

具有大环结构的化合物及其用途

技术领域

本发明涉及化合物及其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体和其作为 RET、BTK 等激酶抑制剂的用途。更具体地说，本发明提供了新的作为 RET、SRC 和/或 BTK 抑制剂的化合物和其立体异构体和其治疗 RET、SRC 和/或 BTK 介导的相关疾病的用途。

背景技术

RET (rearranged during transfection) 是一个原癌基因，位于 10 号染色体。RET 基因所编码的 RET 蛋白是一种存在于细胞膜上的受体酪氨酸激酶 (RTK, receptor tyrosine kinase)，属于钙黏蛋白超家族成员。RET 基因在胚胎阶段的肾脏和肠神经系统的发育中起着重要作用，另外在神经元、神经内分泌、造血组织和男性生殖细胞等多种组织内稳态也很关键。RTK 的经典激活需要其配体-受体的相互作用，但 RET 的激活需要其配体(胶质细胞源性神经生长因子家族配体, GFLS)和辅助受体(GFLS 家族受体- α)之间的相互作用，形成的 GFLS-GFR α 复合物与 Ret 的胞外结构域结合，导致细胞内酪氨酸激酶结构域的磷酸化，招募相关接头蛋白，激活细胞增殖等信号传导的级联反应，从而激活几条通路，相关的信号通路包括 MAPK、PI3K、JAK-STAT、PKA、PKC 等等。

RET 的致癌激活机制主要有两个，一是染色体的重排产生了新的融合蛋白，通常是 RET 的激酶结构域和包含自二聚化结构域的蛋白融合；二是 RET 基因的点突变。突变的 RET 基因可能编码出具有异常活动的 RET 蛋白，可传递异常信号并造成多方面的影响：包括细胞生长、生存、侵袭、转移等。持续的信号传递会造成细胞的过度增殖，诱发多种癌症。

1%-2% 的 NSCLC 患者、5%-10% 的乳头状甲状腺癌患者存在 RET 重排，60% 甲状腺髓样癌中存在 RET 点突变。最常见的 RET 融合类型是 KIF5B-RET、CCDC6-RET，其次是 NCOA4-RET，TRIM33-RET，也有 ZNF477P-RET，ERCC1-RET，HTR4-RET，CLIP1-RET 的报道。

目前已经在不同的癌症和胃肠疾病如肠易激综合征(IRS)中证实了异常的 RET 表达和/或活性。

目前大多数抗 RET 的药物都是多激酶抑制剂，如 Vandetanib (主要用于适用于治疗不能切除，局部晚期或转移的有症状或进展的髓样甲状腺癌)、Sorafenib (肝癌，肾癌，局部复发或转移、进展、放射性碘难治性的分化类甲状腺癌)。抗癌谱广的同时可能带来毒副作用，如 Vandetanib 最常见的药物不良反应 (> 20%) 是腹泻，皮疹，痤疮，恶心，高血压，头痛，疲劳，食欲下降和腹痛 (Vandetanib 药品说明书，FDA)；Sorafenib 最常见的药物相关不良事件是皮疹 (38%)，腹泻 (37%)，手足皮肤反应 (35%) 和疲劳 (33%) (Sorafenib 药品说明书，FDA)。目前已获批上市的 RET 选择性抑制剂 Selpercatinib 和 Pralsetinib，适应症为甲状腺癌和非小细胞肺(Selpercatinib 和 Pralsetinib 药品说明书，FDA)。且并不是所有的 RET 重排/突变患者对这些药物都有反应，因此有必要开发活性高、副作用小、特异性强，并且针对 RET 突变和重排有效的抑制剂。

目前关于 RET 抑制剂的文献相继被报道，如 WO2019/126121 公开作为 RET 激酶抑制剂的大环化合物，不认为此专利中具体描述是本发明的一部分。

抗原与 B 细胞抗原受体 (BCR) 在质膜 BCR 结合后，在几个特定位点磷酸化 PLCG2，然后通过钙动员引发下游信号通路，最后激活蛋白激酶 C (PKC) 家族成员。PLCG2 磷酸化与衔接蛋白 B 细胞接头蛋白 BLNK 紧密相关，BTK 充当了一个平台，汇集了多种信号蛋白，

并与细胞因子受体信号通路有关。且 BTK 作为 Toll 样受体 (TLR) 途径的组成部分, 在先天免疫细胞和适应性免疫的功能中发挥重要作用。BTK 的 B 细胞受体 (BCR) 依赖性诱导激活信号通路, 主要为汇集转录因子 NF- κ B 和活化 T 细胞的核因子 (NFAT)。这两种情况都是由蛋白激酶 C (PKC) 所介导的。

BTK 激酶参与体内多种重要信号的转导, 其活化对多个细胞过程具有重要影响。BTK 障碍可以导致严重的免疫缺陷, 从而影响 B 细胞的发育成熟。机体发生免疫应答时, BTK 通过介导 B 细胞信号激活, 诱导基因表达, 从而调控 B 细胞的增殖与凋亡。正常人单核细胞中过表达 BTK, 将会促进 TNF- α 产生, 而 BTK 基因异常者, 促 TNF- α 产生能力下降, 从而使 BTK 活化诱导巨噬细胞产生促炎因子。综合 BTK 的结构与活化机制[4], 使得 BTK 成为一个具有广泛目标疾病的靶点, 如 B 细胞恶性肿瘤、哮喘、风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等。

c-src 基因是第一个被发现的原癌基因。Src 家族的非受体酪氨酸激酶几乎存在于所有后生细胞中, 通过调节多种生长因子, 细胞因子, 粘附和抗原受体, 调控细胞对外部刺激做出反应。SRC 家族激酶包括 SRC, LCK, HCK, FYN, YES, FGR, BLK, LYN 和 FRK。Src 家族激酶是典型的模块化信号传导蛋白, 具有保守的结构域, 包括一个肉豆蔻酰化的 N 末端片段, 后接 SH3, SH2 和酪氨酸激酶结构域, 以及一个短的 C 末端片段。Src 家族蛋白酪氨酸激酶(SFKs)作为一类重要的非受体酪氨酸激酶, 在细胞的生长、分化、转移和生存中都有着重要的作用。目前该靶点上市药物如 Dasatinib、Bosutinib、Vandetanib、Ponatinib 等, 均为多激酶靶点抑制剂。

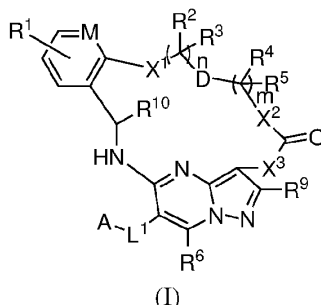
Btk 是 B 细胞抗原受体 (BCR) 偶联信号传导中的关键分子, 其活性受 Lyn 和 Syk 调节。且研究表明 Src 家族激酶是在 Btk 的上游起作用, 通过非磷酸化介导的机制激活 (Ronen Gabizon, J. Med. Chem. 2020, 63, 5100-51011)。BTK 抑制剂通过抑制 B 细胞淋巴瘤细胞增殖、趋化、粘附。主要用于套细胞淋巴瘤 (MCL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和原发性巨球蛋白血症 (WM) 等 B 细胞恶性肿瘤 (IMBRUVICA, Summary Review, FDA@Drugs)。BTK 抑制剂的作用机制是和 BTK (活性) 位点上的 Cys-481 进行结合, 阻止 BTK 的活化。目前已出现 BTK C481S 耐药病人, 急需开发对耐药患者有效的药物 (Lian Xu, Blood, 2017 May 4; 129(18): 2519-2525)。

此外, TRK 抑制具有独特的 on-target 副作用, 包括头晕眼花、体重增加、共济失调、感知异常等, 在中断或终止治疗时发生戒断性痛苦。本发明重点关注的化合物具有低的 TRK 的抑制作用, 从而能够减轻相关副作用。

需要新的化合物, 其可用于预防和/或治疗 RET、SRC 和/或 BTK 介导的疾病, 例如癌症、自身免疫性疾病等。

发明内容

一方面, 本发明提供通式 (I) 的化合物或立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体:



L¹ 选自不存在、O、S、NH、N(C₁₋₆ 烷基)、(CH₂)_nNH、C(O)、氢;

A 选自不存在、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、取代或者未取代的 3-10 元杂环烷基、取代或者未取代的 6-8 元单芳基、取代或者未取代的 5-10 元单杂芳基和取代或者未取代的 8-10 元稠杂芳基；当所述基团被取代时，取代基为或选自氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、氧代 C_{3-6} 环杂烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基；其中所述杂环烷基、单杂芳基、稠杂芳基中的杂原子为 N、O 或 S；

当 L^1 为氢时，A 为不存在；

作为选择，所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

M 选自 N、CH；

X^1 、 X^2 、 X^3 独立地选自不存在、O、S、 $S(O)_2$ 、NH、N(C_{1-6} 烷基)；

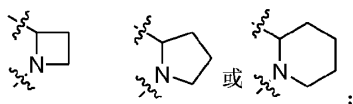
D 选自不存在、取代或未取代 3-10 元环烷基或 3-10 元杂环烷基，其中杂原子为 N、O、S；当所述基团被取代时，取代基为或选自氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基；

作为选择， R^2 与 R^3 及其相连的碳原子组成 3-7 元环烷基或者 3-7 杂环烷基，所述环烷基或者杂环烷基可以被卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基，卤代 C_{1-6} 烷基，羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基取代基所取代；

作为选择， R^4 与 R^5 及其相连的碳原子组成 3-7 元环烷基或者 3-7 杂环烷基，所述环烷基或者杂环烷基可以被卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基，卤代 C_{1-6} 烷基，羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基取代基所取代；

作为选择， R^4 、 R^5 及其相连的碳原子与 X^2 一起形成如下结构：



R^6 选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基和 8-10 元稠杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHR^7$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^7$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ ；当所述基团被取代时，取代基为或选自氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NH(CH_2)_qR^a$ 、 $-N(CH_2)_qR^aR^b$ 、 $-NC(O)OR^a$ 、 $-NC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基；作为选择，所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R^7 、 R^8 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基、8-10 元稠杂芳基；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NH(CH_2)_qR^a$ 、 $-N(CH_2)_qR^aR^b$ 、 $-NC(O)OR^a$ 、 $-NC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基；作为

选择, 所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环;

R^9 和 R^{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基、卤素和氰基; 优选地, 所 C_{1-6} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基;

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 芳基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{1-4} 烷基磺酰基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 芳基、 C_{5-6} 杂芳基可以被卤素、氨基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基所取代, 其中杂原子为 N、O、S;

m、n、q 各自独立得选自 0、1、2、3、4;

L^1 和 R^6 不同时为氢。

在一实施方案中, 本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体, 其中

L^1 选自不存在、O、S、NH、 $N(C_{1-6}$ 烷基)、 $(CH_2)_nNH$ 、 $C(O)$;

A 选自取代或者未取代的 3-6 元环烷基、取代或者未取代的 3-6 元杂环烷基、取代或者未取代的 6-8 元单芳基、取代或者未取代的 5-7 元单杂芳基和取代或者未取代的 8-10 元稠杂芳基; 当所述基团被取代时, 取代基选自氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、氧代 C_{3-6} 环杂烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基; 其中所述杂环烷基、单杂芳基、稠杂芳基中的杂原子为 N、O 或 S;

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{1-4} 烷基磺酰基, 其中所述 C_{1-4} 烷基可以被卤素、氨基、 C_{3-6} 环烷基所取代;

X^1 选自不存在、O、S、 $S(O)_2$; X^2 选自 NH、 $N(C_{1-6}$ 烷基); 且 X^3 选自不存在或 NH;

D 选自不存在、取代或未取代 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述杂环烷基中的杂原子为 N、O; 所述取代基为卤素、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基;

R^1 为卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基;

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

R^6 选自氢、氨基、 $-NR^7R^8$ 和 $-NHR^7$;

R^7 、 R^8 选自 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基;

R^9 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素和氰基; 优选地, 所述 C_{1-6} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基;

R^{10} 选自氢、 C_{1-6} 烷基; 优选地, 所述 C_{1-6} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基;

m 选自 0、1 或 2;

n 选自 0、1 或 2。

q 选自 0、1 或 2。

在一实施方案中, 本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体, 其中 L^1 选自不存在、O、S、NH、 $N(C_{1-6}$ 烷基)、 $(CH_2)_nNH$ 、 $C(O)$; 优选为不存在或 NH; 更优选为不存在。

在一实施方案中, 本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体, 其中 A 选自不存在、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、取代或者未取代的 3-10 元杂环烷基、取代或者未取代的 6-8 元单芳基、取代或者未取代的 5-10 元单杂芳基和取代或者未取代的 8-10 元稠杂芳基; 当所述基团被取代时, 取代基为或选自氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、氧代 C_{3-6} 环杂烷基、5-6

元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基；其中杂原子为 N、O 或 S。

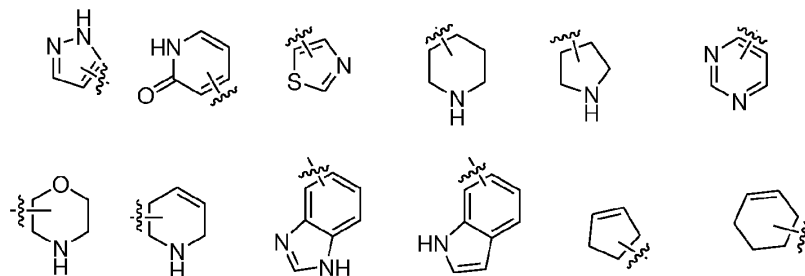
在一实施方案中，本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体，其中 A 选自取代或者未取代的 3-6 元环烷基、取代或者未取代的 3-6 元杂环烷基、取代或者未取代的 6-8 元单芳基、取代或者未取代的 5-7 元单杂芳基和取代或者未取代的 8-10 元稠杂芳基；当所述基团被取代时，取代基选自氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、氧代 C_{3-6} 环杂烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基；其中所述杂环烷基、单杂芳基、稠杂芳基中的杂原子为 N、O 或 S；

优选地，A 选自取代或者未取代的 3-6 元环烷基、取代或者未取代的 3-6 元杂环烷基、取代或者未取代的苯基和取代或者未取代的 5-6 元单杂芳基；当所述基团被取代时，取代基选自卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、氧代 C_{3-6} 环杂烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基；其中所述杂环烷基、单杂芳基、稠杂芳基中的杂原子为 N、O 或 S；

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{1-4} 烷基磺酰基，其中所述 C_{1-4} 烷基可以被卤素、氨基、 C_{3-6} 环烷基所取代；

或者

更优选地，A 选自取代或未取代的以下基团：苯基、吡啶基、环戊基、环己烷基、环丁基、环丙基、



当所述基团被取代时，取代基选自氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、取代或者未取代 5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基；所述杂芳基中的杂原子为 N、O、S；

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基；作为优选 R^a 、 R^b 独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基；

q 选自 0、1、2；

或者

更优选地，A 选自取代或未取代的以下基团：苯基、环戊烯基、环己烯基和吡唑基；优

选苯基；

当所述基团被取代时，取代基选自卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、苯氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$ ；

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基；

q 选自 1、2。

在一实施方案中，本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体，其中当 A 基团是被取代的基团时，其被 1、2 或 3 个取代基取代；优选地，A 选自苯基、或环己烯基，其被所述取代基在邻、间或对位单取代，或者在间位或对位 2 取代。

在一实施方案中，本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体，其中 M 是 N。

在一实施方案中，本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体，其中 X^1 选自不存在、O、S、 $S(O)_2$ ； X^2 选自 NH、 $N(C_{1-6}$ 烷基)； X^3 选自不存在或 NH；

优选地， X^1 是 O； X^2 是 NH； X^3 不存在。

在一实施方案中，本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体，其中 D 选自不存在、取代或未取代 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述杂环烷基中的杂原子为 N，O；所述取代基为卤素、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基；优选地，D 选自环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丙基、氧环丙基、氧环丁基、氧环戊基、氮杂环丙基、氮杂环丁基或氮杂环戊基；

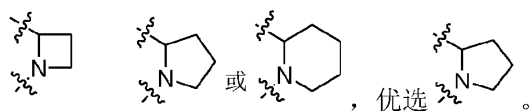
优选地，D 不存在。

在一实施方案中，本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体，其中 R^1 位于 M 的间位，优选地 R^1 为卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基；优选卤素，更优选 F 或 Cl。

在一实施方案中，本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

优选地， R^2 选自氢、 C_{1-6} 烷基；且 R^3 、 R^4 、 R^5 为氢；

在一实施方案中，本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体，其中 R^4 、 R^5 及其相连的碳原子与 X^2 一起形成如下结构：



在一实施方案中，本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体，其中 R^6 选自氢、氨基、 $-NR^7R^8$ 和 $-NHR^7$ ；优选选自氢和氨基；

R^7 、 R^8 选自 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基。

在一实施方案中,本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体,其中 R^9 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素和氰基; R^{10} 选自氢、 C_{1-6} 烷基;

优选地, R^9 是氢; R^{10} 选自氢和 C_{1-6} 烷基; 更优选地, R^9 和 R^{10} 是氢。

在一实施方案中,本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体,其中 m 选自 0、1 或 2; 优选 1, n 选自 0、1 或 2, 优选为 1。

在一实施方案中,本发明提供上述通式(I)的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体,其中

L^1 不存在;

A 选自取代或未取代的以下基团: 苯基、环戊烯基、环己烯基和吡唑基;

当所述基团被取代时,其被 1 或 2 个选自以下的取代基取代: 卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、苯氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$;

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基;

q 选自 1、2;

M 是 N;

X^1 是 O; X^2 是 NH; X^3 不存在;

D 不存在;

R^1 为卤素;

R^2 选自氢、 C_{1-6} 烷基; 且 R^3 、 R^4 、 R^5 为氢;

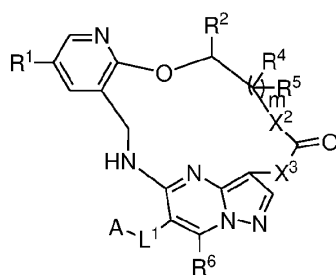
R^6 选自氢和氨基;

R^9 是氢;

R^{10} 选自氢和 C_{1-6} 烷基;

m 为 1, n 为 1。

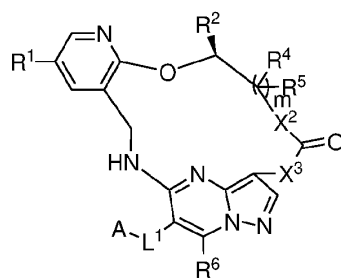
在一实施方案中,本发明提供具有通式(Ia)结构的式(I)化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体,



(Ia)

其中 L^1 、A、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 如上式(I)各实施方案中所定义。

在一实施方案中,本发明提供具有通式(Ib)结构的式(I)化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体,其中

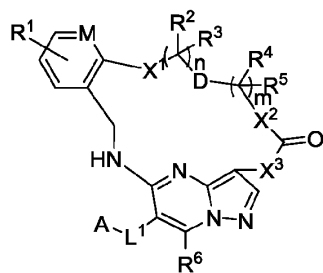


(Ib)

其中 R^2 为 C_{1-6} 烷基, 优选甲基;

L^1 、A、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、m 如上式(I)各实施方案中所定义。

在另一方面, 本发明提供式(I')化合物或立体异构体,



(I')

其中

L^1 选自不存在、O、S、NH、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $(CH_2)_nNH$ 、氢;

A 选自不存在、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基和 8-10 元稠杂芳基; 所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基; 所述杂原子为 N、O、S;

当 L^1 为氢时, A 为不存在;

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环;

M 选自 N、CH;

X^1 、 X^2 、 X^3 独立地选自不存在、O、S、 $S(O)_2$ 、NH;

D 选自不存在、取代或未取代 3-10 元环烷基或 3-10 元杂环烷基, 所述杂原子为 N、O、S; 所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基和氨基 C_{1-6} 烷基;;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、

卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基和氨基 C₁₋₆ 烷基；

作为选择 R² 与 R³ 及其相连的碳原子组成 3-7 元环烷基或者 3-7 杂环烷基，所述环烷基或者杂环烷基可以被卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 的烷氧基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基，卤代 C₁₋₆ 烷基，羟基 C₁₋₆ 烷基和氨基 C₁₋₆ 烷基取代基所取代；

作为选择 R⁴ 与 R⁵ 及其相连的碳原子组成 3-7 元环烷基或者 3-7 杂环烷基，所述环烷基或者杂环烷基可以被卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 的烷氧基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基，卤代 C₁₋₆ 烷基，羟基 C₁₋₆ 烷基和氨基 C₁₋₆ 烷基取代基所取代；

R⁶ 选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基和 8-10 元稠杂芳基、-NR⁷R⁸、-NHR⁷、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR⁷、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R⁷、-OR⁷、-OC(O)OR⁷、-OC(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)NHR⁷、-C(O)NR⁷R⁸；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、-NH(CH₂)_qR^a、-N(CH₂)_qR^aR^b、-NC(O)OR^a、-NC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基和氨基 C₁₋₆ 烷基；作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R⁷、R⁸ 选自 C₁₋₄ 烷基，卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基、8-10 元稠杂芳基；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、-NH(CH₂)_qR^a、-N(CH₂)_qR^aR^b、-NC(O)OR^a、-NC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基和氨基 C₁₋₄ 烷基；作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R^a、R^b 独立地选自 C₁₋₄ 烷基；

m、n、q 各自独立得选自 0、1、2、3、4；

L¹ 和 R⁶ 不同时为氢。

更进一步地，本发明提供上述式(I')化合物或立体异构体，其中：

L¹ 选自不存在、O、NH、N(C₁₋₆ 烷基)、(CH₂)_nNH；

A 选自取代或者未取代的 3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-7 元单杂芳基；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、-NR^aR^b、-NHR^a、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基和氨基 C₁₋₄ 烷基；所述杂原子为 N、O、S；

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

M 选自 N；

X¹、X²、X³ 独立地选自 O、NH 或者不存在；

D 选自不存在、取代或未取代 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述杂原子为 N、O、S；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、-NR^aR^b、-NHR^a、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基和氨基 C₁₋₄ 烷基；

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 各自独立地选自氢、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、-NR^aR^b、-NHR^a、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基和氨基 C₁₋₄ 烷基；

作为选择 R² 与 R³ 及其相连的碳原子组成 3-7 元环烷基或者 3-7 杂环烷基，所述环烷基或

者杂环烷基可以被卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 的烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基, 卤代 C_{1-4} 烷基, 羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基取代基所取代;

作为选择 R^4 与 R^5 及其相连的碳原子组成 3-7 元环烷基或者杂环烷基, 所述环烷基或者杂环烷基可以被卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 的烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基, 卤代 C_{1-4} 烷基, 羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基取代基所取代;

R^6 选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基和 8-10 元稠杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHR^7$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^7$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$; 所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基; 作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环;

R^7 、 R^8 选自 C_{1-4} 烷基, 卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基、8-10 元稠杂芳基; 所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基; 作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环;

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基;

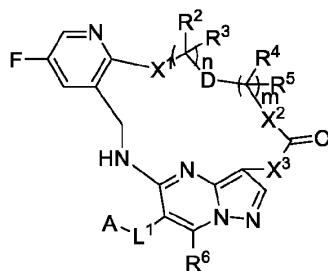
m、n、q 各自独立得选自 0、1、2。

更进一步地, 本发明提供上述式(I')化合物或立体异构体, 其中:

R^1 为卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基;

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢、卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基。

进一步地, 本发明提供上述(I')化合物或立体异构体, 其具有以下(II)式结构:



(II)

L^1 选自不存在、O、NH、 $N(C_{1-6}$ 烷基)、 $(CH_2)_nNH$;

A 选自取代或者未取代的 3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-7 元单杂芳基; 所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基; 所述杂原子为 N、O、S;

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环;

X^1 选自不存在或 O; X^2 选自不存在或 NH; X^3 选自不存在或 NH;

D 选自不存在、取代或未取代 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述杂原子为 N, O, S; 所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基;

R^1 为卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 各自独立地选自氢、卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基;

R^6 选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、取代或者未取代的 3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-7 元单杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHR^7$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^7$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$; 所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基;

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环;

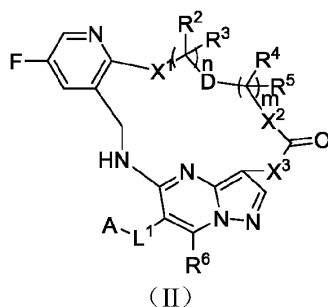
R^7 、 R^8 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基、8-10 元稠杂芳基; 所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基;

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环;

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基;

m、n、q 选自 0、1、2。

进一步地, 本发明的式(I')化合物具有以下(II)式结构:



L^1 选自不存在、O、NH、 $N(C_{1-6}$ 烷基)、 $(CH_2)_nNH$;

A 选自取代或者未取代的 3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-7 元单杂芳基; 所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基; 所述杂原子为 N、O、S;

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子

组成环；

X^1 选自不存在或 O； X^2 选自不存在或 NH； X^3 选自不存在或 NH；

D 选自不存在、取代或未取代 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述杂原子为 N，O，S；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基；

R^1 为卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基；

R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 各自独立地选自氢、卤素、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基；

R^6 选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、取代或者未取代的 3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-7 元单杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHR^7$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^7$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ ；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基；

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

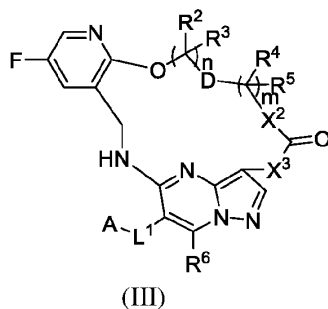
R^7 、 R^8 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基、8-10 元稠杂芳基；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基；

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基；

m、n、q 选自 0、1、2。

更进一步地，本发明的式(I')化合物或立体异构体具有以下式(III)结构：



其中各变量如上所定义。

进一步地，本发明提供上述式(III)化合物或立体异构体，其特征在于：

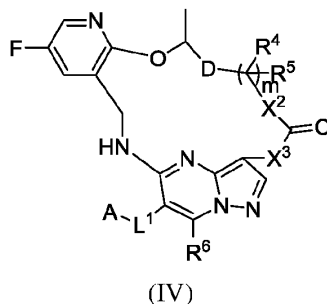
A 选自取代或者未取代的 3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元芳基或者杂芳基；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、取代或者未取代 5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4}

烷基和氨基 C₁₋₄ 烷基；所述杂原子为 N、O、S；作为优选所述卤代 C₁₋₄ 烷基为 CF₃；

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R^a、R^b 独立地选自 C₁₋₄ 烷基；作为优选 R^a、R^b 独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

进一步地，本发明提供上述式(I')化合物或立体异构体，其特征在于具有以下式(IV)的结构：



L¹ 选自不存在、O、S、NH、N(C₁₋₆ 烷基)、(CH₂)_nNH、C(O)、氢；

A 选自取代或者未取代的 3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元芳基或者杂芳基；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、取代或者未取代 5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、氧代 C₃₋₆ 环杂烷基、-NR^aR^b、-NHR^a、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基和氨基 C₁₋₄ 烷基；所述杂原子为 N、O、S；

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R⁴、R⁵ 选自氢或者 C₁₋₄ 烷基；

X²、X³ 各自独立地选自不存在或 NH；

D 选自不存在、取代或未取代 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述杂原子为 N、O；所述取代基为卤素、氨基、羟基、C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷基；作为优选 D 选自环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丙基、氧环丙基、氧环丁基、氧环戊基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基；

R⁶ 选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基和 8-10 元稠杂芳基、-NR⁷R⁸、-NHR⁷、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR⁷、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R⁷、-OR⁷、-OC(O)OR⁷、-OC(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)NHR⁷、-C(O)NR⁷R⁸；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、-NR^aR^b、-NHR^a、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基和氨基 C₁₋₄ 烷基；

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R⁷、R⁸ 选自 C₁₋₄ 烷基，卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基、8-10 元稠杂芳基；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、-NR^aR^b、-NHR^a、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄

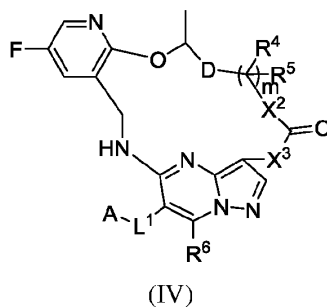
烷基和氨基 C₁₋₄ 烷基；作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R^a、R^b 独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₅₋₆ 芳基、C₅₋₆ 杂芳基、C₁₋₄ 烷基磺酰基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₅₋₆ 芳基、C₅₋₆ 杂芳基可以被卤素、氨基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基所取代，其中杂原子为 N、O、S；

m、q 选自 0、1、2；

进一步地，本发明提供上述化合物或立体异构体，其中 R^a、R^b 独立地选自甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、环丙基、甲基环丙基、环丁基、吡啶基。

进一步地，本发明提供上述化合物或立体异构体，其特征在于具有以下式 (IV) 的结构：



L¹ 选自不存在、O、NH、N(C₁₋₆ 烷基)、(CH₂)_nNH；

A 选自取代或者未取代的 3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元芳基或者杂芳基；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、取代或者未取代 5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、-NR^aR^b、-NHR^a、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基和氨基 C₁₋₄ 烷基；所述杂原子为 N、O、S；

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R⁴、R⁵ 选自氢或者 C₁₋₄ 烷基；

X²、X³ 各自独立地选自不存在或 NH；

D 选自不存在、取代或未取代 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述杂原子为 N、O；所述取代基为卤素、氨基、羟基、C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷基；作为优选 D 选自环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丙基、氧环丙基、氧环丁基、氧环戊基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基；

R⁶ 选自氢、氨基、羟基、卤素、氰基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基和 8-10 元稠杂芳基、-NR⁷R⁸、-NHR⁷、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR⁷、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R⁷、-OR⁷、-OC(O)OR⁷、-OC(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)NHR⁷、-C(O)NR⁷R⁸；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、5-6 元芳基氧基、5-6 元杂芳基氧基、-NR^aR^b、-NHR^a、-(CH₂)_qNR^aR^b、-NHC(O)OR^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基和氨基 C₁₋₄ 烷基；

作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R⁷、R⁸ 选自 C₁₋₄ 烷基，卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、取代或者未取代的 3-10 元环烷基、3-10 元杂环烷基、6-8 元单芳基、5-10 元单杂芳基、8-10

元稠杂芳基；所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、5-6元芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基；作为选择所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、稠杂芳基的取代基与环上相邻的原子组成环；

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基；作为优选 R^a 、 R^b 独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

n 、 q 选自0、1、2；

作为优选，本发明提供上述化合物或其立体异构体，其特征在于：

D选自不存在；

R^4 、 R^5 各自独立地选自氢；

X^2 为NH；

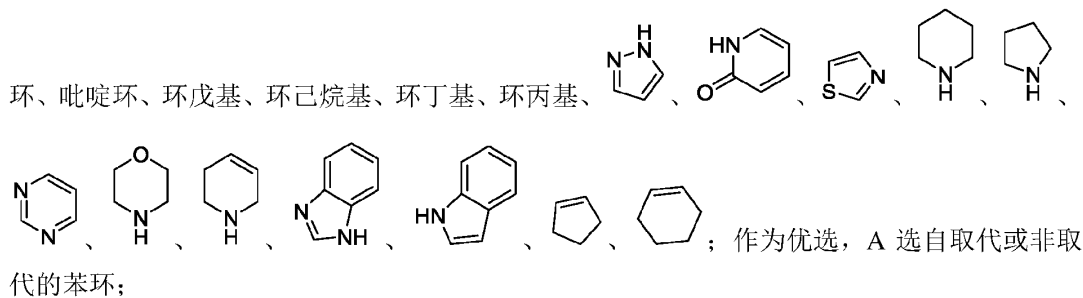
X^3 为不存在；

R^6 为氢；

m 选自1。

作为优选，本发明提供上述化合物或其立体异构体，其特征在于： L^1 为不存在， R^6 为氨基。

作为优选，本发明提供上述化合物或其立体异构体，其特征在于A是取代或者非取代的苯

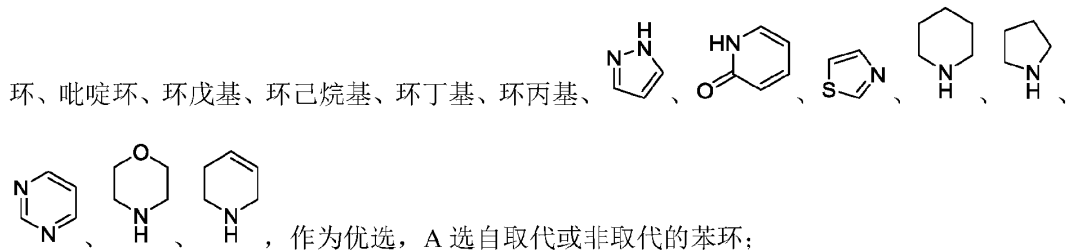


所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、取代或者未取代5-6元芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基和氨基 C_{1-4} 烷基；所述杂原子为N、O、S；

R^a 、 R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基；作为优选 R^a 、 R^b 独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基；

q 选自0、1、2。

作为优选，本发明提供上述化合物或其立体异构体，其特征在于A是取代或者非取代的苯



所述取代基为氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、取代或者未取代5-6元芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NHR^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^aR^b$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、

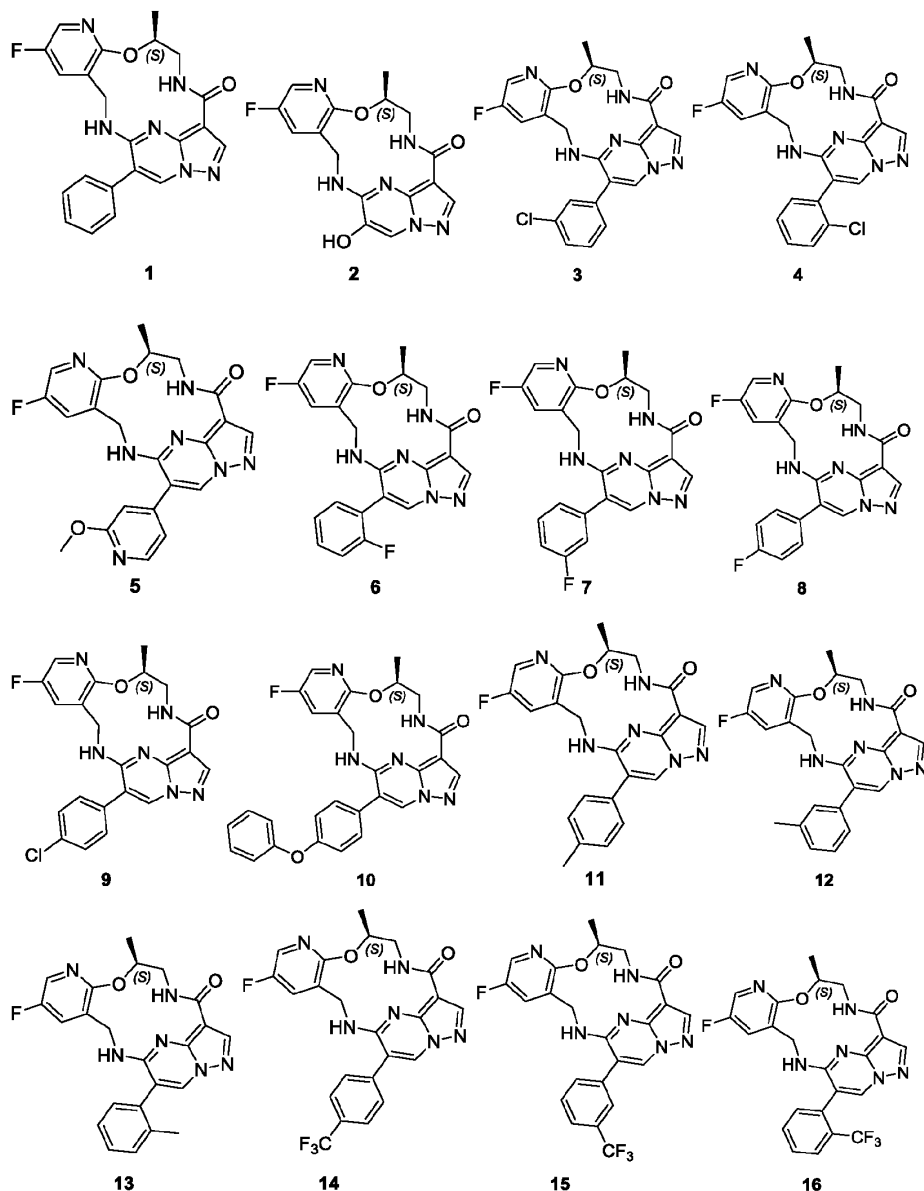
-NHC(O)R^a、-OR^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-C(O)R^a、-C(O)NHR^a、-C(O)NR^aR^b、卤代 C₁₋₄烷基、羟基 C₁₋₄烷基和氨基 C₁₋₄烷基；所述杂原子为 N、O、S；

