

吡嗪类衍生物及其在抑制 SHP2 中的应用

技术领域

本发明属于医药领域，涉及一种吡嗪类衍生物、其制备方法及其在医药中的应用，具体涉及一种吡嗪类衍生物及其作为蛋白酪氨酸磷酸酶 2(SHP2)抑制剂在预防和/或治疗蛋白酪氨酸磷酸酶 2(SHP2)

5 活性异常相关疾病中的用途。

背景技术

蛋白酪氨酸磷酸酶 2(SHP2)属于蛋白酪氨酸磷酸酶家族，其参与调控细胞的增殖、生存、分化、迁移和凋亡。近些年，越来越多的研究表明蛋白酪氨酸磷酸酶，如 SHP2 等，在肿瘤中起到重要的作用，特别是随着 SHP2 在肿瘤中的作用研究的日益清晰，研究证实抑制肿瘤中 SHP2 的异常活化已成

10 为可行的抗肿瘤策略。

在蛋白酪氨酸磷酸酶超级家族中，SHP2 是第一个被证实的真正的原癌基因，它在代谢、分化、增殖、迁移和生存等多种信号通路中扮演着重要角色。SHP2 可以调控 Ras-有丝分裂原-激活的蛋白激酶、Janus 激酶-信号转导子与转录激活子(JAK-STAT)或磷酸肌醇 3-激酶-AKT 和核因子 κ B(NF- κ B)等信号通路；SHP2 还作为程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)与 B、T 淋巴细胞衰减因子(BTLA)免疫

15 检查点信号通路的主要调节因子，可能与肿瘤的免疫抑制相关；此外，SHP2 在实体肿瘤中很少发生突变，而在头颈癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、肝癌、胃癌及甲状腺癌等多种肿瘤中均过表达。

最近有研究表明，SHP2 抑制剂与间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂联合用药，可以治疗对 1 代/2 代间变性淋巴瘤激酶抑制剂耐药，且对 3 代间变性淋巴瘤激酶抑制剂没有应答的患者。SHP2 抑制剂与丝裂素活化蛋白激酶激酶(MEK)或丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)抑制剂联合用药，可以治

20 疗对丝裂素活化蛋白激酶激酶或丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶抑制剂耐药的 KRAS 或丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)突变的患者。而对于三阴性乳腺癌，SHP2 抑制剂的作用使其过表达雌激素受体 α ，与内分泌疗法联合对三阴性乳腺癌也是一种潜在的治疗方案。SHP2 还可以影响血管平滑肌细胞的增殖，与动脉粥样硬化的发生和发展密切相关。因此 SHP2 是一个潜在的、具有广阔应用前景的药物靶点。

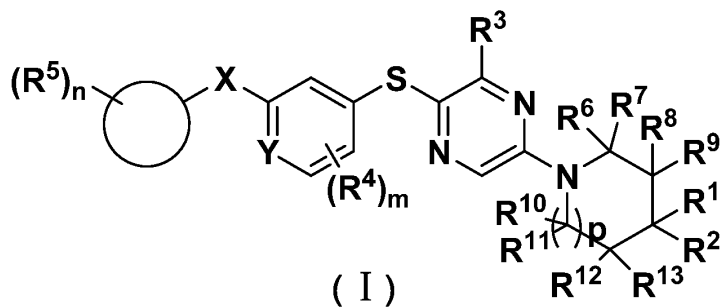
发明内容

25 发明要解决的问题

至今尚未有任何一个关于蛋白酪氨酸磷酸酶的药物治疗上市，且现有技术中的化合物抑制SHP2的活性较差(如WO2016/203406A1)，本发明的目的在于提供一种新型的吡嗪类衍生物，该类化合物具有优异的抑制SHP2的活性，能够用于预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症。

用于解决问题的方案

为了解决上述技术问题,本发明提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物,所述式(I)化合物的结构为:



5 其中:

R^1 和 R^2 各自相同或不同, 其各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、取代或未取代的下列基团: -NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基; 或 R^1 和 R^2 形成 3-8 元饱和或者不饱和环烷基或杂环基, 任选的, 所述 3-8 元饱和或者不饱和环烷基或杂环基被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、NO₂、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代;

R³ 选自 H、D、-NH₂;

X 选自化学键、-NH-、-CONH-;

Y 选自 N 或者 CR^0 , 其中 R^0 选自 H、D、-OH、-CN、卤素原子、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基氨基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、3-8 元杂环基、卤代 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基氨基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的杂环基或杂芳基任选含有 1-4 个杂原子, 所述杂原子选自 S、O、N 或 NH;

每一个 R⁴ 各自相同或不同, 各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-CONHR¹⁴ 或-NHCOR¹⁵、取代或未取代的下列基团: -NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基; 其中 R¹⁴ 和 R¹⁵ 各自独立地任选自 C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代, 上述取代基任选被 1-3 个选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基所取代;



选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₄-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₄ 桥环基或者螺环基、C₆-C₁₄ 桥杂环基或者螺杂环基；其中所述 5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₄ 桥杂环基或者螺杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O) 的杂原子或基团；

每一个 R⁵ 各自相同或不同，各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、

- 5 取代或未取代的下列基团：C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、-NH₂、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、羟基-C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷氨基、5-10 元杂芳基、C₆-C₁₀ 芳基或 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代；或任意相邻的两个 R⁵ 形成 3-6 元饱和或者不饱和的环，任选的，所述 3-6 元饱和或者不饱和的环被 1-3 个 -OH、-NH₂、
- 10 -CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代；

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³ 各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、取代或未取代的下列基团：-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基，所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、羟基-C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷氨基、5-10 元杂芳基或 C₆-C₁₀ 芳基中的一个或多个取代基所取代；

m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1 或 2。

- 20 本发明还提供了一种药物组合物，其包含上述任一所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。

本发明还提供了一种药物制剂，其包括上述任一所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或者上述的药物组合物，所述制剂为片剂、胶囊剂、注射剂、颗粒剂、粉剂、栓剂、丸剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、散剂、口服溶液、吸入剂、混悬剂、

25 干悬剂、贴剂、洗剂中的任一种。

本发明还提供了上述任一所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者上述的药物组合物，或上述的药物制剂，其用作预防和治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症。

本发明还提供了上述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前

药或同位素标记物，或者上述的药物组合物，或者上述的药物制剂用作预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症的用途。

- 上述任一所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者上述的药物组合物，或者上述的药物制剂在制备预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症的药物中的应用。

本发明还提供了一种预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症的方法，其包括下列步骤：将治疗有效量的上述任一所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者上述的药物组合物，或者上述的药物制剂施用于对其有需求的患者。

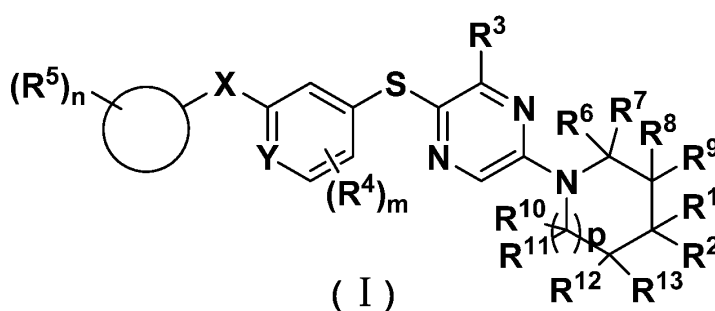
- 本发明还提供了一种药物联合形式，其包含上述任一所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者上述的药物组合物，或者上述的药物制剂，以及至少一种额外的治疗剂。

发明的效果

- 本发明所提供的新型吡嗪类衍生物，具有优异的抑制SHP2的活性，例如相比于现有技术中的SHP2抑制剂（如WO2016/203406A1的表9中的化合物96）具有明显更优的抑制SHP2的活性。本发明所述的新型吡嗪类衍生物，能够用于预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症。

具体实施方式

首先，本发明提供了一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，所述式 (I) 化合物的结构为：



其中：

R^1 和 R^2 各自相同或不同，各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、取代或未取代的下列基团：-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基；或 R^1 和 R^2 形成 3-8 元饱和或者不饱和环

烷基或杂环基,任选的,所述 3-8 元饱和或者不饱和环烷基或杂环基被 1-3 个-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代;

R³ 选自 H、D、-NH₂;

5 X 选自化学键、-NH-、-CONH-;

Y 选自 N 或者 CR⁰, 其中 R⁰ 选自 H、D、-OH、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-8 元杂环基、卤代 C₁-C₁₀ 烷氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基,所述的杂环基或杂芳基任选含有 1-4 个杂原子,所述杂原子选自 S、O、N 或 NH;

每一个 R⁴ 各自相同或不同,各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、
10 -CONHR¹⁴ 或 -NHCOR¹⁵、取代或未取代的下列基团: -NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基;其中 R¹⁴ 和 R¹⁵ 各自独立地任选自 C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代,上述取代基任选被 1-3 个选自
15 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基所取代;



选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₄-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₄ 桥环基或者螺环基、C₆-C₁₄ 桥杂环基或者螺杂环基;其中所述 5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₄ 桥环基或者螺环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O)的杂原子或基团;

20 每一个 R⁵ 各自相同或不同,各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、氨基酰基、取代或未取代的下列基团: C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、-NH₂、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基,所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、羟基-C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷氨基、5-10 元杂芳基或 C₆-C₁₀ 芳基中的一个或多个取代基所取代;或任意相邻的两个
25 R⁵ 形成 3-6 元饱和或者不饱和的环,任选的,所述 3-6 元饱和或者不饱和的环被 1-3 个-OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₁-C₁₀ 烷氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代;

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³ 各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、取代或未取代的下列基团: -NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂

环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基，所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、羟基-C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、5-10 元杂芳基或 C₆-C₁₀ 芳基中的一个或多个取代基所取代；

5 m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1 或 2。

为了更为清晰地描述本发明的内容，现将所涉及的全部术语定义如下：

术语“卤素原子”指单独或者以组合方式表示氟、氯、溴或碘，特别是氟、氯或溴。

10 术语“C₁-C₁₀ 烷基”单独或者以组合方式表示包含 1-10 个、特别是 1-6 个碳原子的饱和直链或支链的烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、正己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基等。优选地，“C₁-C₁₀ 烷基”是甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基中的任一种。类似
15 的，术语“C₁₋₆ 烷基”单独或者以组合方式表示包含 1-6 个碳原子的饱和直链或支链的烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基等。

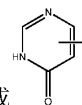
术语“C₁-C₁₀ 烷氧基”单独或者以组合方式表示基团 C₁-C₁₀ 烷基-O-，其中“C₁-C₁₀ 烷基”表示如以上所定义，其包括（但不限于）甲氧基（-OCH₃）、乙氧基（-OCH₂CH₃）、正丙氧基（-OCH₂CH₂CH₃）、异丙氧基（-OCH(CH₃)₂）、正丁氧基（-OCH₂CH₂CH₂CH₃）、仲丁氧基（-OCH(CH₃)CH₂CH₃）、异丁氧
20 基（-OCH₂CH(CH₃)₂）、叔丁氧基（-OC(CH₃)₃）、正戊氧基（-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃）、新戊氧基（-OCH₂C(CH₃)₃）等。

术语“C₃-C₁₂ 环烷基”指单独或者以组合方式表示具有 3 到 12 个、特别是 3-8 个碳原子的饱和或者部分不饱和单环或多环环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

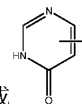
术语“C₃-C₁₂ 环烷基氧基”单独或者以组合方式表示基团 C₃-C₁₂ 环烷基-O-，其中 C₃-C₁₂ 环烷基表
25 示如以上所定义。

术语“3-12 元杂环基”是指包含 3-12 个，特别是 5-12 个，更特别是 5-7 个碳原子和杂原子或杂原子基团的饱和或部分不饱和单环或多环杂环基，所述杂原子或杂原子基团选自 N、NH、O、C(O)、S(O)_m（其中 m 是 0、1 或 2）；所述 3-12 元杂环基包括氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代

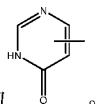
吗啉基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、己内酰胺基、丁内酯基、戊内酯基、己内酯基、丁二酰亚胺或



等，优选的，所述 3-12 元杂环基包括丁内酰胺基、吡咯烷基、丁二酰亚胺或



，更优选的，所



述 3-12 元杂环基为。

- 术语“芳基”表示任何稳定的 6-10 元单环或双环芳香族基团，包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二
5 氢化茚基或联苯基等。“芳基”上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

- 术语“杂芳基”表示环上的碳原子被至少一个选自硫、氧或氮的杂原子置换形成的芳香环基团，此
芳香环基团可以是 5-7 元单环或 7-12 双环基团。在本发明中，杂芳基中杂原子个数优选 1、2、3 或 4，
例如噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶-2(1H)-酮基、吡啶-4(1H)-酮基、吡咯基、
吡唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、咪唑基、四氮唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、
10 噻二唑基、噁二唑基、萘基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、喹啉基、
异喹啉基、喹唑啉基、吡啶基、吡啶[1,2-a]吡嗪基、4,7-二氮杂吲哚、吡唑并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、
噁唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、噻吩
并吡嗪基、吡啶并嘧啶酮基、苯并噁唑基或苯并噻唑基等。“杂芳基”上的氢原子独立任选地被一个或
多个本发明所描述的取代基所取代。

- 15 术语“C₆₋₁₀ 芳基”表示具有 6-10 个碳原子的芳基，其中芳基表示如以上所定义。

术语“5-10 元杂芳基”表述具有 5-10 个碳原子和杂原子的杂芳环，其中杂芳环表示如以上所定义。

- 术语“3-8 元饱和或者不饱和环烷基或杂环基”表示具有 3-8 个，特别是 3-6 个，更特别是 5-6 个碳
原子的饱和或者部分不饱和单环或稠环环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等；
或者表示具有 3-8 个，特别是 3-6 个，更特别是 5-6 个碳原子和杂原子或杂原子基团的杂环基，所述
20 杂原子或杂原子基团选自 N、NH、O、S(O)_m（其中 m 是 0、1、2）；例如氮丙啶基、氮杂环丁基、氧
杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、四氢吡喃
基、1,1-二氧硫代吗啉基等。

术语“-CONH-”表示-C(=O)-NH-，具体可以表示 C(=O)与



相连或者 NH 与



相连，优选

为 C(=O)与



相连。

术语“氨基”单独或者以组合方式表示伯氨基 ($-\text{NH}_2$)，仲氨基 ($-\text{NH}-$) 或叔氨基 ($-\text{N}-$)。

术语“ $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基”单独或者以组合方式表示如上所定义的氨基基团，其中氨基基团的氢原子被至少一个 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基所取代，其中“ $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基”表示如以上所定义，相应地，“ $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基”包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、2-丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、2-戊基氨基、3-戊基氨基、2-甲基-2-丁基氨基、3-甲基-2-丁基氨基、3-甲基-1-丁基氨基、2-甲基-1-丁基氨基、正己基氨基、2-己基氨基、3-己基氨基、2-甲基-2-戊基氨基、3-甲基-2-戊基氨基、4-甲基-2-戊基氨基、3-甲基-3-戊基氨基、2-甲基-3-戊基氨基、2,3-二甲基-2-丁基氨基、3,3-二甲基-2-丁基氨基等。特别的“ $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基”是甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、叔丁基氨基等。

术语“ $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基”表示单独或者以组合方式表示如上所定义的氨基基团，其中氨基基团的氢原子被至少一个 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基所取代，“ $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基”表示如以上所定义。

术语“异构体”包含所有的同分异构形式包括对映异构体、非对映异构体、互变异构体和几何异构体（包括顺反异构体）。因此，本发明中所设计的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或几何异构体（或顺反异构体）的混合物都属于本发明的范围。

术语“药学上可接受的盐”表示本发明的化合物以它们的药用盐的形式存在，包括酸加成盐和碱加成盐。药学上可接受的盐在 S.M.Berge 在 J. Pharmaceutical Sciences (66 卷:1-19 页,1977 年) 中描述的 pharmaceutically salts 中有所描述。在本发明中，药学上可接受的无毒的酸加成盐表示本发明中的化合物与有机或无机酸形成的盐，有机或无机酸包括但不限于盐酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硝酸、高氯酸、乙酸、草酸、马来酸、富马酸、酒石酸、苯磺酸、甲磺酸、水杨酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、丙酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、苹果酸等。药学上可接受的无毒的碱加成盐表示本发明中的化合物与有机或无机碱所形成的盐，包括但不限于碱金属盐，例如锂、钠或钾盐；碱土金属盐，例如钙或镁盐；有机碱盐，例如通过与含 N 基团的有机碱形成的铵盐或 $\text{N}^+(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_4$ 盐，优选为氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸镁、碳酸钙、氨水、三乙胺、四丁基氢氧化铵等。

术语“溶剂化物”表示一个或多个溶剂分子与本发明中的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括但不限于水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等。“药学上可接受的盐”可通过一般的化学方法合成。

术语“酯”用于表示有机酯，包括单酯、二酯、三酯、和更通常地多酯。

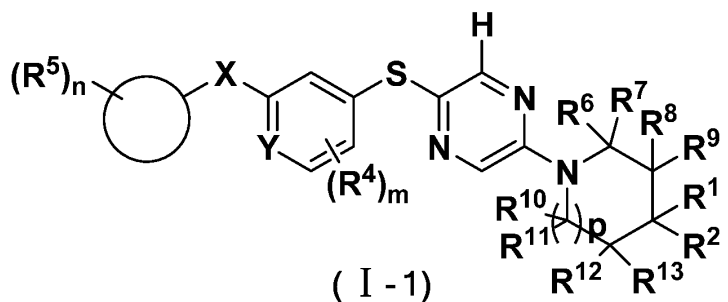
术语“前药”表示作为本发明的化合物的化学衍生物，该衍生物在体内通过发生化学反应转换成通式 I 所表示的化合物。

术语“同位素衍生物”表示通式 (I) 中的氢原子被 1-6 个氘原子 (D) 所取代得到的同位素衍生物、

通式 (I) 中的碳原子被 1-3 个碳 14 原子 (^{14}C) 所取代得到的同位素衍生物。

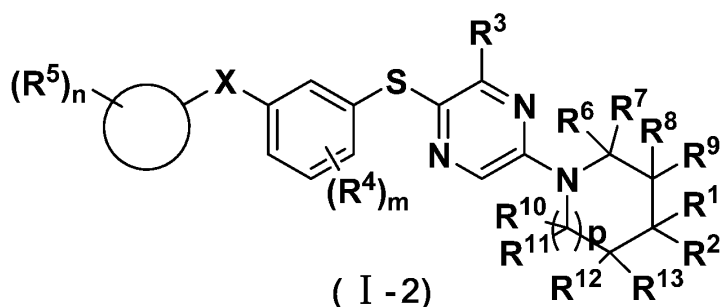
以上对本发明的涉及的术语进行了定义,本领域技术人员还可以结合现有技术对以上术语进行理解,以下基于本发明的内容以及对术语的定义进一步进行描述。

在一项优选的实施方案中,所述式(I)化合物具有式(I-1)所示的结构:



其中, R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、X、Y、m、n、p 和  的定义如上述式 (I) 化合物中的基团定义所示。

在一项优选的实施方案中, 所述式 (I) 化合物具有式(I-2)所示的结构:



10 其中, 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} 、X、m、n、p 和  的定义如上述式 (I) 化合物中的基团定义所示。

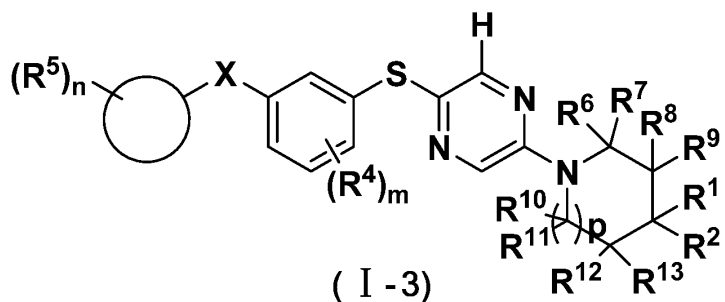
在 1 项优选的实施方案中，上述化合物中的 R^1 和 R^2 各自相同或不同，其各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、取代或未取代的下列基团：-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基；其中所述取代的-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、卤素原子、-NH₂、-CN、-NO₂、-OH、羟基取代 C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₈ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、5-10 元杂芳基、C₆-C₁₀ 芳基和 5-10 元杂环基中的一个或多个取代基所取代；所述的杂

环基或杂芳基任选含有 1-4 个杂原子或含杂原子的基团, 所述杂原子或含杂原子的基团选自 S、O、N 或 C(O); 或 R¹ 和 R² 形成 3-8 元饱和或者不饱和环烷基或杂环基, 任选的, 所述 3-8 元饱和或者不饱和环烷基或杂环基被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、NO₂、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代; 其中所述的饱和或者不饱和环烷基或杂环基任选为碳环或含有 1-3 个选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O) 杂原子或基团的杂环基。

在一项更优选的实施方案中, 上述化合物中的 R¹ 和 R² 形成 5-6 元杂环基, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、NH、O、S 的杂原子, 任选的, 所述 5-6 元杂环基被 1-3 个卤素原子、-OH、-NH₂、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷基或 C₁-C₁₀ 烷氧基所取代。

在一项优选的实施方案中, 上述化合物中的  选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基; 其中所述 5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O) 杂原子或基团。

在一项优选的实施方案中, 所述式 (I) 化合物具有式 (I-3) 所示的结构:



其中, R¹ 和 R² 形成 5-6 元杂环基, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、NH、O、S 的杂原子, 任选的, 所述 5-6 元杂环基被 1-3 个 -OH、-NH₂、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基所取代;

 选自 C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中所述 5-10 元杂芳基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O) 杂原子或基团。

在一项优选的实施方案中, 上述化合物中的 R⁴ 各自相同或不同, 独立地选自 H、D、-NH₂、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基。

在一项优选的实施方案中, 上述化合物中的 R⁵ 各自相同或不同, 其各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、-NH₂、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 或相邻的两个 R⁵ 可以形成 3-6 元饱和或者不

饱和环基, 任选的, 所述 3-6 元饱和或者不饱和环基被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₁-C₁₀ 烷氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代。

- 5 在一项优选的实施方案中, 上述化合物中的每一个 R⁵ 各自相同或不同, 其各自独立地选自 H、D、卤素原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氨基、C₁-C₆ 烷氧基、-NH₂; 或相邻的两个 R⁵ 可以形成 5-6 元饱和和环基, 任选的, 所述 5-6 元饱和和环基被 1-2 个 -OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷氨基、C₃-C₆ 环烷基、卤代 C₁-C₆ 烷氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基所取代。

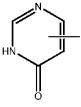
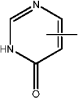
- 10 在一项优选的实施方案中, 上述化合物中的 R¹ 和 R² 形成 3-6 元饱和或者不饱和环基, 任选的, 所述 3-6 元饱和或者不饱和环基或杂环基被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、NO₂、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代;

R³ 选自 H;

X 选自化学键、-NH-、-CONH-;

Y 选自 CR⁰, 其中 R⁰ 任选自 H、D、-OH、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₁-C₁₀ 烷氨基;

- 15 每一个 R⁴ 各自相同或不同, 各自独立地选自 H、D、-NH₂、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、取代或未取代的下列基团: C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基, 优选的, 所述 3-12 元杂环基选自氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、己内酰胺基、丁内酯基、戊内酯基、

- 20 己内酯基、丁二酰亚胺或  中的任一种; 更优选的, 所述 3-12 元杂环基选自丁内酰胺基、吡咯烷基、丁二酰亚胺或  中的任一种;

 选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基; 其中所述 5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O) 杂原子或基团;

- 25 每一个 R⁵ 各自相同或不同, 其各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、取代或未取代的下列基团: C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氨基、C₁-C₆ 烷氧基、-NH₂、C₃-C₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 或任意相邻的两个 R⁵ 形成 5-6 元饱和的环, 任选的, 所述 5-6 元饱和的环被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、

C₁-C₆ 烷氨基、C₃-C₆ 环烷基、卤代 C₁-C₆ 烷氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃ 独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基；

5 m 为 1 或 2；

n 为 1 或 2 或 3；

p 为 0 或 1。

在一项更优选的实施方案中，上述化合物中的 R¹ 和 R² 形成 5-6 元饱和环基，优选为环己烷、环戊烷、四氢呋喃环、四氢吡咯环、四氢噻吩环、四氢吡喃环，任选的，所述 5-6 元饱和环基被 1-3 个

10 -OH、-NH₂、-CN、NO₂、卤素原子、甲基、甲氧基所取代；

R³ 选自 H；

X 选自化学键、-NH-、-CONH-；

Y 选自 CR⁰，其中 R⁰ 任选自 H、卤素原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基；

每一个 R⁴ 各自相同或不同，各自独立地选自 H、-NH₂、卤素原子、-CN、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氨

15 基、C₁-C₆ 烷氧基；



选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、5-12 元杂环基，优选为 C₆-C₁₀ 芳基、5-9 元杂芳基；其中所述 5-10 元杂芳基、5-12 元杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O) 杂原子或基团；

每一个 R⁵ 各自相同或不同，各自独立地选自 H、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、-NH₂，或任意相邻的两个 R⁵ 形成 5-6 元饱和的环，任选的，所述 5-6 元饱和的环被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基所取代；

20 和的环被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基所取代；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃ 独立地选自 H、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基；

m 为 1 或 2；

n 为 1 或 2；

25 p 为 0 或 1。

在一项更优选的实施方案中，上述化合物中的 R¹ 和 R² 形成环戊烷、四氢呋喃环、四氢吡咯环、四氢噻吩环，任选的，所述环戊烷、四氢呋喃环、四氢吡咯环、四氢噻吩环被 1-3 个 -OH、-NH₂、卤素原子、甲基、甲氧基所取代；

R³ 选自 H；

X 选自化学键、-NH-、-CONH-;

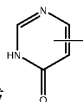
Y 选自 CR^0 , 其中 R^0 任选自 H、卤素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基;

每一个 R^4 各自相同或不同, 独立地选自 H、卤素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基;



选自苯基、萘基或 5-10 元杂芳基或 5-12 元杂环基; 其中所述 5-6 元杂芳基含有 1-3 个任选

- 5 自 N、NH、O、S、杂原子; 优选的, 所述 5-6 元杂芳环选自噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、咪唑基、四氮唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吲唑基、吲哚[1,2-a]吡嗪基、4,7-二氮杂吲哚、吡唑并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、吡啶并嘧啶酮基、苯并噁唑基或苯并噻唑基等中的任一种; 所述 5-12 元



杂环基选自丁内酰胺基、吡咯烷基、丁二酰亚胺基或 中的任一种。

每一个 R^5 各自相同或不同, 其各自独立地选自 H、卤素原子、-CONH₂、-COOH、-CN、 C_1-C_6 烷基、羟基取代的 C_1-C_6 烷基、氨基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、-NH₂, 或任意相邻的两个 R^5 形成环己烷或环戊烷;

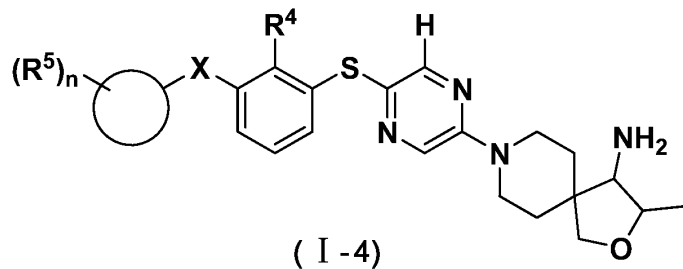
- 15 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 均为 H;

m 为 1;

n 为 1 或 2 或 3;

p 为 1。

在一项优选的实施方案中, 所述式 (I) 化合物具有式(I-4)所示的结构:



X 选自化学键、-NH-、-CONH-;

R^4 选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-CONHR¹⁴ 或-NHCOR¹⁵、取代或未取代的下列基团: -NH₂、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷基氨基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基; 其中 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地任选自 C_1-C_{10} 烷基氨基、 C_3-C_{12} 环烷

基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，上述取代基任选被 1-3 个选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基所取代；

- 5  选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₄-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₄ 桥环基或者螺环基、C₆-C₁₄ 桥杂环基或者螺杂环基；其中所述 5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₄ 桥杂环基或者螺杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O) 的杂原子或基团；

- 每一个 R⁵ 各自相同或不同，各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、氨基酰基、取代或未取代的下列基团：C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、-NH₂、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、羟基-C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、5-10 元杂芳基、C₆-C₁₀ 芳基或 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代；或任意相邻的两个 R⁵ 形成 3-6 元饱和或者不饱和的环，任选的，所述 3-6 元饱和或者不饱和的环被 1-3 个-OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代；

n 为 0、1、2 或 3；

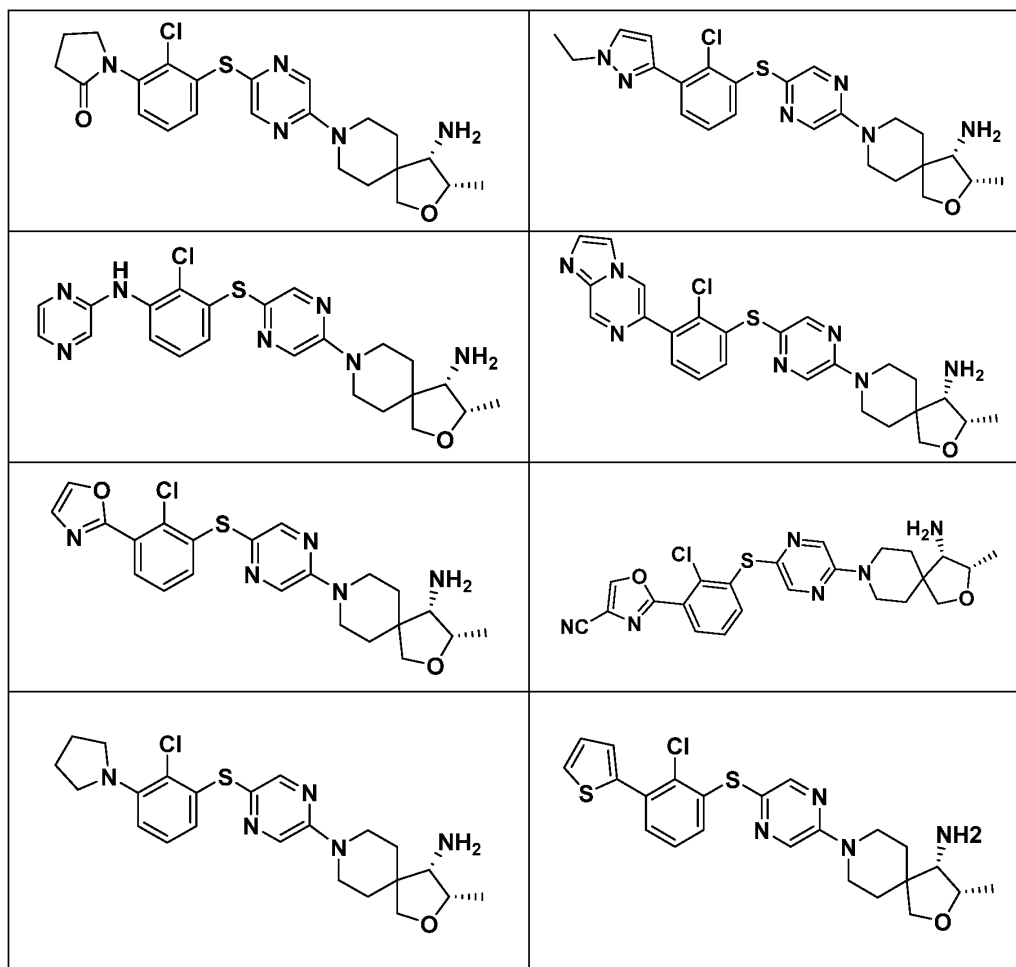
在一项优选的实施方案中，R⁴ 选自 H、D、卤素原子、-CN；

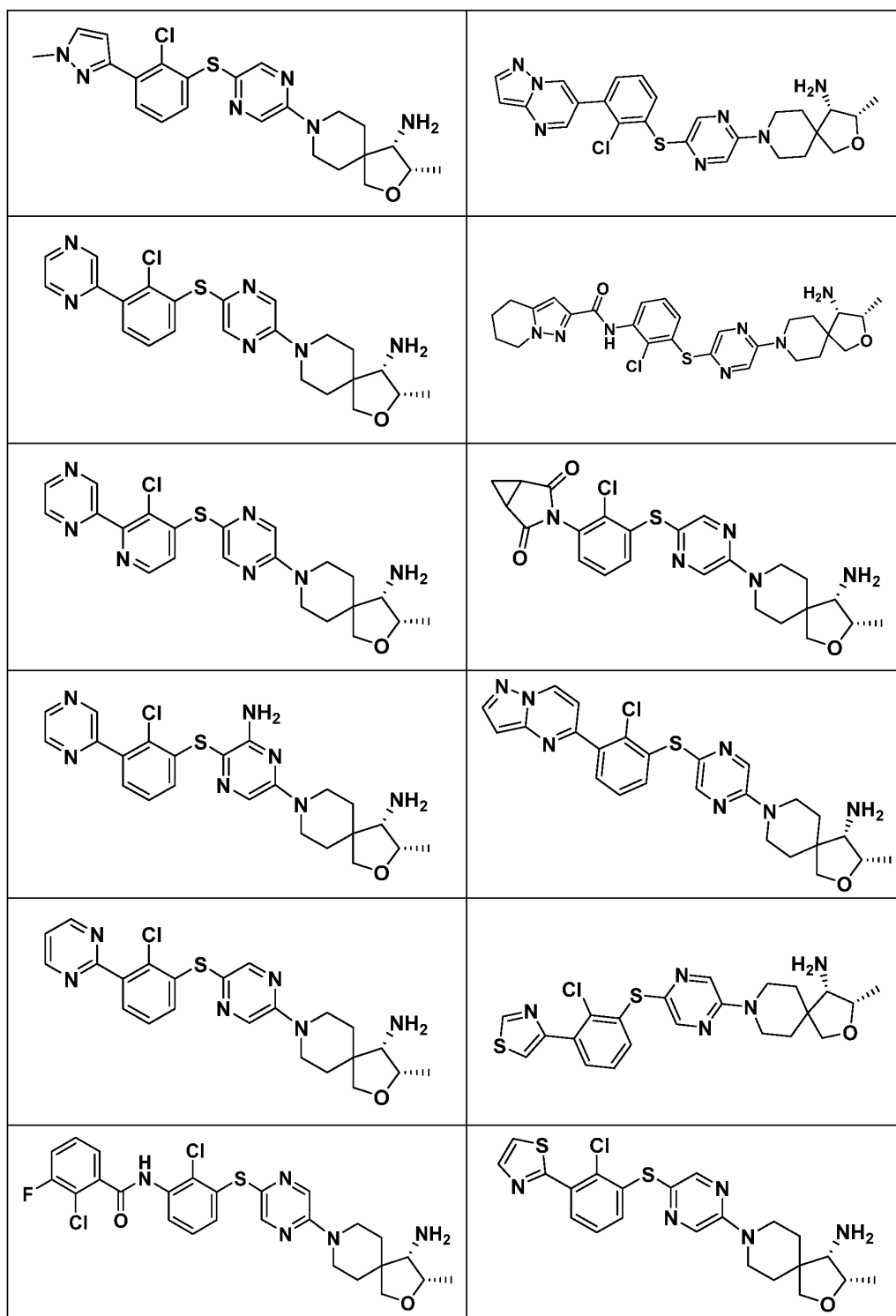
-  选自苯基、萘基、5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基；
- 其中所述 5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O) 杂原子或基团，
- 20 优选的，所述 5-10 元杂芳环选自噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、咪唑基、四氮唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吲唑基、吲哚[1,2-a]吡嗪基、4,7-二氮杂吲哚、吡唑并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、吡啶并嘧啶酮基、苯并噁唑基、苯并噻唑基中的任一种；所述 3-12 元杂环基选自氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、己内酰胺基、丁内酯基、戊

