

N-(氮杂芳基)环内酰胺-1-甲酰胺衍生物及其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于药物合成领域,具体涉及一种 N-(氮杂芳基)环内酰胺-1-甲酰胺衍生物及其制备方法和应用。

技术背景

CSF1R(cFMS)全称是细胞集落刺激因子受体。CSF1R 与 cKIT,FLT3,PDGFR-a&b 同属于三类生长激素受体家族。该受体为膜蛋白,表达于巨噬细胞和单核细胞的表面, 10 其胞外段能够与巨噬细胞集落刺激因子结合,胞内段酪氨酸激酶可激活巨噬细胞及单核细胞下游细胞生长繁殖信号通路,包括 MAPK, PI3K 等。因此,CSF1R 信号通路对巨噬、单核细胞发育和分化,以及肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophage, TAM)的生理功能有重要影响 (Expert Opin Ther Pat. 2011 Feb;21(2):147-65.; Curr Opin Pharmacol. 2015 Aug;23:45-51.)。

15 肿瘤免疫检查点抑制剂是近年来肿瘤治疗领域热门,这一类药物在临床上能够显著抑制肿瘤生长,甚至部分实体肿瘤在治疗后完全消退。然而,临床实验结果证明,仅有 30%左右的病人能够对 PD-1/PD-L1 等免疫检查点抑制剂有应答。由于缺乏相关生物标志物,如何选取可能产生应答的病人群也是目前尚未解决的问题。此外,免疫检查点抑制剂在临床实践上会产生免疫系统相关副作用,需要经验丰富的临床医生 20 和医疗机构才能顺利开展治疗。因此,如何将免疫检查点抑制剂与小分子抑制剂联合使用,以降低毒副作用,并提升肿瘤患者的应答率,是目前抗肿瘤药物研发亟待解决的问题 (Front Pharmacol. 2017 Feb 8;8:49.; Nat Rev Drug Discov. 2015 Sep;14(9):603-22.; Nature Reviews Clinical Oncology 14, 131-132 (2017))。

25 随着近年来肿瘤免疫治疗的进展,肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和骨髓源性抑制细胞(MDSC)被认为与肿瘤内部免疫抑制微环境的形成和支持肿瘤生长的血管生成有直接关系。同时,临床研究表明,TAM 的含量与肿瘤病人预后呈负相关。而在小鼠体内的药效实验证明,抑制 CSF1R 信号通路,能够显著降低肿瘤内部对免疫系统有抑制性的巨噬细胞数量,并提高 CD8 阳性的 T 细胞含量。这些实验结果表明,CSF1R 小分子抑制剂可能会逆转肿瘤内部的免疫抑制环境,促进免疫系统的活化,并延长肿瘤 30 患者的生命 (Nat Med. 2013 Oct;19(10):1264-72; PLoS ONE 7(12): e50946.; Cancer Cell. 2014 Jun 16;25(6):846-59.)。

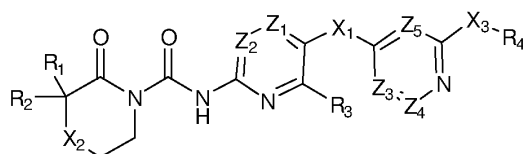
小分子激酶抑制剂普遍存在选择性问题,尤其是对于同一激酶家族中的其他成员。由于本专利中的小分子药物在未来临床实验中可能与其他免疫检查点抑制剂联合使用,因此,发明人在长期的研究过程中试图通过优化分子结构以提高 CSF1R 靶点的 35 抑制作用和对其他激酶受体的选择性,提高治疗窗口,降低临床毒副作用的可能性。因此,如何找到具有更高选择性的 CSF1R 小分子抑制剂,满足国内对肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、黑色素瘤、胰腺癌、头颈癌、神经胶质瘤以及髓

鞘巨细胞瘤等肿瘤靶向治疗的需求成为科学家们当前研究的重要内容。

发明内容

本发明的目的在于提供一种 CSF1R 小分子抑制剂。

- 5 本发明第一方面提供一种式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(I)

其中, X_1 、 X_2 、 X_3 各自独立地选自键、-O-、-S-、 $-(CR_5R_6)_m$ -、 $-N(R_7)-$ 、 $-N(R_8)-C(O)-$ 或 $-C(O)-N(R_8)-$;

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 各自独立地选自 $C(R_9)$ 或 N;

- 10 R_1 、 R_2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{10})R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-B(OR_{12})_2$ 、 $-C_{0-8}-P(O)(R_{13})_2$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$, 或者, R_1 、 R_2 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代;
- 15 R_3 、 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{10})R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-B(OR_{12})_2$ 、 $-C_{0-8}-P(O)(R_{13})_2$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代;
- 20 R_4 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8}

链炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₁、
 -C₀₋₈-O-R₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₂、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-NR₁₄R₁₅、
 -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ 或 -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃，上述基团任选进一步被一个或多个
 5 选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、卤
 取代 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、
 -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₈-O-R₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₂、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₃、
 -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ 或 -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ 的取代基所取代，上述
 基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₈ 烷
 基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、卤取代 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、
 10 C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₈-O-R₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₂、
 -C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ 或
 -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ 的取代基所取代，其中环烷基、杂环基、芳基、杂芳基再
 任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈
 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、卤取代 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳
 15 基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₈-O-R₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₂、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、
 -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ 或 -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ 的取
 代基所取代；

R₅、R₆ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₈ 烷基、
 C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂
 20 芳基、-C₀₋₈-S(O)(=NR₁₀)R₁₁、-C₀₋₈-B(OR₁₂)₂、-C₀₋₈-P(O)(R₁₃)₂、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₁、
 -C₀₋₈-O-R₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₂、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-NR₁₄R₁₅、
 -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ 或 -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃，或者，R₅、R₆ 和其直接相连的碳原
 子一起形成羰基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或
 多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、
 25 卤取代 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、
 -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₈-O-R₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₂、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₃、
 -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ 或 -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ 的取代基所取代；

R₇、R₈ 各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 链烯基、
 C₂₋₈ 链炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、
 30 C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或 -NR₁₄R₁₅，上述基
 团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₈ 烷基、

C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、卤取代 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₈-O-R₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₂、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ 或 -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ 的取代基所取代；

- 5 每个 R₁₀ 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₈-O-R₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₂、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ 或 -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃；

- 10 每个 R₁₁ 各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 链烯基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或 -NR₁₄R₁₅，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或 -NR₁₄R₁₅ 的取代基所取代；

- 15 每个 R₁₂ 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或 -NR₁₄R₁₅ 的取代基所取代；

- 20 每个 R₁₃ 各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或 -NR₁₄R₁₅，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或 -NR₁₄R₁₅ 的取代基所取代；

- 25 每个 R₁₄、R₁₅ 各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 C₁₋₈ 烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10

元杂环氧基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C₁₋₈烷酰基的取代基所取代；

或者，R₁₄、R₁₅和其直接相连的氮原子一起形成5-10元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C₁₋₈烷酰基的取代基所取代；

m选自0、1、2、3、4或5；

各r独立为0、1或2。

- 10 作为优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中R₃选自氢、氘、氟、氯、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₅₋₈芳基、5-8元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)(=NR₁₀)R₁₁、-C₀₋₄-B(OR₁₂)₂、-C₀₋₄-P(O)(R₁₃)₂、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₄-O-R₁₂、-C₀₋₄-C(O)OR₁₂、-C₀₋₄-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-NR₁₄R₁₅、
15 -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅或-C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、卤取代C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₅₋₈芳基、5-8元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₄-O-R₁₂、-C₀₋₄-C(O)OR₁₂、-C₀₋₄-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅或-C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃的取代基所取代，其中，R₁₀、R₁₁、
20 R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅和r的定义如前所述。

- 作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中R₃选自氢、氘、氟、氯、氰基、硝基、叠氮基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丙甲基、氧杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、苯基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、异丙磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧乙基、乙氧乙基、羟甲基、羟乙基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙酰基、乙酰氧基、乙酰氧甲基、氨基、二甲基氨基、氨基甲基、氨基羰基、二甲氨基羰基或乙酰氨基。
- 25

- 作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中R₃选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧乙基、乙氧乙基、羟
- 30

甲基、羟乙基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中 R_3 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、
5 甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基。

作为优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中 R_1 、 R_2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)$
10 $(=NR_{10})R_{11}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{12})_2$ 、 $-C_{0-4}-P(O)(R_{13})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ ，或者， R_1 、 R_2 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、
15 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代；

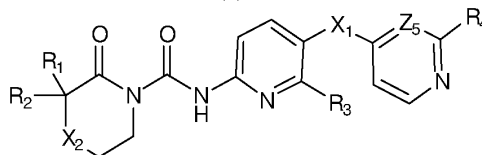
其中， R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 r 的定义如前所述。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可
20 接受盐中 R_1 、 R_2 各自独立地选自氢、氘、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丙甲基、氧杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、苯基、二氮唑、三氮唑、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、苯甲氧基、甲氧乙基、乙氧乙基、羟甲基、羟乙基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙酰基、乙酰氧基、乙酰氧甲基、氨基、二甲基
25 氨基、氨基甲基、氨基羰基、二甲基氨基羰基或乙酰氨基，或者， R_1 、 R_2 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，所述的杂原子选自氧或氮，所述环烷基、杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丙甲基、氧杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、苯基、二氮唑、三氮唑、甲氧基、乙氧基、异丙氧
30 基、甲氧乙基、乙氧乙基、羟甲基、羟乙基、氰甲基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙酰基、乙酰氧基、乙酰氧甲基、氨基、二甲基氨基、

氨基甲基、氨基羰基、二甲基氨基羰基或乙酰氨基的取代基所取代。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中 R_1 、 R_2 各自独立地选自氢、氘、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、苯甲氧基、甲氧乙基、羟甲基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基或氨基甲基，或者， R_1 、 R_2 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，所述的杂原子选自氧或氮，所述环烷基、杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧乙基、羟甲基、氰甲基、三氟甲基、二氟甲基或氨基甲基的取代基所取代。

10 作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物具有式 (II a) 所示的结构：



(II a)

其中， X_1 选自 -O- 或 $-(CR_5R_6)-$ ； X_2 选自键、-O-、 $-(CR_5R_6)-$ 或 $-N(R_7)-$ ；

R_1 、 R_2 各自独立地选自氢、氘、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、苯甲氧基、甲氧乙基、羟甲基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基或氨基甲基，

或者， R_1 、 R_2 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，所述的杂原子选自氧或氮，所述环烷基、杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧乙基、羟甲基、氰甲基、三氟甲基、二氟甲基或氨基甲基的取代基所取代；

20 R_3 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基；

R_4 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 或 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ ，

25 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 或

$-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代,

上述基团再任选进一步被一个或多个选自氡、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、
 5 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或
 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代, 其中环烷基、杂环基、芳基、杂芳基再
 任选进一步被一个或多个选自氡、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4}
 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、
 5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、
 10 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取
 代基所取代;

R_5 、 R_6 各自独立地选自氢、氡、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、
 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、
 $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{10})R_{11}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{12})_2$ 、 $-C_{0-4}-P(O)(R_{13})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、
 15 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、
 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$, 或者, R_5 、 R_6 和其直接相连的碳原
 子一起形成羰基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基,

上述基团任选进一步被一个或多个选自氡、卤素、氰基、硝基、叠氮基、
 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环
 20 基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、
 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或
 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代;

R_7 选自氢、氡、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基或 5-8 元
 杂芳基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氡、卤素、氰基、硝基、叠氮
 25 基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8
 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、
 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或
 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代;

Z_5 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 r 如式(I)化合物所定义。

30 作为更进一步优选的方案, 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上
 可接受盐中 X_1 选自 -O- 或 $-(CR_5R_6)-$; X_2 选自键、-O-、 $-CH_2-$ 或 $-N(R_7)-$;

R_1 、 R_2 各自独立地选自氢、氘、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、苯甲氧基、甲氧乙基、羟甲基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基或氨基甲基，或者， R_1 、 R_2 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环基，所述的杂原子选自氧或氮，

5 所述环烷基、杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧乙基、羟甲基、氰甲基、三氟甲基、二氟甲基或氨基甲基的取代基所取代；

R_3 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基；

10 R_4 选自 C_{5-8} 芳基、5-8元杂芳基或 $-NR_{14}R_{15}$ ，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代，上述

15 基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代，其中环烷基、杂环基、芳基、杂芳基再

20 任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代；

25 R_5 、 R_6 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基，或者， R_5 、 R_6 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基；

R_7 选自氢、氘、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基或三氘甲基；

R_9 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基，

30

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 r 如前所述。

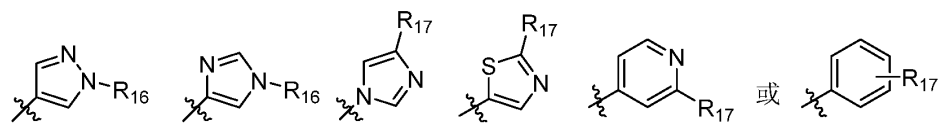
作为更进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中, X_1 选自 -O- 或 -CH₂-; X_2 选自键、-O- 或 -CH₂-;

- R_1 、 R_2 各自独立地选自氢、氘、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、苯甲氧基、甲氧乙基、羟甲基、氰甲基、三氟甲基、
5 三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基或氨基甲基,或者, R_1 、 R_2 和其直接相连的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基;

R_3 选自氢、氘、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基或二氘甲基;

R_9 选自氢、氘、氟、氯、氰基、环丙基或环丙甲基。

- 10 作为更进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中 R_4 选自 C₅₋₈ 芳基、5-8 元杂芳基或 -NR₁₄R₁₅, 其中所述的 C₅₋₈ 芳基、5-8 元杂芳基选自如下结构:



- 其中,每个 R_{16} 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₄ 烷基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₅₋₈ 芳基、5-8 元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₄-C(O)OR₁₂ 或
15 -C₀₋₄-C(O)R₁₃ 的取代基所取代,上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 链炔基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₅₋₈ 芳基、5-8 元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₁、
-C₀₋₄-O-R₁₂、-C₀₋₄-C(O)OR₁₂、-C₀₋₄-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-NR₁₄R₁₅、
20 -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ 或 -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ 的取代基所取代,其中环烷基、杂环基、芳基、杂芳基再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 链炔基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₅₋₈ 芳基、5-8 元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₄-O-R₁₂、-C₀₋₄-C(O)OR₁₂、
-C₀₋₄-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ 或
25 -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ 的取代基所取代;

每个 R_{17} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 链炔基、卤取代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₅₋₈ 芳基、5-8 元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₄-O-R₁₂、-C₀₋₄-C(O)OR₁₂、-C₀₋₄-C(O)R₁₃、
-C₀₋₄-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ 或 -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ 的取

代基所取代，上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、卤取代 C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、3-8 元杂环基、C₅₋₈芳基、5-8 元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₄-O-R₁₂、-C₀₋₄-C(O)OR₁₂、-C₀₋₄-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅或-C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃的取代基所取代，其中环烷基、杂环基、芳基、杂芳基再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、卤取代 C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、3-8 元杂环基、C₅₋₈芳基、5-8 元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₄-O-R₁₂、-C₀₋₄-C(O)OR₁₂、-C₀₋₄-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅或-C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃的取代基所取代，