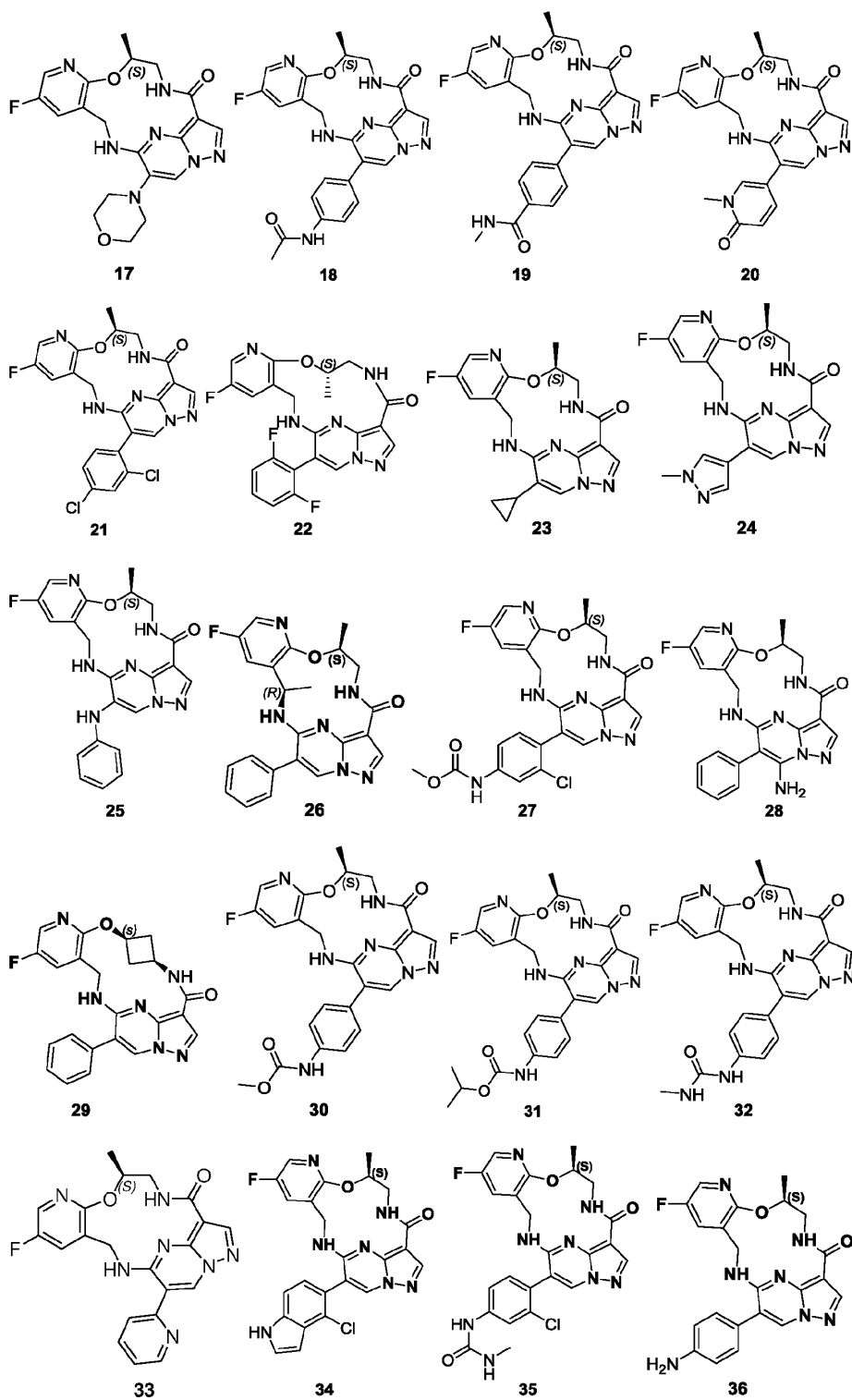
R^a、R^b 独立地选自 C₁₋₄烷基；作为优选 R^a、R^b 独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基；

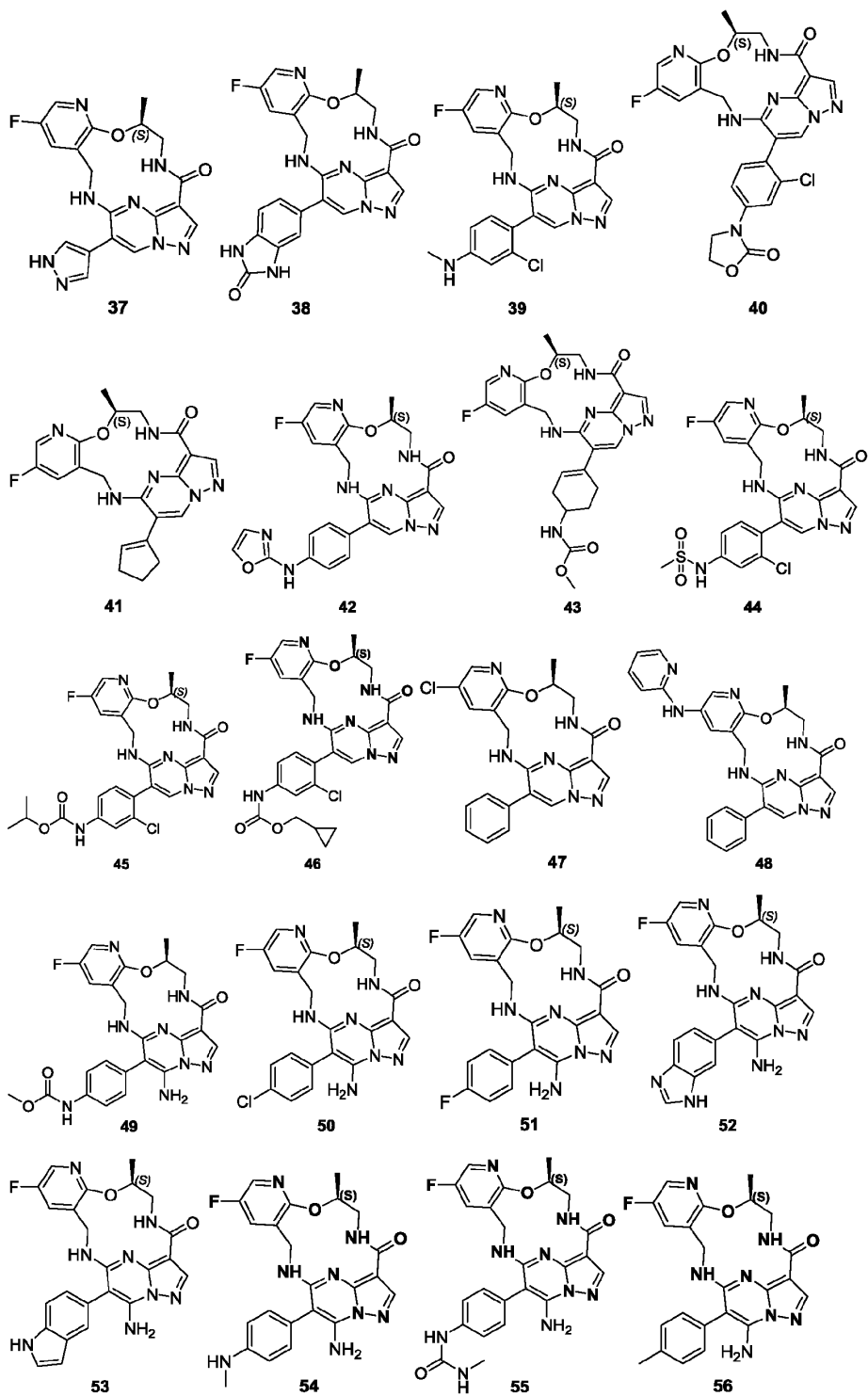
q 选自 0、1、2。

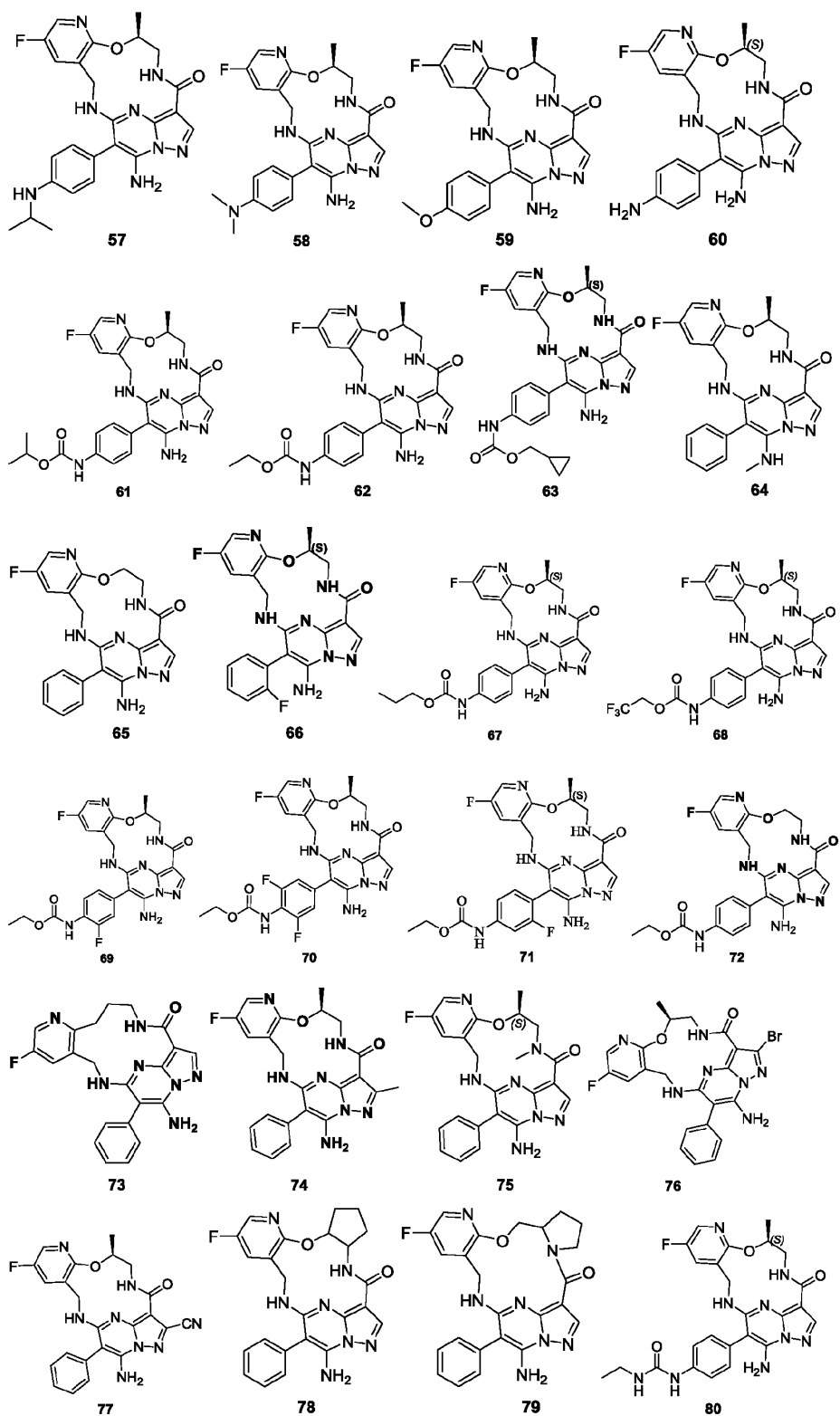
在后的技术方案对在前的技术方案进一步限时，可能仅对部分技术特征进行了进一步限定，应当理解此时未限定的技术特征具有在前技术方案中的定义。

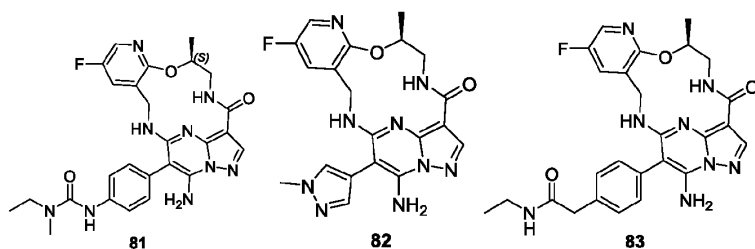
作为优选，本发明提供如下化合物或其立体异构体：











本发明还涉及上述各通式化合物或具体化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体。

在本发明的另一方面，提供了包含本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个具体的方面，提供了所述本发明的药物组合物，用于预防或治疗疾病，所述疾病例如 RET 基因、RET 激酶、或其中任何一者的表达或活性或水平失调引起的疾病例如癌症，BTK 介导的疾病，和/或 SRC 介导的疾病。在一个具体的方面，药物组合物可以另外包含适合与本发明化合物组合使用的另外的治疗活性成分。

在本发明的另一方面，提供了包含本发明化合物和另外的活性剂的药物组合(或药物组合产品)。

本发明还提供如上所述的化合物或立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、或互变异构体在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途，所述疾病或病症选自癌症。

进一步地本发明所述癌症为肺癌，乳头状甲状腺癌，甲状腺髓样癌，分化的甲状腺癌，复发性甲状腺癌，难治性分化型甲状腺癌，2A 或 2B 型多发性内分泌瘤(分别为 MEN2A 或 MEN2B)，嗜铬细胞瘤，甲状旁腺增生，乳腺癌，结直肠癌，乳头状肾细胞癌，胃肠粘膜神经节细胞瘤和宫颈癌。

进一步地，本发明所述癌症是与下述的失调有关：RET 基因、RET 激酶、或其中任何一者的表达或活性或水平失调引起的癌症。作为优选所述癌症为甲状腺髓样癌 (MTC)，非小细胞肺癌 (NSCLC)，RET 基因突变/融合的转移性实体瘤和晚期实体瘤。

本发明提供化合物或立体异构体在制备治疗 BTK 介导的疾病的药物中的用途。

进一步地，本发明所述 BTK 介导的疾病选自癌症或自身免疫疾病。作为优选所述癌症选自亚弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、结外边缘带 B 细胞淋巴瘤、B 细胞慢性淋巴细胞白血病、B 细胞幼淋巴细胞白血病、成熟 B 细胞的急性成淋巴细胞性白血病、17p 缺失的慢性淋巴细胞白血病、Waldenstrom 巨球蛋白血症、淋巴浆细胞淋巴瘤、脾脏边缘带淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结内边缘带 B 细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤和原发性渗出性淋巴瘤中的一种或多种；所述自身免疫疾病选自系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性硬化症的一种或多种。

进一步地本发明的化合物或立体异构体在制备治疗 SRC 介导的疾病的药物中的用途；作为优选所述 SRC 介导的疾病选自癌症；作为优选所述癌症选自：三阴性乳腺癌 (TNBC)、非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌、前列腺癌的一种或多种疾病。

在本发明的另一方面，提供了用于在个体，例如哺乳动物、特别是人中预防或治疗 RET 基因、RET 激酶、或其中任何一者的表达或活性或水平失调引起的疾病例如癌症，BTK 介导的疾病，和/或 SRC 介导的疾病的方法，该方法包括施用有效量的本文所述的本发明化合物或包含其的药物组合物。

发明详述

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”是指脂肪族烃基团，指饱和烃基。烷基部分可以是直链烷基，亦可以是支链烷基。例如， C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷基。 C_{1-6} 烷基指具有 1 至 6 个碳原子的烷基，例如具有 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、6 个碳原子的烷基。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基等。所述烷基可以是非取代的或被一个或多个取代基所取代，所述取代基包括但不限于烷基、烷氧基、氰基、羟基、羰基、羧基、芳基、杂芳基、胺基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、膦酰基等。

“环”是指任意的共价封闭结构，包括例如碳环(例如芳基或环烷基)、杂环(例如杂芳基或杂环烷基)、芳香基(如芳基或杂芳基)、非芳香基(如环烷基或杂环烷基)。环可以是任选取代的，可以是单环或多环。典型的多环一般包括二环、三环。本申请的环通常具有 1-20 个环原子，例如 1 个环原子、2 个环原子、3 个环原子、4 个环原子、5 个环原子、6 个环原子、7 个环原子、8 个环原子、9 个环原子、10 个环原子、11 个环原子、12 个环原子、13 个环原子、14 个环原子、15 个环原子、16 个环原子、17 个环原子、18 个环原子、19 个环原子或 20 个环原子。

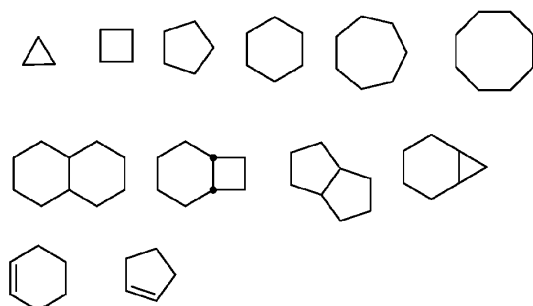
“元”是表示构成环的骨架原子的个数。典型的 5 元环包括例如环戊基、吡咯、咪唑、噻唑、呋喃和噻吩等；典型的 6 元环包括例如环己基、吡啶、吡喃、吡嗪、噻喃、哒嗪、嘧啶、苯等。其中，骨架原子中含有杂原子的环，即为杂环；含有杂原子的芳香基为杂芳基；含有杂原子的非芳香性基团为杂环烷基，其包括杂环烷基。

“杂原子”是指除了碳或氢以外的原子。本申请的杂环中的一个或多个杂原子可独立地选自 O、S、N、Si 和 P，但不限于此。

“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的具有 6 至 14 个碳原子(6 至 14 元)的单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选具有 6 至 10 个原子，例如苯基和萘基。更优选苯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)杂原子、5 至 14 个环原子(例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 个)的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，含 1 至 3 个杂原子；更优选为 5 元或 6 元，含 1 至 2 个杂原子；优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为咪唑基、噻唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更有选吡唑基例如 1H-吡唑-4-基或噻唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环烷基、环烷基环或另外的杂芳基上，从而形成稠杂芳基。稠杂芳基优选为 8-10 元稠杂芳基，包括但不限于：吡啶基例如 1H-吡啶-5-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基例如 2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基、或 1H-苯并[d]咪唑基例如 1H-苯并[d]咪唑-6-基。

“环烷基”是指饱和或部分不饱和(包含一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子体系)的包含 1-3 个环的环状烃取代基，其包括单环烷基、双环烷基以及三环烷基，其包含 3-20 个可形成环的碳原子，优选 3-10 个碳原子(即 3-10 元环烷基，也可称为 C_3 - C_{10} 环烷基)，例如 3 至 8 个，3 至 7 个，3 至 6 个，5 至 6 个碳原子。优选地，环烷基选自由以下环得到的单价环烷基：



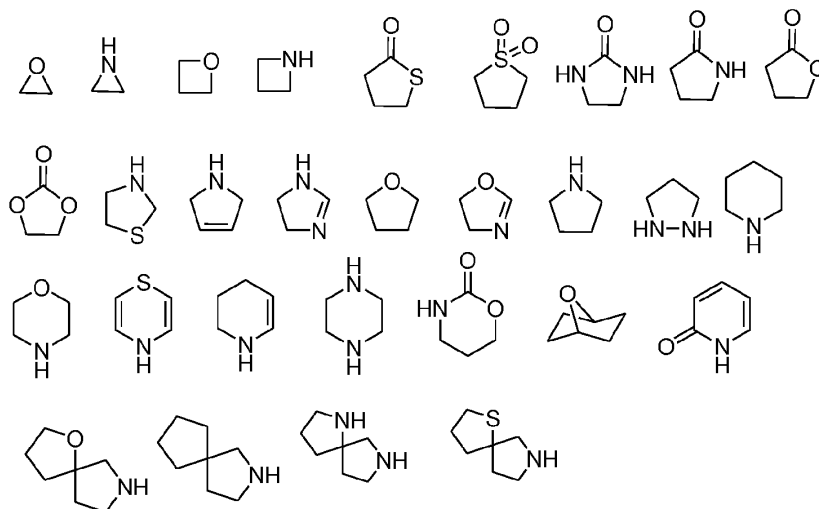
，优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基、

环庚基、环辛基、环戊烯基或环己烯基。

应当理解，当根据结构或上下文，环烷基与两个基团进行连接时，例如基团 D 为环烷基时，该环烷基是二价基团，即有两个连接位点。此时，也可将其称为亚环烷基。优选的亚环烷基的实例包括但不限于单环结构，如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基(例如环戊-1,2-二基、环戊-1,3-二基)、亚环己基(例如环己-1,2-二基、环己-1,3-二基、环己-1,4-二基)、亚环庚基或亚环辛基等。

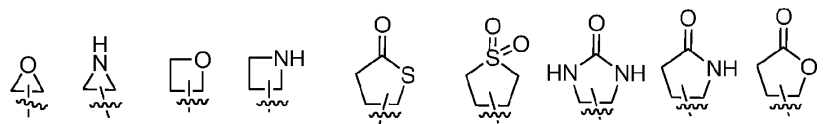
“杂环烷基”和“环杂烷基”可互换使用，指饱和的非芳香性的含一个或多个(例如，1 个、

2 个、3 个或 4 个)杂原子的单环、稠合、桥环和螺环。其中所述杂原子可为 N、O、S 或 SO_2 ()，优选 N、O 和/或 S。杂环烷基可为 3 元至 10 元(例如，3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元，即包含 3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个或 10 个环原子)的单环或双环或三环基团。典型的杂环烷基包括但不限于由以下环得到的单价基团：

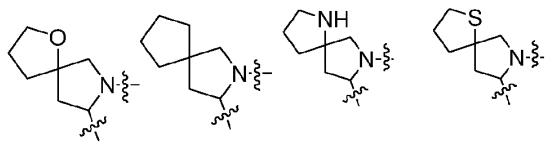


。这些杂环烷基

也可用通常理解的结构式方式表示，例如



应当理解, 当根据结构或上下文, 杂环烷基与两个基团进行连接时, 该杂环烷基是二价基团, 即有两个连接位点。此时, 也可将其称为亚杂环烷基。亚杂环烷基的实例包括但不限于由上述基团形成的二价基团, 例如



“氧代”指碳上的氢被=O取代。

“卤素”或“卤”是指氟、氯、溴或碘。

“卤代烷基”是指烷基中至少一个氢被卤素原子置换, 例如 CF_3 。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子, 优选为最多5个(例如1、2、3、4、5个), 更优选为1~3个氢原子可彼此独立地被相应数目的取代基所取代。不言而喻, 取代基仅处在它们的可能的化学位置, 本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如, 具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“抑制剂”, 是指使酶活性下降的物质。

“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生, 该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。

术语“取代或非取代的”在本文中是指任何基团由指定取代基单取代或多取代至这种单取代或多取代(包括在相同部分的多重取代)在化学上允许的程度, 每个取代基可以位于该基团上任何可利用的位置, 且可以通过所述取代基上任何可利用的原子连接。“任何可利用的位置”是指通过本领域已知的方法或本文教导的方法可化学得到, 并且不产生过度不稳定的分子的所述基团上的任何位置。当在任何基团上有两个或多个取代基时, 每个取代基独立于任何其它取代基而定义, 因此可以是相同或不同的。

“立体异构”本发明所述的“立体异构体”是指当本发明的化合物含有一个或者多个不对称中心时, 其可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体的形式存在。本发明的化合物可具有不对称中心, 并由此导致存在两个光学异构体。本发明的范围包括所有可能的光学异构体和他们的混合物。本发明的化合物若含有烯炔双键, 则除非特别说明, 本发明的范围包括顺式异构体和反式异构体。本发明的化合物可以以互变异构体(官能团异构体的一种)形式存在, 其通过一个或多个双键位移具有不同的氢的连接点, 例如, 酮和他的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。各互变异构体及其混合物都在本发明的范围内。所有化合物的对映异构体、非对映异构体、外消旋体、内消旋体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物等均在本发明的范围内。

本文所用的术语“本发明的化合物”意欲涵盖如本文所定义的通式(I)的化合物或其任一优选或具体的实施方案(包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)等化合物及实施例化合物)、它们的立体异构体、药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂合物。

本文所用的术语“药学可接受的”意指由各个国家的相应机构批准的或可由其批准, 或列于用于动物且更具体地人类的一般公认药典中, 或当向动物例如人类适量施用时不会产生不利、过敏或其它不良反应的分子实体和组合物。

本文所用的术语“药学可接受的盐”意指药学上可接受且具有母体化合物所需药理学活性的本发明化合物的盐。具体地, 此类盐无毒, 可为无机酸加成盐或有机酸加成盐及碱加成盐。

如本文所使用的术语“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所

述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物,例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物,例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

本发明所述的“药物组合物”,指包含一种或多种式(I)化合物或者其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物和在本领域中通常接受的用于将生物活性化合物输送至有机体(例如人)的载体或赋形剂的组合物。

本文所用的术语“药物组合”是指本发明化合物可与其它活性剂组合用于实现本发明的目的。所述其他活性剂可以是一种或多种另外的本发明化合物,或可以是与本发明化合物相容即不会相互不利影响、或具有互补活性的第二种或另外的(例如第三种)化合物。这类活性剂以达到预期目的的有效量适宜地组合存在。所述其他活性剂可以与本发明化合物在单一药物组合物中共同施用,或与本发明化合物处于不同的离散单元中分别施用,当分别施用时可以同时或相继进行。所述相继施用在时间上可以是接近或隔远的。

应当理解,本发明的化合物结构、基团等符合化学价键规则。某些基团或结构在书写时,省略了其连接键。例如,有些情况下,记载了式 I 中 M 选自 N,基于通式结构可知 M 为=N-。无论写作 M 选自 N 还是 M 选自=N-,都为本领域技术人员所理解。另外,式 I 中 X¹ 选自 NH,基于通式结构可知 X¹ 为-NH-。其它基团也可类似地理解和解释。

显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其他多种形式的修改、替换或变更。

发明的有益效果

本发明提供了一类具有通式(I)结构特征的化合物,经研究发现,该类化合物可有效抑制 RET、SRC 和/或 BTK 等激酶(野生型或突变型)活性,从而预防或治疗 RET、SRC 和/或 BTK 等激酶相关疾病。

本发明的化合物具有下列有益效果:

高的 RET、SRC 和/或 BTK 激酶抑制活性;本发明的优选化合物测定实验中显示 IC₅₀ 在 0.1nM~1μM 范围,优选在 0.1nM~0.1μM 范围;和/或

对突变型 RET、SRC 和/或 BTK 有高的活性,从而可用于治疗已因突变产生耐药性的相关疾病;和/或

具有高的激酶选择性,从而具有减少的副作用,例如本发明化合物具有低的 TRK 的抑制作用,从而能够减轻相关副作用。

基于以上本发明化合物的有益效果,本发明还提供以下各个方面的技术方案。

药物组合物及其施用

本发明的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的技术来配制,如在 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 20 版中公开的技术。例如,上述本发明的药物组合物,可以通过将本发明化合物与一种或多种药学可接受的赋形剂混合来制备。制备可进一步包括将一种或多种其它活性成分与本发明化合物和一种或多种药学可接受的赋形剂混合的步骤。

选择包含在特定组合物中的赋形剂将取决于多种因素、例如给药方式和所提供的组合物的形式。合适的药学可接受的赋形剂是本领域技术人员熟知的且描述于例如 Ansel, Howard C., 等, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004 中,包括例如佐剂、稀释剂(例如葡萄糖、乳糖或甘露醇)、载体、pH 调节剂、缓冲剂、甜味剂、填充剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、加香剂、调味剂、其它已知

添加剂。

本发明的药物组合物可以以标准方式施用。例如，合适的施用方式包括口服、静脉内、直肠、肠胃外、局部、经皮、眼、鼻、颊或肺(吸入)给药，其中肠胃外输注包括肌肉、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。为了这些目的，本发明的化合物可以通过本领域已知的方法配制成例如片剂、胶囊、糖浆、粉末、颗粒、水性或油性溶液或悬浮液、(脂质)乳剂、可分散粉末、栓剂、软膏、乳膏、滴剂、气溶胶、干粉制剂和无菌可注射水性或油性溶液或悬浮液的形式。

本发明化合物的预防或治疗剂量的大小将根据一系列因素而变化，包括所治疗的个体、病症或病况的严重性、给药的速率、化合物的处置及处方医师的判断。一般而言，有效剂量在每日每 kg 体重约 0.0001 至约 5000mg，例如约 0.01 至约 1000mg/kg/日(单次或分次给药)。对 70 kg 的人而言，这会合计为约 0.007mg/日至约 7000mg/日，例如约 0.7mg/日至约 1500mg/日。根据给药模式，本发明化合物在药物组合物中的含量或用量可以是约 0.01mg 至约 1000mg，适合地是 0.1-500mg，优选 0.5-300 mg，更优选 1-150mg，特别优选 1-50mg，例如 1.5mg、2mg、4mg、10mg、25mg 等；相应地，本发明的药物组合物将包含 0.05 至 99% w/w(重量百分比)，例如 0.05 至 80% w/w，例如 0.10 至 70% w/w，例如 0.10 至 50% w/w 的本发明化合物，所有重量百分比均基于总组合物。应当理解，可能有必要在某些情况下使用超出这些限制的剂量。

以下通过具体实施例的形式，对本发明的上述内容再做进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

应当理解，当本发明化合物结构与化合物名称不一致时，通常以结构式所示为准，除非通过上下文可以确定化合物名称正确。

具体实施方式

为了进一步说明本发明，下面结合实施例对本发明提供的用作抑制 RET 的活性化合物及其制备方法和应用进行详细描述

下面的缩写具有如下所示的意义：

(Boc)₂O 表示二碳酸叔丁酯；

Cs₂CO₃ 表示碳酸铯；

DMAP 表示 4-二甲氨基吡啶；

K₂CO₃ 表示碳酸钾；

NaHCO₃ 表示碳酸氢钠；

DMF 表示 N,N-二甲基甲酰胺；

DMSO 表示二甲基亚砷；

DCM 表示二氯甲烷；

EtOH 表示乙醇；

THF 表示四氢呋喃；

TEA 表示三乙胺；

DIPEA 表示 N,N-二异丙基乙胺；

DIAD 表示偶氮二甲酸二异丙酯

PPh₃ 表示三苯基膦

LiOH 表示氢氧化锂

HCl 表示氯化氢

POCl₃ 表示三氯氧磷

PCl_5 表示五氯化磷

FDPP 表示五氟苯基二苯基磷酸酯

Xphos Pd G3 表示甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II);

Xphos Pd G2 表示氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II);

K_3PO_4 表示无水磷酸钾

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 表示三二亚苄基丙酮二钯

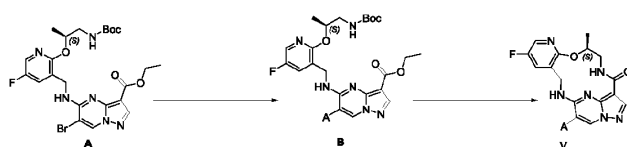
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 表示四三苯基膦钯;

t-BuXphos 表示 2-二叔丁基膦基 2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯

Xphos 表示 2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基联苯

本专利还提供了上述化合物的合成方法, 本发明的合成方法主要从化学文献中报道的制备方法或者以市售化学试剂为起始物料进行相关合成。

方法 1:



步骤1:

(1) 当化合物B中取代基A为羟基时, 只需经过步骤2就能得到最终产物V;

(2) 当化合物B中的A为芳基或者杂芳基时, 化合物A 在Xphos Pd G3, Xphos, K_3PO_4 条件下与硼酸或硼酯80 °C反应得到化合物B;

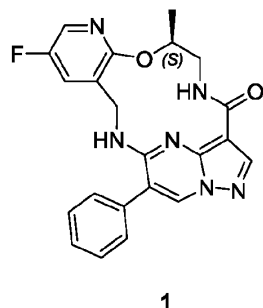
(3) 当化合物B中取代基A为芳胺, 杂芳胺时, 化合物A在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ t-BuXphos, K_2CO_3 , 叔丁醇在80 °C下与相应的胺反应得到化合物B;

(4) 当化合物B中取代基A为脂肪胺时, 化合物A在 CS_2CO_3 微波130 °C的条件下与相应的胺得到化合物B;

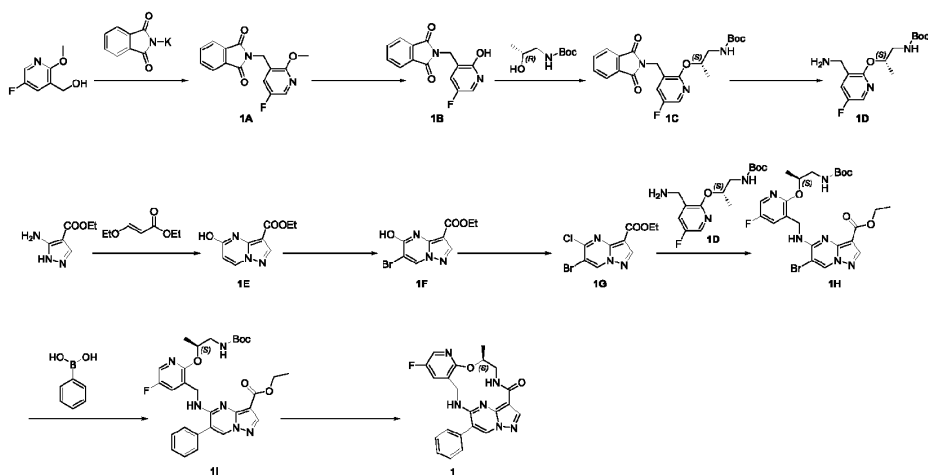
步骤2 :

化合物B溶于甲醇和四氢呋喃的混合溶液中, 然后加入LiOH的水溶液, 并与60 °C下进行水解反应, 反应完毕后, 用2N盐酸调节PH至2-3, 用DCM萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干后加入盐酸的1,4-二氧六环溶液脱除保护基, 将反应体系浓缩干, 然后加入DCM和DMF, 依次加入DIPEA和FDPP进行关环反应最终得到化合物V。

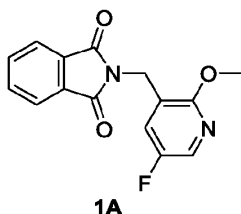
实施例 1: (S,1³E,1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物 1) 的制备合成步骤如下所示:



1



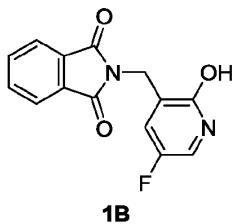
步骤 1: 2-((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 1A)的制备



在氩气保护下, 于 250 mL 单口瓶中将(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(3.14 g, 20 mmol)和三乙胺(2.83 g, 28 mmol)溶于 DCM(100mL)中, 在 0 °C 下向上述溶液中滴加甲磺酰氯(2.4 g, 21 mmol), 然后反应体系在室温下搅拌 2 h, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机层用水洗, 饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物溶于 DMF(50 mL)中, 随后在 0 °C 加入邻苯二甲酰亚胺钾(5.55 g, 30 mmol), 然后该混合物在室温下搅拌过夜, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得化合物 1A。

MS (ESI) m/z 287.0 (M+H)⁺

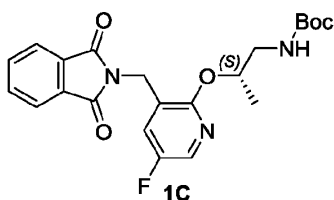
步骤 2: 2-((5-氟-2-羟基吡啶-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物 1B)的制备



将 2-((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(2 g, 6.99 mmol)溶于 30 mL 乙醇中, 加入 4N 的 HCl 的二氧六环溶液(50 mL, 209.7 mmol), 体系在 80 °C 下搅拌过夜。反应完全过后, 将反应液浓缩, 向残留物中加入少量的水, 过滤, 所得固体用水淋洗, 真空干燥, 最终得化合物 1B。

MS (ESI) m/z 273.1 (M+H)⁺。

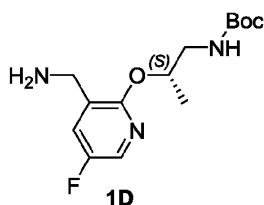
步骤 3: (S)-2-((3-(((1,3-二氧代异吲哚-2-基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 1C)的制备



在氮气保护下,将2-((5-氟-2-羟基吡啶-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(600 mg, 2.21mmol), (R)-(2-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯(772 mg, 4.41mmol), PPh_3 (1.16 g, 4.41 mmol)溶于DCM(30 mL)中,在0℃下滴加DIAD(891 mg, 4.41 mmol),室温反应2 h。反应完全后,将反应液浓缩干,残留物经柱层析纯化得**化合物 1C**。

MS (ESI) m/z 430.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

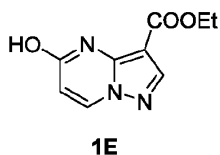
步骤 4: (S)-(2-((3-((氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(**化合物1D**)的制备



将上一步所得的(S)-(2-((3-((1,3-二氧化代异吲哚-2-基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.9 g, 2.10 mmol)溶于50 mL的乙醇中,然后加入水合肼(0.262 g, 4.20 mmol, 80%)于80℃搅拌2 h。反应完全过后,过滤,收集滤液,浓缩,粗品通过C-18柱Flash纯化得**化合物 1D**。

MS (ESI) m/z 300.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

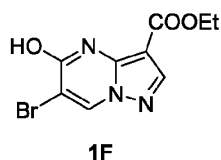
步骤 5: 5-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**化合物1E**)的制备



将5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(10 g, 64.4 mmol)溶于DMF(200 mL)中,室温下加入 K_3PO_4 (20.5g, 98.2 mmol),搅拌0.5h后加入(E)-3-乙氧基丙烯酸乙酯(11.1g, 77.3 mmol),然后将反应体系升至110℃搅拌16 h。反应完全后,将反应液倒入500mL的水中,然后用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,减压浓缩,粗品经层析柱分离纯化得**化合物 1E**。

MS (ESI) m/z 208.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

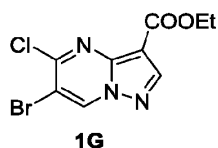
步骤 6: 5-羟基-6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**化合物1F**)的制备



室温将5-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(10.0 g, 47.8 mmol)溶于醋酸(100 mL)中,缓慢滴加溴素(7.64 g, 47.8 mmol)。滴加完毕,反应升温至180℃并在该温度下反应6 h,冷却至室温,将反应液缓慢倒入冰水中淬灭,搅拌半小时后析出白色固体,然后将白色固体过滤,并用水淋洗三次,最后得到**化合物 1F**。

MS (ESI) m/z 287.1 (M+H)⁺

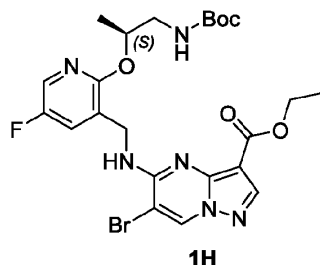
步骤 7: 5-氯-6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(化合物1G)的制备