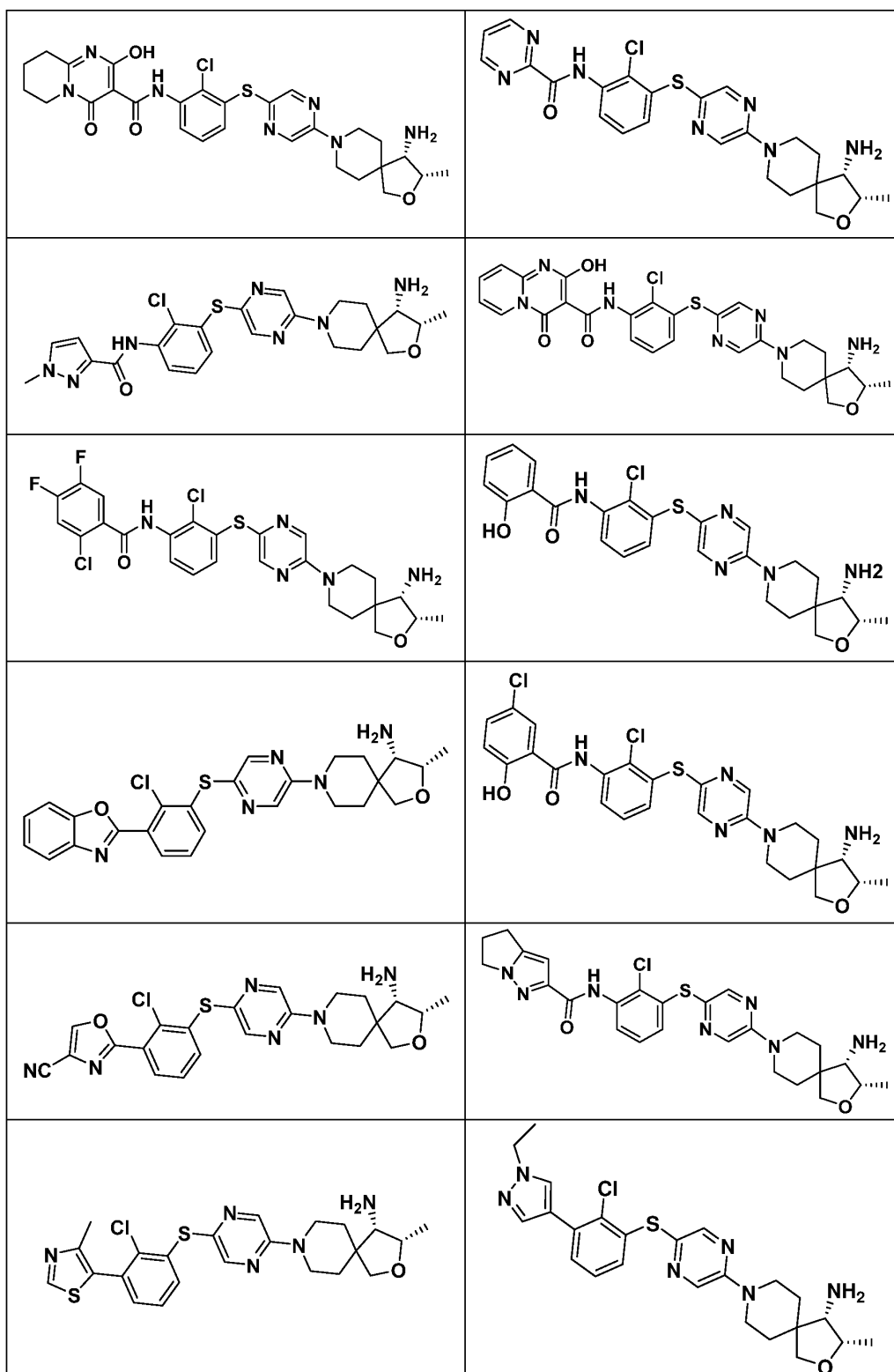
内酯基、己内酯基、丁二酰亚胺或  中的任一种；更优选的，所述 3-12 元杂环基选自丁内酰胺基、吡咯烷基、丁二酰亚胺基或  中的任一种；

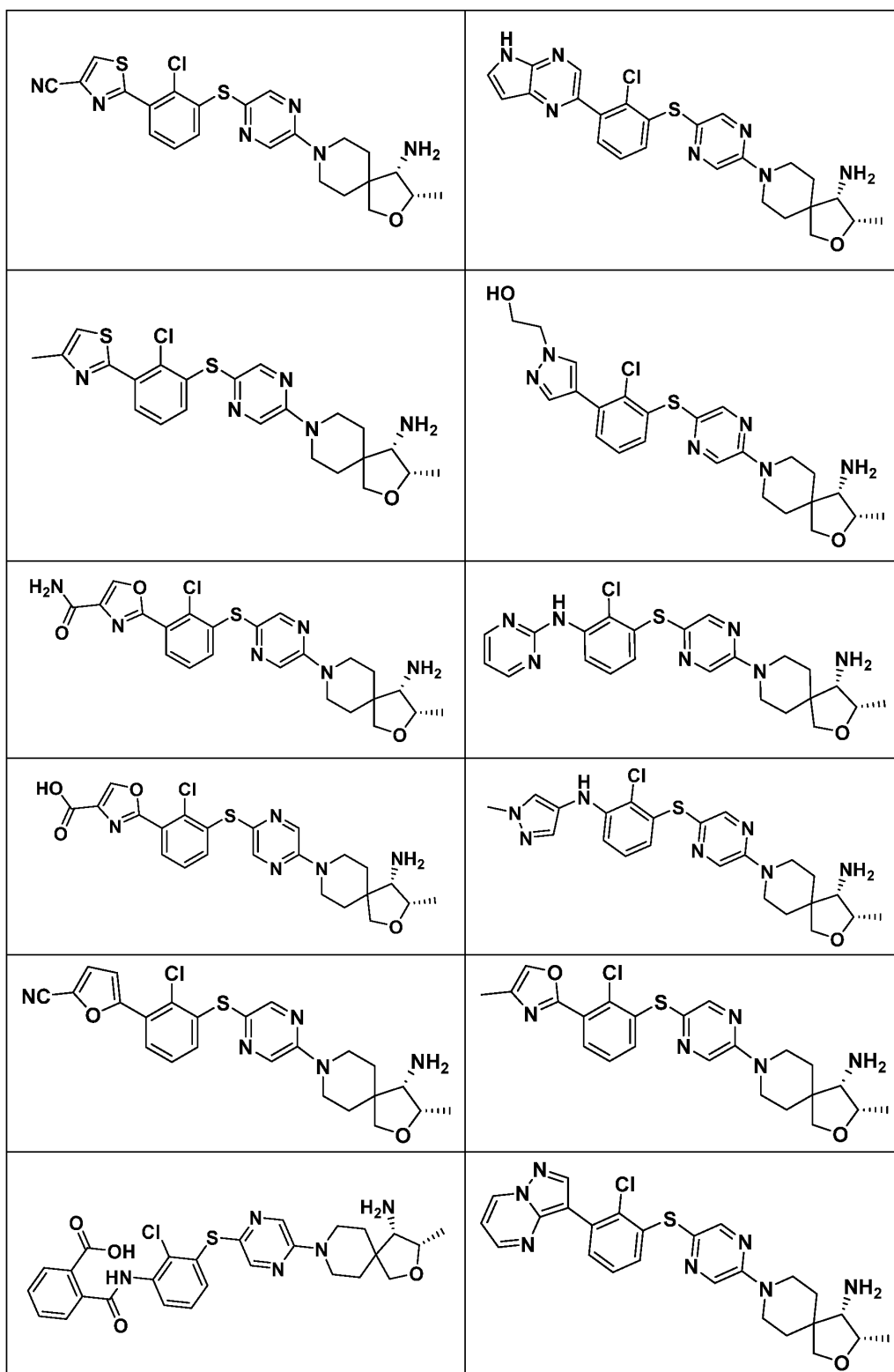
每一个 R^5 各自相同或不同，各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、氨基酰基、取代或未取代的下列基团：C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、-NH₂，所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂ 中的一个或多个取代基所取代；或任意相邻的两个 R^5 形成 3-6 元饱和或者不饱和的环，任选的，所述 3-6 元饱和或者不饱和的环被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基所取代。

在一项更优选的实施方案中，式(I-4)所示结构中，四氢呋喃环上取代的甲基和氨基向同一侧翻转。在一项更优选的实施方案中，所述式(I)化合物选自：









本发明还提供了一种药物组合物，其包含上述任一所述的一种式（I）化合物或其药学上可

接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。

在本发明的一些实施方案中，上述药物组合物还包含药学上可接受的载体。

在一项更优选的实施方案中，上述药物组合物还包括：

-药学上可接受的载体；

5 -辅剂；和/或

-赋形剂。

本发明还提供了一种制备上述药物组合物的方法，其包括将包含上述任一所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物与药学上可接受的载体、辅剂（如稀释剂）和/或赋形剂相混合。

10 本发明还提供了一种药物制剂，其包括上述任一所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或者药物组合物，所述制剂可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、若叶、硬或软胶囊或糖浆剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药物制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，造粒剂和崩解剂、以及润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物质。

15

也可以用其中活性成分与惰性固体稀释剂，或其中活性成分与水溶性载体混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

20 水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂；分散剂或湿润剂可以是天然产生的磷脂。水混悬液也可以含有一种或多重防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油或矿物油中配置而成。油混悬液可含有增稠剂，可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂，可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

25 通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂、适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可介入其它赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂，通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂。可用的甜味剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

30

本发明的药物制剂可以是无菌注射水溶液形式，也可以使用可接受的溶媒或者溶剂有水、格力

氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳，可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置，这种装置的实例是Deltec CADD-PLUS. TM. 5400型静脉注射泵。

- 5 本发明的药物制剂可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可介绍的无毒稀释剂或制剂汇总制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

- 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠
10 中为液体，因为在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

 如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、或者患者的年龄、或者患者的体重、或者患者的健康状况、或者患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物（I）的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

- 15 本发明还提供了上述具有式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者所述的药物组合物，或者所述的药物制剂，其用作预防和治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶（SHP2, Src Homolgy-2 phosphatase）介导的或依赖的疾病或病症。

- 本发明还提供了上述具有式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者所述的药物组合物，或者所述的药物制剂用作预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症的用途。
20

 本发明还提供了上述具有式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者所述的药物组合物，或者所述的药物制剂在制备预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症的药物中的应用。

- 其中，上述非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症选自癌症、中枢神经系统缺陷、
25 心血管系统缺陷、血液系统缺陷、免疫或炎症疾病、易感染性疾病、代谢缺陷、神经缺陷、精神缺陷和升值缺陷。其中所述癌症可以为乳腺癌、子宫内膜癌、头颈癌、皮肤癌、肺癌、肝癌、白血病、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、胆管癌、食管癌、胰腺癌、结直肠癌、脑胶质瘤、平滑肌瘤输卵管肿瘤、肾癌、骨髓瘤、骨癌、甲状腺癌。所述中枢神经系统缺陷可以是酒精中毒或偏头疼；所述心血管系统

缺陷可以为主动脉瘤、易感性心肌梗死、主动脉瓣硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高血压；所述血液系统缺陷可以为深静脉血栓形成；所述免疫及炎症疾病可以为关节炎、多发性硬化症、肝硬化；所述易感染性疾病可以为乙型肝炎、慢性肝炎、骨质减少、骨质疏松症；所述神经缺陷可以为阿尔茨海默症、帕金森病、偏头疼、眩晕；所述精神缺陷可以为神经性厌食、注意力缺陷伴多动障碍、痴呆、

- 5 严重抑郁障碍、精神病；所述生殖缺陷可以为月经初潮年龄、子宫内膜异位症、不育症等。

本发明还提供了一种预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症的方法，其包括下列步骤：将治疗有效量的上述具有式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者所述的药物组合物，或者所述的药物制剂施用于对其有需求的患者。

- 10 术语“治疗有效量”是指能够诱发细胞、组织、器官或生物体（例如患者）产生生物或医学反应的药物活性成分的剂量。

术语“施用”是指将药物活性成分（比如本发明的化合物）或包含药物活性成分的药物组合物（例如本发明的药物组合物）应用于患者或其细胞、组织、器官、生物流体等部位，以便使药物活性成分或药物组合物与患者或其细胞、组织、器官、生物流体等部位接触的过程。常见的施用方式包括（但

15 不限于）口服施用、皮下施用、肌肉施用、腹膜下施用、眼部施用、鼻部施用、舌下施用、直肠施用、阴道施用等。

术语“对其有需求”是指医生或其他护理人员对患者需要或者将要从预防和/或治疗过程中获益的判断，该判断的得出基于医生或其他护理人员在其专长领域中的各种因素。

术语“患者”（或称受试者）是指人类或非人类的动物（例如哺乳动物）。

- 20 本发明还提供了一种药物联合形式，其包含上述具有式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者所述的药物组合物，或者所述的药物制剂以及至少一种额外的预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症的治疗剂。

- 本发明的上述具有式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者所述的药物组合物，或者所述的药物制剂可与包括但不限于下述化合物或者抗体进行
- 25 联合用药或者与抗体药物进行抗体偶联药物。

本发明还提供了一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物的制备方法，以下通过描述了式I所示化合物的几种典型的合成路线，以进一步描述本发明的技术方案，具体结合以下示出的反应路线可以看出：

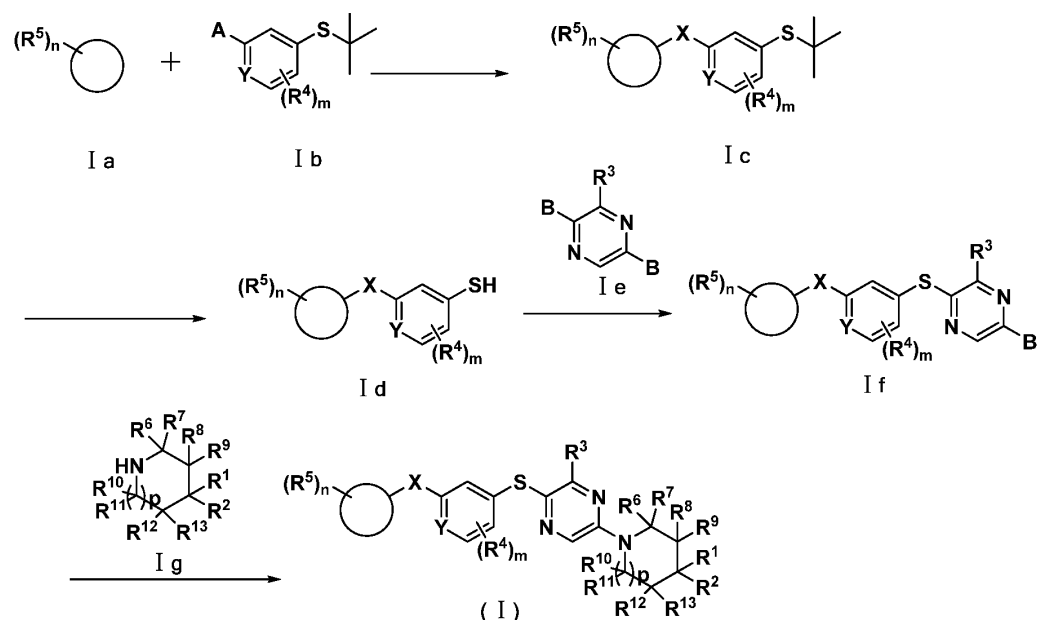
- （1）化合物 Ia 和化合物 Ib 在碱的作用下反应得到化合物 Ic，其中 Ib 中 A 为卤素原子，优选为
- 30 氯、溴或碘，X 为化学键；

（2）化合物 Ic 经脱保护得到化合物 Id；

(3) 化合物 Id 和化合物 Ie 反应得到化合物 If, 其中化合物 Ie 中的 B 为卤素原子, 优选为氯、溴或碘;

(4) 化合物 If 和 Ig 在碱的作用下反应得到化合物 (I)。

反应的合成路线图如下:



5

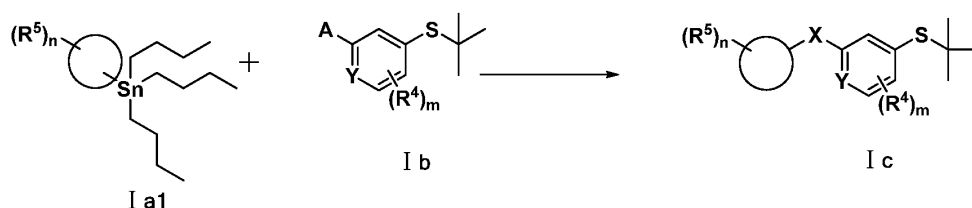
在一项优选的实施方案中, 步骤(1)中, 反应的催化剂为碘化亚铜和碱, 碱优选为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾或叔丁醇锂。

在一项优选的实施方案中, 步骤(2)中, 脱保护反应的催化剂为质子酸或路易斯酸, 优选为三氯化铝。

在一项优选的实施方案中, 步骤(3)中, 反应的催化剂为有机碱或无机碱催化剂, 其中无机碱优选为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠, 有机碱优选为三乙胺、二乙胺、二异丙胺或 N, N-二异丙基乙胺。

在一项优选的实施方案中, 步骤(4)中, 反应的催化剂为有机碱或无机碱催化剂, 其中无机碱优选为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠, 有机碱优选为三乙胺、二乙胺、二异丙胺或 N, N-二异丙基乙胺。

本发明还提供了另一种制备化合物 Ic 的方法, 用化合物 Ia 和化合物 Ib 反应得到化合物 Ic, 反应催化剂为偶联反应催化剂, 优选为四(三苯基磷)钯。反应路线图如下:



本发明还提供了另一种合成化合物 (I) 的方法, 包括

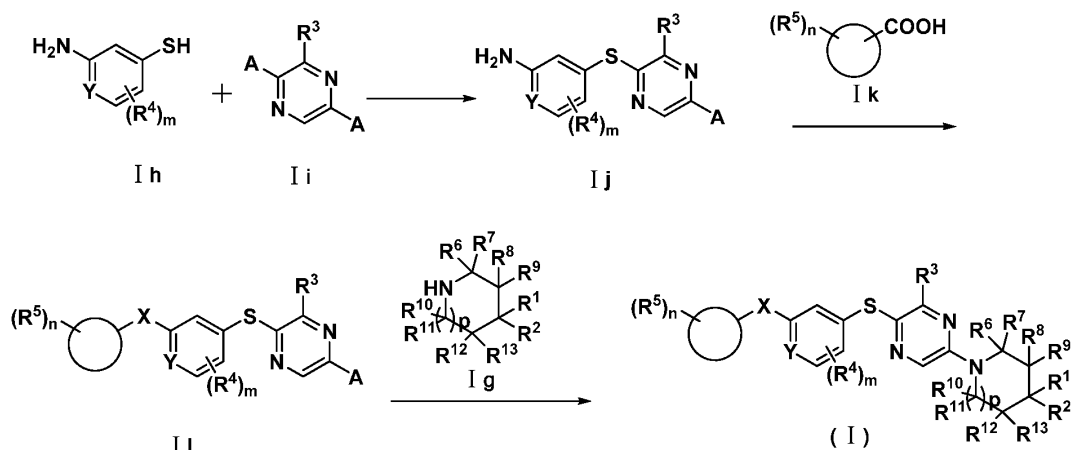
- (1) 化合物 Ih 和化合物 Ii 反应得到化合物 Ij, 化合物 Ii 中的 A 为卤素原子, 优选为氯、溴或碘;
- 5 (2) 化合物 Ij 和化合物 Ik 反应得到化合物 II, 化合物 II 中的 X 为-CONH-;
- (3) 化合物 II 和化合物 Ig 反应得到化合物 (I)。

在一项优选的实施方案中, 步骤 (1) 中, 反应的催化剂为有机碱或无机碱, 其中无机碱优选为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠, 碳酸铯, 有机碱优选为三乙胺、二乙胺、二异丙胺或 N,N-二异丙基乙胺。

- 10 (4) 在一项优选的实施方案中, 步骤 (2) 中, 反应催化剂为氯化亚砷和/或有机碱, 有机碱优选为三乙胺、二乙胺、二异丙胺或 N,N-二异丙基乙胺、吡啶或 4-二甲氨基吡啶。

在一项优选的实施方案中, 步骤 (2) 中, 反应催化剂为有机碱, 有机碱优选为三乙胺、二乙胺、二异丙胺、N, N-二异丙基乙胺、吡啶或 4-二甲氨基吡啶。

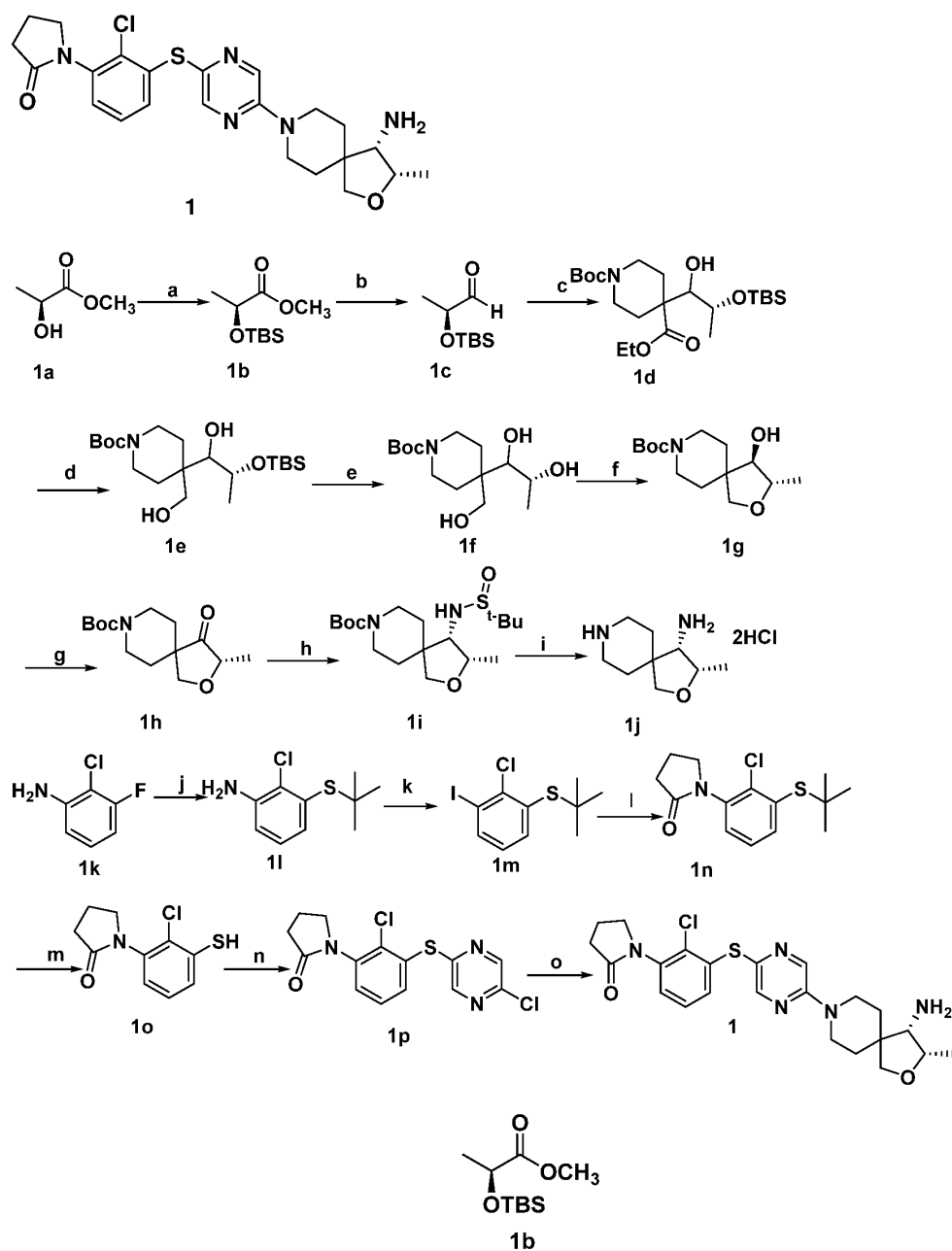
反应的合成路线图如下:



15

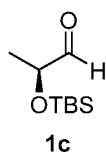
下面的实施例可以对本发明做进一步的描述, 然而, 这些实施例不应作为对本发明的范围的限制。

实施例 1



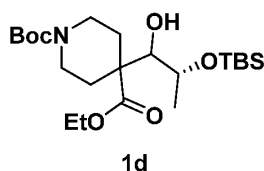
- 向 **1a** (104 g, 1.0 mol) 的二氯甲烷 (600 mL) 溶液中, 加入咪唑 (102 g, 1.5 mol),
- 5 冰水浴冷却下滴加叔丁基二甲基硅烷 (165 g, 1.1 mol) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液, 室温反应 16 小时。将反应液用二氯甲烷稀释, 水洗 3 次, 有机相用无水硫酸钠干燥。过滤干燥剂, 滤液浓缩, 得到 **1b** 粗品 (237 g, 产率 100%), 直接用于下一步反应。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.32 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H)。

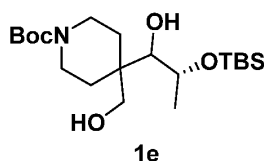


冰水浴下，向 **1b** (120 g, 0.55 mol) 的二氯甲烷 (600 mL) 溶液中，滴加二异丁基氢化铝 (367 mL, 0.55 mol, 1.5 M 甲苯溶液)，反应 16 小时。滴加甲醇 (100 mL) 淬灭反应，加入硅藻土搅拌均匀。过滤，滤液用二氯甲烷稀释，水洗 3 次，有机相用无水硫酸钠干燥。过滤干燥剂，滤液浓缩，残留物用硅胶柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1 淋洗) 得到 **1c** (56 g, 产率 54%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 4.08 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 8.0$ Hz 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H)。

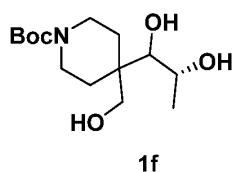


10 氮气保护下，将二异丙胺 (23.4 mL, 166 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (220 mL) 中，降温至 -20°C ，滴加正丁基锂 (64 mL, 160 mmol, 2.5 M 的正己烷溶液)，反应 1 小时后，滴加 N-叔丁氧羰基-4-哌啶甲酸乙酯 (27.5g, 107 mmol) 的无水四氢呋喃 (50 mL) 溶液，升温至 0°C 反应 1 小时，加入 **1c** (20.5 mL, 102 mmol)， 0°C 反应 3 小时。以 5% 碳酸氢钠溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3 次，无水硫酸钠干燥有机相。过滤，减压浓缩，残留物用硅胶柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到 **1d** (32.6 g, 产率 72%)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 446.7。



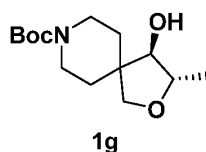
冰水浴下，向 **1d** (31.7 g, 71 mmol) 的四氢呋喃 (600 mL) 溶液中分批加入硼氢化锂 (2.3 g, 107 mmol)，加完后，室温反应 16 小时。冰水浴冷却至 0°C ，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3 次，有机相用无水硫酸钠干燥。过滤干燥剂，滤液浓缩，得到 **1e** 粗品 (30.2 g, 产率 100%)，直接用于下一步。

MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 404.5, $[\text{M}-\text{H}]^-$: 402.4



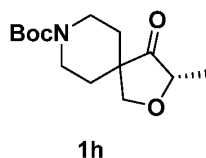
将 **1e** (59.0 g, 146 mmol) 溶解于四氢呋喃(600 mL)中, 加入四丁基氟化铵(35 g, 109 mmol), 室温搅拌 16 小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 加乙酸乙酯分层, 水相萃取至无产物, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 滤液减压浓缩, 柱层析得到 **1f** (24 g, 产率 57%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.94-4.00 (m, 1H), 3.65-3.81 (m, 5H), 3.07-3.15 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290.3, $[\text{M}-\text{H}]^-$: 288.3。



10 将钠氢 (2.3 g, 57.44 mmol) 加入四氢呋喃 (80 mL) 中, 降温至 -15°C , 滴加 **1f** (8.3 g, 28.72 mmol) 的四氢呋喃(50 mL)溶液, 继续滴加对甲苯磺酰氯(1.72 g, 9 mmol)的四氢呋喃(15 mL)溶液, 反应 16 小时。将反应液降温至 -15°C , 滴加饱和氯化铵溶液至无气泡产生, 加乙酸乙酯分层, 水相萃取至无产物, 合并有机相用饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 滤液减压浓缩, 柱层析得到 **1g** (5 g, 产率 64%)。

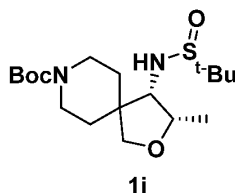
15 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.08-4.14 (m, 1H), 3.01-3.80 (m, 7H), 1.68-1.81 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H).



20 将 **1g** (13.5 g, 49.7 mmol) 加入到二氯甲烷 (160 mL) 中, -10°C 下分批加入戴斯-马丁氧化剂 (42 g, 99 mmol), 0°C 反应 16 小时。加入乙醚 (500 mL), 大量固体析出, 过滤, 用乙醚 (100 mL) 洗一次, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和硫代硫酸钠水溶液依次洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥。过滤干燥剂, 滤液减压浓缩, 柱层析分离得到 **1h** (5.5 g, 产率 41%)。

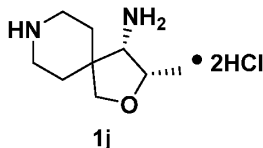
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 4H), 2.96-3.16 (m, 2H),

1.55-1.79 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。



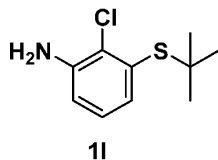
将 **1h** (20.0 g, 274.3 mmol) 和 R-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (33.2 g, 274.3 mmol) 溶解于四氢呋喃 (350 mL) 溶液，加入钛酸四乙酯 (67.7 g, 297 mmol)，氮气置换，100℃下反应 20 小时。冷却至 -25℃ 后加入甲醇 (30 mL)，分批加入硼氢化锂 (5.97 g, 274.3 mmol)，加完后在 -10℃ 反应 45 分钟。在 -10℃ 下加入饱和氯化铵溶液，大量固体析出，抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗，滤液分层，水相再用乙酸乙酯萃取至无产品，有机相用饱和食盐水洗一次，硫酸钠干燥，过滤干燥剂，有机相减压浓缩，柱层析分离得到 **1i** (12.4 g，产率 59%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.15-4.19 (m, 1H), 3.63-3.88 (m, 4H), 3.30-3.44 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺: 375.3, [M-H]⁻: 373.5。



将 **1i** (12.0 g, 32.1 mmol) 溶解于甲醇 (150 mL) 中，加入 HCl 的二氧六环溶液 (15 mL, 4 M)，升温至 40℃，搅拌反应 1 小时，停止反应。反应液冷却至室温，减压浓缩，得到 **1j** (7.85 g，产率 100%)。

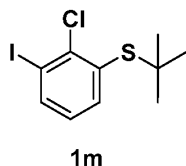
¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.25 (br, 2H), 8.38 (br, 3H), 4.20-4.23 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.46 (br, 1H), 3.14-3.23 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 2H), 1.69-2.01 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺: 171.2。



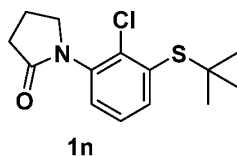
20

将 **1k** (50 g, 0.3448 mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (500 mL) 中，加入叔丁基硫醇 (87 g, 0.9374 mol)，碳酸铯 (224 g, 0.6696 mol)，氮气保护下，升温至 120℃ 反应 24 小

时，以乙酸乙酯稀释反应混合物，并以水进行淬灭，分离有机相，并用饱和食盐水洗涤将五次，硫酸钠干燥，过滤干燥剂，有机相减压浓缩得油状物 **1l**，产品不经纯化直接进行下步反应。

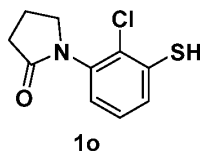


- 5 将 **1l** (1 g, 4.65 mmol) 加入浓盐酸 (2 mL) 中，-5℃下滴加亚硝酸钠 (0.25 g, 5.26 mmol) 的水溶液 (10 mL)，搅拌 30 分钟，-5℃下滴加碘化钾 (1.08 g, 9.3 mmol) 的水溶液 (10 mL)。10 分钟后停止反应，加乙酸乙酯，水洗，硫酸钠干燥，过滤，有机相减压浓缩，柱层析得固体 **1m** (1 g, 产率 66.7%)。



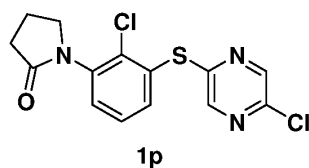
- 10 将碘化亚铜 (5.84 mg, 0.03 mmol)，碳酸钾 (169.6 mg, 1.2 mmol) 加入到甲苯 (4 mL) 中，氮气置换，然后加入 N, N'-二甲基乙二胺 (5.4 mg, 0.06 mmol)，**1m** (200 mg, 0.61 mmol)，2-吡咯烷酮 (64.7 mg, 0.76 mmol)，回流 16 小时。加乙酸乙酯萃取，水洗，硫酸钠干燥，过滤，有机相减压浓缩，柱层析得固体 **1n** (6.1 mg, 产率率 71.8%)。

- ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H),
15 2.44-2.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.16-2.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H) 。 LCMS *m/z* [M+H]⁺: 284.7。

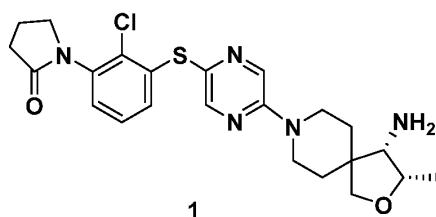


- 将三氯化铝 (424 mg, 3.3 mmol) 加入到无水二氯甲烷 (20 mL) 中，搅拌 10 分钟，加入 **1n** (300 mg, 1 mmol)，3 小时后将反应液倒入冰水，加二氯甲烷萃取，硫酸钠干燥，过滤，有机相减压浓缩，得油状物 **1o** (182 mg, 产率 80%)。

LCMS *m/z* [M+H]⁺: 228.4



将 **1o** (286 mg, 1.26 mmol) 溶于异丙醇 (5 mL) 中, 然后加入二氯吡嗪 (376 mg, 2.5 mmol), 二异丙胺 (323 mg, 2.5 mmol), 氮气置换, 80℃ 反应过夜, 冷却后浓缩并经过柱层析, 得到黄色油状物 **1p** (400 mg)。LCMS m/z $[M+H]^+$: 340.3。

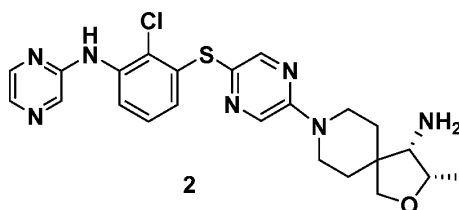


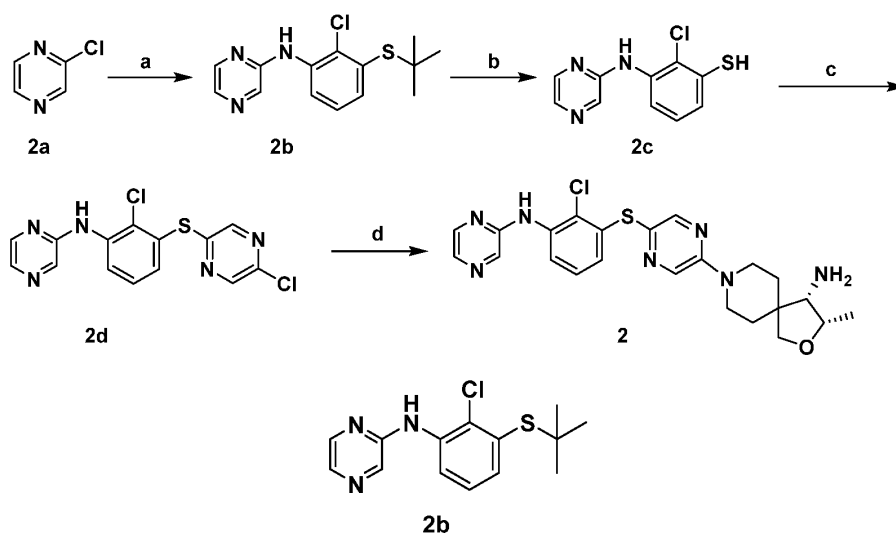
5

将 **1p** (413 mg, 1.22 mmol), **1j** (417 mg, 2.5 mmol), N, N-二异丙基乙胺 (317 mg, 2.5 mmol) 溶解于 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL)。氮气置换, 100℃ 反应过夜, 旋干溶剂直接制备得三氟乙酸盐, 碳酸氢钠中和, 二氯甲烷萃取, 干燥浓缩, 冻干得到目标产物 **1** (115 mg, 第 n 和 o 两步产率 20%)。