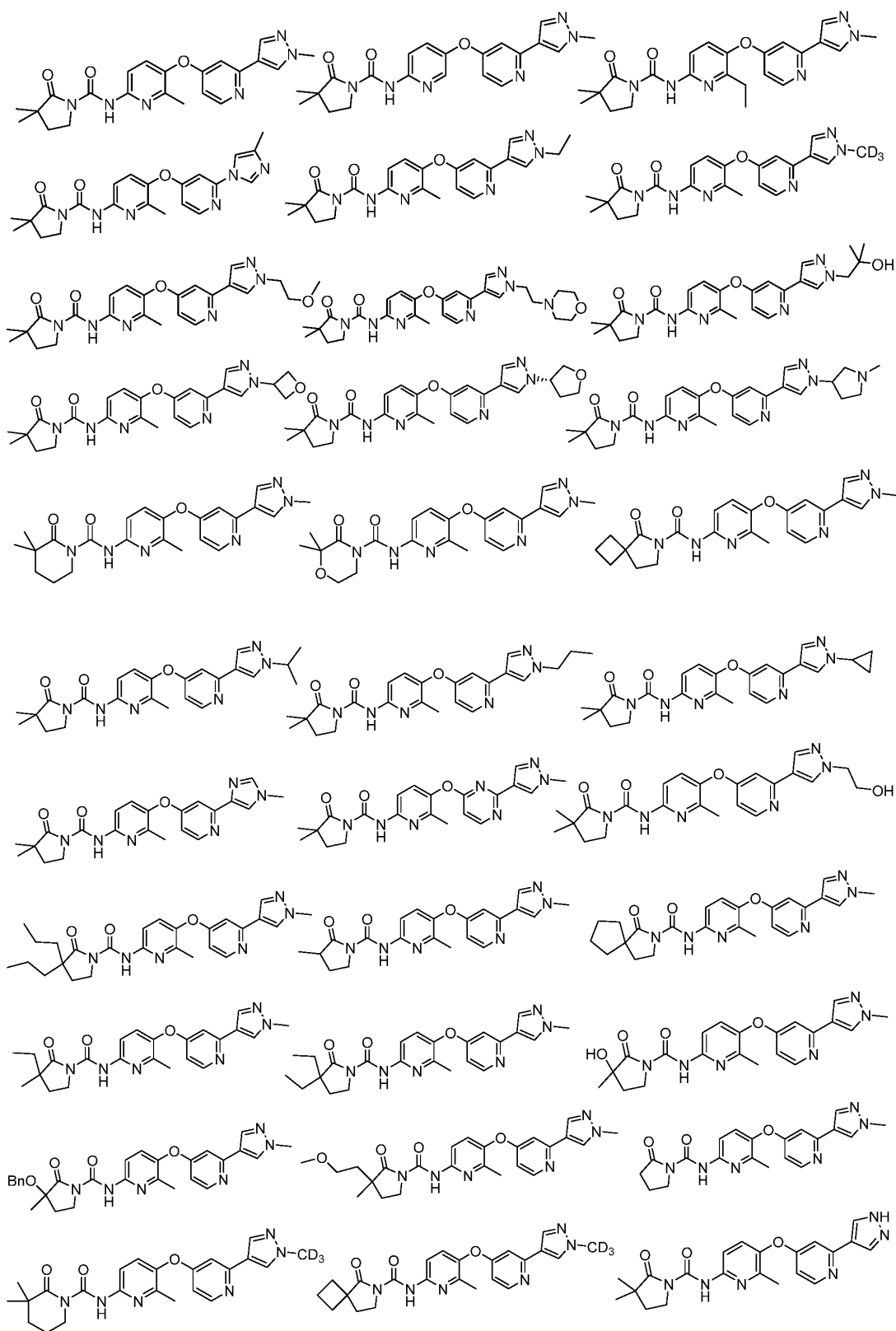
R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、r 如前所述。

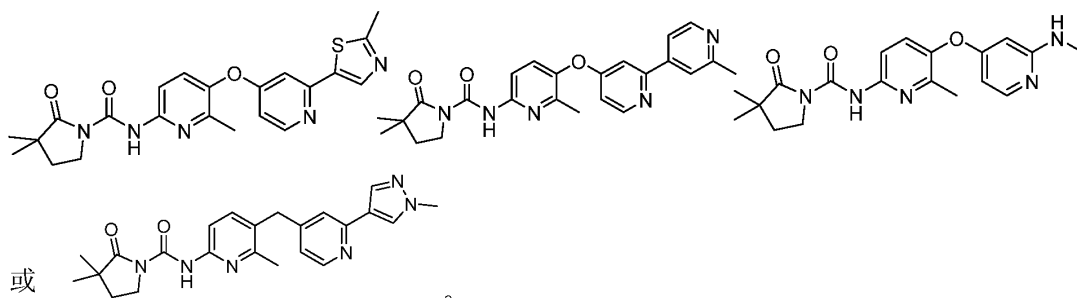
作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中每个 R₁₆ 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3-6 元杂环基、苯基或-6 元杂芳基的取代基所取代，上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、卤取代 C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、3-8 元杂环基、C₅₋₈芳基、5-8 元杂芳基、-C₀₋₄-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₄-O-R₁₂、-C₀₋₄-C(O)OR₁₂、-C₀₋₄-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₄-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅或-C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃的取代基所取代；

每个 R₁₇ 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、硝基、叠氮基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丙甲基、氧杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、苯基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、异丙磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧乙基、乙氧乙基、羟甲基、羟乙基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙酰基、乙酰氧基、乙酰氧甲基、氨基、二甲基氨基、氨基甲基、氨基羰基、二甲氨基羰基或乙酰氨基，

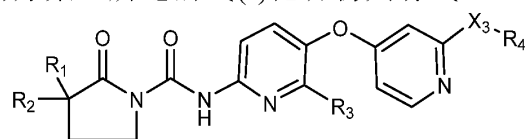
R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、r 如前所述。

作为最优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐包括但不限于如下具体化合物：





作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物具有式(IIb)化合物结构：



(IIb)

5

其中， X_3 选自 $-C(O)-N(R_8)-$ 或 $-N(R_8)-C(O)-$ ；

R_1 、 R_2 各自独立地选自氢、氘、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧乙基、羟甲基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基或氨基甲基，或者， R_1 、 R_2 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，所述的杂原子选自氧或氮，所述环烷基、杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧乙基、羟甲基、氰甲基、三氟甲基、二氟甲基或氨基甲基的取代基所取代；

10

R_3 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基；

15

R_4 选自氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 或 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ ，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代；

20

R_8 选自氢、氘、甲基、三氟甲基、三氘甲基、环丙基或环丙甲基；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 r 如式(I)化合物所定义。

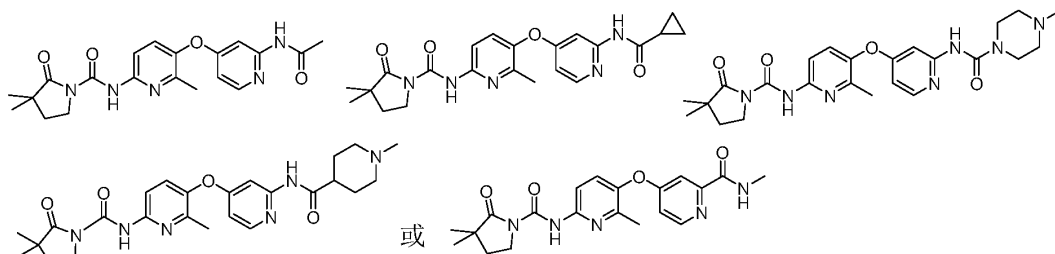
作为更进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中 R_1 、 R_2 各自独立地选自氢、氘、羟基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基、羟甲基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基或二氘甲基;

R_3 选自氢、氘、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基或二氘甲基;

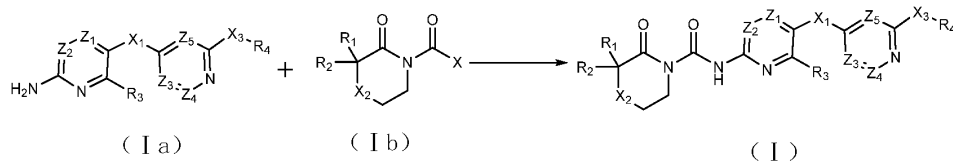
R_4 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{5-8} 芳基或 5-8 元杂芳基的取代基所取代;

R_8 选自氢、氘、甲基、环丙基或环丙甲基。

作为最优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐包括但不限于如下具体化合物:



本发明第二方面提供一种所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法,包括如下步骤:式(Ia)化合物或其酸式盐与式(Ib)化合物缩合反应生成式(I)化合物,反应式如下:



其中, X 选自卤素或羧基,优选氯或溴; X_1 、 X_2 、 X_3 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 m 、 r 如式(I)化合物所述。

本发明第三方面提供一种药物组合物,其包括所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

本发明第四方面提供一种所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,或前述药物组合物在制备治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性

疾病药物中的应用。

肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病药物中的应用。

优选的，在制备治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症药物中的应用。

10 本发明第六方面提供一种所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物，其用于治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物。

本发明第七方面提供一种所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物，其用于治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的药物。

优选的，用作治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物。

25 本发明第八方面提供一种治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的方法，包括对患者施用所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物。

本发明第九方面提供一种治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的方法，包括对患者施用所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物。

35 具体实施方式

本申请的发明人经过广泛而深入地研究，首次研发出一种具有式(I)结构的N-(氮杂芳基)环内酰胺-1-甲酰胺衍生物及其制备方法和应用。本发明系列化合物对

CSF1R 激酶活性具有很强的抑制作用,可广泛应用于制备治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物,特别是治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物,有望开发成新一代 CSF1R 抑制剂药物。

5 在此基础上,完成了本发明。

详细说明:除非有相反陈述,下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

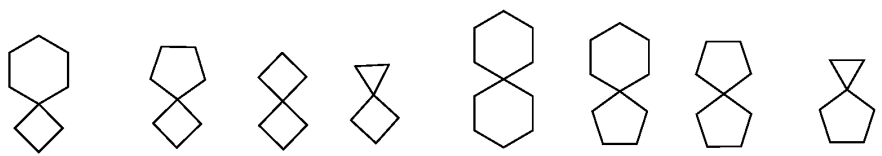
“烷基”指直链或含支链的饱和脂族烃基团,例如,“C₁₋₈ 烷基”指包括 1 至 8 个碳原子的直链烷基和含支链烷基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、
10 异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2, 3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2, 3-二甲基戊基、2,
15 4-二甲基戊基、2, 2-二甲基戊基、3, 3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2, 3-二甲基己基、2, 4-二甲基己基、2, 5-二甲基己基、2, 2-二甲基己基、3, 3-二甲基己基、4, 4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基或其各种支链异构体等。

烷基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下
20 基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、卤取代 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₅₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-C₀₋₈-S(O)_rR₁₁、-C₀₋₈-O-R₁₂、-C₀₋₈-C(O)OR₁₂、-C₀₋₈-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₃、-C₀₋₈-NR₁₄R₁₅、-C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ 或 -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ 的取代基所取代。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,例如,“C₃₋₁₀ 环烷基”指
25 包括 3 至 10 个碳原子的环烷基,分为单环环烷基、多环环烷基,其中:

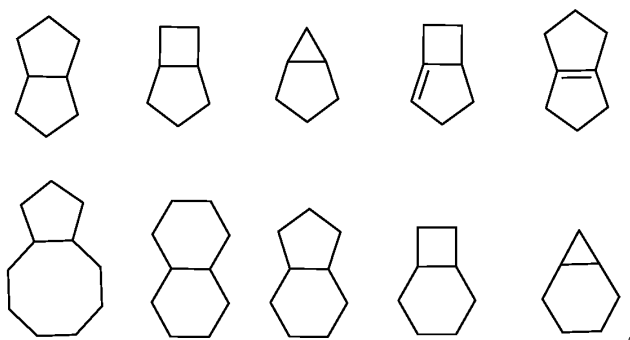
单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。

多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、
30 双螺环烷基或多螺环烷基,螺环烷基包括但不限于:

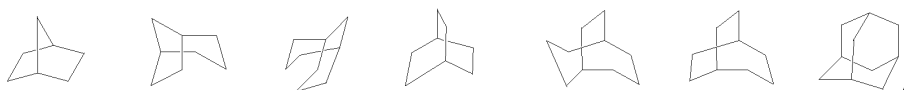


“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭

的 π 电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，稠环烷基包括但不限于：



- “桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，桥环烷基包括但不限于：



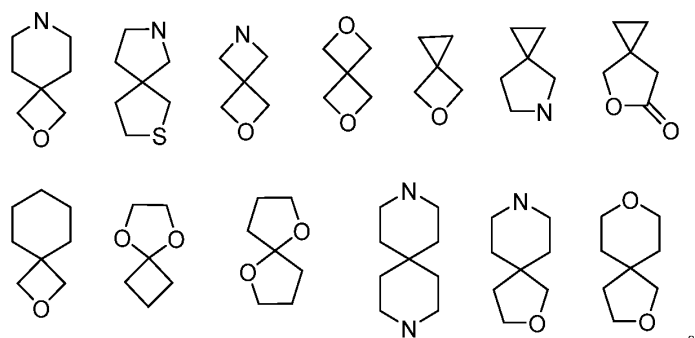
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，包括但不限于茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

- 环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代。

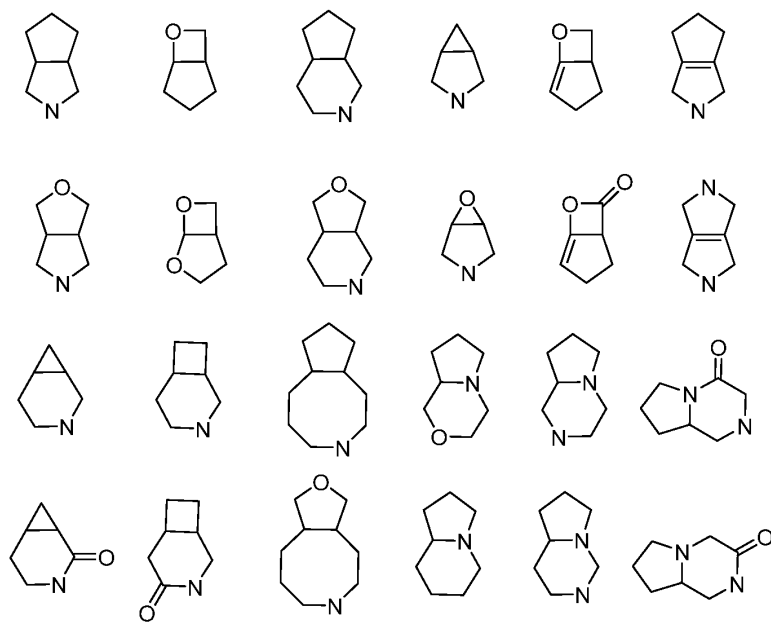
- “杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分，其余环原子为碳。例如，“5-10 元杂环基”指包含 5 至 10 个环原子的环基，“3-10 元杂环基”指包含 3 至 10 个环原子的环基。

- 单环杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。

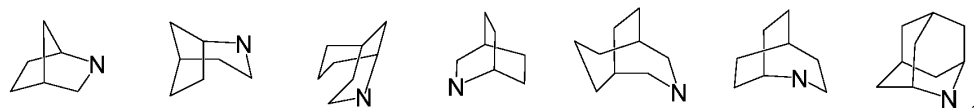
- 多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基。螺杂环基包括但不限于：



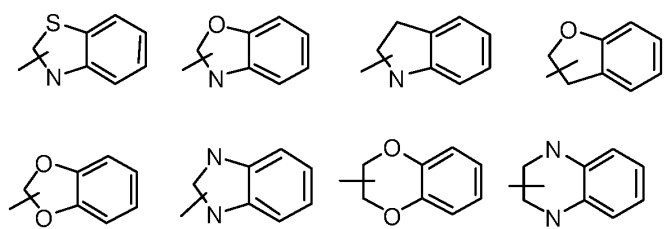
- “稠杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，稠杂环基包括但不限于：



- “桥杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，桥杂环基包括但不限于：

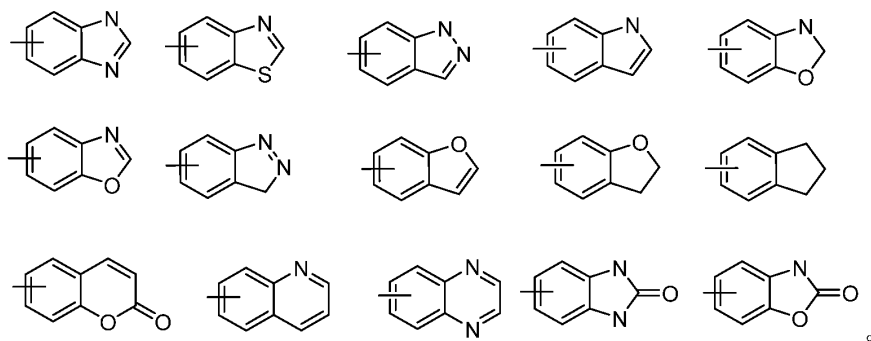


所述杂环基可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，包括但不限于：



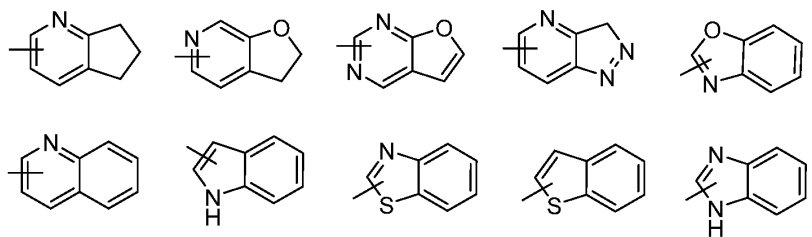
- 杂环基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、
- 5 - C_{0-8} -S(O) $_r$ R $_{11}$ 、- C_{0-8} -O-R $_{12}$ 、- C_{0-8} -C(O)OR $_{12}$ 、- C_{0-8} -C(O)R $_{13}$ 、- C_{0-8} -O-C(O)R $_{13}$ 、- C_{0-8} -NR $_{14}$ R $_{15}$ 、- C_{0-8} -C(O)NR $_{14}$ R $_{15}$ 或 - C_{0-8} -N(R $_{14}$)-C(O)R $_{13}$ 的取代基所取代。