将 5-羟基-6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(2.86 g, 10.0 mmol)溶于 POCl₃(50 mL), 随后加入 PCl₅(2.5 g, 12.0 mmol), 然后反应体系在 110 °C 下搅拌 16 h, 将反应液体系减压浓缩, 柱层析分离纯化得化合物 1G。

MS (ESI) m/z 305.6 (M+H)⁺

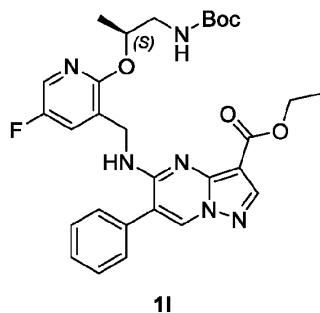
步骤 8: (S)-6-溴-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(化合物1H)的制备



将 5-氯-6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(6.1g, 20.0 mmol)溶乙醇(50mL)中, 随后加入 (S)-(2-((3-氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(6.0 g, 20.0 mmol)和 DIPEA(5.1 g, 40.0 mmol)。然后将反应体系升温至 60 °C 搅拌 3 h, 浓缩除去乙醇然后加入水, 然后用 DCM 萃取三次, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经层析柱分离纯化得化合物 1H。

MS (ESI) m/z 568.4 (M+H)⁺

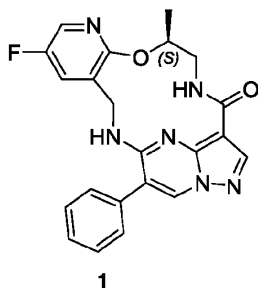
步骤 9: (S)-6-苯基-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(化合物1I)的制备



在氩气保护下, 将(S)-6-溴-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(567 mg, 1.0mmol), 苯硼酸(147 mg, 1.2 mmol), Xphos Pd G3(90 mg, 0.1 mmol), Xphos(112 mg, 0.2mmol), K₃PO₄(636 mg, 3.0 mmol)溶于 1,4-二氧六环/水(3:1)16.0 mL 中, 然后将反应体系升温至 80 °C 搅拌 3 h, 将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 通过层析柱分离纯化得化合物 1I。

MS (ESI) m/z 565.6 ($M+H$)⁺

步骤 10: (S,1³E,1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(化合物1)的制备

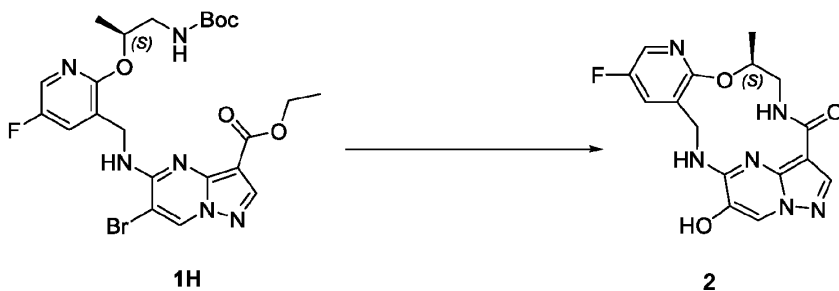
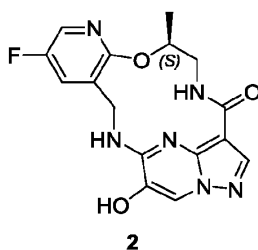


将(S)-6-苯基-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(338 mg, 0.60mmol)溶于甲醇和 THF 的混合溶液中, 随后加入 LiOH(288 mg, 12.09 mmol)水溶液, 加完后将反应体系升至 60 °C 下搅拌 16 h。然后将反应体系降至 0 °C, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用 DCM 萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干后加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液, 在室温下搅拌 1 h, 将反应体系浓缩干, 然后加入 DCM 和 DMF, 依次加入 DIPEA(15.78 g, 122.08 mmol)和 FDPP(2.95 g, 7.69 mmol)。加完后在室温下搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩干, 残余物通过高压制备分离得实施例 1 的化合物 1。

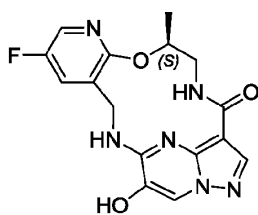
MS (ESI) m/z 419.4 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 – 9.54 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.09 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 5H), 5.18 – 4.83 (m, 2H), 4.17 – 3.92 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例2: (S,1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-羟基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5, 3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮的制备 (化合物2) 合成步骤如下所示:



步骤 1: (S,1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-羟基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5, 3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物2) 的制备

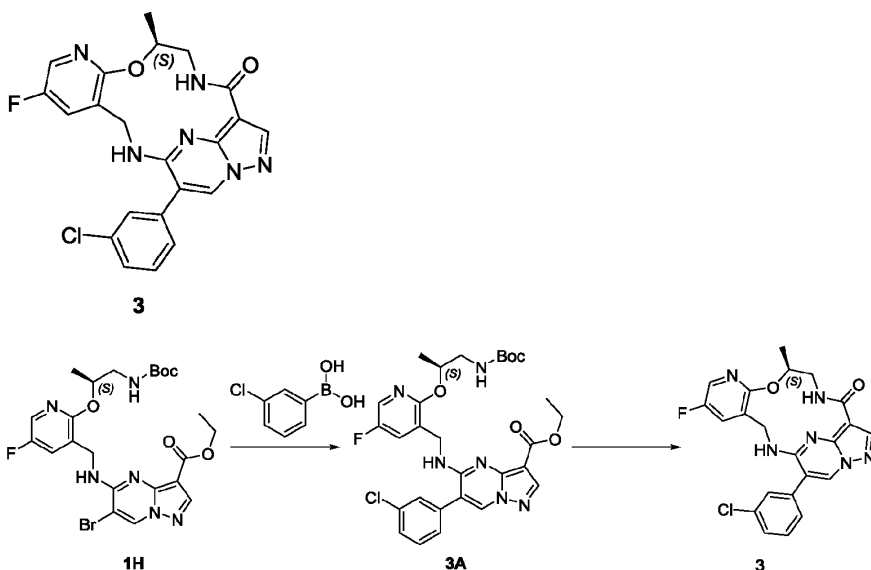
**2**

将(S)-6-邻三氟甲基苯基-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(340 mg, 0.60 mmol)溶于甲醇和四氢呋喃的混合溶液中。随后加入 LiOH (288 mg, 12.09 mmol)的水溶液, 加完后将反应体系升至 60 °C 下搅拌 16 h。然后将反应体系降至 0 °C, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用二氯甲烷 DCM 萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干后加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液, 随后在室温下搅拌 1 h, 通过减压蒸馏除去溶剂后, 加入 DCM 和 DMF, 依次加入 DIPEA (15.78 g, 122.08 mmol) 和 FDPP (2.95 g, 7.69 mmol)。加完后在室温下搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩干, 残余物通过高压制备分离得实施例 2 的化合物 2。

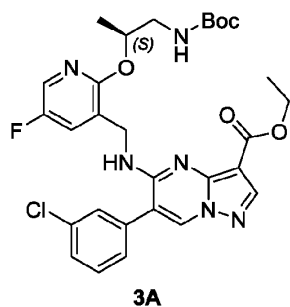
MS (ESI) m/z 359.3 ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.83 – 9.68 (m, 1H), 8.65 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.10 – 7.98 (m, 2H), 7.93 – 7.76 (m, 2H), 5.10 – 4.89 (m, 2H), 4.14 – 3.92 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 10.7, 8.8 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

实施例3: (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(3-氯苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮的制备合成步骤如下所示:



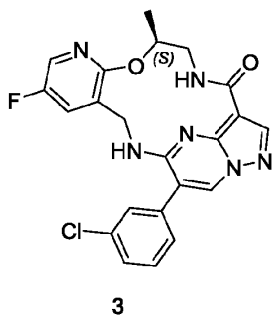
步骤 1: (S)-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-(3-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物3A) 的制备



在氩气保护下, 将 (S)-6-溴-5-((((2-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)吡唑[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (100 mg, 0.18 mmol), (3-氯苯基)硼酸(35.8 mg, 0.23 mmol), Xphos Pd G3(15 mg, 0.018 mmol), Xphos(17 mg, 0.035 mmol), K_3PO_4 (93.7 mg, 0.44 mmol), 1,4-dioxane(2 mL), H_2O (0.6 mL)加入反应瓶中, 上述混合物于 90 °C 反应 3 h, 冷却至室温, 用水淬灭反应, 然后用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品经柱层析分离纯化得**化合物 3A**。

MS (ESI) m/z 600.0 (M+H)⁺

步骤 2: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-(3-氯苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物3**) 的制备

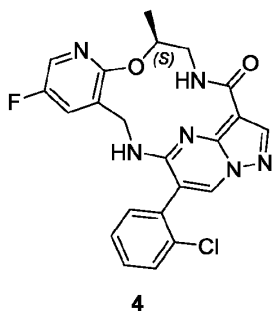


将 (S)-5-((((2-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-(3-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(85 mg, 0.14mmol), LiOH(68 mg, 2.84mmol), 甲醇(3 mL), THF(1mL), 水(1mL)加入反应瓶中, 上述混合物于 70 °C 反应过夜, 自然冷却至室温, 用 2M 的盐酸调 pH 至 4~5, DCM 萃取反应液三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 向得到的残余物中加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液(4.0M, 50 mL), 室温下搅拌 1 h, 旋干溶剂, 再用油泵抽干, 加入 DMF(30 mL)和 DCM(60 mL), 搅拌下依次加入 DIPEA(220 mg, 1.71 mmol)和 FDPP (98.6 mg, 0.26 mmol), 将该混合物在室温下搅拌 16 h。然后加入 2M 的 Na_2CO_3 溶液(30 mL)淬灭反应, DCM 萃取三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物直接用高压制备纯化得实施例 3 的**化合物 3**。

MS (ESI) m/z 453.0(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 5.09 – 4.93 (m, 2H), 4.09 – 3.95 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例4: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-(2-氯苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物4**) 的制备:

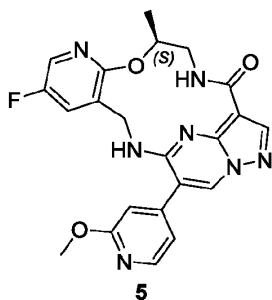


与实施例3的制备方法相同，除了用（2-氯苯基）硼酸替代（3-氯苯基）硼酸，得到实施例4的**化合物4**。

MS (ESI) m/z 453.0(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 – 9.63 (m, 1H), 8.72 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 2H), 7.77 – 7.47 (m, 5H), 5.12 – 4.89 (m, 2H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 3.14 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.47 (dd, J = 6.1, 1.1 Hz, 3H).

实施例5: (S, 1³E, 1⁴E) -4⁵-氟-1⁶- (2-甲氧基吡啶-4-基) -6-甲基-5-氧杂-2, 8-二氮杂-1 (5, 3) -吡唑并[1, 5-a] 嘧啶-4 (3, 2) -吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物5**) 的制备:

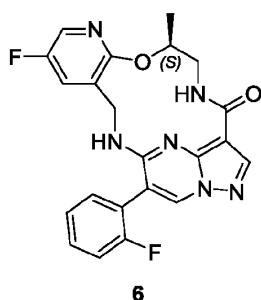


用（2-甲氧基吡啶-4-基）硼酸替代（3-氯苯基）硼酸，采用与实施例3相同的制备方法得到实施例5的**化合物5**。

MS (ESI) m/z 450.0(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例6: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (2-氟苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2, 8-二氮杂-1 (5, 3) -吡唑并[1, 5-a]嘧啶-4(3,2)- 吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物6**) 的制备:

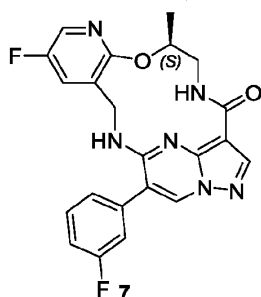


用(2-氟苯基)硼酸替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例6的**化合物6**。

MS (ESI) m/z 437.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.38 (m, 5H), 5.10 – 4.95 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例7: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶-(3-氟苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物7**)的制备:

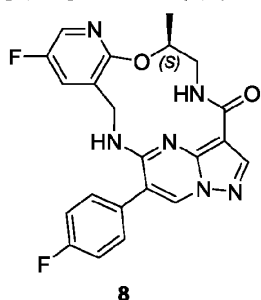


用(3-氟苯基)硼酸替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例7的**化合物7**。

MS (ESI) m/z 437.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.61 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 5.11 – 4.96 (m, 2H), 4.11 – 3.95 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例8: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶-(4-氟苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物8**)的制备:

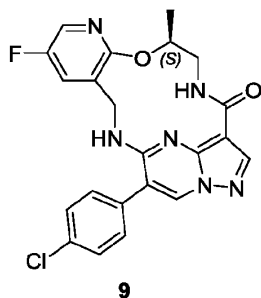


用(4-氟苯基)硼酸替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到得到实施例8的**化合物8**。

MS (ESI) m/z 437.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 – 7.98 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 5.11 – 4.94 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例9: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (4-氯苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2, 8-二氮杂-1 (5, 3) -吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)- 吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物9**) 的制备:

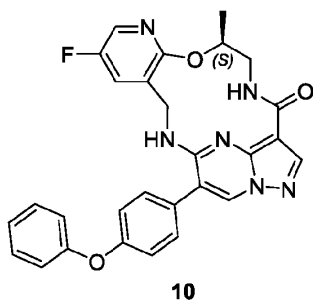


用 (4-氯苯基) 硼酸替代 (3-氯苯基) 硼酸, 采用与实施例3相同的制备方法得到实施例9的**化合物9**。

MS (ESI) m/z 453.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 4H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.47-1.46 (m, 3H).

实施例10: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (4-苯氧基苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2, 8-二氮杂-1 (5, 3) -吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物10**) 的制备:

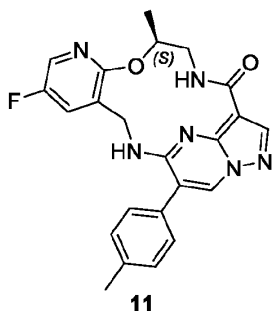


用 (4-苯氧基苯基) 硼酸替代 (3-氯苯基) 硼酸, 采用与实施例3相同的制备方法得到实施例10的**化合物10**。

MS (ESI) m/z 511.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.13 – 7.98 (m, 3H), 7.78 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 4H), 5.12 – 4.92 (m, 2H), 4.12 – 3.88 (m, 2H), 3.19 – 3.05 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例11: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (4-甲基苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5, 3) -吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)- 吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物11**) 的合成的制备:

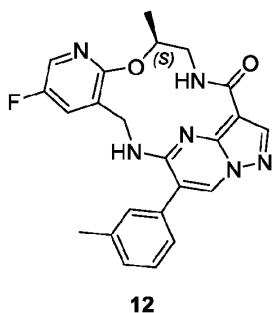


用（4-甲基苯基）硼酸替代（3-氯苯基）硼酸，采用与实施例3相同的制备方法得到实施例11的**化合物11**。

MS (ESI) m/z 433.0(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 4H), 5.02 (m, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例12: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (3-甲基苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5, 3) -吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物12**) 的合成的制备:

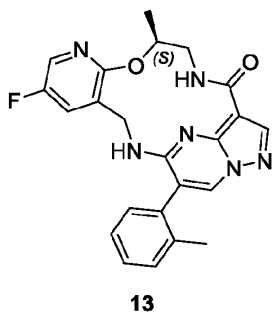


用（3-甲基苯基）硼酸替代（3-氯苯基）硼酸，采用与实施例3相同的制备方法得到实施例12的**化合物12**。

MS (ESI) m/z 433.0(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.14 – 7.99 (m, 3H), 7.77 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 5.10 – 4.95 (m, 2H), 4.11 – 3.96 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 13.0, 9.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H)

实施例13: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (2-甲基苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5, 3) -吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物13**) 的合成的制备:

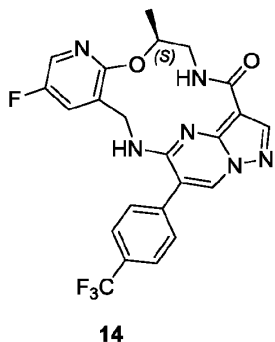


用(2-甲基苯基)硼酸替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例13的**化合物13**。

MS (ESI) m/z 433.0(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 10.5, 3.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.60 (m, 2H), 7.50 – 7.23 (m, 4H), 5.09 – 4.91 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.47 (dd, J = 6.1, 1.3 Hz, 3H).

实施例14: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶-(4-三氟甲基苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物14**) 的制备:

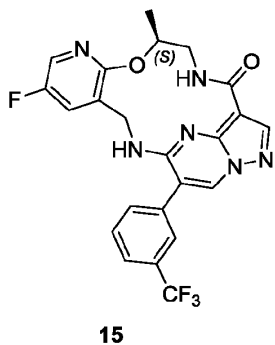


用(4-三氟甲基苯基)硼酸替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例14的**化合物14**。

MS (ESI) m/z 487.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 – 7.72 (m, 3H), 5.19 – 4.92 (m, 2H), 4.21 – 3.92 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例15: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶-(3-三氟甲基苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物15**) 的制备:



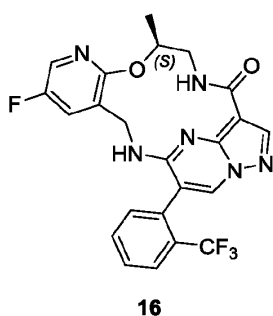
用(3-三氟甲基苯基)硼酸替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例15的**化合物15**。

MS (ESI) m/z 487.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.67 – 9.58 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.93 – 7.77 (m, 4H), 7.72 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 5.19 – 4.90 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例16: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶-(2-三氟甲基苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物16**) 的制备:

-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮（**化合物16**）的制备：

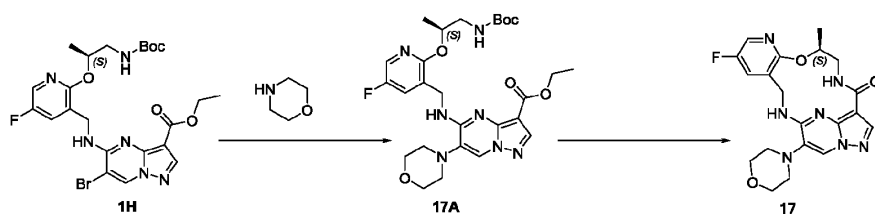
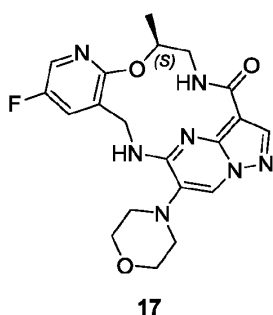


用（2-三氟甲基苯基）硼酸替代（3-氯苯基）硼酸，采用与实施例3相同的制备方法得到实施例16的**化合物16**。

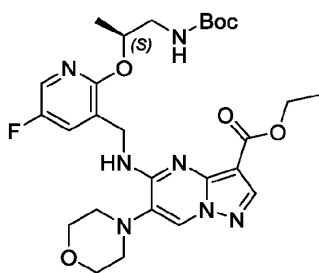
MS (ESI) m/z 487.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.10 – 3.89 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 1.46 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 3H).

实施例17：（S, 1³E, 1⁴E）-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-吗啉代-5-氧杂-2, 8-二氮杂-1（5, 3）-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮（**化合物17**）的制备：



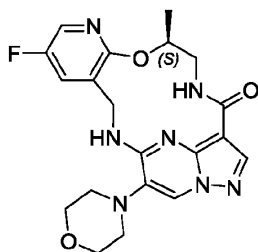
步骤 1：（S）-5-((((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-吗啉代吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯（**化合物 17A**）的制备合成步骤如下所示：

**17A**

在氩气保护下, 将(S)-6-溴-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(567.0 mg, 1.0mmol)溶于吗啉(5.0 mL)中, 随后加入Cs₂CO₃(1.0 mg, 3.0mmol)。然后将反应体系置于微波反应器中于 130 °C 搅拌 2 h, 将反应液减压浓缩, 残留物通过层析柱分离纯化得**化合物 17A**。

MS (ESI) m/z 574.6 (M+H)⁺

步骤 2: (S, 1³E, 1⁴E) -4⁵-氟-6-甲基-1⁶-吗啉代-5-氧杂-2, 8-二氮杂-1 (5, 3) -吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)- 吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物17**) 的制备

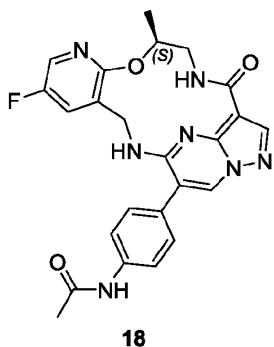
**17**

将((S)-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-吗啉代吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(344 mg, 0.60mmol)溶于甲醇和 THF 的混合溶液中, 随后向上述溶液中加入 LiOH(288 mg, 12.09 mmol)水溶液, 加完将反应体系升温至 60 °C 下搅拌 16 h。然后将反应体系降温至 0 °C, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用 DCM 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液, 在室温下搅拌 1 h, 减压蒸馏浓缩干, 然后加入 DCM 和 DMF, 随后依次加入 DIPEA(15.78 g, 122.08 mmol)和 FDPP(2.95 g, 7.69 mmol)。加完后反应体系在室温下搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩干, 残余物通过高压制备分离得实施例 17 的**化合物 17**。

MS (ESI) m/z 428.4 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 – 9.58 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.88 – 7.71 (m, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 1H), 5.13 – 4.87 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.91 – 3.72 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 1.45 (dd, J = 6.1, 4.1 Hz, 3H).

实施例18: N- (4- ((S, 1³E, 1⁴E) -4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-双氮杂-1 (5,3) -吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)- 吡啶杂环九蕃-1⁶-基) 苯基) 乙酰胺 (**化合物18**) 的制备:

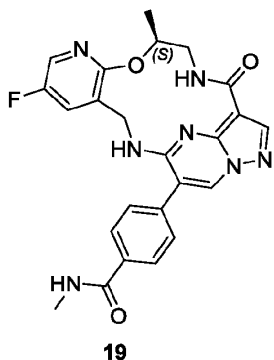


用(4-乙酰氨基苯基)硼酸替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例18的**化合物18**。

MS (ESI) m/z 476.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 – 8.00 (m, 3H), 7.85 – 7.72 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.10 – 4.96 (m, 2H), 4.14 – 3.97 (m, 2H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例19: 4-((S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-N-甲基苯甲酰胺 (**化合物19**)的制备:

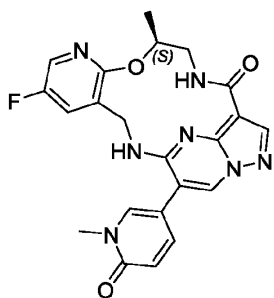


用(4-(甲基氨基甲酰基)苯基)硼酸替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例19的**化合物19**。

MS (ESI) m/z 476.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 8.08 – 7.99 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.03 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 13.1, 10.1 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例20: (S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物20**)的制备:

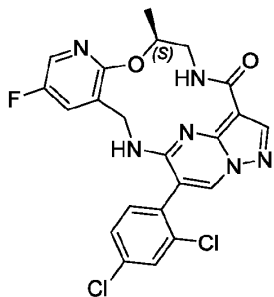
**20**

用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例20的**化合物20**。

MS (ESI) m/z 450.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.08 – 4.95 (m, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例21: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-(2,4-二氯苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物21**) 的制备:

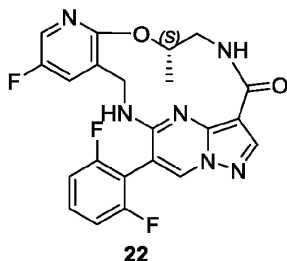
**21**

用(2,4-二氯苯基)硼酸替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例21的**化合物21**。

MS (ESI) m/z 487.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 2H), 4.09 – 3.92 (m, 2H), 3.15 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例22: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-(2,6-二氟苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物22**) 的制备:

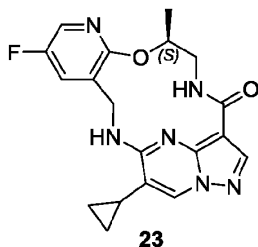
**22**

用2-(2,6-二氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例22的**化合物22**。

MS (ESI) m/z 455.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 5.14 – 4.91 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例23: ((S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-环丙基-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物23**) 的制备:

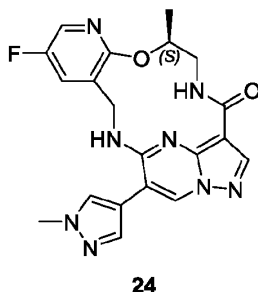


用环丙基硼酸替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例23的**化合物23**。

MS (ESI) m/z 383.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 5.12 – 4.97 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 14.5, 5.7 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.77 (s, 1H), 0.67 (m, 1H).

实施例24: ((S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物24**) 的制备:

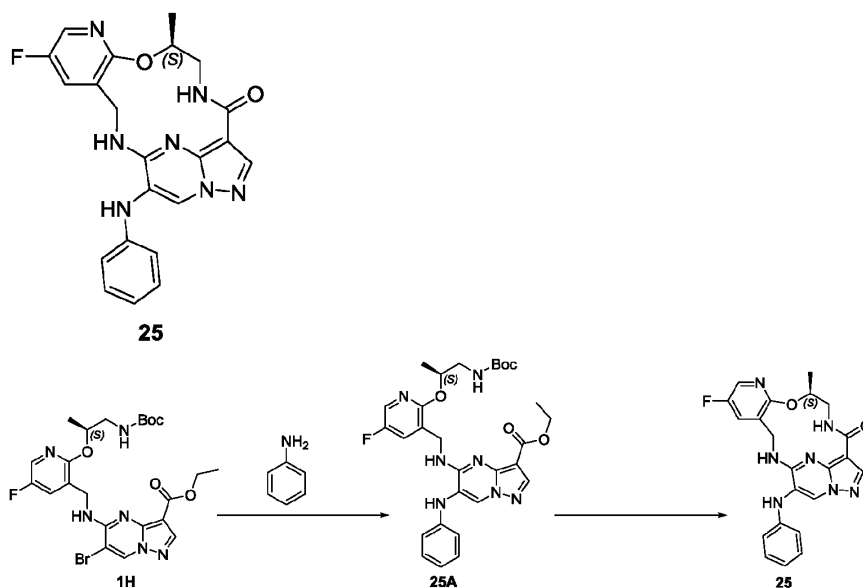


用1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯替代(3-氯苯基)硼酸,采用与实施例3相同的制备方法得到实施例24的**化合物24**。

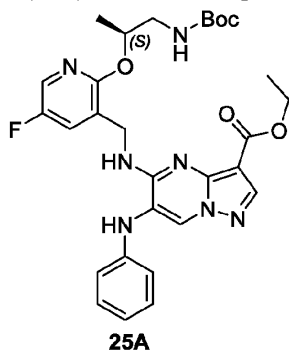
MS (ESI) m/z 423.4(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 – 8.10 (m, 2H), 8.08 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.19 – 4.89 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例25: ((S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-苯氨基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物25**) 的制备合成步骤如下所示:



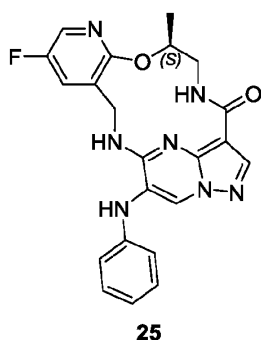
步骤 1: (S)-5-((((2-((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-(苯氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (化合物 **25A**) 的制备:



将(S)-6-溴-5-((((2-((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-(苯氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(567.0 mg, 1.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91.5mg, 0.1mmol), *t*-BuXPhos (84.8 mg, 0.2mmol), 随后加入 K_2CO_3 (414.0mg, 3.0mmol)溶于叔丁醇(5.0 mL)中, 随后将反应体系进行氩气保护。最后将反应体系置于微波反应器中 80 °C 搅拌 2 h, 将反应液减压浓缩, 残留物通过层析柱分离纯化得中间体化合物 **25A**。

MS (ESI) m/z 580.2(M+H)⁺

步骤 2: (S,1^{3E}, 1^{4E})-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-苯氨基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物**25**) 的制备

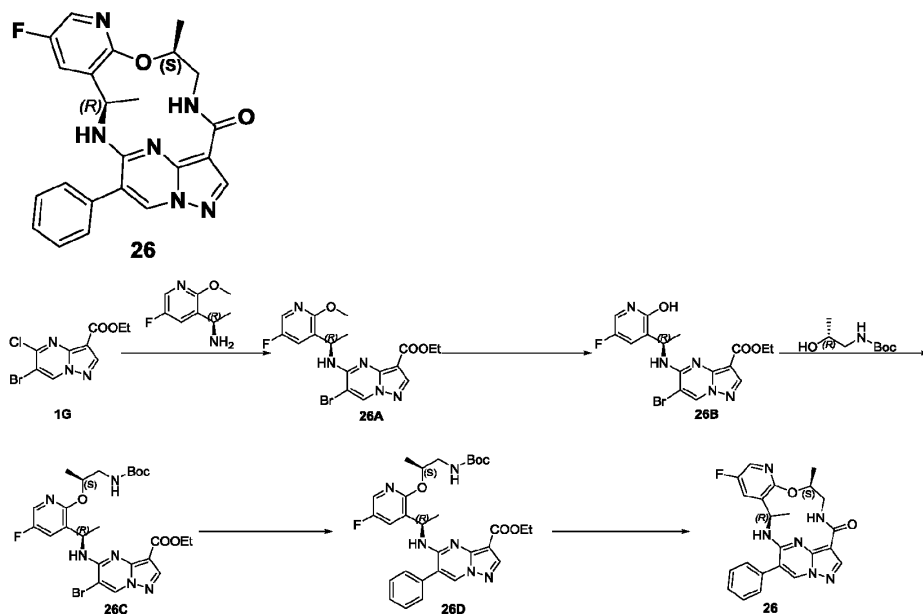


采用与实施例 17 中步骤二相同的制备方法得到实施例 25 的**化合物 25**。

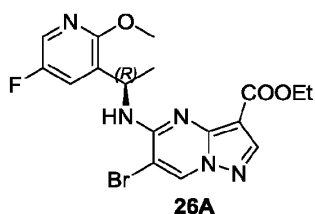
MS (ESI) m/z 434.4 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.60 – 8.54 (m, 1H), 8.50 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.26 – 7.07 (m, 2H), 6.87 – 6.77 (m, 1H), 6.77 – 6.67 (m, 2H), 5.17 – 4.83 (m, 2H), 4.27 – 3.84 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例 26: (1³E, 1⁴E, 3R, 6S) -4⁵-氟-3,6-二甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 26**) 的制备合成步骤如下所示:



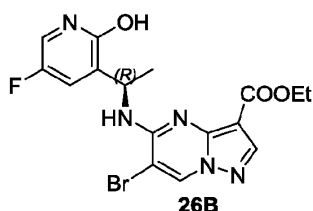
步骤 1: (R) -6-溴-5-((1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (**化合物 26A**) 的制备



将 6-溴-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (500mg, 1.64mmol), (R)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-胺(335mg, 1.97mmol), TEA(497mg, 4.92mmol), EtOH(10mL)加入反应瓶中, 60℃反应 5 h, 反应完全后, 将反应液浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 26A**。

MS (ESI) m/z 438.0 (M+H)⁺

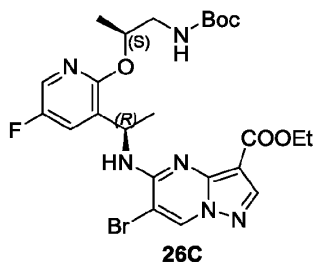
步骤 2: (R)-6-溴-5-((1-(5-氟-2-羟基吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (**化合物 26B**) 的制备



将(R)-6-溴-5-((1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(580mg, 1.32mmol)和 HCl 的 1, 4-二氧六环溶液 (4.0M, 50mL) 加入反应瓶中, 于 80℃反应过夜, 反应完毕后, 将反应体系自然冷却至室温, 减压浓缩, 加入 NaHCO₃ 溶液(2.0M, 20mL), 室温下搅拌中和至 PH 值约 6~7, DCM 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 26B**。

MS (ESI) m/z 424.0(M+H)⁺

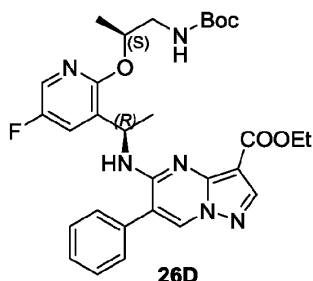
步骤 3: 6-溴-5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 26C**) 的制备



将 (R)-6-溴-5-((1-(5-氟-2-羟基吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (300mg, 0.71mmol), (R)-(2-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯 (186mg, 1.07 mmol), THF(5mL) 和 PPh₃(372mg, 1.42mmol)依次加入反应瓶中, 氩气保护下滴加 DIAD (247mg, 1.42mmol), 室温反应过夜, 将反应液浓缩干, 柱层析纯化得**化合物 26C**。

MS (ESI) m/z 581.1(M+H)⁺

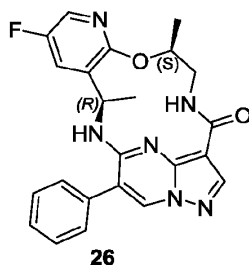
步骤 4: 5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基乙基)-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸酯 (**化合物 26D**) 的制备



将 6-溴-5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (300mg, 0.52mmol), 苯硼酸(82.5mg, 0.68mmol), Pd(PPh₃)₄ (60mg, 0.052mmol), K₃PO₄(220mg, 1.04mmol), 1,4-二氧六环(6mL), 水(2mL)加入反应瓶中, 氩气保护下, 90℃反应 3 h, 反应完全后, 反应液用 DCM 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 26D**。

MS (ESI) m/z 579.3 (M+H)⁺

步骤 5: (1³E, 1⁴E, 3R, 6S) -4⁵-氟-3,6-二甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物26**) 的制备

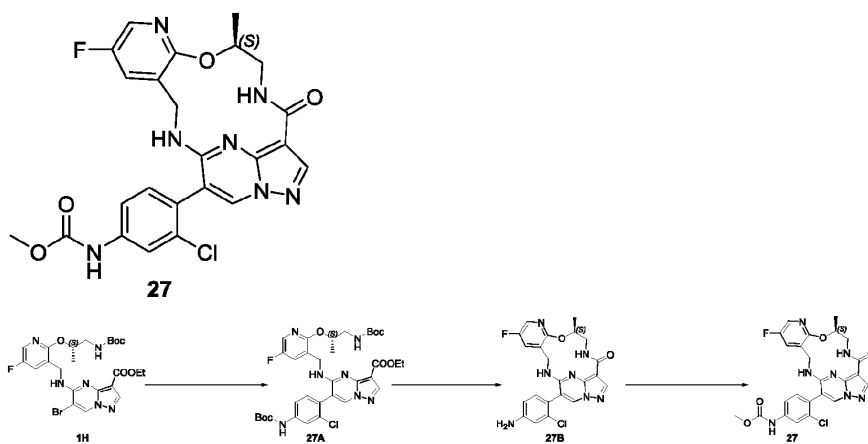


采用与实施例 17 中步骤二相同的制备方法得到实施例 26 的**化合物 26**。

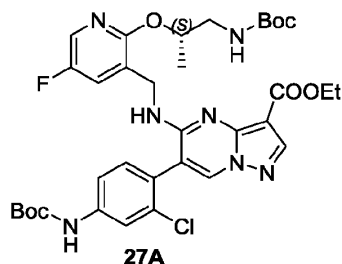
MS (ESI) m/z 433.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 – 7.50 (m, 5H), 5.62 – 5.53 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.49 (dd, *J* = 6.6, 4.2 Hz, 6H).