10 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 3H), 3.50-3.48 (m, 2H), 2.92-2.91 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 3H), 1.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H)。MS m/z $[M+H]^+$: 474.7。

15 实施例 2



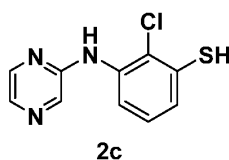


将 **2a** (1 g, 4.65 mmol), **11** (0.64 g, 5.58 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 然后加入叔丁醇钠 (0.63 g, 6.51 mmol), 4, 5-双二苯基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽

- 5 (28 mg), 氮气置换 3 次, 加入三(二亚苄基茚丙酮)二钯 (39 mg), 120℃ 反应 1 小时。冷却至 20℃ 加入水和乙酸乙酯, 分层, 水相再用乙酸乙酯萃取两次, 硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩, 柱层析分离得到 **2b** (660 mg, 产率 48.5%)。

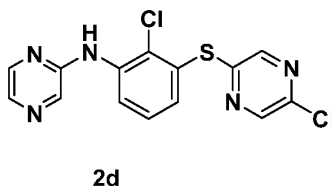
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 1.38 (s, 9H)。

- 10 LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294.1。



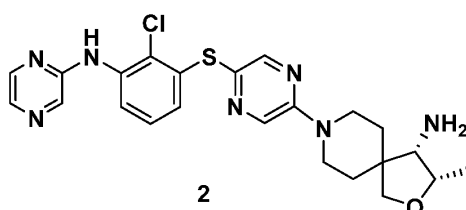
将 **2b** (0.44 g) 溶于浓盐酸 (22 mL) 中, 50℃ 反应 2 小时。冷却至 20℃, 碳酸氢钠淬灭至中性, 水相用乙酸乙酯萃取 3 次, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 柱层析分离得到 **2c** (193 mg, 产率 54.2%)。

- 15 LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238.0, $[\text{M}-\text{H}]^-$: 236.0。



将 **2c** (160 mg, 0.675 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 然后加入 2, 5-二氯吡嗪 (201 mg, 1.35 mmol), 碳酸钾 (279 mg, 2.025 mmol), 升温至 80℃ 反应 2 小时。冷却至 20℃ 抽滤, 滤液减压浓缩干, 柱层析分离得到 **2d** (62 mg, 产率 26.3%)。

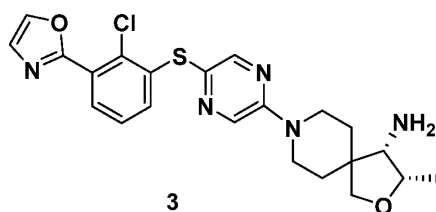
¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.06 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺: 350.0, [M-H]⁻: 348.0。

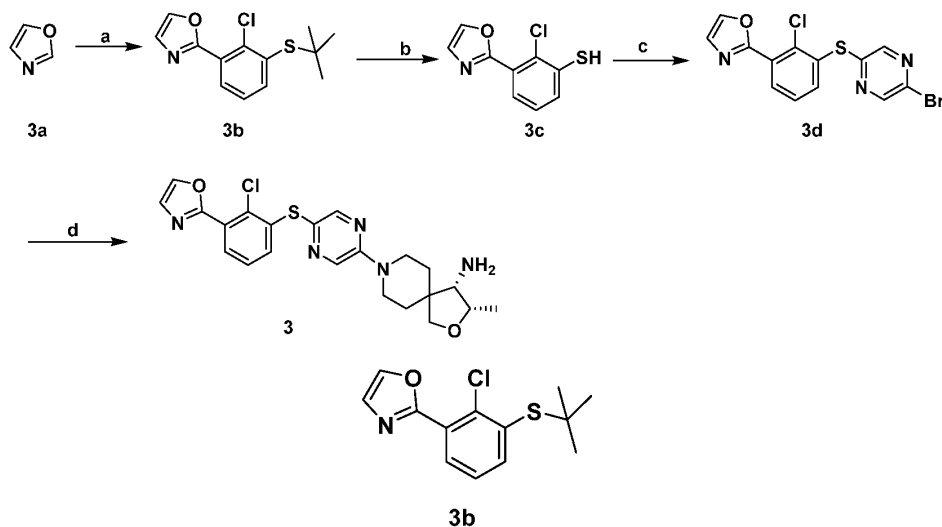


向反应瓶中加入 **2d** (462 mg, 1.83 mmol), **1j** (622 mg, 3.66 mmol), N, N-二异丙基乙胺 (944 mg, 7.32 mmol), N-甲基吡咯烷酮 (10 mL), 120℃ 反应过夜。油泵浓缩, 粗品直接制备, 浓缩得到目标产物 **2** (150 mg, 产率 23%)。

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.97 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*₁ = 4.0 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J*₁ = 4.0 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*₁ = 4.0 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.38-3.46 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.41-1.79 (m, 6H), 1.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。MS *m/z* [M+H]⁺: 484.2。

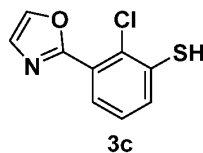
实施例 3



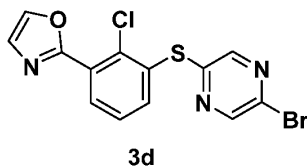


将 **3a** (530 mg, 7.68 mmol) 加入 N, N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 然后加入 **1m** (5 g, 15.36 mmol), 叔丁醇锂 (1.23 g, 15.36 mmol), 碘化亚酮 (146 mg, 0.768 mmol), 放入预热的 140°C 的油浴中, 反应 20 分钟, 冷却到室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 过柱得到 **3b** (980 mg, 产率 49%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.92 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

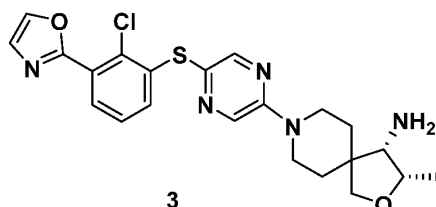


10 将 **3b** (1.6 g, 5.99 mmol) 溶解于甲苯 (32 mL), 加入无水三氯化铝 (3.2 g, 23.97 mmol), 氮气保护, 室温搅拌反应 1 小时。加冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取分层, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 得粗品 **3c** (2.1 g, 产率 100%), 直接用于下一步反应。



15 将 2, 5-二溴吡嗪 (2.77 g, 11.94 mmol), 加入异丙醇 (30 mL) 中, 氮气保护, 升温 88°C 搅拌, 缓慢滴加 (**3c**/异丙醇/N, N-二异丙基乙胺) (1.26 g, 5.97 mmol/15 mL/1.5 g, 11.94 mmol), 持续滴加 1 小时。降温过滤, 乙酸乙酯淋洗, 水洗, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 柱纯化得 **3d** (380 mg, 产率 17.3%)。

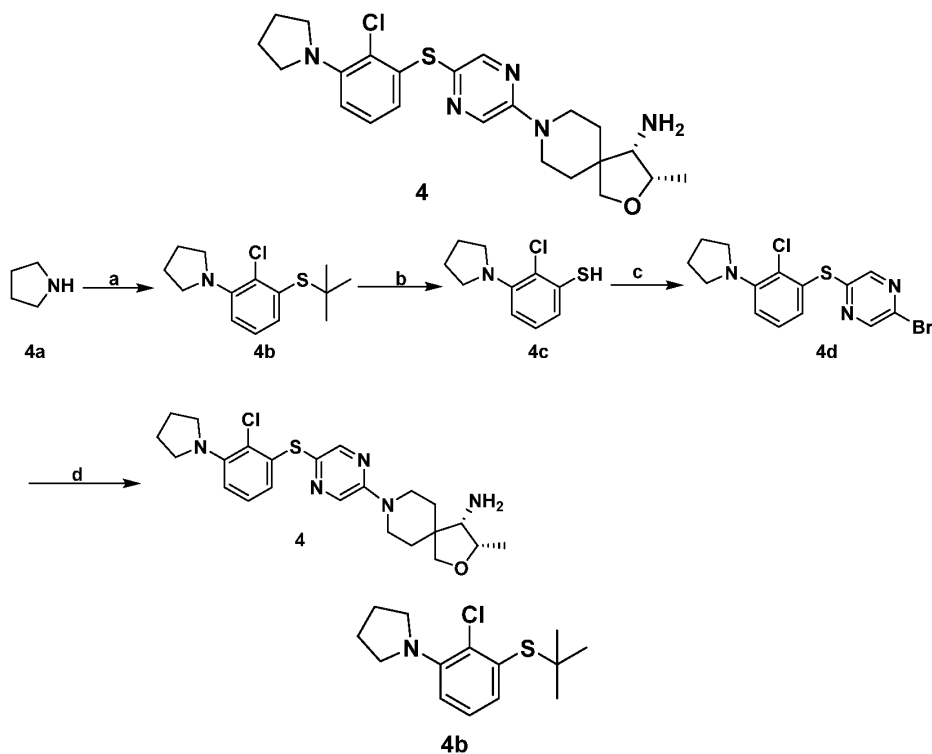
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H).



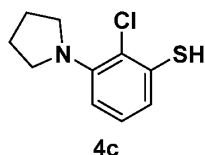
向异丙醇 (50 mL) 中加入 **3d** (727 mg, 1.9375 mmol), **1j** (1.1 g, 3.947 mmol), 磷酸钾 (1.4 g, 6.6 mmol), 氮气置换, 升温 95°C 搅拌 16 小时。减压浓缩, 加入二氯甲烷和水分层, 二氯甲烷萃取 2 次, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 过柱得到目标产物 **3** (300 mg, 产率 48%)。

^1H NMR (DMSO , 400 MHz): δ 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.49-3.32 (m, 3H), 2.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.74-1.43 (m, 6H), 1.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 458.3。

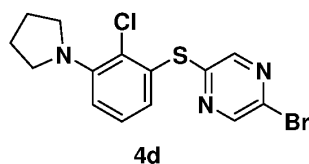
实施例 4



将 **4a** (22 mg, 0.31 mmol) 加入二甲苯 (2 mL) 中, 然后加入 **1m** (100 mg, 0.31 mmol), 2-二环己基磷-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯 (10 mg, 0.031 mmol), 叔丁醇钾 (103 mg, 0.93 mmol), 氯(2-二环己基磷基-2',6'-二 I -丙氧基- 1,1'-联苯)[2- (2-氨基乙基苯基)]钯(II)-甲基叔丁基醚 (10 mg, 0.031 mmol), 升温至 120°C 反应 18 小时, 浓缩, 过柱得到 **4b** (41 mg, 产率 50%)。

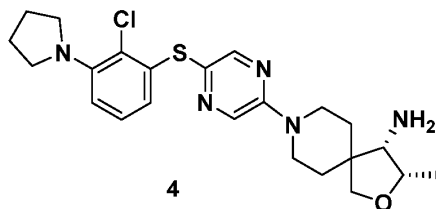


按照合成 **3c** 的方法得到 **4c**。



按照合成 **3d** 的方法得到 **4d**。

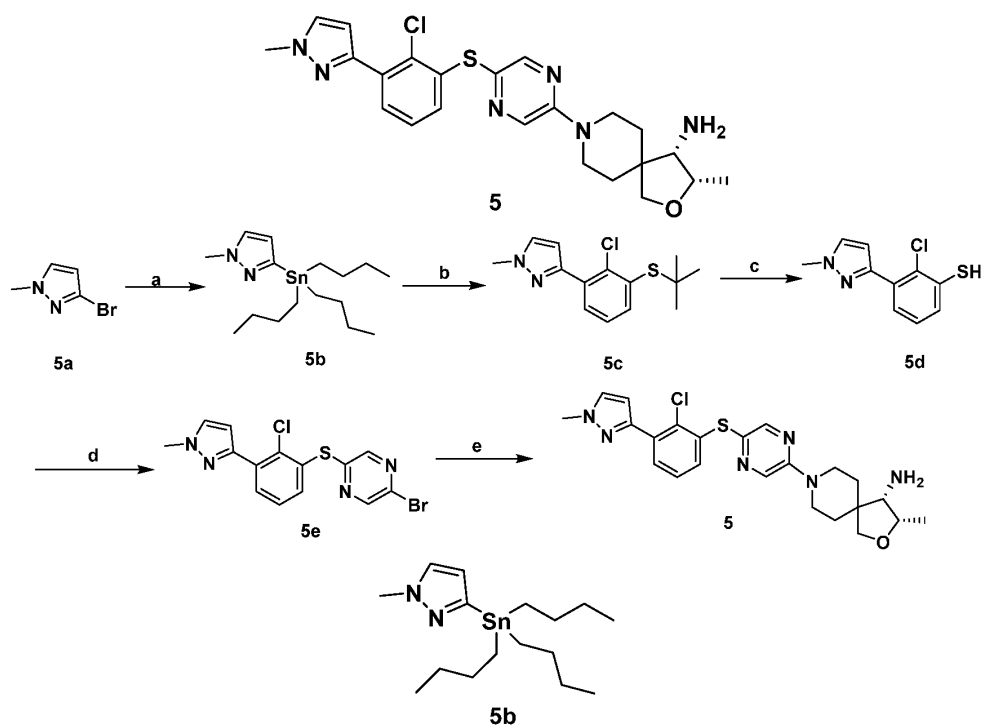
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 1.96 (m, 4H)。



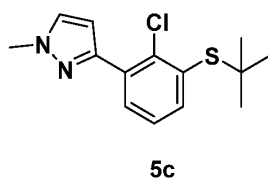
按照合成 **3** 的方法得到目标产物 **4**。

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.40 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.49-3.26 (m, 7H), 2.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.10 (br s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.74-1.43 (m, 4H), 1.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。LCMS *m/z* [*M*+*H*⁺]: 460.3。

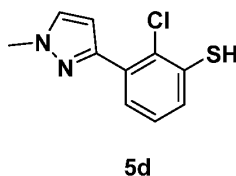
实施例 5



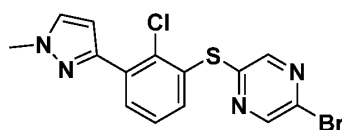
将 **5a** (1 g, 6.25 mmol) 加入甲苯 (16 mL) 中, 然后加入六正丁基二锡 (3.61 g, 6.25 mmol), 四三苯基磷钯 (358 mg, 0.312 mmol), 升温至 115℃ 反应 4.5 小时, 浓缩过柱得到 **5b** (489 mg, 产率 21%)。



将 **5b** (389 mg, 1.046 mmol) 加入二甲苯 (16 mL) 中, 然后加入 **1m** (340 mg, 1.046 mmol), 四三苯基磷钯 (60 mg, 0.0522 mmol), 升温至 155℃ 反应 2 小时, 浓缩过柱得到 **5c** (216 mg, 产率 74%)。

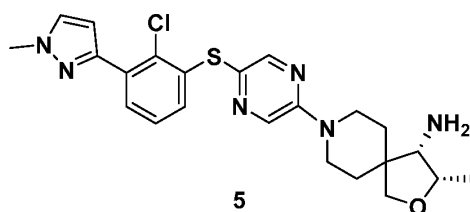


将 **5c** (100 mg, 0.3571 mmol) 溶解于甲苯 (3.4 mL) 中, 加入无水三氯化铝 (218 mg, 1.428 mmol), 氮气保护下, 室温搅拌 1 小时, 加冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取分液, 水洗, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 得 **5d** 粗品。

**5e**

将 2, 5-二溴吡嗪(195 mg, 0.7142mmol)溶解于异丙醇 (3 mL) 中, 氮气保护下, 升温到 88℃, 缓慢滴加 **5d** (0.3571 mmol) /异丙醇 (1.6 mL) /N, N-二异丙基乙胺 (106 mg, 0.7142 mmol) 的混合溶液, 0.5 小时滴加完, 88℃下搅拌 16 小时。降温, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 柱纯化得 **5e** (58mg, 产率 43%)。

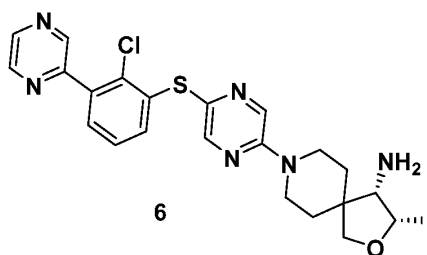
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

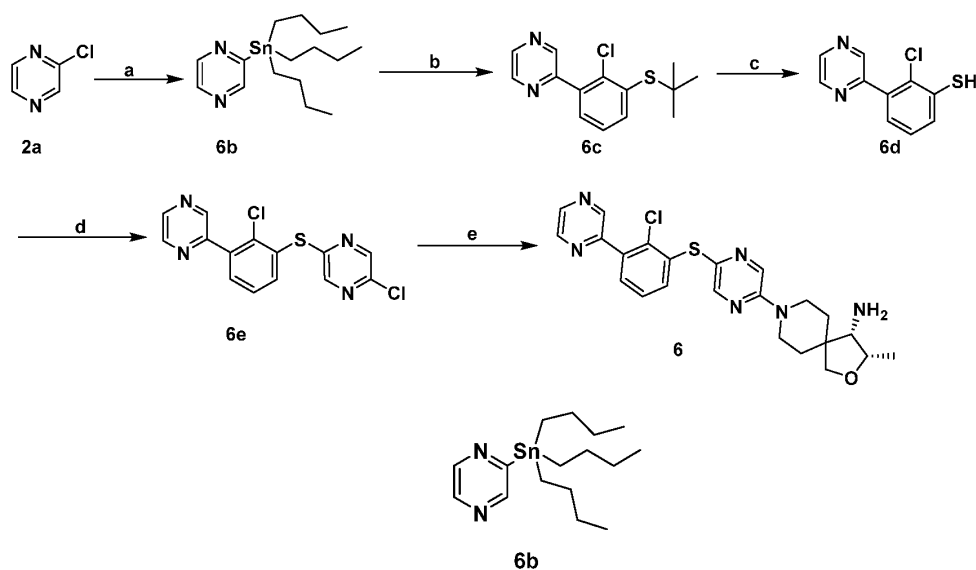
**5**

向异丙醇 (50 mL) 中加入 **5e** (500 mg, 1.316 mmol), **1j** (1.1 g, 3.947 mmol), 磷酸钾 (1.4 g, 6.6 mmol), 氮气置换, 升温 95℃搅拌 16 小时。浓缩, 加入水, 二氯甲烷萃取 2 次, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 乙酸乙酯析晶得到目标产物 **5** (300 mg, 产率 48%)。

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 5H), 3.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.77-1.41 (m, 6H), 1.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。LCMS *m/z* [M+H⁺]: 471.3。

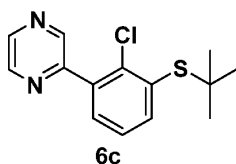
实施例 6

**6**



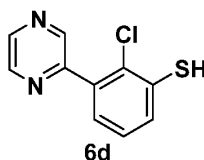
将二异丙胺 (4.65 g, 46 mmol) 溶解于四氢呋喃 (50 mL) 中, 冰水浴下加入正丁基锂 (18.4 mL, 46 mmol), 冰水浴下反应 15 分钟, 然后滴加正丁基锡氢 (13.35 g, 46 mmol), 继续反应 20 分钟, 冷却至 -78°C , 缓慢滴加 **2a** (5 g, 44 mmol, in 100 mL THF), -78°C 反应 4 小时, 升温至 -40°C , 滴加饱和氟化钾水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 过柱得到 **6b** (7.4 g, 产率 46%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.71-8.73 (m, 1H), 8.57(d, $J = 4.0$ Hz 1H), 8.36-8.40 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 6H), 1.30-1.39 (m, 6H), 1.16-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 8.0$ Hz 9H)。



10

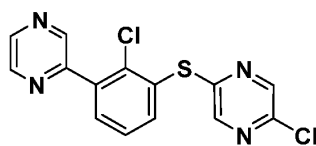
将 **6b** (6.8 g, 18.4 mmol), **1m** (5 g, 15.3 mmol) 溶解二甲苯 (50 mL) 中, 四(三苯基膦)钯 (1.78 g, 1.3 mmol), 氮气置换, 升温至 150°C 反应 6 小时, 冷却后旋干溶剂过柱, 得到 **6c** (4.2 g, 产率 99%)。



15

将 **6c** (500 mg, 1.8 mmol) 溶解于甲苯 (5 mL) 中, 然后冰水浴下分批加入三氯化铝 (957 mg, 7.2 mmol), 室温反应 1 小时。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤

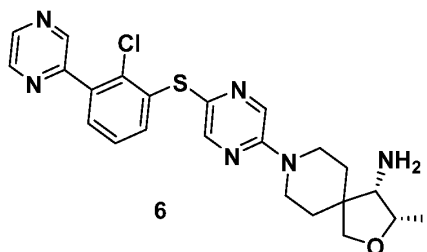
干燥剂，减压浓缩干得 **6d**，直接用于下一步反应。



6e

向异丙醇 (5 mL) 中加入 **6d** (280 mg, 1.26 mmol)，二氯吡嗪 (376 mg, 2.5 mmol)，二异丙胺 (323 mg, 2.5 mmol)，氮气置换 3 次，升温至 80℃ 反应 16 小时，冷却后旋干
5 溶剂过柱，得到 **6e** (400 mg，产率 95%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.71-8.72 (m, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.0 Hz 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H).

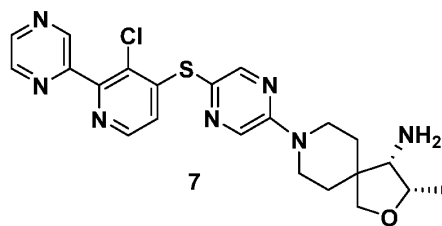


6

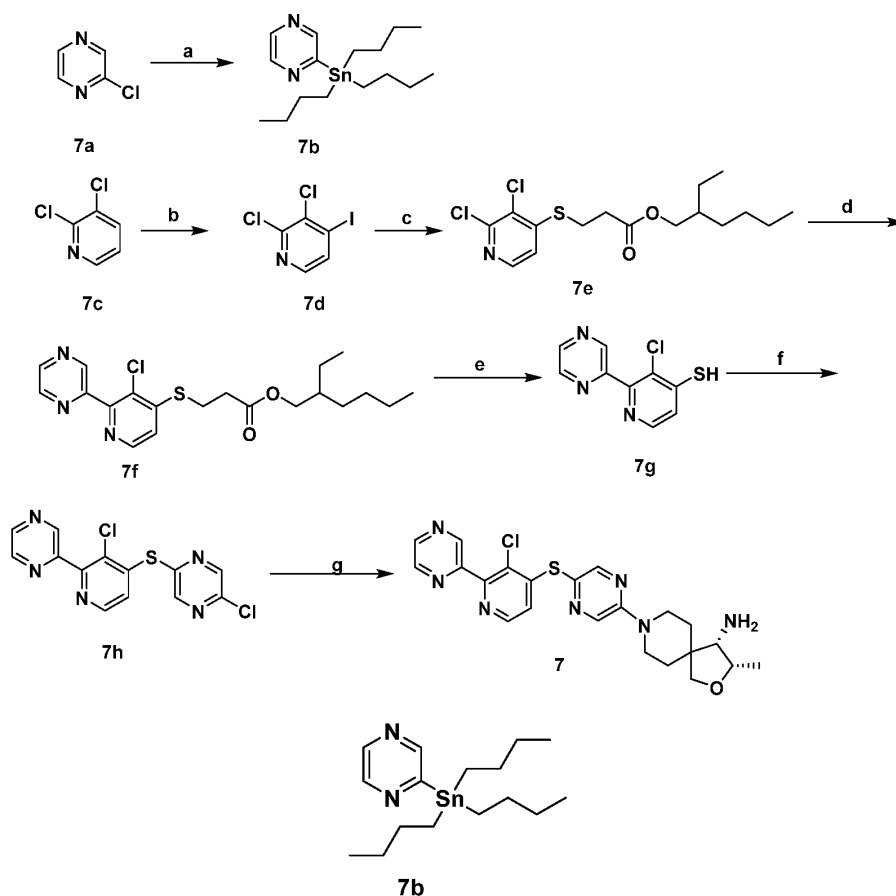
将 **6e** (410 mg, 1.22 mmol) 溶解于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中，然后加入 **1j** (417
10 mg, 2.5 mmol)，二异丙胺 (317 mg, 2.5 mmol)。氮气置换 3 次，升温至 100℃ 反应 16 小时，旋干溶剂直接制备，冻干得到目标产物 **6** (120 mg，产率 21%)。

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.79-8.80 (m, 1H), 8.71-8.72 (d, *J* = 4.0 Hz 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.00-7.02 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 3.89-3.91 (m, 2H), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz 1H), 3.40-3.53 (m, 3H), 2.92 (d, *J* = 4.0 Hz 1H), 1.75-1.80 (m,
15 1H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.09 (d, *J* = 8.0 Hz 3H)。MS *m/z* [M+H]⁺: 469.4。

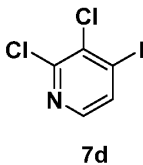
实施例 7



7



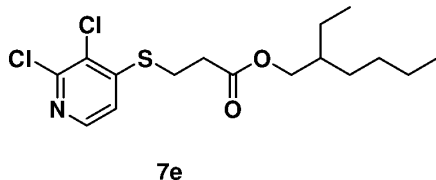
将二异丙胺 (12 g, 86 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL)，氮气置换三次，冰盐浴降温至 -10℃，加入正丁基锂 (36 mL, 86 mmol)，体系控温于 -10℃。滴完在 -10℃，搅拌 15 分钟，然后滴加正丁基锡氢 (26.6 g, 86 mmol)，控温 -5℃，滴完在 -10℃ 反应 20 分钟。再次降温至 -80℃，滴加 **7a** (10 g, 86 mmol) 的四氢呋喃溶液，滴完在 -80℃ 下搅拌 4 小时，加饱和氟化钾 (10 mL) 溶液淬灭，过滤，分液，硫酸钠干燥，过滤干燥剂，减压浓缩干，柱层析纯化得 **7b** (9 g, 产率 28%)。



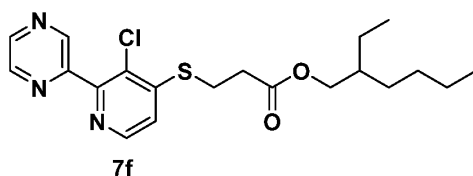
10 向乙醚（150 mL）中加入正丁基锂（27.6 mL，102 mmol），体系降温至-68℃滴加四甲基哌啶（9.8 g，61.2 mmol），反应 30 分钟后，滴加 **7c**（10 g，68 mmol）的四氢呋喃溶液，在-68℃反应 2 小时。用水淬灭反应，乙酸乙酯萃取两次，合并有机相浓缩得粗品

7d (15 g, 产率 83%)。

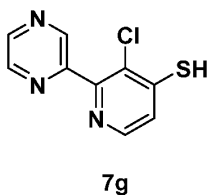
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.90 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=4.0$ Hz, 1H) .



将 **7d** (10.08 g, 36.9 mmol) 溶于二氧六环中, 然后加入 3-巯基丙酸-2-乙己酯 (10.46 g, 47.9 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.533 g, 0.92 mmol), N, N-二异丙基乙胺 (14.31g, 110 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.422 g, 0.46 mmol), 氮气置换三次, 体系升温 108℃, 反应 2 小时, 减压浓缩, 柱层析纯化得 **7e** (10 g, 产率 74%)。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.14 (s, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.04-4.05 (m, 2H), 3.27 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.24-1.41 (m, 8H), 0.86-0.90 (m, 6H).



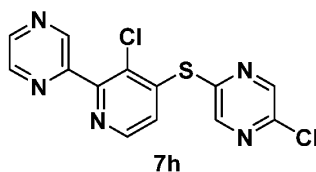
将 **7b** (6.50 g, 17.5 mmol), **7e** (5.30 g, 14.5 mmol) 溶解于二甲苯中, 然后加入碘化亚铜 (0.21 g, 1.10 mmol), 四三苯基膦钯 (3.30 g, 1.09 mmol), 氮气置换三次, 升温至 158℃, 反应 8 小时。再降温至 120℃, 继续反应 16 小时, 加入水淬灭, 乙酸乙酯萃取 2 次, 硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化得 **7f** (1.5 g, 产率 25.4%)。



将 **7f** (1.54 g, 0.1 mmol) 溶于四氢呋喃中, 体系降温至 -68℃, 滴加叔丁醇钾 (1.27 g, 0.2 mmol) 的四氢呋喃溶液, 自然升至室温过夜。加入 5% 碳酸钾 (20 mL) 水溶液, 乙酸乙酯萃取两次, 有机相加入 5% 碳酸钾 (20 mL) 水溶液, 搅拌 10 分钟。分液, 合并水相, 2N 盐酸调节 PH=3, 然后用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 硫酸钠干燥, 减压浓缩得 **7g** (800 mg, 产率 95%)。

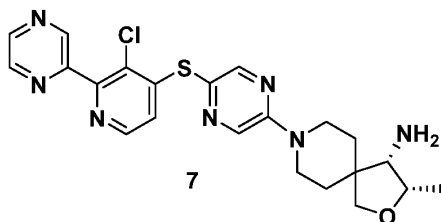
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.11 (s, 1H), 8.74-8.75 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$

Hz, 1H), 7.05 (d, $J=4.0$ Hz, 1H).



将 **7g** (800 mg, 3.6 mmol) 溶解于乙腈 (3 mL) 中, 然后加入 2, 5-二氯吡嗪 (1.69 g, 7.2 mmol), 碳酸钾 (990 mg, 7.2 mmol), 氮气置换 3 次, 体系升温至 85℃ 反应 16 小时。向反应体系中加入二氯甲烷, 过滤, 减压浓缩得 **7h** (630 mg, 产率 46%)。

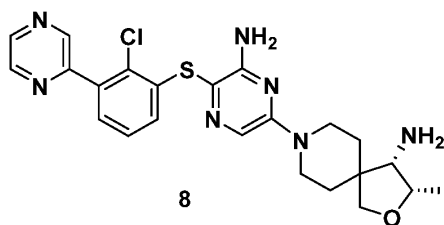
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.01 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.74-8.75 (m, 1H), 8.71 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)。

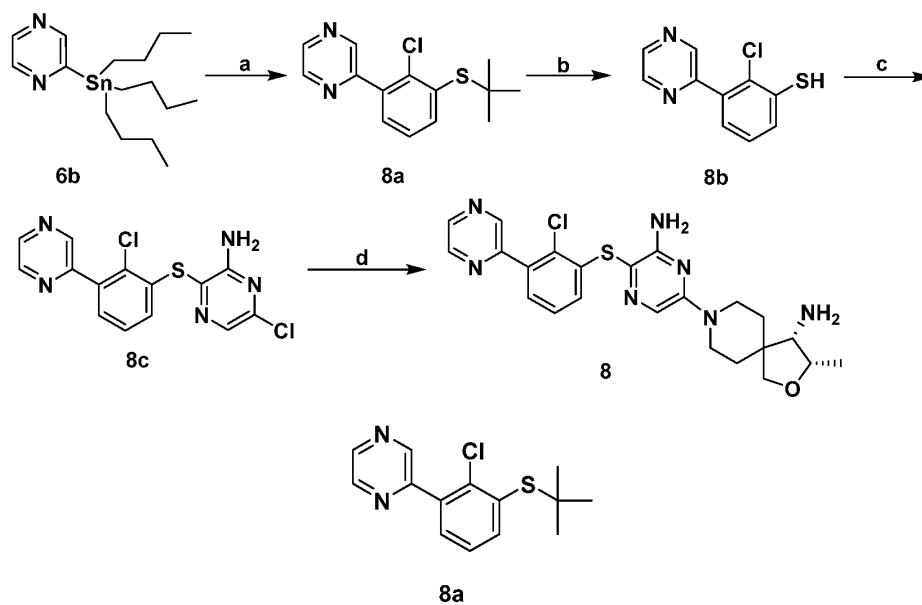


将 **7h** (400 mg, 1.05 mmol), **1j** (529 mg, 1.88 mmol) 溶解于异丙醇 (10 mL) 中, 然后加入磷酸钾 (1.8 g, 8.49 mmol), 氮气置换 3 次, 体系升温至 88℃, 反应 16 小时。过滤, 浓缩, 制备得产品 **7** (81 mg, 产率 16.3%)。

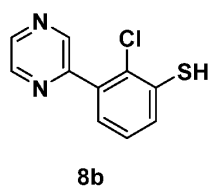
^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.47-3.49 (m, 3H), 2.91 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 1.50-1.78 (m, 6H), 1.06 (d, $J=4.0$ Hz, 3H)。LCMS m/z [$\text{M}+\text{H}^+$]: 470.3。

实施例 8

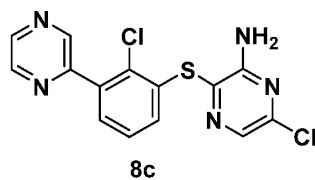




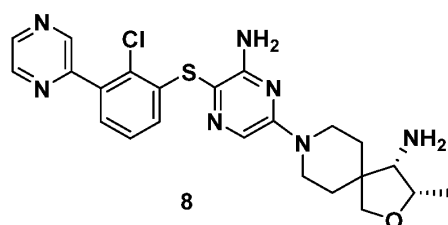
按照合成 **6c** 的方法合成 **8a**。



5 按照合成 **6d** 的方法合成 **8b**。



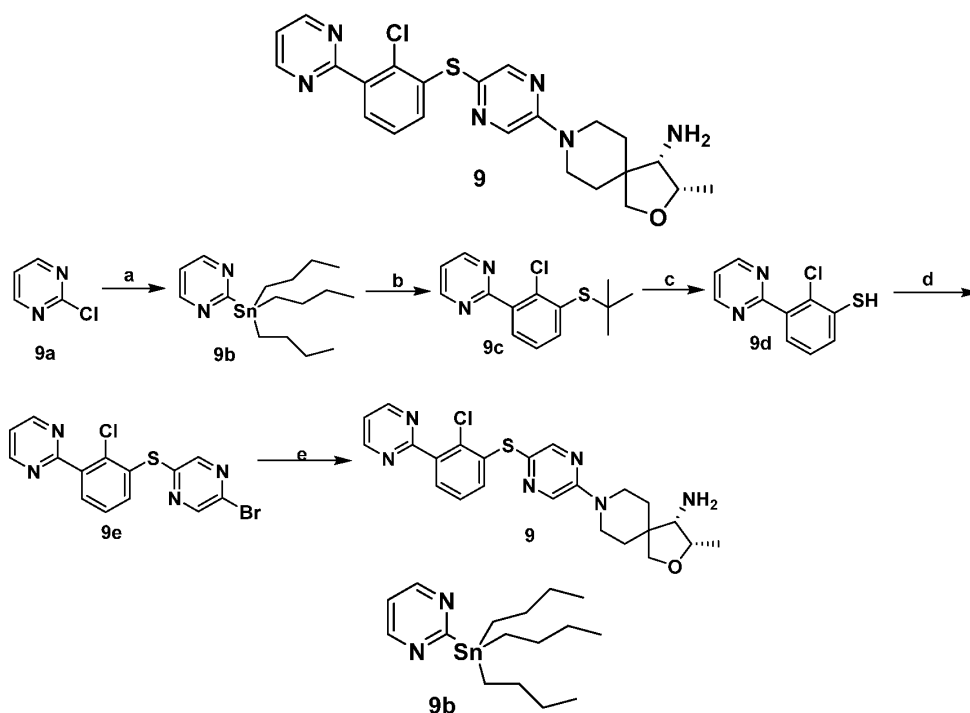
将 **8b** (1.6 g, 7.2 mmol) 溶解于二氧六环 (60 mL) 中, 然后加入 2-氨基-3-溴-5-氯吡嗪 (1.25 g, 7.2 mmol), 磷酸钾 (1.9 g, 10.8 mmol), 1, 10-邻菲罗啉 (216 mg, 1.44 mmol), 氮气置换 3 次, 最后加入碘化亚铜 (228 mg, 1.44 mmol), 氮气置换 3 次。升温至 100℃ 反应回流过夜。冷至室温, 直接浓缩过柱得 **8c** (624 mg, 产率 25%)。



按照合成 **7** 的方法合成 **8**。

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.17 (br s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.74-1.43 (m, 6H), 1.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。LCMS *m/z* [*M*+H⁺]: 484.1。

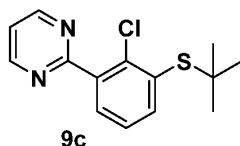
实施例 9



10

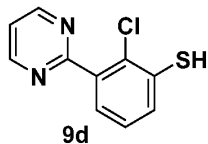
降温到 0℃，向四氢呋喃 (100 mL) 中加入二异丙基氨基锂溶液 (64 mL, 0.064 mol, 1mol/L)。控温-5℃滴加三丁基锡氢 (18.6 g, 0.064 mol)。滴毕，保温反应 20 分钟，降温至-78℃，加入 **9a** (7.0 g, 0.061 mol)，分三次加入，加毕，保温反应 2 小时，升至室温加氯化铵淬灭，乙酸乙酯萃取，硫酸钠干燥，过滤干燥剂，减压浓缩干，柱层析纯化得 **9b** (0.486 g, 产率 2.1%)。

15

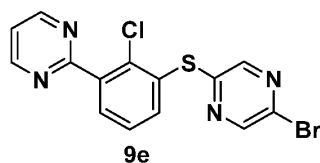


将 **9b** (70 mg, 0.189 mmol) 溶解于二甲苯 (2 mL)，然后加入 **1m** (65 mg, 0.1986 mmol)，

四三苯基磷钾 (22 mg, 0.0189 mmol), 碘化亚酮 (10 mg, 0.0189 mmol), 125℃反应 2 小时, 降至室温, 浓缩过柱得到 **9c** (30 mg, 产率 57%)。

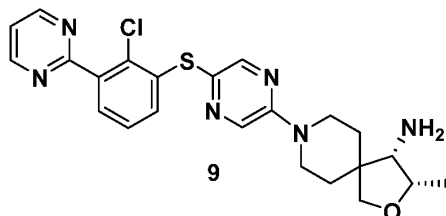


按照合成 **6d** 的方法合成 **9d**。



5

按照合成 **8c** 的方法合成 **9e**。

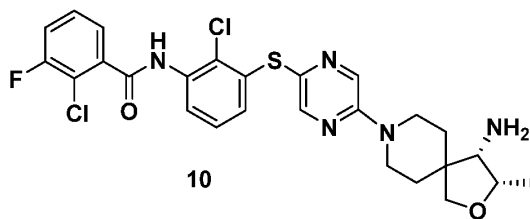


按照合成 **8** 的方法合成 **9**。

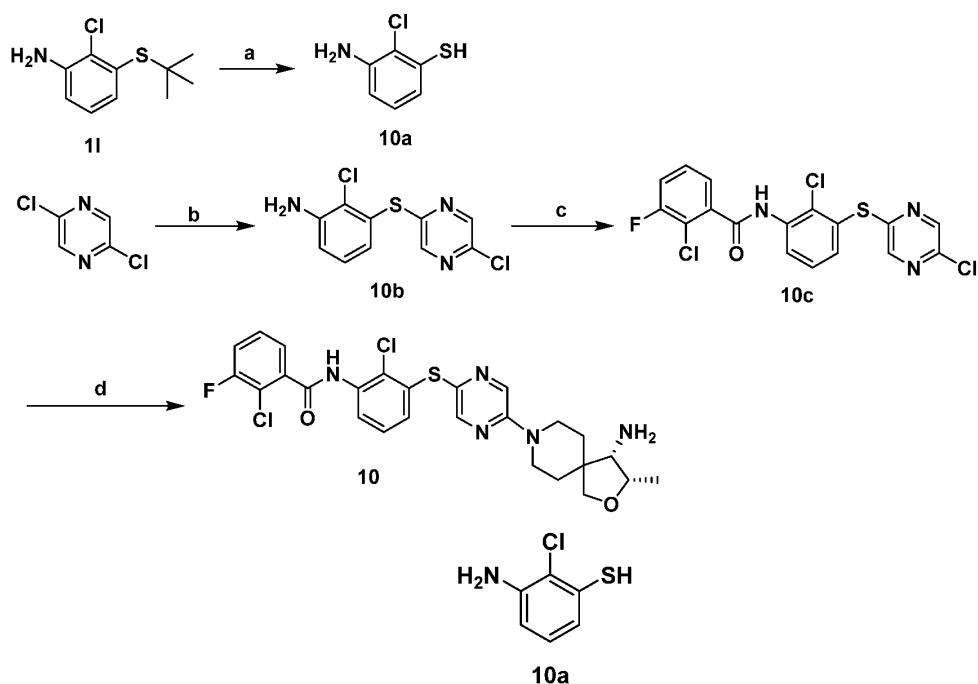
¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 4.0 Hz 1H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.77-1.41 (m, 6H), 1.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。LCMS *m/z* [*M*+*H*⁺]: 469.2。

10

实施例 10



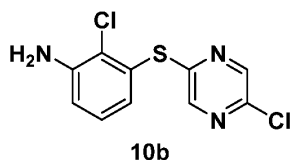
15



将 **1I** (20.0 g, 93 mmol) 溶解于浓盐酸 (750 mL) 中, 升温到 55℃ 反应 24 小时。减压浓缩至 150 mL, 冷却至室温, 过滤, 干燥得 **10a** (10.0 g, 产率 67%)。

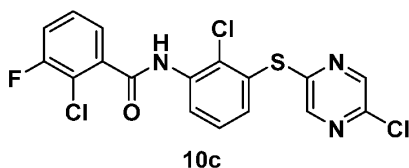
- 5 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 6.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 5.37 (br, 2H), 5.30 (br, 1H).

MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$: 157.9



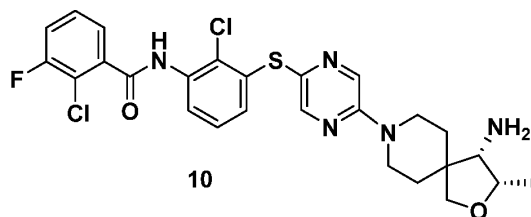
- 将 **10a** (0.66 g, 3.4 mmol) 溶解于二甲亚砜 (10 mL) 中, 然后加入 2, 5-二氯吡嗪 (0.5 g, 3.4 mmol), 碳酸铯 (2.2 g, 6.7 mmol), 加热至 80℃ 反应 6 小时。冷却到室温, 乙酸乙酯萃取, 水洗 3 次, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 柱层析纯化得 **10b** (0.39 g, 产率 42%)。
- 10

MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$: 270.1



向氯化亚砷 (3 mL) 中加入 2-氯-3-氟苯甲酸 (64 mg, 0.37 mol), 回流搅拌 1.5 小时, 浓缩得酰氯。然后加入二氯甲烷 (3 mL), 吡啶 (42 mg, 0.53 mol), **10b** (50 mg, 0.18 mol), 4-二甲氨基吡啶 (10 mg, 0.09 mol), 室温搅拌 1 小时, 加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 干燥浓缩, 得到粗品 **10c**, 直接投下一步。

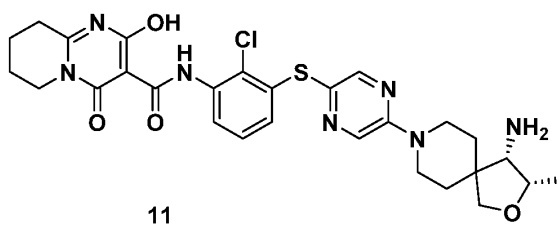
- 5 LCMS m/z $[M+H]^+$: 429.0, $[M-H]^-$: 427.0

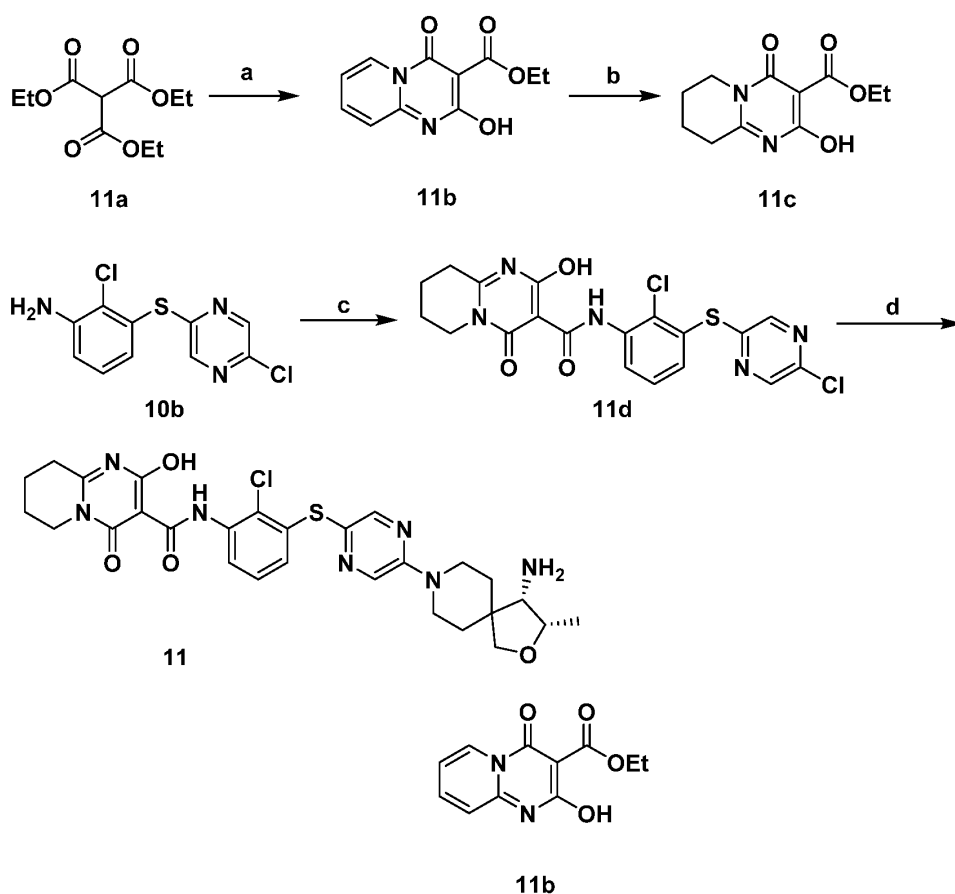


将 **10c** (430 mg, 1 mol), **1j** (187 mg, 1.2 mol) 溶解于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 然后加入 N, N-二异丙基乙胺 (645 mg, 5 mol), 升温至 120°C 搅拌过夜, 油泵浓缩, 粗品直接制备。制备得到 **10C** (260 mg, 产率 46%)。

- 10 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.48-7.69 (m, 4H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.88-3.90 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.38-3.43 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.52-1.77 (m, 6H), 1.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H)。MS m/z $[M+H]^+$: 562.1。

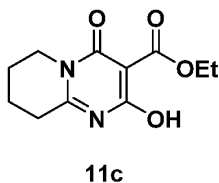
15 实施例 11





将 2-氨基吡啶 (10.0 g, 0.1 mol) 和 **11a** (49.0 g, 0.2 mol) 溶解于二甲苯 (100 mL), 加热到 130℃ 反应 16 小时, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用甲醇洗 3 次, 干燥得 **11b** (3.80 g, 5 产率 15%)。

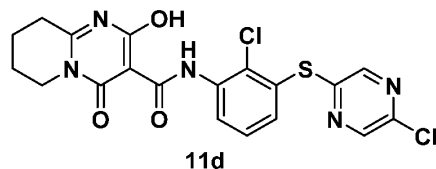
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 12.45 (br, 1H), 8.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.5, $[\text{M}-\text{H}]^-$: 233.2



10 氮气保护下, 将 **11b** (2.00 g, 8.5 mmol) 和 钯炭 (0.2 g) 用甲醇 (20 mL) 溶解, 氢气置换, 常温常压下反应 3 小时。过滤, 减压浓缩得 **11c** (1.77 g, 产率 87%)。

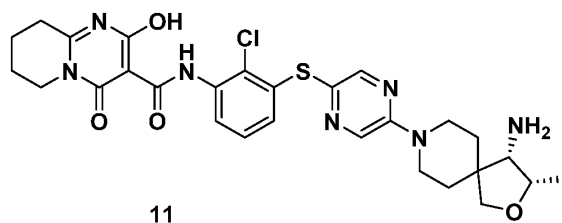
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 12.29 (br, 1H), 4.06 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 8.0$ Hz,

2H), 2.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.71-1.83 (m, 4H), 1.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H). MS m/z $[M+H]^+$: 239.2, $[M-H]^-$: 237.2.



将 **11c** (275 mg, 1.1 mmol) 和 **10b**(271 mg, 1.0 mmol)溶解于氯苯 (6 mL), 加热
5 到 130℃反应 5 小时, 冷却至室温, 过滤, 干燥得 **11d** (260 mg, 产率 56%)。

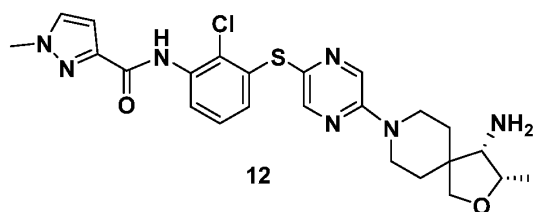
¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 14.74 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.48 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 3.84 (br, 2H), 2.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.78-1.90 (m, 4H). MS *m/z* [M-H]⁺: 462.3.

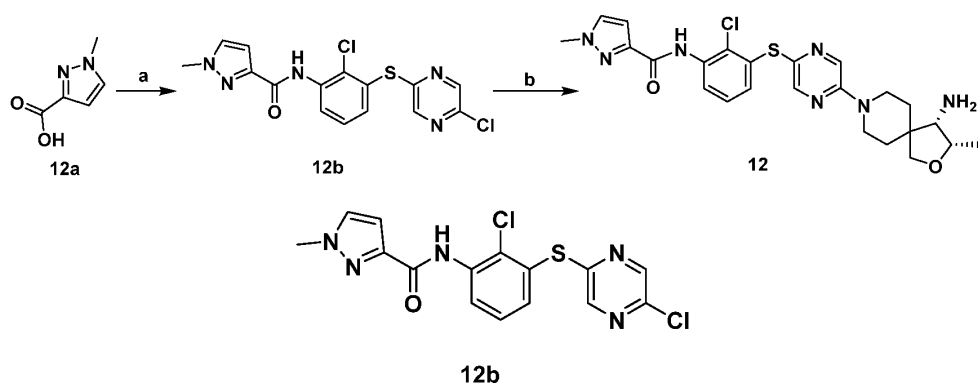


10 将 **11d** (200 mg, 0.43 mmol), **1j**(190 mg, 0.79 mmol), 磷酸钾(0.34 mg, 1.6 mol)加入到 N-甲基吡咯烷酮(8 mL)中 , 升温至 120℃搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 反相制备柱纯化得 **11**(43 mg, 产率 17 %)。

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 12.8 (br, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (br, 3H), 3.50-4.10 (m, 9H), 2.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H), 1.52-1.85 (m, 8H), 1.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。MS *m/z* [M+H]⁺: 598.6。

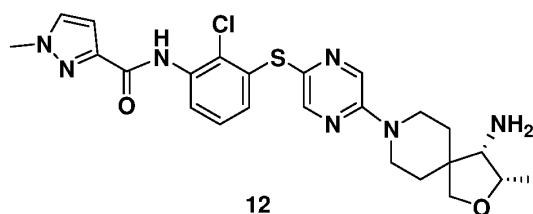
实施例 12





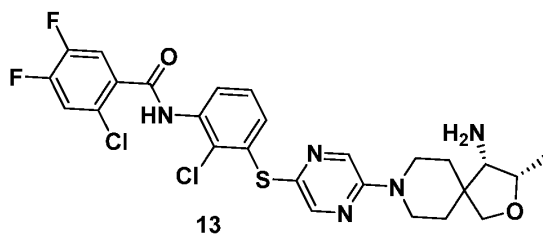
向氯化亚砷 (5 mL) 中加入 **12a** (279 mg, 2.2 mol), 回流搅拌 1.5 小时, 浓缩, 得到酰氯, 向酰氯中加入二氯甲烷 (5 mL), 吡啶 (262 mg, 3.32 mol), **10b** (300 mg, 1.1 mol), 4-二甲氨基吡啶 (68 mg, 0.55 mol), 室温搅拌 1 小时。加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 干燥浓缩, 柱层析得到白色固体 **12b** (250 mg, 产率 59%)。

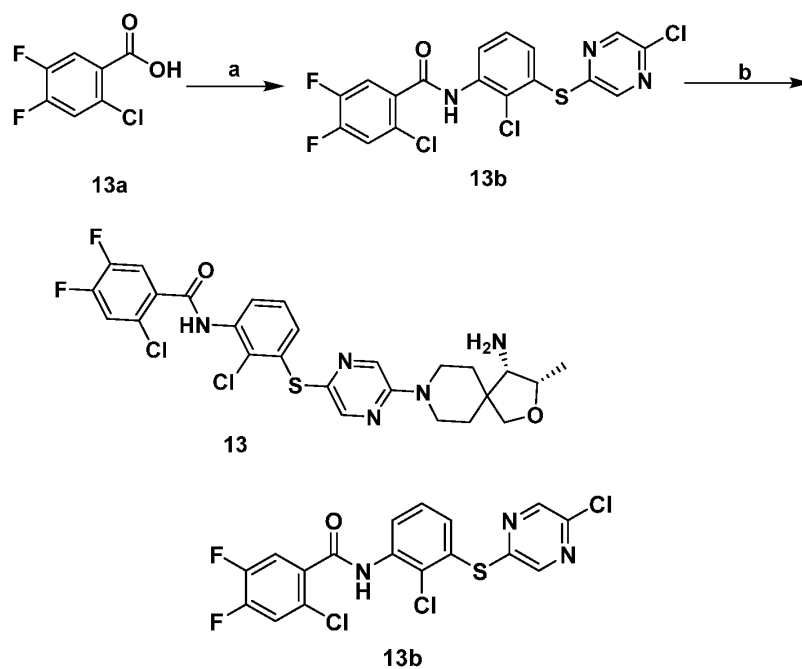
LCMS m/z $[M+H]^+$: 379.9



将 **12b** (250 mg, 0.66 mol) 溶解于 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL), 然后加入 **1j** (224 mg, 1.2 mol), N, N-二异丙基乙胺 (340 mg, 2.64 mol), 120°C 搅拌过夜, 减压浓缩, 粗品直接制备得到类白色固体 **12** (140 mg, 产率 41%)。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 9.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.06-4.08 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.38-3.46 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.24-1.76 (m, 6H), 1.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H)。MS m/z $[M+H]^+$: 514.2。

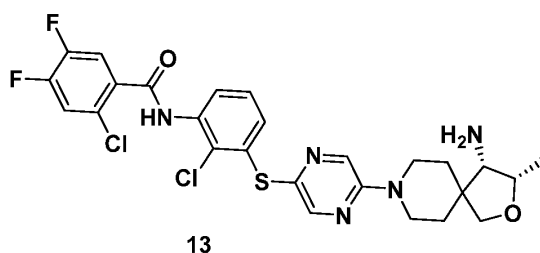




向二氯亚砷 (5 mL) 中加入 2-氯-4, 5-二氟苯甲酸 (425 mg, 2.2 mol), 回流搅拌 1.5 小时, 减压浓缩得到酰氯。向酰氯中加入二氯甲烷 (5mL), 吡啶 (262 mg, 3.32 mol), 4-二甲氨基吡啶 (68 mg, 0.55 mol), **10b** (300 mg, 1.1 mol), 室温搅拌 1 小时, 加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 柱层析得到白色固体 **13b** (270 mg, 产率 54.9%)。

LCMS m/z $[M+H]^+$: 446.0, $[M-H]^-$: 444.0.

10 实施例 13



将 **13b** (270 mg, 0.61 mol) 溶解于 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL) 中, 然后加入 **1j** (206 mg, 1.21 mol), N, N-二异丙基乙胺 (315 mg, 2.44 mol), 升温至 120℃ 搅拌过夜, 减压浓缩, 粗品直接制备得类白色固体 **13** (100 mg, 产率 21%)。

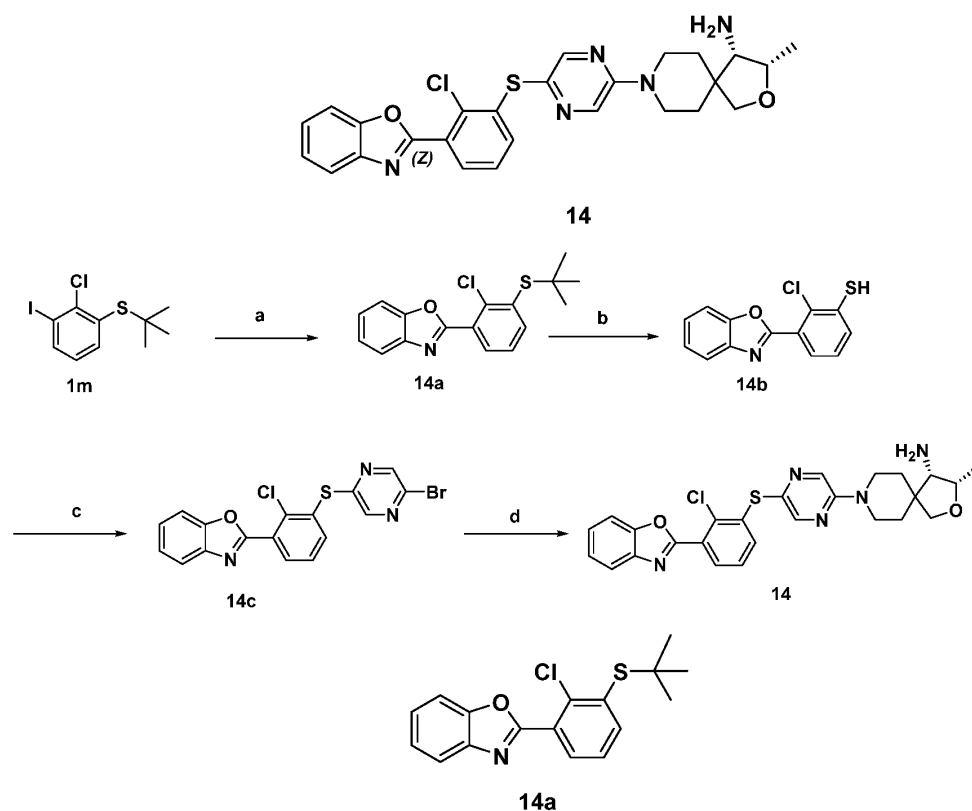
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H),

7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.06-4.09(m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.39-3.45 (m, 2H), 2.91 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 1.46-1.77 (m, 6H), 1.08 (d, $J=2.0$ Hz, 3H)。

MS m/z $[M+H]^+$: 580.1。

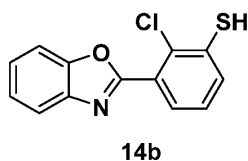
5

实施例 14

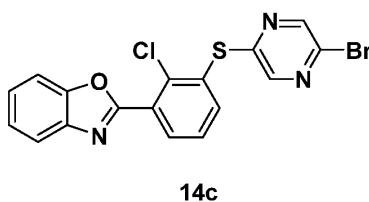


10 100 mL 三口瓶中加入化合物苯并恶唑 (575 mg, 4.82 mmol), 叔丁醇锂 (772 mg, 9.64mmol), 碘化亚铜 (91.8 mg, 0.482 mmol), 加入 **1m** (2 g, 7.225 mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 氮气保护加热至 150℃, 搅拌 1.5 h。反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相水洗 3 遍后干燥, 浓缩, 过柱得到 **14a** (300mg, 收率:20%)。

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.03-8.05 (d, $J=8.0$ Hz 1H), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)。

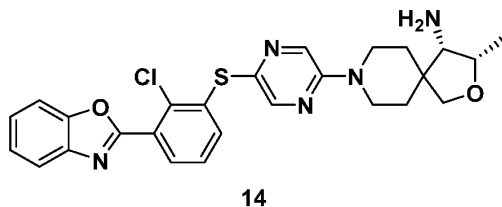


50 mL 三口瓶中加入 **14a** (100 mg, 0.315 mmol), 无水三氯化铝 (167.8 mg, 1.26 mmol) 加入甲苯 (3 mL), 室温搅拌 15 h。加入 20 mL 水后, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥旋干得 **14b**。直接用于下一步。



50 mL 三口瓶中加入 2,5-二溴吡嗪 (3 g, 13.2 mmol), 加入异丙醇 (15 mL), 升温搅拌至 60°C, 滴加入 **14b** (580 mg, 2.20 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (568.6 mg, 4.40 mmol) 搅拌反应过夜, 用水和乙酸乙酯萃取后, 有机相干燥, 浓缩, 过柱得 **14c** (230mg, 收率:25%)。

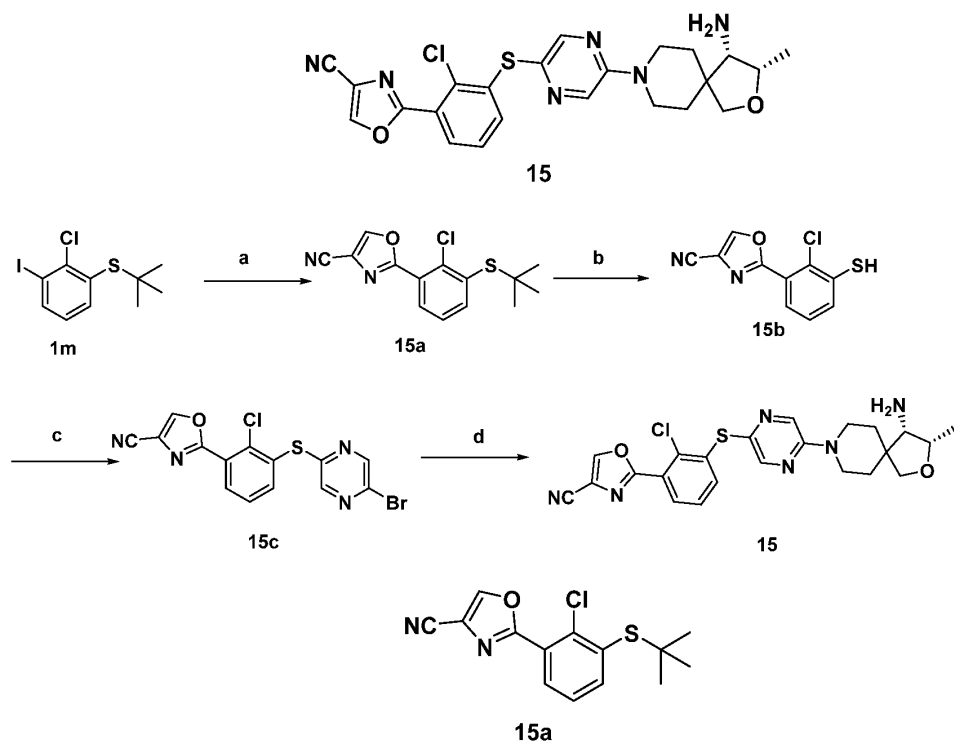
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.46 (s, 1H), 8.18-8.22 (m, 2H), δ 7.82-7.86 (m, 2H), δ 7.61-7.63 (m, 1H), δ 7.46-7.50 (t, 1H), δ 7.39-7.42 (m, 2H).



50 mL 三口瓶中加入 **14d** (230 mg, 0.55 mmol) 异丙醇 (10 mL), **1j** (173 mg, 0.71 mmol), 磷酸钾 (700 mg, 3.3 mmol) 加热 95°C 搅拌反应 18h, 反应液冷却至室温加入 30 mL 水, 用二氯甲烷萃取后, 浓缩有机相。粗品过柱得 **14** (30 mg, 收率 11%)。

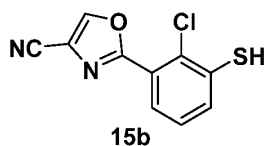
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.29-8.31 (d, *J* = 8.0 Hz 2H), 7.87-7.88 (d, *J* = 4.0 Hz 1H), 7.80-7.82 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.70-7.72 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), δ 7.35-7.38 (t, 1H), 7.10-7.12 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.87-3.89 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 3.71-3.73 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.01-3.03 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 1.69-1.85 (m, 5H), 1.21-1.23 (d, *J* = 8.0 Hz 3H)。 MS *m/z* [M-H⁺]: 508.04.

实施例 15

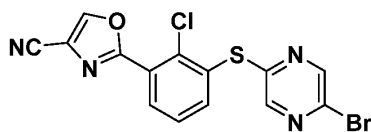


100 mL 三口瓶中加入化合物 4-恶唑甲腈 (1.0 g, 10.63 mmol), 醋酸钾 (2.86 g, 12.8 mmol), 2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯 (218 mg, 0.53 mmol), 1, 8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (3.24 g, 21.26 mmol), 加入 **1m** (3.50 g, 12.8 mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 氮气保护加热至 130℃, 搅拌 48 h。反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取后, 有机相用水洗三次, 浓缩过柱得到 **15a** (630 mg, 收率 20%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.31 (s, 1H), 7.88-7.90 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.83-7.85 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.35-7.39 (t, 1H), 1.36 (s, 9H).

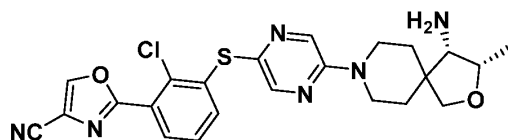


50 mL 三口瓶中加入 **15a** (630 mg, 2.15 mmol), 无水三氯化铝 (1.20 g, 8.61 mmol) 加入甲苯 (8 mL), 室温搅拌 5 h。加入 20 mL 水后, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥旋干得 **15b**。直接用于下一步。

**15c**

50 mL 三口瓶中加入 2,5-二溴吡嗪 (3.0 g, 12.9 mmol), 加入异丙醇 (15 mL), 升温搅拌至 60℃, 滴加入 **15b** (509 mg, 2.15 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (556mg, 4.3 mmol) 搅拌反应过夜, 加入 30 mL 水后, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥、浓缩, 过柱得 **15c** (220mg, 收率: 25%)。

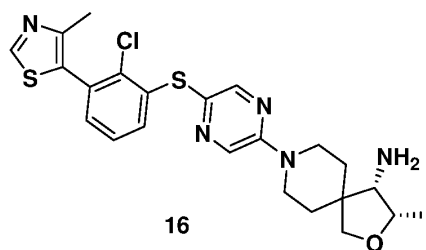
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.49 (s, 1H), δ 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09-8.11 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.87-7.89 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.49-7.53 (t, 1H).

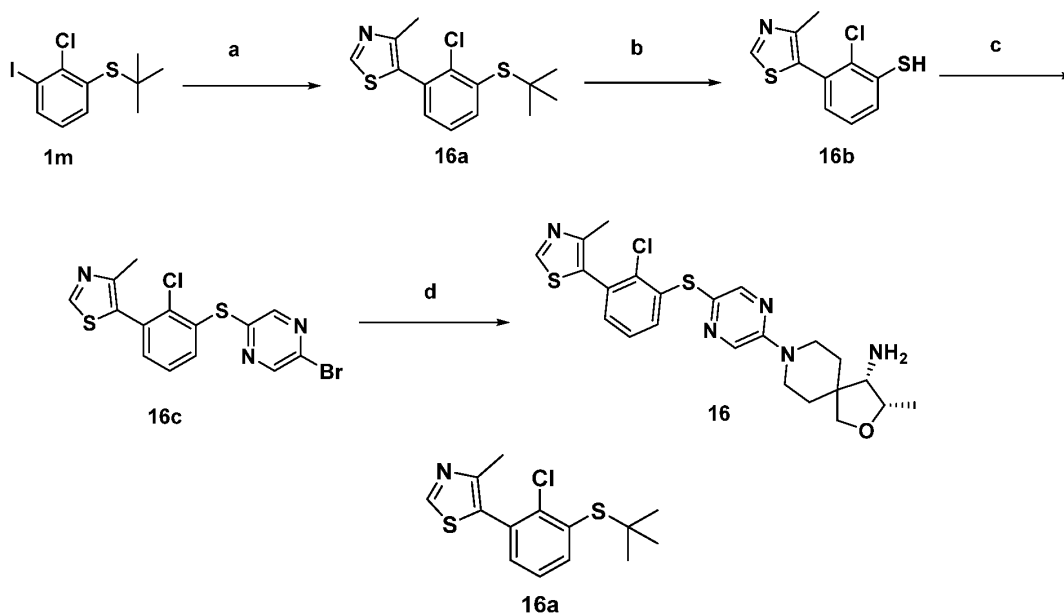
**15**

50 mL 三口瓶中加入 **15c** (220 mg, 0.56 mmol) 异丙醇 (10 mL), **1j** (176 mg, 0.71 mmol), 磷酸钾 (700 mg, 3.3 mmol) 加热 95℃ 搅拌反应 18h, 反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水后, 二氯甲烷萃取, 浓缩过柱得 **15** (16 mg, 收率 6%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.34 (s, 1H), δ 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.77-7.79 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 7.25-7.29 (t, 1H), 7.15-7.17 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 3.85-3.87 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 3.72-3.75 (d, *J* = 12.0 Hz 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.04-3.05 (d, *J* = 4.0 Hz 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.52 (s, 2H), 1.27-1.29 (d, *J* = 8.0 Hz 3H)。MS *m/z* [M-H⁺]: 483.4。

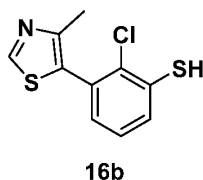
实施例 16

**16**

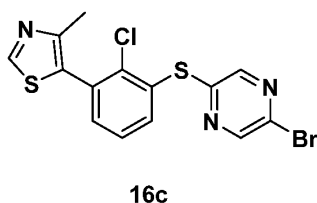


100 mL 单口瓶中加入 4-甲基噻唑 (455 mg, 4.6 mmol), 1,4-二氧六环 (10 mL), **1m** (1.25 g, 13.8 mmol), 2-(二环己基膦基)联苯 (262 mg, 0.76 mmol), 碳酸铯 (2.42 g, 7.6 mmol)。在 110 °C 下过夜反应。后处理, 先将反应液冷却到室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液洗涤一遍, 无水硫酸钠干燥, 过柱纯化, 得 **16a** (500 mg, 收率: 44%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.28(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。



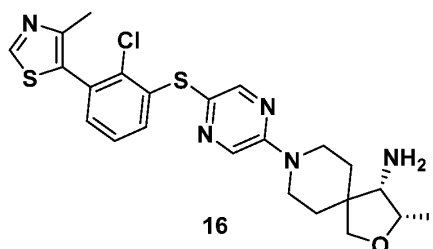
将 **36b** (500 mg, 1.68 mmol) 溶解于乙腈(0.5 mL)中, 浓盐酸 (12 M, 5 mL), 110 °C 反应 5 小时。加水和乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗一次, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 直接用于下一步反应。



将 2, 5-二溴吡嗪(454 mg, 3.5 mmol), 加入异丙醇 (10 mL) 中, 氮气保护, 升温至

70℃, 缓慢滴加加入 N, N-二异丙基乙胺 (671 mg, 2.82 mmol) 和 **16b** 的异丙醇溶液, 持续滴加 1 小时, 然后升温至 80℃过夜。加入水, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 柱纯化得 **16c** (100 mg, 产率 17.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

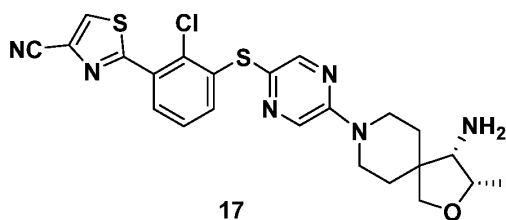


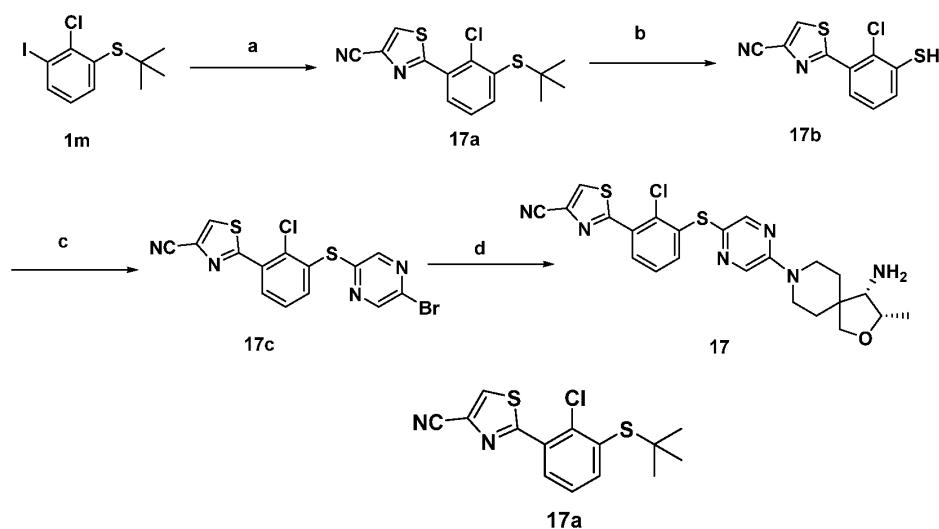
100 mL 单口瓶中加入化合物 **16c** (100 mg, 0.25 mmol), 再加入 **1j** (61 mg, 0.25 mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 再加入磷酸钾 (318 mg, 1.5 mmol), 加热至 110 °C, 反应 2 小时。加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗三次, 有机相硫酸钠干燥, 旋干, 刮板 (两次), 得到 **16** (35 mg, 收率 28%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 21.5, 1.1 Hz, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.53-3.31 (m, J = 22.8, 13.0, 9.2, 3.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 15.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.97-1.73 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)。LCMS m/z [M+H⁺]: 488.4。