- “芳基”指全碳单环或稠合多环 (也就是共享毗邻碳原子对的环) 基团, 具有共轭的 π 电子体系的多环 (即其带有相邻对碳原子的环) 基团, 例如, “ C_{5-10} 芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基, “5-10 元芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基, 包括但不限于苯基和
- 10 萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 包括但不限于:



- 芳基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、
- 15 卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、- C_{0-8} -S(O) $_r$ R $_{11}$ 、- C_{0-8} -O-R $_{12}$ 、- C_{0-8} -C(O)OR $_{12}$ 、- C_{0-8} -C(O)R $_{13}$ 、- C_{0-8} -O-C(O)R $_{13}$ 、- C_{0-8} -NR $_{14}$ R $_{15}$ 、- C_{0-8} -C(O)NR $_{14}$ R $_{15}$ 或 - C_{0-8} -N(R $_{14}$)-C(O)R $_{13}$ 的取代基所取代。

- “杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子的杂芳族体系, 所述杂原子包括氮、氧和 S(O) $_r$ (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子, 例如, 5-8 元杂芳基指含有 5-8 个环原子的杂芳族体系, 5-10 元杂芳基指含有 5-10 个环原子的杂芳族体系, 包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环, 包括但不限于:
- 20



杂芳基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、
 5 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基,例如, C_{2-8} 链烯基指含有 2-8 个碳的直链或含支链烯基。包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或 3-丁烯基等。

10 烯基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代。

15 “炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基,例如, C_{2-8} 链炔基指含有 2-8 个碳的直链或含支链炔基。包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或 3-丁炔基等。

炔基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、
 20 卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代。

“烷氧基”指-O-(烷基),其中烷基的定义如上所述,例如,“ C_{1-8} 烷氧基”指含 1-8 个碳的烷基氧基,包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

25 烷氧基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基,优选为一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代。

30 “环烷氧基”指和-O-(未取代的环烷基),其中环烷基的定义如上所述,例如,“ C_{3-10} 环烷氧基”指含 3-10 个碳的环烷基氧基,包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

环烷氧基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代。

“3-10元杂环氧基”指和-O-(未取代的3-10元杂环基),其中3-10元杂环基的定义如上所述,3-10元杂环氧基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代。

“ C_{5-10} 芳氧基”指和-O-(未取代的 C_{5-10} 芳基),其中 C_{5-10} 芳基的定义如上所述, C_{5-10} 芳氧基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代。

“5-10元杂芳氧基”指和-O-(未取代的5-10元杂芳基),其中5-10元杂芳基的定义如上所述,5-10元杂芳氧基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{5-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ 的取代基所取代。

“ C_{1-8} 烷酰基”指 C_{1-8} 烷基酸去掉羟基后剩下的一价原子团,通常也表示为“ $C_{0-7}-C(O)-$ ”,例如,“ $C_1-C(O)-$ ”是指乙酰基;“ $C_2-C(O)-$ ”是指丙酰基;“ $C_3-C(O)-$ ”是指丁酰基或异丁酰基。

“ $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{10})R_{11}$ ”指 $-S(O)(=NR_{10})R_{11}$ 中的硫原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_0 烷基是指键, C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-B(OR_{12})_2$ ”指 $-B(OR_{12})_2$ 中的硼原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_0 烷基是指键, C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-P(O)(R_{13})_2$ ”指 $-P(O)(R_{13})_2$ 中的硫磷原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_0 烷基是指键, C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ ”指 $-S(O)_rR_{11}$ 中的硫原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_0 烷基是指键, C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-O-R_{12}$ ”指 $-O-R_{12}$ 中的氧原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_0 烷基是指键, C_{1-8} 烷基的定义如上所述。

“ $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ ”指 $-C(O)OR_{12}$ 中的羰基连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_0 烷基是指键,

C₁₋₈ 烷基的定义如上所述。

“-C₀₋₈-C(O)R₁₃”指-C(O)R₁₃ 中的羰基连接在 C₀₋₈ 烷基上，其中 C₀ 烷基是指键，C₁₋₈ 烷基的定义如上所述。

5 “-C₀₋₈-O-C(O)R₁₃”指-O-C(O)R₁₃ 中的氧原子连接在 C₀₋₈ 烷基上，其中 C₀ 烷基是指键，C₁₋₈ 烷基的定义如上所述。

“-C₀₋₈-NR₁₄R₁₅”指-NR₁₄R₁₅ 中的氮原子连接在 C₀₋₈ 烷基上，其中 C₀ 烷基是指键，C₁₋₈ 烷基的定义如上所述。

“-C₀₋₈-C(O)NR₁₃R₁₄”指-C(O)NR₁₃R₁₄ 中的羰基连接在 C₀₋₈ 烷基上，其中 C₀ 烷基是指键，C₁₋₈ 烷基的定义如上所述。

10 “-C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃”指-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ 中的氮原子连接在 C₀₋₈ 烷基上，其中 C₀ 烷基是指键，C₁₋₈ 烷基的定义如上所述。

“卤取代 C₁₋₈ 烷基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-8 个碳烷基基团，包括但不限于二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

15 “卤取代 C₁₋₈ 烷氧基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-8 个碳烷氧基基团。包括但不限于二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基等。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“MeOH”是指甲醇。“DCM”是指二氯甲烷。“EA”是指乙酸乙酯。“PE”是指石油醚。

20 “BINAP”是指(±)-2,2'-双-(二苯膦基)-1,1'-联萘。“XPhos-Pd-G3”是指甲磺酸(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)。“Pd(dppf)Cl₂”是指[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯。

“任选”或“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。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基
25 可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。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
30 或羟基与具有不饱和键的碳原子（如烯烃）结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

35 下面结合实施例对本发明做进一步详细、完整地说明，但决非限制本发明，本发明也并非仅局限于实施例的内容。

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定

的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- d_6),氘代甲醇 (CD_3OD) 和氘代氯仿($CDCl_3$), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

- 液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 6120 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6 mm 色谱柱)。

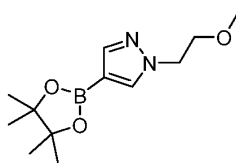
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, TLC 采用的规格是 0.15 mm $\sim$ 0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm $\sim$ 0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200 $\sim$ 300 目硅胶为载体。

- 10 本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

在无特殊说明的情况下, 本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下, 在干燥氮气或氩气氛下进行, 溶剂为干燥溶剂, 反应温度单位为摄氏度($^{\circ}C$)。

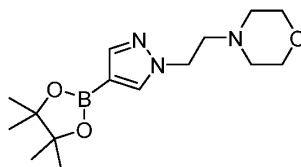
一、中间体的制备

- 15 中间体A1: 1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑的制备



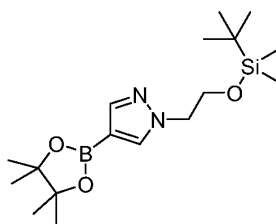
- 20 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (582mg, 3.0 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 加入1-溴-2-甲氧基乙烷 (798mg, 6.0mmol), 碳酸铯 (2.9 g, 9.0 mmol) 和碘化钠 (224 mg, 1.5 mmol)。反应在 $70^{\circ}C$ 搅拌3小时, 然后倒入水中 (50mL), 乙酸乙酯萃取 (40 mL $\times$ 2), 合并有机相并用盐水洗 (40 mL), 硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩后得到1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑粗品 (240 mg, 产率32%)。MS m/z (ESI): 253 $[M+H]^+$ 。

- 25 中间体A2: 4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吗啉的制备



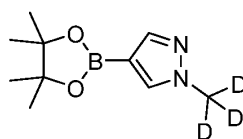
中间体 A2 的制备参照中间体 A1 的合成方法制备得到。MS m/z (ESI): 308 $[M+H]^+$ 。

- 30 中间体A3: 1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑的制备



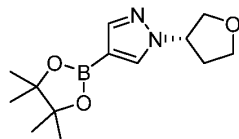
4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (8.5 g, 43.8 mmol) 溶于乙腈 (100 mL), 加入(2-溴乙氧基)(叔-丁基)二甲基硅烷 (15.7 g, 65.7 mmol) 和碳酸钾 (18 g, 131.4 mmol)。反应在90℃搅拌16小时。然后过滤, 滤液浓缩后得到1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑粗品 (2 g, 产率100%)。MS m/z (ESI): 353[M+H]⁺。

中间体A4: 1-(甲基-d₃)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑的制备



在干燥的封口瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (0.501 g, 2.58 mmol), 碳酸钾 (1.172 g, 8.48 mmol)。加入乙腈 (20 ml) 作为反应溶剂, 最后加入氘代碘甲烷 (3.5 mL, 5.16 mmol), 将容器进行密封处理, 在90℃条件下搅拌反应3.5小时。反应完成后, 滤去固体, 浓缩旋干得到1-(甲基-d₃)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (0.532 g, 产率93%)。MS m/z (ESI): 212 [M+H]⁺。

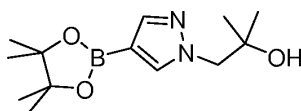
中间体A5: (S)-1-(四氢呋喃-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑



在氮气保护和冰浴条件下, 将偶氮二甲酸二异丙酯 (1.7 mL, 8.58 mmol) 滴加到溶有4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (1.110 g, 5.72 mmol), (R)-四氢呋喃-3-醇 (0.515 g, 5.84 mmol) 和三苯基膦 (2.243 g, 8.55 mmol) 的无水四氢呋喃溶液 (7 mL) 中。在冰浴条件下搅拌反应30分钟, 然后在室温条件下反应21小时。

加入乙酸乙酯 (10 mL) 稀释后, 饱和食盐水水洗 (15 mL × 2)。将有机层合并, 干燥后减压浓缩柱层析分离得到(S)-1-(四氢呋喃-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (0.324g, 21.5%)。MS m/z (ESI): 265 [M+H]⁺。

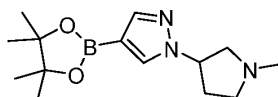
中间体A6: 2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇的制备



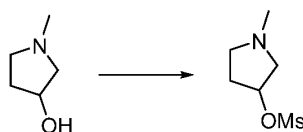
在微波管中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (500 mg, 2.58

mmol)、2,2-二甲基噁丙环 (0.57 mL, 6.44 mmol)、碳酸铯 (1.25 g, 3.84 mmol)、乙腈 (10 mL)。反应液在微波反应器中130℃下反应1小时。反应结束后加入二氯甲烷, 然后过滤。滤液浓缩之后得到2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇 (480 mg, 收率35%)。MS m/z (ESI): 267 [M+H]⁺。

- 5 中间体A7: 1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑的制备

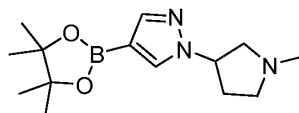


第一步: 1-甲基吡咯烷-3-基甲磺酸酯的制备



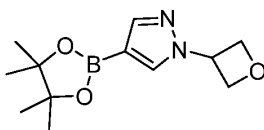
- 10 在冰浴条件下, 将甲磺酰氯 (1.68 mL, 21.7 mmol) 和三乙胺 (3.29 mL, 23.7 mmol) 分别加入溶有1-甲基吡咯烷-3-醇 (2.00 g, 19.8 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中, 待温度稳定后在室温下反应1.5小时。加入二氯甲烷 (5 mL) 稀释反应液后用饱和碳酸氢钠 (5 mL) 洗涤, 水洗两次。取有机相干燥后减压浓缩, 得到的黄色油状液体粗品直接用作下一步反应。

- 15 第二步: 1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑的制备

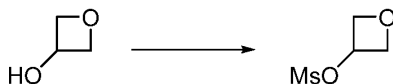


- 20 在冰浴条件下, 将氢化钠 (0.62 g, 15.5 mmol) 加入到溶有 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (2.427 g, 12.5 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (18 mL) 溶液中, 搅拌反应 10 分钟。然后将 1-甲基吡咯烷-3-基甲磺酸酯 (2.220 g, 12.4 mmol) 加入上述反应液中, 在 100℃ 条件下反应 18 小时。反应结束后冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (5 mL) 稀释后, 使用饱和氯化铵溶液 (5 mL) 洗涤, 然后水洗。取有机层干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇] 得到 1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (0.476 g, 产率 13.9%)。直接用于下一步反应。

- 25 中间体 A8: 1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑的制备

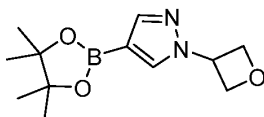


第一步：氧杂环丁烷-3-基甲磺酸酯的制备



在冰浴条件下，将甲磺酰氯（2.30 mL，29.7 mmol）和三乙胺（4.5 mL，32.4 mmol）分别加入溶有 3-氧杂环丁醇（2.01 g，27.0 mmol）的二氯甲烷（20 mL）溶液中，待温度稳定后在室温下反应 5.5 小时。加入二氯甲烷（10 mL）稀释反应液后用饱和碳酸氢钠（10 mL）洗涤两次，饱和食盐水（10 mL）水洗两次。取有机相干燥后减压浓缩，得到 3-氧杂环丁基甲磺酸酯粗品（2.80 g，产率 68%），直接用作下一步反应。

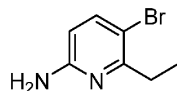
第二步：1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑的制备



10

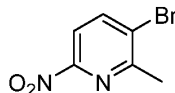
在冰浴条件下，将 60% 氢化钠（0.873 g，36.4 mmol）加入到溶有 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑（3.482 g，17.9 mmol）的 N,N-二甲基甲酰胺（30 mL）溶液中，搅拌反应 10 分钟。然后将 3-氧杂环丁基甲磺酸酯（2.80 g，18.4 mmol）加入上述反应液中，在 100℃ 条件下反应 21 小时。反应结束后冷却至室温，加入乙酸乙酯（15 mL）稀释后，使用饱和氯化铵溶液（15 mL）洗涤，然后饱和食盐水（15 mL）水洗。取有机层干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂：二氯甲烷/甲醇] 得到 1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑（0.587 g，产率 13%）。MS m/z (ESI): 251 [M+H]⁺。

中间体 B1：5-溴-6-乙基吡啶-2-胺的制备



20 将 6-乙基吡啶-2-胺（4.5 g，36.8 mmol）溶于二氯甲烷（20 mL），加入液溴（5.25 g，29.5 mmol）。反应在冰浴下搅拌 30 分钟。用二氯甲烷和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析得到 5-溴-6-乙基吡啶-2-胺（5.9 g，产率 74%）。MS m/z (ESI): 201 [M+1]⁺。

中间体 C1：3-溴-2-甲基-6-硝基吡啶的制备

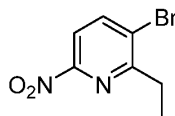


25

在三口瓶中，将 30% 的双氧水（25 mL）滴入到浓硫酸（38 mL）中，控制反应温度不超过 10℃。然后在上述反应液中滴入 5-溴-6-乙基吡啶-2-胺（7.0 g，37.4 mmol）的浓硫酸溶液（38 mL），控制反应温度不超过 20℃。反应在冰浴下搅拌 1 小时，然后室温搅拌 2 小时。倒入 1.5 L 的冰水中，过滤。滤饼用 1.5 L 的水洗涤后，用二氯甲烷（200 mL）溶解。有机相用水和饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液得到 3-溴-2-甲基-6-硝基吡啶（3.8 g，产率 45%）。