实施例27: 3-氯-4-((S,1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)氨基甲酸甲酯 (**化合物27**) 的制备合成步骤如下所示:



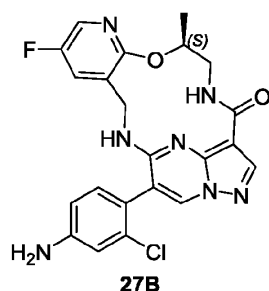
步骤 1: (S)-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)-5-(((2-((1-(1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (**化合物 27A**) 的制备



氩气保护下, 将(S)-6-溴-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (BT113-114-016) (1.13g, 2.0mmol), 2-氯-4-叔丁基氨基-1-苯硼酸频那酯(848.0 mg, 1.2 mmol), Xphos Pd G₃(180mg, 0.1 mmol), Xphos(224mg, 0.2mmol), K₃PO₄(1.27g, 3.0 mmol)溶于 1,4-二氧六环/水(3:1, 16.0 mL)中, 最后将反应体系置于 80℃搅拌 3 h, 反应完毕后, 将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离纯化得**化合物 27A**。

MS (ESI) m/z 714.3 (M+H)⁺

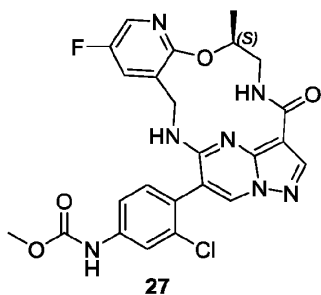
步骤 2: (S,1³E, 1⁴E)-1⁶-(4-氨基-2-氯苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物27B**) 的制备



(S)-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基-2-氯苯基)-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(572.0 mg, 0.80mmol)溶于甲醇和 THF 的混合溶液中, 随后加入 LiOH(288 mg, 12.09 mmol)的水溶液, 加完后反应体系升温至 60℃下搅拌 16 h。反应完毕后, 将反应体系降温至 0℃, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后向残留物中加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液, 在室温下搅拌 1 h, 反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 向残留物中加入 DCM (120mL) 和 DMF (60mL), 依次向上述混合溶液中加入 DIPEA(15.78 g, 122.08 mmol)和 FDPP(2.95 g, 7.69 mmol)。加完后在室温下搅拌 16 h, 反应完毕后, 将反应液减压浓缩。残余物通过高压制备分离得**化合物 27B**。

MS (ESI) m/z 468.1 (M+H)⁺

步骤 3: 3-氯-4-((S,1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-16-基)苯基)氨基甲酸甲酯 (**化合物 27**) 的制备

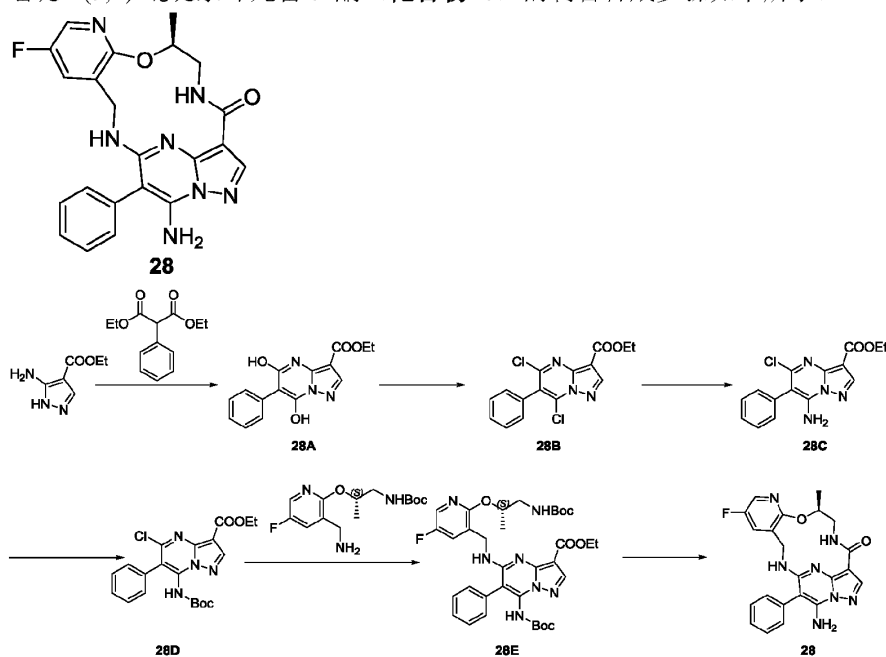


将(S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-氨基-2-氯苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(75.0mg, 0.16mmol)溶剂 DCM(10.0mL)中,然后就加入 DIPEA(62.0 mg, 0.48mmol),最后 0°C 下加入氯甲酸甲酯(23.0mg, 0.24mmol),然后将反应体系在室温下反应 2 h。反应完毕后,将反应液减压浓缩,残余物通过高压制备分离得实施例 27 中**化合物 27**。

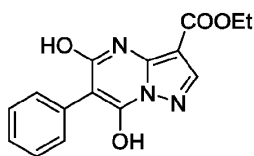
MS (ESI) m/z 526.1 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 9.74 – 9.61 (m, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 – 7.94 (m, 2H), 7.92 – 7.68 (m, 2H), 7.67 – 7.34 (m, 3H), 5.09 – 4.87 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.14 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例28: (S,1³E,1⁴E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物28**) 的制备合成步骤如下所示:



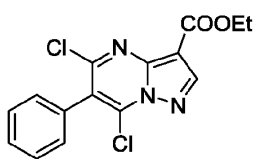
步骤 1: 5,7-二羟基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 28A**) 的制备

**28A**

将 5-氨基-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(5 g, 32.23 mmol)溶于乙醇中, 在冰水浴下依次加入 2-苯基丙二酸二乙酯(15.2 g, 64.45 mmol)和乙醇钠(6.6 g, 96.68 mmol)。反应升至 90℃下搅拌 16 h, 反应完毕后, 将反应体系降温至 0℃, 过滤, 滤饼用乙醇冲洗。将固体溶于水中, 加入盐酸调节 PH 至 1, 析出大量固体, 过滤, 滤饼用水冲洗。烘干得化合物 **28A**。

MS (ESI) m/z 300.1 (M+H)⁺

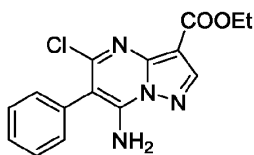
步骤 2: 5,7-二氯-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物**28B**) 的制备

**28B**

在 0℃下向装有 5,7-二羟基-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(4.6 g, 15.37 mmol)的反应瓶中加入 POCl₃(100 mL)中, 缓慢滴加 *N,N*-二甲基苯胺(5.22 g, 43.04 mmol)。滴加完毕, 反应升温至 80℃并在该温度下反应 16 h, 反应完毕后, 将反应液缓慢倒入冰水中淬灭, 用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物经柱层析柱分离纯化得化合物 **28B**。

MS (ESI) m/z 336.0 (M+H)⁺

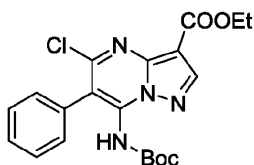
步骤 3: 7-氨基-5-氯-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物**28C**) 的制备

**28C**

将 5,7-二氯-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(2.5 g, 7.44 mmol)溶于氨的乙醇(100mL)溶液中, 加完后, 反应体系在室温下搅拌 3 h, 反应完毕后, 将反应液倒入水中析出大量黄色固体化合物, 滤饼用水冲洗烘干得化合物 **28C**。

MS (ESI) m/z 317.1 (M+H)⁺

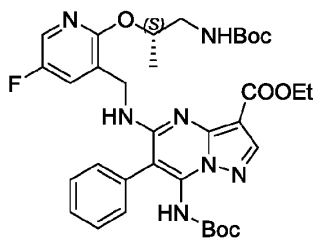
步骤 4: 7-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物**28D**) 的制备

**28D**

将 7-氨基-5-氯-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(2.0 g, 6.31 mmol)溶于 DCM 中, 随后加入 DMAP (1.5 g, 12.63 mmol)。将反应体系降温至 0℃ 搅拌 0.5 h, 缓慢滴加(Boc)₂O (2.8 g, 12.63 mmol), 滴加完毕反应体系在室温下搅拌 3 h, 反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物经柱层析柱分离纯化得**化合物 28D**。

MS (ESI) *m/z* 417.1 (M+H)⁺

步骤 5: : (S)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-5-((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 28E**) 的制备

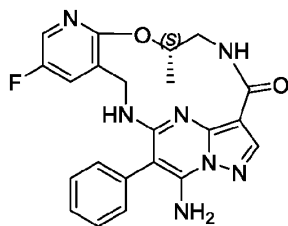


28E

将 7-((叔丁氧羰基)氨基)-5-氯-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(600 mg, 1.44 mmol)溶于乙醇中, 随后加入叔丁基(S)-2-((3-(氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基氧基)丙基)氨基甲酸酯(517 mg, 1.73 mmol)和 DIPEA(372 mg, 2.88 mmol), 将反应体系升温至 80℃ 下搅拌 16 h, 反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物经柱层析分离得**化合物 28E**。

MS (ESI) *m/z* 680.3 (M+H)⁺

步骤 6: : (S,1³*E*,1⁴*E*) -1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 28**) 的制备



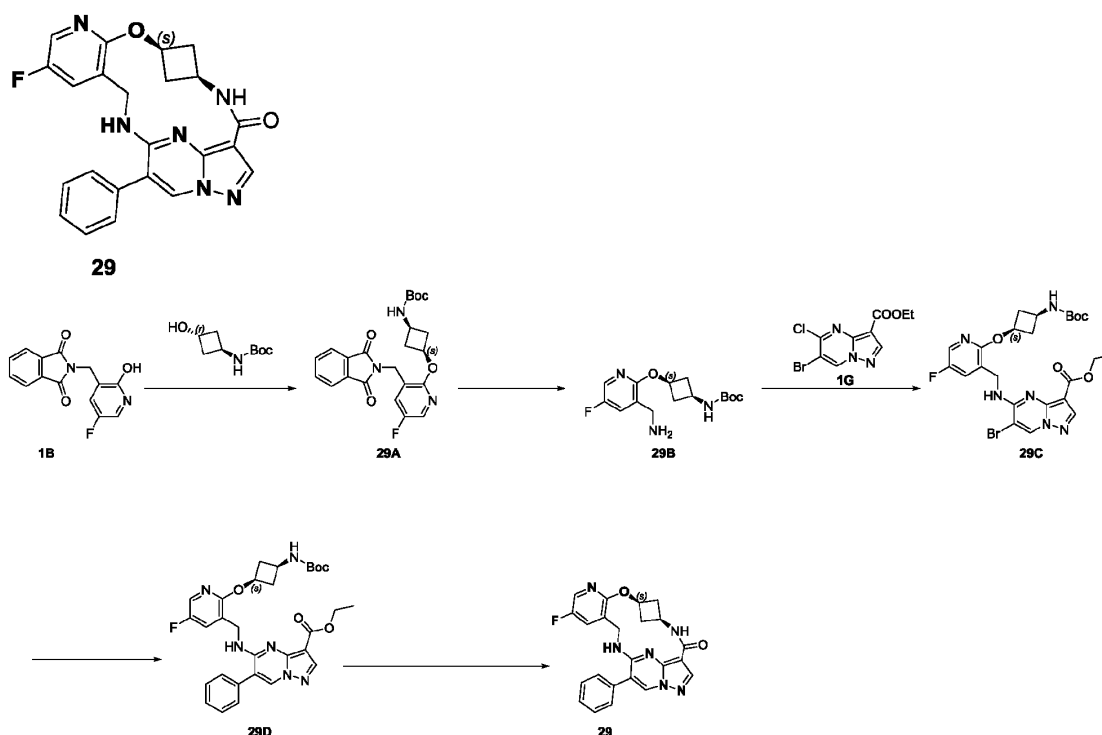
28

采用与实施例 17 中步骤二相同的制备方法得到实施例 28 的**化合物 28**。

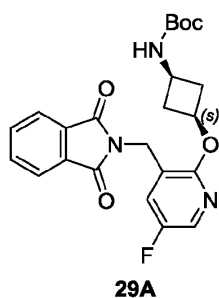
MS (ESI) *m/z* 433.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.98 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.07 – 4.91 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

实施例29: ((3¹*s*, 3³*s*, 6³*E*, 6⁴*E*) -1⁵-氟-6⁶-苯基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6 (3,5) -吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-1 (2,3) -吡啶-3 (1,3) -环丁烷杂环八蕃-5-酮 (**化合物29**) 的制备合成步骤如下所示:



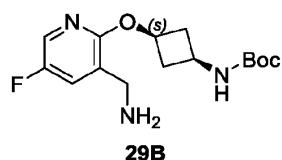
步骤 1: ((1s, 3s) -3- ((3- ((1,3-二氧异吲哚-2-基) 甲基) -5-氟吡啶-2-基) 氧基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (**化合物 29A**) 的制备



在氩气保护下, 将 2-((5-氟-2-羟基吡啶-3-基) 甲基) 异吲哚啉-1,3-二酮(1 g, 3.68 mmol), ((1r, 3r) -3-羟基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯(1.03 g, 5.51 mmol), PPh_3 (1.44 g, 5.51 mmol), DCM(40 mL)加入反应瓶, 0°C 滴加 DIAD(1.11 g, 5.51 mmol), 室温反应 2h。反应完全后, 将反应液减压浓缩干, 残留物经柱层析纯化得**化合物 29A**。

MS (ESI) m/z 442.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤 2: ((1s, 3s) -3- ((3- (氨基甲基) -5-氟吡啶-2-基) 氧基) 环丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (**化合物 29B**) 的制备

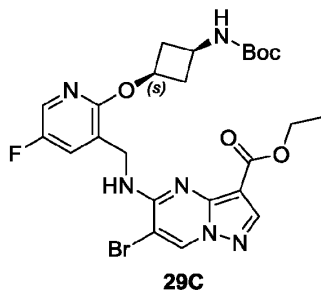


将 ((1s, 3s) -3- ((3- ((1,3-二氧异吲哚-2-基) 甲基) -5-氟吡啶-2-基) 氧基) 环丁基)

氨基甲酸叔丁酯(1 g, 2.27 mmol)溶于乙醇(50 mL)中, 然后加入水合肼(0.284 g, 4.54 mmol, 80%), 反应液于 80℃搅拌过夜, 反应完毕后冷却至室温, 过滤, 收集滤液得**化合物 29B**。

MS (ESI) m/z 312.2 ($M+H$)⁺

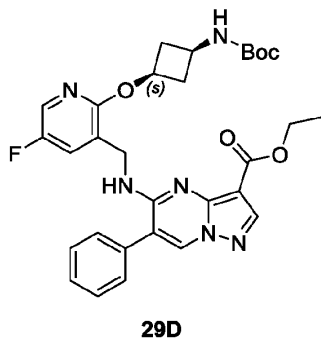
步骤 3: 6-溴-5-(((2-((1s, 3s)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (**化合物 29C**) 的制备



将((1s, 3s)-3-((3-(氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(300 mg, 1 mmol), 6-溴-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(308 mg, 1 mmol), DIPEA (226 mg, 2 mmol), 乙醇(30 mL)加入反应瓶中, 于 60℃下 3h。反应完全后, 将反应液减压浓缩干, 残留物经柱层析纯化得**化合物 29C**。

MS (ESI) m/z 579.1 ($M+H$)⁺

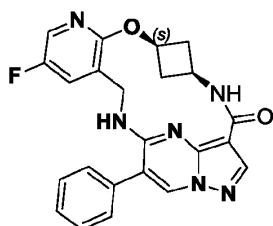
步骤 4: 5-(((2-((1s, 3s)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基乙基-6-吡唑并乙基[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (**化合物 29D**) 的制备



在氩气保护下, 将 6-溴-5-(((2-((1s, 3s)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环丁氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(160 mg, 0.28 mmol), 苯硼酸(41.2 mg, 0.34 mmol), Xphos (14.3 mg, 0.04 mmol), XphosPd G2 (25.4 mg, 0.03 mmol), K₃PO₄ (178 mg, 0.84 mmol), 1, 4-二氧六环 (10 mL), 水 (2.5 mL) 加入反应瓶中, 于 100℃下反应 2 h。反应完毕后, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 29D**。

MS (ESI) m/z 577.2 ($M+H$)⁺

步骤 5: ((3^{1s}, 3^{3s}, 6^{3E}, 6^{4E})-1⁵-氟-6⁶-苯基-2-氧杂-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-1(2,3)-吡啶-3(1,3)-环丁烷杂环八蕃-5-酮 (**化合物 29**) 的制备

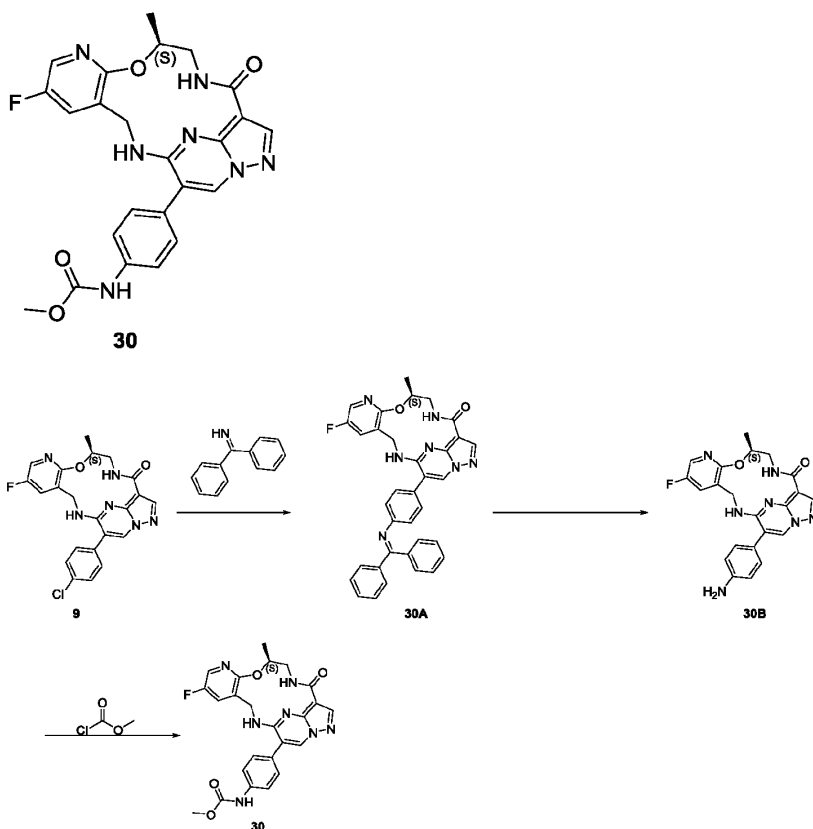
**29**

采用与实施例 17 中步骤二相同的制备方法得到实施例 29 的**化合物 29**。

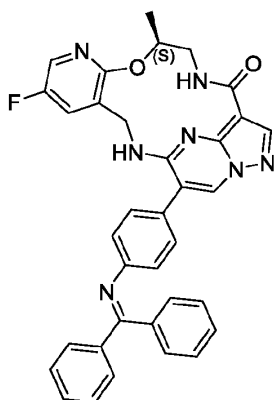
MS (ESI) m/z 431.2($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 4H), 5.26 (m, 1H), 5.14 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 14.8, 5.9 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 0H), 1.69 (dd, J = 13.7, 7.6 Hz, 1H)

实施例30: 甲基 (4- ((S, 1³E, 1⁴E) -4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并[1,5-a] 嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-1⁶-基) 苯基) 氨基甲酸酯 (**化合物30**) 的制备合成步骤如下所示:



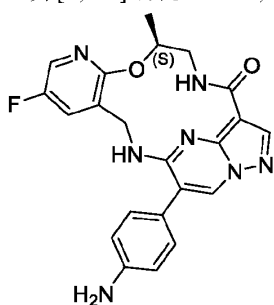
步骤 1: (S, 1³E, 1⁴E) -16- (4- (((二苯基亚甲基) 氨基) 苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并[1, 5-a] 嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 30A**) 的制备

**30A**

将 (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (4-氯苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并[1,5-a] 嘧啶 -4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-9-酮 (500mg, 1.10mmol), 二苯酮亚胺(300mg, 1.65mmol), Xphos Pd G3 (87.5mg, 0.11mmol), K₃PO₄(466mg, 2.2mmol), 1,4-dioxane(10mL)加入反应瓶中, 反应体系在氩气保护下, 于 100℃反应过夜, 反应完毕后, 反应液用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得化合物 **30A**。

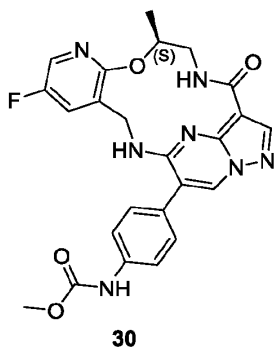
MS (ESI) m/z 598.2 (M+H)⁺

步骤 2: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (4-氨基苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并[1,5-a]嘧啶 -4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物30B**) 的制备

**30B**

将 (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (4- (((二苯基亚甲基) 氨基) 苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并[1,5-a] 嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-9-酮(250mg, 0.42mmol)溶于 THF(1mL)中, 加入浓盐酸(0.2 mL), 室温搅拌反应 30 min, 反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物直接用于下步反应。MS (ESI) m/z 434.2(M+H)⁺

步骤 3: 甲基 (4- ((S, 1³E, 1⁴E) -4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并[1,5-a] 嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-1⁶-基) 苯基) 氨基甲酸酯 (**化合物 30**) 的制备

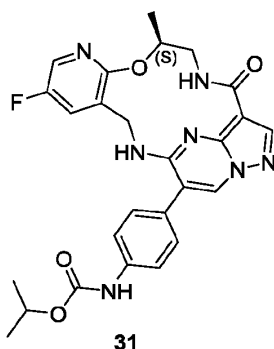


将 (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (4-氨基苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-9-酮 (270mg) 溶于 THF(3mL), 加入 DIPEA(402mg, 3.12mmol), 氩气保护下, 0℃滴加入氯甲酸甲酯 (88.4mg, 0.94mmol), 缓慢升温至室温搅拌反应 5 h。反应完毕后, 将反应液减压浓缩干, 残留物经高压制备纯化得实施例 30 中**化合物 30**。

MS (ESI) m/z 492.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.66 – 9.59 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 3H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 5.07-4.97 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 12.9, 10.1 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

实施例31: (4-((S, 1³E, 1⁴E) -4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-1⁶-基) 苯基) 氨基甲酸异丙酯 (**化合物31**) 的制备合成步骤如下所示:

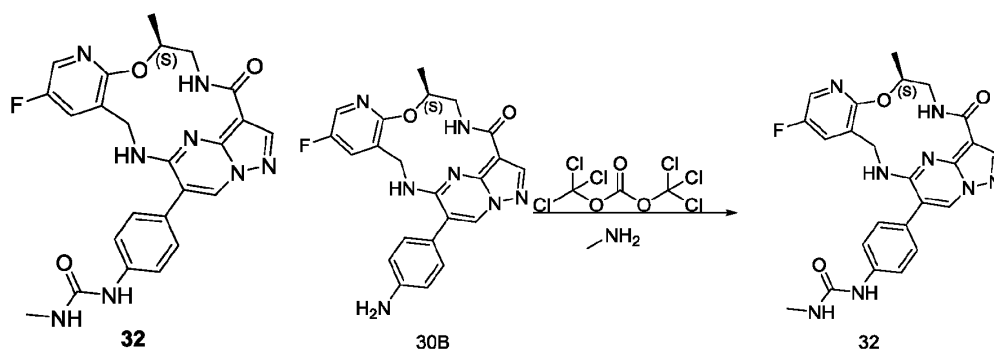


用氯甲酸异丙酯替代氯甲酸甲酯, 采用与实施例 30 中步骤 3 相同的制备方法得到实施例 31 的**化合物 31**。

MS (ESI) m/z 520.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 – 8.01 (m, 3H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 5.11 – 4.87 (m, 3H), 4.11 – 3.96 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

实施例32: 1- (4-((S, 1³E, 1⁴E) -4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-1⁶-基) 苯基) -3-甲基脲 (**化合物32**) 的制备合成步骤如下所示:

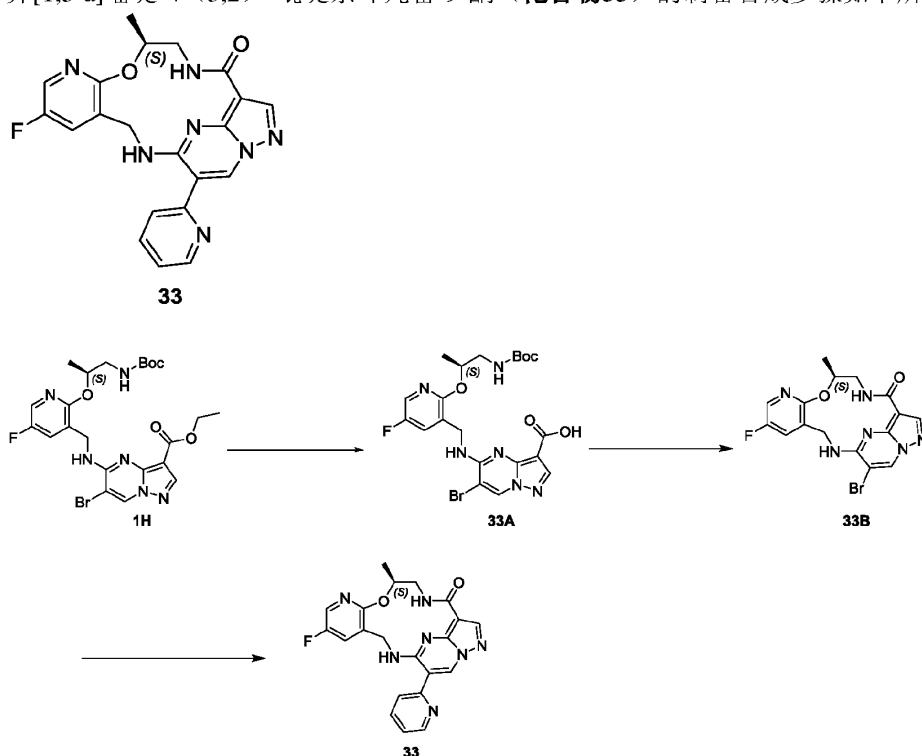


将 (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (4-氨基苯基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-9-酮 (270mg) 溶于 THF (3mL), 加入 DIPEA (402mg, 3.12mmol), 氩气保护下, 在 0℃ 下滴加入三光气 (62mg, 0.21mmol) 的 THF 溶液, 并在此温度下搅拌 1h, 然后向上述反应液中滴加甲胺的 THF 溶液 (1M, 0.5mL), 滴加完毕后升至室温反应 1h。反应完毕后, 将反应液减压浓缩干, 残留物经高压制备纯化得实施例 32 中的化合物 32。

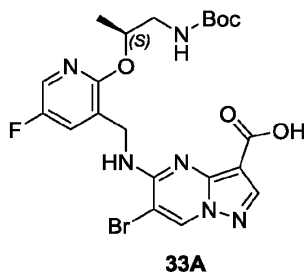
MS (ESI) m/z 491.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.11 – 4.94 (m, 2H), 4.12 – 3.96 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

实施例33: ((S, 1³E, 1⁴E) -4⁵-氟-6-甲基-1⁶- (吡啶-2-基) -5-氧代-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物33) 的制备合成步骤如下所示:



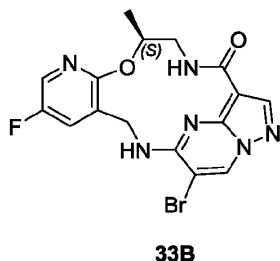
步骤 1: (S)-6-溴-5-((((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (化合物 33A) 的制备



将(S)-6-溴-5-((((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (283.5 mg, 0.5mmol)溶于无水甲苯(10.0 mL), 在氮气保护下加入三丁基氧化锡(1.2 g, 2.0 mmol), 最后将反应体系置于 130℃搅拌 5 d, 反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物经柱层析分离纯化得化合物 33A。

MS (ESI) m/z 539.1 (M+H)⁺

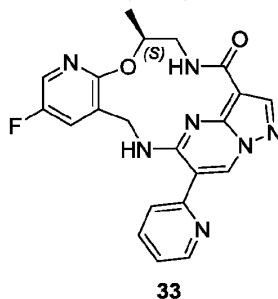
步骤 2: (S,1³E, 1⁴E)-1⁶-溴-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物33B) 的制备



(S)-6-溴-5-((((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (108.0 mg, 0.2mmol)溶于 DCM (5 mL) 中, 然后加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液, 在室温下搅拌 1 h, 反应完毕后, 将上述反应液减压浓缩, 将残留物溶于 DCM (60mL) 和 DMF (30mL) 中, 依次加入 DIPEA(516mg, 4.0 mmol)和 FDPP(768.0mg, 2.0 mmol)。加完后反应体系在室温下搅拌 16 h, 反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物经柱层析分离纯化得化合物 33B。

MS (ESI) m/z 421.0 (M+H)⁺

步骤 3: ((S, 1³E, 1⁴E) -4⁵-氟-6-甲基-1⁶-(吡啶-2-基) -5-氧代-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡唑并[1,5-a]嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物 33) 的制备



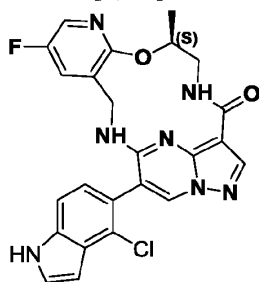
在氩气保护下, 将(S,1³E, 1⁴E)-1⁶-溴-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]

嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (21.0 mg, 0.05mmol)溶于 THF (5mL) 和 DMSO (5mL) 的混合溶剂中, 然后加入 2-(三丁基锡烷基)吡啶 (73.6mg, 0.2mmol) 和 Pd(PPh₃)₄(6.0mg,0.005mmol), 最后将反应体系置于 90℃ 搅拌 5 h, 反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物通过高压制备分离得实施例 33 中**化合物 33**。

MS (ESI) m/z 420.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 14.1, 5.5 Hz, 2H), 7.86 (dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 14.4, 5.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.16 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

实施例34: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶- (4-氯-1H-吡啶-5-基) -4⁵-氟-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡啶并[1,5-a]嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物34**) 的制备:



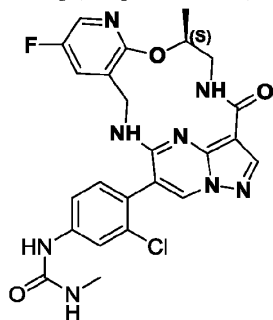
34

用4-氯-5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环-2-基) -1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯替代 (3-氯苯基) 硼酸, 采用与实施例3相同的制备方法得到实施例34的**化合物34**。

MS (ESI) m/z 492.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (s, 1H), 9.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 32.3, 8.2 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.12 – 4.91 (m, 2H), 4.10 – 3.91 (m, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

实施例35: 1- (3-氯-4- ((S, 1³E, 1⁴E) -4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1 (5,3) -吡啶并[1,5-a]嘧啶-4 (3,2) -吡啶杂环九蕃-1⁶-基) 苯基) -3-甲基脲 (**化合物35**) 的制备:



35

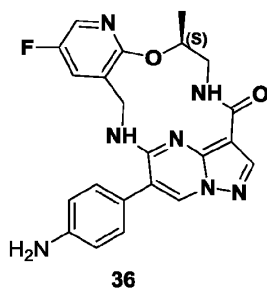
用1- (3-氯-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯基) -3-甲基脲替代 (3-氯苯基) 硼酸, 采用与实施例3相同的制备方法得到实施例35的**化合物35**。

MS (ESI) m/z 525.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 1H),

7.46 – 7.28 (m, 2H), 5.09 – 4.90 (m, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例36: (*S*, 1³*E*, 1⁴*E*)-1⁶-(4-氨基苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物36**) 的制备:

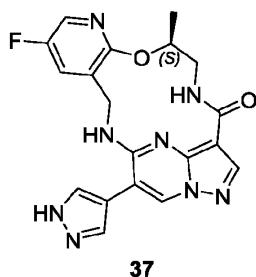


用叔丁基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸酯替代(3-氯苯基)硼酸, 采用与实施例3相同的制备方法得到实施例36的**化合物36**。

MS (ESI) m/z 434.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.76 – 6.71 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 5.10 – 4.95 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

实施例37: (*S*, 1³*E*, 1⁴*E*)-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-(1*H*-吡唑-4-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物37**) 的制备:

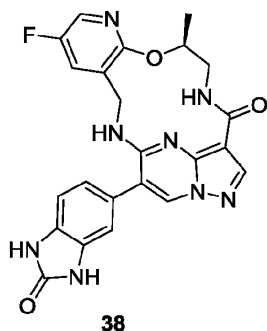


用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯替代(3-氯苯基)硼酸, 采用与实施例3相同的制备方法得到实施例37的**化合物37**。

MS (ESI) m/z 409.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.30 (s, 1H), 9.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 – 8.00 (m, 4H), 7.88 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 2H), 5.14 – 4.92 (m, 2H), 4.20 – 3.94 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 13.0, 10.2$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

实施例38: (*S*, 1³*E*, 1⁴*E*)-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物38**) 的制备:

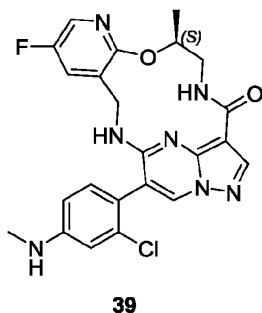


用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼硼烷-2-基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮替代(3-氯苯基)硼酸, 采用与实施例3相同的制备方法得到实施例38的**化合物38**。

MS (ESI) m/z 475.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 9.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 3H), 5.11 – 4.94 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 13.0, 10.3 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.24 (s, 1H).

实施例39: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-(4-氨基-2-氯苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物39**) 的制备:

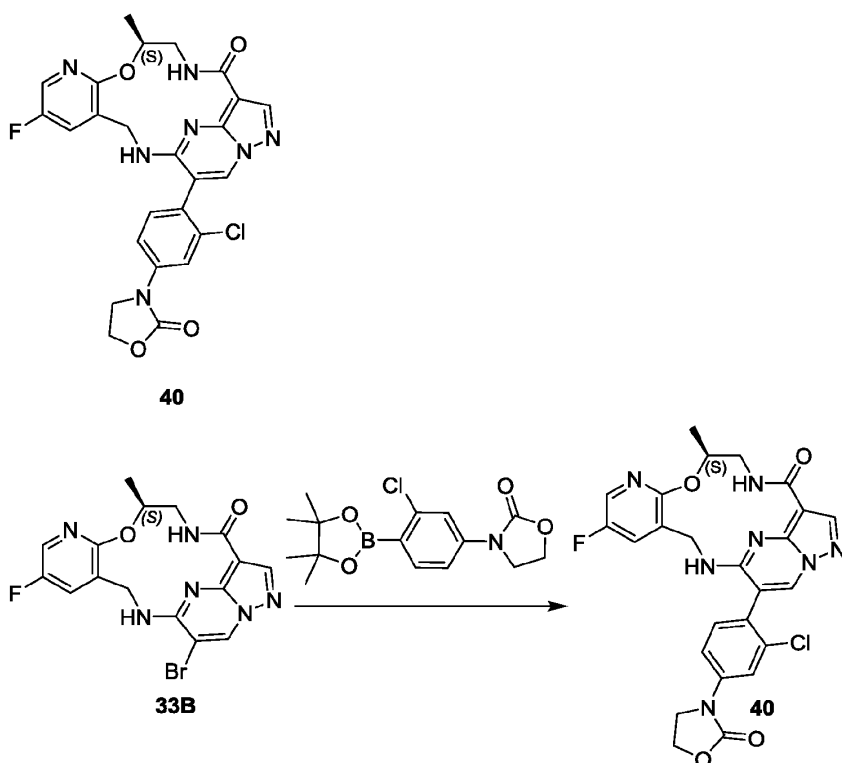


用2-氯-4-叔丁基甲基氨基-1-苯硼酸频那酯替代(3-氯苯基)硼酸, 采用与实施例3相同的制备方法得到实施例39的**化合物39**。

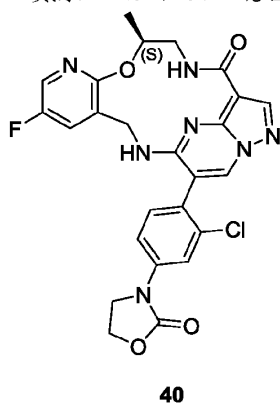
MS (ESI) m/z 482.1(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 – 7.90 (m, 3H), 7.83 – 7.46 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 28.7, 8.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 43.0, 6.9 Hz, 1H), 6.39 – 6.24 (m, 1H), 5.16 – 4.85 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.13 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

实施例40: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-(2-氯-4-(2-氧杂恶唑烷-3-基)苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物40**) 的制备合成步骤如下所示:



步骤 1: S, 1³E, 1⁴E) -1⁶-(2-氯-4-(2-氧杂恶唑烷-3-基)苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 40**) 的制备



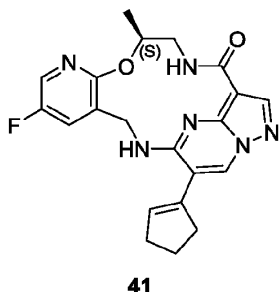
在氩气保护下, 将 (S, 1³E, 1⁴E) -1⁶-溴-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (50 mg, 0.12 mmol), 3-(3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)恶唑烷丁-2-酮 (77.5 mg, 0.24 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (8.8 mg, 0.012 mmol), K₃PO₄ (51 mg, 0.24 mmol), 二氧六环 (3 mL), 水 (1 mL) 加入反应瓶中, 在 80°C 反应 16 h, 反应完毕后, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并萃取液, Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 残留物通过高压制备分离得 **化合物 40**。

MS (ESI) m/z 538.1 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.67 – 7.50 (m, 2H), 5.10 –

4.93 (m, 2H), 4.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J = 14.4, 9.8$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

实施例41: (S, $1^3E, 1^4E$)-1⁶-(环戊-1-烯-1-基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物41**) 的制备合成步骤如下所示:

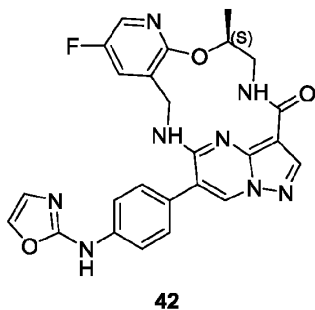


用2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷替代3-(3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)恶唑烷丁-2-酮, 采用与实施例40相同的制备方法得到实施例41的**化合物41**。

MS (ESI) m/z 409.2 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.11 – 8.00 (m, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 6.29 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.16 (dd, $J = 14.5, 5.8$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

实施例42: (S, $1^3E, 1^4E$)-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-(4-(恶唑基-2-氨基)苯基)-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物42**) 的制备合成步骤如下所示:

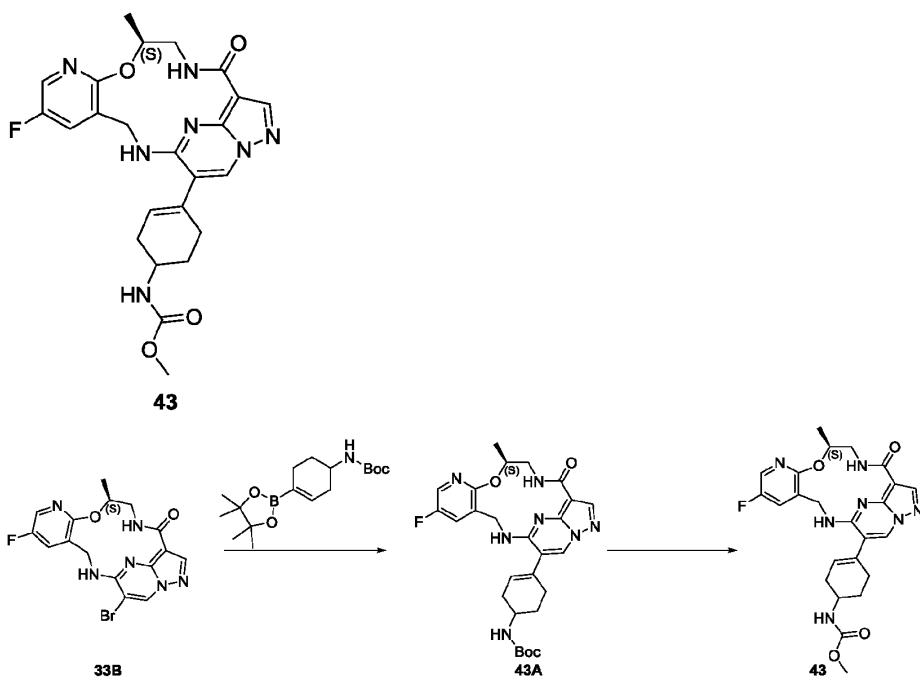


用4-(恶唑基-2-氨基)苯硼酸替代3-(3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)恶唑烷丁-2-酮, 采用与实施例40相同的制备方法得到实施例42的**化合物42**。