15

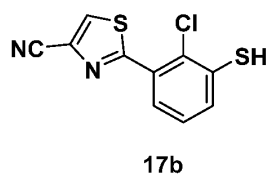
实施例 17



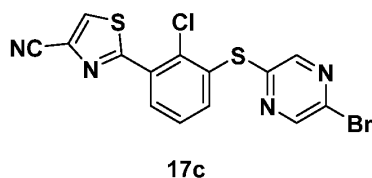


100 mL 单口瓶中加入 4-氰基噻唑 (600 mg, 5.5 mmol), 1,4-二氧六环 (30 mL), **1m** (1.5 g, 4.6 mmol), 2-(二环己基磷基)联苯 (300 mg, 0.92 mmol), 碳酸铯 (3.0 g, 9.2 mmol)。在 110 °C 下反应 5 小时。后处理, 先将反应液冷却到室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液洗涤一遍, 无水硫酸钠干燥, 过柱纯化, 得 **17a** (630 mg, 收率: 44%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)。



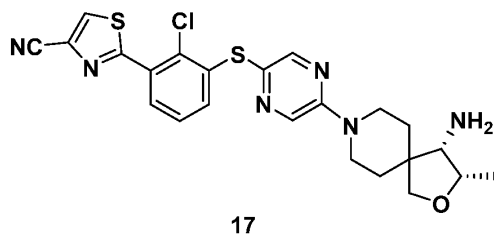
将 **17b** (630 mg, 2.0 mmol) 溶解于甲苯 (20 mL) 中, 加入无水三氯化铝, 室温反应 5 小时。加水 and 乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗一次, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 直接用于下一步反应。



将 2, 5-二溴吡嗪 (387 mg, 3.0 mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (571 mg, 2.4 mmol), 加入乙腈 (5 mL) 中, 氮气保护, **17b** 的乙腈溶液, 持续滴加 1 小时, 室温反应 1 小时。加入水, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 柱纯化得 **17c** (70 mg,

产率 14.3%)。

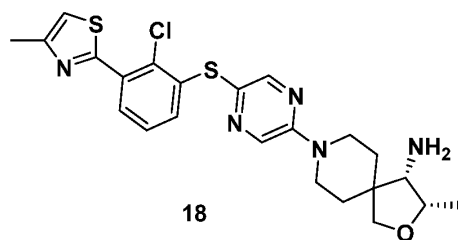
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

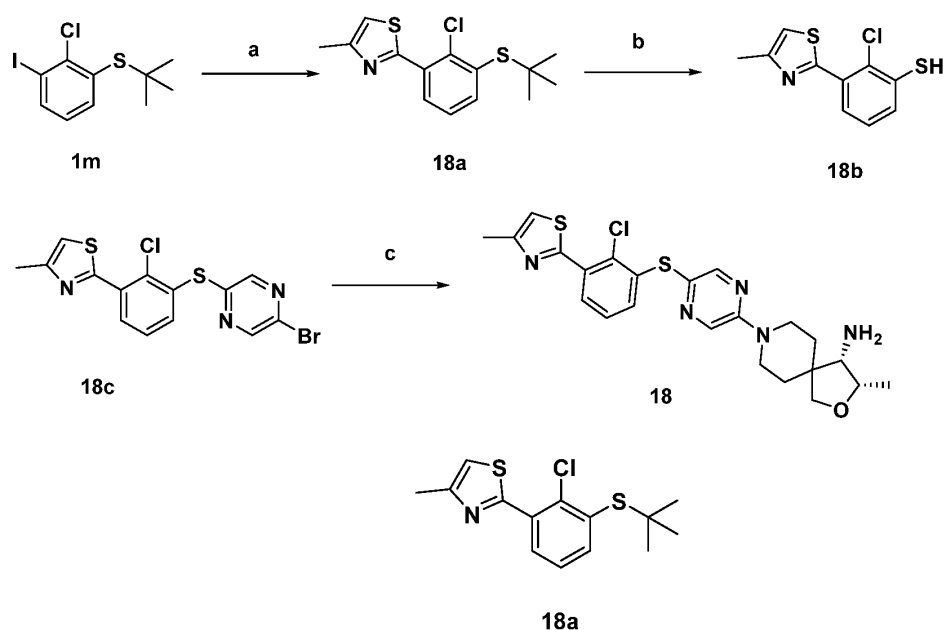


- 5 100 mL 单口瓶中加入化合物 **17d** (70 mg, 0.17 mmol), 再加入 **1j** (42 mg, 0.17 mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 再加入磷酸钾 (216 mg, 1.0 mmol), 加热至 80 °C, 反应 2 小时。加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗三次, 有机相硫酸钠干燥, 旋干, 打浆 (石油醚:乙酸乙酯=30:1), 得到 **17** (56 mg, 收率 66.0%)。

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H),
 10 7.34 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.55-3.34 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.25 (s, 3H)。
 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.4。

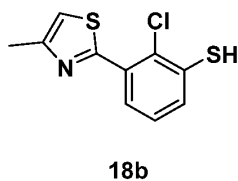
15 实施例 18



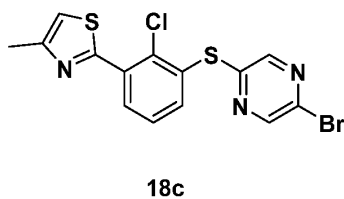


100 mL 单口瓶中加入 4-甲基噻唑(1.1 g, 11.0 mmol), N,N-二甲基甲酰胺(20 mL), **1m** (3.0 g, 9.2 mmol), 三氟乙酸铜 (531 mg, 1.84 mmol), 叔丁醇锂 (1.48 g, 18.4 mmol)。在氮气中 130 °C 下过夜反应。后处理, 先将反应液冷却到室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液洗涤一遍, 无水硫酸钠干燥, 过柱纯化, 得 **18a** (1.0 g, 收率: 36.6%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).



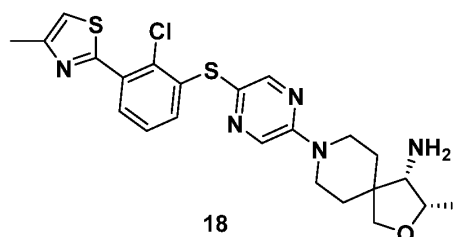
将 **18a**(1.0 g, 3.3 mmol) 溶解于甲苯(30 mL)中, 加入无水三氯化铝, 室温反应 5 小时。加水和乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗一次, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 直接用于下一步反应。



将 2, 5-二溴吡嗪(2.38 g, 10 mmol), N, N-二异丙基乙胺 (1.0 g, 8.0 mmol), 加

入乙腈 (20 mL) 中, 氮气保护, 缓慢滴加 **18b** 的乙腈溶液, 持续滴加 1 小时, 然后室温反应 5 小时。加入水, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 柱纯化得 **18c** (100 mg, 产率 6.3%),

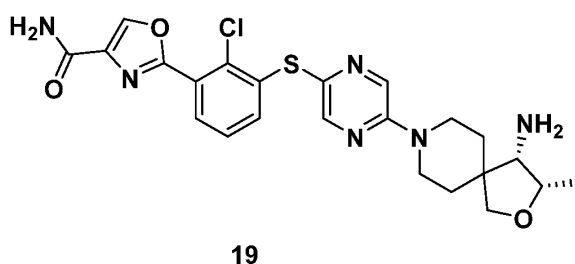
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

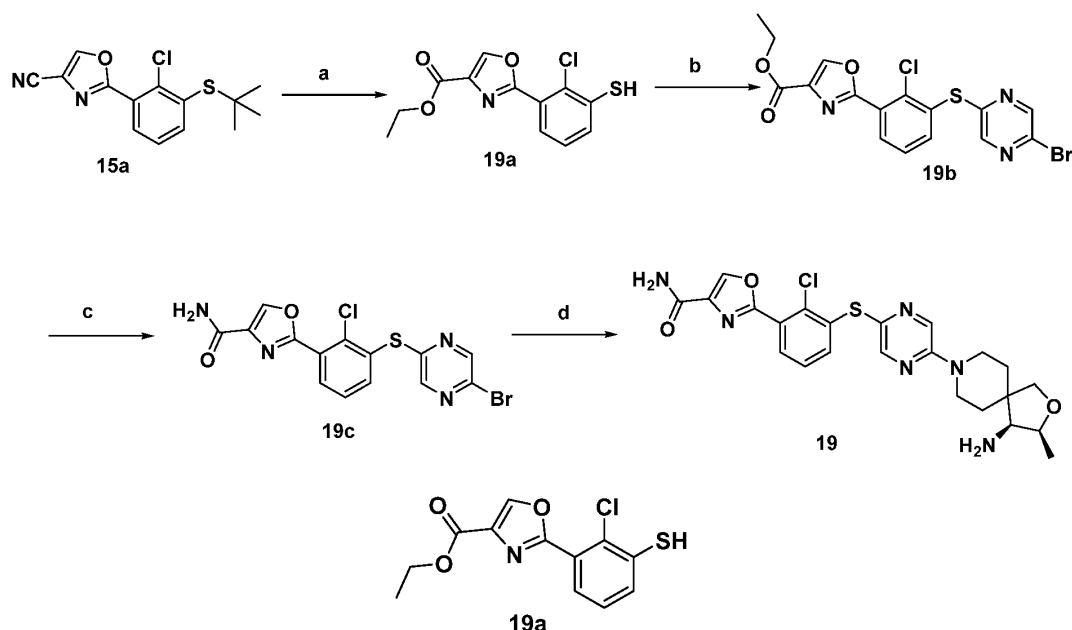


100 mL 单口瓶中加入化合物 **18c** (100 mg, 0.25 mmol), 再加入 **1j** (61 mg, 0.25 mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 再加入磷酸钾 (318 mg, 1.5 mmol), 加热至 80 °C, 反应 2 小时。加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗三次, 有机相硫酸钠干燥, 旋干, 过柱, 得到 **18** (50 mg, 收率 41%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.45-3.23 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。MS *m/z* [M+H]⁺: 488.3。

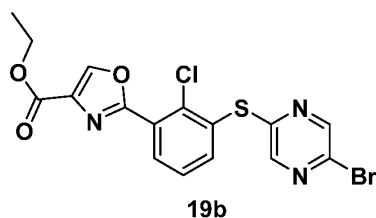
实施例 19





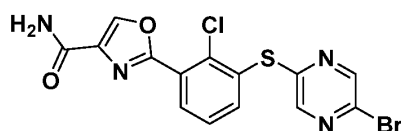
在**15a** (2.0g, 6.83mmol) 的乙醇 (30mL) 溶液缓慢加入硫酸 (13mL) 加热回流。反应完成后, 将反应冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用水萃取。有机相用无水硫酸钠干燥并浓缩, 粗品过柱纯化, 得到浅黄色固体**19a** (0.5g, 收率: 26.3%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。



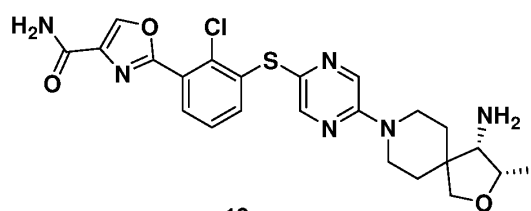
将 2, 5-二溴吡嗪 (1.68 g, 7.05 mmol) 溶于异丙醇 (20 mL), 并在 N_2 保护下加热至 80°C 。在 2 小时内向该溶液中逐滴加入 **19a** (0.5 g, 1.73 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.58 mL, 3.52 mmol) 的异丙醇 (20 mL) 溶液。添加完成后, 反应 1 小时。然后将反应混合物浓缩, 过柱纯化得到白色固体 **19b** (0.229 g, 产率 29.5%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

**19c**

在 **19b** (229 mg, 0.52 mmol) 的四氢呋喃 / 甲醇 (2.0 mL / 3.0 mL) 溶液中, 加入氨水 (3 mL, 28% 的水溶液), 在室温下搅拌 2 天。反应完成后, 将反应混合物用水稀释, 将沉淀物过滤并干燥, 得到 **19c** (128 mg, 产率: 92%)。

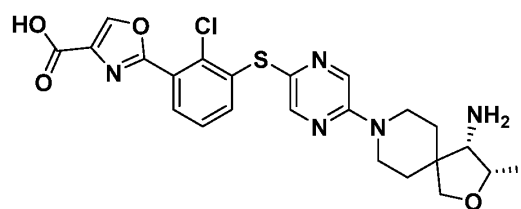
- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

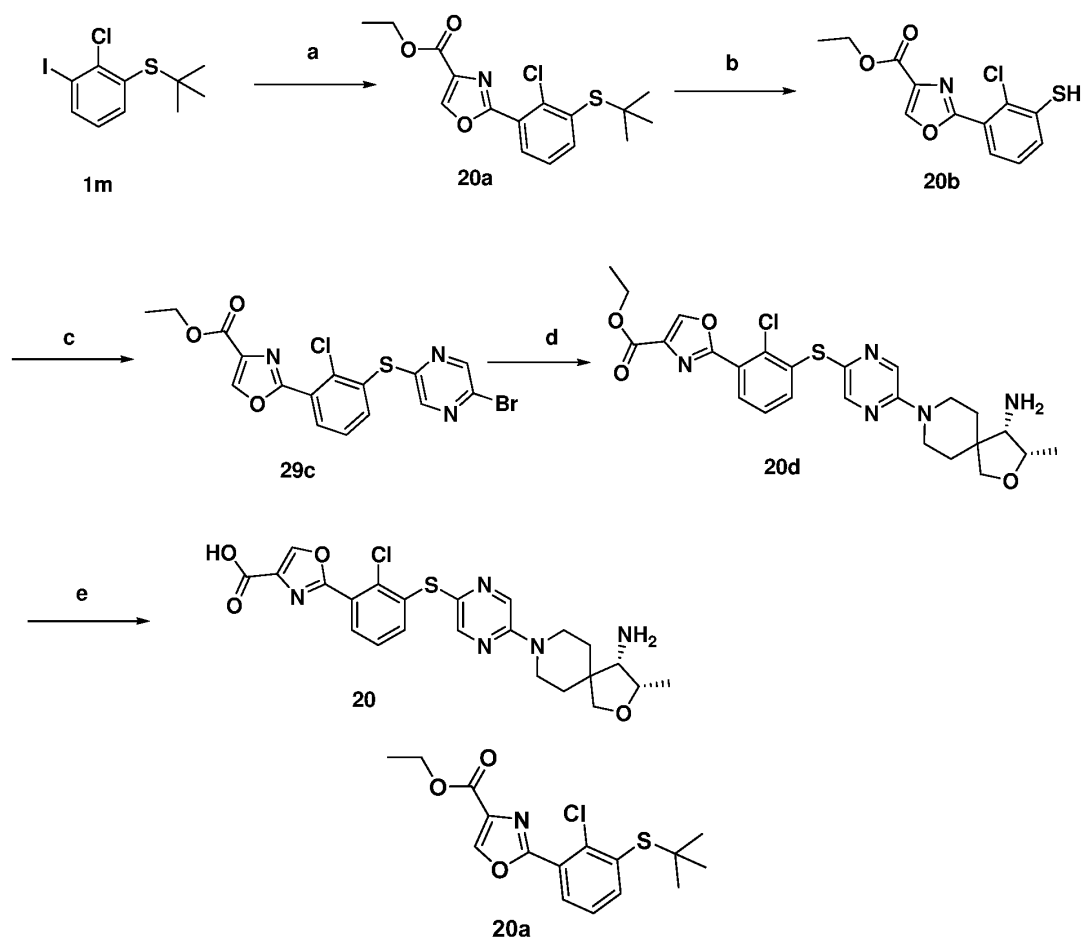
**19**

- 将 **19c** (128 mg, 0.31 mmol), **1j** (0.083 g, 0.342 mmol) 和磷酸钾 (0.396 g, 1.86 mmol) 加入干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中在氮气下 50 °C 搅拌过夜。反应完成后, 将反应混合物在减压下浓缩, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥, 浓缩, 刮板纯化得到 **19** (70 mg, 产率: 44.8%)。

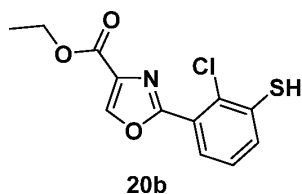
- ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 3H), 4.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.43 – 3.24 (m, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 3H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.34-1.32 (m, 4H)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 501.2$ 。

实施例 20

**20**



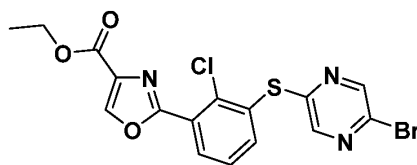
- 将4-恶唑甲酸乙酯 (1.0 g, 7.08 mmol), **1m** (2.3 g, 7.08 mmol), 醋酸钯 (0.079 g, 0.35 mmol), 2-(二环己基膦基)联苯 (0.25g, 0.71 mmol) 和碳酸铯 (4.65 g, 14.17 mmol)
- 5 加入25 mL 1, 4-二氧六环溶液, 在氮气保护下110℃加热过夜。反应混合物经硅藻土过滤。将滤液减压浓缩, 并通过柱色谱法纯化, 得到棕黄色固体**20a** (1.0 g, 41.4%)。
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H)。



10

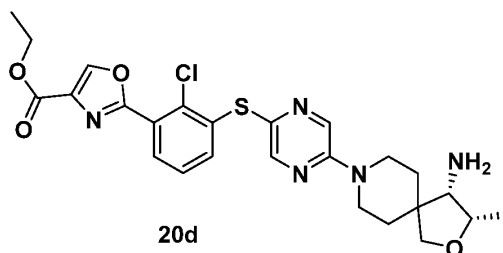
在0℃下, 向**20a** (1.0 g, 2.95 mmol) 的甲苯 (30 mL) 溶液中缓慢加入三氯化铝 (1.57

g, 11.78 mmol), 并将反应混合物在氮气保护下室温搅拌 4 小时。反应完成后, 将反应混合物用冰水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥后, 有机相在减压下浓缩, 得**20b**。无需进一步纯化直接可用于下一步反应。

**20c**

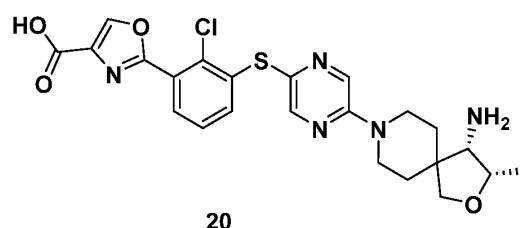
- 5 将 2,5-二溴吡嗪 (6.72 g, 28.2 mmol) 溶于异丙醇 (20 mL) 中, 并在氮气保护下加热至 80℃。在 2 小时内向该溶液中逐滴添加 **20b** (2.0g, 6.92 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.328 mL, 14.08 mmol) 的异丙醇 (20 mL) 溶液, 继续将反应 1 小时。反应完成后, 将反应混合物浓缩、纯化, 得到白色固体 **20c** (0.950 g, 产率: 30.6%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H),
 10 8.10 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**20d**

- 将 **20c** (215 mg, 0.49 mmol), **1j** (0.12 g, 0.49 mmol) 和磷酸钾 (0.57 g, 2.71 mmol) 加入干燥的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 在氮气保护下 80℃ 过夜反应。反应完成后,
 15 将反应混合物在减压下浓缩, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥, 浓缩并刮板纯化得 **20d** (108 mg, 收率: 45%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H),
 7.79 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* =
 20 8.8 Hz, 1H), 3.47-3.29 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

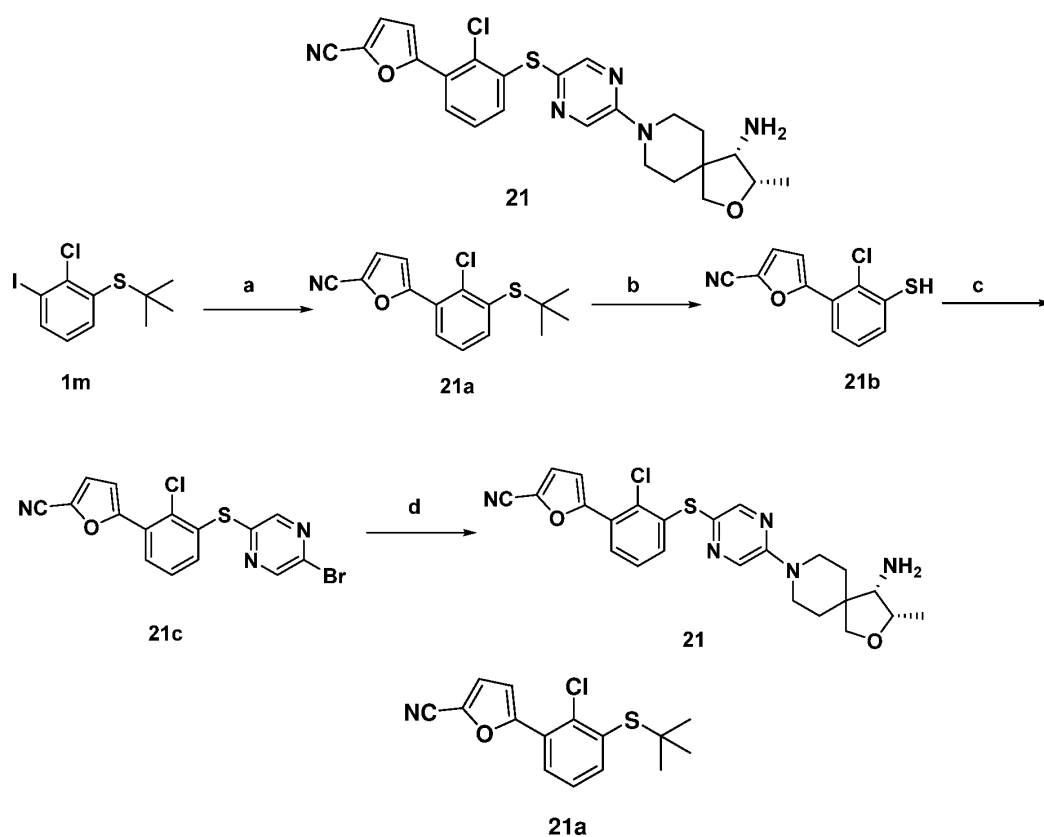


将 **20d** (0.1g, 0.189 mmol) 和氢氧化锂 (0.032 g, 0.76 mmol) 加入甲醇/水 (0.5 mL/2.0 mL) 得混合溶液中室温反应 4 小时。反应完成后, 将反应混合物用水 (2 mL) 稀释, 并用 1N 的盐酸水溶液将 pH 调节至 7。过滤固体, 用水洗涤, 然后用少量冷的甲醇/二氯甲烷 (1/20) 溶液洗涤, 将固体干燥得 **20** (76 mg, 产率: 80%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.29 – 8.27 (m, 3H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.4-3.36 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.91-1.69 (m, 4H), 1.39 – 1.30 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 502.1$ 。

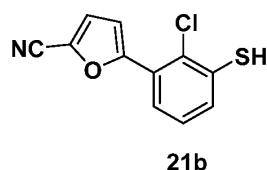
10

实施例 21

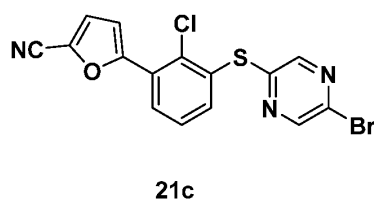


100 mL 单口瓶中加入 2-氰基呋喃 (1 mL), N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), **1m** (1.0 g, 3.1 mmol), 醋酸铯 (67 mg, 0.3 mmol), 2-(二环己基膦基)联苯 (210 mg, 0.6 mmol), 碳酸铯 (1.98 g, 6.1 mmol)。在 110 °C 下反应 5 小时。后处理, 先将反应液冷却到室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液洗涤一遍, 无水硫酸钠干燥, 过柱纯化, 得 **21a** (500 mg, 收率: 59%)。

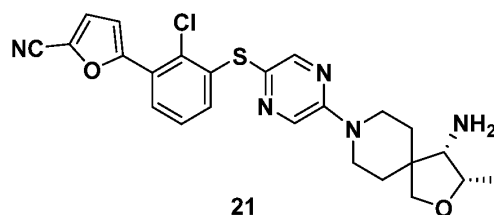
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)。



将 **21a** (500 mg, 2.1 mmol) 溶解于甲苯 (30 mL) 中, 加入无水氯化铝 (1.7 g, 12.8 mmol), 室温反应 3 小时。加水和乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗一次, 硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩, 得 **21b**, 直接用于下一步反应。



将 2, 5-二溴吡嗪 (1.6 g, 6.7 mmol), N, N-二异丙基乙胺 (670 mg, 5.4 mmol), 加入乙腈 (20 mL) 中, 氮气保护, 缓慢滴加 **21b** 的乙腈溶液, 约 1 小时, 然后室温反应 5 小时。缓慢加入水, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩、纯化得 **21c** (180 mg, 产率 21%)。

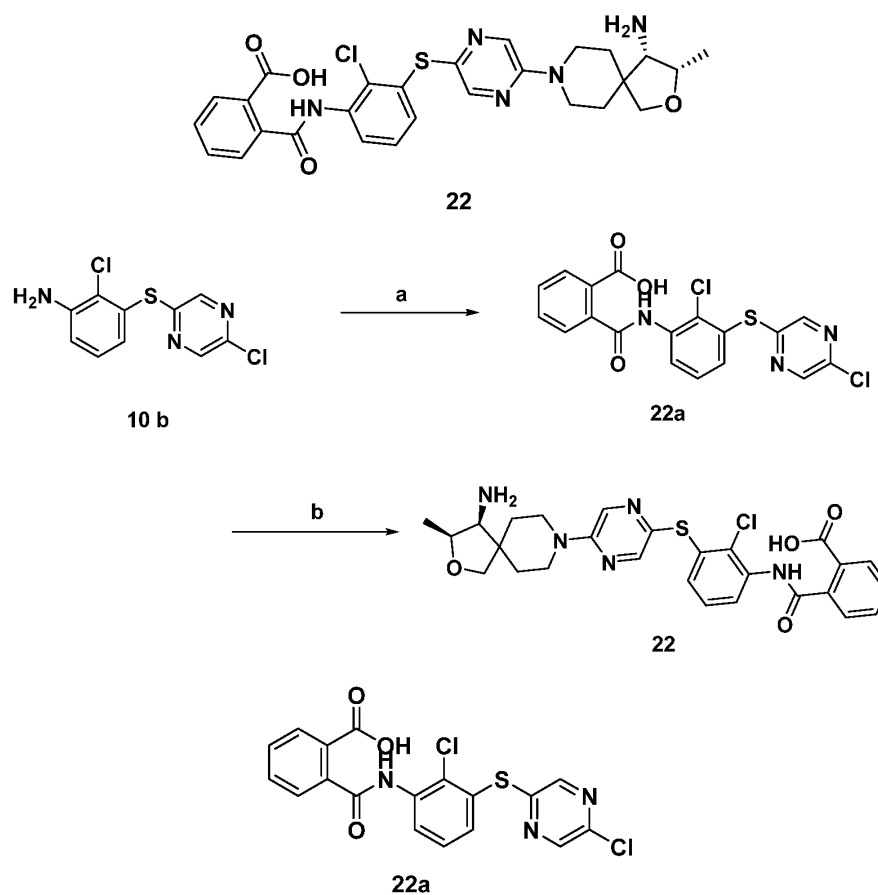


100 mL 单口瓶中加入化合物 **21c** (180 mg, 0.45 mmol), 再加入 **1j** (110 mg, 0.45 mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 再加入磷酸钾 (572 mg, 2.7 mmol), 加热至 80 °C, 反应 2 小时。加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗三次, 有机相硫酸钠干燥、浓缩、纯化得到 **21** (40 mg, 收率 18%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 10.4$ Hz, 3H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.26-4.13 (m, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.57-3.30 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 3H), 1.24 (s, 3H)。 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482.2。

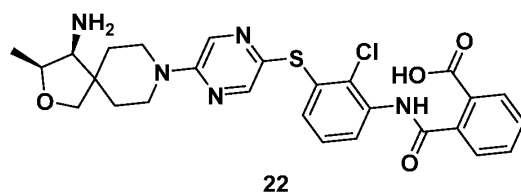
5

实施例 22



10 将 **10b**(200 mg, 0.74 mmol), 苯酐 (180 mg, 1.2 mmol), 加入乙酸 (2 mL) 中, 在封管中 140°C 反应 5 小时。加入水, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩干、纯化得 **22a** (250 mg, 产率 80.6%)

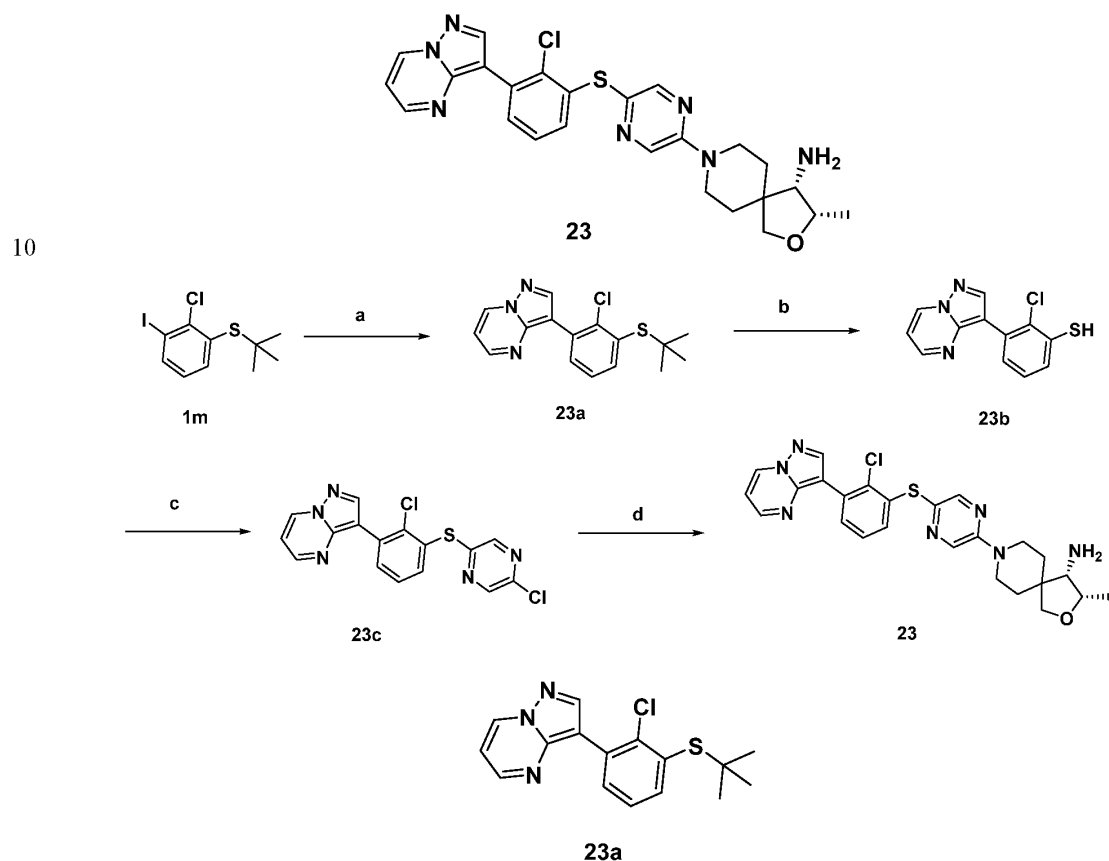
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.85 – 7.77 (m, 3H), 7.48 (m, 2H).



将 **22a** (250mg, 0.6mmol), 磷酸钾(764 mg, 3.6 mmol) 和 **1j** (145mg, 0.6mmol)加入 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加热到 80℃反应 5 小时, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩、纯化得 **22** (30 mg, 产率:9.1%)。

- 5 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 8.25 (s, 1H), 7.79-7.63 (m, , 3H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.81-3.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 1.77-1.48 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 554.2。

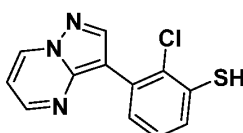
实施例 23



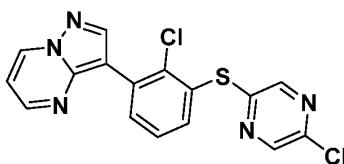
在 30 mL 封管中加入吡唑[1,5-A]嘧啶(547 mg, 4.6 mmol), N,N-二甲基甲酰胺(8 mL, **1m** (1.5 g, 4.6 mmol, 醋酸钡 (103 mg, 0.46 mmol, 氯化锂 (190 mg, 4.6 mmol, 碳

酸钾 (640 mg, 4.6 mmol)。在氮气保护下 120°C 反应 5 小时。后处理, 先将反应液冷却到室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液洗涤一遍, 无水硫酸钠干燥, 纯化得固体 **23a**, (400 mg, 收率: 25.6%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

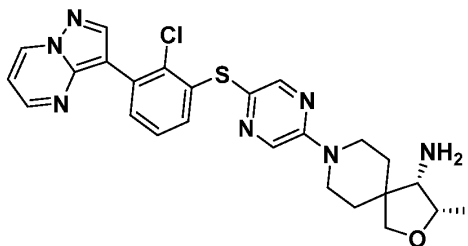
**23b**

将 **23a**(400 mg, 1.3 mmol) 溶解于甲苯(10 mL)中, 加入无水氯化铝(335 mg, 2.52 mmol), 室温反应 3 小时。加水 and 乙酸乙酯萃取 2 次, 饱和食盐水洗一次, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 得 **23b**。直接用于下一步反应。

**23c**

将 2, 5-二氯吡嗪(257 mg, 1.38 mmol), **23b** (330 mg, 1.26 mmol), 碳酸钾 (350 mg, 2.52 mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺/乙腈 (10/10 mL) 中, 氮气保护, 然后 80°C 反应 5 小时。加入水, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 柱纯化得 **23c** (60 mg, 产率 13%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H).

