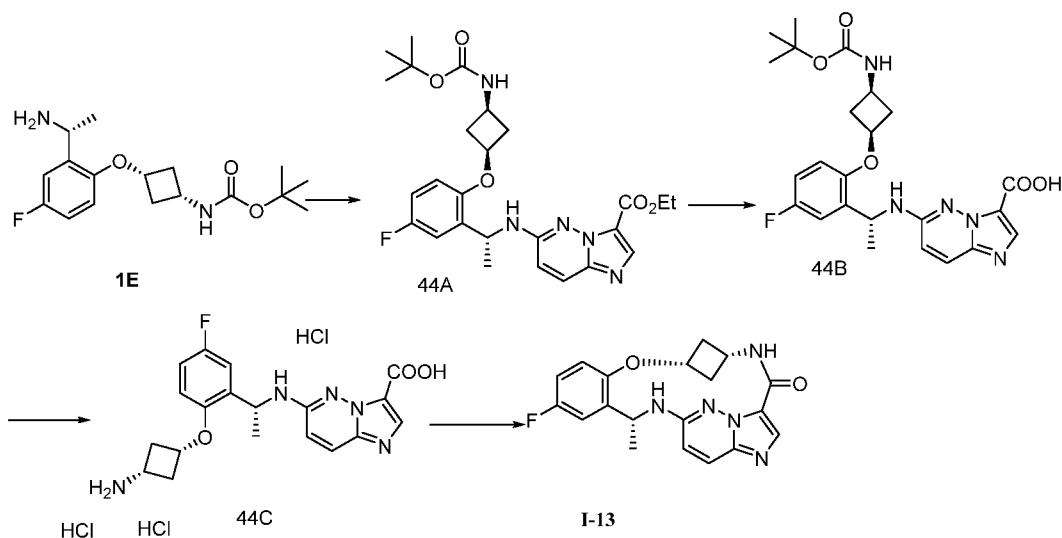
实施例 12: (3¹s,3³s,6³Z,6⁴E,8R)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*α*]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁烷杂环辛内酰胺**步骤1: (3¹s,3³s,6³Z,6⁴E,8R)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*α*]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁烷杂环辛内酰胺 (化合物I-12)**

冰浴下, 向含有四氢锂铝 (207 mg) 及四氢呋喃 (20 mL) 的反应瓶中加入化合物**I-1** (250 mg, 悬浮于 20 mL THF 中), 加热 70°C 反应。反应完成, 冷却至室温。将反应液倒入 200 mL 冰水中, 搅拌下向其中加入 2M 氢氧化钠水溶液 (100 mL), 过滤, DCM 萃取 (100 mL × 3), 干燥, 过滤, 所得滤液浓缩。残余物经柱层析 (DCM/MeOH = 85/15) 得到化合物**I-12** (14 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.61-5.53 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.06-3.85 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.7-2.61 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.49-1.32 (m, 4H)。

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156.49, 154.10, 148.88, 146.22, 142.77, 135.89, 130.11, 114.67, 114.09, 113.66, 100.70, 71.74, 51.27, 42.95, 33.32, 31.89, 22.90, 14.40. MS: m/z = 354.5 [M+H]⁺。

实施例13: (3¹S,3³S,8R,E)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,6)-咪唑并[1,2-b]吡啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁基环辛内酰胺-5-酮



步骤1: 6-(((R)-1-(2-((1*S*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸乙酯

向微波反应管中，依次加入化合物**1E** (537mg)、6-氯咪唑并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸乙酯 (270mg)、氟化钾 (813 mg) 及DMSO (1 mL)，N₂保护，将混合物置于微波反应仪140℃反应。反应完全，将反应液倒入20mL水中，用乙酸乙酯萃取。饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=97:3) 得到化合物**44A** (463mg)。LC-MS *m/z*: 536.5 [M +Na]⁺。

步骤2: 6-(((R)-1-(2-((1*S*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸

向反应瓶中，依次加入化合物**44A** (463mg)、一水合氢氧化锂 (227 mg)、甲醇 (10mL)、四氢呋喃 (4 mL) 及水 (2 mL)，N₂保护下，将混合物加热至70℃反应。反应完全，使用盐酸调节pH至小于5，加入乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗涤有机相，洗涤后无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到化合物**44B** (392mg)。LC-MS *m/z*: 484.2 [M -H]⁻。

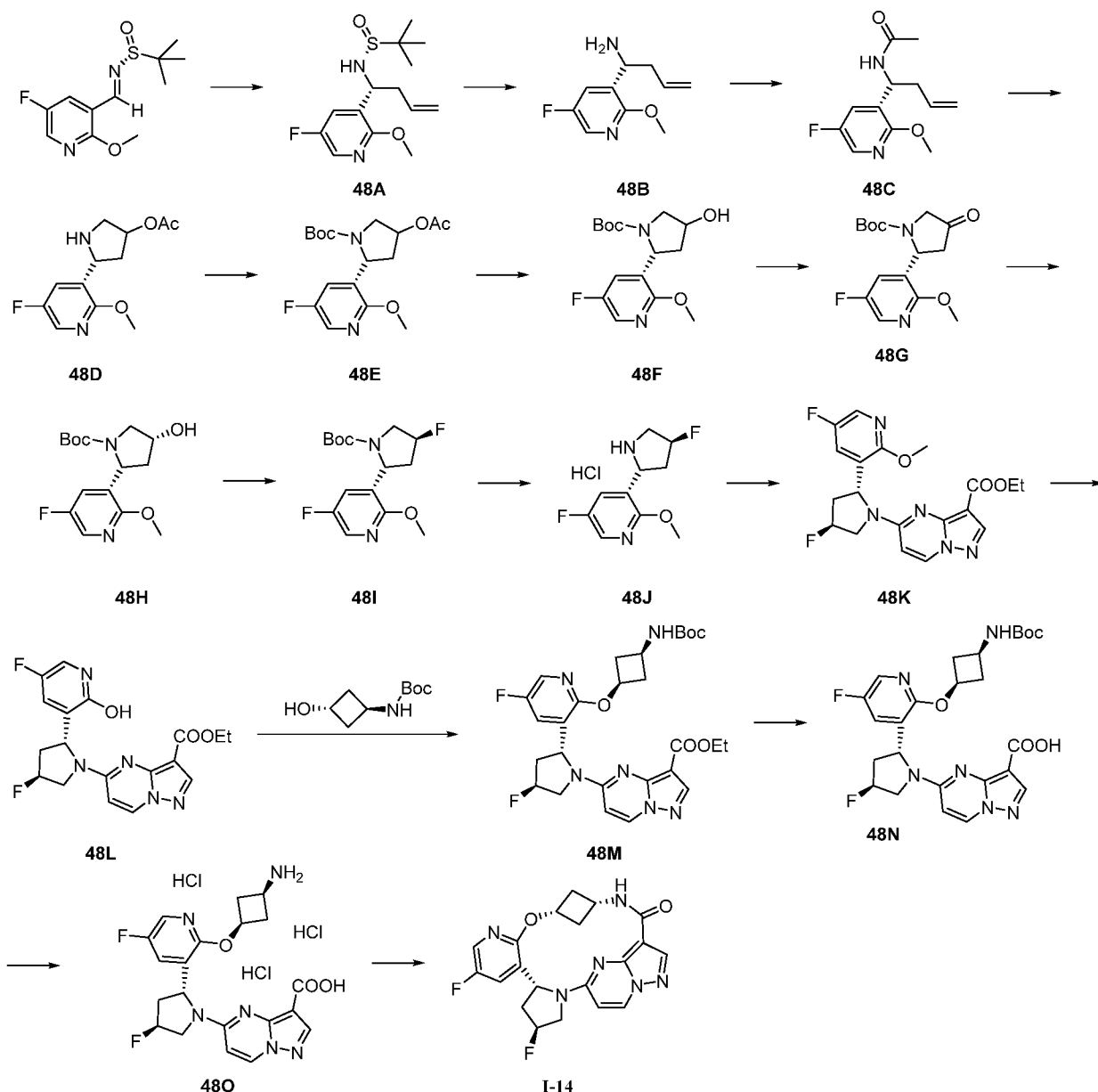
步骤3: 6-(((R)-1-(2-((1*S*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]吡啶-3-羧酸三盐酸盐

向反应瓶中加入**44B** (392mg)，冰水浴下加入4M氯化氢的二氧六环 (2917 mg)，在室温下反应。反应完全，浓缩反应液，向浓缩物中加入20mL MeCN，有固体析出，过滤，干燥滤饼得到化合物**44C** (270mg)。LC-MS *m/z*: 384.2 [M -H]⁻。

步骤4: (3¹*S*,3³*S*,8*R*,*E*)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,6)-咪唑并[1,2-*b*]吡啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁基环辛内酰胺-5-酮 (化合物I-13**)**

向反应瓶中加入化合物**44C** (270mg)、DIPEA (282 mg)、DMF (6 mL) 及二氯甲烷 (60 mL)，氮气保护下，将五氟苯酚二磷酸酯 (723 mg) 的DMF (2mL) 溶液滴加到上述反应液中，室温反应。反应完全，柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=96:4) 得到化合物**I-13** (111mg)。LC-MS *m/z*: 368.4 [M +H]⁺。

实施例14: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,2⁴*S*,5¹*S*,5³*S*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-3(3,2)-吡啶杂-2(1,2)-四氢吡咯杂-5(1,3)-环丁烷杂环庚内酰胺-7-酮



步骤1: (R)-N-((R)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

冰浴下，向反应瓶中依次加入(R,E)-N-((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (36 g)、六甲基磷酰三胺 (100 mL)、锌粉 (18.22 g)、3-溴丙烯 (33.7 g) 及水 (2.51 g)，室温反应。反应完成，向反应液中加入100 mL水，室温搅拌30分钟。再向其中加入30 mL甲基叔丁基醚、60 mL 10wt%柠檬酸水溶液，室温搅拌30分钟。过滤，分离有机相，用200 mL 10wt%柠檬酸水溶液、盐水 (200 mL×2) 洗涤有机相，干燥，过滤，浓缩，残留物经柱层析 (PE/EA = 70/30) 得到化合物**48A** (9.72 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 5.66 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 7.1$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 2H), 4.50 (dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 1.22 (s, 9H). MS: $m/z = 323.4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

步骤2: (R)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-胺

向反应瓶中，依次加化合物**48A** (9 g)、MeOH (15 mL)、HCl的二氧六环溶液 (4M, 40 mL)，室温反应。反应完成，浓缩反应液，浓缩物加入200 mL二氯甲烷，150 mL饱和碳酸氢钠水溶液洗，干燥。过滤，浓缩得到化合物**48B** (8.65 g)，不经纯化直接用于下一步反应。

步骤3: (R)-N-(1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)乙酰胺

冰浴下，向反应瓶中依次加入化合物**48B** (8.65 g)、二氯甲烷 (150 mL)、三乙胺 (4.51 g) 及乙酸酐 (3.80 g)，冰浴下反应。反应完成，向反应液中加入200 mL饱和碳酸氢钠水溶液，分离有机相，用100 mL二氯甲烷萃取水相。合并有机相，干燥。过滤，浓缩，残留物经柱层析 (PE/EA = 3/7) 得到化合物**48C** (8.56 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.65 (dt, $J = 16.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.15-5.04 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.03 (s, 3H). MS: $m/z = 239.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤4: (5R)-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基乙酸酯

向反应瓶中，依次加入化合物**48C** (7.00g)、四氢呋喃 (100 mL)、水 (16 mL) 及碘单质 (22.37 g)，室温反应。反应完成，向反应液中加入水300 mL，剧烈搅拌下向其中加入亚硫酸氢钠与碳酸钠调节pH = 10，DCM萃取 (200 mL \times 4)，水洗有机相 (300 mL)，干燥。过滤，浓缩得到化合物**48D** (6.53 g)，不经纯化直接用于下一步反应。MS: $m/z = 255.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤5: (2R)-4-乙酰氧基-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

向反应瓶中，依次加入化合物**48D** (6.00 g)、四氢呋喃 (50 mL)、水 (10 mL) 及三乙胺 (4.78 g)，冰浴下向上述混合物中加入二碳酸二叔丁酯 (6.18 g)，室温反应。反应完成，向反应液中加入300 mL乙酸乙酯，饱和食盐水洗涤 (150 mL \times 2)，干燥。过滤，浓缩，浓缩物经柱层析 (PE/EA = 80/20) 得到化合物**48E** (6.09 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40-7.10 (m, 1H), 5.33-4.95 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.2, 7.7$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 21.8$ Hz, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.48 (d, $J = 12.6$ Hz, 4H), 1.29-1.18 (m, 5H). MS: $m/z = 355.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤6: (2R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

向反应瓶中，依次加入化合物**48E** (6.00 g)、甲醇 (80 mL) 及2 M氢氧化钠水溶液 (9.3 mL)，室温反应。反应完成，浓缩反应液，向残留物中加入水200 mL，搅拌下向其中加入3 N HCl水溶液调节pH = 7，乙酸乙酯萃取 (150 mL \times 3)，干燥有机相。过滤，浓缩得到化合物**48F** (5.15 g)，未经纯化直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.45-7.07 (m, 1H), 5.19-4.90 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.96-2.38 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.52-1.13 (m, 9H). MS: $m/z = 313.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤7: (R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

向反应瓶中，依次加入化合物**48F** (5.10 g)、二氯甲烷 (100 mL)、碳酸氢钠 (1.372 g) 及戴斯-马丁氧化剂 (20.78 g)，室温反应。反应完成，向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH = 7，二氯甲烷萃取 (150 mL \times 3)，有机相干燥。过滤，浓缩，残余物经柱层析 (PE/EA = 9/1) 得到化合物**48G** (4.78 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.24 (d, $J = 54.3$ Hz, 1H), 4.07-3.77 (m, 5H), 3.07 (dd, $J = 17.7, 10.6$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H). MS: $m/z = 311.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤8: (2R,4R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

冰浴下，将硼氢化钠 (0.21 g) 加入到化合物**48G** (3.50 g) 的乙醇 (100 mL) 中，冰浴下反应。反应完成，冰浴下，向反应液中缓慢加入100 mL饱和氯化铵水溶液，再升至室温。二氯甲烷萃取 (150 mL \times 3)，干燥有机相。过滤，浓缩，残留物经柱层析 (PE/EA = 4/1) 得到化合物**48H** (3.23 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.44-7.24 (m, 1H), 5.02 (d, $J = 40.5$ Hz, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.60-2.46 (m, 1H), 2.12-1.86 (m, 2H), 1.59-1.12 (m, 9H). MS: $m/z = 313.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤9: (2R,4S)-4-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

-78°C下, 将二乙胺基三氟化硫(17.94 g)缓慢加入化合物**48H**(3.16 g)的二氯甲烷(100 mL)溶液中, 加毕, 将混合物在-78°C搅拌2小时。将混合物升至室温搅拌2小时。反应完成, 冰浴下, 滴加饱和碳酸氢钠水溶液。二氯甲烷萃取(100 mL×3), 干燥。过滤, 浓缩, 残余物经柱层析(PE/EA = 9/1)得到化合物**48I**(1.98 g)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.32-5.01 (m, 1H), 4.20-4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 38.2, 12.0 Hz, 1H), 2.87-2.68 (m, 1H), 2.13-1.80 (m, 2H), 1.60-1.14 (m, 9H)。MS: m/z = 315.4 [M+H]⁺。

步骤10: 5-氟-3-((2R,4S)-4-氟吡咯烷-2-基)-2-甲氧基吡啶盐酸盐

冰浴下, HCl的二氧六环溶液(4M, 40.0 mL)缓慢加入化合物**48I**(1.94 g)的乙酸乙酯(20 mL)溶液中, 加毕, 室温反应。反应完成, 浓缩得到化合物**48J**(1.72 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77-3.62 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H)。

步骤11: 5-((2R,4S)-4-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向微波管中依次加入化合物**48J**(1.00 g)、5-氯吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(0.99 g)及DIPEA(2.06 g), 100°C条件下微波反应。反应完成, 将反应液加入100 mL饱和碳酸氢钠水溶液中, 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 干燥有机相。过滤, 浓缩, 残余物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=65:35)得到化合物**48K**(1.22 g)。MS: m/z = 426.4 [M+Na]⁺。

步骤12: 5-((2R,4S)-4-氟-2-(5-氟-2-羟基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中, 依次加入化合物**48K**、乙醇(30 mL)及HCl的二氧六环溶液(4M, 40mL), N₂氛围下, 75°C反应。反应完成, 浓缩反应液。残余物加入水(150 mL)及三乙胺(5 mL), 二氯甲烷萃取(100 mL×3), 干燥。过滤, 浓缩, 残余物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)得到化合物**48L**(0.97 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.68 (d, J = 35.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 66.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 238.3, 0.6 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 54.4, 9.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 75.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.14-3.94 (m, 2H), 2.85-2.55 (m, 1H), 2.45-2.13 (m, 1H), 1.33-1.21 (m, 3H)。MS: m/z = 412.4 [M+Na]⁺。

步骤13: 5-((2R,4S)-2-(2-((1s,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

冰浴及N₂保护下, 将DIAD(353 mg, 溶解于1.5 mL无水四氢呋喃中)缓慢加入含有化合物**48L**(400 mg)、(1*r*,3*r*)-3-羟基环丁基氨基甲酸叔丁酯(231 mg)及三苯基膦(404 mg)的四氢呋喃(2.5 mL)溶液中, 滴加完毕, 室温反应。反应完成, 浓缩得到黄色残余物, 经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=65:35)得到化合物**48M**(737 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (d, J = 55 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 30 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 75 Hz, 1H), 7.23-7.04 (m, 1H), 6.78-6.09 (m, 1H), 5.69-5.21 (m, 2H), 4.99-4.85 (m, 1H), 4.29-4.85 (m, 4H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.01-2.61 (m, 3H), 2.43-2.20 (m, 1H), 2.11-1.88 (m, 3H), 1.40-1.12 (m, 12H)。MS: m/z = 581.5 [M+Na]⁺。

步骤14: 5-((2R,4S)-2-(2-((1s,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

向反应瓶中, 依次加入化合物**48M**(700 mg)、甲醇(4 mL)、四氢呋喃(2 mL)、水(1 mL)及氢氧化锂一水合物(358 mg), 70°C下反应。反应完成, 倒入100 mL冰水中, 缓慢滴加2 N氯化氢水溶液至pH = 4, 二氯甲烷萃取(50 mL×3), 干燥。过滤, 浓缩得到化合物**48N**(685 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.69 (d, J = 51.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 34.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 74.6 Hz, 1H), 7.26-7.03 (m, 1H), 6.38 (d, J = 303.6 Hz, 1H), 5.71-5.20 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.26-3.92 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.81-2.61 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 3H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.37 (d, J = 8.8 Hz, 9H)。MS: m/z = 529.5 [M-H]⁻。

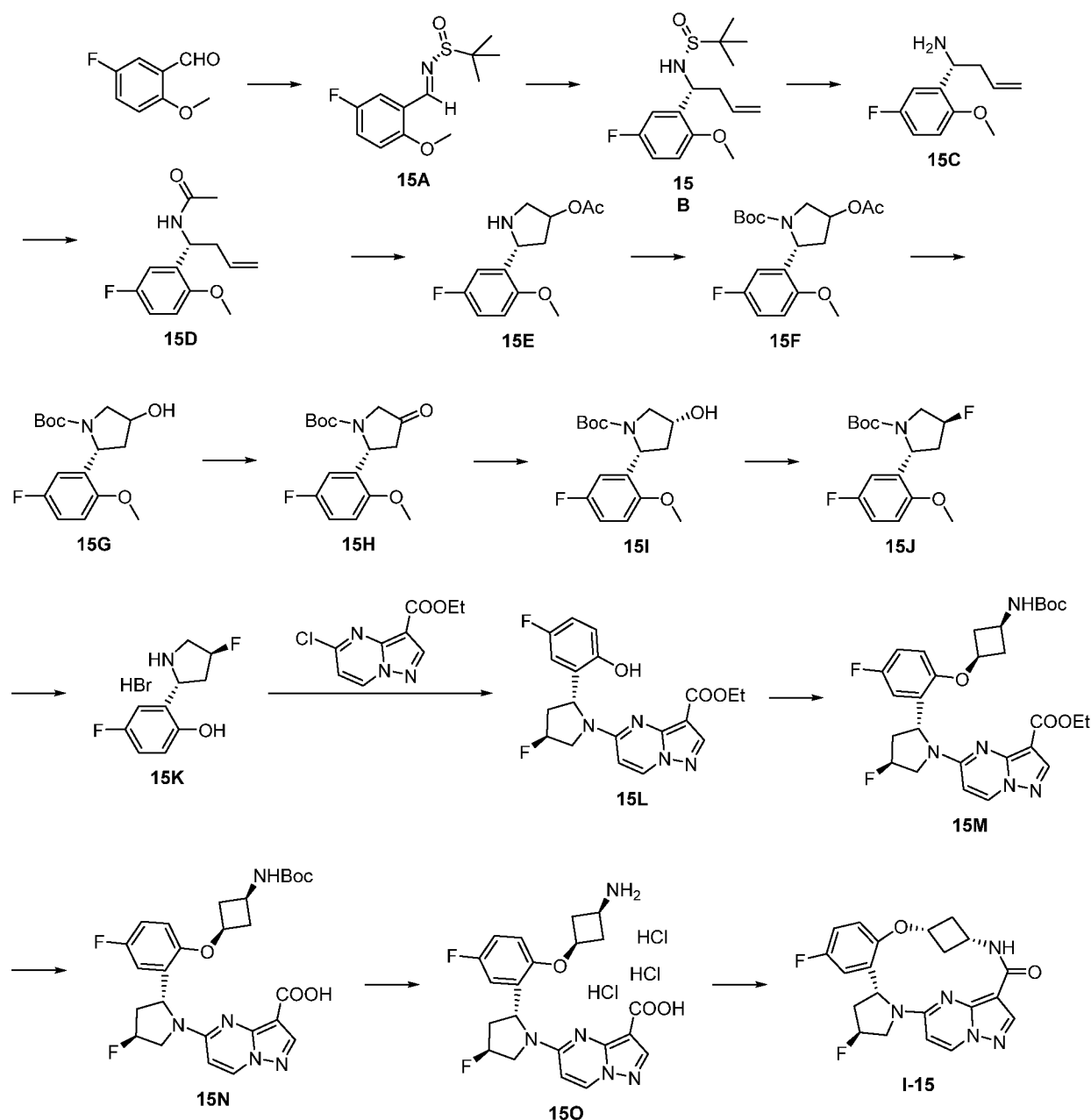
步骤15: 5-(2*R*,4*S*)-2-(2-((1*s*,3*S*)-3-氨基环丁基氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5*a*]嘧啶-3-甲酸三盐酸盐 (化合物48O)

向反应瓶中,依次加入化合物48N (680 mg)、二氯甲烷 (10 mL) 及氯化氢二氧六环溶液 (4 M, 15 mL), 室温反应。反应完成, 浓缩。残余物利用二氯甲烷/二氧六环=20 mL/20 mL打浆, 过滤, 干燥得到化合物48O (446 mg), 不经纯化直接用于下一步反应。MS: $m/z = 429.3$ [M-H]。

步骤16: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,2⁴*S*,5¹*S*,5³*S*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-3(3,2)-吡啶杂-2(1,2)-吡咯烷杂-5(1,3)-环丁烷杂环庚内酰胺-7-酮 (化合物I-14)

向反应瓶中依次加入化合物48O (440 mg)、DIPEA (843 mg)、二氯甲烷 (50 mL)、DMF (5 mL) 及五氟苯基二苯基磷酸酯 (329 mg), 室温反应。反应完成, 浓缩, 残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL), 乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 干燥。过滤, 浓缩, 残余物经柱层析 (二氯甲烷:甲醇=97:3) 得到化合物I-14 (50 mg)。

实施例 15: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,2⁴*S*,5¹*S*,5³*S*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-2(1,2)-四氢吡咯杂-3(1,2)-苯杂-5(1,3)-环丁烷杂环庚内酰胺-7-酮



步骤 1: (R,E)-N-(5-氟-2-甲氧基亚苄基)-2-甲基丙基-2-亚磺酰胺

0℃下,将钛酸四乙酯(35.5 g)缓慢滴入5-氟-2-甲氧基-苯甲醛(20 g)与(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(17.30 g)的四氢呋喃(150 mL)搅拌液中,加毕,50℃搅拌反应。反应完全后,向反应液中加入饱和食盐水(200 mL),过滤。滤饼用EA洗涤,滤液分相,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩得到化合物**15A**(37.039 g)。不经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z: 258.4 [M+H]⁺。

步骤2: (R)-N-((R)-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3-丁烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

向反应瓶依次加入**15A**(37 g)、无水氯化锂(12.19 g)、锌粉(18.80 g)、DMF(50 mL)、3-溴-1-丙烯(34.8 g),加毕氮气保护下室温搅拌反应。反应完全后,过滤,滤饼用EA(200 mL)洗涤,滤液合并后倒入饱和食盐水(600 mL)中,分相,水相用EA萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩。柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 4/1)得到化合物**15B**(30.478 g)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (td, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 5.66 (ddt, *J* = 14.2, 10.7, 7.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.62 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.64 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.53 (dt, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 322.4 [M+Na]⁺。

步骤3: (R)-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3-丁烯-1-胺

向反应瓶中,依次加入**15B**(30.4 g)、MeOH(100 mL)、氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 M, 250 mL),加毕室温搅拌反应。反应完全后,浓缩反应液,残留物用DCM(500 mL)溶解后,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩得到化合物**15C**(31.43 g),不经纯化直接用于下一步反应。

步骤4: (R)-N-(1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3-丁烯-1-基)乙酰胺

冰浴下,向反应瓶中依次加入**15C**(19.82 g)、DCM(300 mL)、TEA(12.33 g)及乙酸酐(10.36 g),加毕冰浴搅拌反应。反应完全后,向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(300 mL),分相,水相再用DCM萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩。残留物用(石油醚/乙酸乙酯 = 200 mL/20 mL)打浆,过滤干燥得到化合物**15D**(22.98 g)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.93-6.85 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.65 (dq, *J* = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 15.4, 7.3 Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 260.4 [M+Na]⁺。

步骤5: (5R)-5-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷基-3-乙酸酯

向反应瓶中,依次加入**15D**(7 g)、四氢呋喃(300 mL)、水(52 mL)、碘单质(51 g),加毕室温搅拌反应。反应完全后,向反应液中加入水(300 mL),剧烈搅拌下向其中慢慢加入亚硫酸氢钠与碳酸钠调节pH至10,EA萃取,有机相用水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩得到化合物**15E**(22.57 g)。不经纯化直接用于下一步反应。MS(ESI) m/z: 254.6 [M+Na]⁺。