MS (ESI) m/z 501.2 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 5.02 (m, 2H), 4.11 – 3.96 (m, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

实施例43: (4-((S, $1^3E, 1^4E$)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸甲酯 (**化合物43**) 的制备合成步骤如下所示:



步骤 1: (4-(((S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (**化合物 43A**) 的制备
将 (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-溴-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (100 mg, 0.24 mmol), 2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (155 mg, 0.48 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (17.6 mg, 0.024 mmol), K₃PO₄ (102 mg, 0.48 mmol), 二氧六环 (6 mL), 水 (2 mL) 加入反应瓶中, 于 80 °C 反应 16 h, 反应完毕后, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并萃取液, Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 通过层析柱分离纯化得中间体化合物 **43A**。

MS (ESI) m/z 538.2 (M+H)⁺。

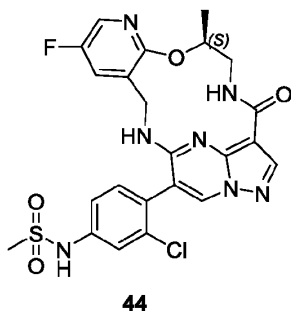
步骤 2: (4-(((S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸甲酯 (**化合物 43**) 的制备

将 (4-(((S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (80 mg, 0.15 mmol) 溶于 DCM 中 (2 mL), 加入 4M 的 HCl 二氧六环溶液 (10 mL), 室温搅拌 2 h, 反应完全后, 浓缩除去溶剂得粗品, 将此粗品溶解在 DCM 中 (5 mL), 加入 TEA (45 mg, 0.45 mmol) 降温至 0 °C, 滴加氯甲酸甲酯 (21.3 mg, 0.225 mmol), 加完后撤去冰浴, 室温反应 6 h, 反应完全后, 浓缩除去溶剂, 残留物通过高压制备分离得 **化合物 43**。

MS (ESI) m/z 496.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.13 – 4.93 (m, 2H), 4.15 – 3.96 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 12.9, 10.1 Hz, 1H), 2.44–2.51 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.69 (d, *J* = 39.3 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。

实施例 44: N-(3-氯-4-(((S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)甲磺酰胺 (**化合物 44**) 的制备:

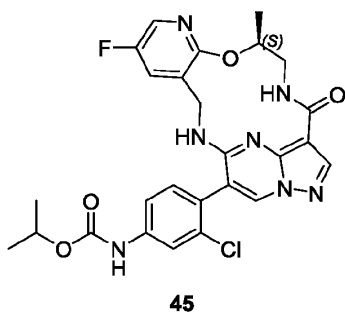


用甲基磺酰氯替代氯甲酸甲酯，采用与实施例27中步骤3相同的制备方法得到实施例44的化合物44。

MS (ESI) m/z 546.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.67 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.82 – 7.70 (m, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 5.11 – 4.91 (m, 2H), 4.10 – 3.94 (m, 2H), 3.19 (s, 4H), 1.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

实施例45: 3-氯-4-((S, 1³*E*, 1⁴*E*)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)氨基甲酸异丙酯 (化合物45) 的制备:

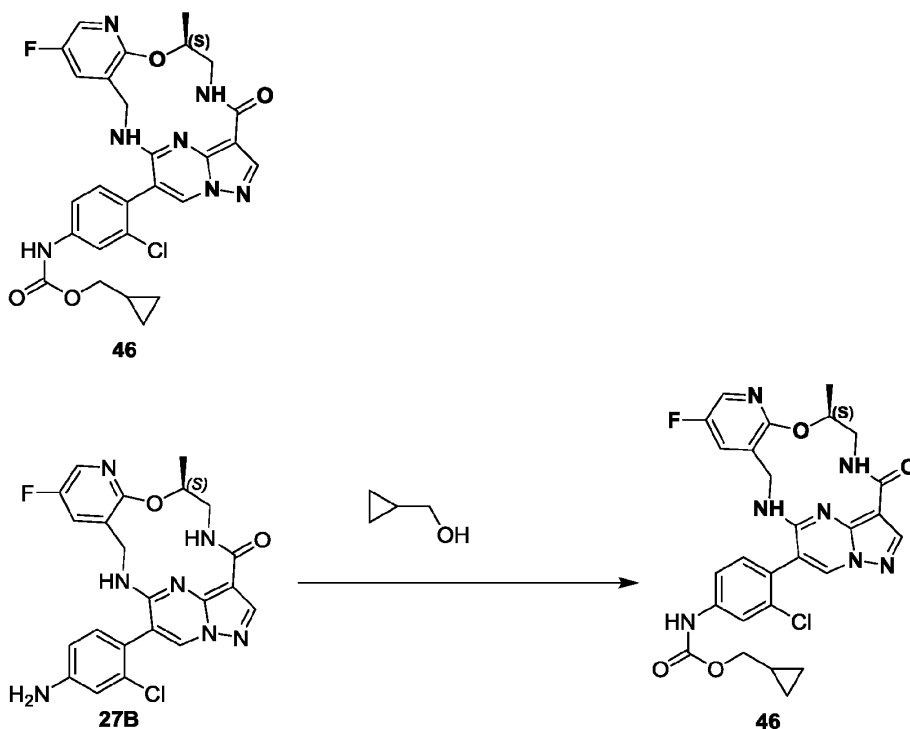


用氯甲酸异丙酯替代氯甲酸甲酯，采用与实施例27中步骤3相同的制备方法得到实施例45的化合物45。

MS (ESI) m/z 554.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.68 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.86 (dd, $J = 10.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 26.8, 8.4$ Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.10 – 3.93 (m, 2H), 3.21 – 3.09 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

实施例46: 环丙基甲基(3-氯-4-((S, 1³*E*, 1⁴*E*)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂二氮杂-2,8-1(5,3)-吡唑并[1, 5-*a*]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)氨基甲酸酯 (化合物46) 的制备:



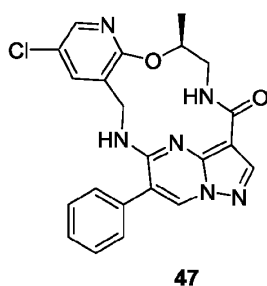
步骤 1: 环丙基甲基 (3-氯-4-((S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂二氮杂-2,8-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)氨基甲酸酯 (**化合物 46**) 的制备

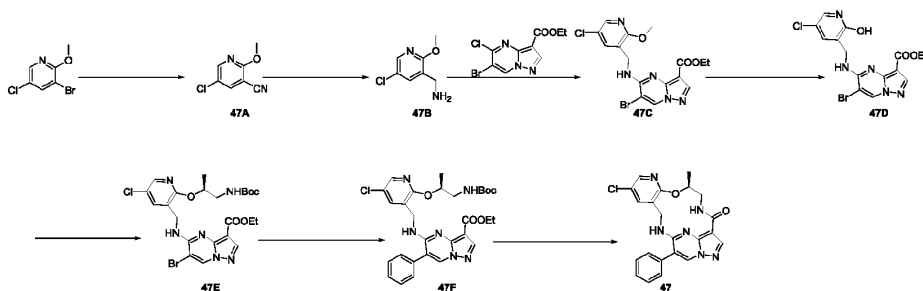
将 (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-(4-氨基-2-氯苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(70 mg, 0.15 mmol), DIPEA(58 mg, 0.45 mmol)和 CDI(97.2 mg, 0.6 mmol) 溶于 DCM(10 mL)中, 在 40 °C 下反应过夜后, 向上述反应体系中滴加环丙基甲醇(21.6 mg, 0.3 mmol), 滴加完毕, 继续置于 40 °C 反应过夜。反应完毕后, 减压浓缩, 残留物通过高压制备分离得**化合物 46**。

MS (ESI) m/z 566.2 (M+H)⁺

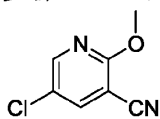
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.68 (dd, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.85 (dd, *J* = 12.9, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 26.3, 8.4 Hz, 1H), 5.09 – 4.92 (m, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 4H), 3.14 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.61 – 0.51 (m, 2H), 0.38 – 0.31 (m, 2H)。

实施例 47: (S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氯-6-甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 47**) 的制备合成步骤如下所示:





步骤 1: 5-氯-2-甲氧基烟腈（化合物 47A）的制备

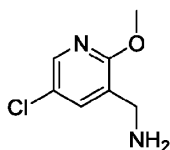


47A

将 3-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(22.0 g, 100.0 mmol)溶于 DMF(200.0 mL)中, 室温下加入氰化锌(17.5 g, 150.0 mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23.0 g, 20.0 mmol), 随后用氮气进行置换, 最后在氮气保护下 120°C 下反应 6 h。反应完毕后, 将反应液倒入乙酸乙酯中, 用硅藻土进行过滤, 滤液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 通过层析柱分离纯化得化合物 47A。

MS (ESI) m/z 169.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 2: (5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基) 甲胺（化合物 47B）的制备

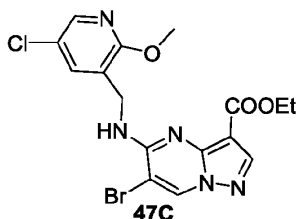


47B

将 5-氯-2-甲氧基烟腈(8.4 g, 50.0 mmol)溶于 THF(80.0 mL)中, 冰浴下加入硼烷四氢呋喃溶液(150.0 mL, 1 M in THF, 150.0 mmol), 加入完后将反应液在 60°C 搅拌反应 8 h。反应完全后, 将反应液在冰浴下加入甲醇将多余硼烷淬灭, 然后过滤后将滤液旋干, 柱层析得到化合物 47B。

MS (ESI) m/z 173.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤 3: 6-溴-5-(((5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯（化合物 47C）的制备



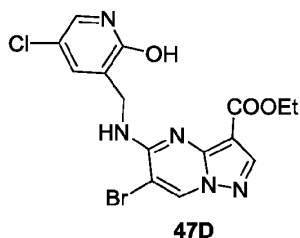
47C

将 5-氯-6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(6.1 g, 20.0 mmol)溶乙醇中, 随后加入(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲胺(3.5 g, 20.0 mmol)和 DIPEA(5.1 g, 40.0 mmol)。反应体系升温至 80°C 搅拌 3 h, 反应完全后, 将乙醇减压浓缩掉, 然后加入水, 水相用 DCM 萃取三次, 合并有机相

用 Na_2SO_4 干燥。过滤浓缩，残留物经柱层析纯化得**化合物 47C**。

MS (ESI) m/z 441.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

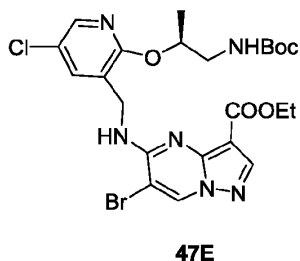
步骤 4: 6-溴-5-((((5-氯-2-羟基吡啶-3-基)甲基)氨基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物47D**) 的制备



将 6-溴-5-((((5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(4.4 g, 10.0 mmol)溶于盐酸的 1,4-二氧六环(5.0 mL, 20.0 mmol)中，将体系在 70℃ 条件下搅拌反应过夜。反应完全后，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得**化合物 47D**。

MS (ESI) m/z 427.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

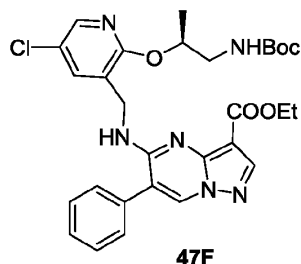
步骤 5: (S)-6-溴-5-((((2-((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物47E**) 的制备



将 6-溴-5-((((5-氯-2-羟基吡啶-3-基)甲基)氨基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(3.4 g, 8.0 mmol)溶于四氢呋喃(15.0 mL)中，然后冰浴下依次加入(R)-(2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.68 g, 9.6 mmol)， PPh_3 (3.15 g, 12.0 mmol)，最后在氮气保护下缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(2.4 g, 12.0 mmol)，滴加完毕后将反应液在室温下反应 3h。反应完毕后，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得**化合物 47E**。

MS (ESI) m/z 584.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 6: (S)-6-苯基-5-((((2-((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物47F**) 的制备

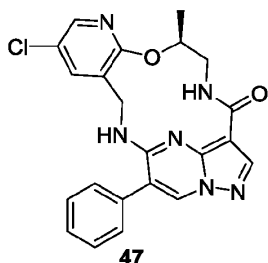


在氮气保护下，将(S)-6-溴-5-((((2-((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (582.0 mg, 1.0mmol)，苯硼酸 (147 mg, 1.2 mmol)， $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73.2mg, 0.1 mmol)， K_2CO_3 (414.0 mg, 3.0 mmol)溶于 1,4-二氧六环/水(3:1, 16.0

mL)中, 最后将反应体系置于 90℃搅拌 3h, 反应完毕后, 将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓缩, 残留物经层析柱分离纯化得**化合物 47F**。

MS (ESI) m/z 582.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

步骤 7: (S,1³E, 1⁴E)-4⁵-氯-6-甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物47**) 的制备

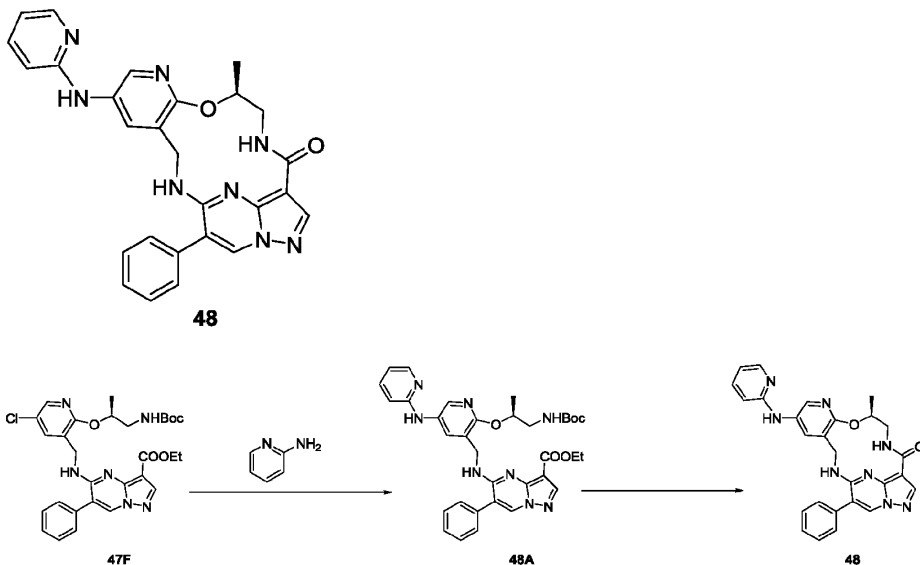


将(S)-6-苯基-5-(((2-((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲氧基)乙酯(348.0 mg, 0.60 mmol)溶于甲醇和四氢呋喃的混合溶液中, 随后加入 LiOH(288 mg, 12.09 mmol)水溶液, 加完后将反应体系升至 60 °C 下搅拌 16 h。然后将反应体系降至 0 °C, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用 DCM 萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干后加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液, 在室温下搅拌 1 h, 将反应体系浓缩干, 然后加入 DCM 和 DMF, 依次加入 DIPEA(15.78 g, 122.08 mmol)和 FDPP(2.95 g, 7.69 mmol)。加完后在室温下搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩干, 残余物通过高压制备分离得实施例 50 的**化合物 47**。

MS (ESI) m/z 435.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

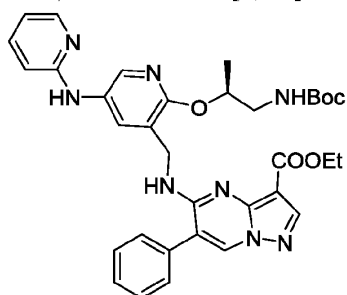
¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 3H), 7.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 5H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 4.99 (dd, $J = 14.4, 6.3$ Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 13.2, 10.2$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

实施例 48: (S,1³E, 1⁴E)-6-甲基-1⁶-苯基-4⁵-(吡啶-2-基氨基)-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 48**) 的制备合成步骤如下所示:



步骤 1: (S)-5-(((2-((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-(吡啶-2-基氨基)吡啶-3-基)甲基)

氨基)-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(化合物 48A)的制备

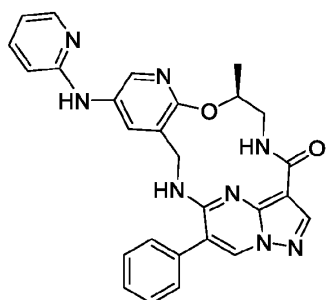


48A

在氮气保护下, 将(S)-6-苯基-5-((((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(580.0 mg, 1.0 mmol)溶于叔丁醇(30.0 mL)中, 室温下依次加入 2-氨基吡啶(122.0mg, 1.3mmol)、Pd₂(dba)₃(91.5mg, 0.1mmol), BrettPhos (107.2mg, 0.2mmol)和 Cs₂CO₃(984.0 mg, 3.0mmol), 然后上述体系于 110℃下反应 3h。反应完毕后, 减压浓缩, 残余物通过层析柱分离纯化得化合物 48A。

MS (ESI) m/z 639.3 (M+H)⁺

步骤 2: (S,1³E,1⁴E)-6-甲基-1⁶-苯基-4⁵-(吡啶-2-基氨基)-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(化合物48)的制备



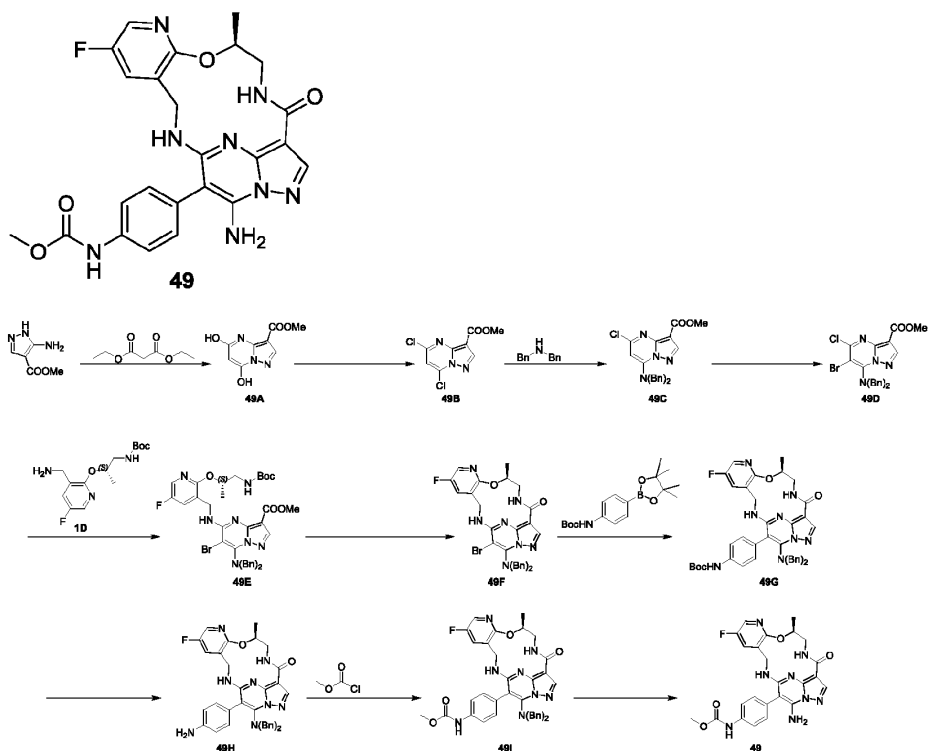
48

将(S)-5-((((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-(吡啶-2-基氨基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(382.0mg, 0.60mmol)溶于甲醇和 THF 的混合溶液中, 随后加入 LiOH(288 mg, 12.09 mmol)水溶液, 加完后将反应体系升至 60℃下搅拌 16 h。然后将反应体系降至 0℃, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用 DCM 萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干后加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液, 在室温下搅拌 1 h, 将反应体系浓缩干, 然后加入 DCM 和 DMF, 依次加入 DIPEA(15.78 g, 122.08 mmol)和 FDPP(2.95 g, 7.69 mmol)。加完后在室温下搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩干, 残余物通过高压制备分离得实施例 51 的化合物 48。

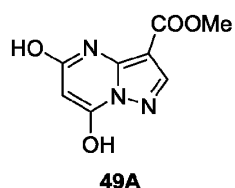
MS (ESI) m/z 493.5 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 6H), 6.76 – 6.67 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 14.2, 5.7 Hz, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例 49: (4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶杂-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸甲酯(化合物 49)的制备合成步骤如下所示:



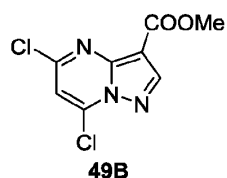
步骤 1: 5,7-二羟基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯（化合物 49A）的制备



将 5-氨基-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯(28.2g, 200.0 mmol)溶于甲醇中, 在冰水浴下依次加入丙二酸二乙酯(64.0g, 400.0 mmol)和甲醇钠(32.4g, 600.0mmol)。反应升至 90℃下搅拌 16h, 反应完毕后, 将反应体系降温至 0℃, 过滤, 滤饼用乙醇冲洗。将固体溶于水中, 加入盐酸调节 PH 至 1, 析出大量固体, 过滤, 滤饼用水冲洗。烘干得化合物 49A。

MS (ESI) m/z 210.1 ($M+H$)⁺

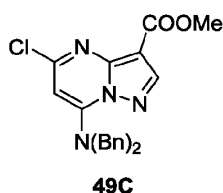
步骤 2: 5,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯（化合物49B）的制备



在冰浴下向装有 5,7-二羟基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯(10.45 g, 50.0mmol)的反应瓶中加入 POCl₃(100 mL)中, 缓慢滴加 *N,N*-二甲基苯胺(15.1g, 125.0 mmol)。滴加完毕, 反应升温至 80℃并在该温度下反应 16h, 反应完全后, 将反应液缓慢倒入冰水中淬灭, 用 DCM 萃取两次, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物通过层析柱分离纯化得化合物 49B。

MS (ESI) m/z 246.0 (M+H)⁺.

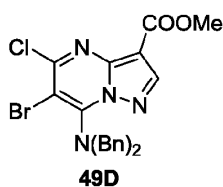
步骤 3: 5-氯-7-(二苄氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯 (**化合物 49C**) 的制备



将 5,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯(7.35 g, 30.0 mmol)溶于 1,4-二氧六环和 DCM(dioxane/DCM=15.0mL/30.0 mL)混合溶液中, 随后依次加入 DIPEA(7.7 g, 60.0 mmol)和二苄胺(7.1 g, 36.0 mmol), 加完后反应体系在室温下搅拌 3h, 反应完全后, 将反应液浓缩出去过量的 POCl₃, 残留物经柱层析纯化得**化合物 49C**。

MS (ESI) m/z 407.1 (M+H)⁺.

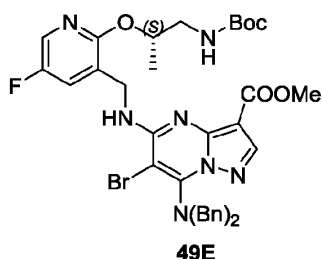
步骤 4: 6-溴-5-氯-7-(二苄氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯 (**化合物 49D**) 的制备



将 5-氯-7-(二苄氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯(8.2g, 20.0 mmol)溶于 DCM 中, 随后加入 NBS(4.3 g, 24.0 mmol), 加完后反应体系在室温下搅拌 16h, 反应完全后, 减压浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 49D**。

MS (ESI) m/z 485.0 (M+H)⁺.

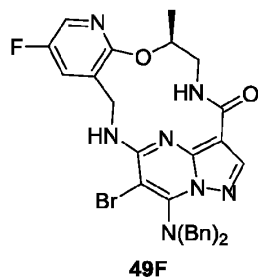
步骤 5: (*S*)-6-溴-5-(((2-(((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)甲酸甲酯 (**化合物 49E**) 的制备



将 6-溴-5-氯-7-(二苄氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯(7.26g, 15.0 mmol)溶于乙醇中, 随后加入(*S*)-(2-((3-(氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基氧基)丙基)氨基)甲酸叔丁酯(6.78g, 22.5 mmol)和 DIPEA(5.8g, 45.0 mmol)反应体系升温至 80℃ 下搅拌 16h, 反应完毕后, 减压浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 49E**。

MS (ESI) m/z 748.7 (M+H)⁺

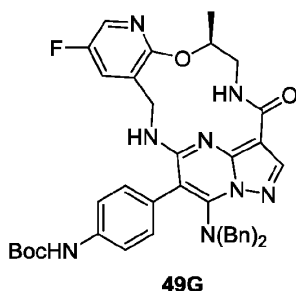
步骤 6: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-溴-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1¹²,6-二甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 49F**) 的制备



将(S)-6-溴-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(7.47g, 10.0mmol)溶于甲醇和 THF 的混合溶液中, 随后加入 LiOH(4.8g, 200.0 mmol)水溶液, 加完后将反应体系升至 60℃下搅拌 16 h。然后将反应体系降至 0℃, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用 DCM 萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干后加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液, 在室温下搅拌 1 h, 将反应体系浓缩干, 然后加入 DCM 和 DMF, 依次加入 DIPEA(19.32g, 150.0mmol)和 FDPP(19.2g, 50.0 mmol)。加完后在室温下搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩干, 残余物通过 C-18 反向制备分离得**化合物 49F**。

MS (ESI) m/z 630.2 (M+H)⁺

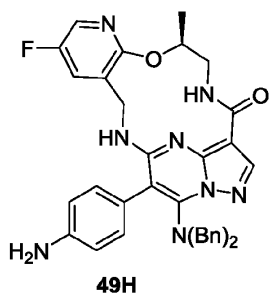
步骤 7: (S,1³E,1⁴E) -1⁶-((4-叔丁氧羰基氨基)苯基)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1¹²,6-二甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物49G**) 的制备



在氮气保护下, 将(S,1³E,1⁴E) -1⁶-溴-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1¹²,6-二甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(6.29g, 10.0 mmol)和 4-叔丁氧羰基氨基苯硼酸频哪酯(3.83g, 12.0 mmol)加入装有 1,4-二氧六环/水(60.0mL)反应瓶中, 随后加入 Pd(PPh₃)₄ (1.2g, 1.0 mmol)和 Cs₂CO₃(9.84g, 30.0mmol), 最后将反应液在 80℃下搅拌 3h, 反应完全后, 将反应体系减压浓缩, 残留物经柱层析分离纯化得**化合物 49G**。

MS (ESI) m/z 729.8 (M+H)⁺

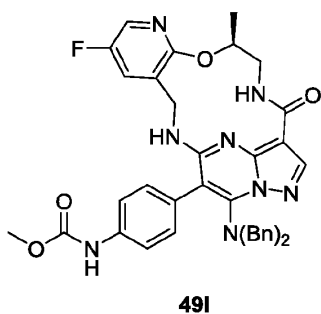
步骤 8: (S,1³E,1⁴E) -1⁶-(4-氨基)苯基)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1¹²,6-二甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物49H**) 的制备



将 $(S,1^3E,1^4E)$ -1⁶-((4-叔丁氧羰基氨基)苯基)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1¹²,6-二甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(3.28g, 4.5 mmol)溶于DCM(60.0mL)中,随后加入盐酸的1,4-二氧六环溶液并于室温下反应3h,反应完全后,将反应液减压浓缩得**化合物49H**。

MS (ESI) m/z 629.8 ($M+H$)⁺

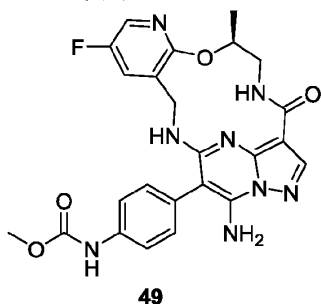
步骤 9: (4-(($S,1^3E,1^4E$)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸甲酯 (**化合物49I**) 的制备



将 $(S,1^3E,1^4E)$ -1⁶-(4-氨基)苯基)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1¹²,6-二甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(628mg, 1.0 mmol)溶于DCM(10.0mL)中,随后冰浴下加入DIPEA(387mg, 3.0 mmol),最后缓慢滴加氯甲酸甲酯(141mg, 1.5 mmol),加完后将反应体系室温下搅拌反应3h。反应完全后,将反应体系减压浓缩,残留物经柱层析分离纯化得**化合物49I**。

MS (ESI) m/z 687.3 ($M+H$)⁺

步骤 10: (4-(($S,1^3E,1^4E$)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸甲酯 (**化合物49**) 的制备



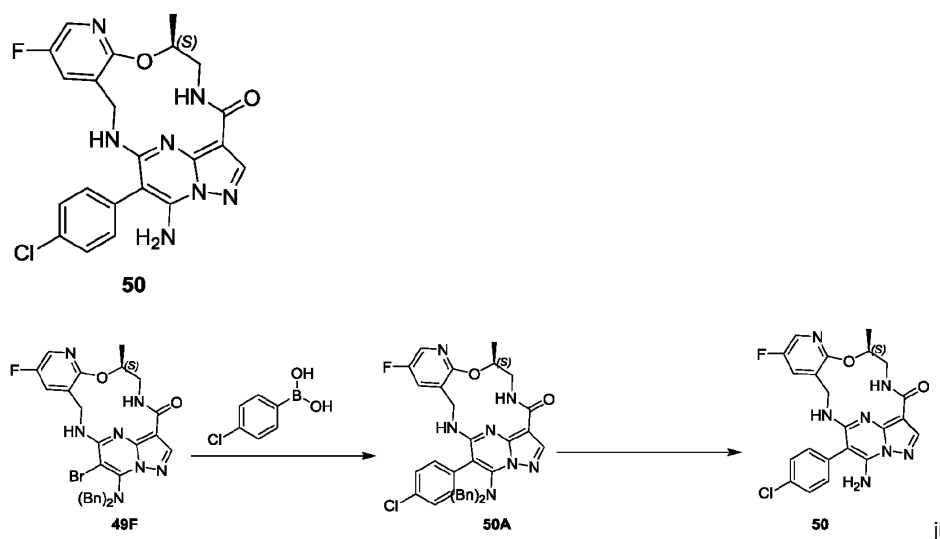
将(4-(($S,1^3E,1^4E$)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸甲酯(68.6mg, 0.1 mmol)溶于

DCM(10.0mL)中,冰浴下加入三氟甲磺酸(150.0mg, 1.0mmol)并保持冰浴下反应 2h。反应完毕后,将反应液减压浓缩,残余物通过高压制备分离得实施例 52 的**化合物 49**。

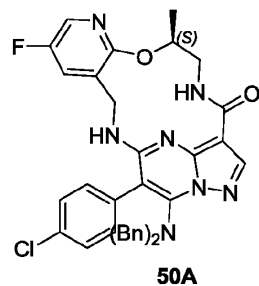
MS (ESI) m/z 507.2 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 18.1$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 14.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

实施例 50: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-1⁶-(4-氯苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶啉[1,5-*a*]嘧啶 4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 50**) 的制备合成步骤如下所示:



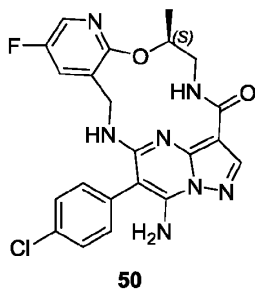
步骤 1: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-((4-氯苯基)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1,6-二甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 50A**) 的制备



在氮气保护下,将(*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-溴-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1,6-二甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(6.29g, 10.0 mmol)和 4-氯苯硼酸(1.87g, 12.0 mmol)加入装有 1,4-二氧六环/水(60.0mL)反应瓶中,随后加入 Pd(PPh₃)₄ (1.2g, 1.0 mmol)和 Cs₂CO₃(9.84g, 30.0mmol),然后通过氮气置换两次,最后将反应液在 80℃下搅拌 3h,反应完全后,将反应液减压浓缩,残留物经柱层析分离纯化得**化合物 50A**。

MS (ESI) m/z 648.2 ($M+H$)⁺

步骤 2: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-1⁶-(4-氯苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶啉[1,5-*a*]嘧啶 4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 50**) 的制备

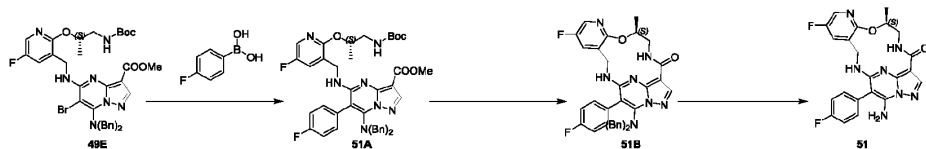


将(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸甲酯(64.7mg, 0.1 mmol)溶于DCM(10.0mL)中,冰浴下加入三氟甲磺酸(150mg, 1.0mmol)并保持冰浴下反应 2h。反应完毕后,将反应液减压浓缩,残留物通过层析柱分离纯化得**化合物 50**。

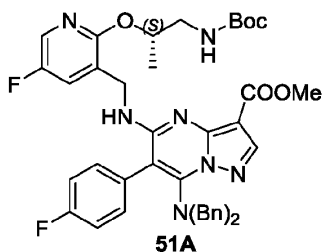
MS (ESI) m/z 468.1 ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 3H), 7.35 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 5.08 – 4.88 (m, 2H), 4.00 (m, J = 13.2, 9.1, 4.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.10 (m, J = 13.5, 10.1, 1.4 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

实施例 51: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-1⁶-(4-氟苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶 4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 51**) 的制备合成步骤如下所示:



步骤 1: (*S*)-5-(((2-(((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)-6-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯 (**化合物 51A**) 的制备

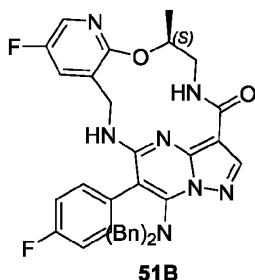


在氮气保护下,将(*S*)-6-溴-5-(((2-(((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)

甲基)氨基)-7-(二苄氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯(1.5g, 2.0mmol), 对氟苯硼酸(848.0 mg, 1.2 mmol), Xphos Pd G₃(180mg, 0.1 mmol), Xphos(224mg, 0.2mmol), K₃PO₄(1.27g, 3.0 mmol)溶于1,4-二氧六环/水(3:1, 16.0 mL)中, 最后将反应体系置于80℃搅拌3h, 反应完全后, 将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物经层析柱分离纯化得**化合物 51A**。

MS (ESI) *m/z* 764.3 (M+H)⁺

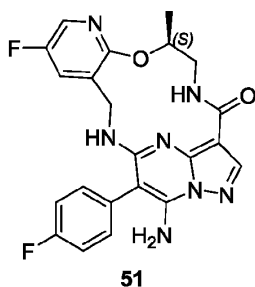
步骤 2: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1⁶-(4-氟苯基)-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物51B**) 的制备



将(*S*)-5-(((2-((1-(((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄氨基)-6-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯(610.0mg, 0.80mmol)溶于甲醇和四氢呋喃的混合溶液中, 随后加入 LiOH(288 mg, 12.09 mmol)水溶液, 加完后将反应体系升至60℃下搅拌16h。然后将反应体系降至0℃, 用2N 盐酸调节PH至2-3, 用DCM萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干后加入盐酸的1,4-二氧六环溶液, 在室温下搅拌1h, 将反应体系浓缩干, 然后加入DCM和DMF, 依次加入DIPEA(15.78 g, 122.08 mmol)和FDPP(2.95 g, 7.69 mmol)。加完后在室温下搅拌16h。将反应体系减压浓缩干, 残余物通过C-18反向制备分离得**化合物 51B**。

MS (ESI) *m/z* 632.3 (M+H)⁺。

步骤 3: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-1⁶-(4-氟苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物51**) 的制备



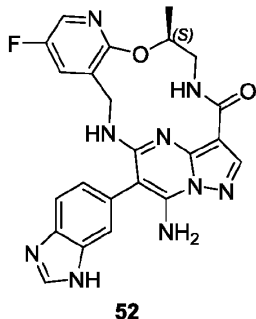
将(*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1⁶-(4-氟苯基)-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(63.1mg, 0.1 mmol)溶于DCM(10.0mL)中, 冰浴下加入三氟甲磺酸(150mg, 1.0mmol)并保持冰浴下反应2h。反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物通过高压制备分离纯化得**化合物 51**。

MS (ESI) *m/z* 452.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 20.5, 7.4 Hz, 4H), 7.00 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.06 – 4.89 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 14.7, 5.7 Hz, 1H), 3.18 – 3.06 (m, 1H), 1.46 (d, *J* =

6.1 Hz, 3H).

实施例52: (*S*, 1³*E*, 1⁴*E*)-1⁷-氨基-1⁶-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物52**) 的制备:

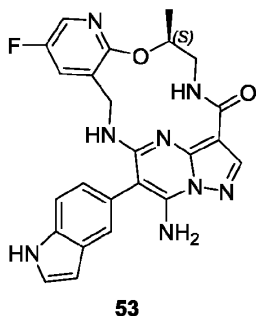


用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-羧酸叔丁酯替代对氟苯硼酸, 采用与实施例51中相同的制备方法得到实施例52的**化合物52**。

MS (ESI) *m/z* 474.2(*M*+*H*)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.63 (s, 1H), 9.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 1H), 7.19 – 7.04 (m, 1H), 6.99 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.09 – 4.86 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.12 (dd, *J* = 13.1, 10.3 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

实施例53: (*S*, 1³*E*, 1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-1⁶-(1*H*-咪唑-5-基)-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物53**) 的制备:

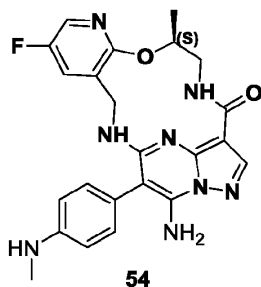


用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1*H*-咪唑-1-甲酸叔丁酯替代对氟苯硼酸, 采用与实施例51中相同的制备方法得到实施例53的**化合物53**。

MS (ESI) *m/z* 473.2(*M*+*H*)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.93 (dd, *J* = 17.5, 9.0 Hz, 1H), 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.81 – 7.56 (m, 2H), 7.15 – 6.90 (m, 2H), 6.79 – 6.41 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 27.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.46 (dd, *J* = 15.8, 8.2 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

实施例54: (*S*, 1³*E*, 1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-(4-(甲胺基)苯基)-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物54**) 的制备:

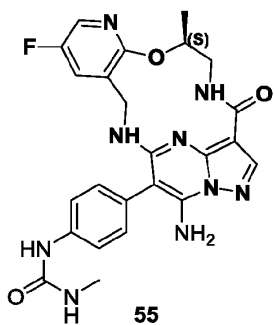


用叔丁基甲基（4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）苯基）氨基甲酸酯替代对氟苯硼酸，采用与实施例51中相同的制备方法得到实施例54的**化合物54**。

MS (ESI) m/z 463.3(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 3H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.49 (s, 2H), 5.94 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例55: 1-（4-（（S, 1³E, 1⁴E）-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1（5,3）-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4（3,2）-吡啶杂环九蕃-1⁶-基）苯基）-3-甲基脲（**化合物55**）的制备:

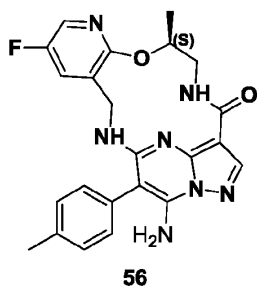


用1-甲基-3-（4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）苯基）脲替代对氟苯硼酸，采用与实施例51中相同的制备方法得到实施例55的**化合物55**。

MS (ESI) m/z 506.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.06 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 14.6, 5.8 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 12.9, 10.3 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例56: S, 1³E, 1⁴E）-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-（对甲苯基）-5-氧代-2,8-二氮杂-1（5,3）-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4（3,2）-吡啶杂环九蕃-9-酮（**化合物56**）的制备:

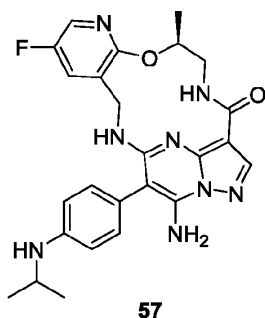


用4-(4,4,5,5-四甲基1,3,2-二氧杂硼烷-二基)甲苯替代对氟苯硼酸, 采用与实施例**51**中相同的制备方法得到实施例**56**的**化合物56**。

MS (ESI) m/z 448.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 6.97 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.0, 10.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例57: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁷-氨基-4⁵-氟-1⁶-(4-(异丙基氨基)苯基)-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物57**)的制备:

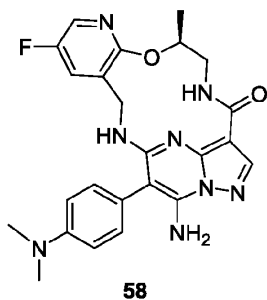


用4-异丙基氨基苯硼酸频那醇酯替代对氟苯硼酸, 采用与实施例**51**中相同的制备方法得到实施例**57**的**化合物57**。

MS (ESI) m/z 491.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 3H), 6.80 – 6.69 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 5.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.20 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 6H).