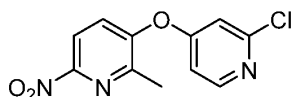
30

中间体 C2: 3-溴-2-乙基-6-硝基吡啶的制备



中间体 C2 的制备参照中间体 C1 的合成方法制备得到。MS m/z (ESI): 201 [M-30]⁺。

5 中间体 D1: 3-((2-氯吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶的制备

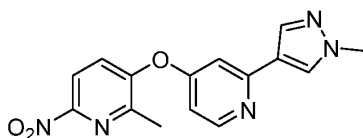


10 将 3-溴-2-甲基-6-硝基吡啶 (3.8 g, 17.5 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL), 加入 2-氯吡啶-4-酚 (4.5 g, 35 mmol) 和碳酸钾 (7.2 g, 52.3 mmol), 100℃ 下反应过夜。用乙酸乙酯和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (15:1)~石油醚/乙酸乙酯 (2:1)] 得到 3-((2-氯吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶 (1.76 g, 产率 37.8%)。MS m/z (ESI): 235 [M-30]⁺。

中间体 D2, D3 的制备参照中间体 D1 的合成方法制备得到

中间体 编号	结构式	中文名称	MS m/z (ESI): [M-30] ⁺
D2		2-氯-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧代) 吡啶	221
D3		3-((2-氯吡啶-4-基)氧代)-2-乙基 -6-硝基吡啶	250

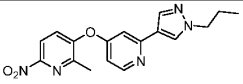
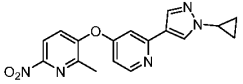
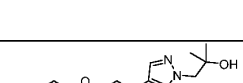
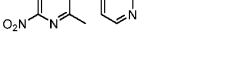
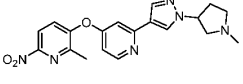
15 中间体 E1: 2-甲基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶的制备



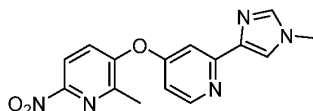
20 将 3-((2-氯吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶 (300 mg, 1.13 mmol) 溶于 1,4-二氧六环/水 (20 mL/10 mL), 加入 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (353 mg, 1.69 mmol), 碳酸钾 (467 mg, 3.39 mmol) 和 [1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯 (165 mg, 0.226 mmol)。抽空换氮三次, 反应在 95℃ 下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (2:1)~乙酸乙酯] 得到 2-甲基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶 (300 mg, 产率 85%)。MS m/z (ESI): 312 [M+H]⁺。

25 中间体 E2-E18 的制备参照中间体 E1 的合成方法制备得到:

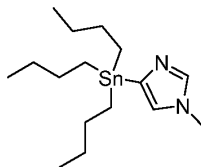
中间体 编号	结构式	中文名称	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
E2		2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶	298
E3		2-乙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶	326
E4		2'-甲基-4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)-2,4'-联吡啶	323
E5		2-甲基-5-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)噻唑	329
E6		3-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶	326
E7		3-((2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶	356
E8		4-(2-(4-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吗啉	411
E9		3-((2-(1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶	298
E10		3-((2-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶	456
E11		2-甲基-3-((2-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶	315
E12		(S)-2-甲基-6-硝基-3-((2-(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶	368
E13		3-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶	340

E14		2-甲基-6-硝基-3-((2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶	340
E15		3-((2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶	338
E16		2-甲基-1-(4-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇	370
E17		2-甲基-3-((2-(1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶	381
E18		2-甲基-6-硝基-3-((2-(1-(噁丁环-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶	354

中间体E19: 2-甲基-3-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶的制备



第一步: 1-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑的制备

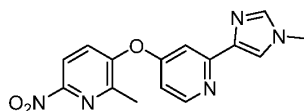


5

4-碘-1-甲基-1H-咪唑 (250 mg, 1.2 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (4 mL), 在-15℃条件下缓慢滴加乙基溴化镁 (1.2 mL, 1.2 mmol), 继续搅拌1小时。加入三丁基氯化锡 (391 mg, 1.2 mmol), 反应在-15℃搅拌1小时。然后加饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭。然后用乙酸乙酯萃取三次 (30 mL × 3), 合并有机相并用盐水洗一遍 (20 mL), 硫酸钠干燥后过滤, 然后浓缩得到粗品1-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑 (400 mg, 产率90%)。MS m/z (ESI): 373 [M+H]⁺。

10

第二步: 2-甲基-3-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶的制备



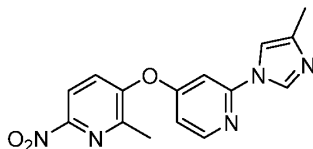
1-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑 (400 mg, 1.07 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (20 mL), 加入3-((2-氯吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶 (200 mg, 0.75 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (73 mg, 0.1 mmol)。抽空换氮三次, 反应在110℃

15

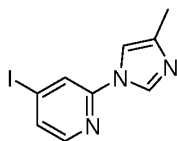
搅拌6小时。然后过滤浓缩柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 (1/8)] 得到2-甲基-3-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶 (52 mg, 产率22%)。MS m/z (ESI): 312 [M+H]⁺。

中间体 E20: 2-甲基-3-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶的制备

5

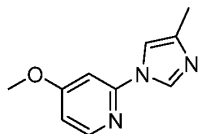


第一步: 4-碘-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶的制备



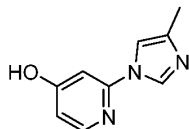
2-氟-4-碘吡啶 (2.0 g, 8.97 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 在室温下加入碳酸钾 (3.7 g, 26.9 mmol) 和4-甲基-1H-咪唑 (0.81 g, 9.86 mmol)。反应在80℃
10 搅拌4小时。然后倒入水中 (50 mL), 然后用乙酸乙酯萃取两次 (30 mL × 2), 合并有机相并用盐水洗一遍 (40 mL), 硫酸钠干燥后过滤得到粗品4-碘-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶 (2.2 g, 产率86%)。MS m/z (ESI): 286 [M+H]⁺。

第二步: 4-甲氧基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶的制备



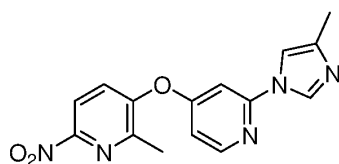
4-碘-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶(660 mg, 2.3 mmol)溶于甲醇/N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL/10 mL), 加入溴化亚铜 (660 mg, 4.6 mmol) 和甲醇钠 (6.25 g, 115.78 mmol), 用氮气置换三次。反应在100℃搅拌2小时。然后倒入水中 (50 mL), 然后用乙酸乙酯萃取两次 (40 mL × 2), 合并有机相并用盐水洗一遍 (50 mL), 硫酸钠干燥后过滤得到粗品4-甲氧基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶(500 mg, 产率100%)。MS
15 m/z (ESI): 190 [M+H]⁺。
20

第三步: 2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-酚的制备



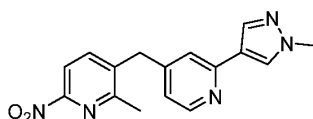
4-甲氧基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶(300 mg, 1.587 mmol)溶于48%的氢溴酸水溶液 (20 mL), 反应在130℃搅拌3天。用碳酸钠调节pH=7, 冻干后加乙醇超声1分
25 钟, 然后过滤, 滤液旋干得到粗品2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-酚(250 mg, 产率100%)。MS m/z (ESI): 176 [M+H]⁺。

第四步: 2-甲基-3-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶的制备

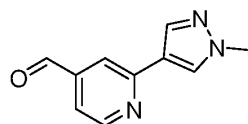


- 2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-酚(200 mg, 1.14 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5 mL),加入3-溴-2-甲基-6-硝基吡啶(250 mg, 1.14 mmol)和碳酸钾(472 g, 3.42 mmol)。反应在90℃搅拌16小时。然后倒入水中(200 mL),然后用乙酸乙酯萃取两次(50 mL × 2),合并有机相并用盐水洗一遍(100 mL),硫酸钠干燥,然后浓缩后柱层析分离[洗脱剂:石油醚~石油醚/乙酸乙酯(4:6)]得到2-甲基-3-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶(60 mg, 产率17%)。MS m/z (ESI): 311 [M+H]⁺。

中间体E21: 2-甲基-3-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)甲基)-6-硝基吡啶的制备

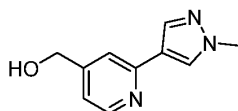


- 10 第一步: 2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)异烟醛的制备



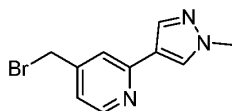
- 将2-氯异烟醛(1.0 g, 7.09 mmol), 1-甲基-1H-吡啶硼酸频哪酯(1.77 g, 8.51 mmol), XPhos-Pd-G3(100 mg), 碳酸钾(1.95 g, 14.18 mmol)溶于1,4-二氧六环(20 mL), 水(2 mL)中,反应在90℃氮气保护下搅拌3小时,LCMS显示反应完全,将反应液通过硅藻土过滤,滤液浓缩干,剩余物通过快速硅胶柱分离(0~30% 乙酸乙酯:石油醚)后得到2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)异烟醛(1.0 g, 产率79%)。MS m/z (ESI): 188 [M+H]⁺。

第二步: (2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)甲醇的制备



- 20 将2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)异烟醛(1.0 g, 5.34 mmol)溶于甲醇(20 mL)中,分批加入硼氢化钠(1.0 g, 26.7 mmol)。反应在室温下搅拌1小时,LCMS显示反应完全,将反应液浓缩干,剩余物通过快速硅胶柱分离(0~10% MeOH:DCM)后得到(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)甲醇(800 mg, 产率80%)。MS m/z (ESI): 190 [M+H]⁺。

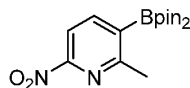
第三步: 4-(溴甲基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶的制备



- 25 将(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)甲醇(500 mg, 2.64 mmol),四溴化碳(1.31 g, 3.97 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中,分批加入三苯基膦(1.04 g, 3.97 mmol)。反应在室温下搅拌0.5小时,LCMS显示反应完全,将反应液浓缩干,剩余物通过快速硅胶柱

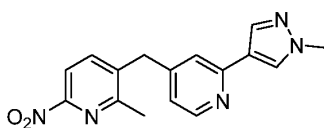
分离 (0~20% EA:PE) 后得到 4-(溴甲基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶 (300 mg, 45%)。直接用于下一步反应。

第四步： 2-甲基-6-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶的制备

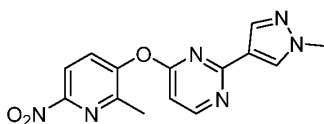


- 5 将 3-溴-2-甲基-6-硝基吡啶 (2.2 g, 10.1 mmol), 联硼酸频那醇酯 (3.0 g, 12.1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (200 mg), 醋酸钾 (3.0 g, 30.4 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (40 mL) 中, 反应在 110℃ 氮气保护下搅拌 2 小时, LCMS 显示反应完全, 将反应液通过硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 剩余物通过快速硅胶柱分离 (0~20% EA:PE) 后得到 2-甲基-6-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶 (1.8 g, 产率 67%)。直接用于下一步反应。

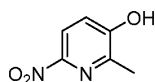
10 第五步： 2-甲基-3-((2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-4-基)甲基)-6-硝基吡啶的制备



- 将 2-甲基-6-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶 (270 mg, 1.02 mmol), 4-(溴甲基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶 (260 mg, 1.02 mmol), XPhos-Pd-G3 (50 mg), 磷酸钾 (650 mg, 3.06 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 水 (2 mL) 中, 反应在 90℃ 氮气保护下搅拌 3 小时, LCMS 显示反应完全, 将反应液通过硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 剩余物通过快速硅胶柱分离 (0~10% MeOH:DCM) 后得到 2-甲基-3-((2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-4-基)甲基)-6-硝基吡啶 (250 mg, 产率 79%), MS *m/z* (ESI): 280 [M-30]⁺。
中间体 E22: 2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)嘧啶的制备

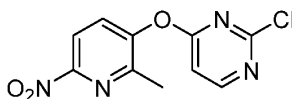


20 第一步： 2-甲基-6-硝基吡啶-3-酚的制备



- 将 2-甲基-6-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶 (1.4 g, 5.28 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中。往溶液中加入双氧水 (30% 水溶液, 3.0 g, 26.4 mmol)。反应液室温下搅拌 16 小时。反应结束后, 过滤, 减压下除去溶剂得到 2-甲基-6-硝基吡啶-3-酚 (700 mg, 产率 86%)。MS *m/z* (ESI): 155 [M+H]⁺。

第二步： 2-氯-4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)嘧啶的制备

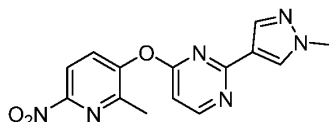


将 2-甲基-6-硝基吡啶-3-酚 (700 mg, 4.5 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (25 mL) 中。往反应液中加入 2,4-二氯嘧啶 (1.0 g, 6.75 mmol)、碳酸钾 (1.24 g, 9.0 mmol)。

反应液在80℃下搅拌2小时。反应液冷却至室温，加入水（50 mL）稀释，用乙酸乙酯剂（50 mL × 3）萃取。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压下除去溶剂。

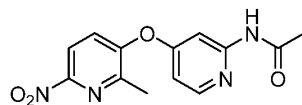
将得到的粗品柱层析分离 [洗脱剂：石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯（1:1）] 得到2-氯-4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)嘧啶（478 mg，产率40%）。MS m/z (ESI): 267 [M+H]⁺。

第三步：2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)嘧啶的制备



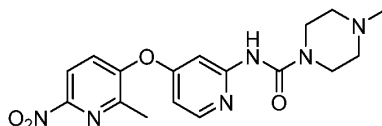
将2-氯-4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)嘧啶（180 mg，0.67 mmol）溶于混合溶剂（1,4-二氧六环：水 = 6:1，3.5 mL）中。往溶液中加入1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑（169 mg，0.81 mmol）、碳酸钾（185 mg，1.34 mmol）及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯（60 mg，0.08 mmol）。反应液在氮气氛围下换气两次，于90℃下反应16小时。反应液冷却至室温后，用乙酸乙酯稀释，经水萃取后有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂：石油醚 ~ 乙酸乙酯(1:3)] 得到2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)嘧啶（130 mg，产率62%）。MS m/z (ESI): 313 [M+H]⁺。

中间体 E23: N-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)乙酰胺的制备

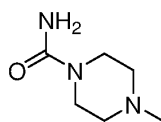


将3-((2-氯吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶（200 mg，0.75 mmol）溶于1,4-二氧六环（15 mL），加入乙酰胺（266 mg，4.52 mmol），碳酸铯（731 mg，2.25 mmol），2-(二环己基膦基)-2,4,6-三异丙基联苯基（142 mg，0.3 mmol）和三(二亚苄基丙酮)二钯（137 mg，0.15 mmol）。抽空换氮三次，反应在100℃下搅拌16小时。用乙酸乙酯和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离 [洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯(2:1)~石油醚/乙酸乙酯(1:1)] 得到 N-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)乙酰胺（200 mg，产率76%）。MS m/z (ESI): 289 [M+H]⁺。

中间体 E24: N-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺的制备

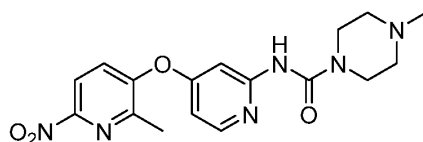


第一步：4-甲基哌嗪-1-甲酰胺的制备



将 N-甲基哌嗪 (1.17 g, 11.74 mmol) 溶于异丙醇 (30 mL) 中, 加入三甲基硅基异氰酸酯 (2.38 g, 20.72 mmol), 反应在氮气氛围下室温搅拌 16 小时。浓缩后得到 4-甲基哌嗪-1-甲酰胺 (1.7 g 产率 100%)。MS m/z (ESI): 144 [M+H]⁺。

5 第二步: 4-甲基-N-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺的制备

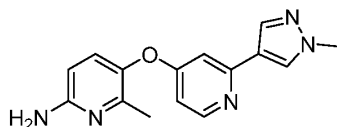


在干燥的三口瓶中加入 3-((2-氯吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶 (500 mg, 1.88 mmol), 4-甲基哌嗪-1-甲酰胺 (538 mg, 3.76 mmol), 碳酸铯 (1.53 g, 4.7 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (173 mg, 0.19 mmol) 和 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (180 mg, 0.38 mmol)。抽换氮气三次, 加入无水 1,4-二氧六环 (18 mL), 反应在 110℃ 搅拌过夜。反应完全后用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 垫硅藻土过滤除去固体, 滤液浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇 (10:1)] 得到 4-甲基-N-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺 (400 mg, 产率 58%)。MS m/z (ESI): 373 [M+H]⁺。