步骤6: (2R)-4-乙酰氧基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

向反应瓶中,依次加入**15E**(22.5 g)、四氢呋喃(180 mL)、水(37.5 mL)及TEA(17.98 g),冰浴下向上述混合物中加入二碳酸二叔丁酯(23.27 g),加毕室温搅拌反应。反应完全后,向反应液中加入乙酸乙酯(500 mL),用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩,柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 7/3)得到化合物**15F**(29.22 g)。MS (ESI) m/z: 376.5 [M+Na]⁺。

步骤7: (2R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

向反应瓶中,依次加入**15F**(29.2 g)、MeOH(300 mL)、氢氧化钠水溶液(2M, 49.5 mL),加毕室温搅拌反应。反应完全后,浓缩反应液,向残留物中加入水(500 mL),搅拌下向其中加入稀盐酸(3N)调节pH至7,EA萃取,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩得到化合物**15G**(24.78 g),未经纯化直接用于下一步反应。MS(ESI) m/z: 334.5 [M+Na]⁺。

步骤8: (R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

向反应瓶中，依次加入**15G** (9.66 g)、DCM (200 mL)、碳酸氢钠 (2.61 g) 及戴斯-马丁氧化剂 (39.5 g)，加毕室温搅拌反应。反应完全后，向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节pH至7，DCM萃取，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 4/1）得到化合物**15H** (9.19 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.79 (dd, $J = 8.9, 4.2$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 96.7$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.04 (dd, $J = 18.4, 10.6$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 47.1$ Hz, 9H)。

步骤 9: (2*R*,4*R*)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

冰浴下，将硼氢化钠 (0.556 g) 加入到**15H** (9.1 g) 的乙醇 (300 mL) 搅拌液中，加毕冰浴下搅拌反应。反应完全后，冰浴下，向反应液中缓慢滴加饱和氯化铵水溶液 (400 mL) 淬灭反应，再升至室温。DCM萃取，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 7/3）得到化合物**15I** (8.21 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.02-6.90 (m, 1H), 6.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 60.8$ Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 4H), 3.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.62-2.47 (s, 1H), 1.93 (dd, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.34 (d, $J = 127.3$ Hz, 9H)。MS (ESI) $m/z = 334.6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

步骤 10: (2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

-78°C下，将二乙胺基三氟化硫 (46.7 g) 缓慢滴入**15I** (8.2 g) 的DCM (250 mL) 搅拌液中，加毕，混合物在-78°C搅拌2小时。将混合物升至室温搅拌反应。反应完全后，冰浴冷却，缓慢滴加饱和碳酸氢钠水溶液至不再有气泡。DCM萃取，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩，柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯=9/1）得到化合物**15J** (4.69 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.96-6.74 (m, 3H), 5.19 (dd, $J = 48.4, 15.3$ Hz, 2H), 4.15-3.96 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 37.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.83-2.62 (m, 1H), 2.10-1.87 (m, 1H), 1.53-1.11 (m, 9H)。

步骤 11: 4-氟-2-((2*R*,4*S*)-4-氟吡咯烷-2-基)苯酚氢溴酸盐

向反应瓶中加入**15J** (1.23 g)、氢溴酸水溶液 (100 mL, 48% w/w)、四丁基溴化铵 (1 g)，120°C加热搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液得到化合物**15K** (5.3 g)。未经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z : 200.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

步骤 12: 5-((2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯

向反应瓶中依次加入**15K** (1.2 g)、5-氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯 (1.06 g)、正丁醇 (100 mL)，加毕105°C搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，向残留物中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL)，EA萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 65/35）得到化合物**15L** (1.17 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.5, 9.0$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.52-2.32 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : 411.2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

步骤 13: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((1*s*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯

冰浴及氮气保护下，DIAD (1.22 g) 的无水四氢呋喃 (4 mL) 溶液滴入到**15L** (1.17 g)、(1*r*, 3*r*)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (678 mg)、三苯基磷 (1.58 g) 的无水四氢呋喃 (6 mL) 搅拌液中，加毕，混合物室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 65/35）得化合物**15M** (4.76 g)。MS (ESI) m/z : 580.6 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

步骤 14: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((1*s*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中，依次加入**15M** (4.00 g)、MeOH (10 mL)、四氢呋喃 (5 mL)、水 (2.5 mL) 及氢氧化锂一水合物 (2.05 g)，加毕70°C搅拌反应。反应完全后，将反应液倒入冰水 (120 mL) 中，缓慢滴加

稀盐酸 (2N) 调节pH至4, DCM萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物**15N** (3.42 g)。未经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z : 552.6 $[M+Na]^+$ 。

步骤 15: 5-((2R,4S)-2-(2-((1S,3S)-3-氨基环丁氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

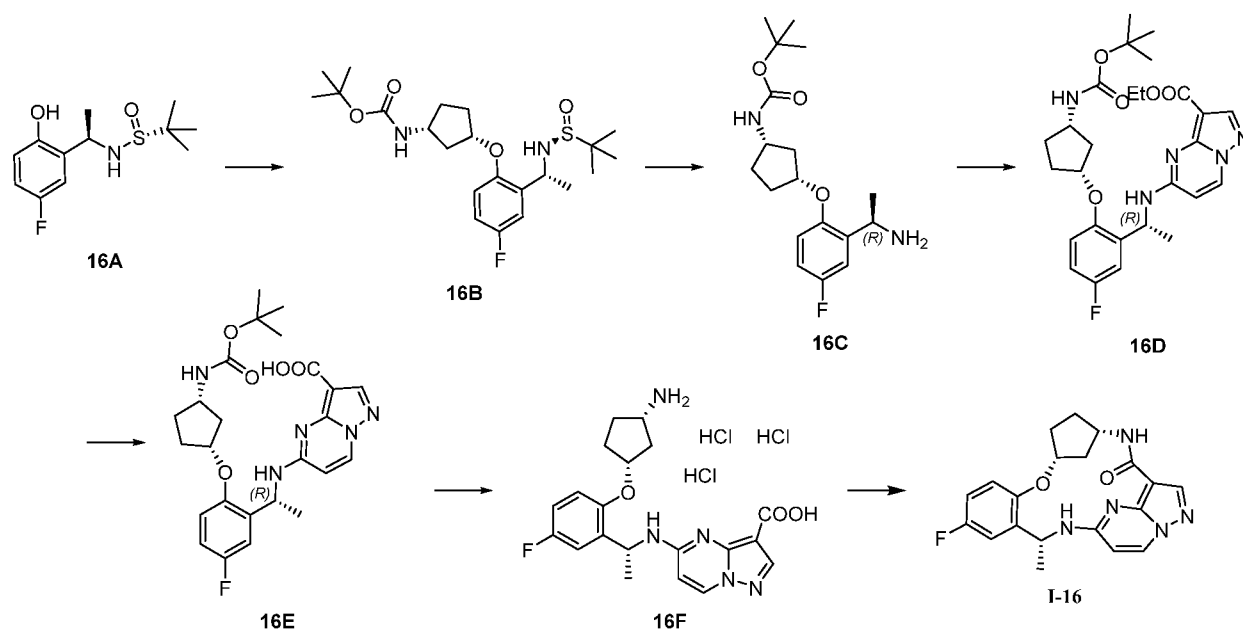
向反应瓶中, 依次加入**15N** (3.40 g)、DCM (20 mL)、氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4 M, 30 mL), 加毕室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液得到化合物**15O** (3.56 g), 未经纯化直接用于下一步反应。

步骤 16: (1^{3E},1^{4E},2^{2R},2^{4S},5^{1S},5^{3S})-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-2(1,2)-四氢吡咯杂-3(1,2)-苯杂-5(1,3)-环丁烷杂环庚内酰胺-7-酮

向反应瓶中依次加入**15O** (440 mg)、DIPEA (3.11 g)、DCM (150 mL)、DMF (15 mL)、五氟苯基二苯基磷酸酯 (1.21 g), 加毕室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL), EA萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (DCM/MeOH=97/3) 得到化合物**I-15** (79 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 20.5, 13.0 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.69 (dd, J = 13.4, 7.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.15, 158.19, 149.57, 145.88, 144.90, 137.39, 134.49, 131.85, 129.28, 114.84, 114.66, 114.24, 101.74, 93.93, 74.89, 56.97, 52.81, 44.27, 42.68, 36.81. MS (ESI) m/z = 412.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 16: (3^{1R},3^{3S},6^{3E},6^{4E},8^R)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡咯并[1,5-*a*]嘧啶-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮



步骤 1: ((1R,3S)-3-(2-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环戊基)氨基甲酸叔丁基酯

氮气保护及冰水浴条件下, 将偶氮二甲酸二乙酯 (557 mg) 缓慢加入到((1S,3S)-3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (400mg)、**16A** (518mg)、三苯基磷 (786mg) 及四氢呋喃 (2 mL) 溶液中, 加毕室温搅拌 20 分钟后, 50°C 搅拌反应。反应完全后, 反应液冷却至室温后, 向反应液中加入石油醚, 过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=80/20) 得到化合物**16B** (580mg)。MS (ESI) m/z : 465.6 $[M+Na]^+$ 。

步骤 2: ((1S,3R)-3-(2-((R)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中, 依次加入**16B** (580mg)、碘 (66.5 mg)、四氢呋喃 (12 mL) 及水 (2g), 加毕氮气保护下, 60°C 搅拌反应。反应完全后, 将反应液冷至室温, 向反应液中加入饱和硫代硫酸钠溶液, EA萃取,

有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩得到化合物**16C** (317mg)。MS (ESI) m/z: 361.5 [M+Na]⁺。

步骤3: 5-(((R)-1-(2-(((1R,3S)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧杂)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯

向反应瓶中，依次加入**16C** (317mg)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (280 mg)、DIPEA (870mg) 及正丁醇 (15 mL)，加毕氮气保护下，120℃搅拌反应。反应完全后，反应液冷至室温。向反应液中加入乙酸乙酯，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=60/40) 得化合物**16D** (114mg)。MS (ESI) m/z: 550.6 [M+Na]⁺。

步骤4: 5-(((R)-1-(2-(((1R,3S)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧杂)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中，依次加入**16D** (114mg)、氢氧化锂一水合物 (94mg)、水 (800mg)、四氢呋喃 (2 mL) 和 MeOH (4 mL)，加毕氮气保护下，60℃搅拌反应。反应完全后，将反应液冷至室温，向反应液加入稀盐酸 (0.5 M) 调节溶液 pH 至 5-7，EA 萃取，有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩得化合物**16E** (110mg)。MS (ESI) m/z: 498.4[M-H]⁺。

步骤5: 5-(((R)-1-(2-(((1R,3S)-3-氨基环戊基)氧杂)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

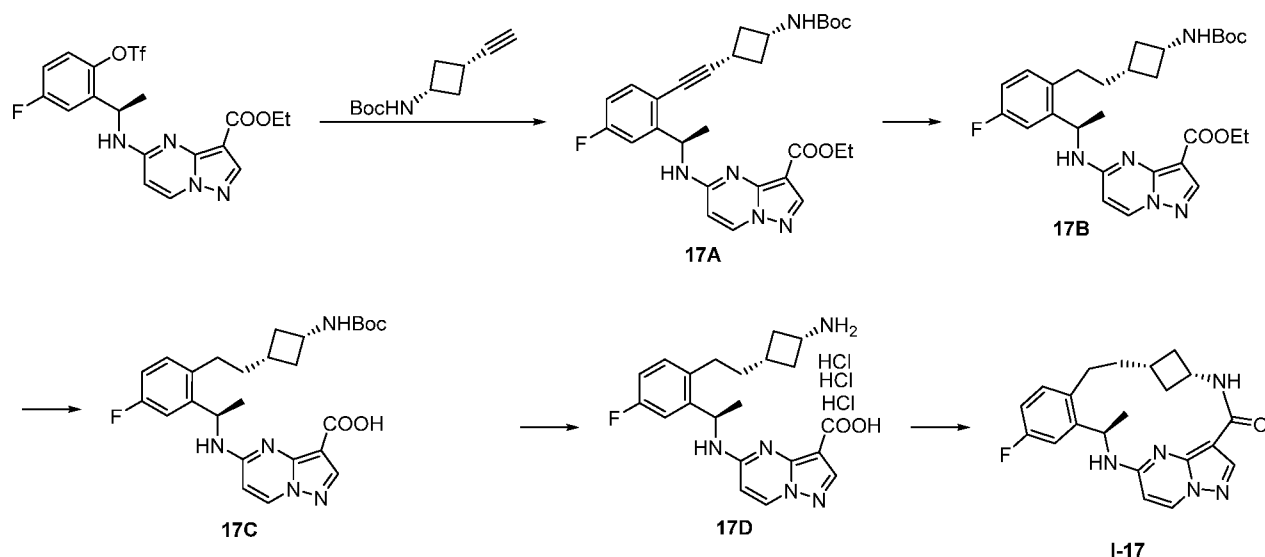
向反应瓶中，依次加入**16E** (110mg)、氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4M, 5 mL)，氮气保护下，加毕室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，得到化合物**16F** (466mg)。MS (ESI) m/z: 398.3[M-H]⁺。

步骤6: (3^{1R},3^{3S},6^{3E},6^{4E},8^R)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡咯并[1,5-a]嘧啶-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮

向反应瓶，依次加入**16F** (466mg)、DIPEA (175mg)、DCM (30 mL) 及 DMF (5 mL)，加毕氮气保护下，将五氟苯基二苯基磷酸酯 (91mg) 分两次缓慢加入到上述反应液中，加毕室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液。将残留物溶于 EA 后，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (DCM/MeOH = 96/4)，得到化合物**I-16** (40 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.64 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 1.85 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 161.93, 157.78, 155.90, 155.58, 149.28, 146.49, 144.49, 136.52, 135.56, 114.61, 101.69, 100.77, 79.00, 50.71, 41.61, 34.21, 30.64, 23.26. MS (ESI) m/z: 382.6[M+H]⁺。

实施例 17: (1^{3E},1^{4E},7^{1S},7^{3R},3^R)-4⁵-氟-3-甲基-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(1,2)-苯杂-7(1,3)-环丁烷杂环壬内酰胺-9-酮



步骤 1: 5-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)乙炔基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中,依次加入(R)-5-((1-(5-氟-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(600 mg)、DMF(10 mL)、叔丁基((1s,3s)-3-乙炔基环丁基)氨基甲酸酯(1.0 g)、碘化亚铜(96 mg)、双三苯基磷二氯化钡(354 mg)和DIPEA(326 mg),加毕氮气保护下,70℃搅拌反应。反应完全后,浓缩反应液。柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到化合物**17A**(673 mg)。MS(ESI) $m/z = 544.5 [M+Na]^+$ 。

步骤2: 5-(((R)-1-(2-(2-(((1s,3R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)乙基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向高压釜中,依次加入**17A**(670 mg)、MeOH(50 mL)和氢氧化钡(361 mg),氢气置换三次后,充入氢气至54 bar,加毕66℃搅拌反应。反应完全后,过滤,滤液浓缩。柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=60/40)得到化合物**17B**(170 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = 12.6, 9.2, 4.2$ Hz, 2H), 6.91 (td, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.56-5.29 (m, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.02-3.90 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 3H), 1.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS(ESI) $m/z: 548.6 [M+Na]^+$ 。

步骤 3: 5-(((R)-1-(2-(2-(((1s,3R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)乙基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中,依次加入**17B**(160 mg)、MeOH(4 mL)、四氢呋喃(2 mL)、水(1 mL)和氢氧化锂一水合物(89 mg),加毕80℃搅拌反应。反应完全后,将反应液倒入冰水(100 mL)中,缓慢滴加稀盐酸(2N)调节pH至4,DCM萃取,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩得到化合物**17C**(162 mg),不经纯化直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (brs, 1H), 8.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 10.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.9, 6.5$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.62-5.45 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H). MS(ESI) $m/z: 520.5 [M+Na]^+$ 。

步骤 4: 5-(((R)-1-(2-(2-(((1s,3R)-3-氨基环丁基)乙基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

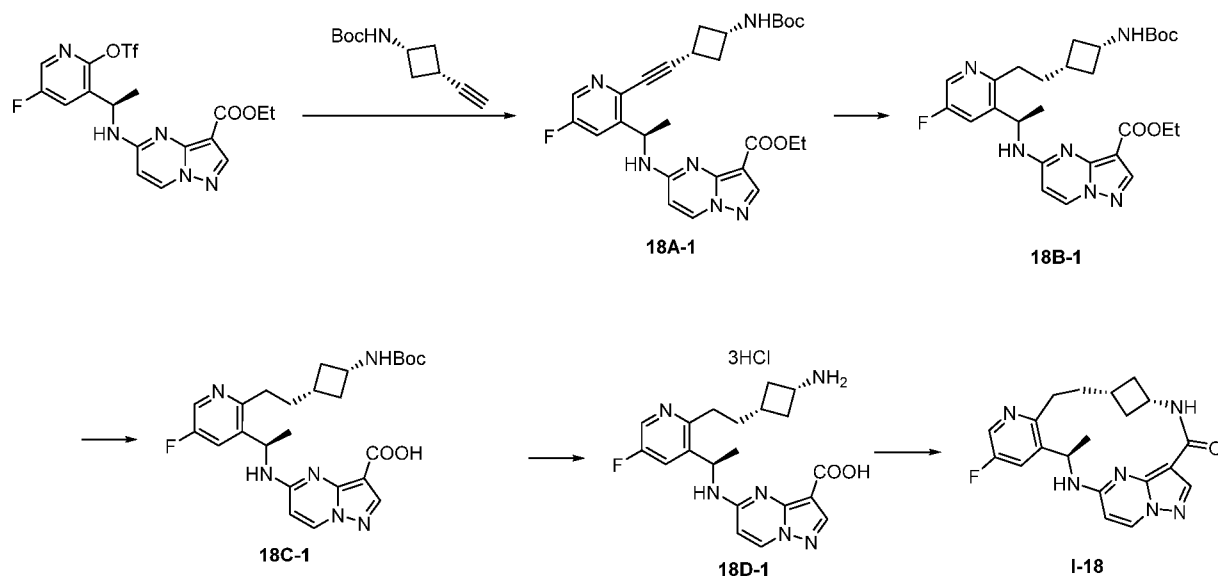
向反应瓶中,依次加入**17C**(162 mg)、DCM(10 mL)、氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4 M, 7.47 mL),加毕室温搅拌反应。反应完全后,浓缩反应液得到化合物**17D**(173 mg),不经纯化直接用于下一步反应。MS(ESI) $m/z = 420.2 [M+Na]^+$ 。

步骤 5: (1³E,1⁴E,7¹S,7³R,3R)-4⁵-氟-3-甲基-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(1,2)-苯杂-7(1,3)-环丁烷杂环壬内酰胺-9-酮

向反应瓶中,依次加入**17D**(170 mg)、DCM(40 mL)、DMF(5 mL)及DIPEA(347 mg),冰浴下加入五氟苯基二苯基膦酸酯(129 mg),加毕混合物室温搅拌反应。反应完全后,浓缩反应液。向残留物中加入饱和碳酸钠水溶液(100 mL),EA萃取,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩。柱层析纯化(DCM/MeOH=96/4)得到化合物**I-17**(56 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 10.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.82-5.73 (m, 1H), 4.26 (dd, $J = 13.3, 6.5$ Hz, 1H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.59 (dt, $J = 12.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.18 (ddd, $J = 15.6, 13.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS(ESI) $m/z = 402.4 [M+Na]^+$ 。

实施例 18: (1³E,1⁴E,7¹S,7³R,3R)-4⁵-氟-3-甲基-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂-7(1,3)-环丁烷杂壬内酰胺-9-酮



步骤 1: 5-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)乙炔基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中，依次加入(R)-5-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)乙炔基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (487 mg)、DMF (10 mL)、叔丁基((1s,3s)-3-乙炔基环丁基)氨基甲酸酯 (797 mg)、碘化亚铜 (78 mg) 及双三苯基磷二氯化钼 (286 mg)、TEA (206 mg)，加氮气保护下，70℃搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液。柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)得到化合物**18A-1** (426 mg)。MS (ESI) m/z: 545.5 [M+Na]⁺。

步骤 2: 5-(((R)-1-(2-(2-(((1s,3R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)乙基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

向高压釜中，依次加入**18A-1** (426 mg)、MeOH (50 mL)、氢氧化钡 (229 mg)，氢气置换三次，充入氢气至54 bar，66℃加热搅拌反应。反应完全后，过滤，滤饼用甲醇洗涤，滤液浓缩。柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=60/40)得到化合物**18B-1** (284 mg)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.61-7.46 (m, 2H), 6.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.65-5.39 (m, 1H), 5.02-4.84 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.04-2.84 (m, 2H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 549.5 [M+Na]⁺。

步骤 3: 5-(((R)-1-(2-(2-(((1s,3R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)乙基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中，依次加入**18B-1** (300 mg)、MeOH (4 mL)、四氢呋喃 (2 mL)、水 (1 mL)、氢氧化锂一水合物 (163 mg)，80℃加热搅拌反应。反应完全后，将反应液倒入冰水 (100 mL) 中，缓慢滴加稀盐酸 (2N) 至反应液pH为4，DCM萃取，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩得到化合物**18C-1** (359 mg)，不经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z: 521.6 [M+Na]⁺。

步骤 4: 5-(((R)-1-(2-(2-(((1s,3R)-3-氨基环丁基)乙基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

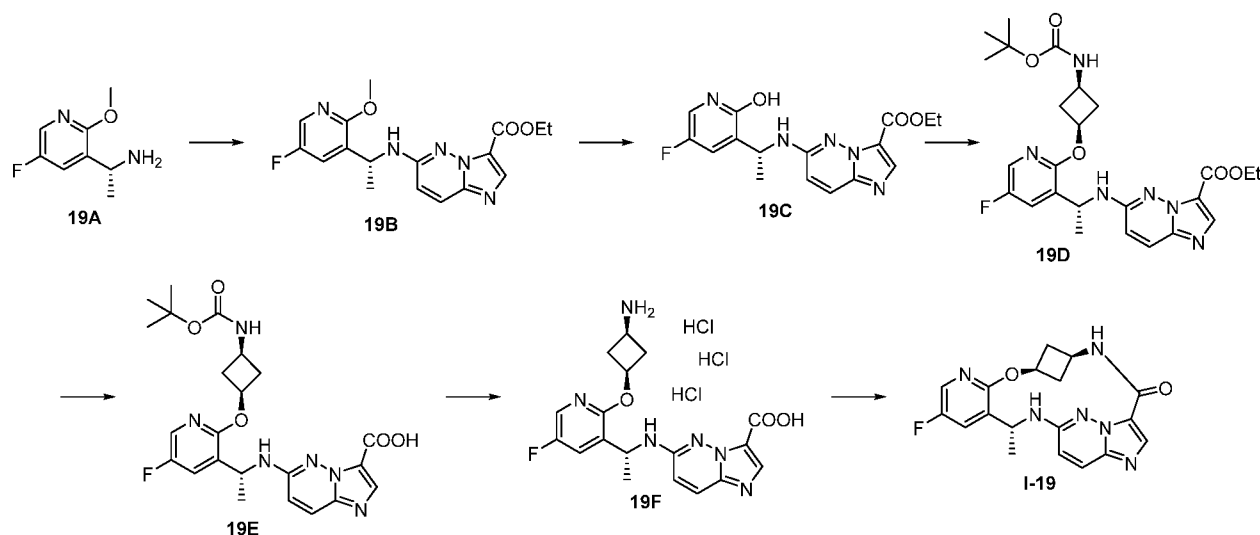
向反应瓶中，依次加入**18C-1** (350 mg)、DCM (10 mL)、氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4 M, 10.00 mL)，加室温搅拌反应。反应完全后，反应液过滤，滤饼干燥得到化合物**18D-1** (355 mg)。MS (ESI) m/z: 421.6 [M+Na]⁺。

步骤 5: (1^{3E},1^{4E},7^{1S},7^{3R},3R)-4⁵-氟-3-甲基-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂-7(1,3)-环丁烷杂环壬内酰胺-9-酮

向反应瓶中，依次加入**18D-1** (340 mg)、DCM (40 mL)、DMF (5 mL) 及DIPEA (692 mg)，冰浴下加入五氟苯基二苯基膦酸酯 (257 mg)，加毕室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液。向残留物中加入饱和碳酸钠水溶液 (100 mL)，EA萃取，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (DCM/MeOH=96/4) 得到化合物**I-18** (74 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.77-5.65 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.95, 159.69, 157.69, 155.80, 154.68, 146.37, 144.23, 140.19, 136.99, 135.53, 120.37, 101.81, 45.93, 43.06, 36.08, 35.91, 32.52, 31.41, 31.30, 23.88. MS (ESI) *m/z*: 403.4 [M+Na]⁺.

实施例 19: (3^{1S},3^{3S},8R,E)-1⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,6)-咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环丁基环辛内酰胺-5-酮



步骤 1: (R)-6-((1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-羧酸乙酯

向反应瓶中依次加入**19A** (2.04g)、6-咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酸乙酯 (2.28g)、氟化钾 (5.8g) 和二甲亚砜 (20 mL)，氮气保护下，140℃搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，将残留物溶于乙酸乙酯后，饱和食盐水洗涤，无水硫酸干燥，过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=40:60)，得到化合物**19B** (3.1681g)。不经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) *m/z*: 360.5 [M+H]⁺

步骤 2: (R)-6-((1-(5-氟-2-羟基吡啶-3-基)乙基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-羧酸乙酯

向反应瓶中依次加入**19B** (3.16 g)、氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4M, 4.38 g)，氮气保护下，75℃搅拌反应。反应完全后，冰水浴冷却下用饱和碳酸氢钠水溶液调节反应液pH至弱碱性。EA萃取，有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩得到化合物**19C** (2.541g)。不经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) *m/z*: 346.5 [M+H]⁺.

步骤 3: 6-(((R)-1-(2-((1*s*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁基氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-羧酸乙酯

向反应瓶中，依次加入**19C** (2.54 g)、((1*r*,3*r*)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (1.67g)、三苯基磷 (2.95 g) 及四氢呋喃 (15 mL)，氮气保护下室温搅拌10分钟后，冰水浴冷却下将DEAD (2.08g) 缓慢滴加至上述反应液中，加毕50℃搅拌反应。反应完全后，反应液中加入石油醚，大量的白色固体析出，过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=55:45)，得到化合物**19D** (2.01g)。MS (ESI) *m/z*: 515.6 [M+H]⁺.