实施例58: (S, 1³E, 1⁴E) -1⁷-氨基-1⁶-(4-(二甲氨基)苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物58**)的制备:

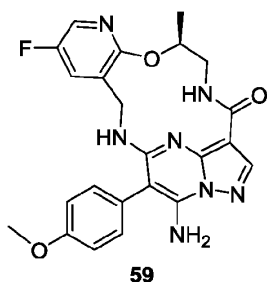


用4-(N,N-二甲氨基)苯硼酸频那醇酯替代对氟苯硼酸, 采用与实施例**51**中相同的制备方法得到实施例**58**的**化合物58**。

MS (ESI) m/z 477.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 2H), 7.02 – 6.90 (m, 3H), 6.54 (s, 2H), 5.07 – 4.89 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.0, 10.3 Hz, 1H), 2.53 (s, 6 H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例59: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-1⁶-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物59**) 的制备:

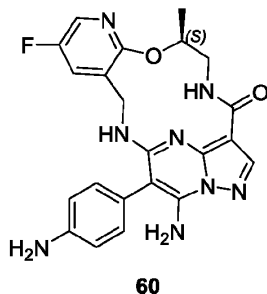


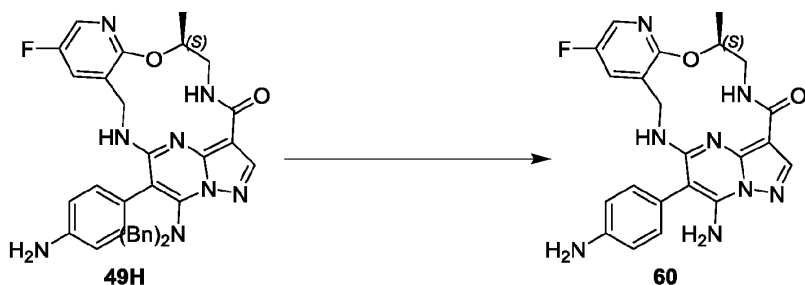
用4-(N,N-二甲氨基)苯硼酸频那醇酯替代对氟苯硼酸, 采用与实施例**51**中相同的制备方法得到实施例**59**的**化合物59**。

MS (ESI) m/z 464.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.12 (m, 4H), 6.97 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.07 – 4.89 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.16 – 3.07 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例 60: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-氨基-1⁶-(4-氨基苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 60**) 的制备合成步骤如下所示:





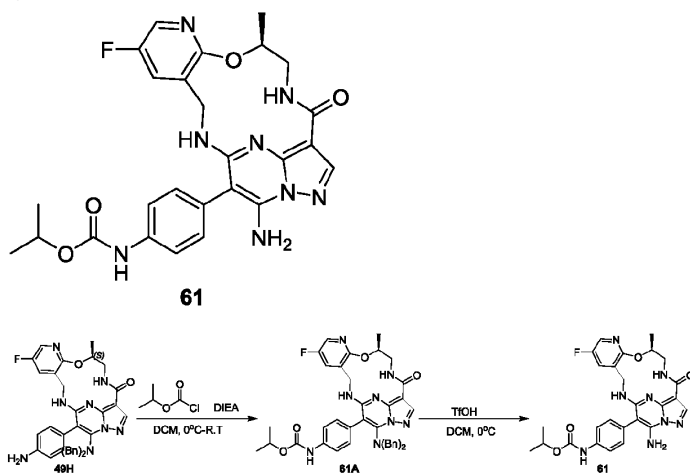
步骤 1: $(S,1^3E,1^4E)$ -1⁷-氨基-1⁶-(4-氨基苯基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 60**) 的制备

将 $(S,1^3E,1^4E)$ -1⁶-(4-氨基)苯基)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1¹²,6-二甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(62.8mg, 0.1 mmol)溶于 DCM(10.0mL)中, 冰浴下加入三氟甲磺酸(150mg, 1.0mmol)并保持冰浴下反应 2h。反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物通过层析柱分离纯化得**化合物 60**。

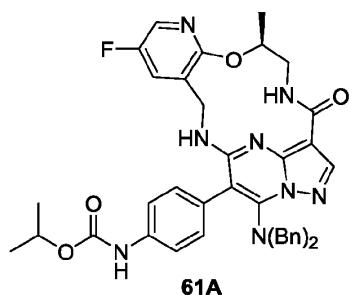
MS (ESI) m/z 449.2 ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.50 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 14.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 13.1, 10.3$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

实施例 61: (4-(($S,1^3E,1^4E$)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸异丙酯 (**化合物 61**) 的制备合成步骤如下所示:



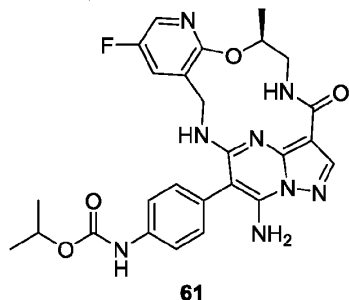
步骤 1: (4-(($S,1^3E,1^4E$)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸异丙酯 (**化合物 61A**) 的制备



将(*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-(4-氨基)苯基)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1¹²,6-二甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(628mg, 1.0 mmol)溶于DCM(10.0mL)中,随后在冰浴下加入DIPEA(387mg, 3.0 mmol),最后冰浴下缓慢滴加氯甲酸异丙酯(183.0mg, 1.5 mmol),滴加完毕后,将反应体系升至室温搅拌反应 3h。反应完毕后,将反应液减压浓缩,残留物通过层析柱分离纯化得**化合物 61A**。

MS (ESI) m/z 715.3 (M+H)⁺.

步骤 2: (4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸异丙酯 (**化合物 61**) 的制备

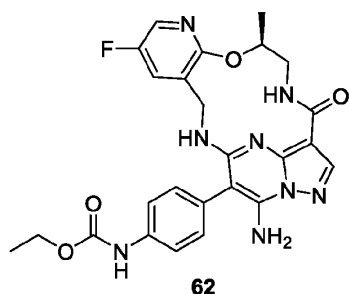


将(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸异丙酯(68.6mg, 0.1 mmol)溶于DCM(10.0mL)中,冰浴下加入三氟甲磺酸(150mg, 1.0mmol)并保持冰浴下反应 2h。反应完毕后,将反应液减压浓缩,残留物通过高压制备分离纯化得**化合物 61**。

MS (ESI) m/z 535.2 (M+H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 3H), 7.32 – 7.14 (m, 2H), 6.98 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 4.97 – 4.88 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.87 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.1, 10.3 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

实施例62: (4-((*S*,1³*E*,1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡啶啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸乙酯 (**化合物62**) 的制备:

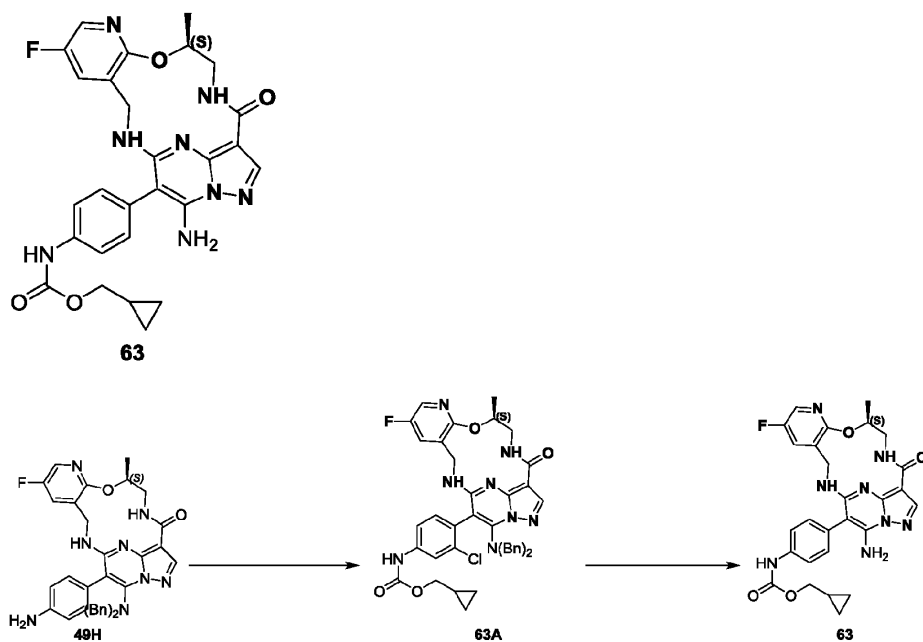


用氯甲酸乙酯替代氯甲酸异丙酯, 采用与实施例61中相同的制备方法得到实施例62的化合物62。

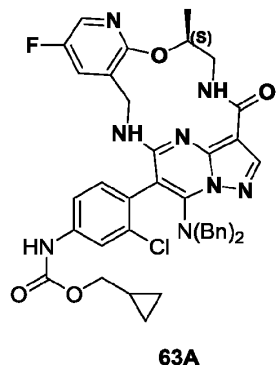
MS (ESI) m/z 521.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 – 9.84 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.24 (d, J = 19.7 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.1, 10.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

实施例 63: 环丙基甲基 (4-((S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基) 苯基) 氨基甲酸酯 (化合物 63) 的制备合成步骤如下所示:



步骤 1: 环丙基甲基 (3-氯-4-((S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基) 苯基) 氨基甲酸酯 (化合物 63A) 的制备

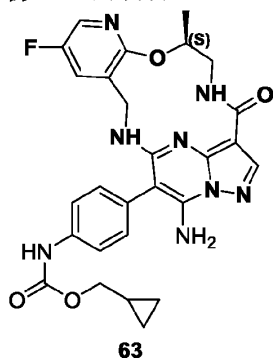


将 (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-(4-氨基苯基)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(160 mg, 0.25 mmol)和 DIPEA(97 mg,

0.75 mmol)溶于DCM(10 mL), 随后将CDI(203 mg, 1.25 mmol)加入反应瓶中, 40℃反应过夜后, 随后滴加环丙基甲醇(36 mg, 0.5 mmol), 滴加完毕后, 40℃反应过夜。反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物通过层析柱分离纯化得**化合物 63A**。

MS (ESI) m/z 761.3 (M+H)⁺。

步骤 2: 环丙基甲基 (4-((S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)氨基甲酸酯(**化合物 63**)的制备

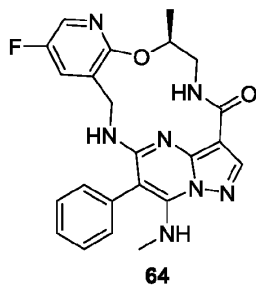


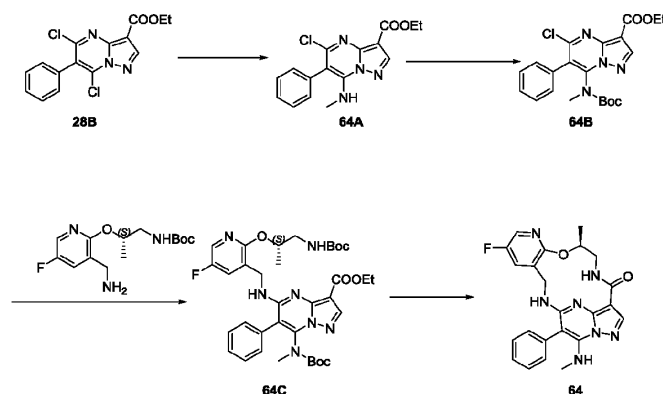
将环丙基甲基 (3-氯-4-((S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)氨基甲酸酯(160 mg, 0.2 mmol), 二氯甲烷(10 mL)加入反应瓶中, 钯碳(100 mg), 氢氧化钯(100 mg)。置换空气, 通入氢气, 室温反应过夜。反应完毕后, 过滤浓缩, 残留物通过高压制备分离纯化得**化合物 63**。

MS (ESI) m/z 547.2 (M+H)⁺。

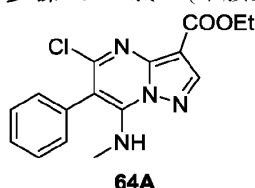
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 – 9.83 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.05 – 4.88 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.9, 10.2 Hz, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.78 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H)。

实施例 64: (S, 1³E, 1⁴E)-4⁵-氟-6-甲基-1⁷-(甲基氨基)-1⁶-苄基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 64**)的制备合成步骤如下所示:





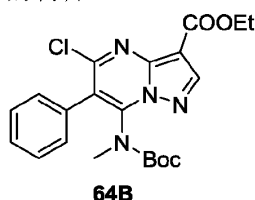
步骤 1: 5-氯-7-(甲胺基)-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物 64A) 的制备



将 5,7-二氯-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.5 g, 4.46 mmol)溶于甲基氨的四氢呋喃和乙醇(100 mL)的混合溶液中, 随后加入 K_2CO_3 (617 mg, 4.46 mmol), 上述反应体系在室温下搅拌 3h。反应完全后, 将反应液倒入水中析出大量黄色固体化合物, 过滤, 滤饼用水冲洗烘干得化合物 64A。

MS (ESI) m/z 331.1($M+H$)⁺。

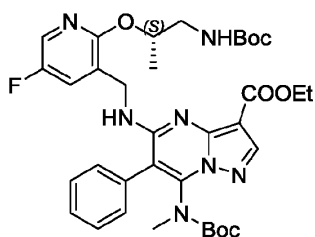
步骤 2: 7-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-5-氯-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(化合物 64B) 的制备



将 5-氯-7-(甲胺基)-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.26 g, 3.81 mmol)溶于 DCM 中, 随后加入 DMAP (47 mg, 0.38 mmol)。将反应体系降温至 0℃搅拌 0.5h, 缓慢滴加(Boc)₂O (1.66 g, 7.62 mmol), 滴加完毕后, 反应体系在室温下搅拌 3h。将反应体系减压浓缩, 残留物通过层析柱分离纯化得化合物 64B。

MS (ESI) m/z 431.1($M+H$)⁺。

步骤 3: (S)-7-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-5-(((2-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶)乙基-3-基)氨基)-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物 64C) 的制备

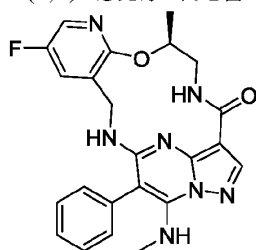


64C

将 7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-5-氯-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.44 g, 3.34 mmol)溶于乙醇中, 随后加入叔丁基(S)-(2-((3-(氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基氧基)丙基)氨基甲酸酯(1.5 g, 5.01 mmol)和 DIPEA(1.30 g, 10.03 mmol), 将反应体系升温至 80℃下搅拌 16h。反应完毕后, 将反应体系减压浓缩, 残留物通过层析柱分离纯化得**化合物 64C**。

MS (ESI) *m/z* 694.3(M+H)⁺。

步骤 4: (S,1³*E*,1⁴*E*)-4⁵-氟-6-甲基-1⁷-(甲基氨基)-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 64**) 的制备



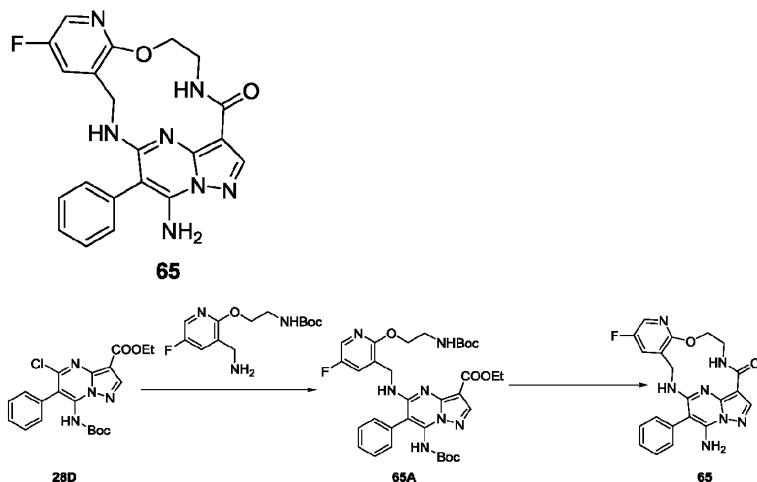
64

将(S)-7-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-5-(((2-(((叔丁氧基羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基]-5-氟吡啶)乙基-3-基)甲基)氨基)-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(684 mg, 0.99 mmol)溶于甲醇和 THF 的混合溶液中, 随后加入 LiOH(472 mg, 19.72 mmol)水溶液, 加完后将反应体系升至 60℃下搅拌 16 h。然后将反应体系降至 0℃, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用 DCM 萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干后加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液, 在室温下搅拌 1 h, 将反应体系浓缩干, 然后加入 DCM 和 DMF, 依次加入 DIPEA(17.2 g, 133.10 mmol)和 FDPP(3.41 g, 8.87 mmol)。加完后在室温下搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩干, 残余物通过高压制备分离得**化合物 64**。

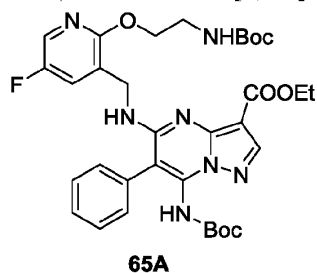
MS (ESI) *m/z* 448.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。

实施例65: (1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物65**) 的制备合成步骤如下所示:



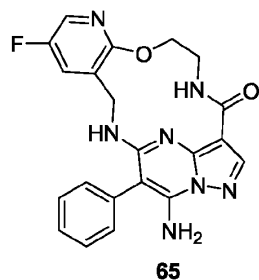
步骤 1: 7-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(((2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物 65A) 的制备



将 7-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯-6-苯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(500 mg, 1.20 mmol)溶于乙醇中, 随后加入(2-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)乙氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(411 mg, 1.44 mmol)和 DIPEA(465 mg, 3.60 mmol), 将反应体系升温至 80°C 下搅拌 16h。反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物经柱层析分离得化合物 65A。

MS (ESI) m/z 666.3 ($M+H$)⁺

步骤 2: (1^{3E},1^{4E})-1⁷-氨基-4⁵-氟-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物 65) 的制备



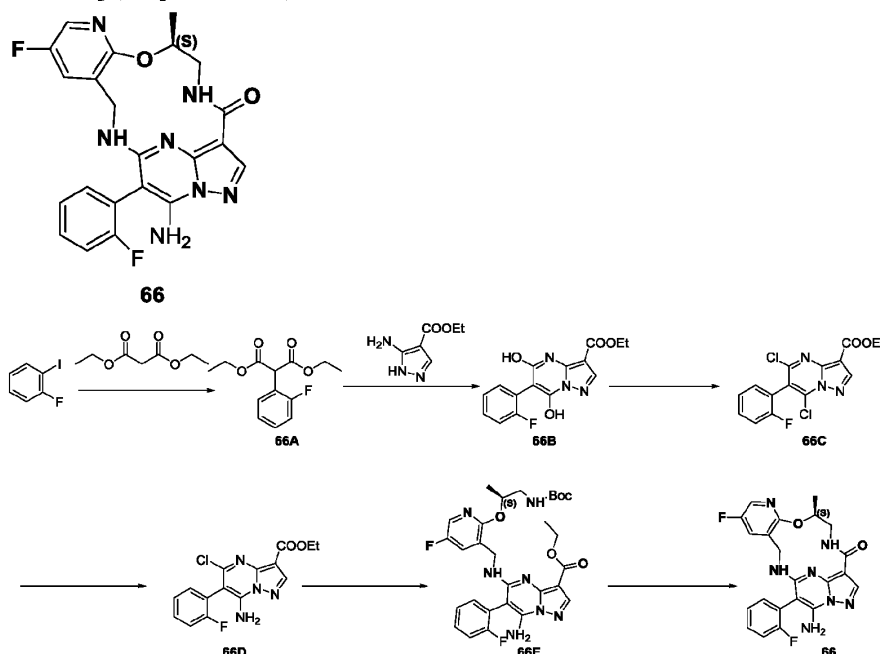
采用与实施例 17 中步骤二相同的制备方法得到实施例 65 的化合物 65。

MS (ESI) m/z 420.2 ($M+H$)⁺

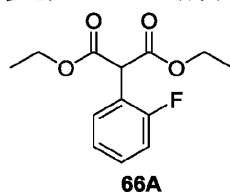
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 17.9$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.91 (m,

2H), 3.51 – 3.38 (m, 1H).

实施例 66: ((S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-1⁶-(2-氟苯基)-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物 66) 的制备合成步骤如下所示:



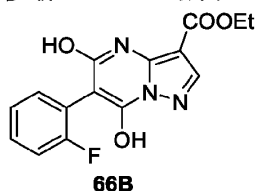
步骤 1: 2-(2-氟苯基)丙二酸二乙酯 (化合物 66A) 的制备



在氮气保护下, 将 2-氟碘苯(21 g, 94.6 mmol), THF(600 mL), 丙二酸二乙酯(30.3 g, 189.2 mmol), CuI(0.9 g, 4.73 mmol), 2-吡啶甲酸(2.32 g, 18.9 mmol), Cs₂CO₃(46.15 g, 142 mmol)依次加入反应瓶, 70℃反应过夜。反应完全后, 将反应体系冷却至室温, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得化合物 66A。

MS (ESI) m/z 255.1(M+H)⁺。

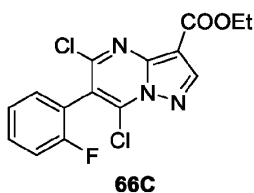
步骤 2: 6-(2-氟苯基)-5,7-二羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物 66B) 的制备



将 2-(2-氟苯基)丙二酸二乙酯(22 g, 86.6 mmol), 5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(10.3 g, 66.6 mmol), 三正丁基胺(13.6 g, 73.3 mmol)于 180℃反应 8h。反应完全后, 所得粗品直接进行下一步反应。

MS (ESI) m/z 318.1(M+H)⁺。

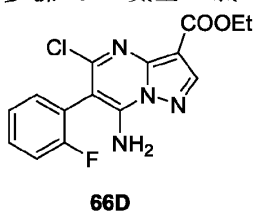
步骤 3: 5,7-二氯-6-(2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物 66C) 的制备



将 6-(2-氟苯基)-5,7-二羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(20 g, 63.1 mmol), PCl_5 (19.68 g, 94.65 mmol), POCl_3 (150 mL)加入反应瓶中, 反应体系于 100°C 下反应过夜。反应完毕后, 减压浓缩, 倒入冰水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物通过层析柱分离纯化得**化合物 66C**。

MS (ESI) m/z 354.0($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

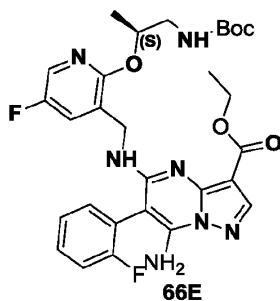
步骤 4: 7-氨基-5-氯-6-(2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 66D**) 的制备



将 5,7-二氯-6-(2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(5 g, 14.2 mmol), DCM(20 mL), 氨的甲醇溶液(20 mL)加入反应瓶中, 室温反应过夜。反应完全后, 加水稀释, 过滤, 乙酸乙酯淋洗得**化合物 66D**。

MS (ESI) m/z 335.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

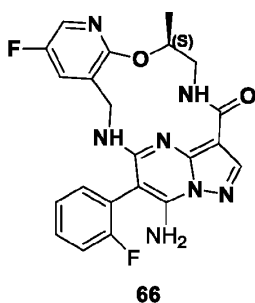
步骤 5: (S)-7-氨基-5-(((2-((1-(((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-(2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 66E**) 的制备



将 7-氨基-5-氯-6-(2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(500 mg, 1.5 mmol), (S)-(2-((3-(氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(900 mg, 3 mmol), DIPEA(580 mg, 4.5 mmol), 正丁醇(10 mL)加入 30 mL 封管中, 于 120°C 下反应过夜下搅拌 2d。反应完全后, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物经柱层析分离得**化合物 66E**。

MS (ESI) m/z 598.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤 6: ((S, 1 3 E, 1 4 E)-1 7 -氨基-4 5 -氟-1 6 -(2-氟苯基)-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 66**) 的制备

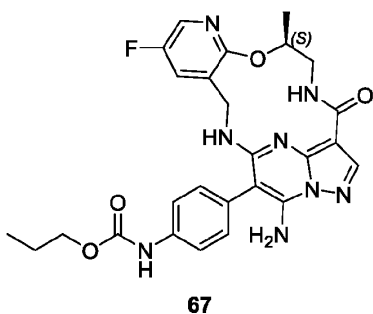


采用与实施例 17 中步骤二相同的制备方法得到实施例 66 的**化合物 66**。

MS (ESI) m/z 452.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.00 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 5.07 – 4.90 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

实施例67: (4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸丙酯 (**化合物67**) 的制备:

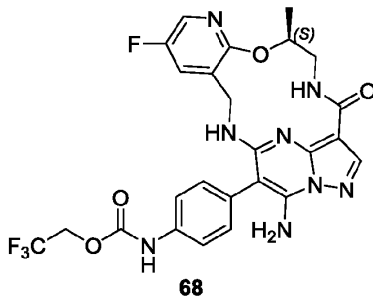


用氯甲酸正丙酯替代氯甲酸甲酯, 采用与实施例61中相同的制备方法得到实施例67的**化合物67**。

MS (ESI) m/z 535.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.99 – 9.76 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 3H), 7.32 – 7.14 (m, 2H), 6.99 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例68: (4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑啉[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)氨基甲酸三氟乙酯 (**化合物68**) 的制备:



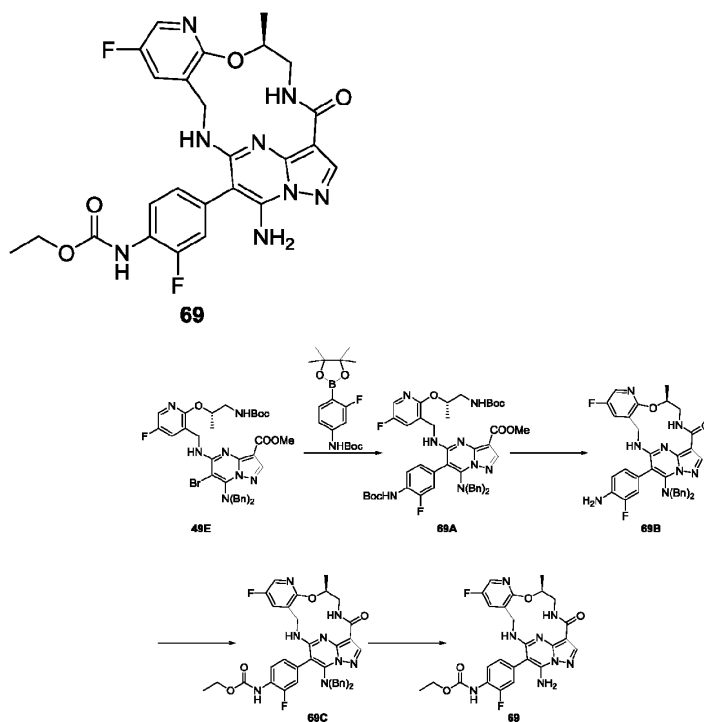
用三氟乙醇替代环丙基甲醇, 采用与实施例63中相同的制备方法得到实施例68的**化合物**

68。

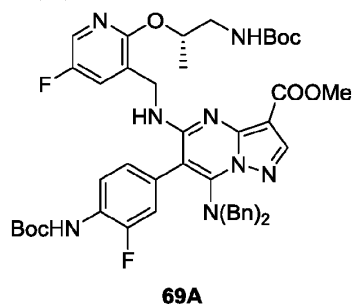
MS (ESI) m/z 575.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.63 (m, 3H), 7.28 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.02 – 4.99 (m, 1H), 4.98 – 4.92 (m, 1H), 4.87 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 14.7, 5.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.1, 10.3 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例 69: (4-((*S*, 1³*E*, 1⁴*E*) -1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-2-氟苯基)氨基甲酸乙酯 (**化合物 69**) 的制备合成步骤如下所示:



步骤 1: (*S*)-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯 (**化合物 69A**) 的制备

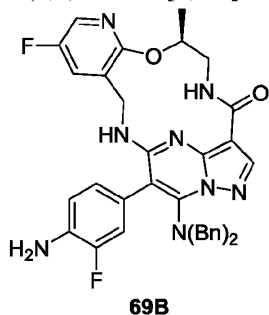


将(*S*)-6-溴-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯 (3.0 g, 4.01 mmol)溶于 1,4-二氧六环和水的混合溶液中, 随后向上述溶液中加入叔丁基(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸

酯 (2.43 g, 7.21 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (339 mg, 0.40 mmol), Xphos (191 mg, 0.40 mmol) 和磷酸钠 (1.27 g, 12.02 mmol), 加完后将体系温度升至 80℃ 搅拌 4 h。反应完毕后, 将反应液通过硅藻土过滤后减压浓缩, 残留物通过层析柱分离纯化得**化合物 69A**。

MS (ESI) m/z 879.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

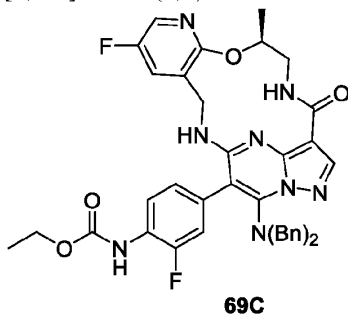
步骤 2: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-(4-氨基-3-氟苯基)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 69B**) 的制备



将(*S*)-6-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟苯基)-5-(((2-((1-(叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基]氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸甲酯 (2.68 g, 3.05 mmol) 溶于甲醇和 THF 的混合溶液中, 随后加入 LiOH (1.46 g, 60.98 mmol) 水溶液, 加完后将反应体系升至 60℃ 下搅拌 16 h。然后将反应体系降至 0℃, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用 DCM 萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩干后加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液, 在室温下搅拌 1 h, 将反应体系浓缩干, 然后加入 DCM 和 DMF, 依次加入 DIPEA (53.20 g, 411.61 mmol) 和 FDPP (9.96 g, 25.92 mmol)。加完后在室温下搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩干, 残余物通过 C-18 反向制备分离得**化合物 69B**。

MS (ESI) m/z 647.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

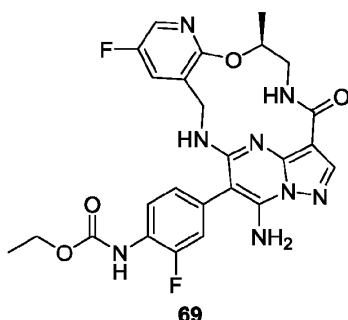
步骤 3: (4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-2-氟苯基)氨基甲酸乙酯 (**化合物 69C**) 的制备



将(*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-(4-氨基-3-氟苯基)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (1.80 g, 2.78 mmol) 溶于 THF (20 mL) 中, 将反应体系降温至 0℃, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.08 g, 8.35 mmol), 缓慢滴加氯甲酸乙酯 (604 mg, 5.57 mmol)。滴加完毕后将反应体系自然升至室温搅拌 16 h。反应完全后, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物通过层析柱分离纯化得**化合物 69C**。

MS (ESI) m/z 719.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

步骤 4: (4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-2-氟苯基)氨基甲酸乙酯 (**化合物 69**) 的制备

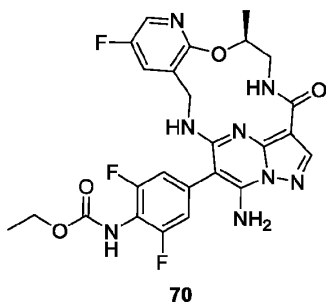


将(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-2-氟苯基)氨基甲酸乙酯(980 mg, 1.36 mmol)溶于DCM(10mL)中,将反应体系温度降至0℃,随后滴加三氟甲磺酸(204 mg, 1.36 mmol),滴加完毕后在0℃下搅拌10分钟。反应完全后,在冰浴下缓慢滴加三乙胺调节PH至9,然后通过高压制备分离纯化得**化合物69**。

MS (ESI) m/z 539.2 ($M+H$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25 – 7.04 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 5.09 – 4.88 (m, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例70: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-(6^{2,6}-二氟-6¹-(乙氧羰基)氨基-4-基)苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物70**)的制备:

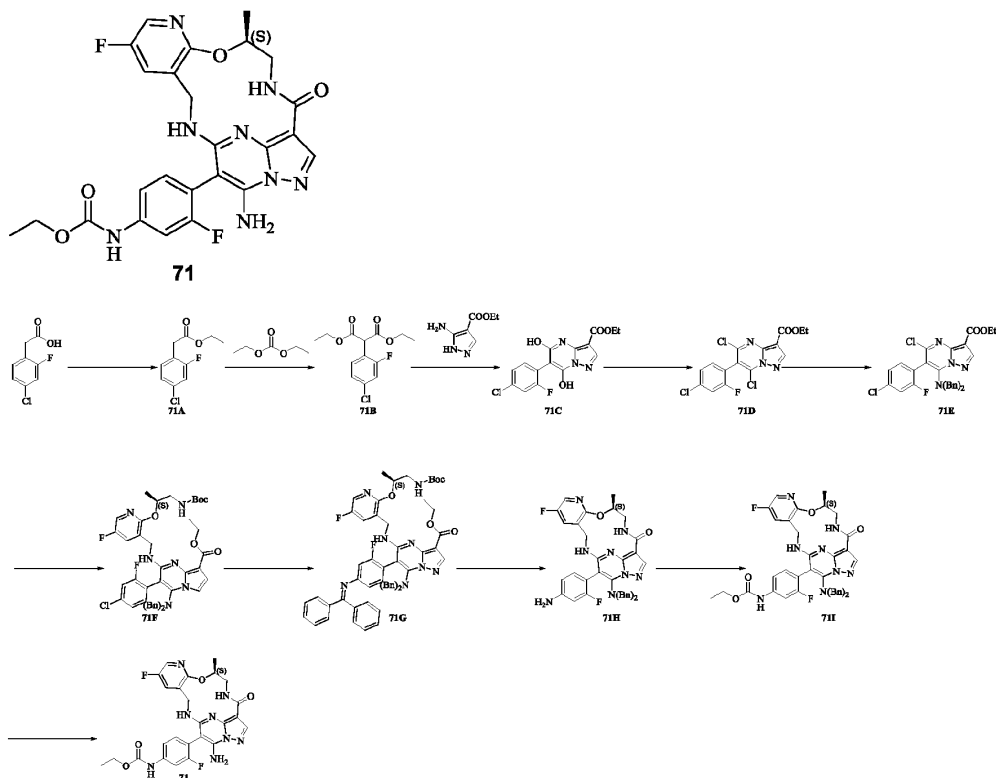


用2,6-二氟-4-频哪醇硼酸酯基苯胺双叔丁氧羰基酯替代叔丁基(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸酯,采用与实施例69中相同的制备方法得到实施例70的**化合物70**。

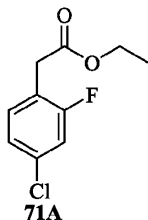
MS (ESI) m/z 557.2($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 3H), 5.02 (m, 1H), 4.94 (dd, $J = 14.3, 6.5$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 14.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.13 (q, $J = 12.0, 10.3$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例71: (4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-3-氟苯基)氨基甲酸乙酯 (**化合物71**)的制备合成步骤如下所示:



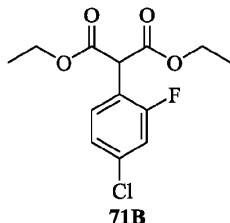
步骤 1: 2-(4-氯-2-氟苯基)乙酸乙酯 (化合物 71A) 的制备



将 2-(4-氯-2-氟苯基)乙酸(25.00 g, 0.13 mol)溶于 EtOH(200 mL)中, 向上述溶液中滴加浓硫酸(4 mL), 滴加完毕后, 反应体系在 80℃ 下反应过夜。反应完全后, 将体系降至室温, 然后减压浓缩, 再加入饱和碳酸钠水溶液稀释, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩得化合物 71A。

MS (ESI) m/z 217.0 (M+H)⁺.