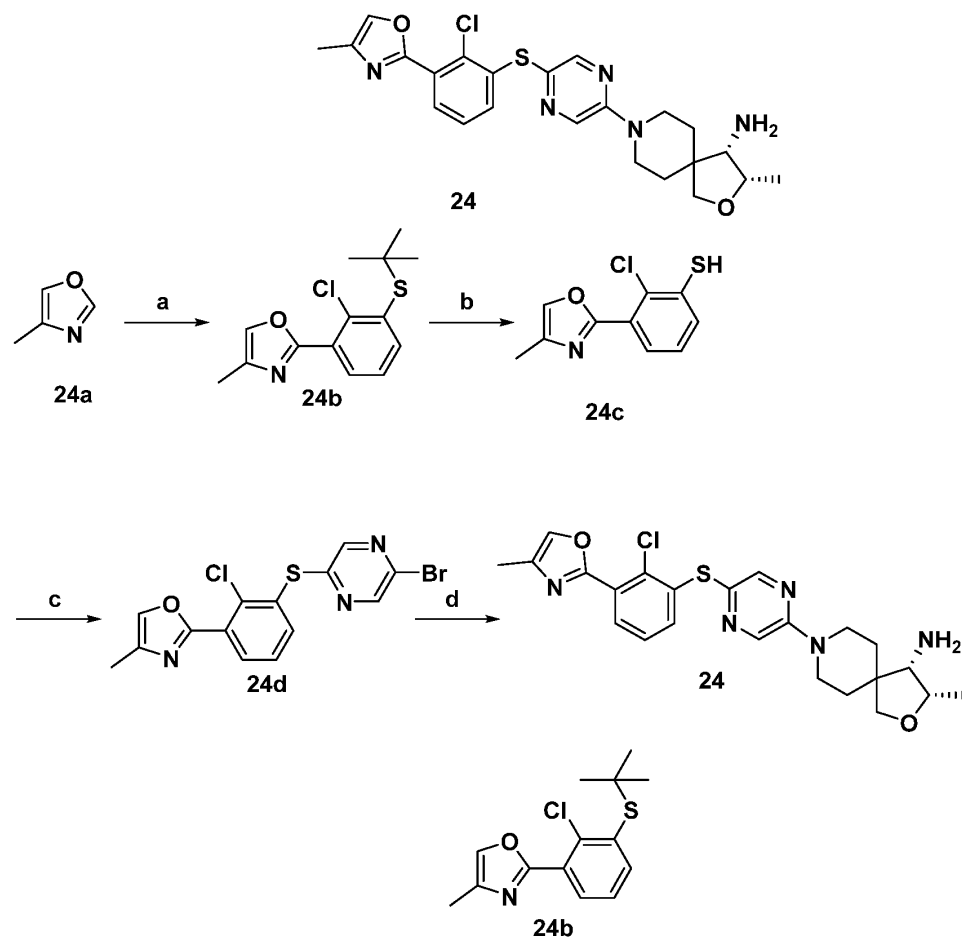
**23**

100 mL 单口瓶中加入化合物 **23c** (60 mg, 0.16 mmol), 再加入 **1j** (110 mg, 0.16 mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 再加入磷酸钾 (203 mg, 0.96 mmol), 加热至 80 °C, 反应 2 小时。加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取 2 次, 有机相以饱和食盐水洗三次, 并用硫酸钠干燥, 浓缩、柱层析得到 **23** (20 mg, 收率 24.5%)。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.57-8.49 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.15-3.91 (m, 3H), 3.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.36-3.20 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。MS *m/z* [M+H]⁺: 508.3

10

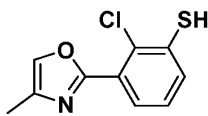
实施例 24



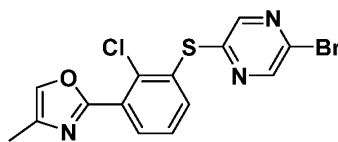
- 15 将 **24a** (1.0 g, 12.0 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (24 mL) 中, 然后加入 **1m** (5.9 g, 18.0 mmol), 碘化亚铜 (457 mg, 2.4 mmol), 叔丁醇锂 (1.15 g, 14.4 mmol)。氮

气保护下, 升温至 145℃ 搅拌 3 小时。冷却到室温, 加入饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯萃取分层, 饱和食盐水溶液洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 过柱得到 **24b** (2.3 g, 收率 67%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H),
5 7.30(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

**24c**

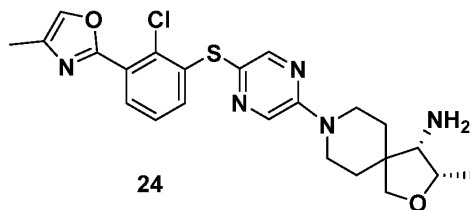
将 **24b** (2.0 g, 7.1 mmol) 溶解于甲苯(40 mL), 加入无水三氯化铝(5.68 g, 42.6 mmol), 氮气保护, 室温搅拌反应 3 小时。加冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取分层, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 得粗品 **24c**, 直接用于下一步反应。

**24d**

10

将 2, 5-二溴吡嗪(5.06 g, 21.3mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (1.84 mL, 14.2 mmol) 溶解于异丙醇 (50 mL) 中, 氮气保护下, 升温到 70℃, 缓慢滴加 **24c** (1.6 g, 7.1 mmol) 的异丙醇 (15 mL) 溶液, 1 小时滴加完, 升温至 80℃ 搅拌 16 小时。冷却至室温, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 柱纯化得 **24d** (600 mg, 收率 22%)。

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.42 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

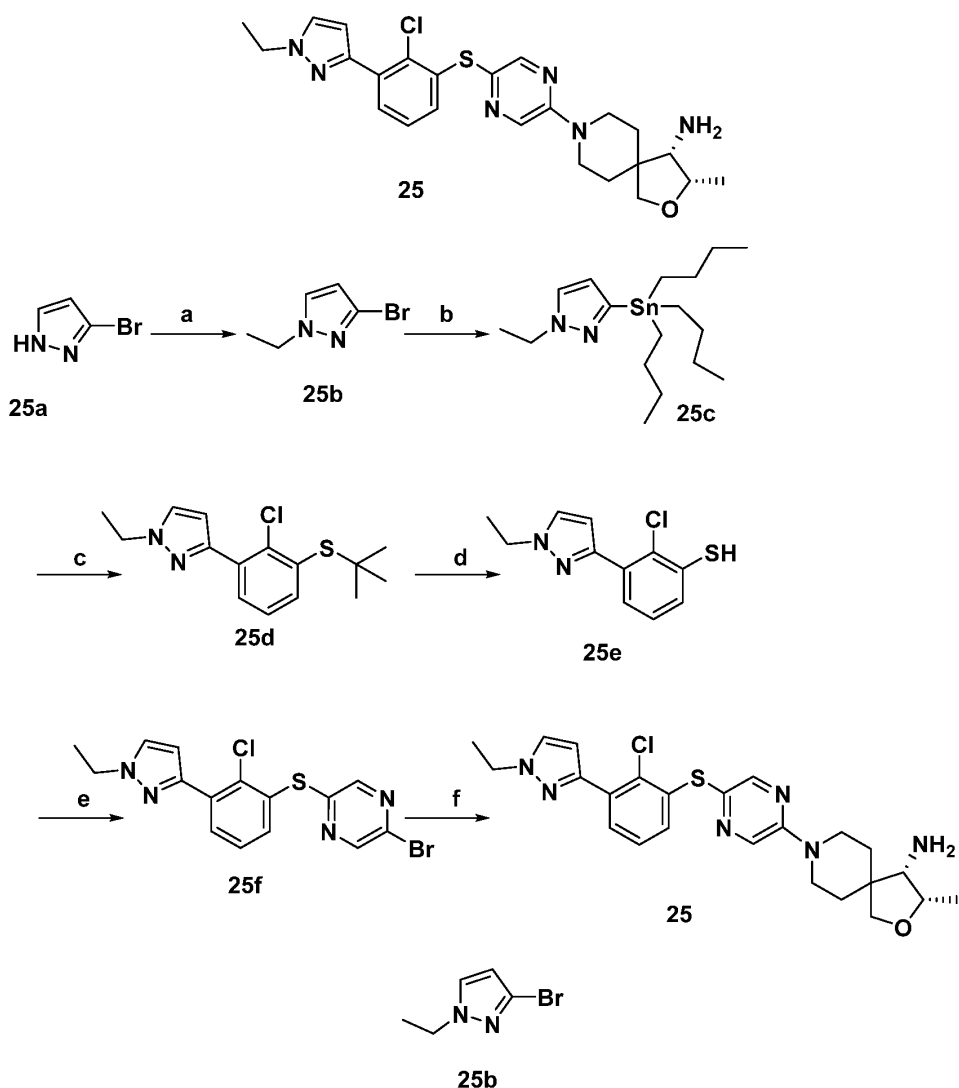
**24**

向异丙醇 (20mL) 中加入 **24d** (600 mg, 1.57 mmol), **1j** (495mg, 2.04 mmol), 磷酸钾 (2.0 g, 9.41 mmol), 氮气置换, 升温 95℃ 搅拌 36 小时。冷却至室温, 二氯甲烷
20 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 制备得到目标产物 **24** (349 mg, 收率 47%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.81-1.88 (m, 1H), 1.62-1.75 (m, 3H), 1.19-1.21 (m, 5H)。

5 LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 472.2。

实施例 25

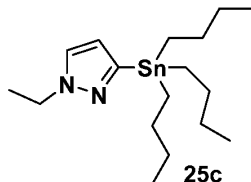


10

将 **25a** (4.8g, 32.66 mmol) 加入 N-N 二甲基甲酰胺 (160 mL) 中, 冰水浴下, 分批加入钠氢 (1.96 g, 48.99 mmol), 搅拌 30 分钟, 然后加入碘乙烷 (8.15 g, 52.26 mmol), 室温反应 3 小时。冰水浴下加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干

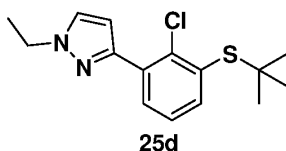
干燥，过滤干燥剂，减压浓缩得到 **25b** (4.3 g, 收率 75%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 1.41 (m, 3H).



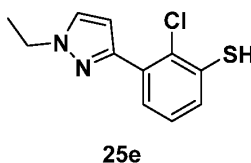
将 **25b** (4.3 g, 24.56 mmol) 加入甲苯 (125 mL) 中，然后加入四三苯基膦钾 (1.42 g, 1.23 mmol)，六正丁基二锡 (14.25 g, 24.56 mmol)。氮气保护下，升温至 110°C 反应 16 小时。冷却到室温，减压浓缩，过柱得到 **25c** (2.6 g, 收率 27%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 1.58 (m, 6H), 1.47 (m, 3H), 1.32 (m, 6H), 1.07 (m, 6H), 0.89 (m, 9H).

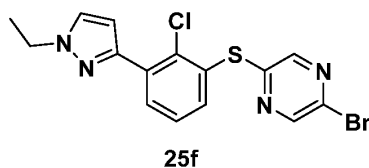


将 **25c** (2.5 g, 6.49 mmol) 加入二甲苯 (65 mL) 中，然后加入 **1m** (1.8 g, 6.49 mmol)，四三苯基膦钾 (376 mg, 0.33 mmol)，氮气保护下，升温至 155°C 反应 2 小时。冷却到室温，减压浓缩，过柱得到 **25d** (1.65 g, 收率 85%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 ((dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 1.53 (m, 3H), 1.35 (s, 9H).

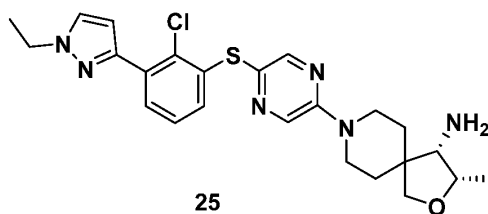


将 **25d** (1.55 g, 5.26 mmol) 溶解于甲苯 (50 mL)，冰水浴下加入无水三氯化铝 (2.8 g, 21.03 mmol)，氮气保护，室温搅拌反应 4 小时。加冰水淬灭，乙酸乙酯萃取分层，无水硫酸钠干燥，过滤干燥剂，减压浓缩，得粗品 **25e** (1.25 g, 收率 100%)，直接用于下一步反应。



将 2, 5-二溴吡嗪(5 g, 21.03 mmol)溶解于异丙醇 (10 mL) 中, 氮气保护下, 升温到 65℃, 缓慢滴加 **25e** (1.25g, 5.26 mmol)/异丙醇 (10 mL)/N, N-二异丙基乙胺 (1.36g, 10.52 mmol) 的混合溶液, 1 小时滴加完, 65℃下继续搅拌 1 小时。冷却至室温, 减压浓缩, 柱纯化得 **25f** (500 mg, 收率 25%)。

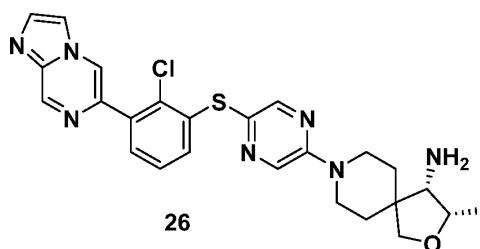
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 1.53 (m, 3H).

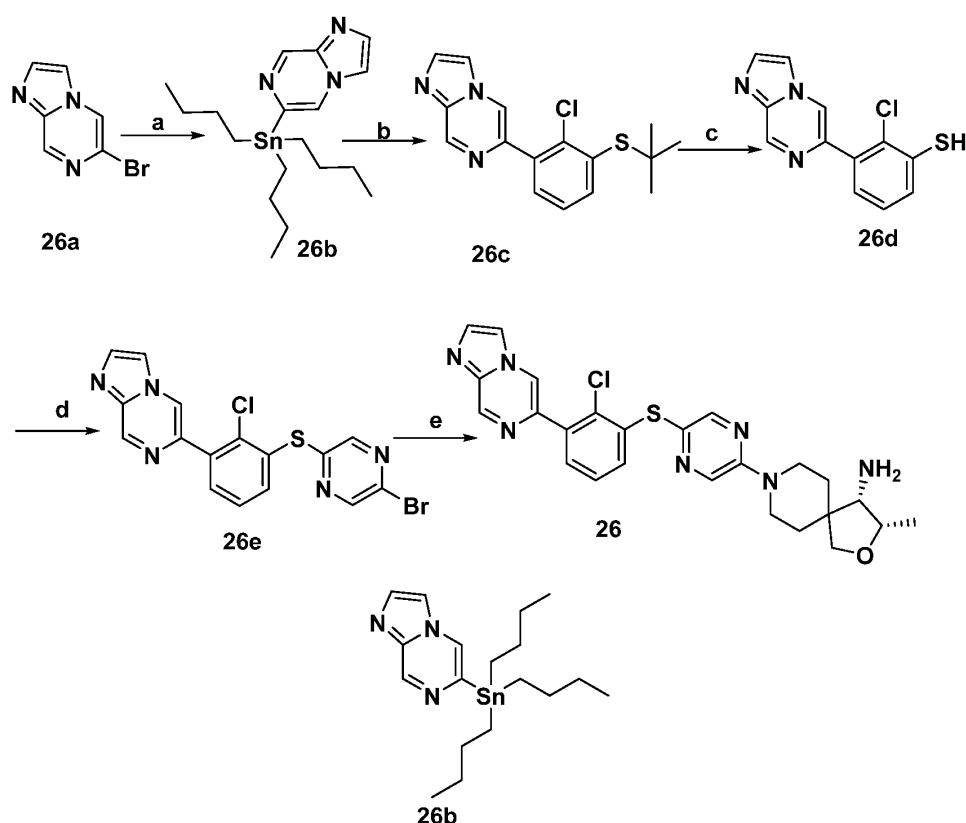


向异丙醇 (12 mL) 中加入 **25f** (450 mg, 1.14 mmol), **1j** (360 mg, 1.48 mmol), 磷酸钾 (1.45 g, 6.85 mmol), 氮气保护下, 升温 95℃搅拌 48 小时。减压浓缩, 制备得到目标产物 **25** (200 mg, 收率 36%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.51 (m, 4H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485.2。

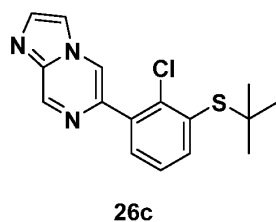
实施例 26





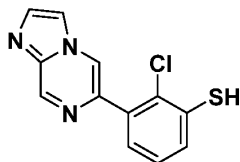
将 **26a** (5.0g, 25.25 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (150 mL) 中, 然后加入碳酸钠 (8.0 g, 75.75 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.16 g, 1.26 mmol), 2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯 (1.04 g, 2.53 mmol), 六正丁基二锡 (17.6 g, 30.30 mmol)。氮气保护下, 升温至 110℃ 反应 16 小时。冷却到室温, 减压浓缩, 过柱得到 **26b** (4.05g, 收率 39%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (brs, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.62 (s, 1H), 1.58 (m, 6H), 1.36 (m, 6H), 1.19 (m, 6H), 0.91 (m, 9H)。

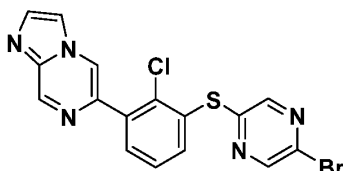


10 将 **26b** (4.0g, 9.78 mmol) 加入二甲苯 (50 mL) 中, 然后加入 **1m** (2.8 g, 9.78 mmol), 四三苯基膦钯 (566 mg, 0.49 mmol), 氮气保护下, 升温至 155℃ 反应 2 小时。冷却到室温, 减压浓缩, 过柱得到 **26c** (3.0g, 收率 96%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

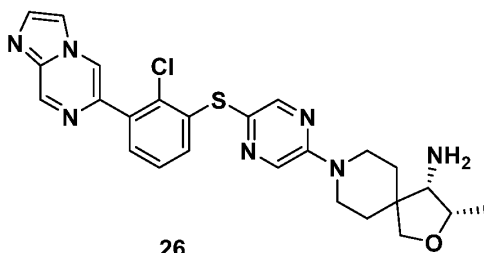
**26d**

将 **26c** (2.8g, 8.81 mmol) 溶解于甲苯(45 mL), 分批加入无水三氯化铝(4.7g, 35.24mmol), 氮气保护, 室温搅拌反应 4 小时。加冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取分层, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩干, 得粗品 **26d**, 直接用于下一步反应。

**26e**

将 2, 5-二溴吡嗪(8.4 g, 35.24 mmol)溶解于异丙醇 (60 mL) 中, 氮气保护下, 升温到 65°C, 缓慢滴加 **26d** (2.2 g, 8.81 mmol) /异丙醇 (15 mL) /N, N-二异丙基乙胺 (2.27 g, 17.62 mmol) 的混合溶液, 1 小时滴加完, 65°C 下继续搅拌 1 小时。冷却至室温, 减压浓缩干, 柱纯化得 **26e** (700 mg, 收率 20%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

**26**

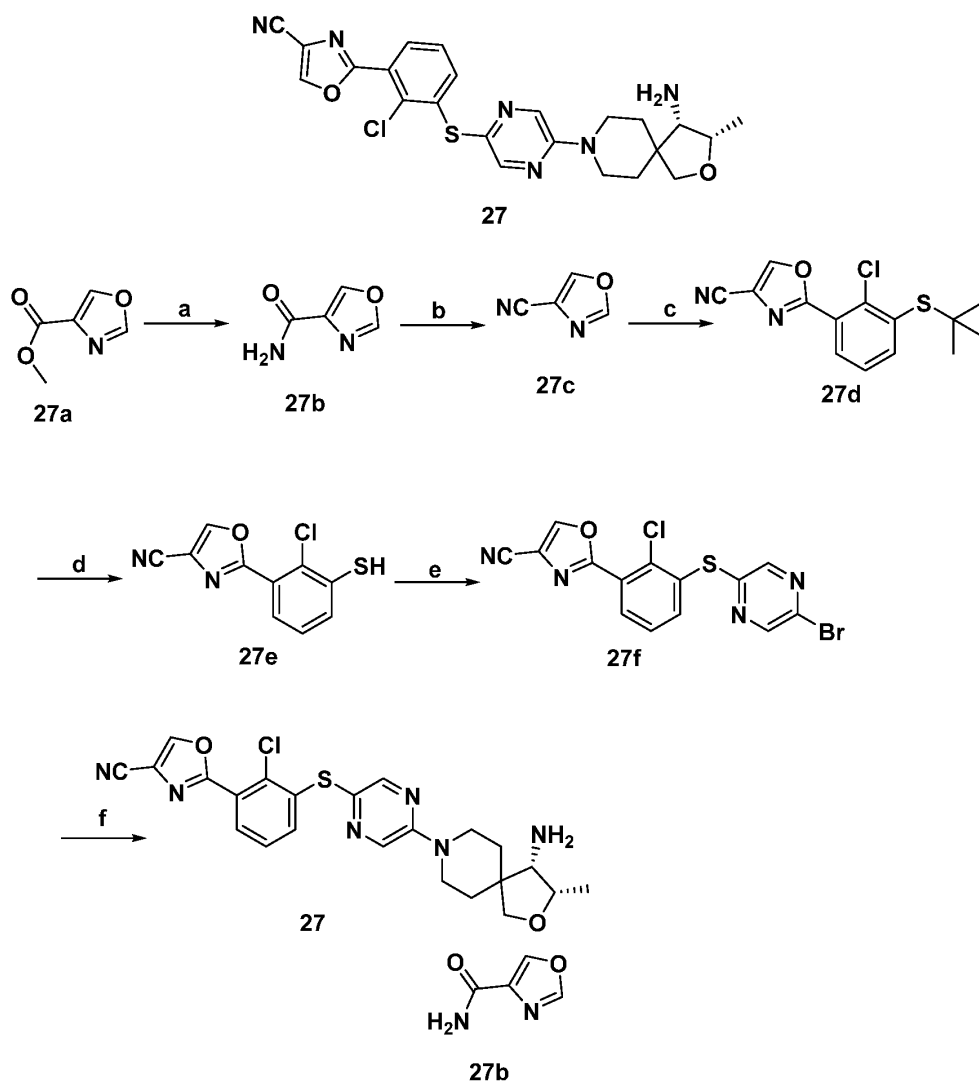
向异丙醇 (36mL) 中加入 **26e** (700 mg, 1.67 mmol), **1j** (528 mg, 2.17 mmol), 磷酸钾 (2.13 g, 10.02 mmol), 氮气置换, 升温 95°C 搅拌 20 小时。冷却至室温, 减压浓缩, 制备得到目标产物 **26** (310 mg, 收率 36%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 21.3$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 17.1$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.12

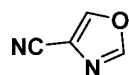
(m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。LCMS m/z $[M+H]^+$: 508.2。

实施例 27

5



将 **27a** (73.0 g, 0.51 mol) 加入甲醇 (800 mL) 中, 然后加入氨水 (160 mL), 室温反应 48 小时。减压浓缩得到黄色固体 **27b** (64.0 g, 产率 96%)。

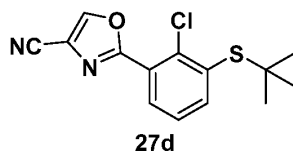


27c

10

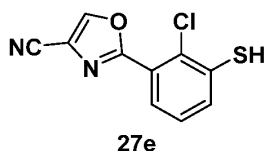
将 **27b** (56.0 g, 0.5 mol) 加入四氢呋喃 (700 mL) 中, 然后加入吡啶 (79.1 g), 冰

水浴冷下, 慢慢滴加 TFFA (136.5 g), 滴完后室温搅拌 3 小时。加入乙酸乙酯, 用水、稀盐酸和饱和食盐水各洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 滤液减压浓缩, 柱层析得到 **27c** (34.0 g, 产率 72%)。

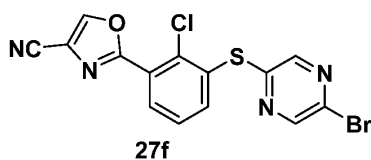


5 将 **27c** (30g, 0.318 mol) 加入二氧六环 (50 mL) 中, 然后加入 **1m** (104 g, 0.318 mol), 醋酸铯 (6.92 g, 0.0318 mol), 2- (二环己基膦基) 联苯 (11.14 g, 0.0318 mol), 碳酸铯 (209.3 g, 0.637 mol), 氮气保护下, 升温至 110℃ 搅拌 16 小时。冷却至室温, 减压浓缩, 过柱得到 **27d** (15 g, 收率 15.9%)。

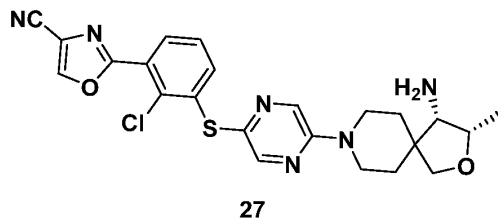
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).



将 **27d** (10.0 g, 34.13 mmol) 溶解于甲苯 (150 mL), 加入无水三氯化铝 (27.3 g, 204.78 mmol), 氮气保护, 室温搅拌反应 4 小时。加冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取分层, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 得粗品 **27e**, 直接用于下一步反应。



15 将 2, 5-二溴吡嗪 (20.3 g, 85.33 mmol) 和 **27d** (8.0 g, 34.13 mmol) 加入乙腈 (150 mL) 中, 然后加入 N,N-二异丙基乙胺 (8.82g, 68.26 mmol), 氮气保护, 室温搅拌 2 小时。减压浓缩, 柱纯化得 **27e** (2.5 g, 两步收率 18.0%)。

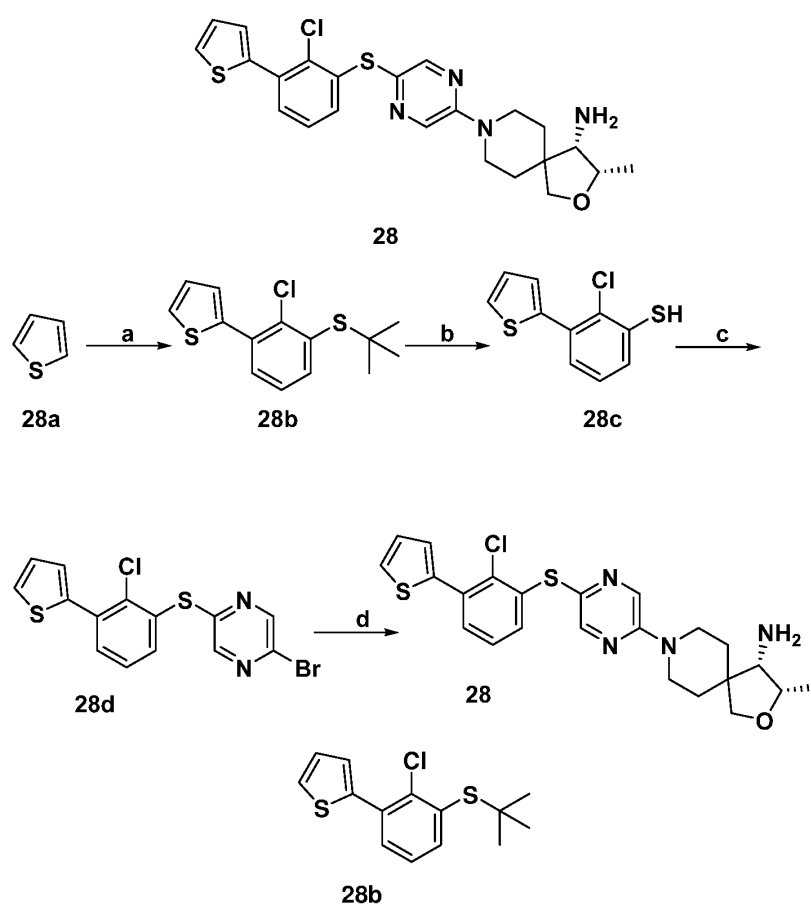


20 向 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中加入 **27e** (2.5 g, 6.35 mmol), **1j** (1.85 g, 7.62 mmol),

磷酸钾 (8.09 g, 38.10 mmol), 氮气保护下, 升温 70℃ 搅拌 4 小时。加入水析出固体, 过滤得到固体, 过柱得到目标产物 **27** (1.1 g, 收率 37%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.27(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.55-3.44(m, 2H), 3.04(d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.95-1.74 (m, 6H), 1.30(s, 5H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 483.2。

实施例 28

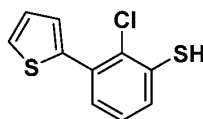


10

将 **28a** (3.87g, 45.92 mmol) 加入 N,N 二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 然后加入 **1m** (3.0g, 9.18 mmol), 醋酸铯 (207 mg, 0.92 mmol), 2-(二环己基膦基)联苯 (644 mg, 1.84 mmol), 碳酸铯 (5.97 g, 18.36 mmol), 氮气保护下, 升温至 110℃ 反应 16 小时。冷却到室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 过柱得到 **28b** (1.8 g, 收率 69%)。

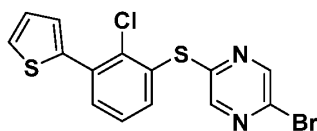
15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

**28c**

- 5 将 **28b** (1.2 g, 4.23 mmol) 溶解于甲苯 (50 mL), 加入无水三氯化铝 (3.4 g, 25.35 mmol), 氮气保护, 室温搅拌反应 3 小时。加冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取分层, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 得粗品 **28c**, 直接用于下一步反应。

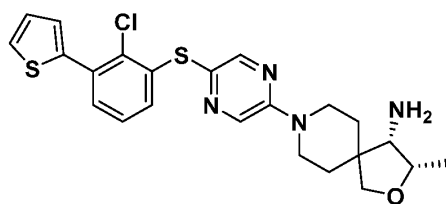
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.02 (s, 1H).

**28d**

10

将 2, 5-二溴吡啶 (2.52 g, 10.58 mmol) 溶解于异丙醇 (25 mL) 中, 氮气保护下, 升温到 80°C , 缓慢滴加 **28c** (960 mg, 4.23 mmol) / 异丙醇 (25 mL) / N, N-二异丙基乙胺 (1.1 g, 8.46 mmol) 的混合溶液, 1 小时滴加完, 80°C 下继续搅拌 2 小时。冷却至室温, 减压浓缩, 柱纯化得 **28d** (810 mg, 收率 50%)。

- 15 LCMS m/z [$\text{M}+\text{H}^+$]: 383.0。

**28**

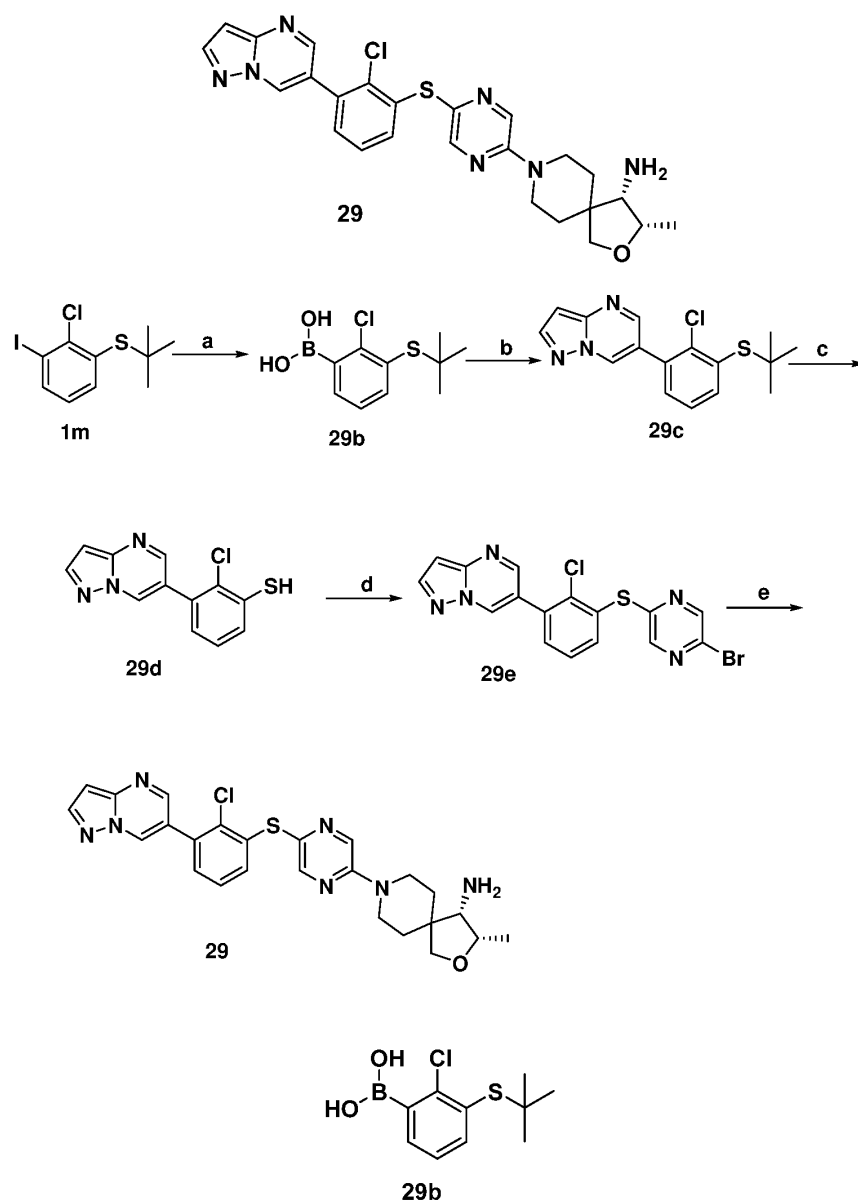
向 N-N 二甲基甲酰胺 (10 mL) 中加入 **28d** (810 mg, 2.12 mmol), **1j** (620 mg, 2.54 mmol), 磷酸钾 (2.70 g, 12.72 mmol), 氮气置换, 升温 100°C 搅拌 16 小时。加水析出固体, 过滤得到固体, 过反相柱得到目标产物 **28** (150 mg, 收率 15%)。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 2H), 3.84 (d, $J =$

4.0 Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.55-3.44(m, 2H), 3.04(d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.95-1.74 (m, 6H), 1.30(s, 3H)。LCMS m/z $[M+H]^+$: 473.2。

实施例 29

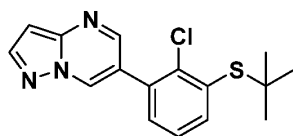
5



将 **1m** (3.0 g, 9.2 mmol) 加入硼烷四氢呋喃络合物 (19.98 mL, 19.98 mmol) 中，
 10 然后加入镁屑 (0.225 g, 9.2 mmol)，超声下反应至镁屑消失。然后慢慢滴加水，升温至 100℃ 搅拌 2 小时。冷却至室温，加入稀盐酸，乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗 1

次, 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩, 二氯甲烷和石油醚打浆得到白色固体 **29b** (1.8 g, 收率 80%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

**29c**

5

将 **29b** (0.737 g, 3.02 mmol) 加入二氧六环 (15 mL) 中, 然后加入水 (5 mL), 6-溴吡唑并[1,5-A]嘧啶 (0.6 g, 3.02 mmol), 四三苯基磷钯 (0.349 g, 0.302 mmol), 碳酸钾 (1.253 g, 9.06 mmol), 氮气保护下, 升温至 110°C 搅拌 16 小时。冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩, 过柱得到 **29c** (0.82 g, 收率 85%)。

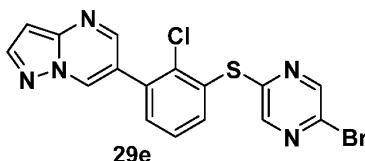
10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

**29d**

15

将 **29c** (0.82 g, 2.58 mmol) 溶解于甲苯 (20 mL), 冰水浴下, 加入无水三氯化铝 (1.376 g, 10.32 mmol), 氮气保护, 室温搅拌反应 4 小时。加冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤、减压浓缩, 得粗品 **29d**, 直接用于下一步反应。

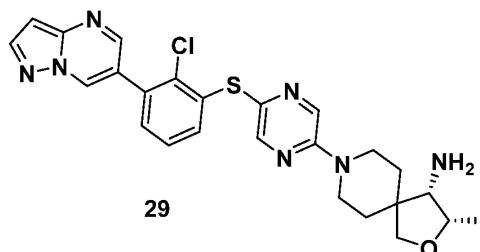
**29e**

20

将 2, 5-二溴吡啶 (2.455 g, 10.32 mmol) 溶解于异丙醇 (20 mL) 中, 氮气保护下, 升温到 80°C, 缓慢滴加 **29d** (2.58 mmol) / 异丙醇 (30 mL) / N, N-二异丙基乙胺 (1.7 mL, 10.32 mmol) 的混合溶液, 2 小时滴加完, 80°C 下继续搅拌 1 小时。冷却至室温, 减压浓缩, 柱纯化得 **29e** (309 mg, 收率 31%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.48 (d,

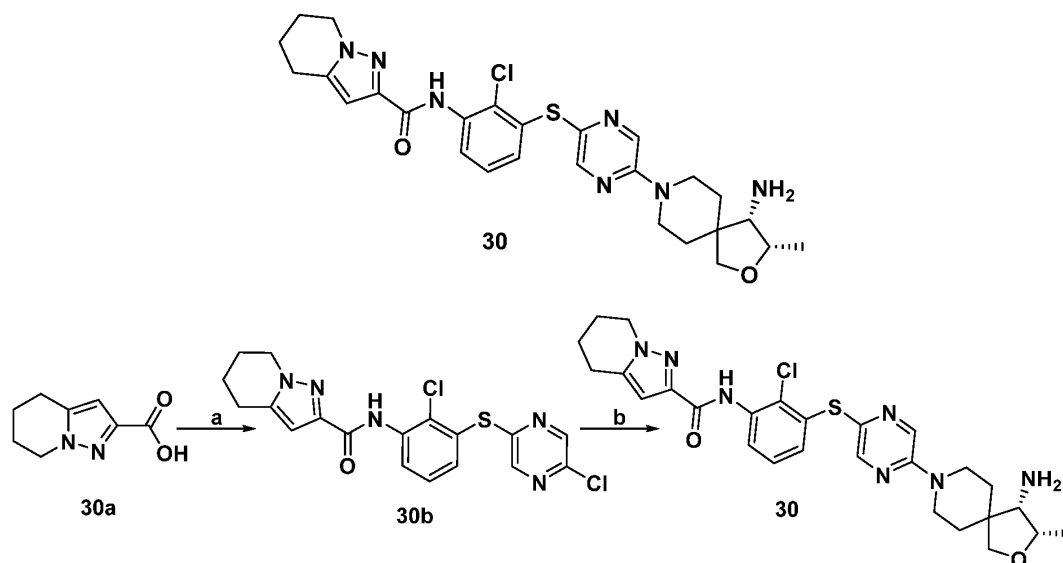
$J = 1.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 2.3$, 0.7 Hz, 1H).