步骤4: 6-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸

向反应瓶中，依次加入**19D** (2.01 g)、氢氧化锂一水合物 (1.65 g)、四氢呋喃 (10.00 mL)、乙醇 (10.00 mL) 和水 (10 mL)，氮气保护下，70°C 搅拌反应。反应完全后，冰水浴冷却下向反应液加入稀盐酸 (2N) 调节 pH 为弱酸性，EA 萃取，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩得到化合物 **19E** (1.95g)。MS (ESI) m/z: 485.4 [M-H]⁻。

步骤5: 6-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-氨基环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羧酸三盐酸盐

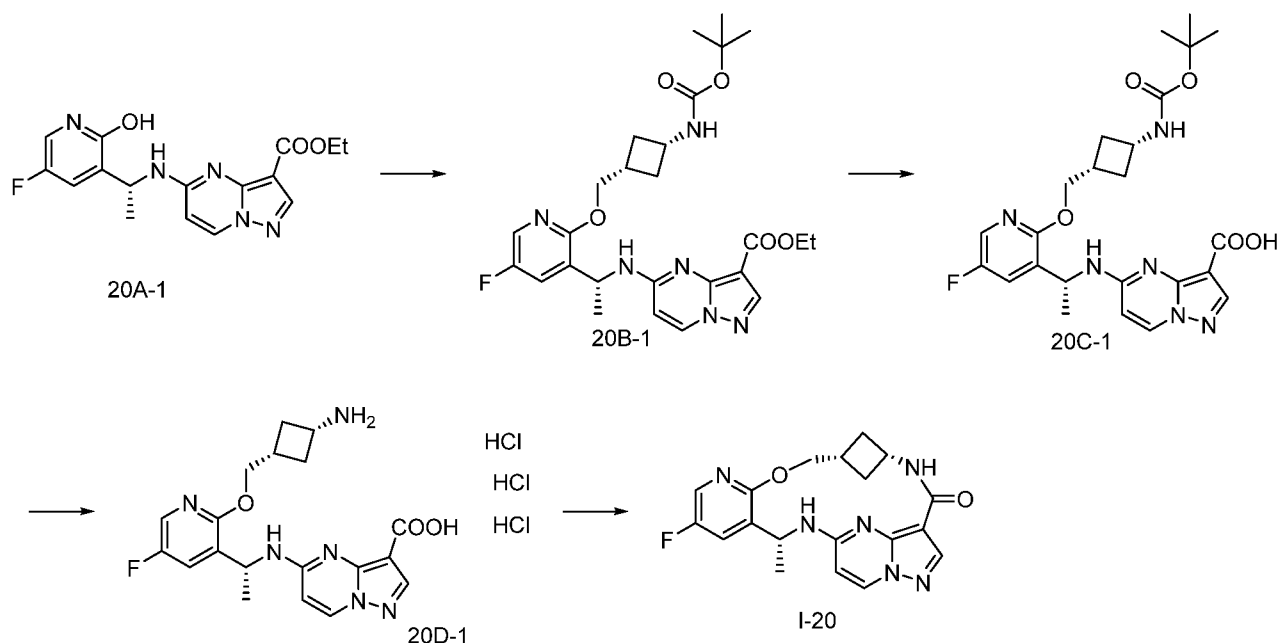
向反应瓶中，依次加入 **19E** (1.95 g) 和氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (2.33 g)，加毕室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液得到化合物 **19F** (1.86g)。MS (ESI) m/z: 385.0 [M-H]⁻。

步骤6: (3¹S,3³S,8R,E)-1⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,6)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环丁基环辛内酰胺-5-酮

向反应瓶中，依次加入 **19F** (1.863g)、DIPEA (3.01 g)、DCM (60 mL) 及 DMF (10 mL)，加毕氮气保护下，将五氟苯基二苯基磷酸酯 (1.49 g) 分两批加入到上述反应液中，加毕室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，向残留物中加入水 (100 mL)，EA 萃取，有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (DCM:MeOH=94:6) 得到化合物 **I-19** (760mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.62 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.5 Hz, 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.44 (m, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.15-5.13 (m, 1H), 4.79 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.06 (m, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.90 (m, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 13.0 Hz, 7.5 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J* = 13.0 Hz, 7.5 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.47, 156.98, 155.33, 152.88, 136.21, 136.02, 132.50, 130.58, 127.17, 124.18, 122.53, 114.42, 75.08, 44.60, 43.43, 38.43, 35.63, 23.32. MS (ESI) m/z: 369.5 [M+H]⁺。

实施例20: (1³E,1⁴E,7¹S,7³S,3R)-4⁵-氟-3-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]咪唑-4(3,2)-吡啶杂-7(1,3)-环丁烷环壬内酰胺-9-酮



步骤1: 5-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁基)甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]咪唑-3-甲酸乙酯

向反应瓶中，加入 **20A-1** (400 mg)、((1s,3s)-3-羟甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (256 mg)、三苯基膦 (486 mg) 和四氢呋喃 (4 mL)，氮气保护下，冰水浴冷却下滴加 DEAD (323 mg) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液，加毕室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，柱层析纯化 (乙酸乙酯:石油醚=0:100~60:40) 得化合物 **20B-1** (383 mg)。MS (ESI) m/z: 529.8 [M+H]⁺。

步骤2: 5-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

向含有**20B-1** (360 mg) 的反应瓶中, 加入MeOH (10 mL) 和四氢呋喃 (4 mL) 使其溶解, 加入氢氧化锂一水合物 (171 mg) 的水 (1 mL) 溶液。加毕70°C搅拌反应。反应完全后, 将反应液倒入冰水 (100 mL) 中, 缓慢加入稀盐酸 (0.5N) 调节pH至5, 用DCM萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物**20C-1** (372mg), 未经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z: 523.4 [M+Na]⁺。

步骤3: 5-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-氨基环丁基)甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

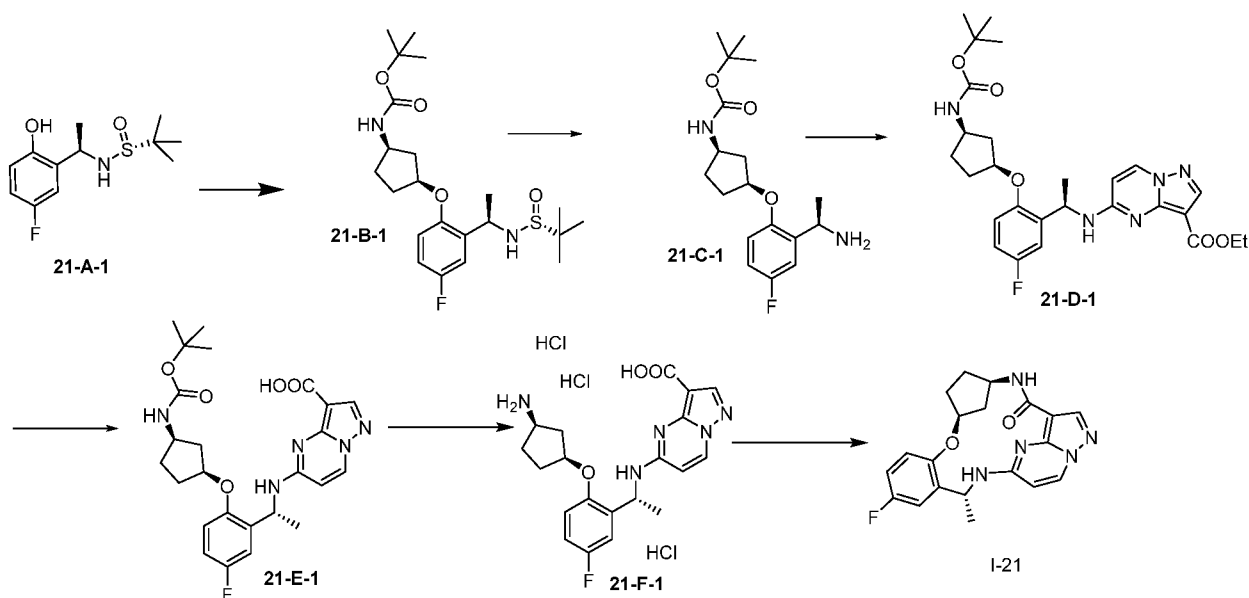
向含有**20C-1** (370 mg) 的反应瓶中加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4N, 5.00 mL), 混合物室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液得到化合物**20D-1** (413.7 mg), 未经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z: 401.5 [M+H]⁺。

步骤4: (1³E,1⁴E,7¹S,7³S,3R)-4⁵-氟-3-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-α]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂-7(1,3)-环丁烷环壬内酰胺-9-酮

向反应瓶中, 加入**20D-1** (380 mg)、DCM (100 mL)、DMF (10 mL) 和DIPEA (771 mg), 室温搅拌下, 加入五氟苯基二苯基膦酸酯 (301 mg) 的DMF (5mL) 溶液。加毕, 加毕室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 向残留物中加入乙酸乙酯 (100 mL), 依次用碳酸钠水溶液 (2M)、水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (MeOH:DCM=0:100~4:96) 得到化合物**I-20** (110 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.78~8.80 (d, J = 7.0Hz, 1H), 8.62~8.64 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.48~8.50 (d, J = 10.5Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98~7.99 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.57~7.60 (dd, J = 3.0, 8.5Hz, 1H), 6.48~6.50 (d, J = 7.5Hz, 1H), 5.58~5.61 (t, J = 7.0Hz, 1H), 5.46~5.48 (d, J = 11.5Hz, 1H), 4.45~4.46 (m, 1H), 3.85~3.88 (d, J = 11.0Hz, 1H), 2.74~2.76 (m, 1H), 2.56~2.57 (m, 2H), 2.29~2.33 (m, 1H), 1.46~1.51 (m, 4H)。¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 160.28, 157.34, 156.63, 155.56, 154.69, 146.22, 144.25, 136.85, 121.24, 130.01, 122.94, 101.54, 65.64, 44.64, 37.72, 33.35, 32.08, 28.20, 22.06。MS (ESI) m/z: 383.5 [M+H]⁺。

实施例21: (3¹S,3³R,6³E,6⁴E,8R)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡咯并[1,5-a]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮



步骤1: ((1R,3S)-3-(2-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环戊基)碳酸叔丁酯

向反应瓶中, 依次加入((1R,3R)-3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (400mg)、**21-A-1** (520mg)、三苯基膦 (786mg) 及四氢呋喃 (2mL), 冰水浴氮气保护下, 将偶氮二甲酸二乙酯 (558 mg) 缓慢加入到上述

反应液，加毕将反应液转移至室温反应，室温搅拌20min，然后将混合物加热至50℃反应。反应完全，向反应液中加入石油醚，过滤，母液浓缩，柱层析纯化（石油醚:乙酸乙酯= 85:15），得到**21-B-1**（688mg）。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00(s, 1H), 7.24(dd, *J*=3.0Hz, 10.0Hz, 1H), 6.95(dd, *J*=3.0Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.88-6.86(m, 1H), 5.58(dd, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.75(br, 1H), 4.67(br, 1H), 4.04 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 2.39-2.37(m, 1H), 1.90-1.84(m, 3H), 1.81-1.60(m, 2H), 1.36(s, 9H), 1.32(d, *J*=6.5Hz, 3H), 1.12(s, 9H)。

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 157.49, 155.62, 150.39, 136.23, 130.14, 114.50, 77.86, 60.93, 55.70, 50.77, 49.19, 39.15, 313.31, 28.71, 23.28, 15.00。LC-MS: *m/z* = 465.6 [M+Na]⁺。

步骤2: ((1*R*,3*S*)-3-(2-((*R*)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)环戊基)碳酸叔丁酯

向反应瓶中，依次加入**21-B-1**（678mg）、四氢呋喃（10 mL）、碘（85 mg）、水（500mg），氮气保护下，将混合物加热至60℃反应。反应完全，停止加热，向反应液加入乙腈，除去溶剂得到**21-C-1**（642mg）。未经纯化直接进行下一步反应。

步骤3: 5-(((*R*)-1-(2-(((1*S*,3*R*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧杂)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡咯并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯

向反应瓶中，依次加入**21-C-1**（642mg）、5-氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯（355mg）、*N,N*-二异丙基乙基胺（1.16 g）及正丁醇（6mL），氮气保护下，将混合物加热至120℃反应。反应完全，停止搅拌，乙酸乙酯萃取反应液，有机相合并，饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。柱层析得到**21-D-1**（442mg）。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54(d, *J*=7.5Hz, 1H), 8.17(d, *J*=7.5Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.13(d, *J*=7.5Hz, 1H), 6.99-6.97(m, 1H), 6.95-6.94(br, 1H), 6.74(s, 1H), 6.49(d, *J*=7.5Hz, 1H), 5.55(s, 1H), 4.80(br, 1H), 4.19-4.17(m, 2H), 3.82-3.81(m, 1H), 2.46-2.43(m, 1H), 1.91-1.82(m, 3H), 1.70-1.65(m, 2H), 1.46(d, *J*=6.5Hz, 1H), 1.34(s, 9H), 1.26-1.24(m, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): 162.74, 157.60, 156.75, 155.73, 155.57, 151.32, 148.53, 146.19, 136.27, 135.50, 114.60, 101.60, 98.28, 77.97, 60.22, 50.88, 45.60, 31.00, 28.65, 21.40, 14.85。LC-MS *m/z* = 528.5 [M+H]⁺。

步骤4: 5-(((*R*)-1-(2-(((1*S*,3*R*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧杂)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中，依次加入**21-D-1**（442mg）、一水合氢氧化锂（246 mg）、甲醇（5 mL）、四氢呋喃（2mL）及水（4 mL），氮气保护下，将混合物加热至60℃反应。原料反应完全，停止加热和搅拌，反应液冷至室温，向反应液加入稀盐酸调节反应液pH在5-7，乙酸乙酯萃取，有机相合并，饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到**21-E-1**（430mg）。

LC-MS *m/z* = 522.6 [M+Na]⁺。

步骤5: 5-(((*R*)-1-(2-(((1*S*,3*R*)-3-氨基环戊基)氧杂)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

向反应瓶中，依次加入**21-E-1**（430mg）、氯化氢的二氧六环溶液（1.458 g），氮气保护下，室温搅拌反应。减压浓缩，向浓缩物种加入乙腈，浓缩，浓缩物过滤，滤液减压干燥得到**21-F-1**（330mg）。LC-MS *m/z* = 400.4 [M+H]⁺。

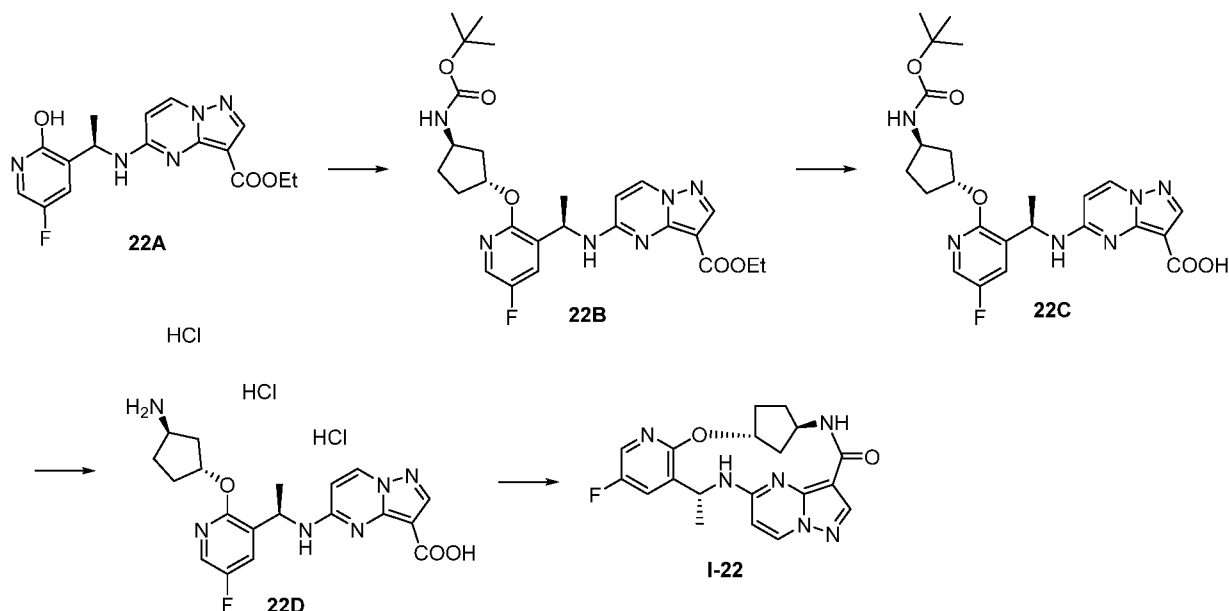
步骤6: (3¹*S*,3³*R*,6³*E*,6⁴*E*,8*R*)-1⁴-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡咯并[1,5-*a*]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮

反应瓶中，依次加入**21-F-1**（322mg）、*N,N*-二异丙基乙基胺（650mg）、二氯甲烷（60 mL）及二甲基甲酰胺（20 mL），室温搅拌20min，将五氟苯基二苯基磷酸酯（280 mg）分批缓慢加入至上述反应液中，氮气保护下，室温搅拌反应。反应完全。减压蒸馏除去溶剂，向反应液加入饱和碳酸钠水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，有机相合并，饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，浓缩，柱层析（二氯甲烷:甲醇= 96:4）纯化，得到化合物**I-21**（111mg）。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74(d, *J*=7.0Hz, 1H), 8.66(d, *J*=10.0Hz, 1H), 8.54(d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.12-7.09(dd, *J*=3.0Hz, 9.5Hz, 1H), 6.98-6.96(m, 2H), 6.37(d, *J*=7.5Hz, 1H), 5.54(t, *J*=7.0Hz, 1H),

4.99 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.77(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.26(m, 1H), 2.16(m, 1H), 2.04-1.91(m, 2H), 1.90-1.81(m, 1H), 1.79-1.78(m, 1H), 1.40(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 160.47, 157.75, 150.30, 146.21, 144.26, 136.51, 114.15, 101.54, 100.84, 79.39, 55.36, 46.55, 43.30, 38.68, 33.50, 32.27, 22.65。LC-MS m/z = 382.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例22: (3^{1R,3^{3R}},6^{3E},6^{4E},8R)-1⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮



步骤1: 5-(((R)-1-(2-(((1R,3R)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧杂)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯

氮气保护及冰水浴冷却下，将DEAD (260 mg) 缓慢加入到**22A** (345 mg)、((1R,3S)-3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (221 mg)、三苯基磷 (393 mg) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液中，将反应转移至室温反应30分钟，然后将反应液加热至50°C搅拌反应。反应完全后，EA萃取反应液，有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=85/15) 得到化合物**22B** (459 mg)。MS (ESI) m/z : 551.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

步骤2: 5-(((R)-1-(2-(((1R,3R)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧杂)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中，依次加入**22B** (430 mg)、氢氧化锂一水合物 (513 mg)、MeOH (20 mL)、四氢呋喃 (5 mL) 和水 (5 mL)，氮气保护下，70°C搅拌反应。反应完全后，冰水浴冷却下向反应液中加入稀盐酸 (0.5N) 调节pH至5-7，EA萃取，有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩得到化合物**22C** (429 mg)。MS (ESI) m/z : 523.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

步骤3: 5-(((R)-1-(2-(((1R,3R)-3-氨基环戊基)氧杂)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

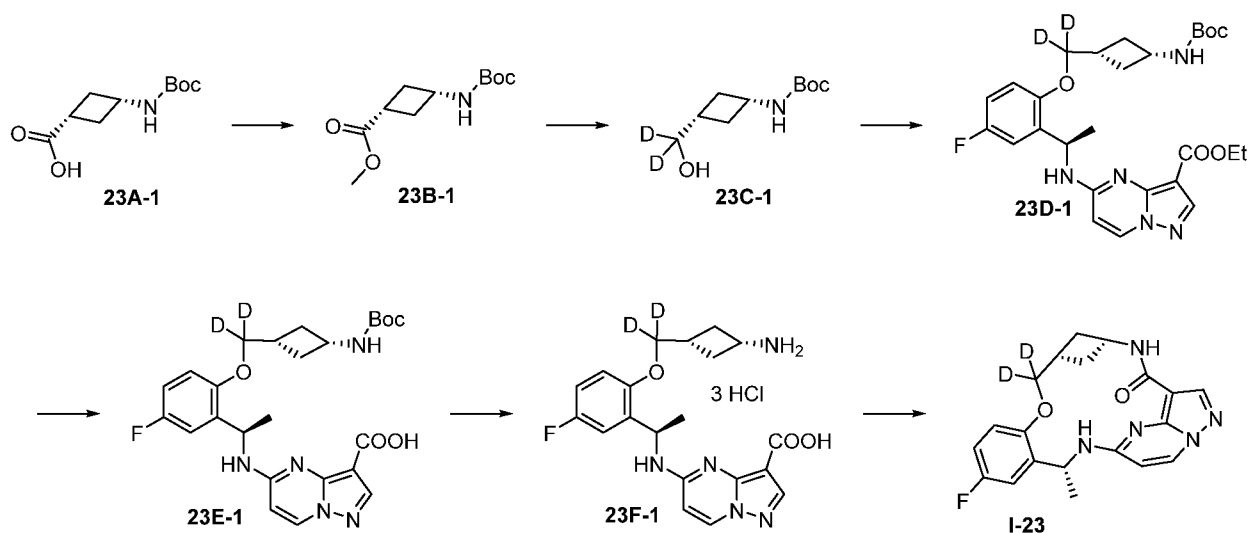
冰水浴氮气保护下，氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4M, 1.6g) 缓慢滴入**22C** (429 mg) 中。加毕室温搅拌反应。反应完全后，过滤，滤饼干燥得化合物**22D** (180 mg)。MS (ESI) m/z : 423.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

步骤4: (3^{1R,3^{3R}},6^{3E},6^{4E},8R)-1⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮

向反应瓶中，依次加入**22D** (180 mg)、DIPEA (457 mg)、DMF (10 mL)、DCM (80 mL)，加毕氮气保护下，将五氟苯基二苯基磷酸酯 (140 mg) 分两批加入到上述反应液中，加毕室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，残留物溶于EA后，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩，柱层析纯化 (DCM/MeOH = 96/4)，得到化合物**I-22** (55mg)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.47(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 3.0$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.48 (br, 1H), 6.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.12(m, 1H), 5.14-5.12 (m,1H), 2.15 (s, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.56-1.55(m, 3H), 1.44-1.43 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz,DMSO- d_6): 170.80, 165.90, 156.52, 155.61, 149.21, 143.61, 136.85, 132.71, 130.23, 124.91, 103.40, 100.65, 77.15, 60.22, 49.74, 40.85, 29.26, 22.56, 14.55. MS (ESI) m/z : 405.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 23: (1³*E*,1⁴*E*,7¹*S*,7³*S*,3*R*)-4⁵-氟-3-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5- α]嘧啶杂-4(1,2)-苯杂-7(1,3)-环丁烷杂环壬内酰胺-9-酮-6,6- d_2



步骤 1: (1*s*,3*s*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁烷-1-羧酸甲酯

0 $^{\circ}$ C下, 碘甲烷 (2.97 g) 缓慢滴入**23A-1** (3 g) 与碳酸钾 (2.89 g) 的DMF (10 mL) 搅拌液中, 加毕, 混合物室温搅拌反应。反应完全后, 向反应液中加入水 (200 mL), EA萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物**23B-1** (3.42 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.94 (s, 1H), 4.16-3.91 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.63 – 2.48 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

步骤 2: ((1*s*,3*s*)-3-(羟甲基- d_2)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中, 依次加入**23B-1** (700 mg)、硼氢化钠- d_4 (383 mg)、氯化锂 (388 mg)、四氢呋喃 (15 mL) 及甲醇- d_1 (10.00 mL), 加毕氮气保护下, 加毕室温搅拌反应。反应完全后, 向反应液中加入5wt% 柠檬酸重水溶液 (60 mL) 淬灭反应, 用DCM萃取。合并DCM相, 依次用5wt%碳酸氢钠重水溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物**23C-1** (592 mg)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.74 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

步骤 3: 5-(((*R*)-1-(2-(((1*s*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)甲氧基- d_2)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5- α]嘧啶-3-甲酸乙酯

0 $^{\circ}$ C下, 氮气保护下, 将DIAD (446 mg) 的无水四氢呋喃 (1.5 mL) 溶液缓慢滴入**23C-1** (280 mg)、(*R*)-5-((1-(5-氟-2-羟基苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5- α]嘧啶-3-羧酸乙酯 (474 mg)、三苯基膦 (578 mg) 的四氢呋喃 (2.5 mL) 搅拌液中, 50 $^{\circ}$ C搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液。柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=7/3) 得到化合物**23D-1** (875 mg)。MS (ESI) m/z : 552.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

步骤 4: 5-(((*R*)-1-(2-(((1*s*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)甲氧基- d_2)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5- α]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中, 依次加入**23D-1** (875 mg)、MeOH (4 mL)、四氢呋喃 (2 mL)、水 (1 mL) 和氢氧化锂一水合物 (471 mg), 80 $^{\circ}$ C搅拌反应。反应完全后, 将反应液倒入冰水 (100 mL) 中, 缓慢滴加稀盐

酸(2N)调节pH至4, DCM萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物**23E-1** (786 mg), 不经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z : 500.5 [M-H].