15 中间体 E25, E26 的制备参照中间体 E23 的合成方法制备得到:

中间体编号	结构式	中文名称	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
E25		1-甲基-N-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺	372
E26		N-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)环丙甲酰胺	315

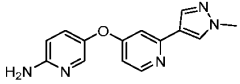
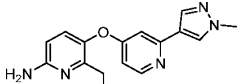
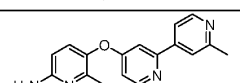
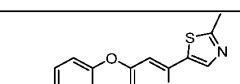
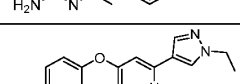
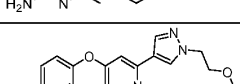
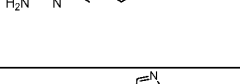
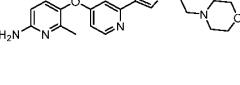
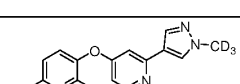
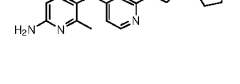
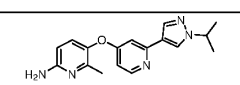
中间体 F1: 6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺的制备



20 将 2-甲基-3-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-硝基吡啶 (300 mg, 0.96 mmol) 溶于乙醇/水 (30 mL/15 mL), 加入铁粉 (430 mg, 7.68 mmol) 和氯化铵 (518 mg, 9.60 mmol)。反应在 95℃ 下搅拌 2 小时。用二氯甲烷和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到 6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺 (250 mg, 产率 94%)。MS m/z (ESI): 282

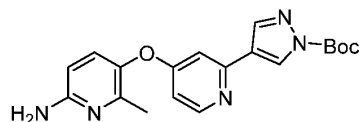
$[M+H]^+$ 。

中间体 F2-F26 的制备参照中间体 F1 的合成方法制备得到：

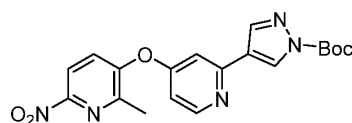
中间体 编号	结构式	中文名称	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
F2		5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	268
F3		6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	296
F4		6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧代)吡啶-2-胺	293
F5		6-甲基-5-((2-(2-甲硫基唑-5-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	299
F6		5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-胺	296
F7		5-((2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-胺	326
F8		6-甲基-5-((2-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	381
F11		6-甲基-5-((2-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	285
F12		(R)-6-甲基-5-((2-(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	338
F13		5-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-胺	310
F14		6-甲基-5-((2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	310
F15		5-((2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-胺	308

F16		1-(4-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇	340
F17		6-甲基-5-((2-(1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	351
F18		6-甲基-5-((2-(1-(噁丁环-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	324
F19		6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	282
F20		6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	282
F22		6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺	283
F23		N-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)乙酰胺	259
F24		N-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺	343
F25		N-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺	342
F26		N-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)环丙甲酰胺	285

中间体 **F9**: 叔-丁基 4-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸酯的制备



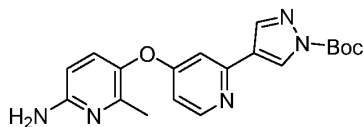
- 5 第一步: 叔-丁基 4-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸酯的制备



3-((2-(1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶 (200 mg, 0.67 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三乙胺 (135 mg, 1.34 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (8 mg, 0.067 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (294 mg, 1.34 mmol)。反应在室温搅拌1小时。然后倒入水中 (50 mL), 然后用二氯甲烷萃取 (20 mL × 2), 合并有机相并用盐水洗一遍 (20 mL), 硫酸钠干燥后过滤, 然后浓缩得到粗品叔-丁基 4-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯 (270 mg, 产率100%)。MS m/z (ESI): 398 [M+H]⁺。

第二步: 叔-丁基 4-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯的制备

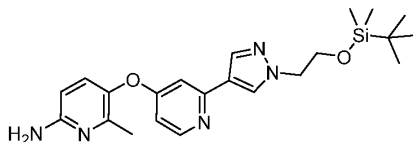
10



15

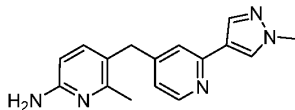
叔-丁基 4-(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯 (240 mg, 0.6 mmol) 溶于甲醇 (15 mL), 加入 10%的钯碳 (24 mg)。用氢气置换 3 次, 反应在氢气条件下搅拌 22 小时。然后过滤, 滤液浓缩后得到粗品叔-丁基 4-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯 (200 mg, 产率 91%)。MS m/z (ESI): 368 [M+H]⁺。

中间体 F10: 5-((2-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-胺的制备



3-((2-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶 (3.7g, 8.13 mmol) 溶于甲醇 (150 mL), 加入7M的氨甲醇溶液 (2 mL) 和10%的钯碳 (400 mg)。用氢气置换3次, 反应在氢气条件下搅拌16小时。然后过滤, 滤液浓缩后得到粗品5-((2-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-胺 (3.0g, 产率87%)。MS m/z (ESI): 426 [M+H]⁺。

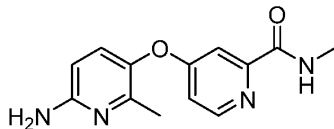
25 中间体 F21: 6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)甲基)吡啶-2-胺的制备



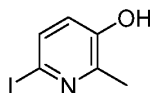
将 2-甲基-3-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)甲基)-6-硝基吡啶 (250 mg, 0.81 mmol), 10%钯碳 (30 mg) 投入甲醇 (20 mL) 中, 反应在室温氢气球下搅拌 2 小时, LCMS 显示反应完全, 将反应液通过硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 剩余物通过快速硅胶柱分

离(0~10% MeOH:DCM)后得到 6-甲基-5-((2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-4-基)甲基)吡啶-2-胺 (150 mg, 产率 66%), MS *m/z* (ESI): 280 [M+H]⁺。

中间体 F27: 4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)-*N*-甲基甲基吡啶酰胺的制备

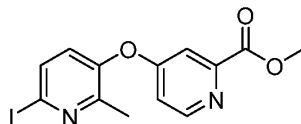


5 第一步: 6-碘-2-甲基吡啶-3-酚的制备



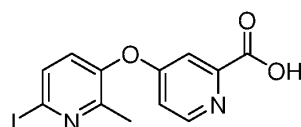
在 2-甲基吡啶-3-酚 (13.5 g, 123.8 mmol) 的甲醇/水 (100 mL/160 mL) 的溶液中加入碳酸钠 (20.5 g, 193.4 mmol) 和单质碘 (23.6 g, 92.9 mmol)。反应在室温下搅拌 2 小时。用浓盐酸调 pH 值到 3, 然后用二氯甲烷和水分层。有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用二氯甲烷打浆后过滤得到 6-碘-2-甲基吡啶-3-酚 (8.4 g, 产率 38%)。MS *m/z* (ESI): 236 [M+H]⁺。

第二步: 甲基 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)甲基吡啶酸酯的制备



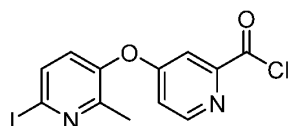
在 6-碘-2-甲基吡啶-3-酚 (6.0 g, 25.5 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中加入甲基 4-氯甲基吡啶酸酯 (8.73 g, 51 mmol) 和碳酸钾 (7.0 g, 51 mmol)。反应在 100 °C 下搅拌过夜。用二氯甲烷和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 得到甲基 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)甲基吡啶酸酯 (3.3 g, 产率 34%)。MS *m/z* (ESI): 371 [M+H]⁺。

第三步: 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)邻吡啶甲酸的制备



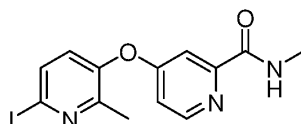
在甲基 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)甲基吡啶酸酯 (3.3 g, 8.9 mmol) 的甲醇/四氢呋喃/水 (10 mL/10 mL/10 mL) 溶液中加入氢氧化锂 (3.7 g, 89 mmol)。反应在室温下搅拌 1 小时。用 1M 的盐酸调 pH 值到 6, 然后用二氯甲烷萃取 3 次, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)邻吡啶甲酸 (3.2 g, 产率 100%)。MS *m/z* (ESI): 357 [M+H]⁺。

第四步: 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)甲基吡啶酰氯化的制备



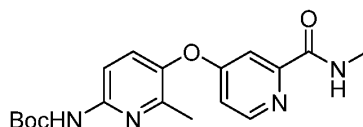
在 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)邻吡啶甲酸 (2.0 g, 5.6 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入草酰氯 (2.8 g, 22.4 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 滴)。反应在室温下搅拌 1 小时。浓缩后得到 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)甲基吡啶酰氯 (2.1 g, 产率 100%)，直接用于下一步。MS m/z (ESI): 375 [M+H]⁺。

第五步：4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)-N-甲基甲基吡啶酰胺的制备



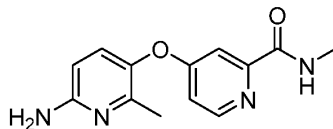
在 2M 的甲胺四氢呋喃 (20 mL, 40 mmol) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.1 g, 16.8 mmol) 和 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)甲基吡啶酰氯 (2.1 g, 5.6 mmol)。反应在室温下搅拌 30 分钟。用二氯甲烷和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=2:1) 得到 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)-N-甲基甲基吡啶酰胺 (700 mg, 产率 34%)。MS m/z (ESI): 370 [M+H]⁺。

第六步：叔丁基(6-甲基-5-((2-(甲基氨基甲酰)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)氨基甲酸酯的制备



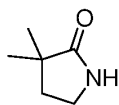
将 4-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧代)-N-甲基甲基吡啶酰胺 (700 mg, 1.9 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL)，加入叔-丁基氨基甲酸酯 (1.1 g, 9.5 mmol)，碳酸铯 (1.8 g, 5.7 mmol)，1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨 (347 mg, 0.38 mmol) 和 2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基 (360 mg, 0.76 mmol)。抽空换氮三次，反应在 100℃ 下搅拌 16 小时。过滤，浓缩后柱层析 (二氯甲烷/甲醇=1:1) 得到叔丁基(6-甲基-5-((2-(甲基氨基甲酰)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 (80 mg, 产率 11%)。MS m/z (ESI): 359 [M+H]⁺。

第七步：4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)-N-甲基甲基吡啶酰胺的制备

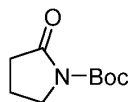


将叔丁基(6-甲基-5-((2-(甲基氨基甲酰)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 (80 mg, 0.22 mmol) 的 1M 的盐酸/乙酸乙酯 (6 mL, 6 mmol) 的溶液在室温下搅拌 1 小时。浓缩后得到 4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)-N-甲基甲基吡啶酰胺 (40 mg, 产率 70%)。MS m/z (ESI): 259 [M+H]⁺。

中间体 G1: 3,3-二甲基吡咯烷-2-酮的制备

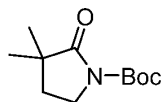


第一步: 叔-丁基 2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯的制备

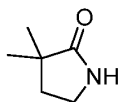


- 5 将吡咯烷-2-酮 (2.5 g, 29.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL), 加入二-叔-丁基二碳酸酯 (12.83 g, 58.8 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (3.6 g, 29.4 mmol) 和三乙胺 (2.95 g, 29.4 mmol)。反应在室温下搅拌 2 小时。用二氯甲烷和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (30:1)~石油醚/乙酸乙酯 (9:1)]得到叔-丁基 2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯 (4.6 g, 产率 84%)。
- 10 MS m/z (ESI): 393 [2M+Na]⁺。

第二步: 叔-丁基 3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯的制备

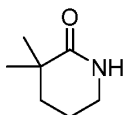


- 将叔-丁基 2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯 (2.0 g, 10.8 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 在-78℃下加入 1 M 的双三甲基硅基胺基锂四氢呋喃溶液 (32 mL, 32.4 mmol)。30 分钟
- 15 后, 加入碘甲烷 (9.23 g, 65 mmol)。反应在-78℃搅拌 40 分钟, 然后在室温下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯(30:1)~石油醚/乙酸乙酯(9:1)]得到叔-丁基 3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯 (1.3 g, 产率 56%)。MS m/z (ESI): 449 [2M+Na]⁺。
- 第三步: 3,3-二甲基吡咯烷-2-酮的制备

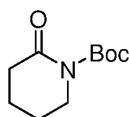


- 20 将叔-丁基 3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯 (2.3 g, 10.7 mmol) 溶于 4M 盐酸/1,4-二氧六环溶液 (10 mL), 反应在室温下搅拌 2 小时。加入 7M 的胺甲醇溶液, 浓缩后的固体用甲基叔丁基醚洗两遍, 浓缩有机相得到 3,3-二甲基吡咯烷-2-酮 (1.09 g, 产率 89%)。MS m/z (ESI): 227 [2M+Na]⁺。

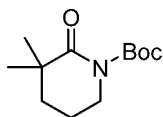
- 25 中间体 G2: 3,3-二甲基哌啶-2-酮的制备



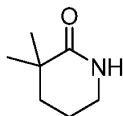
第一步: 叔-丁基 2-羰基哌啶-1-羧酸酯的制备



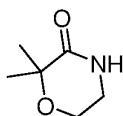
- 将哌啶-2-酮 (5.0 g, 50 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL), 加入二-叔-丁基二碳酸酯 (13.0 g, 60 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (6.15 g, 50 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (12.9 g, 100 mmol)。反应在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=2:1) 得到叔-丁基 2-羰基哌啶-1-羧酸酯 (8.5 g, 产率 84%)。MS m/z (ESI): 393 [2M+Na]⁺。
- 5 第二步: 叔-丁基 3,3-二甲基-2-羰基哌啶-1-羧酸酯的制备



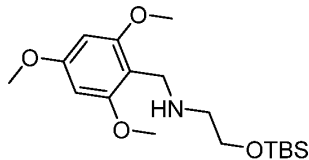
- 将叔-丁基 2-羰基哌啶-1-羧酸酯 (5.1 g, 25 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 在-78
- 10 °C下加入 1 M 的双三甲基硅基胺基锂四氢呋喃溶液 (100 mL, 100 mmol)。30 分钟后, 加入碘甲烷 (17.75 g, 125 mmol)。反应在-78°C搅拌 40 分钟, 然后在室温下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=5:1)得到叔-丁基 3,3-二甲基-2-羰基哌啶-1-羧酸酯 (3.0 g, 产率 52%)。MS m/z (ESI): 421 [2M+Na]⁺。
- 15 第三步: 3,3-二甲基哌啶-2-酮的制备



- 将叔-丁基 3,3-二甲基-2-羰基哌啶-1-羧酸酯 (3.0 g, 13 mmol) 溶于 4M 盐酸/1,4-二氧六环溶液 (39 mL)。反应在室温下搅拌 2 小时。浓缩后加入 7M 的胺甲醇溶液, 再浓缩后的固体用甲基叔丁基醚洗两遍, 浓缩有机相得到 3,3-二甲基哌啶-2-酮 (1.5 g, 产率
- 20 90%)。MS m/z (ESI): 277 [2M+Na]⁺。
- 中间体 G3: 2,2-二甲基吗啉-3-酮的制备



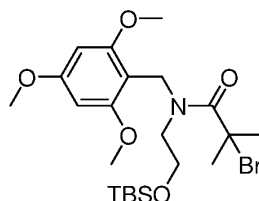
第一步: 2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-N-(2,4,6-三甲氧苄基)乙烷-1-胺的制备



- 25 将 2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙烷-1-胺 (1.75 g, 8.9 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (20 mL), 加入 2,4,6-三甲氧基苯甲醛(1.75 g, 8.9 mmol)。在室温下搅拌过夜后加入硼氢化钠 (760 mg, 20 mmol)。继续搅拌 2 小时后, 用二氯甲烷和水分层, 有机相依次

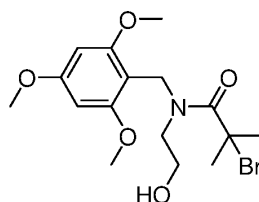
用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离得到 2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-N-(2,4,6-三甲氧苄基)乙烷-1-胺(2 g, 产率 63%)。MS m/z (ESI): 356 [M+1]⁺。

第二步: 2-溴-N-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-2-甲基-N-(2,4,6-三甲氧苄基)丙酰胺的制备