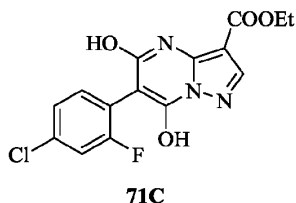
步骤 2: 2-(4-氯-2-氟苯基)丙二酸二乙酯 (化合物 71B) 的制备



将碳酸二乙酯(30.70 g, 0.26 mol)溶于 THF(400 mL)中, 在 0℃ 下分批加入氢化钠(13.20 g, 0.33 mol), 搅拌 10 分钟后将 2-(4-氯-2-氟苯基)乙酸乙酯加入到上述体系中, 然后反应体

系在 60℃ 反应过夜。反应完全后, 将反应体系降至室温, 将反应液倒入氯化铵水溶液中, 用乙醚萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离纯化得**化合物 71B**。
MS (ESI) m/z 289.1(M+H)⁺。

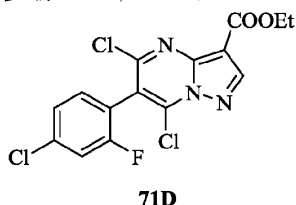
步骤 3: 6-(4-氯-2-氟苯基)-5,7-二羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 71C**) 的制备



将 2-(4-氯-2-氟苯基)丙二酸二乙酯(34.00 g, 0.12 mol), 5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(15.50 g, 0.10 mol), 三正丁基胺(20.30 g, 0.11 mol)加入反应瓶中, 上述体系于 180℃ 下反应 10 h。反应完全后, 将体系降温, 直接进行下一步。

MS (ESI) m/z 352.0(M+H)⁺。

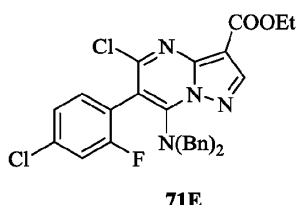
步骤 4: 5,7-二氯-6-(4-氯-2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 71D**) 的制备



将 6-(4-氯-2-氟苯基)-5,7-二羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(36 g, 0.10 mol), PCl₅(31.20 g, 0.15 mol), POCl₃(200 mL)加入反应瓶中, 上述体系在 100℃ 反应过夜。反应完全后, 将体系降温, 减压浓缩, 残留物倒入冰水中淬灭, 乙酸乙酯萃取两次, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 71D**。

MS (ESI) m/z 388.0 (M+H)⁺。

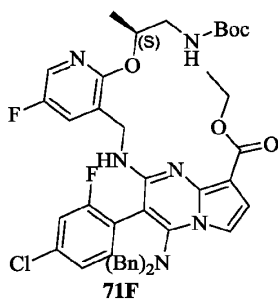
步骤 5: 5-氯-6-(4-氯-2-氟苯基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 71E**) 的制备



将 5,7-二氯-6-(4-氯-2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(6.00 g, 15.50 mmol)溶于 DCM(80 mL)中, 然后将 DIPEA(6.00 g, 46.50 mmol)和二苄胺(6.14 g, 31.00 mmol)加入到上述溶液中, 加完后室温反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 残留物经柱层析分离得**化合物 71E**。

MS (ESI) m/z 549.1 (M+H)⁺。

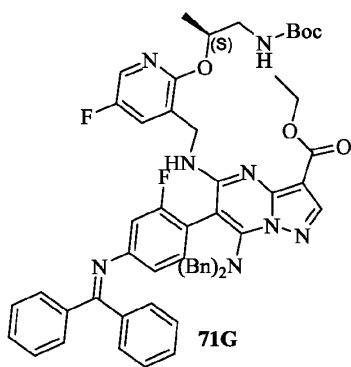
步骤 6: (S)-2-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-4-(二苄基氨基)吡咯[1,2-a]嘧啶-8-甲酸乙酯 (**化合物 71F**) 的制备



将5-氯-6-(4-氯-2-氟苯基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(4.5 g, 8.2 mmol), 叔丁基(S)-(2-((3-(氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙基)氨基甲酸酯(2.95 g, 9.84 mmol), 乙醇(100 mL), DIPEA(3.2 g, 24.60 mmol)加入反应瓶中, 80℃反应 24 h。反应完全后, 将体系降至室温, 减压浓缩, 残余物经柱层析纯化得**化合物 71F**。

MS (ESI) m/z 812.1(M+H)⁺

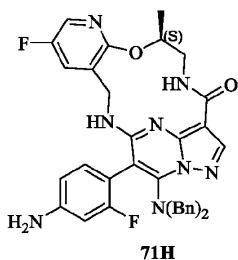
步骤 7: (S)-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)-6-(4-((二苄基亚甲基)氨基)-2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 71G**) 的制备



在氮气保护下, 将(S)-2-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-(4-氯-2-氟苯基)-4-(二苄基氨基)吡咯[1,2-a]嘧啶-8-甲酸乙酯(1.70 g, 2.10 mmol), 二苯甲酮亚胺(765 mg, 4.20 mmol), Xphos PdG3(178 mg, 0.21 mmol), K₃PO₄(1.34 g, 6.30 mmol), 1,4-二氧六环(50 mL)加入反应瓶中, 上述体系在 100℃反应过夜。反应完全后, 将反应体系减压浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 71G**。

MS (ESI) m/z 957.4(M+H)⁺

步骤 8: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-(4-氨基-2-氟苯基)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 71H**) 的制备

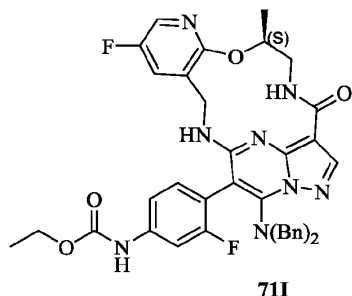


将乙基(S)-5-(((2-((1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)

甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)-6-(4-((二苄基亚甲基)氨基)-2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.00 g, 1.05 mmol), 溶于甲醇 (30 mL), THF(10 mL)和水(10 mL)的混合溶液中, 随后加入 LiOH(504 mg, 21.00 mmol), 加完后将反应体系升温至 60℃下搅拌 16 h。反应完全后, 将反应体系降温至 0℃, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后, 将残留物溶于二氯甲烷(10 mL)中, 然后加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(8 mL), 反应体系在室温下反应 2 h, 反应完全后, 减压浓缩, 向其中依次加入 DMF(170 mL), DCM(340 mL), DIPEA(5.00 g, 39.00 mmol)和 FDPP(1.50 g, 3.90 mmol)。加完后反应体系在室温下搅拌 1 h。反应完全后, 加饱和 Na₂CO₃ 溶液淬灭反应, DCM:MeOH=(10:1)萃取两次, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得化合物 71H。

MS (ESI) m/z 647.3(M+H)⁺

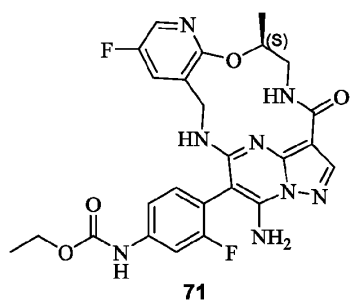
步骤 9: (4-((S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-3-氟苯基)氨基甲酸乙酯(化合物 71I)的制备



将 (S, 1³E, 1⁴E)-1⁶-(4-氨基-2-氟苯基)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(500 mg, 0.47 mmol), DIPEA(300 mg, 2.31 mmol), DCM(20 mL)加入反应瓶中, 0℃滴加氯甲酸乙酯(125 mg, 1.16 mmol), 滴加完毕后, 反应体系在室温反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 残留物经柱层析纯化得化合物 71I。

MS (ESI) m/z 719.3(M+H)⁺

步骤 10: (4-((S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-3-氟苯基)氨基甲酸乙酯(化合物 71)的制备

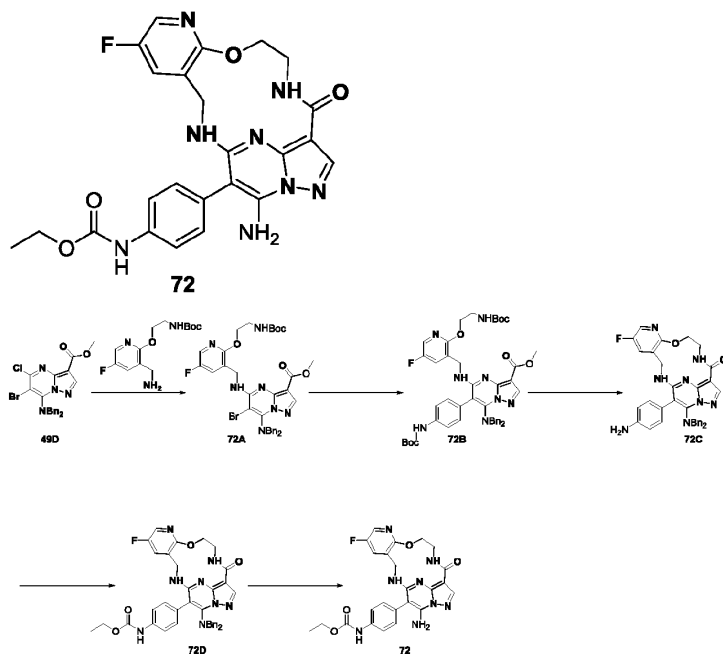


将 (4-((S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-3-氟苯基)氨基甲酸乙酯(500 mg, 0.70 mmol)溶于 DCM(10 mL)中, 0℃下滴加三氟甲磺酸(2 mL), 滴加完毕后, 反应体系在 0℃下反应 1h。反应完全后, 冰浴下加入三乙胺, 减压浓缩, 残留物经高压制备纯化得化合物 71。

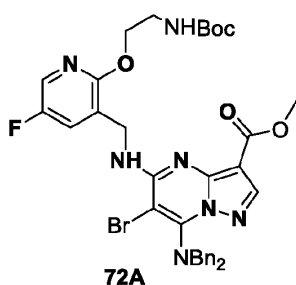
MS (ESI) m/z 539.2(M+H)⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.06 (m, 1H), 9.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.32 – 7.09 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 5.05 – 4.89 (m, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.84 (dd, $J = 14.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例72: (4-((^{13}E , ^{14}E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)氨基甲酸乙酯 (**化合物72**) 的制备合成步骤如下所示:



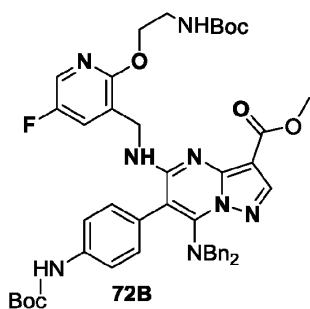
步骤 1: 6-溴-5-((2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯 (**化合物 72A**) 的制备



将叔丁基(2-((3-(氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯(0.73 g, 2.55 mmol), 6-溴-5-氯-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(1.10 g, 2.23 mmol), N,N-二异丙基乙胺(0.86 g, 6.70 mmol), 乙醇(20 mL)加入反应瓶中, 60℃反应过夜。反应完毕后, 将反应液减压浓缩, 残留物经柱层析分离纯化得**化合物 72A**。

MS (ESI) m/z 734.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

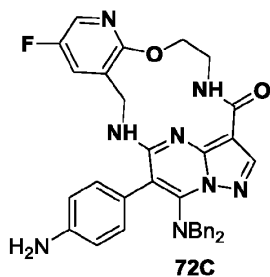
步骤 2: 5-((2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯 (**化合物 72B**) 的制备



在氮气保护下, 将 6-溴-5-((2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(0.85 g, 1.16 mmol), N-Boc-4-氨基苯硼酸频哪醇酯(450 mg, 1.40 mmol), Xphos PdG3(98 mg, 0.12 mmol), K_3PO_4 (0.74 g, 3.48 mmol), 1,4-二氧六环(16 mL), 水(4 mL)加入反应瓶中, 反应体系在 80℃ 下反应过夜。反应完全后, 将反应体系降至室温, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 72B**。

MS (ESI) m/z 847.4 ($M+H$)⁺

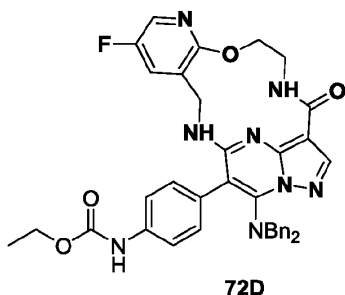
步骤 3: (1³E, 1⁴E)-1⁶-(4-氨基苯基)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 72C**) 的制备



将 5-((2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(800 mg, 0.95 mmol)溶于甲醇(27 mL), THF(9 mL)和水(9 mL)的混合溶液, 随后加入 LiOH(456 mg, 19.00 mmol), 加完后反应体系升温至 60℃ 下搅拌 16 h。反应完全后, 将反应体系降温至 0℃, 用 2N 盐酸调节 PH 至 2-3, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 所得粗品溶于二氯甲烷(10 mL)中, 向其中加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液(10 mL), 反应体系在室温下反应 4h。反应完全后, 减压浓缩得到的粗品, 依次加入 DMF(150 mL), DCM(300 mL), DIPEA(5.00 g, 38.00 mmol)和 FDPP(730 mg, 1.9 mmol)。加完后在室温下搅拌 1h。反应完全后, 加 Na_2CO_3 溶液淬灭反应, DCM:MeOH=(10:1)萃取两次, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 72C**。

MS (ESI) m/z 615.3 ($M+H$)⁺

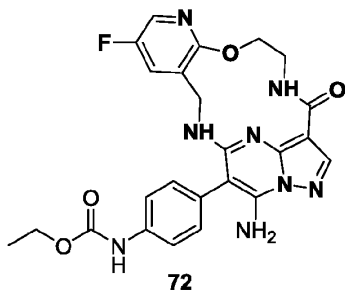
步骤 4: (4-((1³E, 1⁴E)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)氨基甲酸乙酯 (**化合物 72D**) 的制备



将 (1³E, 1⁴E) -1⁶-(4-氨基苯基)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(500 mg, 0.81 mmol), DIPEA(209 mg, 1.62 mmol), DCM(20 mL)加入反应瓶中, 0℃滴加氯甲酸乙酯(175 mg, 1.62 mmol), 滴加完后, 体系在室温反应过夜。反应完全后, 减压浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 72D**。

MS (ESI) m/z 687.3 (M+H)⁺

步骤 5: 乙基 (4-((1³E, 1⁴E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)氨基甲酸酯 (**化合物 72**) 的制备

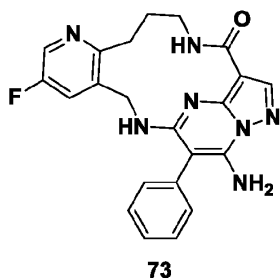


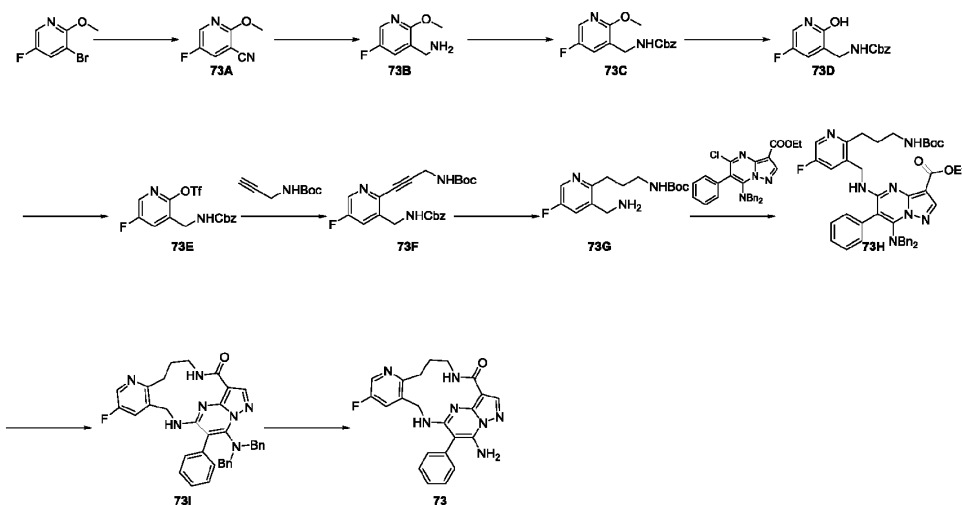
将乙基 (4-((1³E, 1⁴E)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-9-氧代-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)氨基甲酸酯(232 mg, 0.34 mmol), 溶于 DCM(10 mL)中, 0℃下滴加三氟甲磺酸(2 mL), 滴加完毕后, 反应体系在 0℃下反应 1h。反应完全后, 冰浴下加入三乙胺, 减压浓缩, 残留物经高压制备纯化得**化合物 72**。

MS (ESI) m/z 507.2 (M+H)⁺

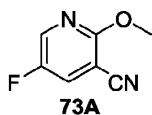
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.75 (dd, *J* = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 7.27 (s, 2H), 6.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

实施例 73: (1³E, 1⁴E)-1⁷-(氨基)-4⁵-氟-1⁶-苯基-2,8-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 73**) 的制备合成步骤如下所示:





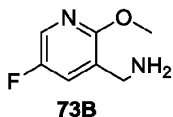
步骤 1: 5-氟-3-氰基-2-甲氧基吡啶 (化合物 73A) 的制备



在氮气保护下, 将 5-氟-3-溴-2-甲氧基吡啶 (14.2 g, 68.79 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.89 g, 2.06 mmol), dppf (1.65 g, 2.95 mmol), 氰化锌 (16.1 g, 137.58 mmol) 和锌粉 (134 mg, 2.06 mmol) 放入烧瓶中, 加入无水的 DMF (120 mL) 中, 将反应体系升至 100°C 反应 13h。反应完全后, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析分离纯化得化合物 73A。

MS (ESI) m/z 153.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

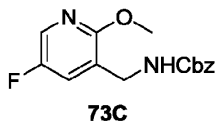
步骤 2: 5-氟-3-亚氨基-2-甲氧基吡啶 (化合物 73B) 的制备



将 5-氟-3-氰基-2-甲氧基吡啶 (8.5 g, 55.92 mmol) 和氨的甲醇溶液 (60 mL) 放入干燥的烧瓶中, 然后加入雷尼镍 (850 mg, 10%wt), 反应体系用氢气置换三次并在氢气 (2.0 MPa) 的环境下搅拌 12h。反应完全后, 用硅藻土过滤, 所得滤液浓缩, 残留物经柱层析分离纯化得化合物 73B。

MS (ESI) m/z 157.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

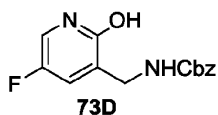
步骤 3: (5-氟-2-甲氧基吡啶基-3-) 亚氨基氨基苄氧羰基酯 (化合物 73C) 的制备



将 5-氟-3-亚氨基-2-甲氧基吡啶 (8.7 g, 55.77 mmol) 溶于二氯甲烷中, 然后将碳酸钾 (11.5 g, 53.7 mmol) 加入到上述溶液中, 随后将反应体系降至 0°C, 慢慢滴加氯甲酸苄酯 (11.8 mL, 83.7 mmol), 滴加完毕后, 将反应体系升至室温并搅拌 2h。反应完全后, 加入少量水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得化合物 73C。

MS (ESI) m/z 291.1 (M+H)⁺

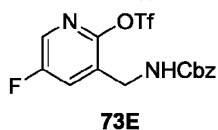
步骤 4: (5-氟-2-羟基吡啶基-3-) 亚甲基氨基苄氧羰基酯 (**化合物 73D**) 的制备



将 (5-氟-2-甲氧基吡啶基-3-) 亚甲基氨基苄氧羰基酯 (6.93 g, 23.9 mmol) 溶于无水乙醇 (71 mL) 中, 然后将氯化氢的二氧六环溶液 (4M, 71 mL) 加入上述溶液中, 将体系升温至 75°C 并搅拌 3h。反应完全后, 加入碳酸氢钠固体中和反应液至 PH=8, 过滤, 浓缩滤液得**化合物 73D**。

MS (ESI) m/z 277.1 (M+H)⁺

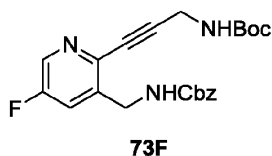
步骤 5: 3-((苄氧羰基氨基)亚甲基)-5-氟吡啶-2-基-三氟甲磺酸酯 (**化合物 73E**) 的制备



将 (5-氟-2-羟基吡啶基-3-) 亚甲基氨基苄氧羰基酯溶于 DCM (24 mL) 中, 冰浴下加入三乙胺 (6.7 mL, 47.8 mmol), 然后将三氟甲烷磺酸酐 (6.0 mL, 35.8 mmol) 滴加到上述反应液中, 滴加完毕后, 反应体系在 0°C 下继续搅拌 30 分钟。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 73E**。

MS (ESI) m/z 409.0 (M+H)⁺

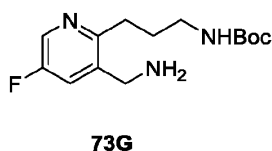
步骤 6: (3-(3-((苄氧羰基氨基)亚甲基)-5-氟吡啶-2-基)丙基-2-炔基-1-基)氨基叔丁氧羰基酯 (**化合物 73F**) 的制备



将 3-((苄氧羰基氨基)亚甲基)-5-氟吡啶-2-基-三氟甲磺酸酯 (2.38 g, 5.83 mmol), 炔丙基氨基叔丁氧羰基酯 (1.17 g, 7.58 mmol), CuI (43.7 mg, 0.23 mmol) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (161.5 mg, 0.23 mmol) 称取到反应瓶中, 氮气置换后加入无水四氢呋喃 (12 mL) 以及三乙胺 (2.1 mL, 14.58 mmol), 然后将反应体系升温至 70°C, 并在该温度下继续搅拌 18h。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物经柱层析纯化得**化合物 73F**。

MS (ESI) m/z 414.2 (M+H)⁺

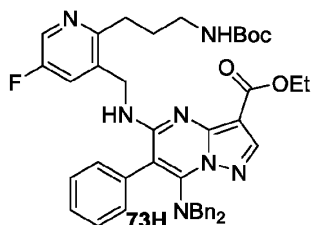
步骤 7: (3-(3-(氨基)-5-氟吡啶-2-基)丙基)氨基叔丁氧羰基酯 (**化合物 73G**) 的制备



将 (3-(3-((苄氧羰基氨基)亚甲基)-5-氟吡啶-2-基)丙基-2-炔基-1-基)氨基叔丁氧羰基酯 (1.25 g, 3.03 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL) 中, 然后将钯碳 (125 mg, 10%wt) 加入上述溶液中, 氢气置换三次后, 反应体系升温至 40°C, 并在该温度及 2.0MPa 氢气氛围下继续搅拌 24h。反应完全后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩, 残留物经柱层析纯化得**化合物 73G**。

MS (ESI) m/z 284.2 ($M+H$)⁺

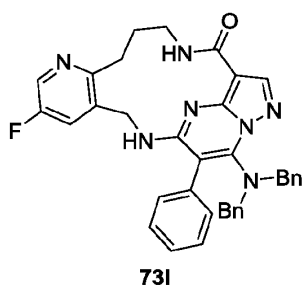
步骤 8: 5-(((2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)-5-氟吡啶-3-基)亚甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)-6-苯基吡咯并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 73H**) 的制备



将(3-(3-(氨基)-5-氟吡啶-2-基)丙基)氨基叔丁氧羰基酯 (471 mg, 1.66 mmol) 溶于正丁醇 (17 mL) 中, 然后加入 5-氯-7-(二苄基氨基)-6-苯基吡咯并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (1.24 g, 2.50 mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.55 mL, 3.32 mmol), 加完后反应体系升温至 120℃, 并在该温度下继续搅拌 16h。反应完全后, 浓缩反应液, 残留物经柱层析纯化得**化合物 73H**。

MS (ESI) m/z 744.4 ($M+H$)⁺

步骤 9: (1^{3E},1^{4E})-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-1⁶-苯基-2,8-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 73I**) 的制备

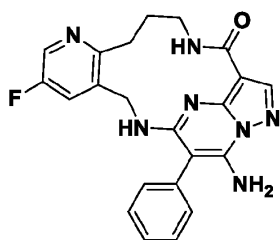


73I

采用与实施例49中步骤6相同的制备方法得到实施例73的**化合物 73I**。

MS (ESI) m/z 598.4 ($M+H$)⁺

步骤 10: (1^{3E},1^{4E})-1⁷-(氨基)-4⁵-氟-1⁶-苯基-2,8-氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 73**) 的制备



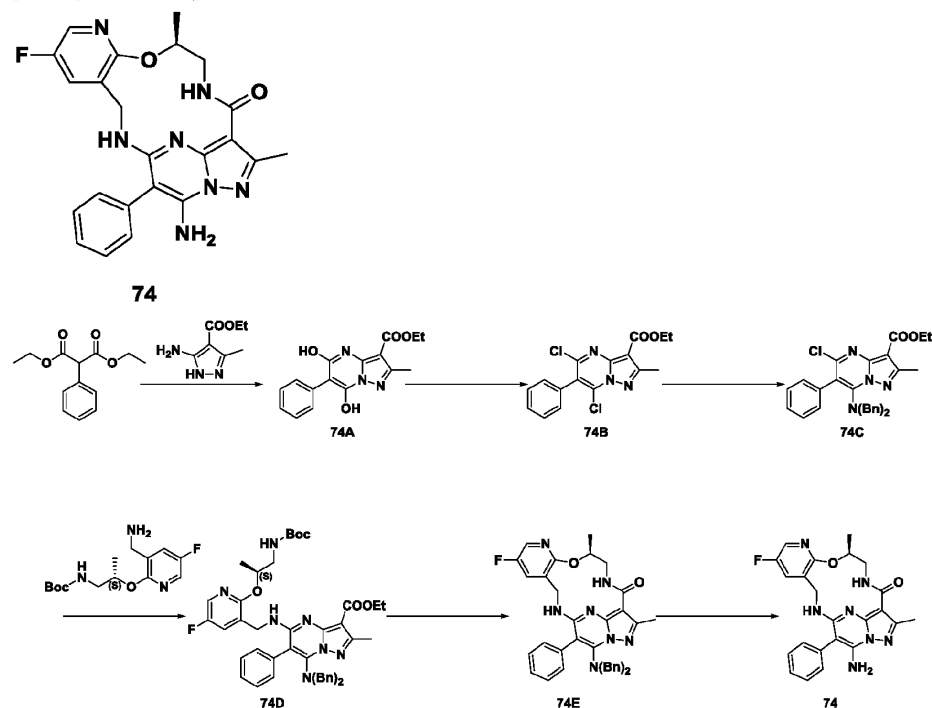
73

采用与实施例49中步骤10相同的制备方法得到实施例73的**化合物 73**。

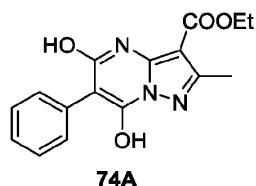
MS (ESI) m/z 418.2 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (dd, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.05 – 6.89 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.86 – 4.72 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 15.2, 6.5 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 13.5, 8.3 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)

实施例74： (S,1³E,1⁴E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-1²,6-二甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物74) 的制备合成步骤如下所示：



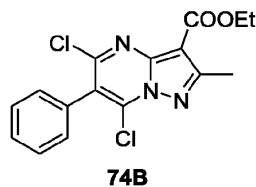
步骤 1： 5,7-二羟基-2-甲基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物 74A) 的制备



将 5-氨基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (5.2 g, 30.8 mmol) 和 2-苯基丙二酸二乙酯 (15.2 g, 61.6 mmol) 溶于 DMF (31 mL) 中, 在室温下加入乙醇钠 (4.2 g, 61.6 mmol)。然后将反应体系升至 100°C 并搅拌 16h。反应完全后, 冷却至室温后, 加入 30 mL 无水乙醇稀释反应液, 过滤, 滤饼用无水乙醇洗涤得化合物 74A。

MS (ESI) m/z 314.1 (M+H)⁺

步骤 2： 5,7-二氯-2-甲基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物 74B) 的制备

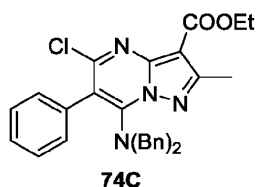


将 5,7-二羟基-2-甲基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (6.0 g, 16.9 mmol) 和 N,N-二甲基苯胺置于反应瓶中, 随后将三氯氧磷 (28 mL) 缓慢滴加到上述体系中, 滴加完毕后, 将反应体系升温至 110°C 并在该温度下反应 15h。反应完全后, 减压浓缩除去大部分三氯氧磷后, 然后将残液倒入冰水中, 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱

层析分离纯化得**化合物 74B**。

MS (ESI) m/z 350.0 ($M+H$)⁺

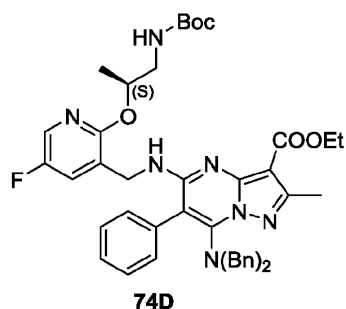
步骤 3: 5-氯-7-(二苄氨基)-2-甲基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 74C**) 的制备



将 5,7-二氯-2-甲基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (2.0 g, 5.7 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (11 mL) 中, 随后加入二苄基胺 (1.24 g, 6.3 mmol) 和二异丙基乙基胺 (1.88 mL, 11.4 mmol), 反应体系在室温搅拌 24h。反应完全后, 减压浓缩, 残留物经高压制备分离得**化合物 74C**。

MS (ESI) m/z 511.2 ($M+H$)⁺

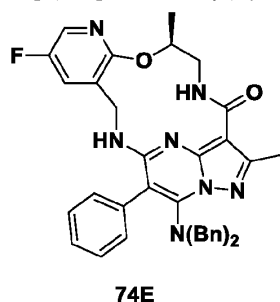
步骤 4: (S)-5-(((2-((1-(叔丁氧羰基)氨基)丙烷)-2-氧杂)-5-氟吡啶-3-基)亚甲基)氨基)-7-(二苄氨基)-2-甲基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 74D**) 的制备



将 5-氯-7-(二苄氨基)-2-甲基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (1.64 g, 3.2 mmol), (S)-2-((3-(氨基)-5-氟吡啶-2-基)氧杂)丙基氨基叔丁氧羰基酯 (1.72 g, 5.8 mmol) 和 DIPEA (1.7 mL, 9.6 mmol) 溶于无水乙醇 (10 mL) 中, 然后将反应体系升温至 120℃ 反应 12h。反应完全后, 加水稀释, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经柱层析分离纯化得**化合物 74D**。

MS (ESI) m/z 774.4 ($M+H$)⁺

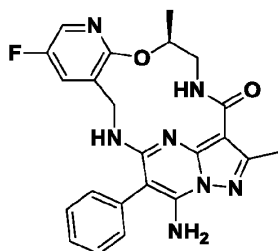
步骤 5: (S,1³E,1⁴E)-1⁷-(二苄氨基)-4⁵-氟-1²,6-二甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 74E**) 的制备



采用与实施例49中步骤6相同的制备方法得到实施例74的**化合物 74E**。

MS (ESI) m/z 628.3 ($M+H$)⁺

步骤 6: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-1²,6-二甲基-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 74**) 的制备

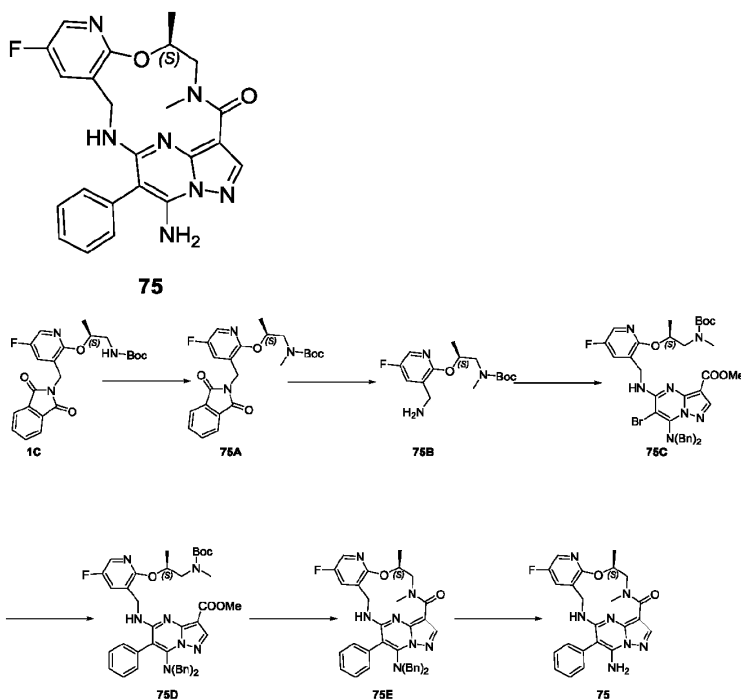
**74**

采用与实施例49中步骤10相同的制备方法得到实施例74的**化合物74**。

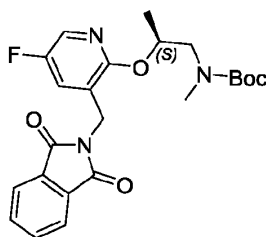
MS (ESI) m/z 448.2 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 – 9.84 (m, 1H), 8.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.93 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.07 – 4.90 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例75: (*S*, 1³*E*, 1⁴*E*) -1⁷-氨基-4⁵-氟-6,8-二甲基-1⁶-苯基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物75**) 的制备合成步骤如下所示:

**75**

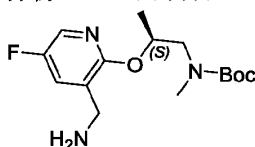
步骤 1: (*S*) - (2-(((3-((1,3-二氧代异吡唑-2-基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (**化合物 75A**) 的制备

**75A**

在氮气保护下, 将 (S) - (2-((3-((1,3-二氧代异吲哚-2-基) 甲基) -5-氟吡啶-2-基) 氧基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.0 g, 4.66 mmol) 溶于无水 DMF (80 mL) 中, 将体系冷至 0℃, 分批加入氢化钠 (0.75 g, 9.31 mmol), 加完后于 0℃ 搅拌 0.5h, 然后加入碘甲烷 (0.99 g, 6.99 mmol) 继续搅拌 4h。反应完全后, 向反应体系中缓慢加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 然后用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤 2 次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物经层析柱纯化得 **化合物 75A**。

MS (ESI) m/z 444.2 (M+H)⁺

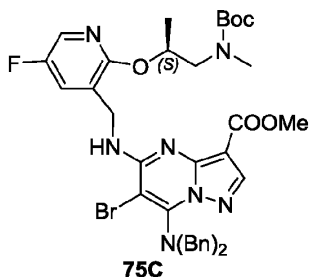
步骤 2: (S) - (2-((3-(氨基甲基) -5-氟吡啶-2-基氧基) 丙基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (**化合物 75B**) 的制备

**75B**

将 (S) - (2-(((3-((1,3-二氧代异吲哚-2-基) 甲基) -5-氟吡啶-2-基) 氧基) 丙基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.5 g, 3.38 mmol) 溶于无水乙醇 (75 mL), 加入水合肼 (1.06 g, 16.9 mmol), 反应体系在 80℃ 下搅拌 5 h。反应完全后, 将反应体系降至室温, 过滤浓缩得 **化合物 75B**。

MS (ESI) m/z 314.2 (M+H)⁺

步骤 3: (S) - 6-溴-5-((2-((1-((叔丁氧羰基) (甲基) 氨基) 丙烷-2-基) 氧基) -5-氟吡啶-3-基) 甲基) 氨基) -7-(二苄基氨基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯 (**化合物 75C**) 的制备

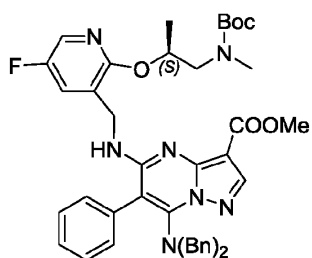
**75C**

将 (S) - (2-((3-(氨基甲基) -5-氟吡啶-2-基氧基) 丙基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.8 g, 2.55 mmol) 和 6-溴-5-氯-7-(二苄基氨基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸甲酯 (1.24 g, 2.55 mmol) 溶于无水乙醇 (60 mL) 中, 然后加入二异丙基乙胺 (0.66 g, 5.10 mmol), 反应体系在 60℃ 下搅拌 18h。反应完全后, 减压浓缩, 残留物经柱层析分离纯化得 **化合物 75C**。

MS (ESI) m/z 762.2 (M+H)⁺

步骤 4: (S) - 5-((2-((1-((叔丁氧羰基) (甲基) 氨基) 丙烷-2-基) 氧基) -5-氟吡啶-3-基) 甲基) 氨基) -7-(二苄基氨基) -6-苄基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯 (**化合物 75D**) 的

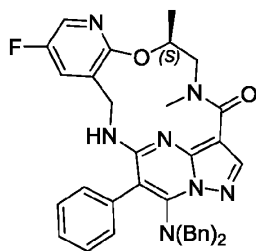
制备

**75D**

在氮气保护下, 将 (S)-6-溴-5-((2-((1-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)丙烷-2-基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯 (1.4 g, 1.84 mmol), 苯基硼酸 (0.34 g, 2.75 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (132.4 mg, 0.18 mmol), K₂CO₃ (0.51 g, 3.68 mmol) 溶于二氧六环 (40 mL) 和水 (5 mL) 中, 反应体系在 100℃ 下搅拌 16h。反应完全后, 将反应液浓缩, 残留物用层析柱纯化得**化合物 75D**。

MS (ESI) m/z 760.4 (M+H)⁺

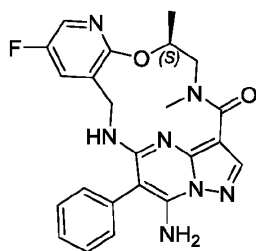
步骤 5: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6,8-二甲基-1⁶-苯基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 75E**) 的制备

**75E**

采用与实施例49中步骤6相同的制备方法得到实施例75的**化合物 75E**。

MS (ESI) m/z 628.3 (M+H)⁺

步骤 6: (S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6,8-二甲基-1⁶-苯基-5-氧代-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 75**) 的制备

**75**

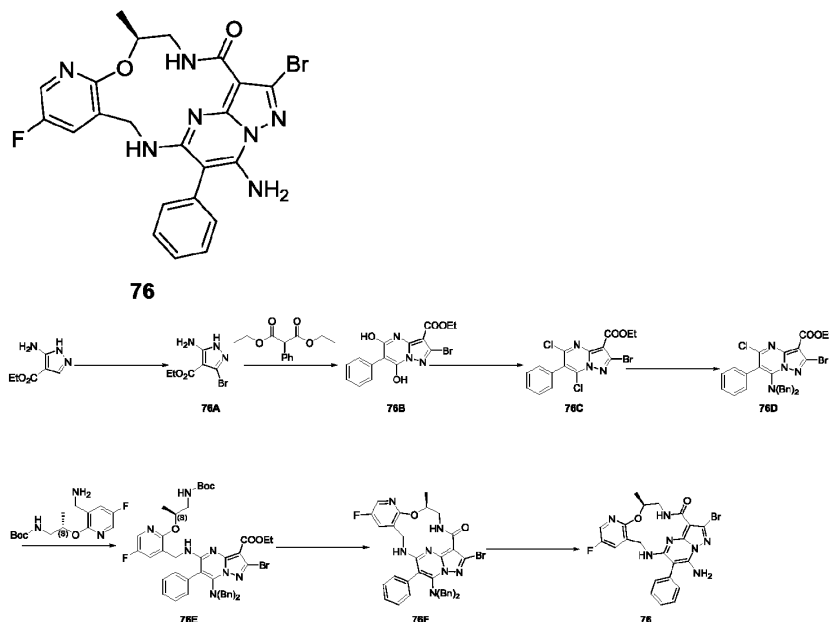
采用与实施例49中步骤10相同的制备方法得到实施例75的**化合物 75**。

MS (ESI) m/z 448.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.89-7.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.58-7.56 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.27-4.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.79-3.76 (dd, J = 12.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.99 (m,

1H), 1.40-1.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H).