步骤5: 5-(((R)-1-(2-(((1S,3S)-3-氨基环丁基)甲氧基- d_2)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

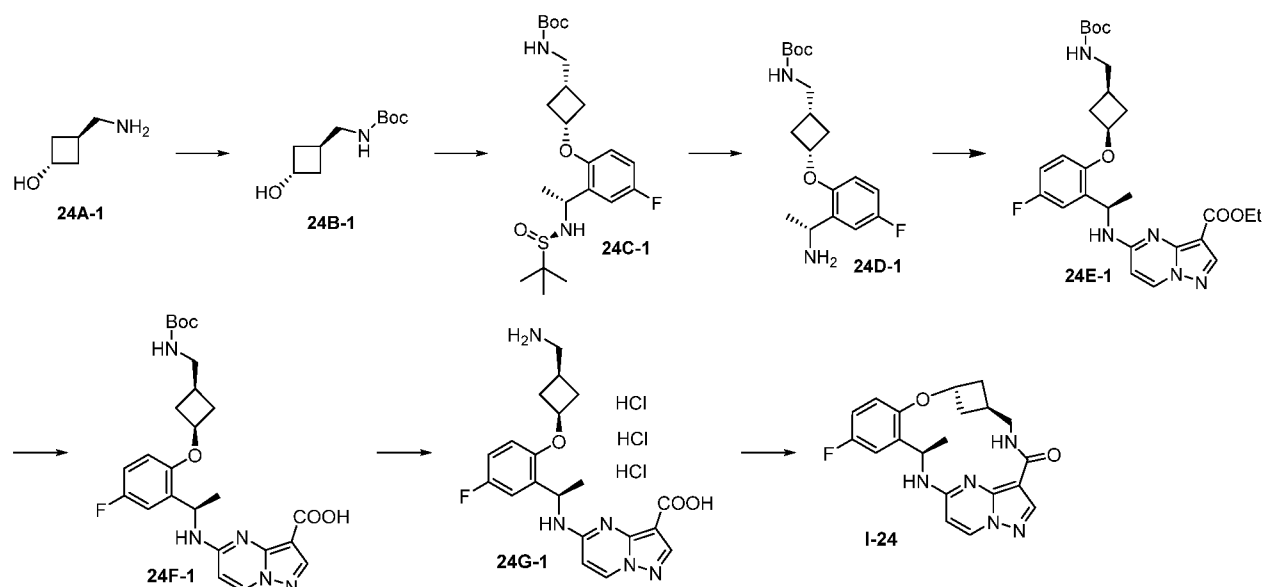
向反应瓶中, 依次加入**23E-1** (786 mg)、DCM (10 mL)、氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4 M, 20 mL), 加毕室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液得到化合物**23F-1** (453 mg), 不经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z : 400.3 [M-H].

步骤6: ($1^3E,1^4E,7^1S,7^3S,3R$)-4⁵-氟-3-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5- α]嘧啶杂-4(1,2)-苯杂-7(1,3)-环丁烷杂环壬内酰胺-9-酮-6,6- d_2

向反应瓶中, 依次加入**23F-1** (453 mg)、DCM (70 mL)、DMF (7 mL) 及DIPEA (917 mg), 冰浴下加入五氟苯基二苯基磷酸酯 (341 mg), 室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液。向残留物加入饱和碳酸钠水溶液 (100 mL), EA萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (DCM/MeOH=96/4) 得化合物**I-23** (140 mg)。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.98 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.84 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 21.6, 9.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 21.1, 9.3 Hz, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 160.45, 157.92, 156.04, 155.55, 152.68, 146.36, 144.25, 136.74, 136.35, 114.46, 114.33, 112.90, 101.50, 43.83, 38.23, 33.25, 32.05, 28.67, 22.84. MS (ESI) m/z : [M+H] $^+$ = 384.1784.

实施例 24: ($1^1S,1^3S,6^3E,6^4E,4R$)-3⁴-氟-4-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂-6(5,3)-吡唑并[1,5- α]嘧啶杂-3(1,2)-苯杂-1(1,3)-环丁烷杂壬内酰胺-7-酮



步骤1: ((1r,3r)-3-羟基环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中, 依次加入 **24A-1** (500 mg)、四氢呋喃 (10 mL)、水 (2 mL)、TEA (1103 mg) 和二碳酸二叔丁酯 (872 mg), 加毕室温搅拌反应。反应完全后, 将反应液倒入 EA (100 mL) 中, 依次用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物 **24B-1** (727.8 mg)。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.81 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 7.0, 14.0 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 156.26, 77.81, 64.57, 45.04, 35.74, 28.72, 27.27.

步骤2: ((1S,3s)-3-(2-((R)-1-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中，加入 **24B-1** (727.8 mg)、16A (750 mg)、三苯基膦 (1518 mg) 和四氢呋喃 (10 mL)，加毕，冰乙醇浴及氮气保护下搅拌，滴加 DEAD (1008 mg)，加毕室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=0:100~30:70)得到化合物 **24C-1**(1328 mg)。MS (ESI) m/z: 465.5 [M+Na]⁺。

步骤 3: ((1*S*,3*S*)-3-(2-((*R*)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)环丁基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中，依次加入 **24C-1** (1328 mg)、碘粒 (300 mg) 和四氢呋喃 (20 mL)、水 (2 mL)，加毕 50°C 搅拌反应。反应完全后，将反应液倒入乙酸乙酯 (200 mL)，搅拌下加入 10wt% 硫代硫酸钠水溶液 (20 mL)，搅拌，分相，有机相依次用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩得到化合物 **24D-1** (1021 mg)。

步骤 4: 5-(((*R*)-1-(2-((1*S*,3*S*)-3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中，依次加入 **24D-1** (1021 mg)、5-氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯 (817 mg)、乙醇 (30 mL) 和 DIPEA (3.90 g)，加毕 80°C 搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，残留物溶于乙酸乙酯 (100 mL)，依次用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。制砂，柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=0:100~60:40) 得到化合物 **24E-1** (323 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86-6.83 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H) 5.59-5.57 (m, 1H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.02-3.01 (m, 2H), 2.07-1.68 (m, 4H), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 528.6 [M+H]⁺。

步骤 5: 5-(((*R*)-1-(2-((1*S*,3*S*)-3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向含有 **24E-1** (308.9 mg) 的反应瓶中，依次加入 MeOH (5 mL)、四氢呋喃 (2 mL) 和水 (1 mL)，搅拌溶解后，加入氢氧化锂一水合物 (147 mg)，加毕 80°C 搅拌反应。反应完全后，将反应液倒入冰/水 (200 mL) 中，缓慢加入 0.5 M 盐酸调节 pH 至 4-5，用 DCM 萃取，合并 DCM 相，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩得到化合物 **24F-1** (302.9 mg)。MS (ESI) m/z: 498.5 [M-H]⁻。

步骤 6: 5-(((*R*)-1-(2-((1*S*,3*S*)-3-(氨基甲基)环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

向含有 **24F-1** (292 mg) 的反应瓶中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4N, 20 mL)，加毕 50°C 搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，得到化合物 **24G-1** (399 mg)。MS (ESI) m/z: 400.4 [M+H]⁺。

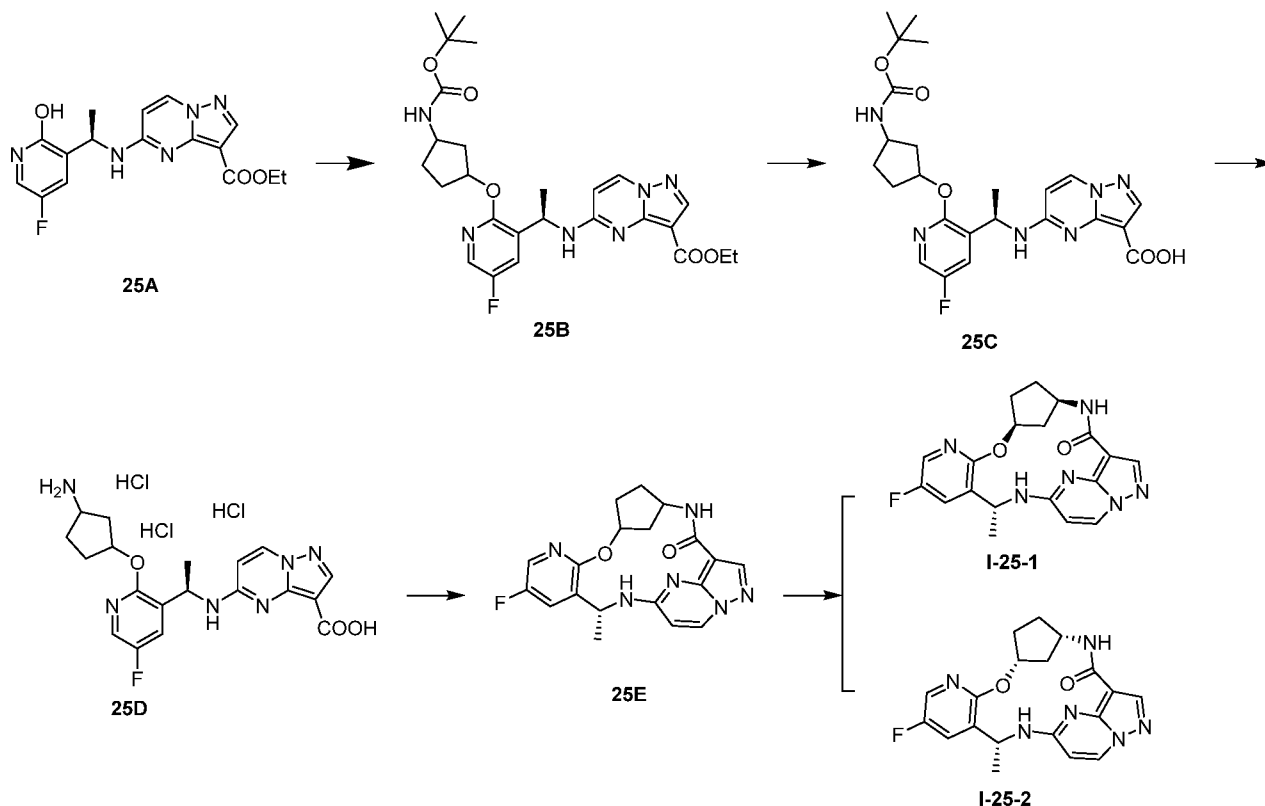
步骤 7: (1'*S*,1'*S*,6'*E*,6'*E*,4*R*)-3'⁴-氟-4-甲基-2-氧杂-5,8-二氮杂-6(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-3(1,2)-苯杂-1(1,3)-环丁杂壬内酰胺-7-酮

室温搅拌下，向含有 **24G-1** (399 mg)、DCM (80 mL)、DMF (15 mL) 和 DIPEA (905 mg) 的反应瓶中，分 3 次加入五氟苯基二苯基膦酸酯 (224 mg) 的 DMF (5 mL) 溶液。加毕室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，向残留物中加入乙酸乙酯 (200 mL)，依次用 2M 碳酸钠水溶液、水洗涤，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (MeOH:DCM=0:100~2.5:97.5) 得到化合物 **I-24** (125 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 3.0, 9.5 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.73 (dd, *J* = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.58-2.57 (m, 1H), 2.34-2.35 (m, 1H), 2.23-2.22 (m, 1H), 1.71-1.70 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.03, 158.37, 156.32, 148.96, 146.19, 145.35, 138.14, 136.47, 116.70, 114.22, 112.41, 102.19, 101.41, 68.34, 43.43, 41.33, 32.62, 29.20, 24.09, 23.05. MS (ESI) m/z: 382.5 [M+H]⁺。

实施例 25: (3'*S*,3'*R*,6'*E*,6'*E*,8*R*)-1'⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮 (化合物 I-25-1)

(3¹R,3³S,6³E,6⁴E,8R)-1⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮 (化合物I-25-2)



步骤1: 5-(((1R)-1-(2-(((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯

氮气保护冰水浴冷却下, 将DEAD (326mg) 缓慢加入含有**25A** (405mg)、(1*r*,3*r*)(3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (260 mg)、三苯基磷 (460mg)、四氢呋喃 (2 mL) 的反应液中, 加毕室温搅拌20分钟后, 50°C搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=70:30), 得到化合物**25B** (434mg)。MS (ESI) *m/z* = 551.5 [M+Na]⁺。

步骤2: 5-(((1R)-1-(2-(((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中, 依次加入**25B** (420mg)、氢氧化锂一水合物 (334mg)、MeOH (15 mL)、四氢呋喃 (6 mL) 及水 (6 mL), 氮气保护下, 70°C搅拌反应。冰水浴冷却下向反应液中加入稀盐酸 (2N) 调节PH至5-7, EA萃取, 有机相合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物**25C** (420mg)。MS (ESI) *m/z*: 523.6 [M+Na]⁺。

步骤3: 5-(((1R)-1-(2-(3-氨基环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

冰水浴冷却下, 将氯化氢的1,4二氧六环溶液 (4M, 1.88g) 缓慢滴入**25C** (420mg) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物用无水乙腈打浆, 过滤, 滤饼干燥后得到化合物**25D** (202mg)。MS (ESI) *m/z*: 423.3[M+Na]⁺。

步骤4: (6³E,6⁴E,8R)-1⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮

氮气保护下, 将五氟苯基磷酸酯 (170 mg) 分批缓慢加入到含有DIPEA (560mg)、DMF (8 mL)、DCM (80 mL) 和**25D** (202mg) 的反应液中, 室温搅拌反应, 反应完全后, 浓缩反应液, 向残留物加入EA, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (DCM:MeOH=96:4) 得到化合物**25E** (140mg)。

步骤5: (3¹S,3³R,6³E,6⁴E,8R)-1⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮 (I-25-1)

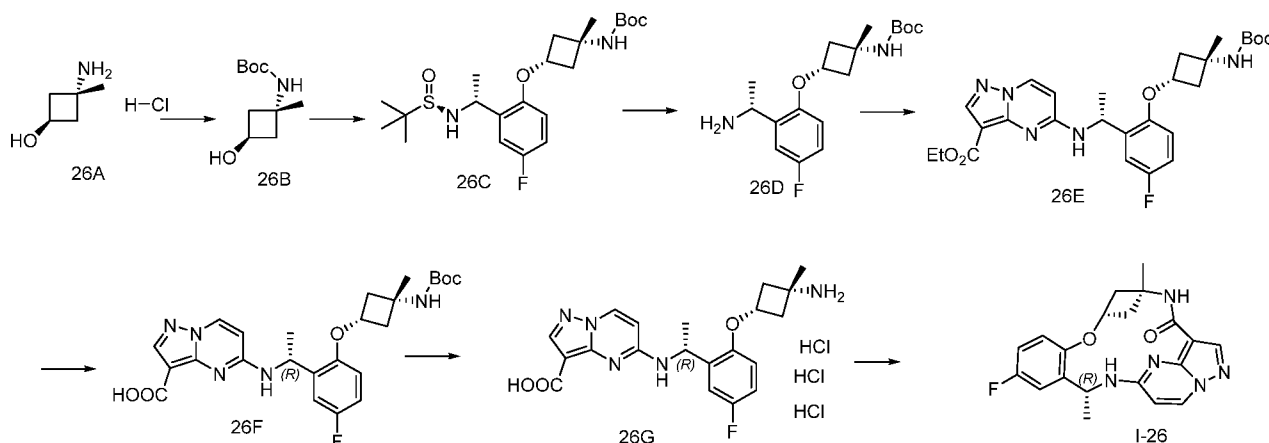
(3¹R,3³S,6³E,6⁴E,8R)-1⁵-氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-1(2,3)-吡啶杂-3(1,3)-环戊基环辛内酰胺-5-酮 (I-25-2)

将化合物25E, 采用高压SFC分离纯化 (CHIRAL ART Cellulose-SC (30×250mm, 5μm, YMC) 柱, 洗脱剂无水乙醇/正己烷 (20/80) 等度洗脱, 流速35mL/min) 得到化合物I-25-1 (30mg) 及I-25-2 (31mg)。

I-25-1: ¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88(s,1H), 7.52 (dd, *J* = 3.0 Hz, 8.5Hz, 1H), 6.39(d, *J* = 7.5Hz 1H), 5.51-5.45 (m, 2H), 4.88-4.78(m, 1H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.0Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 162.22, 156.86, 155.53, 154.91, 146.52, 143.84, 135.37, 131.20, 129.90, 122.77, 100.76, 79.26, 47.77, 43.56, 39.59, 32.79, 31.13, 20.64. MS (ESI) *m/z*: 383.5 [M+H]⁺.

I-25-2: ¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.162 (s, 1H), 7.91(s,1H), 7.61-7.58 (dd, *J* = 3.0 Hz, 7.5Hz, 1H), 6.32(d, *J* = 8.0 Hz 1H), 5.85-5.84 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.32-5.28(m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.32-2.32 (m, 1H), 2.24-2.23 (m, 1H), 2.21-2.21(m, 1H), 1.97-1.77(m, 2H), 1.76-1.50 (m, 3H). MS (ESI) *m/z*: 383.5 [M+H]⁺.

实施例26: (3¹S,3³S,6³E,6⁴E,8R)-1⁴-氟-3⁸-二甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-α]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁烷环辛内酰胺-5-酮



步骤1: ((1*r*,3*r*)-3-羟基-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯

冰水浴冷却下, 将二碳酸二叔丁酯 (349 mg) 滴加入26A (220 mg) 和TEA (162 mg) 的DCM (10 mL) 反应液中。室温搅拌反应。反应完全后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得化合物26B (457 mg), 未经纯化直接用于下一步反应。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.57 (br, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 2.64 (br, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 12H).

步骤2: ((1*S*,3*s*)-3-(2-((*R*)-1-(((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4-氟苯氧基)-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中, 依次加入26B (400 mg)、16A (310 mg)、三苯基膦 (607 mg) 和四氢呋喃 (2 mL)。冰水浴冷却下, 将DEAD (430 mg) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液滴加到反应液中, 反应完全后, 浓缩反应液, 柱层析纯化 (乙酸乙酯:石油醚=0:100~50:50), 得到化合物26C (225 mg)。MS (ESI) *e/z*: 465.6 [M+Na]⁺.

步骤3: ((1*S*,3*s*)-3-(2-((*R*)-1-氨基乙基)-4-氟苯氧基)-1-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中, 依次加入26C (210 mg)、四氢呋喃 (8 mL)、水 (1 mL) 和碘 (30 mg), 加毕室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液得到化合物26D (241 mg), 未经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) *e/z*: 361.5 [M+Na]⁺.

步骤4: 5-(((R)-1-(2-((1*s*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中,依次加入**26D** (200 mg)、5-氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯 (160mg)、DIPEA (92 mg) 和正丁醇 (8 mL), 加毕氮气保护下, 120°C 搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物溶于乙酸乙酯 (30 mL) 中, 依次用水、饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚=0:100~50:50), 得到化合物**26E** (62mg)。MS (ESI) *m/z*: 528.7[M+H]⁺。

步骤5: 5-(((R)-1-(2-((1*s*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中,依次加入**26E** (60 mg)、氢氧化锂一水合物 (19 mg)、MeOH (10 mL)、四氢呋喃 (4 mL) 和水 (1 mL), 70°C 搅拌反应。反应完全后, 冰水浴冷却下, 缓慢加入稀盐酸 (0.5 M) 调节pH至小于5, 用DCM萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物**26F** (36 mg)。MS (ESI) *m/z*: 498.4 [M-H]⁻。

步骤6: 5-(((R)-1-(2-((1*s*,3*S*)-3-氨基-3-甲基环丁氧基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

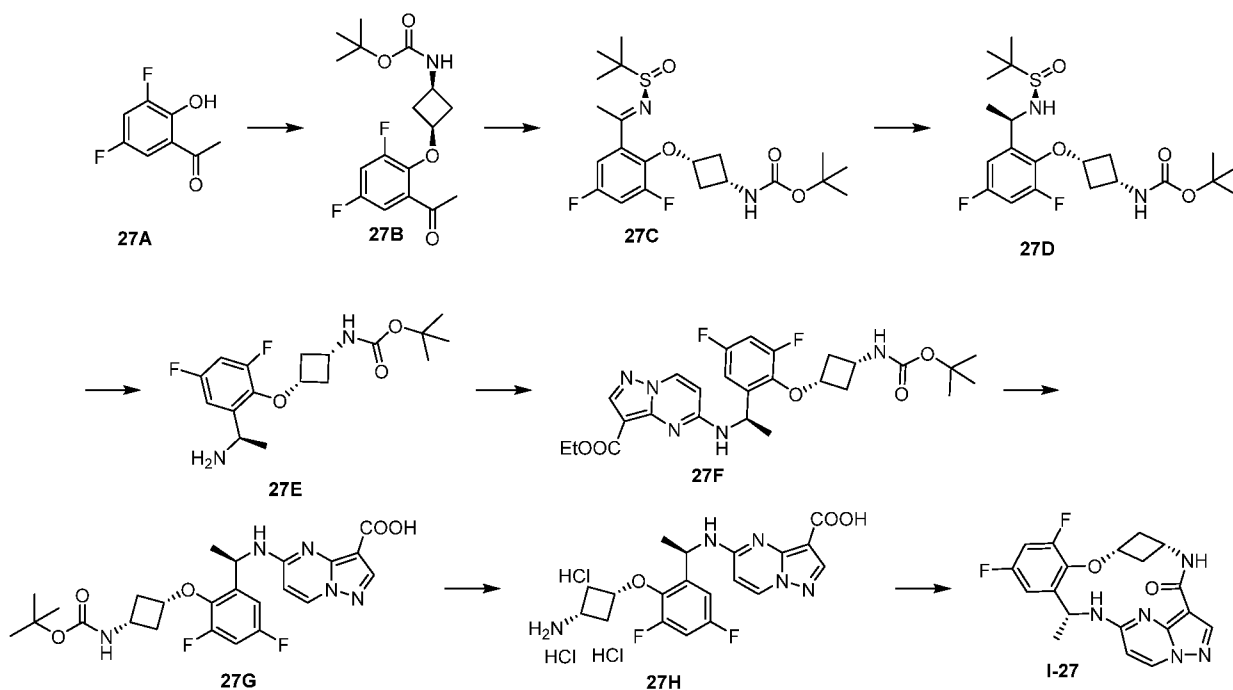
向反应瓶中,依次加入**26F** (36 mg) 和氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4N, 5mL), 加毕40°C 搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液得到化合物**26G** (37 mg), 未经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI) *m/z*: 398.1[M-H]⁻。

步骤7: (3^{1*S*},3^{3*S*},6^{3*E*},6^{4*E*},8*R*)-1⁴-氟-3³,8-二甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁烷环辛内酰胺-5-酮

将五氟苯基磷酸酯 (30 mg) 加入到含有**26G** (37 mg)、DIPEA (57 mg)、DCM (40 mL)、DMF (8 mL) 的溶液中。室温搅拌反应, 反应完全后, 浓缩反应液, 向浓缩物中加入乙酸乙酯 (50 mL), 有机相依次用2M碳酸钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (MeOH:DCM=0:100~4:96) 得化合物**I-26** (22 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.52 (dd, *J* = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.78-5.73 (m, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 2.69 (dd, *J* = 6.0, 13.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 6.0, 13.5 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 6.0, 13.5 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 6.0, 13.5 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): 163.09, 157.92, 156.04, 149.36, 146.08, 144.71, 136.37, 114.23, 113.01, 103.41, 100.93, 69.65, 55.80, 44.77, 43.09, 42.56, 27.69, 22.65。MS (ESI) *m/z*: 382.5[M+H]⁺。

实施例27: (3^{1*S*},3^{3*S*},6^{3*E*},6^{4*E*},8*R*)-1⁴,1⁶-二氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁基环辛内酰胺-5-酮



步骤1: ((1*S*,3*S*)-3-(2-乙酰基-4,6-二氟苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中,依次加入**27A** (2.56 g)、((1*r*,3*r*)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (3.34 g)、三苯基膦 (5.84 g) 和四氢呋喃 (20 mL), 氮气保护冰水浴冷却下, 将DEAD (4.15g) 缓慢滴加至上述反应液中, 加毕室温搅拌10分钟后, 50°C搅拌反应。反应完全后, 向反应液加入石油醚。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=85:15), 得到化合物**27B** (3.23 g)。MS (ESI) m/z : 364.5[M+Na]⁺。

步骤2: ((1*S*,3*S*)-3-(2-((*E*)-1-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)亚胺)乙基)-4,6-二氟苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中,依次加入**27B** (3.2 g)、(*R*)-2-甲基丙基-2-磺酰亚胺 (1.24 g)、1-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷 (1.258 g)、四氢呋喃 (10 mL) 和2-甲基四氢呋喃 (10 mL), 加毕室温搅拌溶解后。冰水浴冷却下向反应液缓慢滴加钛酸四乙酯 (24.26 g), 加毕65°C搅拌反应。反应完全后, 将反应液直接倒入冰水中, 过滤, 滤液使用EA萃取, 有机相合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=90:10) 得到化合物**27C** (2.852 g)。MS (ESI) m/z : 467.5[M+Na]⁺。

步骤3: ((1*S*,3*S*)-3-(2-((*R*)-1-((*R*)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-4,6-二氟苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

-78°C, 氮气保护下, 硼氢化钠 (0.72 g) 缓慢加入含有**27C** (2.8 g) 的四氢呋喃 (100 mL) 搅拌液中, 搅拌反应, 然后将反应液缓慢升温至-30°C。反应完全后, 缓慢向反应液加入MeOH和饱和食盐水淬灭反应, 使用EA萃取, 有机相合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯= 75:25), 得到化合物**27D** (1.24 g)。MS (ESI) m/z =469.5 [M+Na]⁺。

步骤4: ((1*S*,3*S*)-3-(2-((*R*)-1-氨基乙基)-4,6-二氟苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

向反应瓶中,依次加入**27D** (1.22 g)、碘 (0.139 g)、四氢呋喃 (25 mL) 和水 (2mL), 氮气保护下, 70°C搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液得到化合物**27E** (1.14g)。MS (ESI) m/z : 365.5[M+Na]⁺。

步骤5: 5-(((*R*)-1-(2-((1*S*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁氧基)-3,5-二氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯

向反应瓶中,依次加入**27E** (1.14 g)、5-氯吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯 (689 mg)、DIPEA (3.6 g) 及乙醇 (15 mL), 加毕氮气保护下, 80°C搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 向残留物溶于EA后, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯= 65/35) 得到化合物**27F** (812 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.58 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.49(d, J = 7.5Hz, 1H), 5.55(br, 1H), 4.51(br, 1H), 4.50-4.49(m,

2H), 3.72-3.61(m, 1H), 2.69(d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.63(t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.21-2.16(m, 1H), 1.43(d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.471.22(m, 5H). MS (ESI) m/z : 554.6[M+Na]⁺.

步骤6: 5-(((R)-1-(2-((1*S*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁氧基)-3,5-二氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中,依次加入**27F** (800 mg)、氢氧化锂一水合物 (632 mg)、四氢呋喃 (15 mL) 和水 (2.000 mL), 加毕氮气保护下, 70°C 搅拌反应。反应完全后, 冰水浴冷却下向反应液加入浓盐酸调节pH至5-7, EA萃取, 有机相合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物**27G** (750 mg)。MS (ESI) m/z : 526.5[M+Na]⁺.