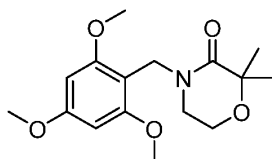
在冰浴下将 2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-N-(2,4,6-三甲氧苄基)乙烷-1-胺(2.0 g, 5.6 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)，加入三乙胺(1.13 g, 11.2 mmol)和 2-溴-2-甲基丙酰溴化(1.4 g, 6.2 mmol)。反应在冰浴下搅拌 30 分钟。用二氯甲烷和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离得到 2-溴-N-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-2-甲基-N-(2,4,6-三甲氧苄基)丙酰胺(2.4 g, 产率 85%)。MS m/z (ESI): 504 [M+H]⁺。

第三步: 2-溴-N-(2-羟基乙基)-2-甲基-N-(2,4,6-三甲氧苄基)丙酰胺的制备



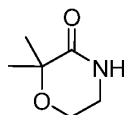
将 2-溴-N-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-2-甲基-N-(2,4,6-三甲氧苄基)丙酰胺(2.4 g, 4.7 mmol)溶于 1M 四丁基氟化铵/四氢呋喃溶液(9.4 mL, 9.4 mmol)。反应在室温下搅拌 30 分钟。用二氯甲烷和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离得到 2-溴-N-(2-羟基乙基)-2-甲基-N-(2,4,6-三甲氧苄基)丙酰胺(1.2 g, 产率 63%)。MS m/z (ESI): 390 [M+H]⁺。

第四步: 2,2-二甲基-4-(2,4,6-三甲氧苄基)吗啉-3-酮的制备



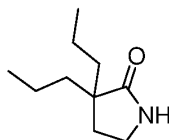
将 2-溴-N-(2-羟基乙基)-2-甲基-N-(2,4,6-三甲氧苄基)丙酰胺(1.2 g, 3 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)，然后加入叔丁醇钾(504 mg, 4.5 mmol)。反应在室温下搅拌 1 小时。用二氯甲烷和水分层，有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后柱层析分离得到 2,2-二甲基-4-(2,4,6-三甲氧苄基)吗啉-3-酮(700 mg, 产率 75%)。MS m/z (ESI): 310 [M+H]⁺。

第五步: 2,2-二甲基吗啉-3-酮的制备

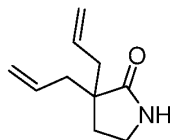


在 2,2-二甲基-4-(2,4,6-三甲氧苄基)吗啉-3-酮 (350 mg, 1.13 mmol) 的甲苯 (8 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (1 mL)。反应在微波 210°C 下搅拌 20 分钟。浓缩后 7M 的氨甲醇处理后再浓缩。之后用二氯甲烷处理, 过滤。滤液浓缩得到 2,2-二甲基吗啉-3-酮 (250 mg, 产率 100%)。MS m/z (ESI): 130 [M+H]⁺。

中间体 G4: 3,3-二丙基吡咯烷-2-酮的制备

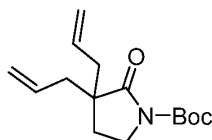


第一步: 3,3-二烯丙基吡咯烷-2-酮的制备



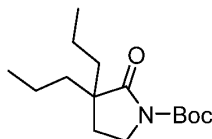
- 10 干冰丙酮浴下, 在叔-丁基 2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯 (3.0 g, 16.2 mmol) 的四氢呋喃 (80 mL) 溶液中, 加入 1M 的 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅杂氮烷锂盐 (48.6 mL, 48.6 mmol)。在 -78°C 搅拌 30 分钟后, 加入 3-溴丙-1-烯 (6.8 g, 56.7 mmol)。反应在 -78°C 搅拌 1 小时, 然后常温下搅拌 2 小时。倒入冰水中, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 得到 3,3-二烯丙基吡咯烷-2-酮 (850 mg, 产率 31%)。MS m/z (ESI): 166 [M+H]⁺。
- 15

第二步: 叔-丁基 3,3-二烯丙基-2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯的制备



- 在 3,3-二烯丙基吡咯烷-2-酮 (850 mg, 5.15 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (520 mg, 5.15 mmol), 二-叔-丁基二碳酸酯 (2.2 g, 10.3 mmol) 和 4-(二甲氨基)-吡啶 (633 mg, 5.15 mmol)。反应在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷和水分层。有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=2:1) 得到叔-丁基 3,3-二烯丙基-2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯 (750 mg, 产率 55%)。MS m/z (ESI): 266 [M+H]⁺。
- 20

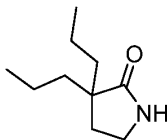
第三步: 叔-丁基 2-羰基-3,3-二丙基吡咯烷-1-羧酸酯的制备



25

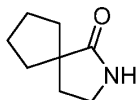
在叔-丁基 3,3-二烯丙基-2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯(200 mg, 0.75 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入 10%钯碳(50 mg), 反应在氢气下室温搅拌过夜。过滤, 浓缩滤液得到叔-丁基 2-羰基-3,3-二丙基吡咯烷-1-羧酸酯(200 mg, 产率 100%)。MS m/z (ESI): 270 [M+H]⁺。

5 第四步: 3,3-二丙基吡咯烷-2-酮的制备

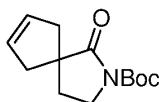


将叔-丁基 2-羰基-3,3-二丙基吡咯烷-1-羧酸酯(200 mg, 0.74 mmol)的 1M 盐酸/1,4-二氧六环(8 mL)溶液在室温搅拌 2 小时。浓缩后用 7M 的氨甲醇溶液处理, 再浓缩。然后用甲基叔丁基醚处理, 过滤, 滤液浓缩后得到 3,3-二丙基吡咯烷-2-酮(120 mg, 产率 96%)。MS m/z (ESI): 170 [M+H]⁺。

中间体 G5: 叔-丁基 1-羰基-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯的制备

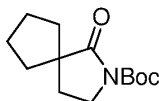


第一步: 叔-丁基 1-羰基-2-氮杂螺[4.4]壬-7-烯-2-羧酸酯的制备



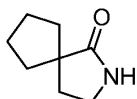
15 在叔-丁基 3,3-二烯丙基-2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯(500 mg, 1.88 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中, 加入格拉布二代催化剂(160 mg, 0.188 mmol)。反应在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷和水分层。有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到叔-丁基 1-羰基-2-氮杂螺[4.4]壬-7-烯-2-羧酸酯(410 mg, 产率 92%)。MS m/z (ESI): 238 [M+H]⁺。

20 第二步: 叔-丁基 1-羰基-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯的制备



25 在叔-丁基 1-羰基-2-氮杂螺[4.4]壬-7-烯-2-羧酸酯(410 mg, 1.73 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入钯碳(100 mg)。反应在氢气下室温搅拌 2 小时。过滤, 浓缩滤液得到叔-丁基 1-羰基-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯(400 mg, 产率 96%)。MS m/z (ESI): 240 [M+H]⁺。

第三步: 2-氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮的制备

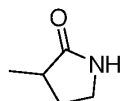


将叔-丁基 1-羰基-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯(400 mg, 1.68 mmol)的 1M 盐酸/1,4-

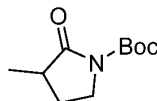
二氧六环 (8 mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时。浓缩后用 7M 的氨甲醇溶液处理, 再浓缩。然后用甲基叔丁基醚处理, 过滤, 滤液浓缩后得到 2-氮杂螺[4.4]壬烷-1-酮 (230 mg, 产率 99%)。MS m/z (ESI): 140 [M+H]⁺。

中间体 G6: 3-甲基吡咯烷-2-酮的制备

5

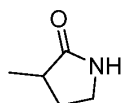


第一步: 叔-丁基 3-甲基-2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯的制备



叔-丁基 2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯 (2.0 g, 10.81 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 在 -78 °C 条件下滴加双三甲基硅基胺基锂 (13 mL, 13 mmol) 并搅拌 30 分钟。然后加入碘甲烷 (1.61 g, 11.35 mmol), 在室温下搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵溶液淬灭。将反应液倒入水中 (150 mL), 然后用乙酸乙酯萃取 (100 mL × 2), 合并有机相并用盐水洗一遍 (100 mL), 硫酸钠干燥后过滤, 然后浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 (85:15)] 得到叔-丁基 3-甲基-2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯 (0.6 g, 产率 28%)。MS m/z (ESI): 421 [2M+Na]⁺。

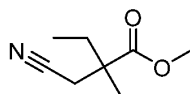
15 第二步: 3-甲基吡咯烷-2-酮的制备



叔-丁基 3-甲基-2-羰基吡咯烷-1-羧酸酯 (0.6g, 3 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯溶液 (10 mL, 10 mmol), 在室温下搅拌 4 小时。加入 7M 的氨甲醇 (2 mL), 浓缩后加入甲基叔丁基醚 (20 mL)。过滤后滤液浓缩得到粗品 3-甲基吡咯烷-2-酮 (300 mg, 产率 100%)。MS m/z (ESI): 199 [2M+H]⁺。

20

中间体 G7-1: 甲基 2-(氰基甲基)-2-甲基丁酸酯的制备

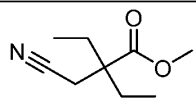
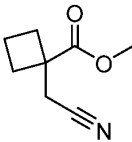


甲基 2-甲基丁酸酯 (5.0 g, 43.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL), 在 -78 °C 条件下滴加二异丙基氨基锂 (23.7 mL, 47.4 mmol) 并搅拌 30 分钟。然后加入溴乙腈 (6.2 g, 51.7 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 缓慢升到室温, 并在室温下搅拌 16 小时。加入 1M 的盐酸水溶液 (75 mL) 淬灭, 用甲基叔丁基醚萃取 (75 mL × 3), 合并有机相并用盐水洗一遍 (100 mL), 硫酸镁干燥后过滤, 然后在 0 °C 浓缩后减压蒸馏得到甲基 2-(氰基甲基)-2-甲基丁酸酯 (3.5 g, 产率 57.5%)。

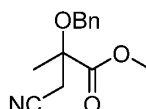
25

中间体 G8-1, G9-1 的制备参照中间体 G7-1 的合成方法制备得到:

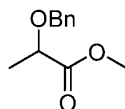
中间体	结构式	中文名称	MS m/z (ESI):
-----	-----	------	---------------

编号			[M+H] ⁺
G8-1		甲基 2-(氰基甲基)-2-乙基丁酸酯	--
G9-1		甲基 1-(氰基甲基)环丁烷-1-羧酸酯	--

中间体 G10-1: 甲基 2-(苄氧基)-3-氰基-2-甲基丙酸酯的制备



第一步: 甲基 2-(苄氧基)丙酸酯的制备

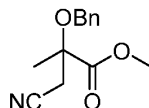


5

冰浴下, 在甲基2-羟基丙酸酯 (10.0 g, 96 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液中, 加入60%的氢氧化钠 (5.7 g, 144 mmol) 和苄溴 (19.6 g, 115 mmol)。反应在冰浴下搅拌1小时, 然后室温搅拌1小时。将反应倒入冰水中, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=5:1) 得到甲基 2-(苄氧基)丙酸酯 (12.8 g, 产率68%)。MS m/z (ESI): 195 [M+H]⁺。

10

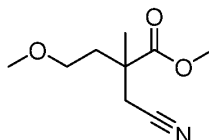
第二步: 甲基 2-(苄氧基)-3-氰基-2-甲基丙酸酯的制备



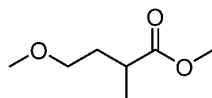
干冰丙酮浴下, 在甲基2-(苄氧基)丙酸酯 (2.0 g, 10 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液中, 加入2M的二异丙基氨基锂 (6.5 mL, 13 mmol)。在-78℃搅拌30分钟后, 加入溴乙腈 (1.8 g, 15 mmol)。反应在-78℃搅拌1小时, 然后室温搅拌1小时。用二氯甲烷和饱和氯化铵分层。有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 得到甲基 2-(苄氧基)-3-氰基-2-甲基丙酸酯 (800 mg, 产率33%)。MS m/z (ESI): 234 [M+H]⁺。

15

20 中间体 G11-1: 甲基 2-(氰基甲基)-4-甲氧基-2-甲基丁酸酯的制备

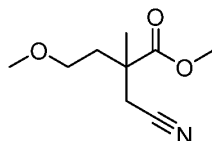


第一步: 甲基 4-甲氧基-2-甲基丁酸酯的制备



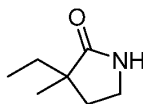
- 3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮 (4.0 g, 40 mmol) 溶于甲醇 (40 mL), 在室温下加入原甲酸三乙酯 (8.48 g, 80mmol) 和浓硫酸 (100 mg)。反应在室温下搅拌16小时, 然后倒入水中 (200 mL), 然后用乙酸乙酯萃取 (100 mL × 2), 合并有机相并用盐水洗一遍 (100 mL), 硫酸钠干燥后过滤, 然后浓缩后得到粗品甲基 4-甲氧基-2-甲基丁酸酯 (4.0 g, 产率68.5%)。MS m/z (ESI): 147 [M+H]⁺。

第二步: 甲基 2-(氰基甲基)-4-甲氧基-2-甲基丁酸酯的制备



- 甲基 4-甲氧基-2-甲基丁酸酯 (4.0 g, 27.36 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 在 -78 °C 条件下滴加二异丙基氨基锂 (15.05 mL, 30.1 mmol) 并搅拌30分钟。然后加入溴乙腈 (3.94 g, 32.83 mmol), 在室温下搅拌16小时。加入1M的盐酸水溶液 (75 mL) 淬灭, 用甲基叔丁基醚萃取 (75 mL × 3), 合并有机相并用盐水洗一遍 (100 mL), 硫酸钠干燥后过滤, 然后在0°C浓缩后减压蒸馏得到甲基 2-(氰基甲基)-4-甲氧基-2-甲基丁酸酯 (2.5 g, 产率49.5%)。

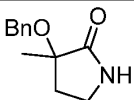
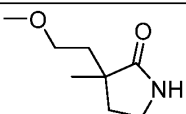
- 15 中间体 G7: 3-乙基-3-甲基吡咯烷-2-酮的制备



- 甲基 2-(氰基甲基)-2-甲基丁酸酯 (1.5g, 10 mmol) 溶于四氢呋喃/水 (20mL/10 mL), 加入六水氯化钴 (1.19 g, 5mmol)。然后在冰浴下缓慢加入硼氢化钠 (1.9 g, 50 mmol)。反应在室温搅拌16小时。加入浓氨水 (5mL) 过滤, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2), 合并有机相并用盐水洗一遍 (40 mL), 硫酸钠干燥后过滤, 浓缩得到粗品3-乙基-3-甲基吡咯烷-2-酮 (600 mg, 产率47%)。MS m/z (ESI): 128 [M+H]⁺。

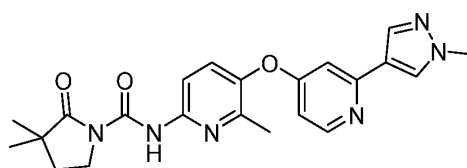
中间体 G8, G9, G10, G11 的制备参照中间体 G7 的合成方法制备得到:

中间体编号	结构式	中文名称	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
G8		3,3-二乙基吡咯烷-2-酮	142
G9		6-氮杂螺[3.4]辛烷-5-酮	146

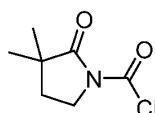
G10		3-(苄氧基)-3-甲基吡咯烷-2-酮	206
G11		3-(2-甲氧基乙基)-3-甲基吡咯烷-2-酮	158

具体实施例化合物的制备

实施例 1: 3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备

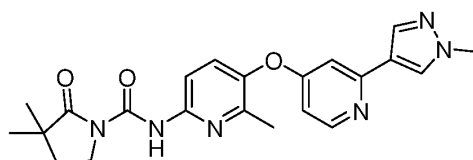


第一步: 3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-羰基氯化的制备



在冰浴下, 将 3,3-二甲基吡咯烷-2-酮 (200 mg, 1.75 mmol) 和吡啶 (415 mg, 5.26 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液滴入到三光气 (172 mg, 0.58 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中。反应在 5℃ 搅拌 30 分钟。反应液不经任何处理, 直接用于下一步。