实施例76: (S,1³E,1⁴E)-1²-溴-1⁶-苯基-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物76) 的制备合成步骤如下所示:



步骤 1: 5-氨基-3-溴-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (化合物 76A) 的制备

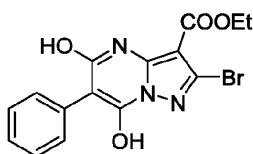


76A

将 5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(9.3g, 60.0 mmol)溶于 DCM(50.0 mL)中, 然后再加入 NBS(16.0g, 90.0 mmol), 加完后再将体系在室温下搅拌反应 16h。反应完全后, 将反应液用亚硫酸氢钠溶液淬灭后, 用 DCM 萃取, 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物经层析柱纯化得化合物 76A。

MS (ESI) m/z 234.0 ($M+H$)⁺

步骤 2: 2-溴-5,7-二苄基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (化合物 76B) 的制备

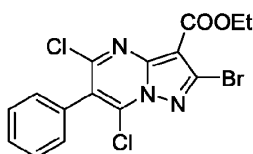


76B

将 5-氨基-3-溴-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(7.5 g, 32.23 mmol)溶于乙醇中, 在冰水浴下依次加入 2-苯基丙二酸二乙酯(15.2 g, 64.45 mmol)和乙醇钠(6.6 g, 96.68 mmol), 然后将反应体系升至 90℃搅拌 16h。反应完全后, 将反应体系降温至 0℃, 过滤, 滤饼用乙醇冲洗, 将固体溶于水, 加入盐酸调节 PH 至 1, 析出大量固体, 过滤, 滤饼用水冲洗。烘干得化合物 76B。

MS (ESI) m/z 378.0 (M+H)⁺

步骤 3: 2-溴-5,7-二氯-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 76C**) 的制备

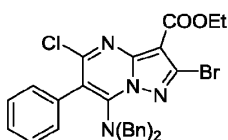


76C

在 0℃ 下,向装有 2-溴-5,7-二羟基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(7.3 g, 19.36 mmol) 的反应瓶中加入 POCl₃(100 mL)中,缓慢滴加 *N,N*-二甲基苯胺(4.7 g, 38.7 mmol),滴加完毕后,将反应体系升至 80℃ 并在该温度下反应 16h。反应完全后,将反应液缓慢倒入冰水中淬灭,用二氯甲烷萃取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,残留物经柱层析分离纯化得**化合物 76C**。

MS (ESI) m/z 413.9 (M+H)⁺

步骤 4: 2-溴-5-氯-7-(二苄氨基)-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 76D**) 的制备

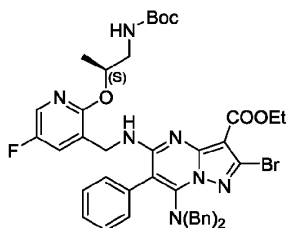


76D

将 2-溴-5,7-二氯-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(4.8g, 11.6 mmol)溶于 1,4-二氧六环和二氯甲烷(dioxane/DCM=15.0ml /30.0 ml)的混合溶液中,随后依次加入 DIPEA(3.0 g, 23.2 mmol)和二苄胺(2.9g, 15.1mmol),加完后反应体系在室温下搅拌 3h。反应完全后,将反应液浓缩,残留物用层析柱纯化得**化合物 76D**。

MS (ESI) m/z 575.1(M+H)⁺

步骤 5: (*S*)-2-溴-5-(((2-((1-(叔丁氧羰基氨基)丙烷-2-基)氧)-5-氟吡啶-3-基亚甲基氨基)-7-(二苄氨基)-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (**化合物 76E**) 的制备

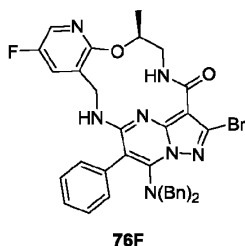


76E

将 2-溴-5-氯-7-(二苄氨基)-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (1.5 g, 2.61 mmol) 溶于正丁醇 (26 mL) 中,随后加入 DIPEA (673 mg, 5.22 mmol)和(*S*)-2-((3-(氨基亚甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧)丙基)氨基叔丁氧羰基酯(1.56 g, 5.22 mmol)。将反应体系升至 100℃ 后搅拌 16。反应完全后,浓缩反应液,残留物用层析柱纯化得**化合物 76E**。

MS (ESI) m/z 838.3 (M+H)⁺

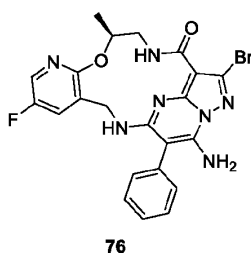
步骤 6: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-1²,6-二甲基-1²-溴-1⁶-苯基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 76F**) 的制备



采用与实施例49中步骤6相同的制备方法得到实施例76的**化合物75F**。

MS (ESI) m/z 628.3 ($M+H$)⁺

步骤 7: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-溴-1⁶-苯基-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 76**) 的制备

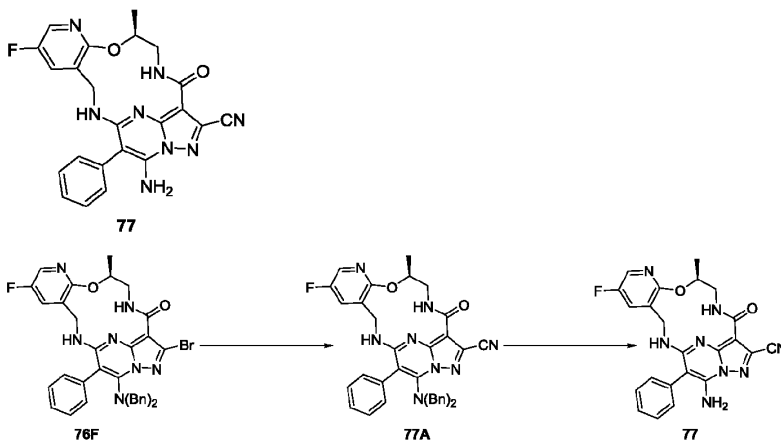


采用与实施例49中步骤10相同的制备方法得到实施例76的**化合物76**。

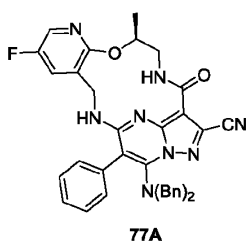
MS (ESI) m/z 512.1 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.06 (q, J = 6.2, 5.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.07 – 4.86 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 14.7, 5.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.0, 10.3 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例77: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-氰基-1⁶-苯基-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物77**) 的制备合成步骤如下所示:



步骤 1: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-氰基-1⁶-苯基-1⁷-二苄氨基-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 77A**) 的制备

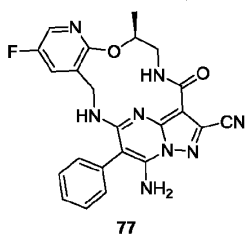


77A

在氮气保护下,将(*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-溴-1⁶-苯基-1⁷-(二苄基氨基)-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮(279 mg, 0.44 mmol)和氧化亚铜(79.2 mg, 0.88 mmol)溶于DMSO (5.0 mL)中,随后将反应体系升温至150℃,并在该温度下搅拌16h。反应完全后,加入水淬灭反应,二氯甲烷萃取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,残留物经柱层析分离纯化得**化合物77A**。

MS (ESI) *m/z* 639.3 (*M*+*H*)⁺

步骤 2: (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-氰基-1⁶-苯基-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (**化合物 77**) 的制备



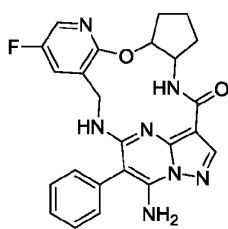
77

采用与实施例49中步骤10相同的制备方法得到实施例77的**化合物77**。

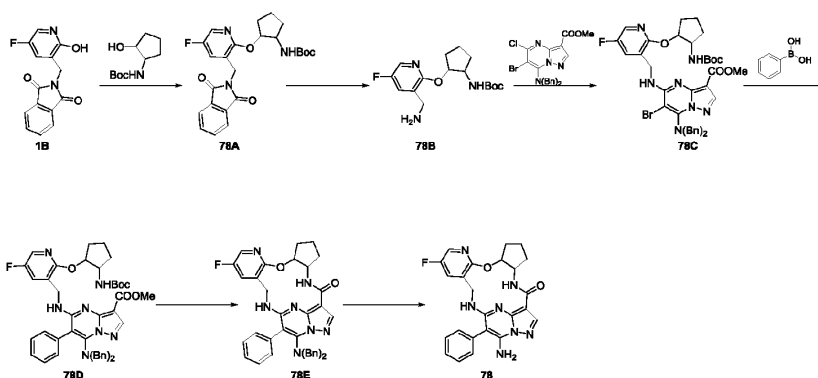
MS (ESI) *m/z* 459.2 (*M*+*H*)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 17.4 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 13.1, 10.3 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

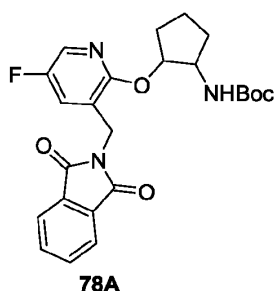
实施例78: (6³*E*, 6⁴*E*)-6⁷-氨基-1⁵-氟-6⁶-苯基-2-氧代-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-1(2,3)-吡啶-3(1,2)-环戊烷杂环八蕃-5-酮 (**化合物78**) 的制备合成步骤如下所示:



78



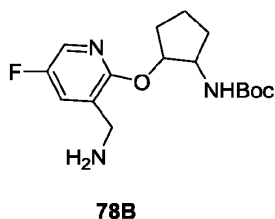
步骤 1: 叔丁基 (2-((3-((1,3-二氧辛醇-2-基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)环戊基)氨基甲酸酯 (化合物 78A) 的制备



在氮气保护下,将 2-((5-氟-2-羟基吡啶-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 (2.0 g, 7.35 mmol) 和 (2-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (1.63 g, 8.08 mmol) 溶于 (100 mL) 无水 THF 中,降温到 0℃ 后加入 DEAD (2.56 g, 14.7 mmol), PPh₃ (3.84 g, 14.7 mmol), 并于 0℃ 搅拌 0.5h, 然后升至室温搅拌过夜。反应完全后,加入水淬灭反应,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,残余物用层析柱纯化得化合物 78A。

MS (ESI) m/z 456.2 (M+H)⁺

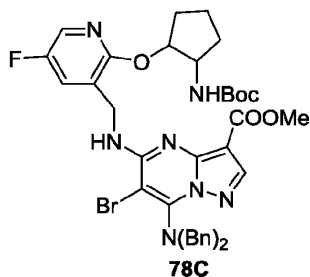
步骤 2: (2-((3-(氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (化合物 78B) 的制备



将 (叔丁基 (2-((3-((1,3-二氧辛醇-2-基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)环戊基)氨基甲酸酯 (2.1 g, 4.61 mmol) 溶于无水乙醇 (70 mL) 中, 然后加入水合肼 (1.36 g, 23.05 mmol), 反应体系在 80℃ 搅拌 3 h。反应完全后, 过滤浓缩得化合物 78B。

MS (ESI) m/z 326.2 (M+H)⁺

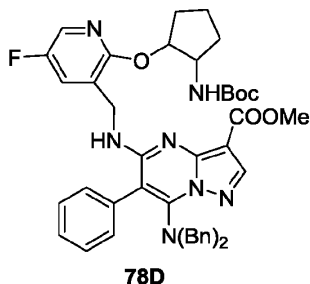
步骤 3: 甲基 6-溴-5-((2-((2-((叔丁氧羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯 (化合物 78C) 的制备



将(2-((3-(氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (1.33 g, 4.07 mmol) 和 6-溴-5-氯-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸甲酯 (1.98 g, 4.07 mmol) 溶于无水乙醇 (60 mL) 中, 然后向上述体系中加入 DIPEA (1.05 g, 8.14 mmol), 并于 60℃ 下搅拌 16h。反应完全后, 浓缩得到粗品, 粗品用层析柱分离纯化得**化合物 78C**。

MS (ESI) m/z 774.2 (M+H)⁺

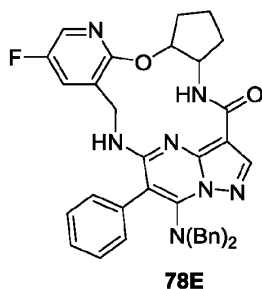
步骤 4: 5-((2-((2-((叔丁氧羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)-6-苄基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯 (**化合物 78D**) 的制备



在氮气保护下, 将甲基 6-溴-5-((2-((2-((叔丁氧羰基)氨基)环戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯 (2.1 g, 2.71 mmol), 苯基硼酸 (0.66 g, 5.42 mmol), Xphos PdG2 (73.87 mg, 0.1 mmol), K₃PO₄ (1.15 g, 5.42 mmol) 溶于二氧六环 (40 mL) 和水 (7 mL) 中, 反应体系于 100℃ 下搅拌 16h。反应完全后, 将反应液浓缩, 残留物用层析柱纯化得**化合物 78D**。

MS (ESI) m/z 772.4 (M+H)⁺

步骤 5: (6^{3E}, 6^{4E})-6⁷-(二苄基氨基)-1⁵-氟-6⁶-苄基-2-氧代-4,7-二氮杂-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-1(2,3)-吡啶-3(1,2)-环戊烷杂环八蕃-5-酮 (**化合物 78E**) 的制备

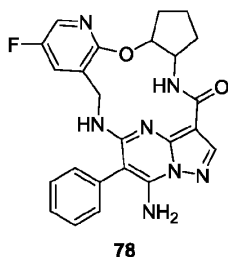


采用与实施例 49 中步骤 6 相同的制备方法得到实施例 78 的**化合物 78E**。

MS (ESI) m/z 640.3 (M+H)⁺

步骤 6: (6^{3E}, 6^{4E})-6⁷-氨基-1⁵-氟-6⁶-苄基-2-氧代-4,7-重氮-6(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-1(2,3)-

-吡啶-3 (1,2) -环戊烷杂环八蕃-5-酮 (化合物 78) 的制备

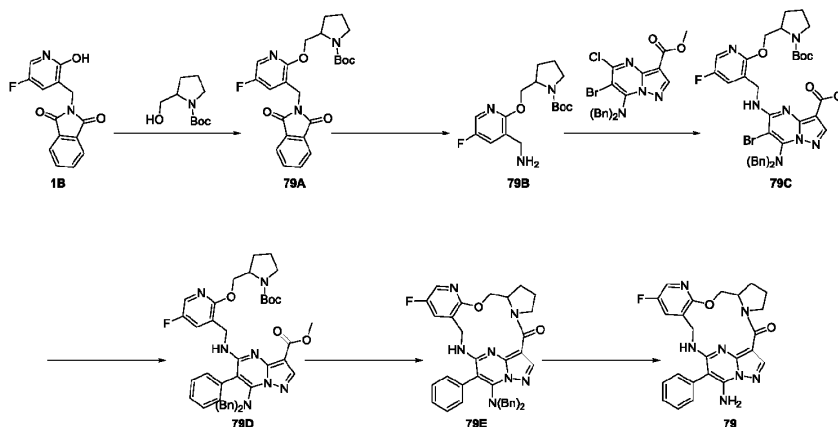
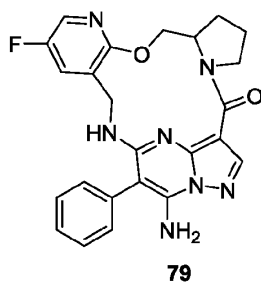


采用与实施例49中步骤10相同的制备方法得到实施例78的化合物78。

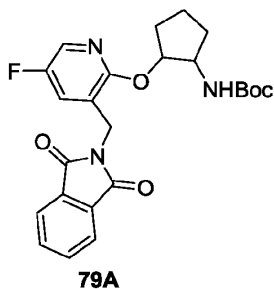
MS (ESI) m/z 460.2 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77-9.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97-7.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.36 (s, 2H), 6.97-6.94 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.66-5.63 (m, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.67 (m, 2H).

实施例79: ((1³E, 1⁴E)-1⁷-氨基-6⁵-氟-1⁶-苯基-5-氧杂-8-氮杂-1 (3,5)-吡啶啉[1,5-a]嘧啶-6 (2,3)-吡啶-3 (1,2)-吡咯烷杂环八蕃-2-酮 (**化合物79**) 的制备合成步骤如下所示:



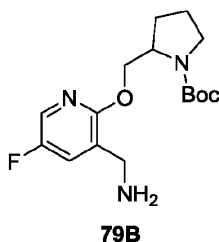
步骤 1: 2-((3-((1,3-二氧异喹啉-2-基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (化合物 79A) 的制备



在氮气保护下,将 2-((5-氟-2-羟基吡啶-3-基)甲基)异吲哚-1,3-二酮(2.00 g, 7.30 mmol), 2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.20 g, 11 mmol), PPh_3 (2.88 g, 11 mmol)溶于 DCM(60 mL)中,在 0℃下滴加 DEAD(1.90 g, 11 mmol),加完后,反应体系在室温下搅拌 3h。反应完全后,加入水淬灭反应,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,残余物用层析柱纯化得得**化合物 79A**。

MS (ESI) m/z 456.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

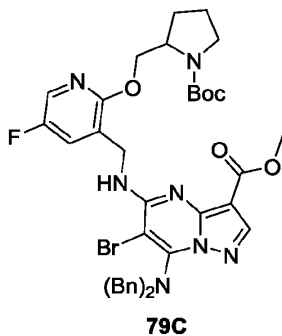
步骤 2: 2-((3-((氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(**化合物 79B**)的制备



将 2-((3-((1,3-二氧异吲哚-2-基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.00 g, 6.60 mmol)溶于乙醇(30 mL)中,然后将水合肼(0.83 g, 13.20 mmol)加入上述溶液中,反应体系在 60℃反应过夜。反应完全后,过滤浓缩得**化合物 79B**。

MS (ESI) m/z 326.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

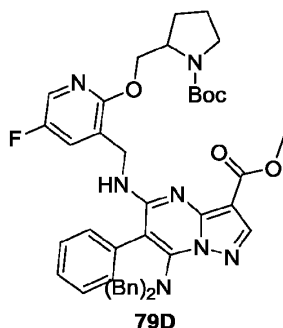
步骤 3: 6-溴-5-((2-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(**化合物 79C**)的制备



将 2-((3-((氨基甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.80 g, 2.45 mmol), 6-溴-5-氯-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(1.10 g, 2.23 mmol), 二异丙基乙胺(0.86 g, 6.7 mmol), 乙醇(20 mL)加入反应瓶中,反应体系在 60℃反应过夜。反应完全后,浓缩得到粗品,粗品用层析柱分离纯化得**化合物 79C**。

MS (ESI) m/z 774.2 ($M+H$)⁺

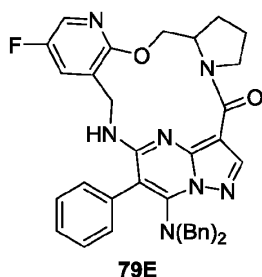
步骤 4: 6-溴-5-((2-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯 (**化合物 79D**) 的制备



在氮气保护下, 将 6-溴-5-((2-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)-7-(二苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(1.40 g, 1.80 mmol), 苯硼酸(440 mg, 3.60 mmol), XPhos PdG3(169 mg, 0.20 mmol), XPhos(95 mg, 0.20 mmol), K₃PO₄(1.14 g, 5.40 mmol)溶于 1,4-二氧六环(30 mL)和水(7.5 mL)中, 反应体系在 100℃反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩, 残留物用层析柱纯化得**化合物 79D**。

MS (ESI) m/z 772.4 ($M+H$)⁺

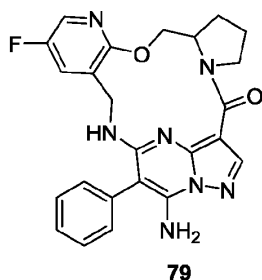
步骤 5: ((1³E, 1⁴E)-1⁷-(二苄基氨基)-6⁵-氟-1⁶-苄基-5-氧杂-8-氮杂-1(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6(2,3)-吡啶-3(1,2)-吡咯烷杂环八蕃-2-酮 (**化合物 79E**) 的制备



采用与实施例49中步骤6相同的制备方法得到实施例79的**化合物 79E**。

MS (ESI) m/z 640.3 ($M+H$)⁺

步骤 6: ((1³E, 1⁴E)-1⁷-氨基-6⁵-氟-1⁶-苄基-5-氧杂-8-氮杂-1(3,5)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6(2,3)-吡啶-3(1,2)-吡咯烷杂环八蕃-2-酮 (**化合物 79**) 的制备

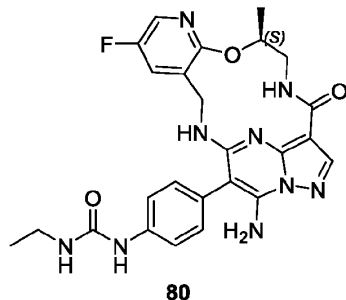


采用与实施例49中步骤10相同的制备方法得到实施例79的**化合物 79**。

MS (ESI) m/z 460.2 ($M+H$)⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.95 – 4.84 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.78 (m, 1H).

实施例80: 1-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)-3-乙基脲 (化合物80) 的制备:

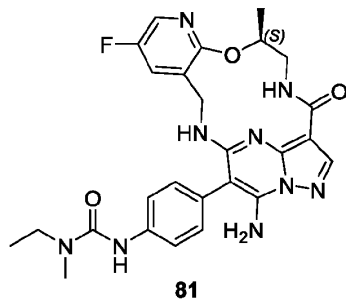


用乙胺替代环丙基甲醇, 采用与实施例63中相同的制备方法得到实施例80的化合物80。

MS (ESI) m/z 520.2(M+H)⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.17 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.15 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.93 (dd, J = 14.3, 5.7 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 3.19 – 3.07 (m, 3H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

实施例81: 3-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)-苯基)-1-乙基-1-甲基脲 (化合物81) 的制备:

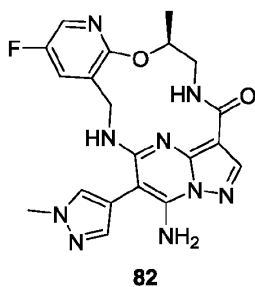


用甲基乙胺替代环丙基甲醇, 采用与实施例63中相同的制备方法得到实施例81的化合物81。

MS (ESI) m/z 534.2(M+H)⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.18 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.94 (dd, J = 14.4, 5.7 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 14.5, 5.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 12.2, 10.7 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

实施例82: (*S*, 1³*E*, 1⁴*E*)-1⁷-氨基-4⁵-氟-6-甲基-1⁶-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-9-酮 (化合物82) 的制备:

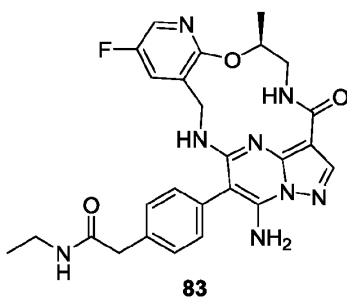


用1-甲基-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）-1H-吡唑替代对氟苯硼酸，采用与实施例51中相同的制备方法得到实施例82的**化合物82**。

MS (ESI) m/z 474.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.06 – 4.86 (m, 2H), 4.04 – 3.80 (m, 5H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

实施例83: 2-(4-((S, 1³E, 1⁴E)-1⁷-4⁵-氟-6-甲基-9-氧代-5-氧杂-2,8-二氮杂-1(5,3)-吡唑[1,5-a]嘧啶-4(3,2)-吡啶杂环九蕃-1⁶-基)苯基)-N-乙基乙酰胺（**化合物83**）的制备:



用N-乙基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)乙酰胺替代4-氯苯硼酸，采用与实施例50中相同的制备方法得到实施例83的**化合物83**。

MS (ESI) m/z 519.2(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.30 – 7.93 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 64.3 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.09 – 4.98 (m, 1H), 4.94 (dd, J = 14.3, 6.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.11 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

生物测试数据:

如无特别说明，以下活性实施例中所用的实验材料、试剂、操作和方法均可从市售渠道获得或基于现有技术容易地获知或制备。

实验例 1: 本发明化合物的体外激酶活性测试

实验目的

以化合物的 IC₅₀（半抑制浓度）值为指标，评价化合物对 RET 野生型、RET 突变型、TRKa、SRC、BTK 和/或突变的 BTK 激酶的抑制作用。

实验方法

利用 Mobility shift assay 的方法, 测试化合物对以下激酶的抑制活性: RET 野生型、RET 突变型、TRKa、SRC、BTK 和/或突变的 BTK。所用化合物起始浓度 1000 nM, 3 倍稀释, 10 个浓度, 单孔检测。

试剂及耗材:

试剂名称	供货商	货号	批号
RET	Carna	08-159	13CBS-0134F
RETG810R	Proqinase	1724-0000-1	002
RET V804M	signalchem	R02-12GG	Y985-2
BTK	Carna	08-180	14CBS-0619Q
BTK C481S	Carna	08-547	14CBS-0633H
SRC	Carna	08-173	10CBS-1134K
TRKa	Carna	08-186	13CBS-0565G
Kinase substrate 2	GL	190861	P200807-YS190861
Kinase substrate 4	GL	112395	P171211-XY112395
Kinase substrate 22	GL	112393	P200403-CL112393
DMSO	Sigma	D8418-1L	SHBG3288V
384-well plate	Corning	3573	12619003
384-well plate	Corning	3575BC	31316039
MgCl ₂	Sigma	M1028	/
ATP	Promeg	V910B	/
DTT	Sigma	D0632	/

仪器:

离心机 (生产厂家: Eppendorf, 型号: 5430)

酶标仪 (生产厂家: Perkin Elmer, 型号: Caliper EZ Reader)

Echo 550 (生产厂家: Labcyte, 型号: Echo 550)

激酶反应缓冲液的配制:

20mM 羟乙基哌嗪乙磺酸 (Hepes) (pH 7.5) 缓冲液, 10 mM MgCl₂, 1 mM 乙二醇双(氨乙基)醚四乙酸 (EGTA), 0.02% 聚氧乙烯十二烷醚 (Brij35), 0.02 mg/ml N, O-双(三甲基硅基)乙酰胺 (BSA), 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM 二硫苏糖醇 (DTT), 1% DMSO。

化合物:

待测化合物溶解在 100% 的二甲基亚砜 (DMSO) 体系中, 配置成 10 mM 待用, 于氮气柜避光保存。

反应条件:

	ATP (μM)	Reaction time
RET	16	60 min
RET G810R	201	4 h
RET V804M	5.4	60 min
BTK	71	30 min
BTK C481S	90	30 min
SRC	19	30 min
TRKa	47.8	30 min

激酶反应过程:

- (1) 配制 1×激酶反应缓冲液。
- (2) 化合物浓度梯度的配制: 化合物测试起始浓度为 1000 nM, 在 384 孔板中稀释成 100 倍终浓度的 100% 二甲基亚砜 (DMSO) 溶液, 用激酶缓冲液精确 3 倍稀释化合物, 10 个浓度, 终浓度为 0.0508 nM。在 384 source 板中稀释成 100 倍终浓度的 100% DMSO 溶液。使用分液器 Echo 550 向目的板 384-well plate 转移 250 nl 100 倍终浓度的化合物。阳性和阴性对照孔加入 250 nl DMSO。
- (3) 用 1×激酶缓冲液配制 2.5 倍终浓度的激酶溶液。
- (4) 在化合物孔和阳性对照孔分别加 10 μL 的 2.5 倍终浓度的激酶溶液; 在阴性对照孔中加 10 μL 的 1×激酶缓冲液。
- (5) 1000 rpm 离心 30 秒, 反应板振荡混匀后室温孵育 10 分钟。
- (6) 用 1×激酶缓冲液配制 25/15 倍终浓度的腺苷三磷酸 (ATP) 和激酶底物的混合溶液。
- (7) 加入 15 μL 的 25/15 倍终浓度的腺苷三磷酸 (ATP) 和底物的混合溶液, 起始反应。
- (8) 将 384 孔板 1000rpm 离心 30 秒, 振荡混匀后室温孵育 30-240 分钟。
- (9) 停止激酶反应后, 1000 rpm 离心 30 秒, 振荡混匀。
- (10) 用 Caliper EZ Reader 读取转化率。

数据分析**计算公式**

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{\text{conversion}\%_{\text{max}} - \text{conversion}\%_{\text{sample}}}{\text{conversion}\%_{\text{max}} - \text{conversion}\%_{\text{min}}} * 100$$

其中: Conversion%_sample 是样品的转化率读数; Conversion%_min: 阴性对照孔均值, 代表没有酶活孔的转化率读数; Conversion%_max: 阳性对照孔均值, 代表没有化合物抑制孔的转化率读数。

拟含量效曲线

以浓度的 log 值作为 X 轴, 百分比抑制率为 Y 轴, 采用 Graphpad 6.0 分析软件拟含量效曲线, 从而得出各个化合物对酶活性的 IC₅₀ 值。

实验结果见表 1:

化合物编号	RET wt (IC ₅₀ , nM)	RET G810R (IC ₅₀ , nM)	RET V804M (IC ₅₀ , nM)	TRKa (IC ₅₀ , nM)	SRC (IC ₅₀ , nM)	BTK (IC ₅₀ , nM)	BTK C481S (IC ₅₀ , nM)
1	11	42.11	>10000	>10000	10.8	33.5	31.31
2	5285	-	-	46	-	-	-
3	22	-	-	>10000	-	-	54.75
4	2.2	20.96	160.5	294	0.096	3.391	9.84
5	237	-	-	>10000	-	-	-
6	5.1	-	-	1345	-	-	-
7	10	-	-	1853	-	-	-
8	13	-	-	1241	-	-	-
9	8.2	-	-	>10000	-	25.9	12.95
10	144	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000

11	15	-	-	925	-	-	-
12	36	-	-	>10000	-	-	-
13	5.3	-	-	>10000	-	-	-
14	127	-	-	>10000	-	-	-
16	543	-	-	1367	-	-	-
17	>10000	-	-	>10000	-	>10000	>10000
18	>10000	>10000	>10000	-	>10000	>10000	>10000
19	48.91	>10000	>10000	-	>10000	>10000	>10000
20	>10000	-	-	>10000	-	-	-
21	5.9	-	-	>10000	-	-	-
22	21	-	-	304	-	-	-
23	448	-	-	>10000	-	-	-
24	20	-	-	>10000	-	296	397.7
25	366	-	-	>10000	-	-	-
26	9	-	-	>10000	-	-	-
27	0.629	17.21	3.25	-	38.41	15.4	16.93
28	0.359	12	9.175	-	0.4557	1.111	0.96
29	20	-	-	>10000	-	-	-
30	5.1	15.09	76	>10000	3111	5177	-
31	4.055	12.34		>10000	843.2	>10000	-
32	14.25	98.17	59.02	-	-	-	-
33	407	-	-	-	196	>10000	-
34	5.4	376.8	-	-	-	-	-
35	1.9	196.9	-	-	-	-	-
36	27	>1000	-	-	-	-	-
37	95	>1000	-	-	-	-	-
38	>1000	>1000	-	-	-	>1000	-
39	3.0	375.6	-	-	-	-	-
40	465	-	-	-	105	176	-
41	13	>10000	>10000	-	-	2065	-
42	>1000	>1000	>1000	-	-	-	-
43	68	>10000	>10000	-	-	>10000	-
44	286	>1000	-	-	-	-	-
45	3.9	69.96	-	-	-	346	42.42
46	5.1	96.92	-	-	-	-	-
47	26	>1000	>1000	-	-	-	-
48	>1000	>1000	>1000	-	-	-	-
49	<0.51	9.3	1.3	-	-	9.2	15
50	0.83	-	-	-	-	1.8	1.48
51	1.6	-	-	-	-	1.0	1.9
52	5.4	588.3	-	-	-	-	-
53	>1000	>1000	-	-	-	>1000	>1000
54	105	>1000	>1000	-	2.1	48	104
55	1.1	84.27	-	-	-	-	-

56	1.2	49.69	-	-	0.13	1.5	0.96
57	47	>1000	-	-	-	-	-
58	3.4	155.1	-	-	-	-	-
59	2.4	130	38	-	-	-	-
60	3.5	360.9	-	-	-	3.6	-
61	1.0	21.81	-	-	-	-	-
62	0.26	15	0.94	-	-	-	-
63	1.2	22	3.5	65	2.8	33	-
64	128	-	-	-	61	>1000	-
65	2.1	-	-	-	-	3.5	6.6
66	1.3	53.73	-	101	-	1.7	1.45
67	1.19	35.65	3.58	-	-	-	-
68	6.2	155	15	-	-	-	-
69	0.87	16	2.8	-	-	-	-
70	15	>1000	551	-	-	-	-
71	1.2	23	1.6	-	-	-	-
72	0.56	14	1.4	-	-	-	-
73	4.4	238	137	-	-	-	-
74	323	>1000	>1000	-	-	>1000	>1000
75	20	>1000	311	-	-	22	52
76	922	>1000	>1000	-	-	>1000	>1000
77	>1000	>1000	>1000	-	-	>1000	>1000
78	2.5	337	24	-	-	1.7	1.7
79	104	>1000	>1000	-	-	45	97
80	0.6	15	0.99	-	-	-	-
81	89	>1000	384	-	-	-	-
82	1.1	138	9.5	-	-	-	-
83	49	>1000	281	-	-	-	-

“-”代表未检测。

本领域技术人员将了解，上文描述本质上为示例性及说明性的，且欲说明本发明及其优选实施方案。通过常规实验，技术人员将了解可作出明显修正及变化而不悖离本发明的精神。在随附申请专利范围内的所有此类修正欲包括于其中。因此，本发明意欲并非由上述描述而是由以下权利要求范围及其等效物定义。

本说明书中所引用的所有公开出版物以引用方式并入本文中。