步骤7: 5-(((R)-1-(2-((1*S*,3*S*)-3-氨基环丁氧基)-3,5-二氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

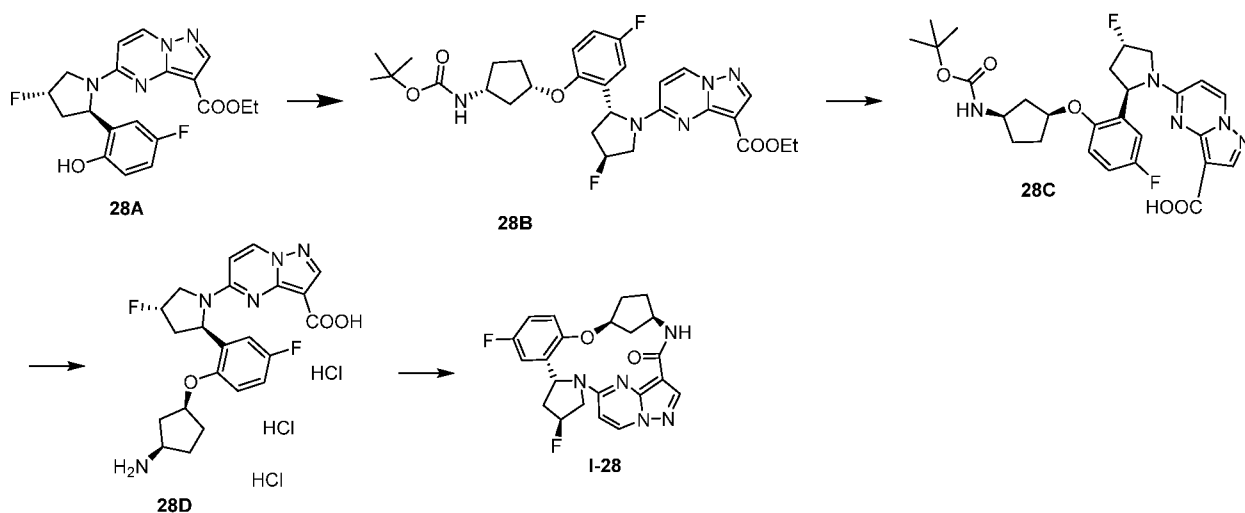
向反应瓶中,依次加入**27G** (750 mg)、氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4M, 2.19 g), 加毕室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液得到化合物**27H** (1.54 g)。未经进一步分离纯化直接下一步反应。

步骤8: (3^{1*S*},3^{3*S*},6^{3*E*},6^{4*E*},8*R*)-1⁴,1⁶-二氟-8-甲基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁基环辛内酰胺-5-酮

向反应瓶中,依次加入**27H** (1.5 g)、DIPEA (1.16 g)、DCM (80 mL) 及DMF (20 mL), 室温搅拌20分钟后。将五氟苯基二苯基磷酸酯 (576 mg) 分批加至上述反应液中, 室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 向残留物中加EA, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (DCM:MeOH = 94:6) 得化合物**I-27** (460mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.33 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.43(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.73(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.22(t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.62(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.10(m, 1H), 2.93-2.90(m, 1H), 2.12-2.08(m, 1H), 1.78-1.62(m, 1H), 1.41(d, $J = 7.5$ Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.94, 157.24, 155.34, 151.73, 149.78, 146.47, 144.01, 140.00, 136.86, 109.25, 104.34, 101.58, 77.71, 55.37, 44.27, 42.00, 37.77, 23.08. MS (ESI) m/z : 386.4[M+H]⁺.

实施例28:(1^{3*E*},1^{4*E*},2^{2*R*},2^{4*S*},5^{1*S*},5^{3*R*})-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-2(1,2)-吡咯烷基-3(1,2)-苯杂-5(1,3)-环丁基环辛内酰胺-5-酮



步骤1: 5-(((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯

向反应瓶中,依次加入**28A** (776 mg)、((1*R*,3*R*)-3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (480 mg)、三苯基磷 (786 mg) 及四氢呋喃 (1 mL), 氮气保护及冰水浴冷却下将DEAD (560 mg) 缓慢滴加至反应液中, 室温搅拌20分钟后, 50°C 搅拌反应。反应完全后, 柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 60/40) 得到化合物**28B** (1.04 g)。MS (ESI) m/z : 594.5[M+Na]⁺.

步骤2: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*S*,3*R*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡咯并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中,依次加入**28B**(998 mg)、氢氧化锂一水合物(735mg)、MeOH(30 mL)、四氢呋喃(5mL)和水(5 mL),加毕氮气保护下60°C搅拌反应。反应完全后,冰水浴冷却下向反应液加入稀盐酸(0.5M)调节pH至5-7,EA萃取,有机相合并,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩,得到化合物**28C**(872 mg)。MS (ESI) *m/z*: 566.5[M+Na]⁺。

步骤3: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*S*,3*R*)-3-氨基环戊基)氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

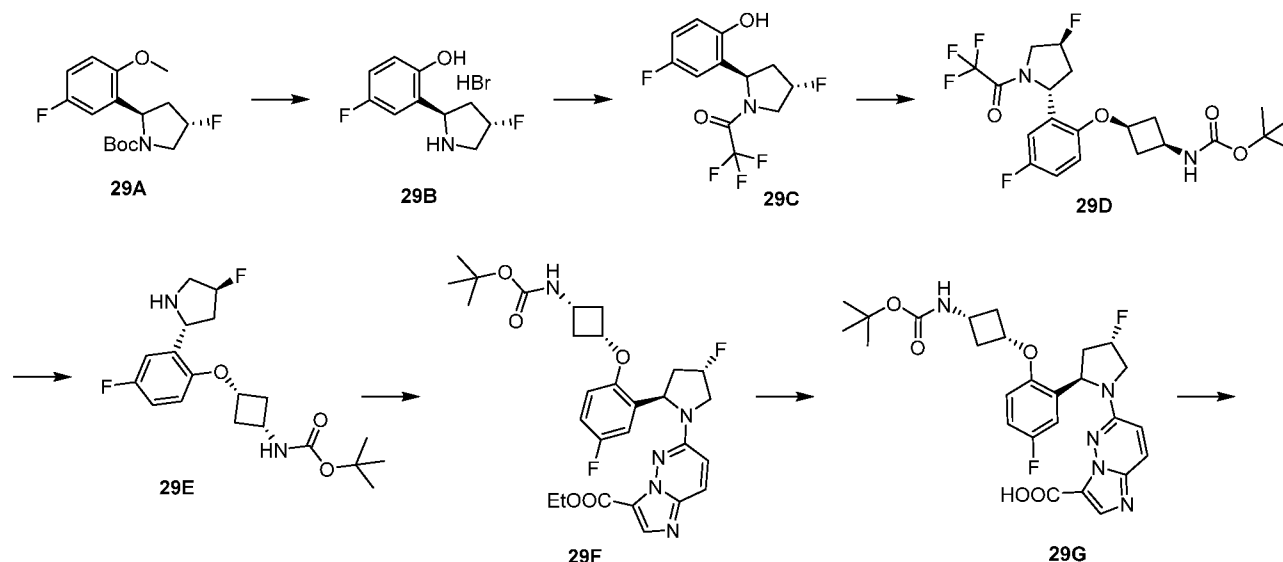
向反应瓶中,依次加入**28C**(845 mg)和氯化氢的1,4-二氧六环溶液(2.92 g),加毕氮气保护下,加毕室温搅拌反应。反应完全后,停止搅拌。浓缩反应液得到化合物**28D**(764 mg)。MS (ESI) *m/z*: 466.2[M+Na]⁺。

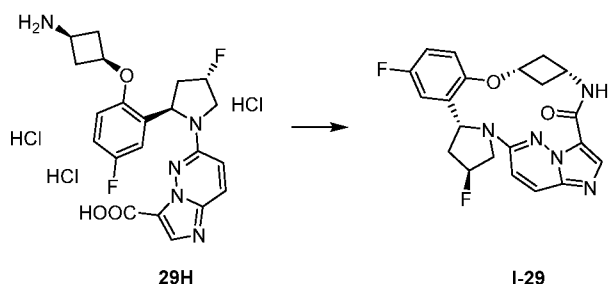
步骤4: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,2⁴*S*,5¹*S*,5³*R*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-2(1,2)-吡咯烷基-3(1,2)-苯杂-5(1,3)-环丁基环辛内酰胺-5-酮

向反应瓶中,依次加入**28D**(380 mg)、DIPEA(750 mg)、DCM(10 mL)及DMF(40.00 mL),室温搅拌10分钟,将五氟苯基二苯基磷酸酯(240 mg)分批加入到上述反应液中,室温搅拌反应。反应完全后,浓缩反应液,向残留物溶于EA后,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩。柱层析纯化(DCM: MeOH=97:3)得化合物**I-28**(149 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.78(d, *J* = 8.0Hz, 1H), 8.43(d, *J* = 10.5Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.15(d, *J* = 10.5Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 6.0Hz, 2H), 6.67(t, *J* = 8.0Hz, 1H), 5.79(t, *J* = 7.5Hz, 1H), 5.61-5.51(m, 1H), 4.99(s, 1H), 4.81(d, *J* = 7.5Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 4.11(dd, *J* = 13.0Hz, 21Hz, 1H), 2.76(m, 1H), 2.32-2.29(m, 1H), 2.19-2.17 (m, *J* = 4.5H, 1H), 2.07-1.97(m, 4H), 1.79-1.76(m, *J* = 6.0Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.22, 157.96, 156.09, 154.74, 150.56, 145.61, 137.26, 134.23, 114.64, 101.54, 99.99, 93.97, 92.57, 79.63, 56.43, 55.37, 53.07, 46.17, 42.26, 38.50, 32.24, 32.22. MS (ESI) *m/z*: 426.4[M+H]⁺。

实施例29: (2²*R*,2⁴*S*,5¹*S*,5³*S*,*E*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-2(1,2)-吡咯烷基-3(1,2)-苯杂-5(1,3)-环丁基环辛内酰胺-7-酮





步骤 1: 4-氟-2-((2*R*,4*S*)-4-氟吡咯烷-2-基)苯酚氢溴酸盐

在反应瓶中，依次加入 **29A** (5.34 g)、四丁基溴化铵 (0.352 g) 及溴化氢水溶液 (71.7 g)，120℃ 搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液得到化合物 **29B** (5.44 g)。未纯化直接投料下一步。MS (ESI) m/z : 200.14 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 2,2,2-三氟-1-((2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-羟基苯基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮

反应瓶中，氮气保护及冰水浴冷却下，缓慢将三氟乙酸酐 (474 mg) 滴加到 **29B** (300 mg)、TEA (457 mg) 和 DCM (10 mL) 混合物中，加毕室温搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=80/20) 得到化合物 **29C** (142mg)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.71(s, 1H), 6.96-6.89(m, 2H), 6.79 (dd, $J = 3.0\text{Hz}, 6.5\text{Hz}$, 1H), 5.53-5.42(m, 1H), 5.24 (t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.03(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.18-2.05(m, 1H). MS (ESI) m/z : 318.5 $[M+Na]^+$ 。

步骤 3: ((1*S*,3*s*)-3-(4-氟-2-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(2,2,2-三氟乙酰基)吡咯烷-2-基)苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

反应瓶中，氮气保护及冰水浴冷却下，将 DEAD (77 mg) 缓慢滴加到 **29C** (142mg)、((1*r*,3*r*)-3-羟基环戊胺)氨基甲酸叔丁酯 (66.5 mg)、三苯基磷 (124 mg) 和四氢呋喃 (2 mL) 混合物中，加毕室温搅拌 30 分钟后，50℃ 搅拌反应。反应完全后，直接向反应液中加入石油醚，过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=85:15) 得到化合物 **29D** (82mg)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.20(s, 1H), 7.19-7.02(m, 2H), 6.86 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 5.55-5.44(m, 1H), 5.26 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.43(t, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.08(m, 2H), 3.68(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.75(br, 3H), 2.17-1.96(m, 3H), 1.38(s, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 157.66, 155.78, 155.03, 150.62, 130.49, 127.41, 117.49, 93.55, 92.16, 78.21, 65.79, 60.22, 54.59, 38.65, 28.69. MS (ESI) m/z : 487.4 $[M+Na]^+$ 。

步骤 4: ((1*S*,3*s*)-3-(4-氟-2-((2*R*,4*S*)-4-氟吡咯烷-2-基)苯氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯

反应瓶中，依次加入 **29D** (82mg)、氢氧化锂一水合物 (44.5 mg)、MeOH (4 mL)、四氢呋喃 (0.5 mL) 和水 (0.5 mL)，加毕氮气保护下，60℃ 搅拌反应。反应完全后，冰水浴冷却下向反应液中加入稀盐酸 (0.5M) 调节 pH 至 5-7，EA 萃取，有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸干燥。过滤，滤液浓缩，得到化合物 **29E** (54mg)。未纯化直接投料下一步。MS (ESI) m/z : 369.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 6-((2*R*,4*S*)-2-(2-((1*S*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-羧酸乙酯

反应瓶中，依次加入 **29E** (410mg)、6-氯咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-甲酸乙酯 (251 mg)、氟化钾 (388 mg) 及二甲基亚砜 (6mL)，氮气保护及 120℃ 搅拌反应。反应完全后，将反应液倒入 EA 中，饱和食盐水洗涤，无水硫酸干燥，过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=50:50)，得到化合物 **29F** (156 mg)。MS (ESI) m/z : 580.5 $[M+Na]^+$ 。

步骤 6: 6-((2*R*,4*S*)-2-(2-((1*S*,3*S*)-3-((叔丁基氧羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-羧酸

反应瓶中，依次加入 **29F** (156mg)、氢氧化锂一水合物 (70.4 mg)、MeOH (6 mL)、四氢呋喃 (2 mL) 及水 (0.5mL)，加毕氮气保护下，60℃ 搅拌反应。反应完全后，冰水浴冷却下向反应液中加入稀盐酸 (0.5M) 调节 pH 至 5-7，EA 萃取，有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸干燥。过滤，滤液浓缩，得到化合物 **29G** (146mg)。MS (ESI) m/z : 552.5 $[M+Na]^+$ 。

步骤 7: 6-((2*R*,4*S*)-2-(2-((1*s*,3*S*)-3-氨基环丁氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*] 咪嗪-3-羧酸三盐酸盐

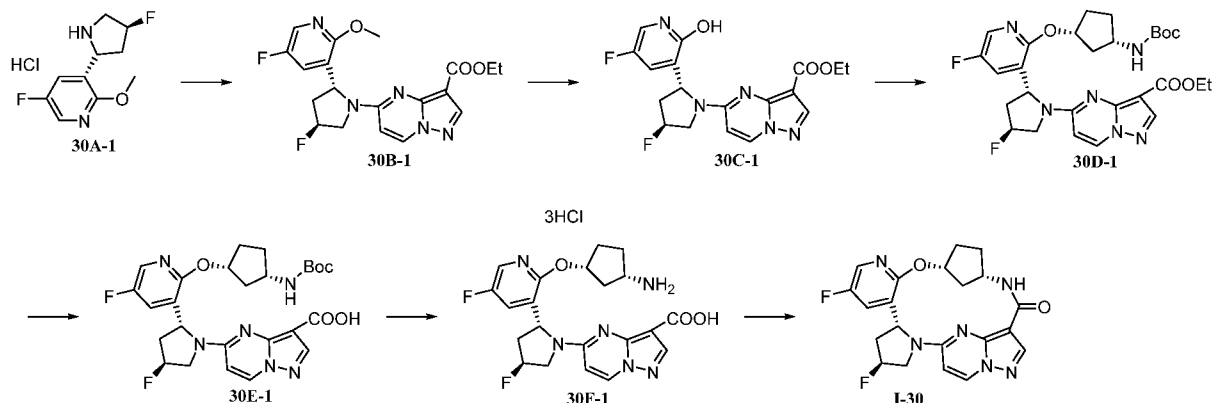
反应瓶中,依次加入**29G** (146mg)、氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M, 10 mL), 室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液得到化合物**29H** (184mg)。MS (ESI) *m/z*: 427.9[M-H]⁻。

步骤 8: (2²*R*,2⁴*S*,5¹*S*,5³*S*,*E*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(6,3)-咪唑并[1,2-*b*]咪嗪-2(1,2)-吡咯烷基-3(1,2)-苯杂-5(1,3)-环丁基环辛内酰胺-7-酮

反应瓶中,依次加入**29H** (184mg)、DIPEA (265 mg)、DCM (60 mL) 和DMF (10.0 mL), 加毕室温搅拌10分钟。将五氟苯基二苯基磷酸酯(131 mg)分次加入到上述反应液中, 室温搅拌反应。反应完全后, 将反应液倒入EA, 有机相合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化(DCM/MeOH=96/4)得化合物**I-29** (15mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.30(d, *J* = 10.5Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 10.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.27(d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 10.0Hz, 1H), 7.02(t, *J* = 7.5Hz, 1H), 6.61(t, *J* = 4.5Hz, 1H), 5.89(t, *J* = 7.5Hz, 1H), 5.60-5.49(m, 1H), 4.99(s, 1H), 4.81(d, *J* = 4.5Hz, 1H), 4.47-4.39(m, 1H), 4.13-4.08(m, 1H), 3.08(t, *J* = 6.5Hz, 1H), 2.85-2.77(m, 2H), 2.18(q, *J* = 7.5Hz, 2H), 1.76 (t, *J* = 7.5Hz, 1H)。¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 158.30, 157.72, 156.42, 153.59, 149.17, 138.33, 136.81, 134.33, 127.61, 122.46, 114.91, 93.83, 92.44, 74.88, 58.01, 52.53, 44.72, 43.08, 36.37, 35.44。MS (ESI) *m/z*: 412.5[M+H]⁺。

实施例 30: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,2⁴*S*,5¹*R*,5³*S*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]咪啉杂-3(3,2)-吡啉杂-2(1,2)-吡咯烷-5(1,3)-环戊基环庚内酰胺-7-酮



步骤 1: 5-((2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]咪啉-3-羧酸乙酯

向微波管中依次加入**30A-1** (0.64 g)、5-氯吡唑并[1,5-*a*]咪啉-3-羧酸乙酯(0.634 g)、DIPEA (1.650 g) 和正丁醇 (15 mL), 搅拌 1 分钟后, 微波 120°C 搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物中加入乙酸乙酯, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 60:40) 得到化合物**30B-1** (0.676 g)。MS (ESI) *m/z*: 426.4 [M+Na]⁺。

步骤 2: 5-((2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-羟基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]咪啉-3-羧酸乙酯

向反应瓶中依次加入**30B-1** (0.676 g)、无水乙醇 (25 mL)、氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 M, 45 mL), 75°C 搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8, 用 DCM 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物**30C-1** (0.64 g)。MS (ESI) *m/z*: 412.4[M+Na]⁺。

步骤 3: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*R*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]咪啉-3-甲酸乙酯

在 0°C 及氮气保护下, 将 DEAD (0.23 g) 缓慢滴加至**30C-1** (0.32 g)、((1*S*,3*S*)-3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (0.20 g) 和三苯基膦 (0.32 g) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中, 50°C 搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯= 60/40) 得到化合物**30D-1** (0.31 g)。MS (ESI) *m/z*: 595.6 [M+Na]⁺。

步骤 4: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*R*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中,依次加入 **30D-1** (0.31 g)、氢氧化锂一水合物 (0.23 g)、乙醇 (5 mL)、四氢呋喃 (2.5 mL) 和水 (2 mL), 氮气保护下, 70°C 搅拌反应。反应完全后, 冷却至室温, 向反应液加入稀盐酸 (2N) 调节 pH 至小于 5, EA 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物 **30E-1** (0.26 g)。MS (ESI) *m/z*: 567.6[M+Na]⁺。

步骤 5: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*R*,3*S*)-3-氨基环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

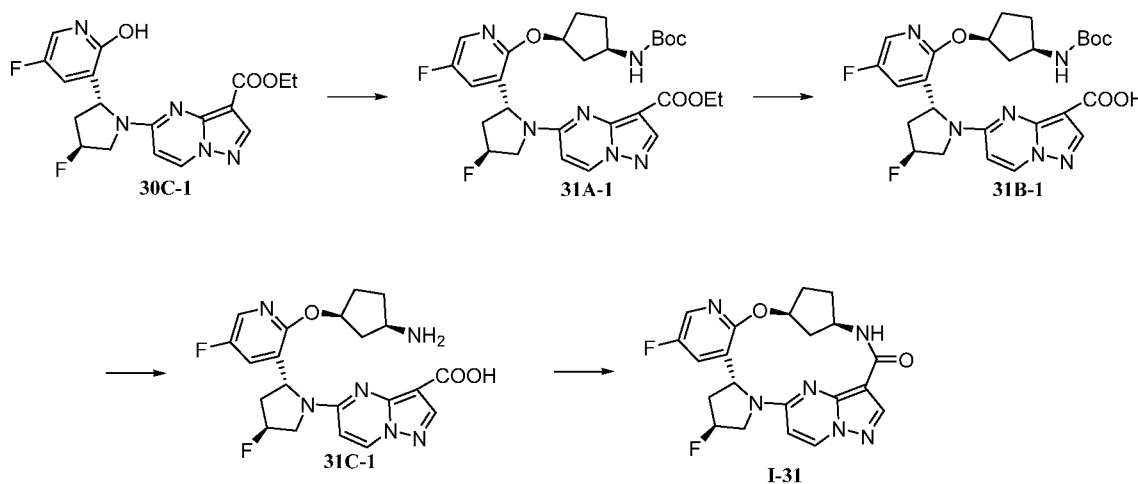
向反应瓶中加入 **30E-1** (255 mg), 冰水浴冷却下加入乙醇 (2 mL) 和氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 M, 8 mL), 加毕室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物用乙腈打浆, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **30F-1** (248 mg)。MS (ESI) *m/z*: 467.6[M+Na]⁺。

步骤 6: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,2⁴*S*,5¹*R*,5³*S*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-3(3,2)-吡啶杂-2(1,2)-吡咯烷-5(1,3)-环戊基环庚内酰胺-7-酮

将五氟苯基二苯基磷酸酯 (181 mg) 分批加入到 **30F-1** (248 mg)、DIPEA (579 mg)、DMF (10 mL) 和 DCM (50 mL) 的混合物中, 室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物中加入饱和碳酸钠水溶液, EA 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (DCM: MeOH = 97:3) 得到化合物 **I-30** (71 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.03 – 5.93 (m, 1H), 5.63 – 5.52 (m, 1H), 5.21 (td, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 2H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 2.34 – 2.15 (m, 2H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.90 – 1.86 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.64, 156.43, 155.73, 145.51, 137.40, 132.59, 126.18, 102.05, 100.17, 94.10, 92.71, 79.48, 57.15, 52.11, 51.30, 42.60, 42.43, 38.49, 33.60, 31.62. MS (ESI) *m/z*: 449.4 [M+Na]⁺。

实施例 31: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,2⁴*S*,5¹*S*,5³*R*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-3(3,2)-吡啶杂-2(1,2)-吡咯烷杂-5(1,3)-环戊基环庚内酰胺-7-酮



步骤 1: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯

在 0°C 及氮气保护下, 将 DEAD (248 mg) 缓慢滴加至 **30C-1** (346 mg)、((1*S*,3*R*)-3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (233 mg)、三苯基磷 (350 mg) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中, 50°C 搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 60: 40) 得到化合物 **31A-1** (402 mg)。MS (ESI) *m/z*: 595.6 [M+Na]⁺。

步骤 2: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*S*,3*R*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

反应瓶中,依次加入 **31A-1** (400 mg)、氢氧化锂一水合物 (493 mg)、乙醇 (5 mL)、四氢呋喃 (2.5 mL) 及水 (2 mL), 氮气保护下, 70°C 搅拌反应。反应完全后, 向反应液中加入稀盐酸 (2N) 调节 pH 至小于 5, EA 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到化合物 **31B-1** (357 mg)。MS (ESI) *m/z*: 543.6[M-H]⁺。

步骤 3: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*S*,3*R*)-3-氨基环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

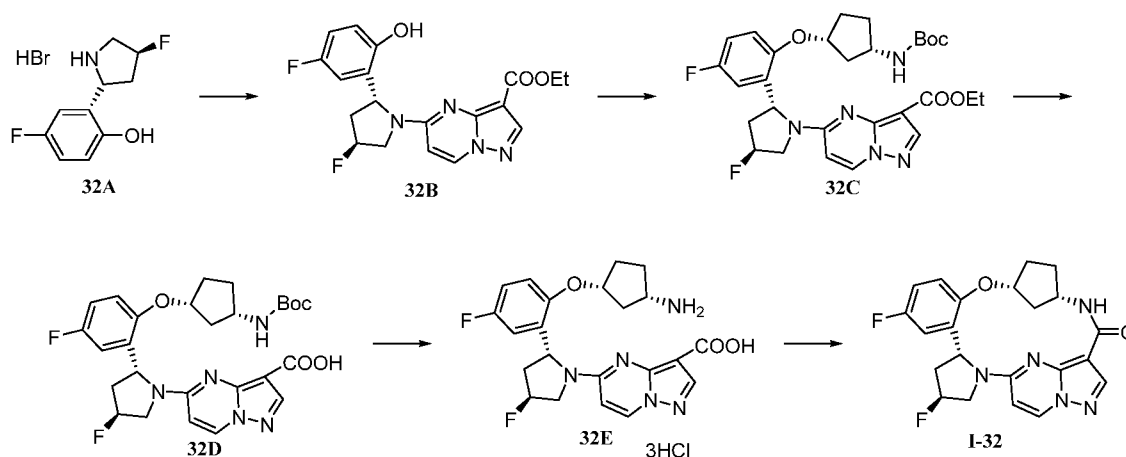
冰浴冷却下, 向含有 **31B-1** (357 mg) 的反应瓶中, 加入乙醇 (2 mL) 和氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 M, 8 mL), 室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物用乙腈打浆, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 **31C-1** (377 mg)。MS (ESI) *m/z*: 443.1[M-H]⁺。

步骤 4: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,2⁴*S*,5¹*S*,5³*R*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-3(3,2)-吡啶杂-2(1,2)-吡咯烷杂-5(1,3)-环戊基环庚内酰胺-7-酮

将五氟苯基二苯基磷酸酯 (275 mg) 分批加入到 **31C-1** (377 mg)、DIPEA (880 mg)、DMF (10 mL) 及 DCM (50 mL) 溶液中, 室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物中加入饱和碳酸钠水溶液, EA 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (DCM/MeOH = 97/3) 得到化合物 **I-31** (135 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (dd, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 6.75 – 6.63 (m, 1H), 5.72 – 5.50 (m, 2H), 5.33 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.82 – 4.77 (m, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 3H), 2.07 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.15, 156.39, 154.73, 145.49, 145.04, 137.37, 132.23, 128.58, 124.71, 124.54, 101.69, 99.98, 93.89, 92.49, 79.82, 56.28, 53.22, 45.88, 41.91, 33.27, 31.52. MS (ESI) *m/z*: 449.4 [M+Na]⁺。