第二步: 3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备

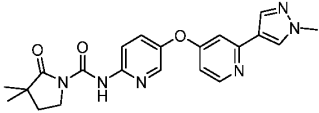
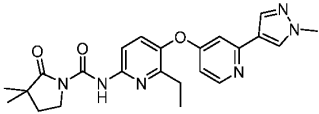
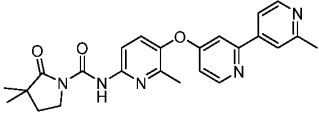
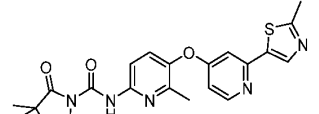
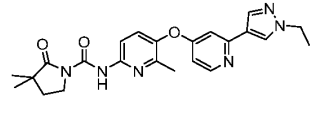
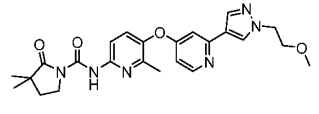
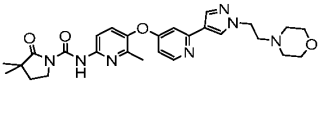


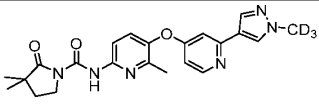
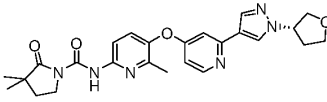
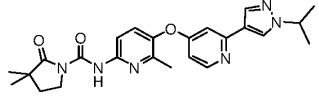
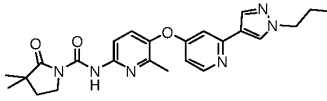
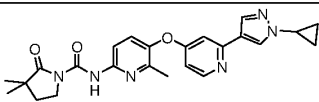
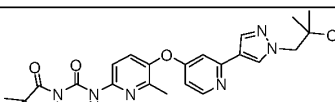
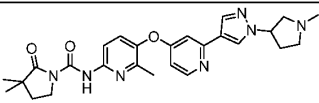
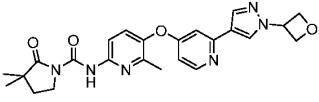
在冰浴下将上步反应得到的 3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-羰基氯化 (0.33 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液滴入到 6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-胺 (93 mg, 0.33 mmol) 和吡啶 (78 mg, 0.99 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中。反应在 5℃ 搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 2 小时。用二氯甲烷和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 (15:1)]得到 3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 (42 mg, 产率 30.4%)。MS m/z (ESI): 421 [M+H]⁺。

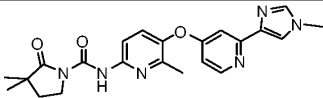
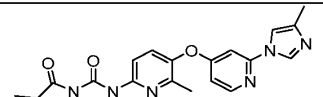
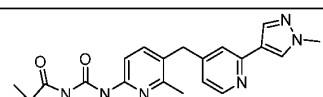
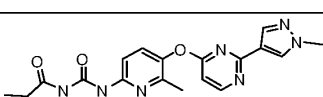
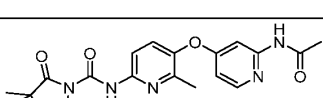
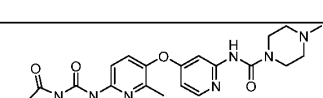
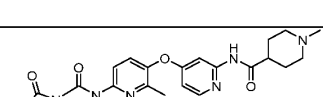
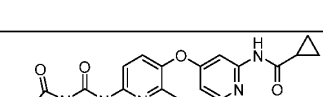
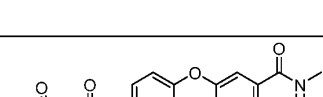
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s,

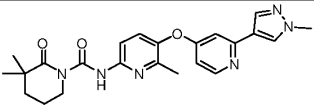
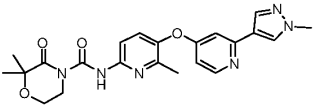
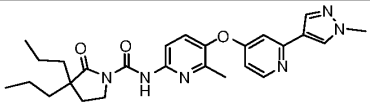
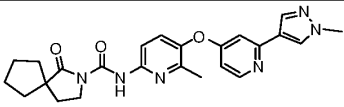
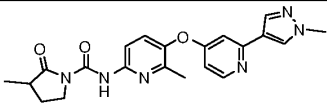
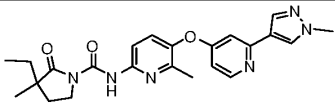
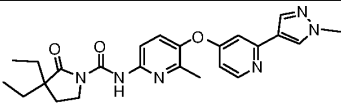
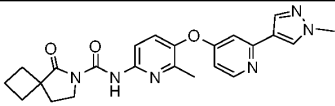
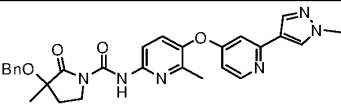
1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.20 (s, 6H).

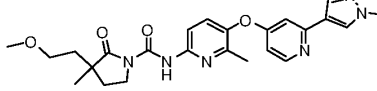
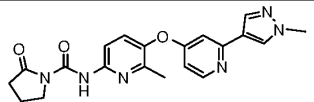
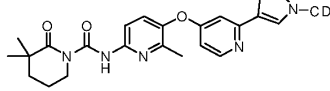
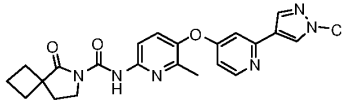
实施例 2~8, 11~40 参照实施例 1 的合成方法制备得到:

实施例 编号	结构式	中文名称	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
实施例 2		3,3-二甲基-N-(5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	407
实施例 3		N-(6-乙基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	435
实施例 4		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	432
实施例 5		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(2-甲基噻唑-5-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	438
实施例 6		N-(5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	435
实施例 7		N-(5-((2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	465
实施例 8		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	520

实施例 11		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	424
实施例 12		(S)-3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	477
实施例 13		N-(5-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	449
实施例 14		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	449
实施例 15		N-(5-((2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	447
实施例 16		N-(5-((2-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	479
实施例 17		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	490
实施例 18		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-(噁丁环-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	463

实施例 19		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	421
实施例 20		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	421
实施例 21		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)甲基)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	419
实施例 22		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	422
实施例 23		N-(5-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	398
实施例 24		N-(4-((6-(3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-碳杂草酰氨基)-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺	482
实施例 25		N-(4-((6-(3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-碳杂草酰氨基)-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺	481
实施例 26		N-(5-((2-(环丙基碳杂草酰氨基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	424
实施例 27		4-((6-(3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-碳杂草酰氨基)-2-甲基吡啶-3-基)氧代)-N-甲基-N-甲基吡啶-3-甲酰胺	398

实施例 28		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基哌啶-1-甲酰胺	435
实施例 29		2,2-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-3-羰基吗啉-4-甲酰胺	437
实施例 30		N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基-3,3-二丙基吡咯烷-1-甲酰胺	477
实施例 31		N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-1-羰基-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酰胺	447
实施例 32		3-甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	407
实施例 33		3-乙基-3-甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	435
实施例 34		3,3-二乙基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	449
实施例 35		N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-5-羰基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酰胺	433
实施例 36		3-(苄氧基)-3-甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	513

实施例 37		3-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	465
实施例 38		N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	393
实施例 39		3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺	438
实施例 40		N-(6-甲基-5-((2-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-5-羰基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酰胺	436

其中, 上述实施例化合物2~8, 11~40制备得到的核磁数据列举如下:

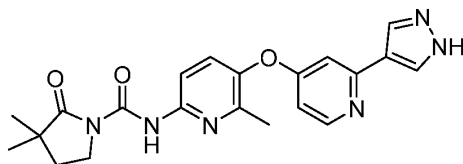
实施例编号	¹ H NMR(400 MHz)
实施例 2	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 3	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.60 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
实施例 4	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 5	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 6	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.15 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H).
实施例 7	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz,

	1H), 8.00 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 8	(DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 4.2$ Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 11	(Chloroform- d) δ 11.09 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 5.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 8.0$, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.98 – 1.93 (m, 2H), 1.28 (s, 6H).
实施例 12	(DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.41 – 8.35 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 9.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 3H), 2.28 (s, 4H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 13	(DMSO- d_6) δ 11.01(s, 1H); 8.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.61 – 6.59 (m, 1H), 4.54 – 4.79 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.19 (s, 6H).
实施例 14	(DMSO- d_6) δ 11.01(s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 – 6.60 (m, 1H), 4.07 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 0.82 (t, $J = 7.06$ Hz, 3H).
实施例 15	(DMSO- d_6): 11.01(s, 1H), 8.45 – 8.30 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 – 6.60 (m, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.09 – 1.05 (m, 2H), 0.99 – 0.96 (m, 2H).
实施例 16	(DMSO- d_6): 11.01(s, 1 H), 8.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 – 6.60 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.07 (s, 6H).
实施例 17	(Methanol- d_4) δ 8.34 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 1H), 2.44 – 2.39 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 1.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.26 (s, 6H).
实施例 18	(Chloroform- d) δ 11.08 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 5.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.49 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 4H), 3.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.28 (s, 6H).
实施例 19	(DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H).

实施例 20	(DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 5.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 21	(Chloroform- d) δ 11.02 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.27 (s, 6H).
实施例 22	(DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 23	(DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 8.0$, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 24	(DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.40 – 2.30 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 25	(DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.70 – 1.65 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 26	(DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H), 0.80 – 0.72 (m, 4H).
实施例 27	(DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).
实施例 28	(DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).
实施例 29	(DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 6.2, 3.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 6.2, 3.8$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).
实施例 30	(DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.60 – 1.16 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).
实施例 31	(DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.90 – 1.70 (m, 8H).
实施例 32	(DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s,

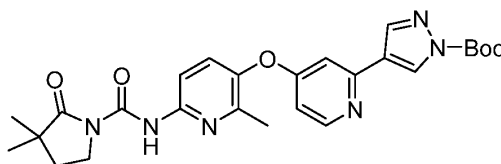
	1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 2.87 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.28 (s, 4H), 1.72 – 1.60 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
实施例 33	(DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
实施例 34	(DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
实施例 35	(DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.05 – 1.80 (m, 4H).
实施例 36	(Chloroform- d) δ 10.96 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 7H), 6.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 5.7, 2.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 4.05 – 3.90 (m, 4H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.58 (s, 3H).
实施例 37	(DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 – 2.09 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.19 (s, 3H).
实施例 38	(DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 – 1.96 (m, 2H).
实施例 39	(Chloroform- d) δ 12.23 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.79 – 1.75 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).
实施例 40	(Chloroform- d) δ 11.12 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.57 – 2.47 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.16 – 2.00 (m, 4H).

实施例 9: N-(5-((2-(1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备



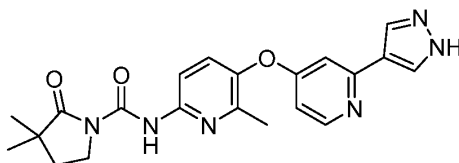
5 第一步: 叔-丁基 4-(4-((6-(3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-碳杂草酰氨基)-2-甲基吡啶-3-

基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯的制备



- 三光气 (88mg, 0.296 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 冰浴下加入3,3-二甲基吡咯烷-2-酮 (100 mg, 0.885 mmol) 和吡啶 (209 mg, 2.655 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液, 反应在冰浴下搅拌0.5小时。然后在冰浴下把它加到叔-丁基 4-(4-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯 (90 mg, 0.245 mmol) 和吡啶 (20 mg, 0.25 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 反应在室温下搅拌1小时。然后倒入水中 (30 mL), 然后用二氯甲烷萃取 (20 mL × 2), 合并有机相并用盐水洗一遍 (40 mL), 硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩后得到粗品叔-丁基 4-(4-((6-(3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-碳杂草酰氨基)-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯 (50mg, 产率40%)。MS m/z (ESI): 507 [M+H]⁺。

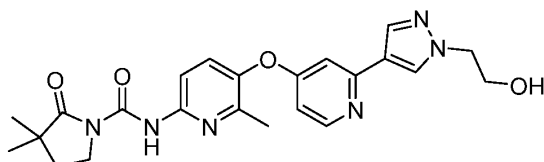
第二步: N-(5-((2-(1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备



- 叔-丁基 4-(4-((6-(3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-碳杂草酰氨基)-2-甲基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸酯 (50 mg, 0.1 mmol) 溶于4M的盐酸乙酸乙酯溶液 (10 mL), 反应在室温条件下搅拌3小时。然后过滤, 反相柱层析分离[洗脱剂: 0.5%碳酸氢铵的水溶液~0.5%碳酸氢铵的水溶液/乙腈 (50:50)] 得到N-(5-((2-(1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 (9.3mg, 产率23%)。MS m/z (ESI): 407 [M+H]⁺。

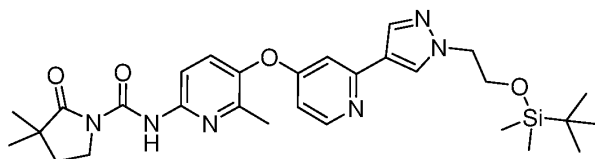
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.06 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H)。

- 实施例 10: N-(5-((2-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备



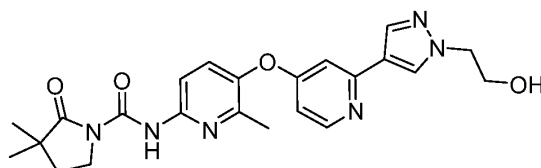
第一步: N-(5-((2-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-基)

氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备



- 三光气 (2.07 g, 7 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 冰浴下加入3,3-二甲基吡咯烷-2-酮 (2.4 g, 21 mmol) 和吡啶 (4.98 g, 63 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液, 反应在冰浴下搅拌0.5小时。然后在冰浴下把它加到5-((2-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-胺 (3.0 g, 7 mmol) 和吡啶 (560 mg, 7 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中, 反应在室温下搅拌1小时。然后倒入水中 (200 mL), 然后用二氯甲烷萃取两次 (100 mL × 2), 合并有机相并用盐水洗一遍 (100 mL), 硫酸钠干燥后过滤, 然后反相柱层析分离[洗脱剂: 0.5%碳酸氢铵的水溶液~0.5%碳酸氢铵的水溶液/乙腈 (50:50)] 得到N-(5-((2-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 (1.0g, 产率2.5%)。MS m/z (ESI):565 [M+H]⁺。

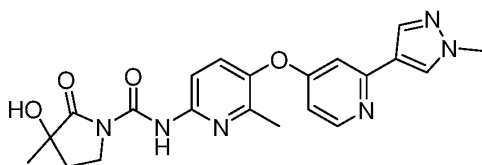
第二步: N-(5-((2-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备



- N-(5-((2-(1-(2-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 (1.0 g, 1.77 mmol) 溶于4M的盐酸1,4-二氧六环溶液 (15 mL), 反应在室温条件下搅拌2小时。然后过滤, 反相柱层析分离[洗脱剂: 0.5%碳酸氢铵的水溶液~0.5%碳酸氢铵的水溶液/乙腈 (50:50)] 得到N-(5-((2-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 (377 mg, 产率47.3%)。MS m/z (ESI): 451 [M+H]⁺。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.85 – 3.70 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H)。

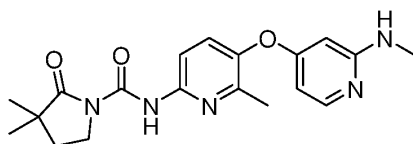
实施例41: 3-羟基-3-甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备



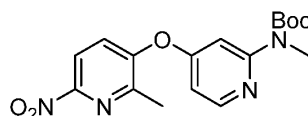
在3-(苄氧基)-3-甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 (80 mg, 0.15 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入钨碳 (50 mg)。反应在氢气存在下50℃搅拌2小时。过滤，浓缩。板层析分离 (二氯甲烷/甲醇=18:1) 得到3-羟基-3-甲基-N-(6-甲基-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 (10 mg, 产率15%)。MS m/z (ESI): 423 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。

实施例 42: 3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(甲基氨基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备

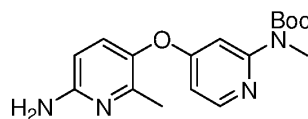


第一步: 叔-丁基甲基(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)氨基甲酸酯的制备



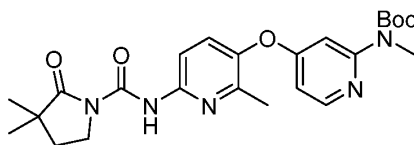
将 3-((2-氯吡啶-4-基)氧代)-2-甲基-6-硝基吡啶 (300 mg, 1.13 mmol), 甲基氨基甲酸叔丁酯 (225 mg, 1.70 mmol), XPhos-Pd-G3 (30 mg), BINAP (60 mg), 碳酸铯 (740 mg, 2.26 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 反应在 110℃ 氮气保护下搅拌 2 小时, LCMS 显示反应完全, 将反应液通过硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 剩余物通过快速硅胶柱分离 (0~40% EA:PE) 后得到叔-丁基甲基(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 (320 mg, 78%)。MS m/z (ESI): 361 [M+1]⁺。