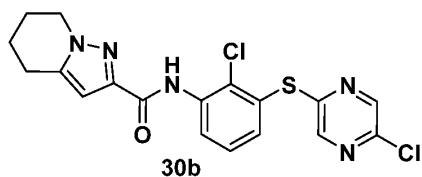


向 N,N 二甲基甲酰胺 (10 mL) 中加入 **29e** (200 mg, 0.478 mmol), **1j** (139 mg, 0.573 mmol), 磷酸钾 (406 mg, 1.912 mmol), 氮气保护下, 升温 80℃ 搅拌 4 小时。冷却至室温, 加入水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩, 过柱得到目标产物 **29** (169 mg, 收率 68%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.6$, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 1H), 4.08-3.87 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 3H), 1.38 (brs, 2H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 508.3。

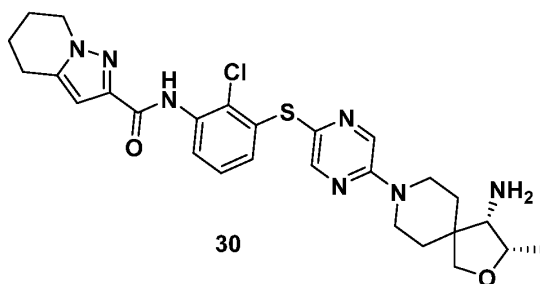
15 实施例 30





将 **30a** (41.5 mg, 0.25 mmol) 溶解于二氯甲烷(3.0 mL), 加入 2 滴 N-N 二甲基甲酰胺, 然后冰水浴下, 缓慢加入草酰氯(1.0 mL), 氮气保护下, 室温搅拌反应 4 小时。减压浓缩, 得到酰氯。向酰氯中加入二氯甲烷 (3.0 mL), **10b** (68.0 mg, 0.25 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.164 mL, 1.0 mmol), 室温搅拌 2 小时。减压浓缩, 柱层析得到白色固体 **30b** (21.0 mg, 收率 20%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.19 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H)。



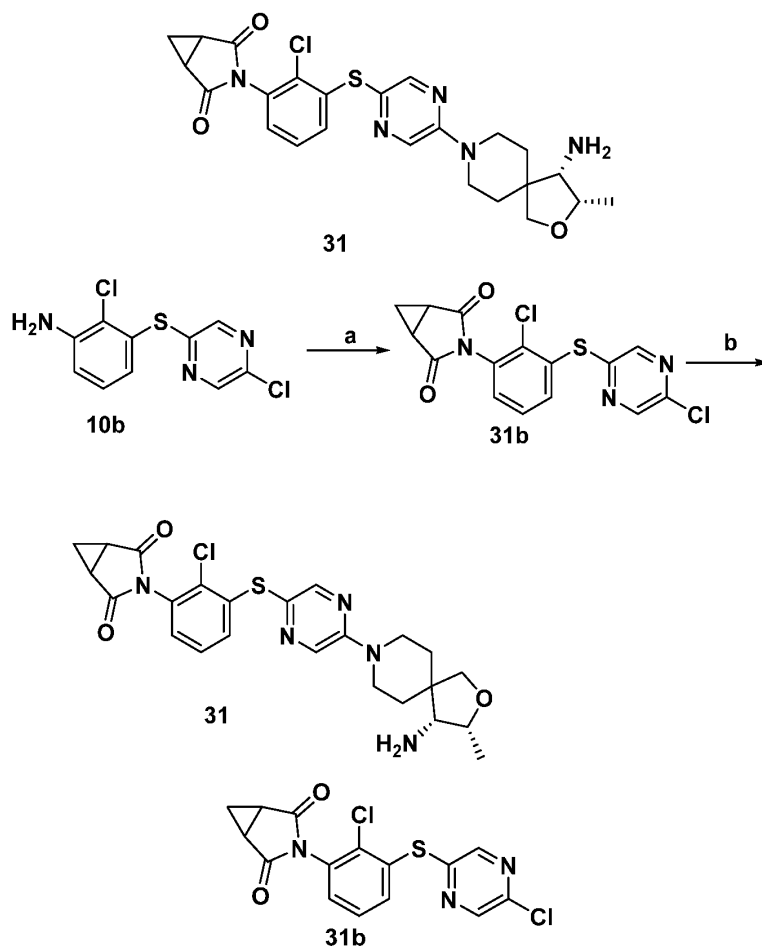
10

将 **30b** (83.0 mg, 0.198 mmol) 溶解于 N-N 二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 然后加入 **1j** (57.8 mg, 0.237 mmol), 磷酸钾 (168.1 mg, 0.792 mmol), 氮气保护下, 升温至 80°C 搅拌 4 小时。冷却至室温, 加入水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 过柱得目标产物 **30** (40 mg, 收率 37%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (s, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.54-3.28 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.82-1.63 (m, 3H), 1.50-1.27 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 554.3。

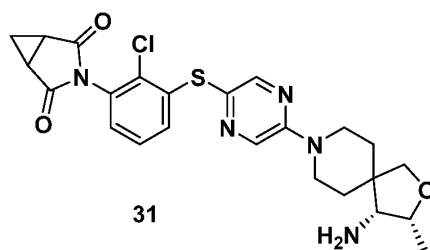
20

实施例 31



向 **10b** (400 mg, 1.48 mmol)的二氯乙烷 (10 mL) 溶液中, 加入 3-氧杂二环[3.1.0]己烷-2,4-二酮 (200 mg, 1.67 mmol), 氮气保护下, 升温至 100℃ 反应 1.5 小时。冷却至室温, 加入 N,N'-羰基二咪唑 (360 mg, 2.22 mmol), 氮气保护下, 升温至 100℃ 反应 4 小时, 冷却至室温, 搅拌过夜。减压浓缩, 柱层析得浅黄色固体 **31b** (300 mg, 收率 46%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.42(s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H).



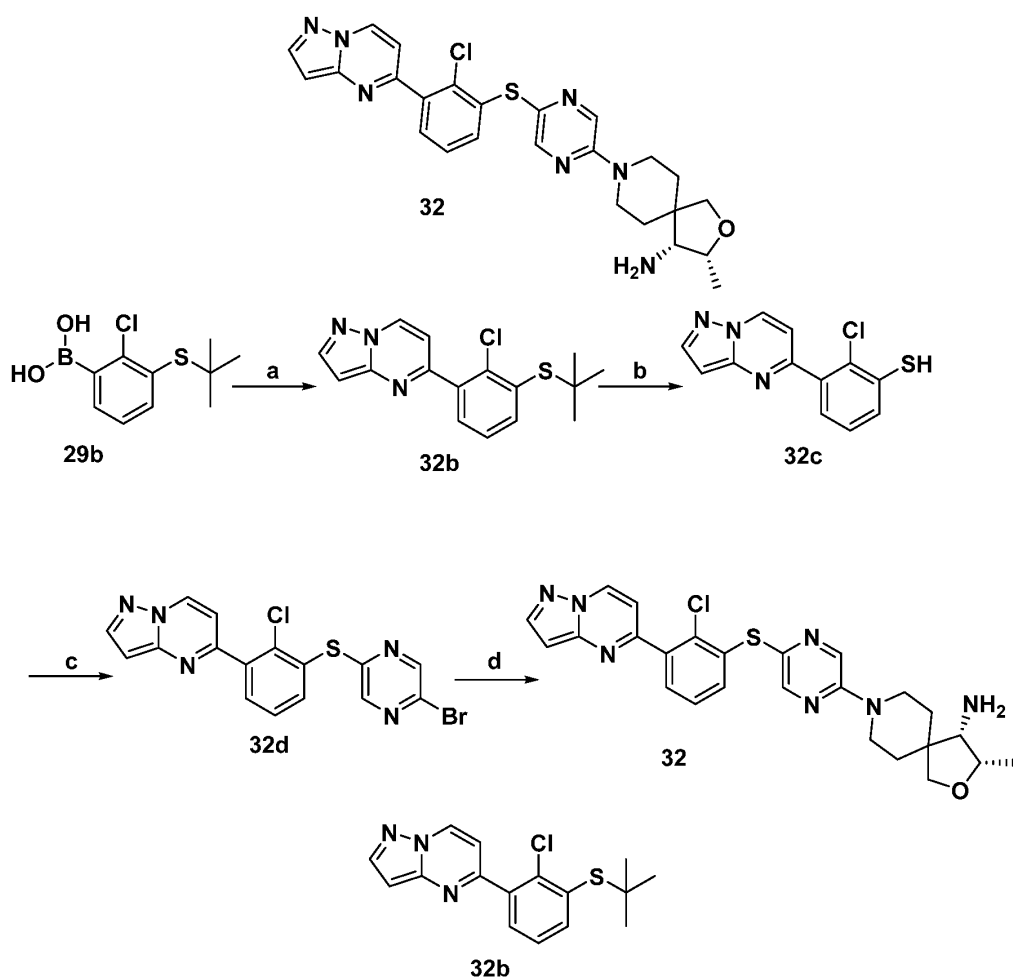
10

向 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中加入 **31b** (250 mg, 0.68 mmol), **1j** (196 mg, 0.81 mmol), 磷酸钾 (864 mg, 4.07 mmol), 氮气保护下, 升温 80 °C 搅拌 4 小时。加

入水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 过柱得到目标产物 **31** (50 mg, 产率 18%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.06-3.05 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 500.3。

实施例 32



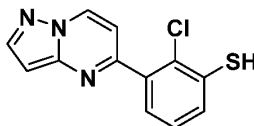
10

将 **29b** (0.584 g, 2.393 mmol) 加入二氯乙烷 (10 mL) 中, 然后加入水 (10 mL), 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.3676 g, 2.393 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.0875 g, 0.1197 mmol), 碳酸钠 (1.268 g, 11.965 mmol), 氮气保护下, 升温至 95°C 搅拌 16 小时。冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗 1 次, 无水硫

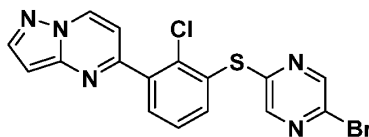
15

酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 过柱得到 **32b** (0.678 g, 收率 89%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

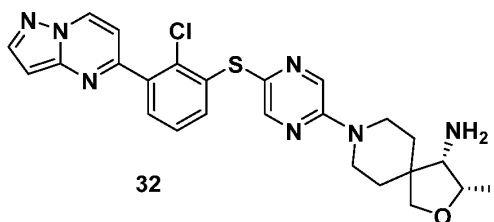
**32c**

将 **32b** (0.68g, 2.14mmol) 溶解于甲苯 (20 mL), 冰水浴下, 加入无水三氯化铝 (1.14 g, 10.32 mmol), 氮气保护, 室温搅拌反应 4 小时。加冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取分层, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩, 得粗品 **32c**, 直接用于下一步反应。

**32d**

将 2, 5-二溴吡嗪 (2.04 g, 8.56 mmol) 溶解于异丙醇 (10 mL) 中, 氮气保护下, 升温到 80°C, 缓慢滴加 **32c** (2.14 mmol) / 异丙醇 (25 mL) / N, N-二异丙基乙胺 (1.414 mL, 8.56 mmol) 的混合溶液, 2 小时滴加完, 80°C 下继续搅拌 1 小时。冷却至室温, 减压浓缩, 柱纯化得 **32d** (0.2 g, 收率 22%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 12.0, 7.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

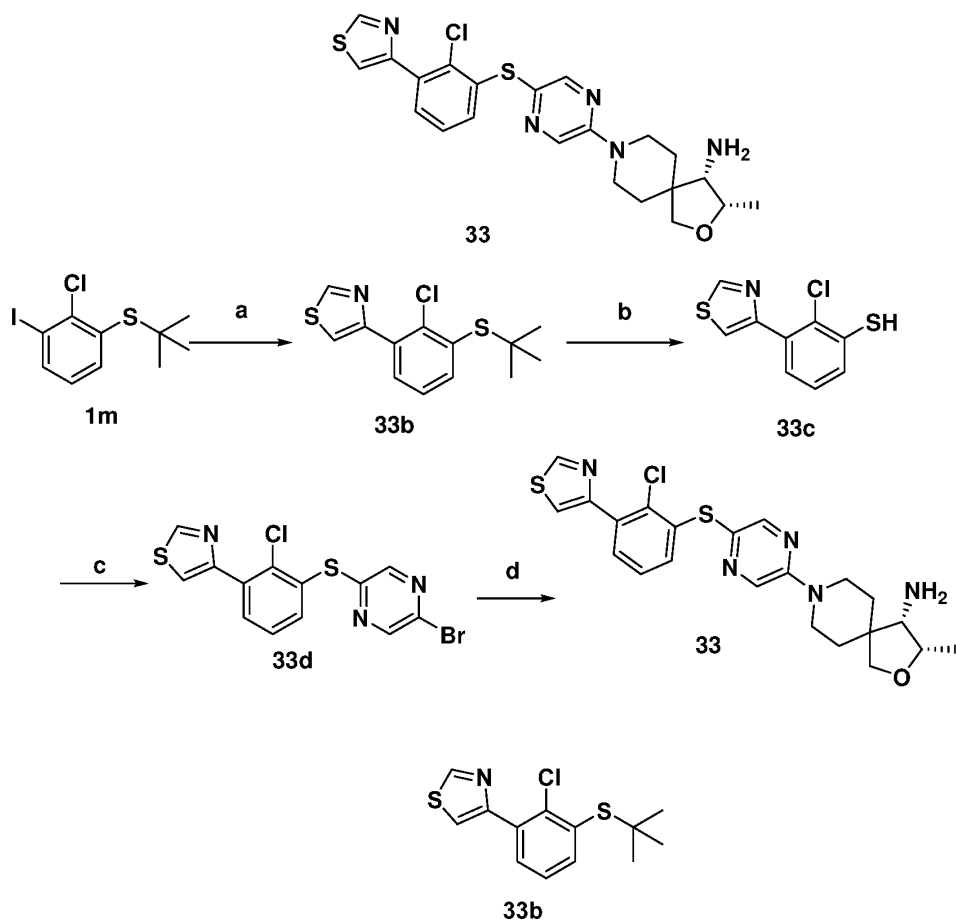
**32**

向 N-N 二甲基甲酰胺 (10 mL) 中加入 **32d** (200 mg, 0.478 mmol), **1j** (139 mg, 0.573 mmol), 磷酸钾 (406 mg, 1.912 mmol), 氮气保护下, 升温 80°C 搅拌 4 小时。冷却至室温, 加入水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩, 过柱得到目标产物 **32** (143 mg, 收率 57%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.64 (m, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H).

5 LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$: 508.3。

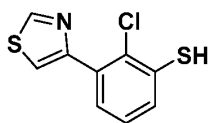
实施例 33



10

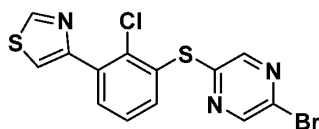
噻唑 (300 mg, 3.5 mmol), **1m** (1.4 g, 4.23 mmol), 2-(二环己基膦基)联苯 (123.5 mg, 0.35 mmol), 醋酸钯 (158 mg, 0.70 mmol), 碳酸铯 (2.27 g, 7.0 mmol) 加入二氧六环 (10 mL)。氮气置换三次, 在 110 °C 下搅拌过夜反应。将反应液冷却到室温,

15 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液洗涤一遍, 无水硫酸钠干燥, 过柱纯化, 得油状物 **33b** (350 mg, 产率: 35.2 %)。



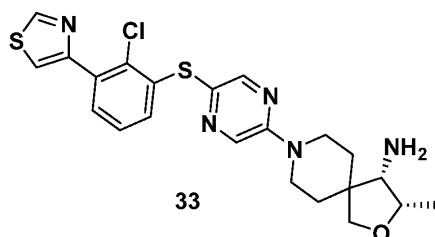
33c

将 **33b** (350 mg, 1.23 mmol) 溶解于乙腈 (0.5 mL) 中, 加入浓盐酸 (12 M, 5 mL), 110 °C 反应 5 小时。加水 (10 mL) 后乙酸乙酯萃 (20 mL) 取 2 次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干, 直接用于下一步反应。



33d

将 2, 5-二溴吡嗪 (454 mg, 3.5 mmol), 加入异丙醇 (10 mL) 中, 氮气保护, 升温 80 °C, 缓慢滴加加入 N, N-二异丙基乙胺 (671 mg, 2.82 mmol) 和 **33c** 的异丙醇溶液, 持续滴加 1 小时, 然后升温至 80 °C 过夜。加入水 (20 mL), 乙酸乙酯萃 (20 mL) 取 2 次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干, 柱纯化得 **33d** (120 mg)。

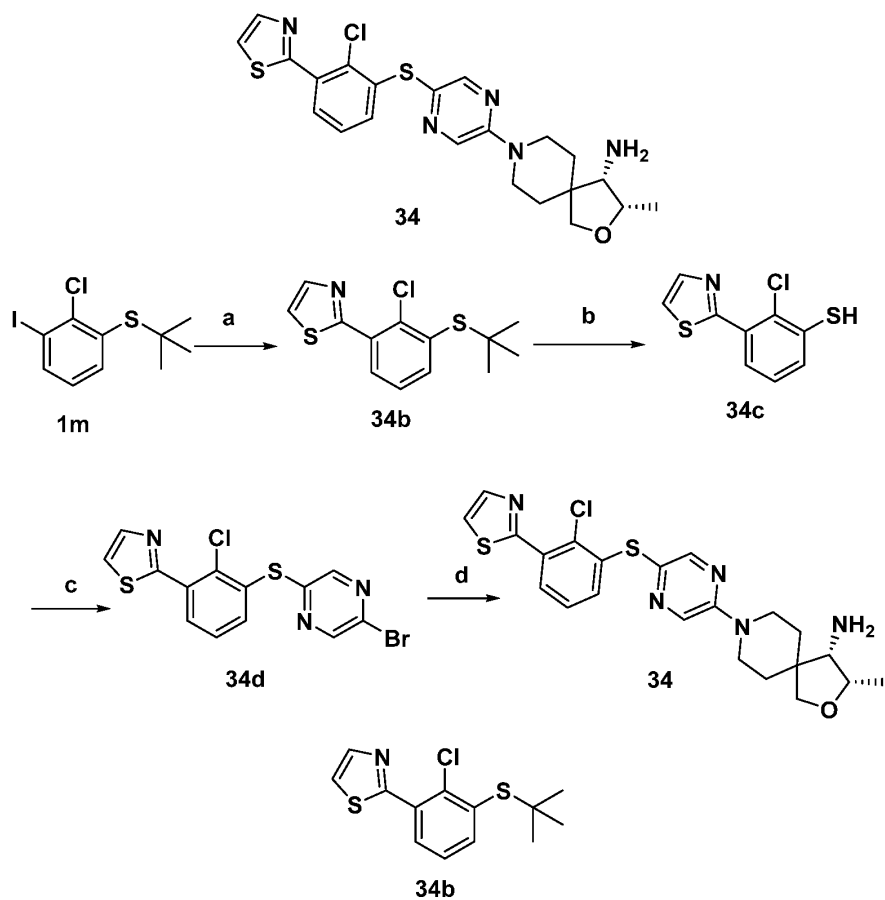


33

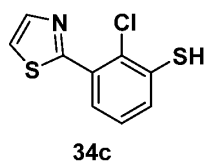
化合物 **33d** (50 mg, 0.13 mmol), **1j** (25.5 mg, 0.15 mmol), 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 再加入磷酸钾 (166.5 mg, 0.78 mmol), 加热至 110 °C, 反应 2 小时。加入 20 mL 水, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗三次, 有机相用硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 旋干, 过正相柱后制备板刮板, 得到 **33** (35 mg, 产率 28%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.29-9.24 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.35 – 6.34 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.53-3.52 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.12-3.11 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺: 488.4。

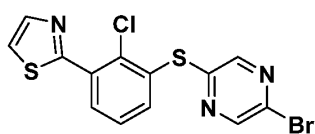
实施例 34



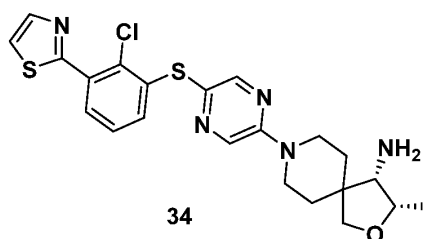
- 噻唑 (175 mg, 1.8 mmol), **34a** (500 mg, 1.5 mmol), 碘化亚铜 (58 mg, 0.3 mmol), 碳酸铯 (1 g, 3 mmol) 加入二氧六环 (5 mL)。在 140 °C 下反应 48 小时。反应液冷却到室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次, 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液 (50 mL) 洗涤一遍, 无水硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过柱纯化, 得 **34b** (160 mg, 产率 37.6%)。



- 将 **34b** (160mg, 0.56 mmol) 溶解于乙腈 (0.5 mL) 中, 加入浓盐酸 (12 M, 5 mL), 110 °C 反应 5 小时。加水 (10 mL) 后乙酸乙酯萃 (20mL) 取 2 次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干, 直接用于下一步反应。

**34d**

将 2, 5-二溴吡嗪(337.4 mg, 1.4 mmol), 加入异丙醇 (10 mL) 中, 氮气保护, 升温 80℃, 缓慢滴加加入 N, N-二异丙基乙胺 (146 mg, 1.12 mmol) 和 **34c** 的异丙醇 (2 mL) 溶液, 持续滴加 1 小时, 然后升温至 80℃过夜。温度降至室温, 加入水 (20mL), 乙酸乙酯萃 (20 mL) 取 2 次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干, 过柱纯化得 **34d** (30 mg, 产率 13.9%)。

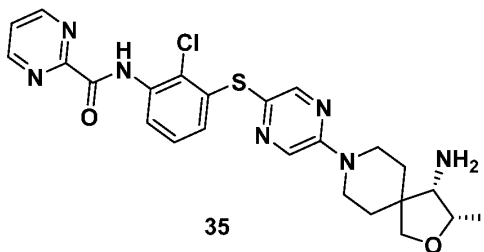
**34**

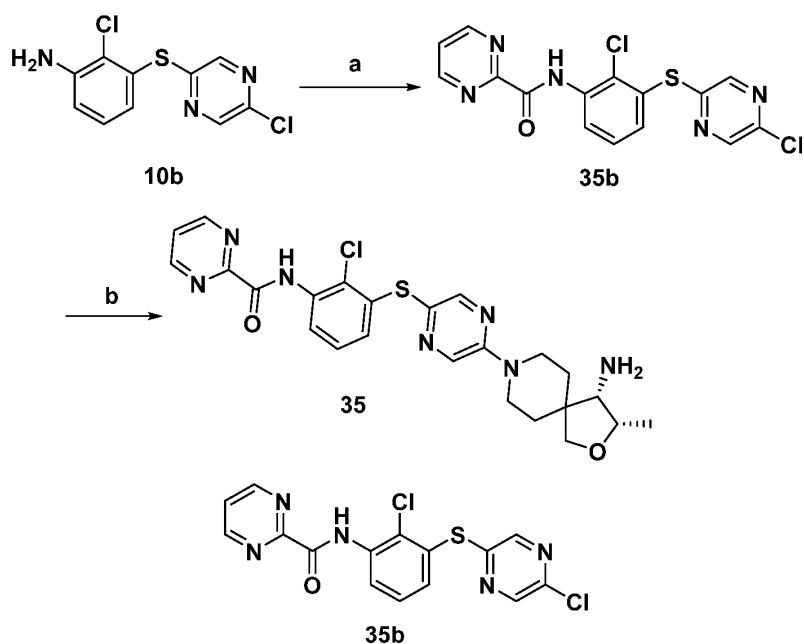
化合物 **34d** (30 mg, 0.078 mmol), **1j** (20 mg, 0.086 mmol), 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 再加入磷酸钾 (99 mg, 0.47 mmol), 加热至 110 °C, 反应 2 小时。降至室温加入 20 mL 水, 乙酸乙酯(20mL)萃取 2 次, 饱和食盐水(20 mL)洗三次, 有机相用硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过柱纯化得 **34** (12 mg, 产率 32.5%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.41 – 7.40 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.97-9.65 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 4H), 1.15 (s, 3H)。

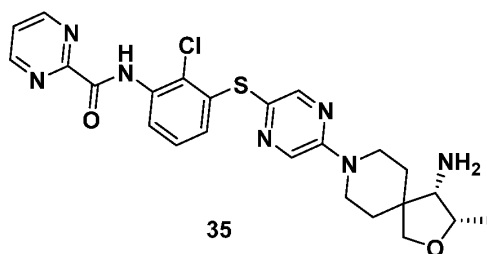
LCMS m/z [M+H]⁺: 474.2。

实施例 35

**35**



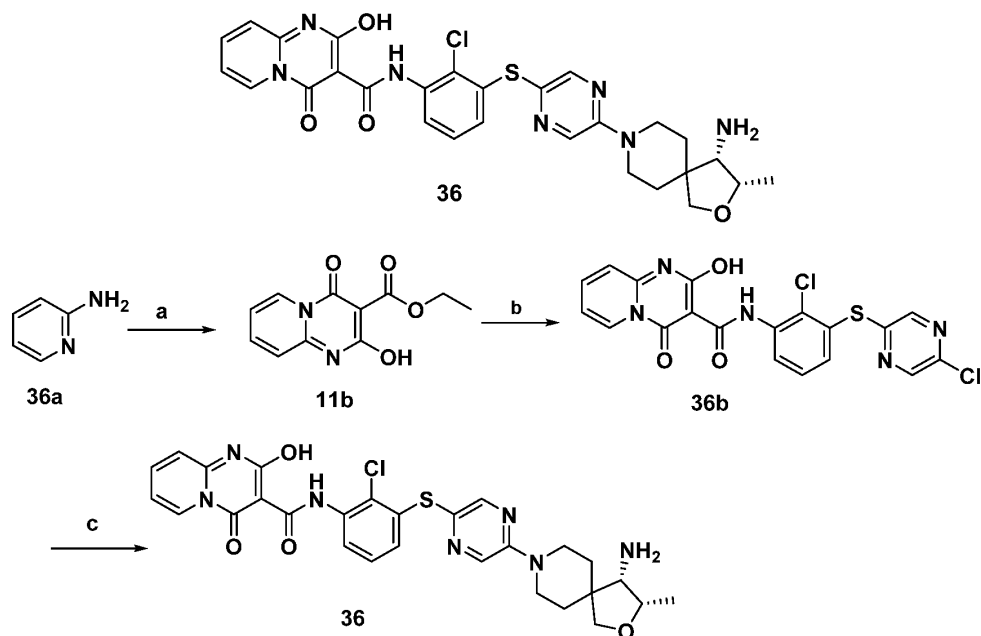
10b (50 mg, 0.18 mmol), 嘧啶-2-羧酸 (27 mg, 0.22 mmol), N,N-羰基二咪唑 (44 mg, 0.27 mmol), 加入二氯乙烷 (5 mL)。在 130 °C 下反应 48 小时。降至室温, 加水 (20mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次, 饱和食盐水 (20mL) 洗一次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过滤, 减压浓缩干, 过柱纯化, 得 **35b** (90 mg)。



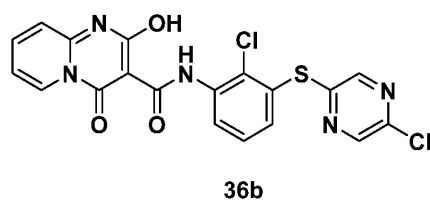
化合物 **35b** (110 mg, 0.29 mmol), **1j** (79 mg, 0.32 mmol), 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 再加入磷酸钾 (370 mg, 1.78 mmol), 加热至 110 °C, 反应 2 小时。降至室温, 加入 20 mL 水, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过滤, 减压浓缩干, 过柱纯化得到 **35** (30 mg, 产率: 20.1%)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.97-8.96 (m, 2H), 8.29-8.17 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.41-3.25 (m, 3H), 2.96-2.95 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 4H), 1.15 (s, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺: 512.2。

实施例 36

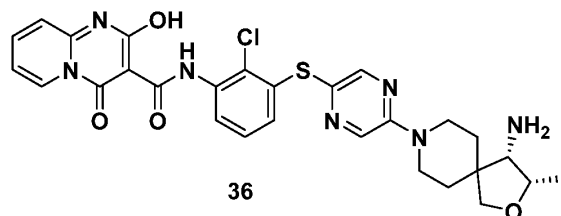


5



11b (100 mg, 0.41 mmol), 2-氯-3-((5-氯吡嗪-2-基)巯基)苯胺 (133 mg, 0.49 mmol), 加入氯苯 (15ml)。在 130 °C 下过夜。降温, 加入乙酸乙酯 (15 mL), 有固体析出, 过滤得 **36b** (110 mg, 产率 49%)。

10

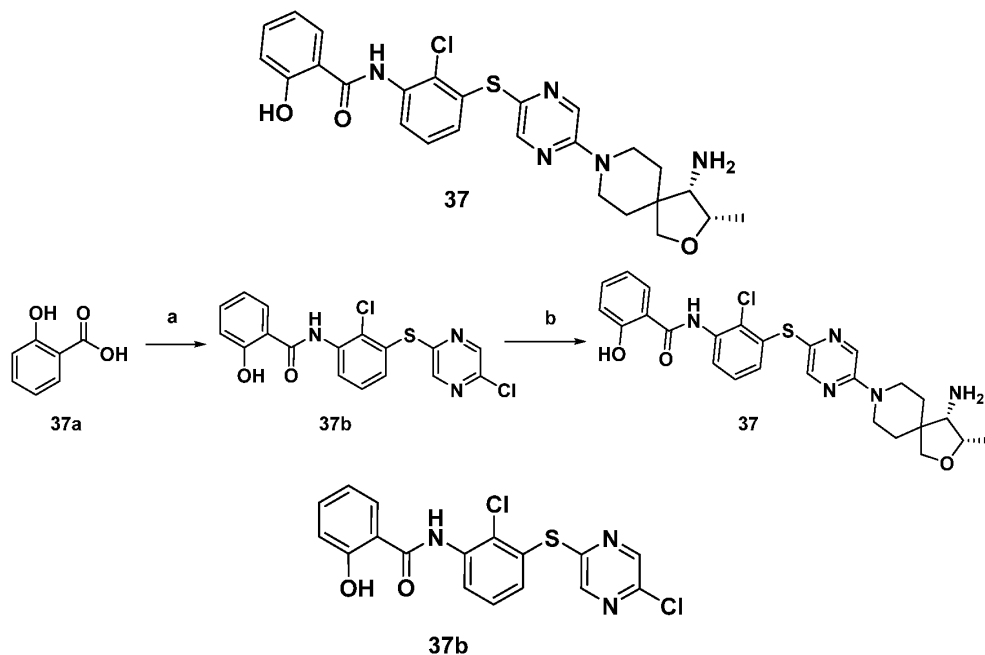


36b (60 mg, 0.13 mmol), **1j** (26 mg, 0.15 mmol), 加入二甲亚砜 (15 mL), 再加入磷酸钾 (166 mg, 0.78 mmol), 加热至 80 °C 反应过夜。降至室温, 加饱和食盐水 (75 mL), 搅拌 30 分钟, 过滤得到固体。过柱纯化得 **36** (60 mg, 产率: 76%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.96 (s, 1H), 8.61-9.59 (m, 1H), 8.48-8.42 (m, 2H), 8.22-8.21 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.47-6.44 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 3H), 2.91-2.90 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.78-1.45 (m, 4H), 1.23 (s, 3H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 594.3。

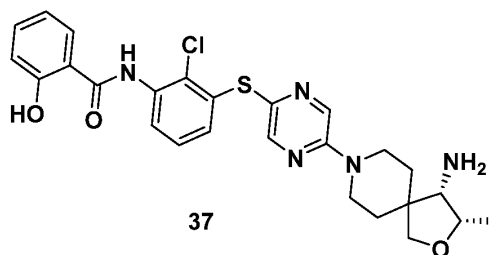
5

实施例 37



10 **37a** (69.0 mg, 0.5 mmol) 加入 干燥得四氢呋喃 (2.0 mL), 滴加草酰氯 (0.127 mL, 1.75 mmol), 氮气下回流 3 小时。减压脱溶。得到油状物溶于干燥四氢呋喃 (1.0 mL), 并慢慢加入 **10b** (136.0 mg, 0.5 mmol) 的四氢呋喃溶液 (3.0 mL), 氮气下回流 2 小时, 浓缩过硅胶柱 乙酸乙酯/石油醚 (0-30%) 得到 **37b** (175.0 mg, 产率 89%)。

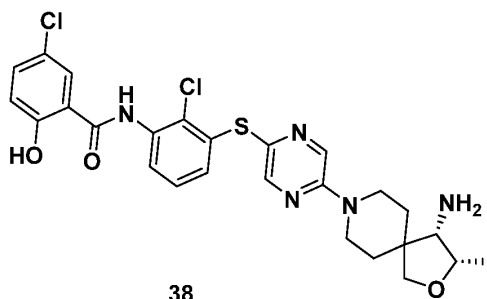
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 1H).