实施例 32: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,2⁴*S*,5¹*R*,5³*S*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-2(1,2)-吡咯烷杂-3(1,2)-苯杂-5(1,3)-环戊基环庚内酰胺-7-酮



步骤 1: 5-((2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯

微波管中依次加入 **32A** (1.25 g)、5-氟吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸乙酯 (1.11 g)、DIPEA (2.88 g) 和正丁醇 (20 mL), 搅拌 1 分钟后, 微波 120°C 搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物溶于乙酸乙酯 (200 mL), 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 60/40) 得到化合物 **32B** (1.01 g)。MS (ESI) *m/z*: 411.4 [M+Na]⁺。

步骤 2: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*R*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯

0℃, 氮气保护下, 将 DEAD (359 mg) 缓慢加至 **32B** (500 mg)、((1*S*,3*S*)-3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (311 mg)、三苯基膦 (507 mg) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中, 50℃ 搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 60/40) 得到化合物 **32C** (687 mg)。MS (ESI) *m/z*: 594.5 [M+Na]⁺。

步骤 3: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*R*,3*S*)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸

向反应瓶中, 依次加入 **32C** (500 mg)、氢氧化锂一水合物 (367 mg)、乙醇 (5 mL)、四氢呋喃 (2.5 mL) 及水 (2 mL), 氮气保护下, 70℃ 搅拌反应。反应完全后, 冰水浴冷却下, 向反应液加入稀盐酸 (2N) 调节溶液 pH 至小于 5, EA 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得化合物 **32D** (369 mg)。MS (ESI) *m/z*: 566.5 [M+Na]⁺。

步骤 4: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((1*R*,3*S*)-3-氨基环戊基)氧基)-5-氟苯基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

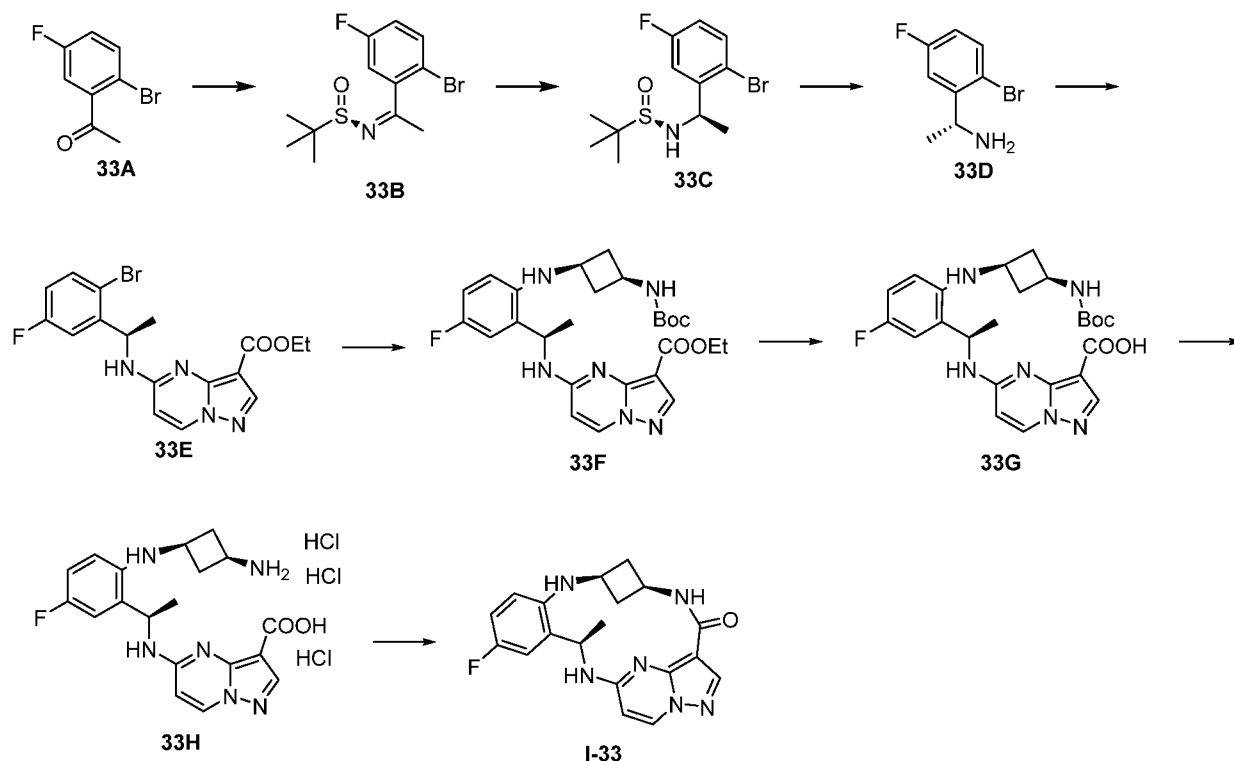
向含有 **32D** (369 mg) 的反应瓶中, 冰水浴冷却下加入乙醇 (2 mL) 和氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 M, 8 mL), 室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液得到化合物 **32E** (333 mg)。MS (ESI) *m/z*: 466.3 [M +Na]⁺。

步骤 5: (1³*E*,1⁴*E*,2²*R*,2⁴*S*,5¹*R*,5³*S*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧杂-6-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-2(1,2)-吡咯烷杂-3(1,2)-苯杂-5(1,3)-环戊基环庚内酰胺-7-酮

向反应瓶中依次加入 **32E** (333 mg)、DIPEA (467 mg)、DMF (10 mL) 及 DCM (50 mL), 将五氟苯基二苯基磷酸酯 (231 mg) 分批加入到上述反应液中, 室温搅拌反应。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物中加入饱和碳酸钠水溶液, EA 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。柱层析纯化 (DCM/MeOH = 97/3) 得到化合物 **I-32** (45 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 1H), 6.83 (dd, *J* = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.14 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 53.0 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 2H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 2.77 – 2.73 (m, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.27 – 2.09 (m, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.68 – 1.62 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.68, 156.43, 149.70, 145.30, 137.49, 115.60, 114.82, 114.16, 101.90, 100.23, 94.24, 92.85, 79.19, 57.41, 57.24, 51.78, 51.13, 42.86, 42.69, 39.49, 33.92, 30.38. MS (ESI) *m/z*: 448.4 [M+Na]⁺。

实施例 33: (3¹*S*,3³*S*,6³*E*,6⁴*E*,8*R*)-1⁴-氟-8-甲基-2,4,7-三氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁杂辛内酰胺-5-酮



步骤 1: (R,Z)-N-(1-(2-溴-5-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

反应瓶中，依次加入 **33A** (20.00 g)、(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (16.75 g)、二乙二醇二甲醚 (12.36 g)、四氢呋喃 (150 mL) 及 2-甲基四氢呋喃 (150 mL)。冰水浴冷却下，加入钛酸四乙酯 (105 g)，加毕 60℃ 搅拌反应。反应完全后，将反应液倒入冰水 (2 L) 中，加入 EA (1 L) 剧烈搅拌。过滤，滤饼用 EA 洗涤，滤液分相，水相用 EA 萃取，合并有机相，依次用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (乙酸乙酯:石油醚=0:100~10:90) 得到化合物 **33B** (20.80 g)。

步骤 2: (R)-N-((R)-1-(2-溴-5-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

-15℃ 下，向反应瓶中，依次加入 **33B** (20.80 g)、四氢呋喃 (300 mL) 和水 (6 mL)，搅拌溶解后，分批加入硼氢化钠 (7.47 g)。加毕室温搅拌反应。反应完全后，将反应液倒入冰水 (2 L) 中，剧烈搅拌 45 分钟后，加入 EA (1 L)，分相，水相用 EA 萃取，合并有机相，依次用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。选用 Chiral ART Cellulose-SC 柱手性制备 (流动性体系: 正己烷 93%, DCM/乙醇 (3:1) 7% 等度洗脱) 得到化合物 **33C** (7.44 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (dd, *J* = 5.5, 8.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 3.0, 10.0 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H). UPC²MS(ESI) *m/z*: 344.07 [M+Na]⁺.

步骤 3: (R)-1-(2-溴-5-氟苯基)乙基-1-胺

向反应瓶中，依次加入 **33C** (4.4274 g)、碘 (1 g)、四氢呋喃 (80 mL) 和水 (8 mL)，50℃ 搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，得到化合物 **33D** (5.88 g)。未纯化直接投料下一步。

步骤 4: (R)-5-((1-(2-溴-5-氟苯基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯

向含有 **33D** (5.88 g) 的反应瓶中，依次加入 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (3.41 g)、正丁醇 (40 mL)、DIPEA (8.89 g)，加毕，微波 120℃ 搅拌反应。反应完全后，浓缩反应液，残留物用 EA (300 mL) 溶解后，依次用水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液浓缩。柱层析纯化 (乙酸乙酯:石油醚=0:100~50:50) 得到化合物 **33E** (2.82 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.20 (t, *J* =

5.6 Hz, 1H), 1.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) 163.2, 162.8, 156.6, 148.0, 146.8, 136.5, 134.9, 117.1, 116.4, 114.3, 101.5, 98.8, 59.2, 50.0, 21.4, 15.1. MS (ESI) m/z : 429.3[M+Na] $^+$.

步骤 5: 5-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)氨基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯

反应瓶中,依次加入 **33E** (700 mg)、顺式-3-氨基-1-环丁基氨基甲酸叔丁酯 (480 mg)、碘化亚铜 (65.5 mg)、N,N-二乙基水杨酰胺 (133 mg)、超干 DMF (30 mL) 和磷酸三钾 (1095 mg), 110°C 搅拌反应。反应完全后,将反应液倒入乙酸乙酯 (300 mL) 中,依次用水、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩。柱层析纯化 (乙酸乙酯:石油醚=0:100~35:65) 得到化合物 **33F** (0.236 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 8.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.45-6.44 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 513.8 [M+H] $^+$.

步骤 6: 5-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁基)氨基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

向含有 **33F** (226 mg) 的反应瓶中,依次加入乙醇 (2 mL)、四氢呋喃 (2 mL)、水 (0.5mL) 和氢氧化锂一水合物 (185 mg), 80°C 搅拌反应。反应完全后,将反应液倒入冰水 (100 mL) 中,缓慢加入稀盐酸 (0.5M) 调节 pH 至 3-4,用 DCM 萃取,合并 DCM 相,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩得到化合物 **33G** (201 mg)。未纯化直接下一步反应。

步骤 7: 5-(((R)-1-(2-(((1s,3S)-3-氨基环丁基)氨基)-5-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸三盐酸盐

向含有 **33G** (201 mg) 的反应瓶中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4N, 30 mL), 50°C 搅拌反应。反应完全后,浓缩反应液,得到化合物 **33H** (205 mg)。未纯化直接下一步反应。

步骤 8: (3 ^1S ,3 ^3S ,6 ^3E ,6 ^4E ,8R)-1 4 -氟-8-甲基-2,4,7-三氮杂-6(3,5)-吡啶并[1,5-a]嘧啶杂-1(1,2)-苯杂-3(1,3)-环丁杂辛内酰胺-5-酮

向含有 **33H** (205 mg) 的反应瓶中,依次加入 DCM (60 mL)、DMF (6mL) 和 DIPEA (449 mg), 室温搅拌下,加入五氟苯基二苯基磷酸酯 (175 mg)。加毕室温搅拌反应。反应完全后,浓缩反应液,向残留物溶于 EA 后 (200 mL),依次用 2M 碳酸钠水溶液、水洗涤,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩。柱层析纯化 (MeOH:DCM=0:100~2.5:97.5) 得化合物 **I-33** (52 mg)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 2.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 5.0, 9.0$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 160.89, 156.86, 155.55, 146.44, 144.48, 139.67, 136.36, 135.12, 114.37, 113.76, 113.33, 101.85, 100.92, 48.62, 44.49, 43.54, 35.57, 35.04, 23.27. MS (ESI) m/z : 367.19 [M+H] $^+$.

试验例 1: 体外酶活性

1.1 EML4-ALK 抑制活性

用激酶缓冲液 (50mM HEPES、10mM MgCl_2 、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20) 对 50ng/ μL 的 EML4-ALK 母液进行稀释,按每孔加入 6 μL 1.67 \times 的 0.4 ng/ μL 的工作液 (终浓度为 0.24ng/ μL),用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中,使化合物终浓度为 1000nM-0.24nM, 4 倍梯度,共 7 个浓度,同时设空白对照孔 (不含酶) 与阴性对照孔 (含酶,加溶媒 DMSO), 设 2 个复孔。酶与化合物或溶媒反应 60min 后,将用激酶缓冲液配制好的 5 \times 的 50 μM ATP (终浓度为 10 μM) 与 5 \times 的 0.5 μM 底物 (终浓度为 0.1 μM , ULight-poly GT), 按 1:1 混合后按每孔 4 μL 加入孔中; 封板膜封板以后,室温反应 2h 后,每孔加入 5 μL 4 \times 的 40 mM EDTA (终浓度为 10mM), 室温 5min, 再每孔加入 5 μL 4 \times 的 8nM 检测试剂 (终浓度为 2 nM, Eu-anti-phospho-tyrosine antibody), 室温孵育 1 小时, Envision 仪器读板 (激发 320 nm, 发射 665 nm), 结果经四参数拟合计算 IC_{50} 。结果如表 1 所示。

1.2 ALK(G1202R)抑制活性

用激酶缓冲液（50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20）对 50ng/μL 的 ALK（G1202R）母液进行稀释，按每孔加入 6μL 1.67×的 0.167ng/μL 的工作液（终浓度为 0.1ng/μL），用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中，使化合物终浓度为 1000nM-0.24nM，4 倍梯度，共 7 个浓度，同时设空白对照孔（不含酶）与阴性对照孔（含酶，加溶媒 DMSO）。酶与化合物或溶媒反应 60min 后，将用激酶缓冲液配制好的 5×的 50μM ATP（终浓度为 10μM）与 5×的 0.5μM 底物（终浓度为 0.1μM，ULight-poly GT），按 1:1 混合后按每孔 4 μL 加入孔中；封板膜封板以后，室温反应 2h 后，每孔加入 5μL 4×的 40mM EDTA（终浓度为 10mM），室温 5min，再每孔加入 5μL 4×的 8nM 检测试剂（终浓度为 2nM，Eu-anti-phospho-tyrosine antibody），室温孵育 1 小时；Envision 仪器读板（激发 320nm，发射 665nm），结果经四参数拟合计算 IC₅₀。结果如表 2 所示。

1.3 ALK（C1156Y）抑制活性

用激酶缓冲液（50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20）对 50ng/μL 的 ALK（C1156Y）母液进行稀释，按每孔加入 6μL 1.67×的 0.167ng/μL 的工作液（终浓度为 0.1ng/μL），用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中，使化合物终浓度为 1000nM-0.24nM，4 倍梯度，共 7 个浓度，同时设空白对照孔（不含酶）与阴性对照孔（含酶，加溶媒 DMSO）。酶与化合物或溶媒反应 60min 后，将用激酶缓冲液配制好的 5×的 10μM ATP（终浓度为 2μM）与 5×的 0.5μM 底物（终浓度为 0.1μM，ULight-poly GT），按 1:1 混合后按每孔 4 μL 加入孔中；封板膜封板以后，室温反应 2h 后，每孔加入 5μL 4×的 40mM EDTA（终浓度为 10mM），室温 5min，再每孔加入 5μL 4×的 8nM 检测试剂（终浓度为 2nM，Eu-anti-phospho-tyrosine antibody），室温孵育 1 小时；Envision 仪器读板（激发 320nm，发射 665nm），结果经四参数拟合计算 IC₅₀。结果如表 2 所示。

1.4 ALK（G1269A）抑制活性筛选

用激酶缓冲液（50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20）对 50 ng/μL 的 ALK（G1269A）母液进行稀释，按每孔加入 6μL 1.67×的 0.005ng/μL 的工作液（终浓度为 0.003 ng/μL），用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中，使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM，共 7 个浓度梯度，4 倍稀释，同时设空白对照孔（不含酶）与阴性对照孔（含酶，加溶媒 DMSO）。酶与化合物或溶媒反应 30min 后，将用激酶缓冲液配制好的 5×的 50μM ATP（终浓度为 10μM）与 5×的 0.5μM 底物（终浓度为 0.1μM，U Light-poly GT），按 1:1 混合后按每孔 4 μL 加入孔中；封板膜封板以后，室温反应 2h 后，每孔加入 5μL 4×的 40 mM EDTA（终浓度为 10 mM），室温 5min，再每孔加入 5 μL 4×的 8nM 检测试剂（终浓度为 2 nM，Eμ-anti-phospho-tyrosine antibody），室温孵育 1 小时；PE Envision 多功能酶标仪进行读板（激发 320nm，发射 665nm），采用四参数拟合，计算 IC₅₀。结果如表 2 所示。

1.5 ALK（F1174L）抑制活性筛选

用激酶缓冲液（50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20）对 50 ng/μL 的 ALK（F1174L）母液进行稀释，按每孔加入 6μL 1.67×的 0.005ng/μL 的工作液（终浓度为 0.003 ng/μL），用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中，使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM，共 7 个浓度梯度，4 倍稀释，同时设空白对照孔（不含酶）与阴性对照孔（含酶，加溶媒 DMSO）。酶与化合物或溶媒反应 30min 后，将用激酶缓冲液配制好的 5×的 50μM ATP（终浓度为 10μM）与 5×的 0.5μM 底物（终浓度为 0.1μM，U Light-poly GT），按 1:1 混合后按每孔 4 μL 加入孔中；封板膜封板以后，室温反应 2h 后，每孔加入 5μL 4×的 40 mM EDTA（终浓度为 10 mM），室温 5min，再每孔加入 5 μL 4×的 8nM 检测试剂（终浓度为 2 nM，Eμ-anti-phospho-tyrosine antibody），室温孵育 1 小时；PE Envision 多功能酶标仪进行读板（激发 320nm，发射 665nm），采用四参数拟合，计算 IC₅₀。结果如表 2 所示。

1.6 ALK（R1275Q）抑制活性筛选

用激酶缓冲液（50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20）对 50 ng/μL 的 ALK（R1275Q）母液进行稀释，按每孔加入 6μL 1.67×的 0.01ng/μL 的工作液（终浓度为 0.006ng/μL），用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中，使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM，共 7 个浓度梯度，4 倍稀释，同时设空白对照孔（不含酶）与阴性对照孔（含酶，加溶媒 DMSO）。酶与化合物或

溶媒反应 30min 后, 将用激酶缓冲液配制好的 5×的 50 μ M ATP (终浓度为 10 μ M) 与 5×的 0.5 μ M 底物 (终浓度为 0.1 μ M, U Light-poly GT), 按 1:1 混合后按每孔 4 μ L 加入孔中; 封板膜封板以后, 室温反应 2h 后, 每孔加入 5 μ L 4×的 40 mM EDTA (终浓度为 10 mM), 室温 5min, 再每孔加入 5 μ L 4×的 8nM 检测试剂 (终浓度为 2 nM, E μ -anti-phospho-tyrosine antibody), 室温孵育 1 小时; PE Envision 多功能酶标仪进行读板 (激发 320nm, 发射 665nm), 采用四参数拟合, 计算 IC₅₀。结果如表 2 所示。

1.7 ALK (L1196M) 抑制活性筛选

用激酶缓冲液 (50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20) 对 50 ng/ μ L 的 ALK(L1196M) 母液进行稀释, 按每孔加入 6 μ L 1.67×的 0.00668ng/ μ L 的工作液 (终浓度为 0.004 ng/ μ L), 用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中, 使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM, 共 7 个浓度梯度, 4 倍稀释, 同时设空白对照孔 (不含酶) 与阴性对照孔 (含酶, 加溶媒 DMSO)。酶与化合物或溶媒反应 30min 后, 将用激酶缓冲液配制好的 5×的 50 μ M ATP (终浓度为 10 μ M) 与 5×的 0.5 μ M 底物 (终浓度为 0.1 μ M, U Light-poly GT), 按 1:1 混合后按每孔 4 μ L 加入孔中; 封板膜封板以后, 室温反应 2h 后, 每孔加入 5 μ L 4×的 40 mM EDTA (终浓度为 10 mM), 室温 5min, 再每孔加入 5 μ L 4×的 8nM 检测试剂 (终浓度为 2 nM, E μ -anti-phospho-tyrosine antibody), 室温孵育 1 小时; PE Envision 多功能酶标仪进行读板 (激发 320nm, 发射 665nm), 采用四参数拟合, 计算 IC₅₀。结果如表 2 所示。

1.8 TRKA 抑制活性

用激酶缓冲液 (50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20) 对 50 ng/ μ L 的 TRKA 母液进行稀释, 按每孔加入 6 μ L 1.67×的 0.0334ng/ μ L 的工作液 (终浓度为 0.02 ng/ μ L), 用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中, 使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM, 共 7 个浓度梯度, 4 倍稀释, 同时设空白对照孔 (不含酶) 与阴性对照孔 (含酶, 加溶媒 DMSO)。酶与化合物或溶媒反应 60min 后, 将用激酶缓冲液配制好的 5×的 50 μ M ATP (终浓度为 10 μ M) 与 5×的 0.5 μ M 底物 (终浓度为 0.1 μ M, U Light-poly GT), 按 1:1 混合后按每孔 4 μ L 加入孔中; 封板膜封板以后, 室温反应 2h 后, 每孔加入 5 μ L 4×的 40 mM EDTA (终浓度为 10 mM), 室温 5min, 再每孔加入 5 μ L 4×的 8nM 检测试剂 (终浓度为 2 nM, E μ -anti-phospho-tyrosine antibody), 室温孵育 1 小时; Envision 仪器读板 (激发 320 or 340 nm, 发射 665 nm), 结果经四参数拟合计算 IC₅₀。结果如表 3 所示。

1.9 TRKB 抑制活性

用激酶缓冲液 (50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20) 对 50 ng/ μ L 的 TRKB 母液进行稀释, 按每孔加入 6 μ L 1.67×的 0.001ng/ μ L 的工作液 (终浓度为 0.0006 ng/ μ L), 用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中, 使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM, 共 7 个浓度梯度, 4 倍稀释, 同时设空白对照孔 (不含酶) 与阴性对照孔 (含酶, 加溶媒 DMSO)。酶与化合物或溶媒反应 60min 后, 将用激酶缓冲液配制好的 5×的 50 μ M ATP (终浓度为 10 μ M) 与 5×的 0.5 μ M 底物 (终浓度为 0.1 μ M, U Light-poly GT), 按 1:1 混合后按每孔 4 μ L 加入孔中; 封板膜封板以后, 室温反应 2h 后, 每孔加入 5 μ L 4×的 40 mM EDTA (终浓度为 10 mM), 室温 5min, 再每孔加入 5 μ L 4×的 8nM 检测试剂 (终浓度为 2 nM, E μ -anti-phospho-tyrosine antibody), 室温孵育 1 小时; Envision 仪器读板 (激发 320 or 340 nm, 发射 665 nm), 结果经四参数拟合计算 IC₅₀。结果如表 3 所示。

1.10 TRKC 抑制活性

用激酶缓冲液 (50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20) 对 50 ng/ μ L 的 TRKC 母液进行稀释, 按每孔加入 6 μ L 1.67×的 0.1336ng/ μ L 的工作液 (终浓度为 0.08ng/ μ L), 用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中, 使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM, 共 7 个浓度梯度, 4 倍稀释, 同时设空白对照孔 (不含酶) 与阴性对照孔 (含酶, 加溶媒 DMSO)。酶与化合物或溶媒反应 60min 后, 将用激酶缓冲液配制好的 5×的 50 μ M ATP (终浓度为 10 μ M) 与 5×的 0.5 μ M 底物 (终浓度为 0.1 μ M, U Light-poly GT), 按 1:1 混合后按每孔 4 μ L 加入孔中; 封板膜封板以后, 室温反应 2h 后, 每孔加入 5 μ L 4×的 40 mM EDTA (终浓度为 10 mM), 室温 5min, 再每孔加入 5 μ L 4×的 8nM 检测试剂 (终浓度为 2 nM, E μ -anti-phospho-tyrosine antibody), 室温孵育 1 小时; Envision 仪器读板 (激发 320 或 340 nm, 发射 665 nm), 结果经四参数拟合计算 IC₅₀。结果如表 3 所示。

1.11 ROS1 抑制活性

用激酶缓冲液 (50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM DTT、1mM EGTA、0.01%Tween 20) 对 50 ng/μL 的 ROS1 母液进行稀释, 按每孔加入 6μL 1.67×的 0.05ng/μL 的工作液 (终浓度为 0.03ng/μL), 用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中, 使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM, 共 7 个浓度梯度, 4 倍稀释, 同时设空白对照孔 (不含酶) 与阴性对照孔 (含酶, 加溶媒 DMSO)。酶与化合物或溶媒反应 30min 后, 将用激酶缓冲液配制好的 5×的 250μM ATP (终浓度为 50μM) 与 5×的 0.5μM 底物 (终浓度为 0.1μM, U Light-poly GT), 按 1:1 混合后按每孔 4 μL 加入孔中; 封板膜封板以后, 室温反应 2h 后, 每孔加入 5μL 4×的 40 mM EDTA (终浓度为 10 mM), 室温 5min, 再每孔加入 5 μL 4×的 8nM 检测试剂 (终浓度为 2 nM, Eμ-anti-phospho-tyrosine antibody), 室温孵育 1 小时; Envision 仪器读板 (激发 320 or 340 nm, 发射 665 nm), 结果经四参数拟合计算 IC₅₀。结果如表 4 所示。

表 1 体外酶活性 IC₅₀ (nM)

化合物	EML4-ALK	化合物	EML4-ALK	化合物	EML4-ALK
I-1	A	I-7	C	I-25-1	A
I-2	C	I-8	A	I-25-2	A
I-3	B	I-9	C	I-26	A
I-5	B	I-11	C	I-27	A
I-6	A	I-18	C	I-28	A
I-4	A	I-19	A	I-29	A
I-13	A	I-20	A	I-30	A
I-14	A	I-21	A	I-31	A
I-15	A	I-22	C	I-32	A
I-16	A	I-23	A	I-33	A
I-17	B	I-24	B		