第二步: 叔-丁基甲基(4-((2-甲基-6-氨基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)氨基甲酸酯的制备



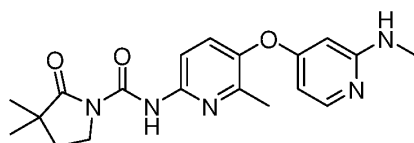
将叔-丁基甲基(4-((2-甲基-6-硝基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 (320 mg, 0.89 mmol), 10% 钨碳 (50 mg) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 反应在室温氢气球下搅拌 1 小时, LCMS 显示反应完全, 将反应液通过硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 剩余物通过快速硅胶柱分离 (0~40% EA:PE) 后得到叔-丁基甲基(4-((2-甲基-6-氨基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 (250 mg, 85%)。MS m/z (ESI): 331 [M+1]⁺。

第三步: 3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(甲基叔丁氧羰基氨基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺



三光气 (133 mg, 0.45 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下加入 3,3-二甲基吡咯烷-2-酮 (103 mg, 0.9 mmol) 和吡啶 (0.3 mL) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液, 反应在冰浴下搅拌 0.5 小时。然后在冰浴下把它加到叔-丁基甲基(4-((2-甲基-6-氨基吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)氨基甲酸酯 (100 mg, 0.3 mmol) 和吡啶 (0.2 mL) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 反应在室温下搅拌 2 小时。把它倒入水 (50 mL) 中, 用二氯甲烷萃取 (40 mL $\times$ 2), 合并有机相, 硫酸钠干燥, 浓缩后正相柱层析分离(0~75% EA:PE)得到 3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(甲基叔丁氧羰基氨基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 (60 mg, 43%), MS m/z (ESI): 470 [M+H]⁺。

10 第四步: 3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(甲基叔丁氧羰基氨基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺的制备



将 3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(甲基叔丁氧羰基氨基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 (60 mg, 0.13 mmol), 三氟乙酸 (2 mL), 溶于二氯甲烷 (10 mL), 反应室温搅拌 1 小时, LCMS 显示原料消失, 反应液浓缩, 所得剩余物通过反相快速硅胶柱分离(0~50% MeCN:H₂O)得到 3,3-二甲基-N-(6-甲基-5-((2-(甲基叔丁氧羰基氨基)吡啶-4-基)氧代)吡啶-2-基)-2-羰基吡咯烷-1-甲酰胺 (23.0 mg, 48%)。MS m/z (ESI): 370 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.03 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 5.9, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H)。

生物学测试评价

一、CSF1R 体外生物化学激酶实验

本发明采用CSF1R ADP-Glo assay来测定化合物对CSF1R抑制活性的特性。化合物介导的抑制作用通过抑制ADP的生成 (消耗ATP所产生), 使用ADP-Glo试剂盒 (Promega, cat. No. V9101), 来评价化合物的活性。具体实验过程如下:

- 1、 本发明所进行的激酶反应是在 384 孔板 (Perkinelmer, cat. No. 6007290) 中进行, 分别取 3.95nM 的 CSF1R, 500 μ M 的 ATP 以及 0.2mg/mL 的多肽(Poly (Glu4, Try1), Sigma, cat. No. P0275) ;
- 2、 加入 40mM Tris, pH 7.5, 20mM MgCl₂, 0.01% Triton X-100, 0.1mg/mL BSA, 2.5mM DTT, 0.1% DMSO 的反应体系中, 测试一系列梯度稀释的化合物;
- 3、 在 30 $^{\circ}$ C 下反应 60 分钟;

- 4、添加与酶反应同等体积的终止溶液 ADP-Glo;
- 5、在 25℃下孵育 60 分钟, 终止酶反应;
- 6、添加 2 倍酶反应体积的检测试剂;
- 7、在 25℃下孵育 30 分钟;
- 5 8、使用读板器 (Tecan, M1000), 并使用 Graphpad Prism 中四参数曲线来测定化合物 IC₅₀ 值。具体实施例化合物酶学活性见表 1。

二、KIT/PDGFR α 体外生物化学激酶实验

1、配制 1 倍的激酶缓冲液和终止液

1.1 1倍激酶缓冲液: 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.0015% Brij-35。

- 10 **1.2 终止液:** 100 mM HEPES, pH 7.5, 0.015% Brij-35, 0.2% Coating Reagent #3
50 mM EDTA

2、化合物配制

2.1 化合物稀释

- 1) 化合物的检测终浓度为40 μ M, 配置成50倍浓度, 即2mM。
- 15 2) 在96孔板上第二个孔中加入80 μ L的100% DMSO, 再加入20 μ L 10mM化合物溶液, 配制成2mM化合物溶液。其他孔加入60 μ L的100% DMSO。从第二孔中取20 μ L 化合物加入第三孔中, 依次往下做4倍稀释, 共稀释10个浓度。

2.2 转移5倍化合物到反应板

- 20 1) 从上述96孔板的每一孔取10 μ L 到另一块96孔板中, 加入90 μ L 激酶缓冲液。
- 2) 从上述96孔板中取出5 μ L 到一块384孔反应板。

2.3 激酶反应

- 1) 将KIT/PDGFR α 激酶加入1倍激酶缓冲液, 形成2.5倍酶溶液。
- 25 2) 将FAM标记的多肽和ATP加入1倍激酶缓冲液, 形成2.5倍底物溶液。
- 3) 在384孔反应板中加入10 μ L 的2.5倍酶溶液, 室温下孵育10分钟(384孔反应板中已有5 μ L 的10% DMSO溶解的5倍化合物)。
- 4) 在384孔反应板中加入10 μ L 的2.5倍底物溶液。
- 5) 激酶反应和终止:28℃下孵育一定时间, 加25 μ L 终止液终止反应。

30 2.4 Caliper EZ Reader II读取数据

2.5 抑制率、IC₅₀的计算

- 1) 从Caliper EZ Reader II上复制转化率数据。

2) 把转化率转化成抑制率数据。其中max是指DMSO对照的转化率, min是指无酶活对照的转化率。

$$\text{Percent inhibition} = (\text{max-conversion})/(\text{max-min}) * 100$$

3) 用XLFit excel add-in version 5.4.0.8 拟合 IC_{50} 值: 拟合公式:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top}-\text{Bottom}) / (1 + (IC_{50}/X)^{\text{HillSlope}}).$$

具体实施例化合物细胞活性见表1。

三、 CSF-1R 细胞增殖实验

本发明采用 (Cell Titer Glo (CTG)实验) 来评价化合物对细胞增殖的功能性作用。使用来自于中国食品药品检定研究院的M-NFS-60 小鼠髓性白血病淋巴细胞 (目录号 CCBJ078) 在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、10% 胎牛血清 (Gibco, 10099-141)、人的 10ng/mL M-CSF 巨噬细胞集落刺激因子 (R&D, cat. No. MVN0915101) 及 37 °C、5% CO₂ 的条件下在培养箱中培养。由于 ATP 是活细胞新陈代谢的一个指标, 使用 CTG (Promega, #G7573) 试剂是通过对 ATP 进行定量测定来检测培养物中活细胞数目的一种均质检测方法。因此, 细胞增殖/存活的化合物介

15 导的抑制通过对细胞中 ATP 含量的定量来评价, 具体实验过程如下:

- 1、将细胞以 5000 细胞/孔/80 μL 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板 (Costar #3904);
- 2、24 小时后, 加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基;
- 3、同时加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的 M-CSF 巨噬细胞集落刺激因子稀
- 20 释液的培养基;
- 4、通过测试化合物 3 倍系列稀释来评价剂量效应作用;
- 5、在细胞于 37 °C、5% CO₂ 下共孵育 3 天后, 加入 50 μL CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量;

6、使用读板器 (M1000, Tecan) 使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导

25 致半数最大生长抑制的化合物浓度 (IC_{50}) 以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度 (Absolute IC_{50})。具体实施例化合物细胞活性见表 1。

四、 CSF-1R 细胞增殖实验

本发明通过采用 Cell Titer Glo (CTG) 实验来评价化合物对几种细胞增殖的功能性作用, 从而观察化合物对不同细胞的增殖作用来判断其选择性的强弱情况。实验分别

30 使用来自于南京科佰生物科技有限公司的 M07e 人巨细胞白血病细胞 (目录号 CBP60791), 在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、20% 胎牛血清 (Gibco, 10099-141)、人的 10ng/mL GM-CSF 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (R&D, cat. No. 215-GM-010) 及 37 °C、5% CO₂ 的条件下在培养箱中培养; kasumi-1 人急性粒细胞白血病细胞 (目录号 CBP60524), 在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、20% 胎牛

35 血清 (Gibco, 10099-141) 及 37 °C、5% CO₂ 的条件下在培养箱中培养; NCI-H1703 人非

小细胞肺癌鳞癌细胞（目录号CBP60115），在RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、10%胎牛血清(Gibco, 10099-141) 及37 °C、5% CO₂的条件下在培养箱中培养；MV-4-11人急性单核细胞白血病细胞（目录号CBP60522），在IMDM (Invitrogen, cat. No. 12440053)、20%胎牛血清(Gibco, 10099-141) 及37 °C、5% CO₂的条件下在培养箱中培养；由于ATP 是活细胞新陈代谢的一个指标，使用CTG（Promega, #G7573）试剂是通过对 ATP 进行定量测定来检测培养物中活细胞数目的一种均质检测方法。因此，细胞增殖/存活的化合物介导的抑制通过对细胞中ATP含量的定量来评价，具体实验过程如下。具体实施例化合物细胞活性见表1。

一)、M07e 人巨细胞白血病细胞：

- 1、将细胞以 3500 细胞/孔/80 μ L 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板 (Costar #3904) 培养 24h；
- 2、次日加入 10 μ L 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基；
- 3、同时加入 10 μ L 包含以 10 倍其最终所需浓度的 SCF 重组人干细胞因子(R&D, cat. No. 7466-SC-010) 稀释液的培养基；
- 4、通过测试化合物 4 倍系列稀释来评价剂量效应作用，从 18 μ M 开始；
- 5、在细胞于 37 °C、5% CO₂ 下共孵育 3 天后，加入 50 μ L CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量；
- 6、使用读板器 (M1000, Tecan) 使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度 (IC₅₀) 以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度 (Absolute IC₅₀) 。

二)、NCI-H1703人非小细胞肺癌鳞癌细胞：

- 1、将细胞以 5000 细胞/孔/90 μ L 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板 (Costar #3904) 培养 24h；
- 2、次日加入 10 μ L 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基；
- 3、通过测试化合物 3 倍系列稀释来评价剂量效应作用，从 18 μ M 开始；
- 4、在细胞于 37 °C、5% CO₂ 下共孵育 3 天后，加入 50 μ L CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量；
- 5、使用读板器 (M1000, Tecan) 使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度 (IC₅₀) 以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度 (Absolute IC₅₀) 。

三)、MV-4-11人急性单核细胞白血病细胞：

- 1、将细胞以 5000 细胞/孔/90 μ L 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板 (Costar #3904) 培养 24h；
- 2、次日加入 10 μ L 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基；
- 3、通过测试化合物 3 倍系列稀释来评价剂量效应作用，从 18 μ M 开始；
- 4、在细胞于 37 °C、5% CO₂ 下共孵育 3 天后，加入 50 μ L CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量；

5、使用读板器（M1000，Tecan）使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度（IC₅₀）以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度（Absolute IC₅₀）。

表 1 酶学及细胞活性检测结果

实施例 编号	酶学实验			细胞学实验				
	CSF1R IC ₅₀ (nM)	KIT IC ₅₀ (nM)	PDGFRA IC ₅₀ (nM)	CSF1R IC ₅₀ (nM)	CSF1R Absolute IC ₅₀ (nM)	KIT IC ₅₀ (nM)	FLT3 IC ₅₀ (nM)	PDGFRA IC ₅₀ (nM)
实施例 1	19.48*	76.98*	1399.21*	25.0*	24.1*	1060.9*	5555.6*	2865.9*
实施例 2	14.44	59.81	435.47	26.3*	23.1*	158.1	6000.0	18000.0
实施例 3	228.80	NT	NT	666.7	687.0	NT	NT	NT
实施例 4	42.85	NT	NT	216.5	212.7	NT	NT	NT
实施例 5	54.74	NT	NT	454.4	333.5	NT	NT	NT
实施例 6	25.76*	166.96*	2453.60*	42.9*	36.6*	1668.8*	9000.0*	6000.0*
实施例 7	72.51	NT	NT	222.3	203.2	NT	NT	NT
实施例 8	57.95	NT	NT	148.2	110.2	NT	NT	NT
实施例 9	80.21	NT	NT	216.5	192.8	NT	NT	NT
实施例 10	56.29*	475.96	13065.84	104.4*	139.9*	4898.8*	18000.0	6000.0
实施例 11	21.39	NT	NT	43.5	35.5	>1125.0	>6000.0	>2000.0
实施例 12	71.72	NT	NT	158.5	133.5	NT	NT	NT
实施例 13	99.70	NT	NT	263.2	245.2	NT	NT	NT
实施例 14	46.42	NT	NT	117.6	114.7	NT	NT	NT
实施例 15	20.69	NT	NT	64.4	38.7	>1125.0	>6000.0	>6000.0
实施例 16	230.00	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
实施例 17	101.00	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
实施例 18	NT	NT	NT	125.0	113.7	NT	NT	NT
实施例 19	176.40	NT	NT	644.5	646.8	NT	NT	NT
实施例 20	273.20	NT	NT	391.9	298.4	NT	NT	NT

实施例 21	59.89	NT	NT	45.2*	31.2*	727.2	>2000.0	>6000.0
实施例 22	248.95*	NT	NT	500.0	500.0	NT	NT	NT
实施例 23	83.02	NT	NT	620.3*	383.9*	NT	NT	NT
实施例 24	56.58	NT	NT	220.6	163.7	NT	NT	NT
实施例 25	1118.00	NT	NT	1923.0*	1986.5*	NT	NT	NT
实施例 26	75.23	NT	NT	161.0	156.6	NT	NT	NT
实施例 27	135.30	NT	NT	486.8	441.1	NT	NT	NT
实施例 28	24.21	8.48	107.26	35.7*	31.9*	940.4*	10000.0*	9528.5*
实施例 29	52.18	92.51	931.12	76.3	75.1	>2000.0	>18000.0	>6000.0
实施例 30	98.33	NT	NT	1376.7*	1155.3*	NT	NT	NT
实施例 31	8.45	NT	NT	19.2*	19.4*	190.1	2983.0	561.3
实施例 32	324.10	NT	NT	666.7	781.6	NT	NT	NT
实施例 33	19.85	NT	NT	41.9*	40.3*	534.7	>6000.0	>6000.0
实施例 34	51.70	NT	NT	21.3*	21.5*	666.7	>2000.0	1327.0
实施例 35	25.72	NT	NT	23.3*	21.2*	261.7	>6000.0	>2000.0
实施例 36	NT	NT	NT	500.0	726.8	NT	NT	NT
实施例 37	207.30	NT	NT	141.0	140.2	NT	NT	NT
实施例 38	1472.00	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
实施例 39	20.20	NT	NT	48.3	35.0	NT	NT	NT
实施例 40	7.54	NT	NT	31.4	27.6	NT	NT	NT
实施例 41	444.60	NT	NT	>2000.0	>2000.0	>18000.0	>18000.0	>18000.0
实施例 42	2280.00	NT	NT	>2000.0	>2000.0	NT	NT	NT
备注	1、“NT”是“Not Tested”缩写，指暂未检测。 2、右上角标记“*”数据为本发明实施例化合物多次试验测试的平均数值。							

从具体实施例化合物酶学活性数据来看，本发明系列化合物对CSF1R激酶活性具有很强的抑制作用，从具体实施例化合物细胞活性数据来看，本发明系列化合物对

CSF1R高表达的M-NFS-60 小鼠髓性白血病淋巴细胞细胞增殖活性具有很强的抑制作用。另外，从上述实验结果来看，本发明系列化合物对于KIT、FLT3、PDGFRA具有很强的选择性，有望开发成新一代高选择性CSF1R抑制剂，满足临床应用需求。

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