注: 表中“ A ”表示化合物针对 EML4-ALK 活性 IC₅₀≤15nM; “ B ”表示 15<IC₅₀≤50 nM; “ C ”表示 50<IC₅₀≤500 nM; “ D ”表示 IC₅₀>500 nM。

表 2 体外酶活性 IC₅₀ (nM)

化合物	ALK G1202R	ALK C1156Y	ALK R1275Q	ALK F1174L	ALK L1196M	ALK G1269A
I-1	A	A	A	A	A	A
I-2	C					
I-3	B	B	B			
I-4	C		B			
I-5	C	C	B	B	B	C
I-6	B	B	A	A	A	B
I-7			B			
I-8	B	B	A			
I-9			B			

I-11			C			
I-13	A	A	A	A	A	B
I-14	A	A	A	A	A	B
I-15	A	A	A	A	A	
I-16	A	A	A	B	B	
I-17			C			
I-18			C			
I-19	A	A	B	B	B	B
I-20	A	A	A	A	A	B
I-21	A	A	A	A	A	B
I-22			C			
I-23	A	A	A	A	B	
I-24	B	B	B	B	B	
I-25-1	A	A	A	A	B	
I-25-2	A	A	A	B	B	
I-26	B	A	A	B	B	B
I-27	A	A	A	A	A	B
I-28	A	A	A	A	A	B
I-29	B	A	A	B	A	B
I-30	A	A	A	B	A	B
I-31	A	A	A	A	A	B
I-32	A	A	A	B	B	B
I-33	B		B	B		

注：表中“A”表示化合物针对 ALK G1202R、ALK C1156Y、ALK R1275Q、ALK F1174L、ALK L1196M 及 ALK G1269A 活性 $IC_{50} \leq 5 \text{ nM}$ ；“B”表示 $5 < IC_{50} \leq 50 \text{ nM}$ ；“C”表示 $50 < IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$ ；“D”表示 $IC_{50} > 500 \text{ nM}$ 。

表 3 体外酶活性 IC_{50} (nM)

化合物	TRKA	TRKB	TRKC	化合物	TRKA	TRKB	TRKC
I-1	B	B	B	I-19	B	A	B
I-2	C	C	C	I-20	A	A	A
I-3	B	B	B	I-21	A	A	A
I-4	A		A	I-22	B		B
I-5	A	A	B	I-23	B	A	B

I-6	B	A	B	I-24	B	A	B
I-7	C	C	C	I-25-1	A	A	B
I-8	B	A	B	I-25-2	B	A	B
I-9	B	B	C	I-26	A	A	B
I-11	B	B	C	I-27	A	A	B
I-13	A	A	A	I-28	A	A	A
I-14	A	A	A	I-29	A	A	A
I-15	A	A	A	I-30	A	A	A
I-16	B	B	B	I-31	A	A	A
I-17	B		B	I-32	A	A	B
I-18	C		B				

注:表中“ A ”表示化合物针对 TRKA、TRKB 及 TRKC 的活性 $IC_{50} \leq 0.25 \text{ nM}$; “ B ”表示 $0.25 < IC_{50} \leq 10 \text{ nM}$; “ C ”表示 $10 < IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$; “ D ”表示 $IC_{50} > 500 \text{ nM}$ 。

表 4 体外酶活性 IC_{50} (nM)

化合物	ROS1
I-1	A
I-3	C

注:表中“ A ”表示化合物针对 ROS1 活性 $IC_{50} \leq 10 \text{ nM}$; “ B ”表示 $10 < IC_{50} \leq 50 \text{ nM}$; “ C ”表示 $50 < IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$; “ D ”表示 $IC_{50} > 500 \text{ nM}$ 。

试验例 2: 体外细胞活性

2.1 对 NCI-H2228 细胞的增殖抑制作用

取处于指数生长期状态良好的 NCI-H2228 细胞, 加入 3mL PBS 清洗一遍, 加入 2mL 胰酶。放入细胞培养箱中进行消化, 不时取出显微镜下观察, 待细胞刚脱落时, 加入 3mL 完全培养基终止消化。低速台式离心机, 1500 转/min, 离心 3 min。倒掉细胞消化液, 用移液器加入 5mL 种板培养基 (RPMI 培养基+丙酮酸钠+5%FBS) 进行细胞重悬。使用细胞计数仪计数, 用种板培养基进行稀释, 调整细胞密度至 $6 \times 10^4 \text{ cells/mL}$ 。使用排枪接种于 96 孔板上, 100 μL /孔, 置恒温 CO_2 培养箱中培养 24 小时。使用纳升加样仪加化合物, 72h 后, 加 CCK-8, 10 μL /孔, 4 小时后 Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值, 计算抑制率, 抑制率 (%) = (阴性对照组平均值—实验组平均值) / (阴性对照组平均值—空白组平均值) $\times 100\%$, 以化合物浓度对数为横坐标, 抑制率为纵坐标, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 IC_{50} , 结果见表 5-1。

2.2 对 Karpas299 细胞的增殖抑制作用

取处于指数生长期状态良好的 Karpas299 细胞一皿, 收集细胞至离心管, 低速台式离心机, 1500 转/min, 离心 3 min, 弃上清, 用移液器加入 10mL 种板培养基 (RPMI 培养基+5%FBS) 进行细胞重悬。使用细胞计数仪计数, 用种板培养基进行稀释, 调整细胞密度至 6×10^4 个/mL。使用排枪接种于 96 孔板上, 100 μL /孔, 置于 37 $^\circ\text{C}$ 、含 5% CO_2 饱和湿度的细胞培养箱中培养。培养 24h 后, 使用纳升加样仪进行化合物加样, 每一浓度设置 2 个复孔, 以不加化合物的细胞作为阴性对照, 72 小时后加 CCK-8, 10 μL /孔, 4 小时后 Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值, 计算抑制率, 抑制率 (%) = (阴性对照组平均值—实验组平均值) / (阴性对照组平均值—空白组平均值) $\times 100\%$, 以化合物浓度对数为横坐标, 抑制率为纵坐标, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 IC_{50} , 结果见表 5-2。

2.3 对 EML4-ALK L1196M BaF3 细胞的增殖抑制作用

取处于指数生长期状态良好的 EML4-ALK L1196M BaF3 细胞一瓶，收集细胞至离心管，1000 转/min，离心 3 min，弃上清，用种板培养基（RPMI 培养基+10%FBS）重悬细胞。使用细胞计数仪计数，用种板培养基进行稀释，调整细胞密度至 1×10^4 个/mL。使用排枪接种于 96 孔板上，100 μ L/孔，置于 37 $^{\circ}$ C、含 5%CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱中培养。培养 24h 后，使用纳升加样仪进行化合物加样，每一浓度设置 2 个复孔，以不加化合物的细胞作为阴性对照，72 小时后加 CCK-8，10 μ L/孔，2 小时后 Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值，计算抑制率，抑制率 (%) = (阴性对照组平均值 - 实验组平均值) / (阴性对照组平均值) \times 100%，以化合物浓度对数为横坐标，抑制率为纵坐标，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀，结果见表 5-3。

2.4 对 TFG-NTRK1 BaF3 细胞的增殖抑制作用

取处于指数生长期状态良好的 TFG-NTRK1 BaF3 细胞一瓶，收集细胞至离心管，1000 转/min，离心 3 min，弃上清，用种板培养基（RPMI 培养基+10%FBS）重悬细胞。使用细胞计数仪计数，用种板培养基进行稀释，调整细胞密度至 5×10^4 个/mL。使用排枪接种于 96 孔板上，100 μ L/孔，置于 37 $^{\circ}$ C、含 5%CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱中培养。培养 24h 后，使用纳升加样仪进行化合物加样，每一浓度设置 2 个复孔，以不加化合物的细胞作为阴性对照，72 小时后加 CCK-8，10 μ L/孔，2 小时后 Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值，计算抑制率，抑制率 (%) = (阴性对照组平均值 - 实验组平均值) / (阴性对照组平均值) \times 100%，以化合物浓度对数为横坐标，抑制率为纵坐标，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀，结果见表 5-4。

表 5-1 体外细胞活性 IC₅₀ (nM)

化合物	NCI-H2228	化合物	NCI-H2228	化合物	NCI-H2228
I-13	A	I-19	A	I-23	B
I-14	A	I-20	A	I-25-1	B
I-16	B	I-21	A	I-25-2	B

注：表中“A”表示化合物针对 NCI-H2228 活性 IC₅₀ ≤ 100nM；“B”表示 100 < IC₅₀ ≤ 200nM。

表 5-2 体外细胞活性 IC₅₀ (nM)

化合物	Karpas299	化合物	Karpas299	化合物	Karpas299
I-6	B	I-15	A	I-21	A
I-8	A	I-16	A	I-23	A
I-13	A	I-19	B	I-25-1	A
I-14	A	I-20	A	I-25-2	B

注：表中“A”表示化合物针对 Karpas299 活性 IC₅₀ ≤ 100nM；“B”表示 100 < IC₅₀ ≤ 150nM。

表 5-3 体外细胞活性 IC₅₀ (nM)

化合物	EML4-ALK L1196M BaF3	化合物	EML4-ALK L1196M BaF3	化合物	EML4-ALK L1196M BaF3
I-1	B	I-21	B	I-27	A
I-13	B	I-23	A	I-28	A
I-14	B	I-24	B	I-29	A
I-15	B	I-25-1	A	I-30	A
I-16	A	I-25-2	B	I-31	A
I-19	B	I-26	B	I-32	B
I-20	B				

注：表中“A”表示化合物针对 EML4-ALK L1196M BaF3 活性 IC₅₀ ≤ 100nM；“B”表示 100 < IC₅₀ ≤ 250nM。

表 5-4 体外细胞活性 IC₅₀ (nM)

化合物	TFG-NTRK1 BaF3	化合物	TFG-NTRK1 BaF3	化合物	TFG-NTRK1 BaF3
I-1	B	I-19	C	I-26	A
I-5	A	I-20	C	I-27	B
I-6	C	I-21	B	I-28	A
I-13	B	I-23	B	I-29	A
I-14	A	I-24	B	I-30	A
I-15	A	I-25-1	A	I-31	A
I-16	C	I-25-2	C	I-32	A

注：表中“A”表示化合物针对 TFG-NTRK1 BaF3 活性 $IC_{50} \leq 0.5nM$ ；“B”表示 $0.5 < IC_{50} \leq 1nM$ ；“C”表示 $1 < IC_{50} \leq 5nM$ 。

试验例 3：体外肝微粒体稳定性

300 μL 最终的温孵体系中，含 30 μL 肝微粒体（蛋白浓度：0.15 mg/mL），30 μL NADPH+ MgCl₂，3 μL 受试化合物，237 μL PBS 缓冲液（PH7.4）。其中有机溶剂（乙腈）的比例为 1%。每个种属做 2 份，每份 0.3 mL。每管先配好总体积为 270 μL 的底物及酶的混匀液，和 NADPH 分别在 37°C 预温孵 5 min 后，加入 30 μL NADPH+ MgCl₂ 混合，分别于 0min、15min、30min、60min 后取出 50 μL 温孵样品，加入 300 μL 含内标（地西洋 20ng/mL）的冰乙腈沉淀，涡旋震荡 5 min 后，离心（12000 rpm，4°C）10 min。吸取上清液 75 μL ，加入 75 μL 超纯水稀释混匀，0.5 μL 进样分析。相关化合物在人、大鼠和小鼠肝微粒体中消除参数见表 6-1、6-2 和 6-1。

表 6-1 人肝微粒体稳定性

化合物	HLM (0.5mg/mL)		化合物	HLM (0.5mg/mL)	
	T _{1/2} (min)	Remaining% (T=60min)		T _{1/2} (min)	Remaining % (T=60min)
I-5	348.16	89.20%	I-19	117.14	71.37%
I-6	834.89	95.00%	I-25-2	31.7	26.57%
I-14	30.8	25.10%			

表 6-2 大鼠肝微粒体稳定性

化合物	RLM (0.5mg/mL)		化合物	RLM (0.5mg/mL)	
	T _{1/2} (min)	Remaining% (T=60min)		T _{1/2} (min)	Remaining % (T=60min)
I-5	37.87	32.50%	I-14	21.88	14.89%
I-6	188.22	78.70%	I-19	48.2	42.27%

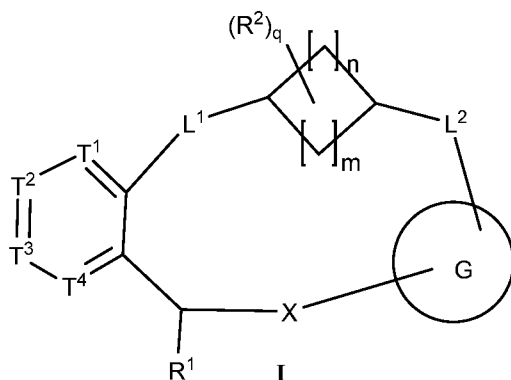
表 6-3 小鼠肝微粒体稳定性

化合物	MLM (0.5mg/mL)		化合物	MLM (0.5mg/mL)	
	T _{1/2} (min)	Remaining% (T=60min)		T _{1/2} (min)	Remaining% (T=60min)
I-1	8.45	0.50%	I-23	7.35	0.13%
I-5	10.15	1.50%	I-24	6.71	0.08%
I-6	168.43	76.80%	I-25-1	7.5	0.19%

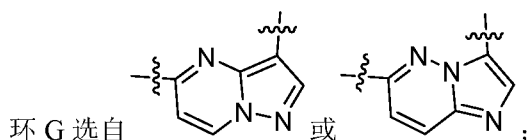
I-8	11.34	2.51%	I-25-2	7.49	0.32%
I-13	11.13	2.06%	I-27	10.13	0.70%
I-14	12.66	3.72%	I-28	6.84	0.20%
I-15	7	0.19%	I-30	7.55	0.40%
I-16	13.5	2.95%	I-31	7.31	0.20%
I-19	22.46	15.16%	I-32	8.27	0.60%
I-21	7.91	0.26%			

权利要求书

1. 式I化合物或其药学上可接受的盐,



其中,



X 选自 O 或 NR³;

R¹选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基或6-10元芳基,所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基或6-10元芳基任选地被以下基团取代:卤素、羟基、氰基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(O)C₁₋₆烷基、-NHC(O)NH₂、-CO₂H、-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、-SH、-SC₁₋₆烷基、-S(O)C₁₋₆烷基、-S(O)₂C₁₋₆烷基、-S(O)NH(C₁₋₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁₋₆烷基)、-S(O)N(C₁₋₆烷基)₂或-S(O)₂N(C₁₋₆烷基)₂;

R³选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-7元杂环烷基、6-10元芳基或6-10元杂芳基,所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-7元杂环烷基、6-10元芳基或6-10元杂芳基任选地被以下基团取代:卤素或-OC₁₋₆烷基;或者,

R¹与R³及其所连接的原子共同形成3-6元杂环烷基,所述3-6元杂环烷基任选地被以下基团取代:卤素、C₁₋₆烷基、羟基、氰基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-SH或-SC₁₋₆烷基;

T¹、T²、T³或T⁴独立地选自CR^b或N;

R^b独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、羟基、氰基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂或-CF₃;

L¹选自-O-、-NR^a-、C₁₋₆亚烷基、-OC₁₋₆亚烷基-或-C₁₋₆亚烷基O-,所述亚烷基任选地被以下基团取代:卤素、氰基、羟基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-SH或-SC₁₋₆烷基;

L²选自-NHC₁₋₆亚烷基-、-C₁₋₆亚烷基NH-、-C₁₋₆亚烷基-NR^aCO-、-NR^aC(O)-或-C(O)N(R^a)-,所述亚烷基任选地被以下基团取代:卤素、氰基、羟基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-SH或-SC₁₋₆烷基;

R^a独立地选自氢或C₁₋₆烷基;

m 或 n 独立地选自 1、2 或 3;

q 选自 0-4;

R²独立地选自卤素,氰基,羟基,任选被卤素或羟基取代的C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X 选自 NR^3 。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或 6-10 元芳基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或 6-10 元芳基, 任选地被以下基团取代: 卤素、羟基、氰基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$; 优选地, R^1 选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基或 C_{2-3} 炔基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基或 C_{2-3} 炔基, 任选地被以下基团取代: 卤素、羟基、氰基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$; 更优选地, R^1 选自氢或任选地被氟、氯、溴、羟基、氰基或 $-\text{NH}_2$ 取代的 C_{1-3} 烷基; 最优选地, R^1 选自任选地被氟取代的甲基。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、6-10 元芳基或 6-10 元杂芳基, 任选地被以下基团取代: 卤素或 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基; 优选地, R^3 选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基或 C_{2-3} 炔基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基或 C_{2-3} 炔基, 任选地被以下基团取代: 卤素或 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基; 进一步优选地, R^3 选自氢或任选地被氟、氯或溴取代的 C_{1-3} 烷基; 最优选地, R^3 选自氢。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 与 R^3 及其所连接的原子共同形成 4-5 元杂环烷基, 所述 4-5 元杂环烷基任选地被以下基团取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、氰基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SH}$ 或 $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基; 优选地, R^1 与 R^3 及其所连接的原子共同形成 5 元杂环烷基, 所述 5 元杂环烷基任选地被以下基团取代: 卤素、 C_{1-3} 烷基、羟基、氰基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SH}$ 或 $-\text{SC}_{1-3}$ 烷基; 更优选地, R^1 与 R^3 及其所连接的原子共同形成四氢吡咯基, 所述四氢吡咯基任选地被以下基团取代: 氟、氯、溴、羟基、氰基或 $-\text{NH}_2$; 最优选地, R^1 与 R^3 及其所连接的原子共同形成四氢吡咯基, 所述四氢吡咯基任选地被氟取代。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^b 独立地选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、羟基、氰基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 或 $-\text{CF}_3$; 优选地, R^b 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{CF}_3$; 更优选地, R^b 独立地选自氢、氟、氯或溴; 进一步优选地, R^b 独立地选自氢或氟。

7. 如权利要求 1-6 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 T^1 选自 CH、N 或 CF; 其中 T^2 选自 CH 或 N; 其中 T^3 选自 CF 或 N; 其中 T^4 选自 CH 或 N。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 L^1 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^a-$ 、 C_{1-3} 亚烷基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基-或 C_{1-3} 亚烷基 O-, 所述亚烷基任选地被以下基团取代: 卤素、氰基、羟基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SH}$ 或 $-\text{SC}_{1-3}$ 烷基; 优选地, L^1 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^a-$ 、 C_{1-3} 亚烷基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基-或 C_{1-3} 亚烷基 O-, 所述亚烷基任选地被卤素取代; 更优选地, L^1 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$, 所述 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 任选地被 F 取代; 进一步优选地, L^1 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCF}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{CF}_2\text{O}-$ 。

9. 如权利要求 1-8 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 L^2 选自 $-\text{NHC}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $-\text{NR}^a\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, 所述亚烷基任选地被以下基团取代: 卤素、氰基、羟基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SH}$ 或 $-\text{SC}_{1-3}$ 烷基; 优选地, L^2 选自 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^a\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$, 所述 $-\text{NHCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 中的亚甲基任选地被以下基团取代: 卤素、氰基、羟基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SH}$ 或 $-\text{SC}_{1-3}$ 烷基; 进一步优选地, L^2 选自 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^a\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 。

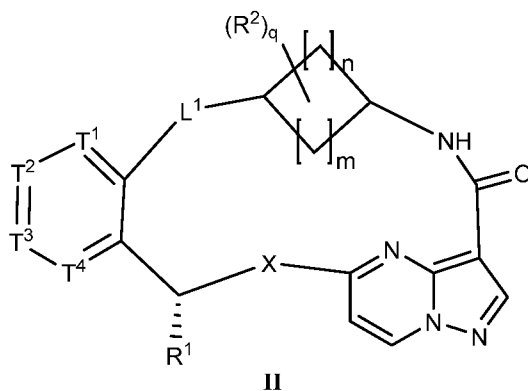
10. 如权利要求 1-9 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^a 独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基; 优选地, R^a 独立地选自氢或甲基。

11. 如权利要求 1-10 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 m 、 n 独立地选自 1 或 2; 优选地, m 选自 1, n 选自 1 或 2; 更优选地, m 选自 1, n 选自 1。

12. 如权利要求 1-11 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 q 选自 0 或 1; 优选地, q 选自 0。

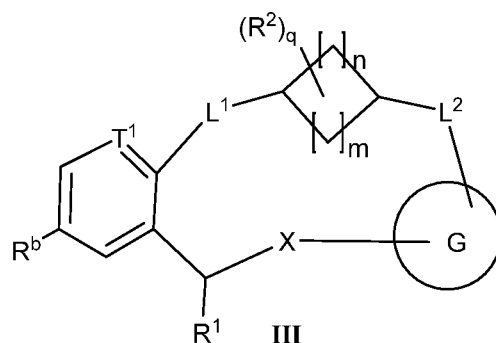
13. 如权利要求 1-12 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 独立地选自卤素、氰基、羟基或任选被卤素或羟基取代的 C_{1-3} 烷基; 优选地, R^2 独立地选自 C_{1-3} 烷基; 更优选地, R^2 独立地选自甲基。

14. 权利要求 1-13 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 选自式 II 化合物或其药学上可接受的盐:



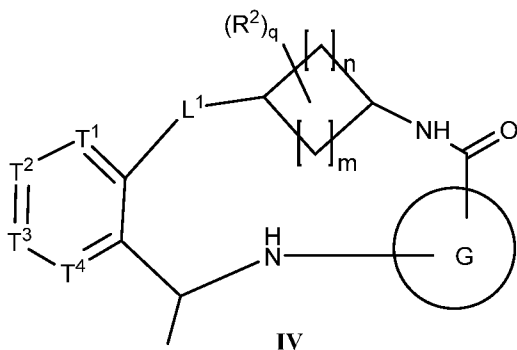
其中, X 、 R^1 、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 L^1 、 m 、 n 、 q 或 R^2 同权利要求 1-13 任一项中式 I 化合物中的定义。

15. 权利要求 1-13 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 选自式 III 或其药学上可接受的盐:



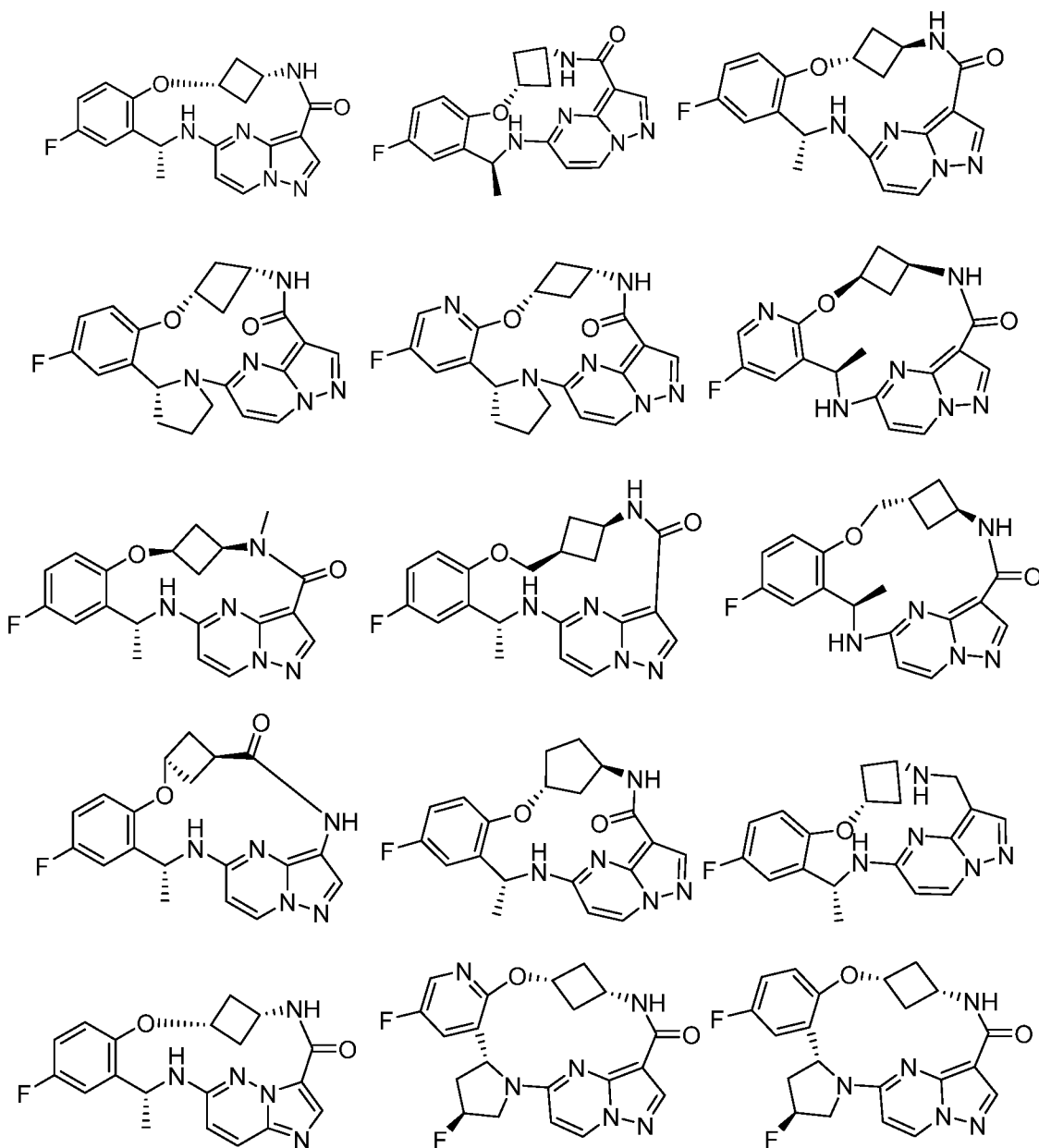
其中, 环 G 、 X 、 R^b 、 R^1 、 R^2 、 T^1 、 L^1 、 L^2 、 m 、 n 或 q 同权利要求 1-13 任一项中式 I 化合物中的定义。

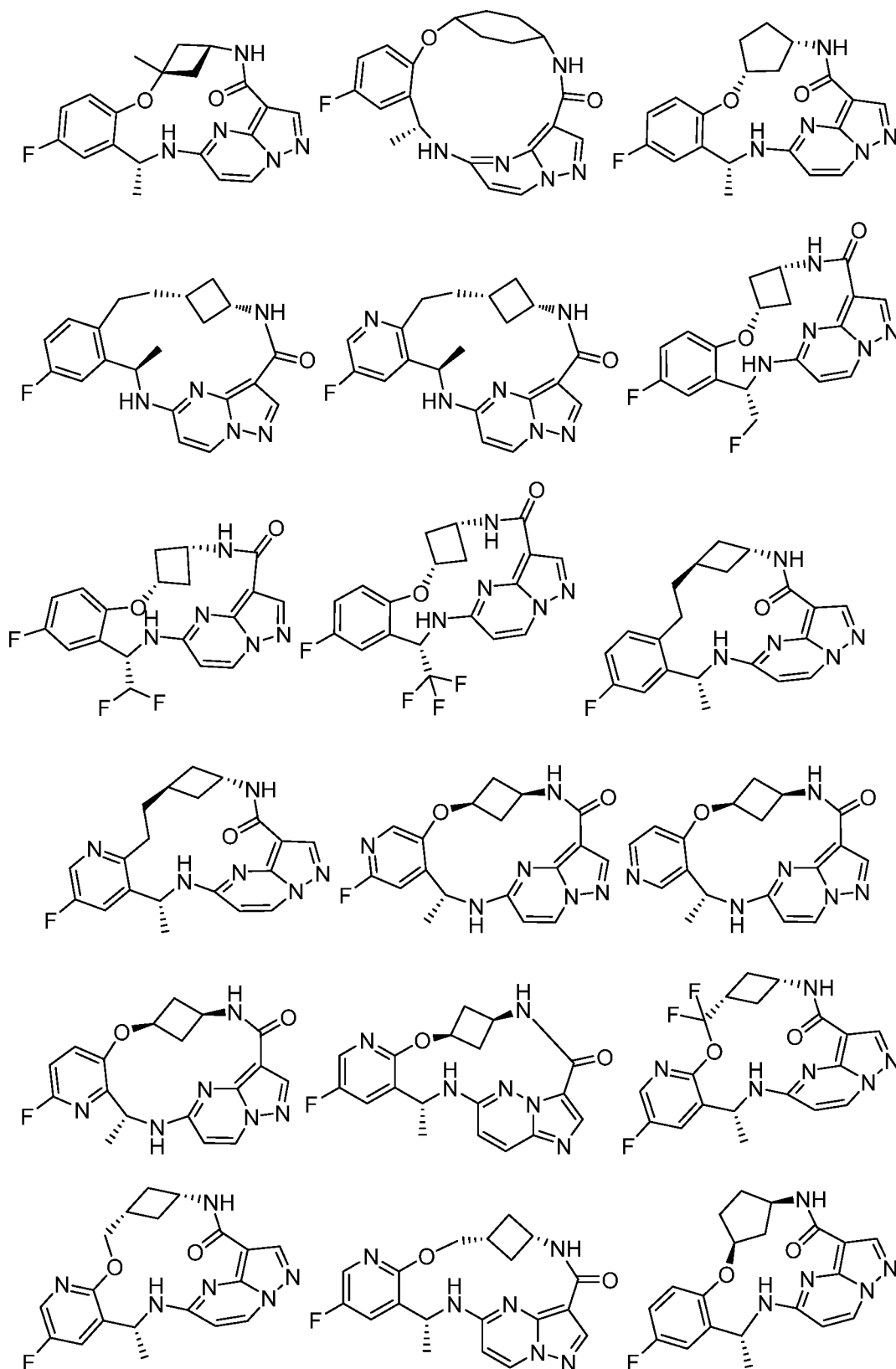
16. 权利要求 1-13 任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 选自式 IV 化合物或其药学上可接受的盐:

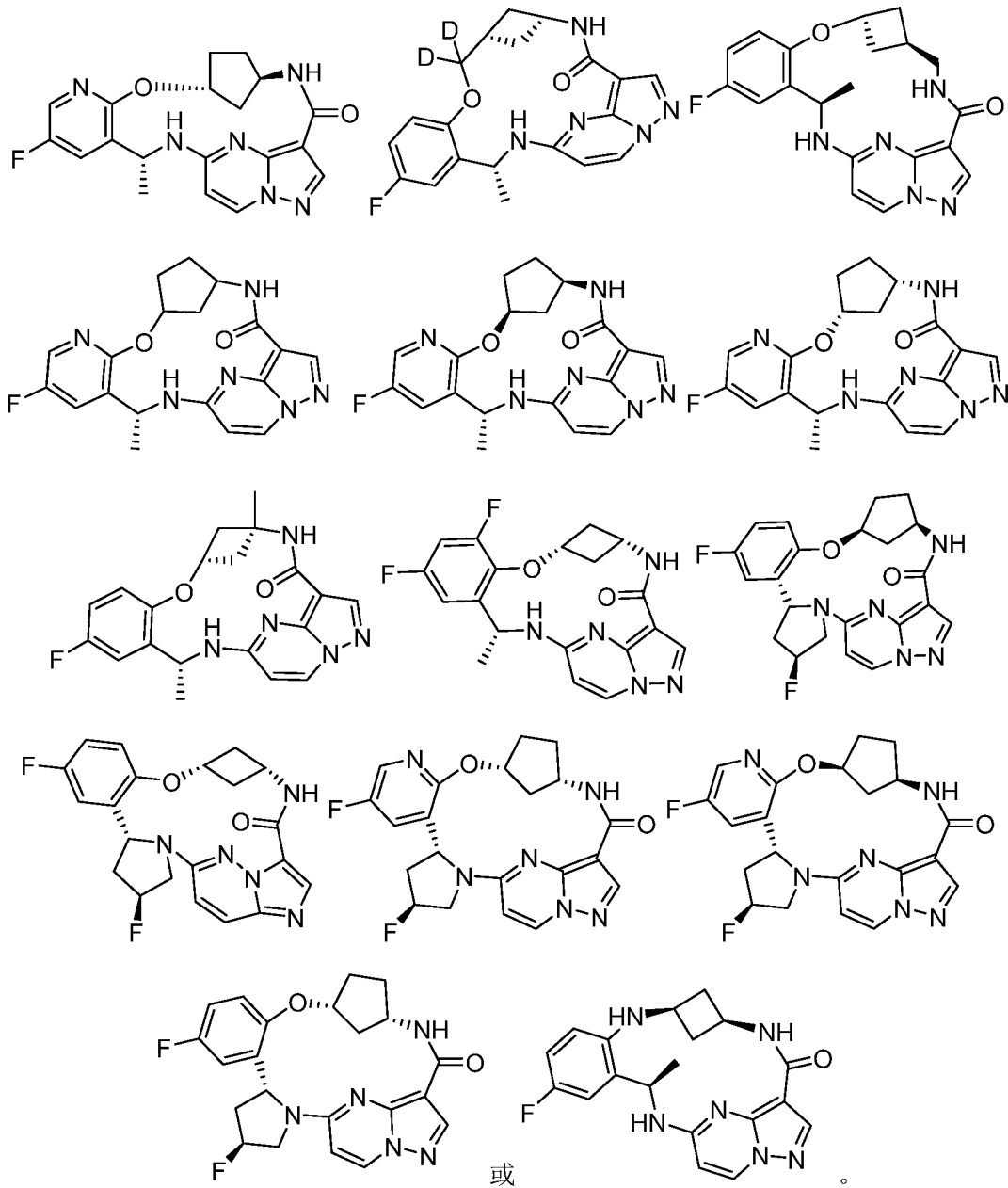


其中，环 G、T¹、T²、T³、T⁴、L¹、m、n、q 或 R² 同权利要求 1-13 任一项中式 I 化合物中的定义。

17. 以下化合物或其药学上可接受的盐：







18. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-17 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；优选地，还包括药学上可接受的辅料。

19. 权利要求 1-17 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求 18 所述的药物组合物在制备治疗哺乳动物细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成相关的疾病的药物中的用途。

20. 用于预防或者治疗哺乳动物细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成相关疾病的权利要求 1-17 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求 18 所述的药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/085090

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; C07D 498/08(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/519(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)

C07D487/-; C07D498/-; C07D519/-; A61K31/-; A61P35/-

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)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN结构检索, STN structural search: 正大天晴药业集团股份有限公司, 张寅生, 高勇, 赵大敏, 王承启, 徐宏江, 施伟, 贺香依, 赵凯迪, 尤心怡, 王晓金, 蛋白激酶, 调节剂, 二芳基, 大环, 癌, 疼痛, diaryl, macrocycle, protein kinases, modulator+, cancer, pain

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107735399 A (TP THERAPEUTICS, INC.) 23 February 2018 (2018-02-23) claims 1 and 61-64, and description, pages 64 and 65, table, and page 70, paragraph [0492]	1-20
A	CN 102971322 A (ARRAY BIOPHARMA INC.) 13 March 2013 (2013-03-13) claim 1, and description, pages 35-72, embodiments 1-45	1-20
A	CN 104169286 A (PFIZER INC.) 26 November 2014 (2014-11-26) claim 1, and description, pages 192-339, embodiments 1-137	1-20
A	CN 106170289 A (TP THERAPEUTICS, INC.) 30 November 2016 (2016-11-30) claim 1, and description, pages 34-53, examples 1-112	1-20
A	WO 2017015367 A1 (TP THERAPEUTICS, INC.) 26 January 2017 (2017-01-26) claim 1	1-20

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2019

Date of mailing of the international search report

31 July 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

National Intellectual Property Administration, PRC (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/CN2019/085090

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)				
CN	107735399	A	23 February 2018	WO	2017004342	A1	05 January 2017				
				US	2018186813	A1	05 July 2018				
				CA	2989327	A1	05 January 2017				
				US	10316044	B2	11 June 2019				
				EP	3317285	A1	09 May 2018				
				IL	256377	D0	28 February 2018				
				KR	20180023970	A	07 March 2018				
				EP	3317285	A4	27 February 2019				
				TW	201716415	A	16 May 2017				
				AU	2016287568	A1	04 January 2018				
				MX	2017017097	A	23 May 2018				
				JP	2018519343	A	19 July 2018				
				<hr/>							
				CN	102971322	A	13 March 2013	US	9493476	B2	15 November 2016
AU	2011256380	C1	08 September 2016								
NZ	604708	A	29 May 2015								
US	9750744	B2	05 September 2017								
US	9840519	B2	12 December 2017								
DK	3205654	T3	15 April 2019								
RU	2016128920	A	07 December 2018								
US	2017107232	A1	20 April 2017								
CY	1119345	T1	14 February 2018								
DK	2918588	T3	28 August 2017								
KR	101852169	B1	26 April 2018								
KR	20130086951	A	05 August 2013								
JP	2017082018	A	18 May 2017								
US	2017114059	A1	27 April 2017								
UY	33395	A	30 November 2012								
ES	2534335	T3	21 April 2015								
AU	2011256380	A1	10 January 2013								
JP	5832527	B2	16 December 2015								
EP	2571883	B1	07 January 2015								
ES	2628418	T3	02 August 2017								
SI	2918588	T1	29 September 2017								
CO	6660502	A2	30 April 2013								
EP	3205654	B1	02 January 2019								
RU	2012155278	A	27 June 2014								
LT	2918588	T	25 August 2017								
HU	E035337	T2	02 May 2018								
AU	2016203348	A1	16 June 2016								
SG	10201506593X	A	29 October 2015								
PH	12015500190	B1	19 October 2015								
AR	081919	A1	31 October 2012								
HR	P20171140	T1	06 October 2017								
RU	2594742	C2	20 August 2016								
ES	2718043	T3	27 June 2019								
RS	58537	B1	30 April 2019								
MX	2012013467	A	29 April 2013								
EP	2918588	A1	16 September 2015								
HK	1181756	A1	23 October 2015								
TW	201202254	A	16 January 2012								

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/085090

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2017283435 A1	05 October 2017
		TW I609019 B	21 December 2017
		US 9718822 B2	01 August 2017
		US 8933084 B2	13 January 2015
		PT 2918588 T	29 June 2017
		US 2013203776 A1	08 August 2013
		JP 6523356 B2	29 May 2019
		JP 2013530142 A	25 July 2013
		AU 2011256380 B2	25 February 2016
		IL 223094 A	31 May 2018
		BR 112012029405 A2	06 December 2016
CN 104169286 A	26 November 2014	ES 2621220 T9	23 November 2017
		US 9133215 B2	15 September 2015
		AU 2013229173 A1	21 August 2014
		RS 55814 B1	31 August 2017
		CR 20140370 A	21 August 2014
		BR 112014022106 A2	11 July 2017
		CA 2863892 C	30 August 2016
		US 2014135339 A1	15 May 2014
		AR 090230 A1	29 October 2014
		MD 4590 B1	31 August 2018
		AP 201407881 D0	31 August 2014
		ZA 201406244 B	27 May 2015
		GE P201606560 B	25 October 2016
		WO 2013132376 A1	12 September 2013
		CO 7061081 A2	19 September 2014
		ME 02630 B	20 June 2017
		IL 234062 A	31 August 2017
		EP 2822953 B9	21 June 2017
		LT 2822953 T	10 April 2017
		JP 2016041709 A	31 March 2016
		EA 026155 B1	31 March 2017
		SI 2822953 T1	26 April 2017
		CA 2863892 A1	12 September 2013
		CL 2014002084 A1	03 November 2014
		MX 350844 B	22 September 2017
		PH 12014501992 B1	24 November 2014
		HU E034118 T2	29 January 2018
		KR 101692600 B1	03 January 2017
		DK 2822953 T3	03 April 2017
		JP 6002825 B2	05 October 2016
		KR 20140137414 A	02 December 2014
		HK 1199247 A1	26 June 2015
		ES 2621220 T3	03 July 2017
		EP 2822953 A1	14 January 2015
		JP 5823066 B2	25 November 2015
		DO P2014000188 A	16 November 2014
		MD 4590 C1	31 March 2019
		PT 2822953 T	06 April 2017
		DK 2822953 T5	11 September 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/085090

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EA 201491394 A1	29 May 2015
		TW 201350484 A	16 December 2013
		PE 23392014 A1	15 January 2015
		SG 11201404451T A	26 September 2014
		PL 2822953 T3	31 July 2017
		EA 026155 B9	30 June 2017
		HR P20170287 T1	21 April 2017
		AU 2013229173 B2	01 June 2017
		CN 104169286 B	08 June 2016
		MX 2014010716 A	22 September 2014
<hr/>			
CN 106170289 A	30 November 2016	WO 2015112806 A3	12 November 2015
		US 2017002023 A1	05 January 2017
		WO 2015112806 A2	30 July 2015
		EA 031863 B1	29 March 2019
		JP 2017503867 A	02 February 2017
		US 2017334929 A1	23 November 2017
		AP 201609383 A0	31 August 2016
		CL 2016001876 A1	03 February 2017
		US 2019169207 A1	06 June 2019
		EP 3097107 A4	09 August 2017
		SG 11201605929R A	30 August 2016
		PE 09312016 A1	21 September 2016
		EP 3097107 A2	30 November 2016
		PH 12016501463 A1	06 February 2017
		KR 20160111395 A	26 September 2016
		IL 246860 D0	31 August 2016
		EA 201892241 A1	28 February 2019
		MX 2016009588 A	15 May 2017
		JP 6490713 B2	27 March 2019
		CA 2936079 A1	30 July 2015
		US 9714258 B2	25 July 2017
		EA 201691492 A1	30 June 2017
		EP 3097107 B1	17 April 2019
		US 10246466 B2	02 April 2019
		HK 1231407 A1	22 December 2017
		AU 2015209239 A1	14 July 2016
		AP 201609383 D0	31 August 2016
<hr/>			
WO 2017015367 A1	26 January 2017	JP 2018524382 A	30 August 2018
		EP 3325488 A4	24 April 2019
		AU 2016296878 A1	25 January 2018
		KR 20180033194 A	02 April 2018
		BR 112018001065 A2	11 September 2018
		IL 256868 D0	29 March 2018
		US 2018325901 A1	15 November 2018
		EP 3325488 A1	30 May 2018
		CA 2992324 A1	26 January 2017
		CN 108026109 A	11 May 2018
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/085090

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; C07D 498/08(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/519(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>C07D487/-; C07D498/-; C07D519/-; A61K31/-; A61P35/-</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>CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN结构检索; 正大天晴药业集团股份有限公司, 张寅生, 高勇, 赵大敏, 王承启, 徐宏江, 施伟, 贺香依, 赵凯迪, 尤心怡, 王晓金, 蛋白激酶, 调节剂, 二芳基, 大环, 癌, 疼痛, diaryl, macrocycle, protein kinases, modulator+, cancer, pain</p>																				
<p>G. 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 107735399 A (TP生物医药公司) 2018年 2月 23日 (2018 - 02 - 23) 权利要求1、61-64, 说明书第64-65页表格, 第70页[0492]段</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102971322 A (阵列生物制药公司) 2013年 3月 13日 (2013 - 03 - 13) 权利要求1, 说明书第35-72页实施例1-45</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104169286 A (辉瑞大药厂) 2014年 11月 26日 (2014 - 11 - 26) 权利要求1, 说明书第192-339页实施例1-137</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106170289 A (TP生物医药公司) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 权利要求1, 说明书第34-53页实例1-112</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017015367 A1 (TP THERAPEUTICS INC) 2017年 1月 26日 (2017 - 01 - 26) 权利要求1</td> <td>1-20</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 107735399 A (TP生物医药公司) 2018年 2月 23日 (2018 - 02 - 23) 权利要求1、61-64, 说明书第64-65页表格, 第70页[0492]段	1-20	A	CN 102971322 A (阵列生物制药公司) 2013年 3月 13日 (2013 - 03 - 13) 权利要求1, 说明书第35-72页实施例1-45	1-20	A	CN 104169286 A (辉瑞大药厂) 2014年 11月 26日 (2014 - 11 - 26) 权利要求1, 说明书第192-339页实施例1-137	1-20	A	CN 106170289 A (TP生物医药公司) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 权利要求1, 说明书第34-53页实例1-112	1-20	A	WO 2017015367 A1 (TP THERAPEUTICS INC) 2017年 1月 26日 (2017 - 01 - 26) 权利要求1	1-20
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 107735399 A (TP生物医药公司) 2018年 2月 23日 (2018 - 02 - 23) 权利要求1、61-64, 说明书第64-65页表格, 第70页[0492]段	1-20																		
A	CN 102971322 A (阵列生物制药公司) 2013年 3月 13日 (2013 - 03 - 13) 权利要求1, 说明书第35-72页实施例1-45	1-20																		
A	CN 104169286 A (辉瑞大药厂) 2014年 11月 26日 (2014 - 11 - 26) 权利要求1, 说明书第192-339页实施例1-137	1-20																		
A	CN 106170289 A (TP生物医药公司) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 权利要求1, 说明书第34-53页实例1-112	1-20																		
A	WO 2017015367 A1 (TP THERAPEUTICS INC) 2017年 1月 26日 (2017 - 01 - 26) 权利要求1	1-20																		
<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>																				
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																			
2019年 7月 18日	2019年 7月 31日																			
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员																			
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	郝小燕																			
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(10)-53962321																			

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/085090

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	107735399	A	2018年 2月 23日	WO	2017004342	A1	2017年 1月 5日
				US	2018186813	A1	2018年 7月 5日
				CA	2989327	A1	2017年 1月 5日
				US	10316044	B2	2019年 6月 11日
				EP	3317285	A1	2018年 5月 9日
				IL	256377	D0	2018年 2月 28日
				KR	20180023970	A	2018年 3月 7日
				EP	3317285	A4	2019年 2月 27日
				TW	201716415	A	2017年 5月 16日
				AU	2016287568	A1	2018年 1月 4日
				MX	2017017097	A	2018年 5月 23日
				JP	2018519343	A	2018年 7月 19日
				CN	102971322	A	2013年 3月 13日
AU	2011256380	C1	2016年 9月 8日				
NZ	604708	A	2015年 5月 29日				
US	9750744	B2	2017年 9月 5日				
US	9840519	B2	2017年 12月 12日				
DK	3205654	T3	2019年 4月 15日				
RU	2016128920	A	2018年 12月 7日				
US	2017107232	A1	2017年 4月 20日				
CY	1119345	T1	2018年 2月 14日				
DK	2918588	T3	2017年 8月 28日				
KR	101852169	B1	2018年 4月 26日				
KR	20130086951	A	2013年 8月 5日				
JP	2017082018	A	2017年 5月 18日				
US	2017114059	A1	2017年 4月 27日				
UY	33395	A	2012年 11月 30日				
ES	2534335	T3	2015年 4月 21日				
AU	2011256380	A1	2013年 1月 10日				
JP	5832527	B2	2015年 12月 16日				
EP	2571883	B1	2015年 1月 7日				
ES	2628418	T3	2017年 8月 2日				
SI	2918588	T1	2017年 9月 29日				
CO	6660502	A2	2013年 4月 30日				
EP	3205654	B1	2019年 1月 2日				
RU	2012155278	A	2014年 6月 27日				
LT	2918588	T	2017年 8月 25日				
HU	E035337	T2	2018年 5月 2日				
AU	2016203348	A1	2016年 6月 16日				
SG	10201506593X	A	2015年 10月 29日				
PH	12015500190	B1	2015年 10月 19日				
AR	081919	A1	2012年 10月 31日				
HR	P20171140	T1	2017年 10月 6日				
RU	2594742	C2	2016年 8月 20日				
ES	2718043	T3	2019年 6月 27日				
RS	58537	B1	2019年 4月 30日				
MX	2012013467	A	2013年 4月 29日				
EP	2918588	A1	2015年 9月 16日				
HK	1181756	A1	2015年 10月 23日				
TW	201202254	A	2012年 1月 16日				

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/085090

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)
		US 2017283435 A1	2017年 10月 5日
		TW I609019 B	2017年 12月 21日
		US 9718822 B2	2017年 8月 1日
		US 8933084 B2	2015年 1月 13日
		PT 2918588 T	2017年 6月 29日
		US 2013203776 A1	2013年 8月 8日
		JP 6523356 B2	2019年 5月 29日
		JP 2013530142 A	2013年 7月 25日
		AU 2011256380 B2	2016年 2月 25日
		IL 223094 A	2018年 5月 31日
		BR 112012029405 A2	2016年 12月 6日
CN 104169286 A	2014年 11月 26日	ES 2621220 T9	2017年 11月 23日
		US 9133215 B2	2015年 9月 15日
		AU 2013229173 A1	2014年 8月 21日
		RS 55814 B1	2017年 8月 31日
		CR 20140370 A	2014年 8月 21日
		BR 112014022106 A2	2017年 7月 11日
		CA 2863892 C	2016年 8月 30日
		US 2014135339 A1	2014年 5月 15日
		AR 090230 A1	2014年 10月 29日
		MD 4590 B1	2018年 8月 31日
		AP 201407881 D0	2014年 8月 31日
		ZA 201406244 B	2015年 5月 27日
		GE P201606560 B	2016年 10月 25日
		WO 2013132376 A1	2013年 9月 12日
		CO 7061081 A2	2014年 9月 19日
		ME 02630 B	2017年 6月 20日
		IL 234062 A	2017年 8月 31日
		EP 2822953 B9	2017年 6月 21日
		LT 2822953 T	2017年 4月 10日
		JP 2016041709 A	2016年 3月 31日
		EA 026155 B1	2017年 3月 31日
		SI 2822953 T1	2017年 4月 26日
		CA 2863892 A1	2013年 9月 12日
		CL 2014002084 A1	2014年 11月 3日
		MX 350844 B	2017年 9月 22日
		PH 12014501992 B1	2014年 11月 24日
		HU E034118 T2	2018年 1月 29日
		KR 101692600 B1	2017年 1月 3日
		DK 2822953 T3	2017年 4月 3日
		JP 6002825 B2	2016年 10月 5日
		KR 20140137414 A	2014年 12月 2日
		HK 1199247 A1	2015年 6月 26日
		ES 2621220 T3	2017年 7月 3日
		EP 2822953 A1	2015年 1月 14日
		JP 5823066 B2	2015年 11月 25日
		DO P2014000188 A	2014年 11月 16日
		MD 4590 C1	2019年 3月 31日
		PT 2822953 T	2017年 4月 6日
		DK 2822953 T5	2017年 9月 11日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/085090

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)
				EA	201491394	A1	2015年 5月 29日
				TW	201350484	A	2013年 12月 16日
				PE	23392014	A1	2015年 1月 15日
				SG	11201404451T	A	2014年 9月 26日
				PL	2822953	T3	2017年 7月 31日
				EA	026155	B9	2017年 6月 30日
				HR	P20170287	T1	2017年 4月 21日
				AU	2013229173	B2	2017年 6月 1日
				CN	104169286	B	2016年 6月 8日
				MX	2014010716	A	2014年 9月 22日
CN	106170289	A	2016年 11月 30日	WO	2015112806	A3	2015年 11月 12日
				US	2017002023	A1	2017年 1月 5日
				WO	2015112806	A2	2015年 7月 30日
				EA	031863	B1	2019年 3月 29日
				JP	2017503867	A	2017年 2月 2日
				US	2017334929	A1	2017年 11月 23日
				AP	201609383	A0	2016年 8月 31日
				CL	2016001876	A1	2017年 2月 3日
				US	2019169207	A1	2019年 6月 6日
				EP	3097107	A4	2017年 8月 9日
				SG	11201605929R	A	2016年 8月 30日
				PE	09312016	A1	2016年 9月 21日
				EP	3097107	A2	2016年 11月 30日
				PH	12016501463	A1	2017年 2月 6日
				KR	20160111395	A	2016年 9月 26日
				IL	246860	D0	2016年 8月 31日
				EA	201892241	A1	2019年 2月 28日
				MX	2016009588	A	2017年 5月 15日
				JP	6490713	B2	2019年 3月 27日
				CA	2936079	A1	2015年 7月 30日
				US	9714258	B2	2017年 7月 25日
				EA	201691492	A1	2017年 6月 30日
				EP	3097107	B1	2019年 4月 17日
				US	10246466	B2	2019年 4月 2日
				HK	1231407	A1	2017年 12月 22日
				AU	2015209239	A1	2016年 7月 14日
				AP	201609383	D0	2016年 8月 31日
WO	2017015367	A1	2017年 1月 26日	JP	2018524382	A	2018年 8月 30日
				EP	3325488	A4	2019年 4月 24日
				AU	2016296878	A1	2018年 1月 25日
				KR	20180033194	A	2018年 4月 2日
				BR	112018001065	A2	2018年 9月 11日
				IL	256868	D0	2018年 3月 29日
				US	2018325901	A1	2018年 11月 15日
				EP	3325488	A1	2018年 5月 30日
				CA	2992324	A1	2017年 1月 26日
				CN	108026109	A	2018年 5月 11日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)