按照合成 **36** 的方法得到目标产物 **37**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 – 6.93 (m, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.50 – 3.28 (m, 2H), 3.08 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.89 – 1.65 (m, 2H), 1.66 – 1.46 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LCMS [M+H]⁺ : *m/z* = 526.3。

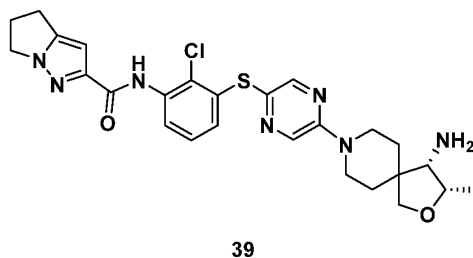
实施例 38



按照合成 **36** 的方法得到目标产物 **38**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 – 8.38 (m, 2H), 8.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.09 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 4.26 – 3.98 (m, 3H), 3.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.38 – 3.18 (m, 3H), 1.87 – 1.49 (m, 4H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。LCMS [M+H]⁺ : *m/z* = 560.2。

实施例 39



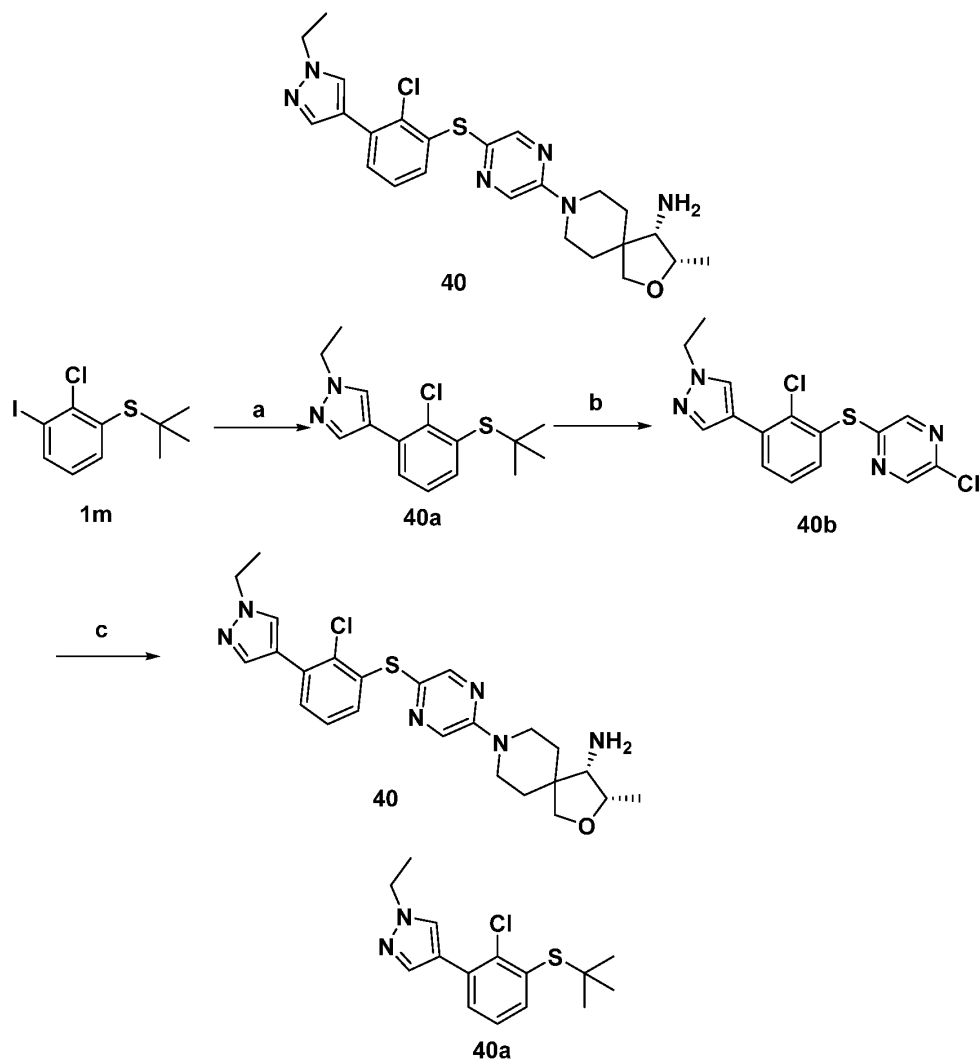
按照合成 **36** 的方法得到目标产物 **39**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.43 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.2 (t,

$J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 3H), 4.00-3.90 (m, 2 H), 3.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.53-3.46 (s, 1H), 3.42-3.36 (s, 1H), 3.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 3H), 1.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。LCMS m/z $[M+H]^+$: 540.3

5

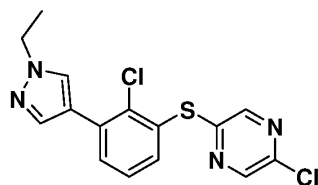
实施例 40



- 10 将 **1m** (100 mg, 0.3 mmol), 1-乙基-1H-吡唑-4-硼酸频那醇酯 (101.9 mg, 0.45 mmol), 四三苯基磷钯 (17.68 mg, 0.01 mmol), 碳酸钾 (126.7 mg, 0.918 mmol), 加入到甲苯 (5 mL)、水 (1 mL)、乙醇 (1 mL) 混合溶液中。在 100 °C 下反应 16 小时。将反应液冷却到室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 有机相合并, 饱和氯化

钠水溶液 (20 mL) 洗涤一遍, 无水硫酸钠(5.0 g)干燥, 浓缩、过柱纯化得 **40a** (65 mg, 产率 74%)。

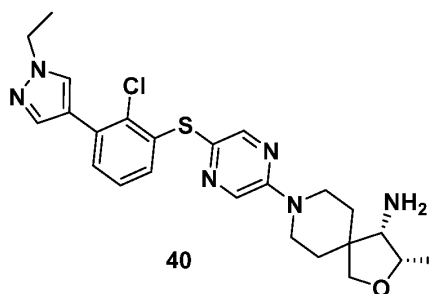
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

**40b**

5

将 **40a** (65 mg, 0.22 mmol) 溶解于乙腈 (0.5 mL) 中, 加入浓盐酸 (12 M, 5 mL), 于 120 °C 反应 5 小时。冷却至室温, 加入 20 mL 水, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过滤、减压浓缩得到粗品。将粗品溶解于二氧六环 (5 mL) 中, 加入 2-氯-5-溴吡嗪 (43 mg, 0.22 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二

10 甲基氧杂蒽 (13 mg, 0.02 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二铯 (10 mg, 0.01 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (9 mg, 0.7 mmol), 氮气保护, 100 °C 反应 16 小时。加入 50 mL 水, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗涤一遍, 无水硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过柱纯化得 **40b** (55 mg, 产率: 30%)。

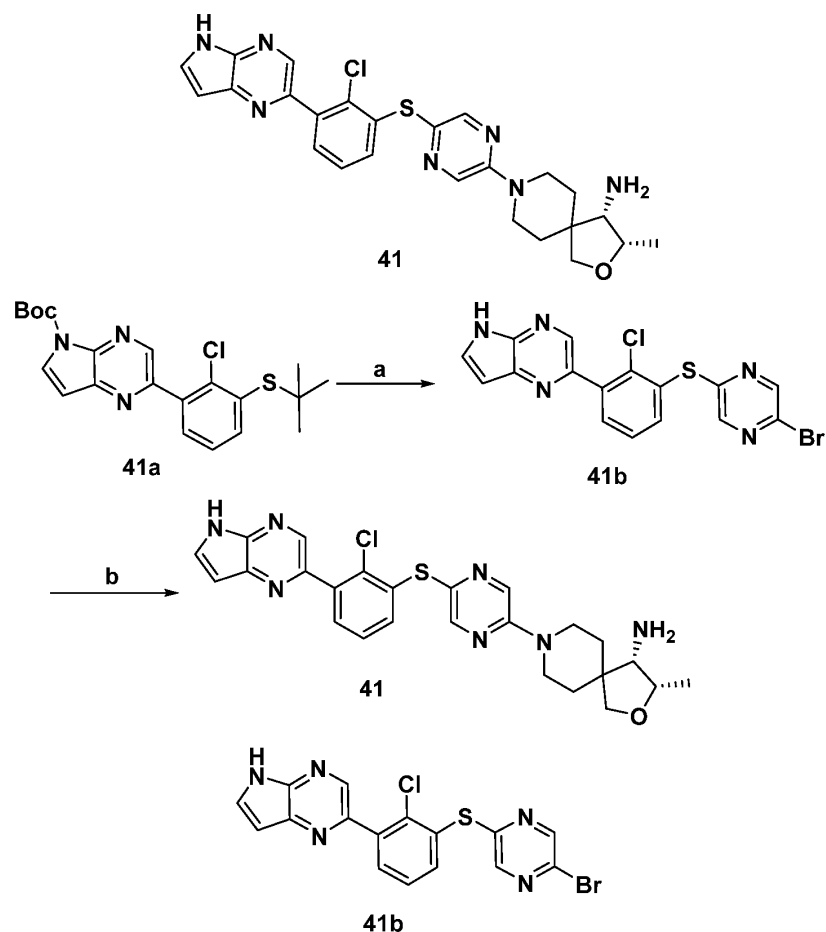
**40**

15 将 **40b** (55 mg, 0.15 mmol) 和 **1j** (25.5 mg, 0.15 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 再加入磷酸钾 (166.5 mg, 0.78 mmol), 加热至 110 °C, 反应 2 小时。冷却至室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗涤一遍, 无水硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过柱纯化得 **40** (20 mg, 产率 26%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 4H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 4H), 2.92-2.91 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 3H), 1.14 (s, 9H). LCMS m/z [M+H]⁺: 485.3.

20

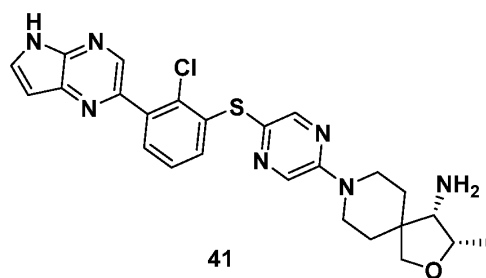
实施例41



5

41a (0.83 g, 2.0 mmol) 加入浓盐酸 (10 mL) 回流搅拌直到反应结束。减压浓缩, 得到的黄色固体, 姜酯产品和N,N-二异丙基乙胺 (1.32 mL, 8.0 mmol) 溶于异丙醇 (20 mL), 升温至80 °C, 2小时内加入2,5-二溴吡嗪 (1.9 g, 8.0 mmol) 的异丙醇溶液 (15 mL), 搅拌一小时。浓缩、过柱 (石油醚/乙酸乙酯: 0-25%) 得到**41b** (0.27 g, 产率: 32%)。

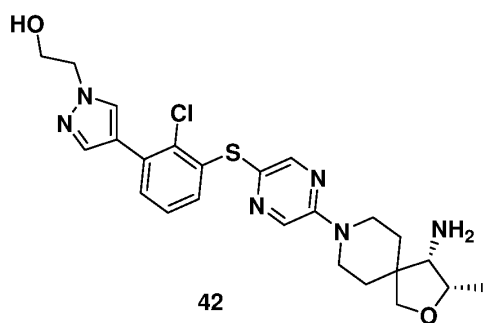
- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.27 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H).

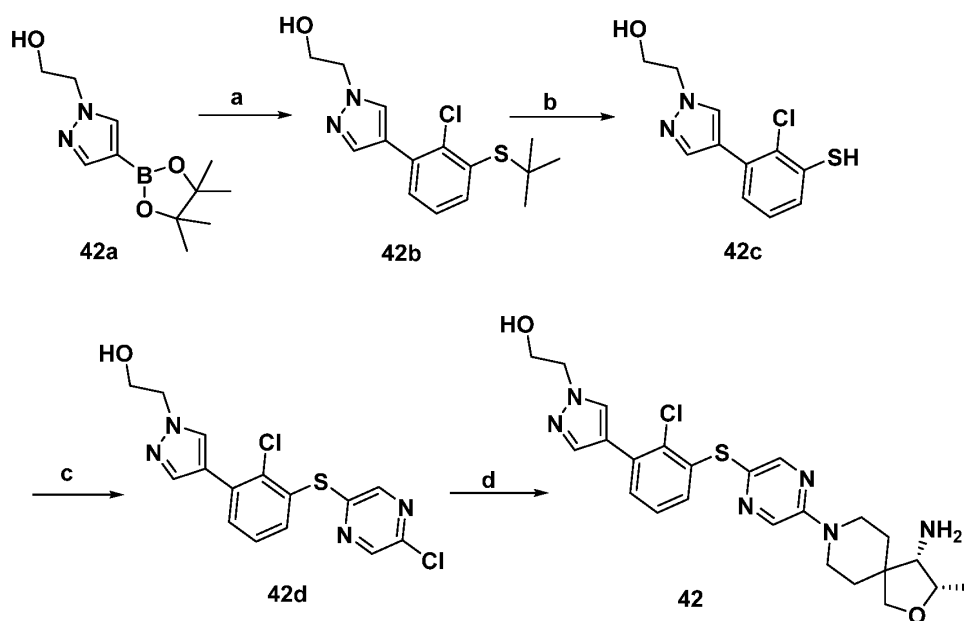


41b (0.075 g, 0.179 mmol), **1j** (0.048 g, 0.197 mmol), 磷酸钾 (0.152 g, 0.716 mmol), 加入N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 70-75℃条件下搅拌1小时。浓缩柱层析(二氯甲烷 : 甲醇=100% 到10:1) 得到**41** (50 mg, 产率: 55%)。

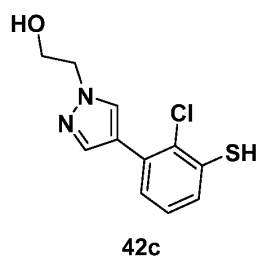
- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.26 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.63-1.44 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H) 。 LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ =$
- 10 508.3。

实施例 42



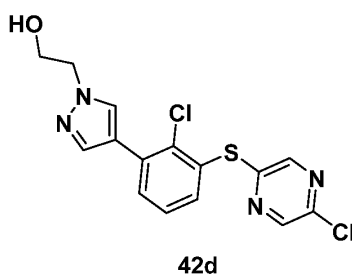


将 **1m** (326 mg, 1.0 mmol), **42a** (238.1 mg, 1.0 mmol), 四三苯基膦钯 (115 mg, 0.1 mmol), 碳酸钾 (400 mg, 3.0 mmol), 溶解于二氧六环(10 mL)和水 (1 mL) 中, 氮气置换三次, 110℃下搅拌 16 小时。浓缩, 过柱 (石油醚:乙酸乙酯=100% to 10:1) 得到 **42b** (270 mg, 产率: 87.1%)。



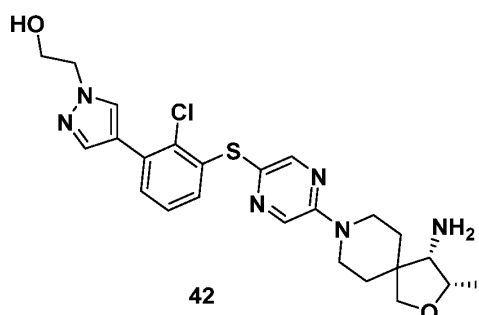
42b (260 mg,)加入浓盐酸 (5mL, 12M), 氮气置换三次, 80℃下搅拌 2 小时。冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠在 0-10℃淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×6), 干燥、过滤、浓缩得到 **42c**, 直接用于下一步。

10 LCMS m/z $[M+H]^+$: 255.2。



将 **42c** (160 mg, 0.8 mmol), 2-氯-5-溴吡嗪 (152 mg, 0.8 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二
 钯 (36.6 mg, 0.04 mmol), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (46.2 mg, 0.08 mmol), N,N-
 二异丙基乙胺 (310 mg, 2.4 mmol), 溶解于二氧六环 (10 mL) 中, 氮气置换三次, 110℃
 下搅拌 16 小时。浓缩, 过柱 (石油醚:乙酸乙酯=100% to 10:1) 得到 **42d** (180 mg, 产率:
 5 77%)。

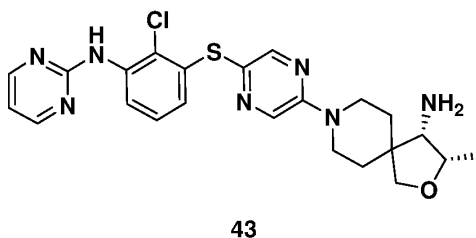
MS m/z $[M+H]^+$: 367.1。

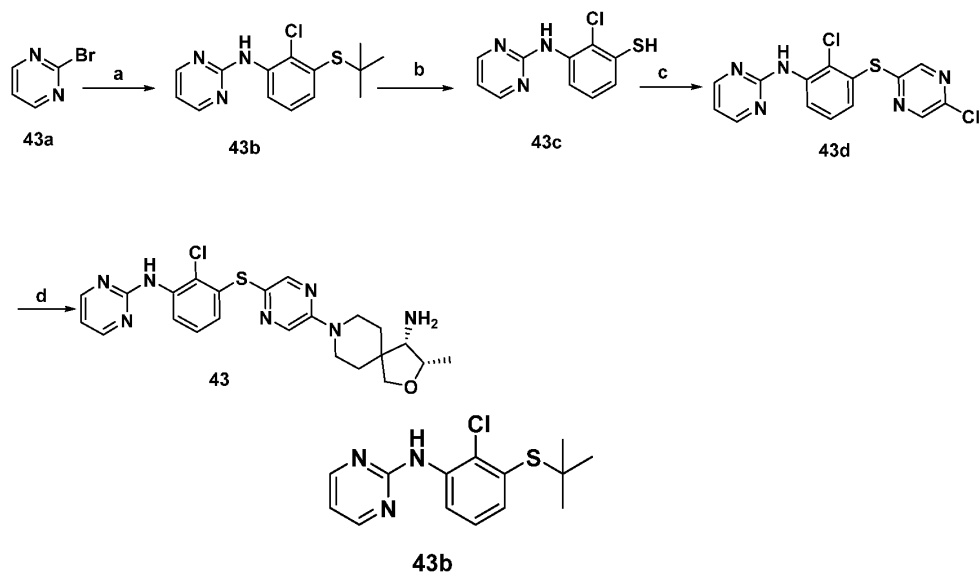


42d (180 mg, 0.49 mmol), **1j** (131 mg, 0.54 mmol), 磷酸钾 (636 mg, 3.0 mmol), 加
 入二甲亚砜 (5 mL), 80-85℃条件下搅拌 16 小时。冷却至室温, 反应液倒入 10%食盐水
 10 (50mL), 搅拌 5 分钟, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 浓缩、柱层析 (二氯甲烷:甲醇=100%
 到 10:1) 得到 **42** (30 mg, 产率: 12.2%)。

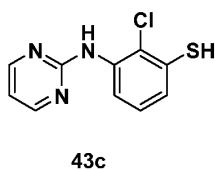
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.24(dd,
 1H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (dd, 1H), 4.29 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.04 (t,
 $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.93-3.88 (m, 2 H), 3.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.43-3.32
 15 (m, 2H), 2.98 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 8.0$ Hz,
 3H)。LCMS m/z $[M+H]^+$: 501.2。

实施例 43



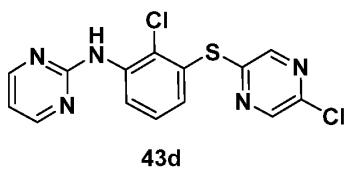


43a (1.59 g, 10 mmol), **11** (2.15 g, 10 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (228 mg, 0.25 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (288 mg, 0.5 mmol), 叔丁醇钠 (1.44 g, 15 mmol), 加入甲苯(20 mL)中, 氮气置换三次, 110℃下搅拌 16 小时。过柱(石油醚:乙酸乙酯=100% to 10:1)得到 **43b** (2.5 g, 产率: 85.0%)。



43b (500 mg,)加入浓盐酸 (5 mL, 12M)。氮气置换三次, 80℃下搅拌 2 小时。冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠在 0-10℃淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 干燥、过滤, 浓缩得到 **43c**, 直接用于下一步。

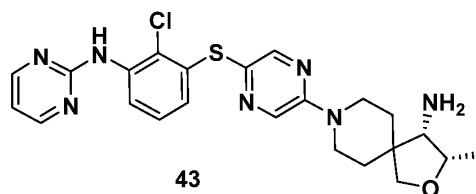
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.80 (t, J = 4.0 Hz, 1H)。



43c (237 mg, 1.0 mmol)、2-氯-5-溴吡嗪(190 mg, 1.0 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(46 mg, 0.05 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (57 mg, 0.1 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (390 mg, 3.0 mmol), 加入二氧六环 (4.5 mL)。氮气置换三次, 110℃下搅拌 16

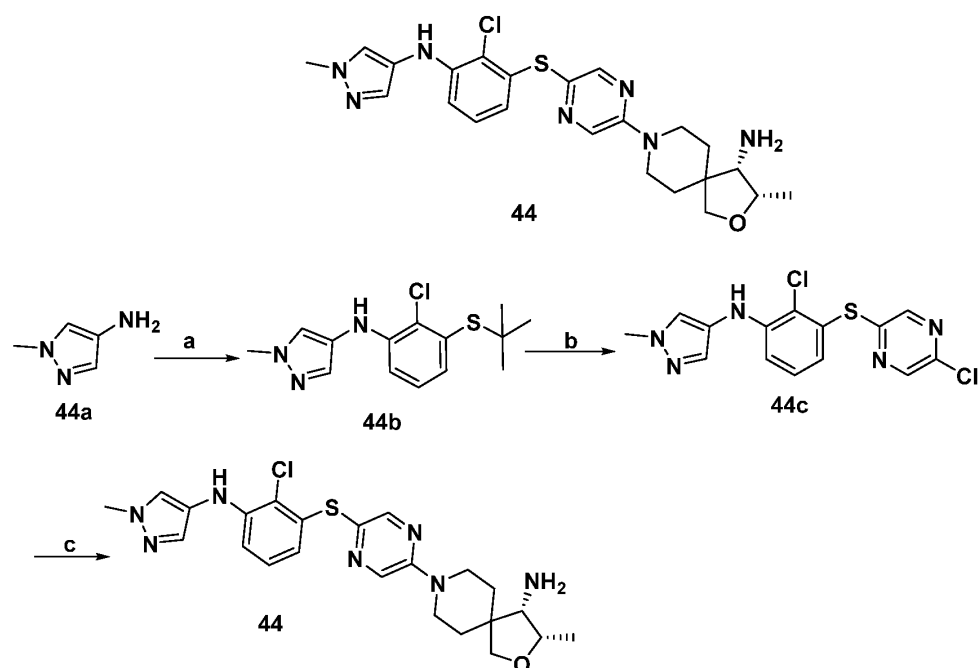
小时。过柱（石油醚:乙酸乙酯=100% to 10:1）得到 **43d**（250mg, 产率：71.4%）。

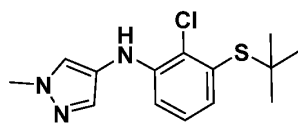
LCMS m/z $[M+H]^+$: 350.2。



43d (200 mg, 0.57 mmol), **1j** (153 mg, 0.63 mmol), 磷酸钾(726 mg, 6.0 mmol), 加入
 5 二甲亚砜 (5 mL), 80-85°C条件下搅拌 16 小时。反应液倒入 10%食盐水 (50mL), 搅拌
 5 分钟, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。过正相硅胶柱, 二氯甲烷:甲醇=100%到 10:1 得到 170
 mg 固体, 过反相柱 (水/乙腈=100% to 60%), 得到 **43** (40 mg 产率: 14.5%)。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.47 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H),
 8.16 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$
 10 Hz, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H) 4.12-3.95 (m, 3 H), 3.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 3H),
 2.0-1.98 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H)。LCMS m/z $[M+H]^+$: 484.3。

实施例 44

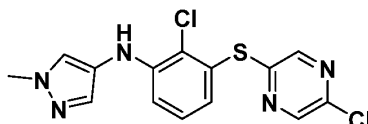




44b

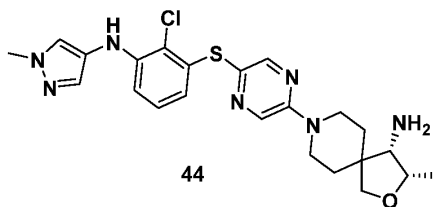
1m (100 mg, 0.3 mmol), **44a** (45 mg, 0.46 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (22 mg, 0.03 mmol), 叔丁醇钠 (59 mg, 0.6 mmol), 加入甲苯 (3 mL), 100 °C 下反应 16 h。将反应液冷却到室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥、过滤、减压浓缩, 过柱纯化, 得 **44b** (150 mg, 产率 52%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.35-6.33 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 1.39 (m, 9H)。



44c

将 **44b** (150 mg, 0.50 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 中, 加入浓盐酸 (12 M, 6 mL), 120 °C 反应 5 小时。加入 20 mL 水, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过滤, 减压浓缩干, 将粗产品溶解于二氧六环 (5 mL) 中, 依次加入 2-氯-5-溴吡嗪 (99 mg, 0.50 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (29.3 mg, 0.05 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (46.5 mg, 0.05 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (196.7 mg, 1.52 mmol), 氮气保护, 100 °C 反应 16 小时。冷却至室温加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥、过滤、减压浓缩, 过柱纯化得 **44c** (100 mg, 产率: 56%)。



44

将化合物 **44c** (100 mg, 0.25 mmol) 和 **1j** (74 mg, 0.30 mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 再加入磷酸钾 (322 mg, 1.52 mmol), 加热至 110 °C, 反应 2 小时。冷却至室温加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次, 饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 硫酸钠 (5.0 g) 干燥, 过滤, 减压浓缩干, 过柱纯化得 **44** (20 mg, 收率 14%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06-8.05 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.84-6.80 (s, 1H), 6.54-6.54 (s, 1H), 6.34-6.32 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.38-3.19 (m, 3H), 2.91-2.90 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.15 (m, 3H).
LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 486.3。

5

生物活性评价

评价了本发明的化合物选择性抑制SHP2活性的能力。本文所述的本发明的化合物的抑制性质可以通过如下任一实验中的测试来证明。

SHP2变构抑制实验

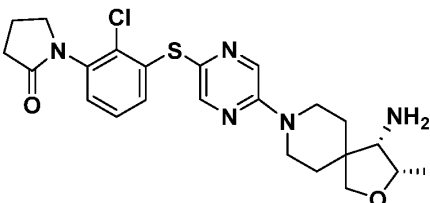
10 SHP2通过双-酪氨酸基-磷酸化肽与其Src Homology 2(SH2)结构域的激活被变构激活。稍后的激活步骤导致释放出SHP2的自身抑制界面,这转而使SHP2蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)活化和可用于底物识别和反应催化。SHP2的催化活性采用替代底物DiFMUP以迅速荧光实验模式进行监测。

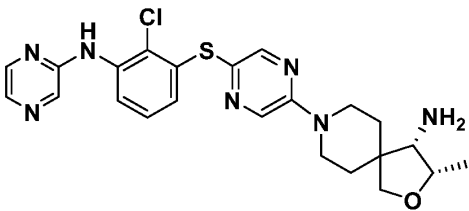
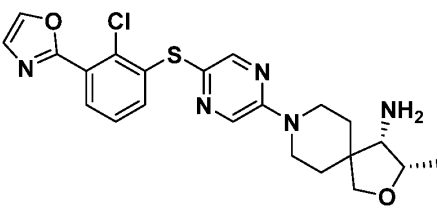
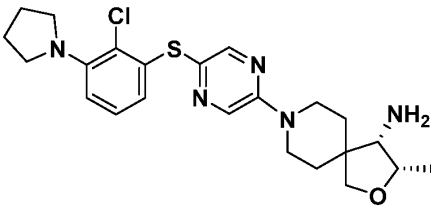
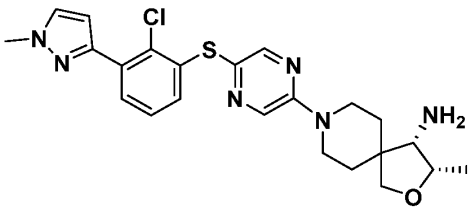
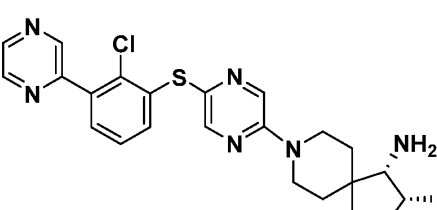
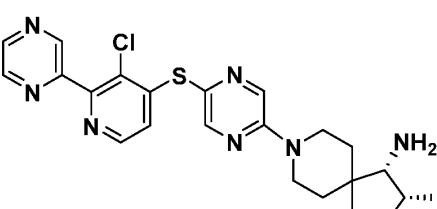
磷酸酶反应在平底、低边缘、非结合表面的384-孔黑色聚苯乙烯板(Corning, Cat#3575)中采用25 μL 的最终反应体积和如下实验缓冲液条件于室温进行: 60mM HEPES, pH 7.2, 75mM NaCl, 75 mM KCl,
15 1mM EDTA, 0.05% P-20, 5mM DTT。

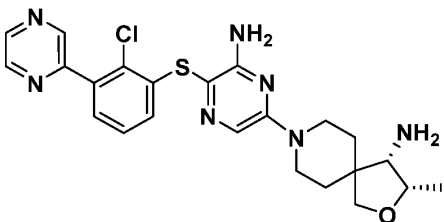
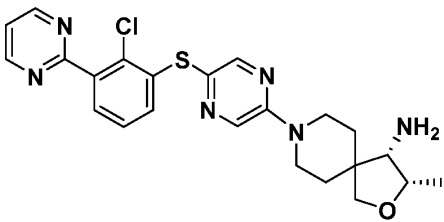
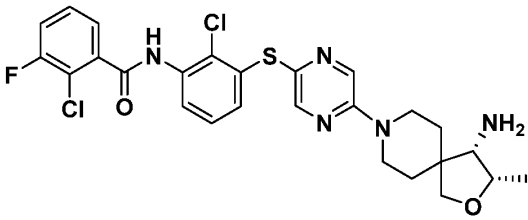
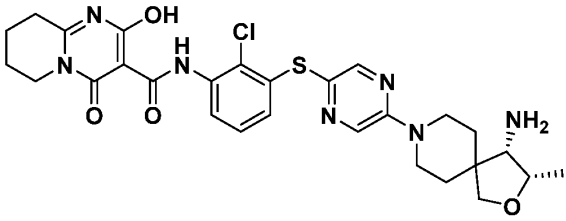
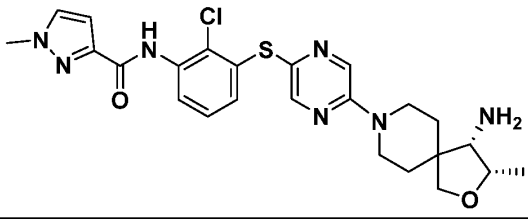
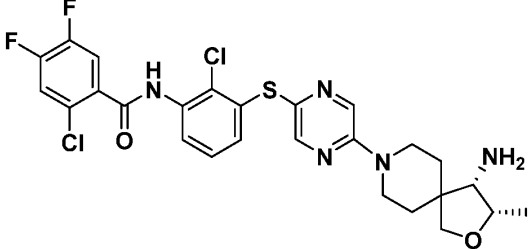
采用如下实验监测了本发明的化合物(浓度为0.0003-100 μM 不等)对SHP2的抑制:

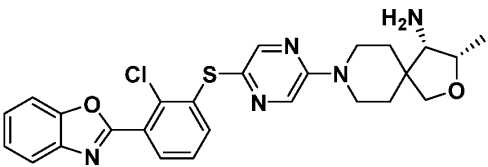
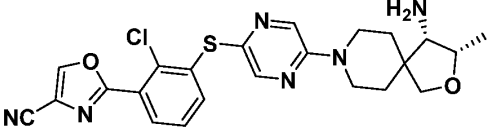
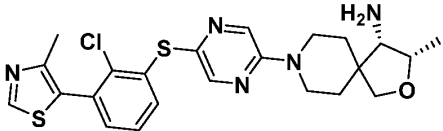
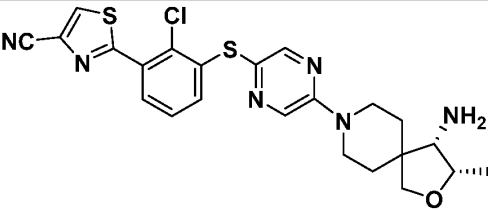
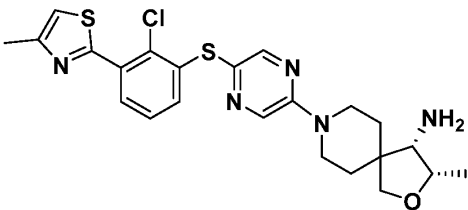
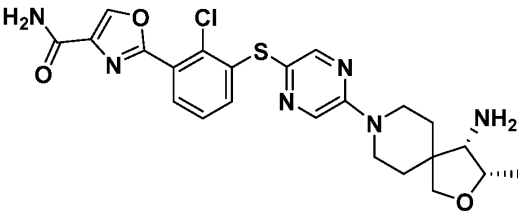
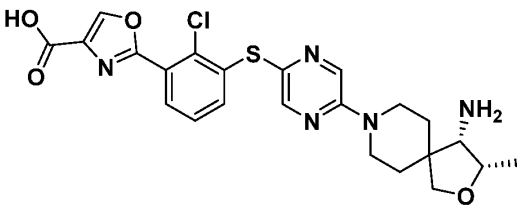
其中, 将 0.5 nM SHP2 与 0.5 μM 肽 IRS1_pY1172(dPEG8) pY1222(序列: H_2N -LN (pY) IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-酰胺) (SEQ ID NO:1) (WO2016/203406A1) 一起温育。于25 $^\circ\text{C}$ 温育30-60分钟后, 将替代底物DiFMUP(Invitrogen, cat#D6567)加入反应物中, 于25 $^\circ\text{C}$ 温育30分钟。然后
20 通过添加5 μL 的 160 μM bpV(Phen)溶液(Enzo Life Sciences cat#ALX-270-204), 将反应物小心稀释。采用微量板读数器(VARIOSKAN LUX, Thermo), 采用分别是340 nm和450 nm的激发波长和发射波长, 监测了荧光信号。采用基于对照的标准化进行了标准化的 IC_{50} 回归曲线, 分析了抑制剂剂量响应曲线。本发明的实施例所列化合物的 IC_{50} 列于表1中。

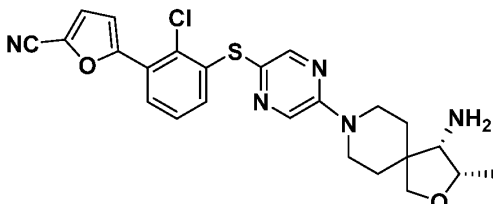
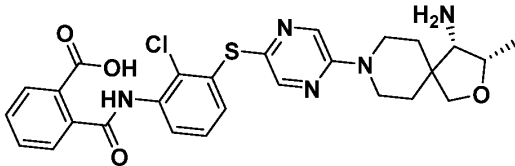
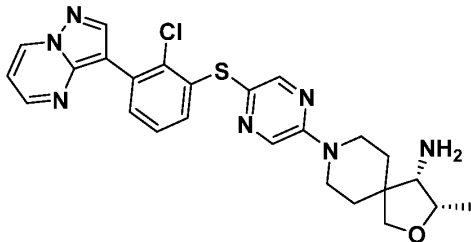
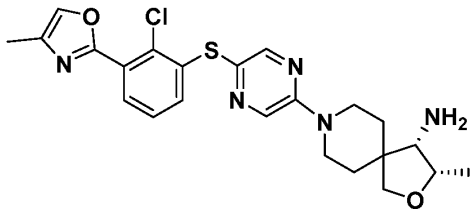
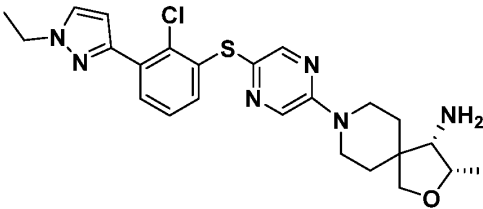
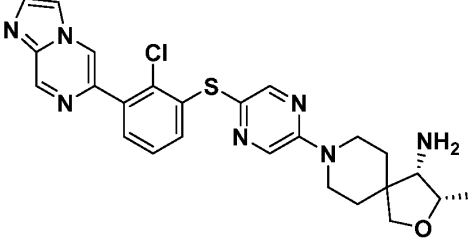
表 1 化合物抑制 SHP2 的 IC_{50} 值

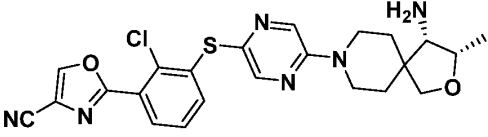
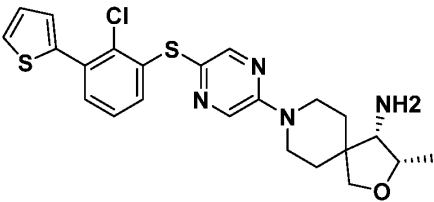
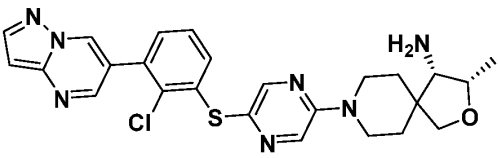
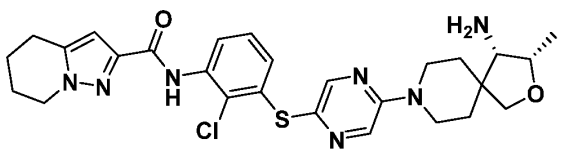
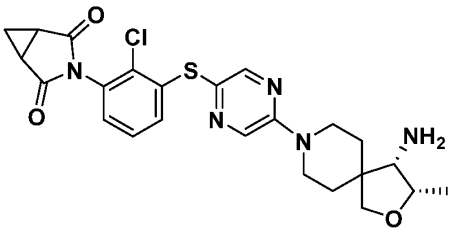
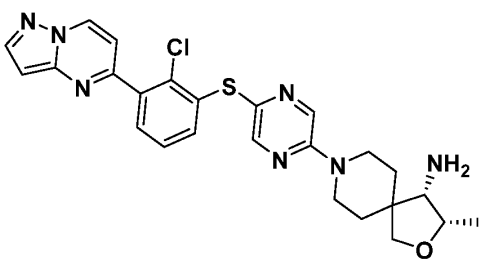
实施例	化学结构	IC_{50} (nM)
1		7.69

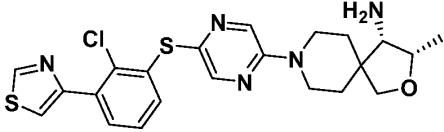
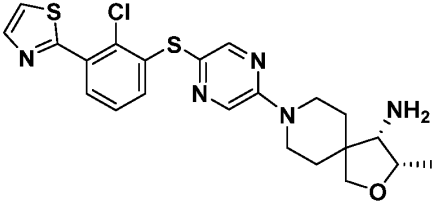
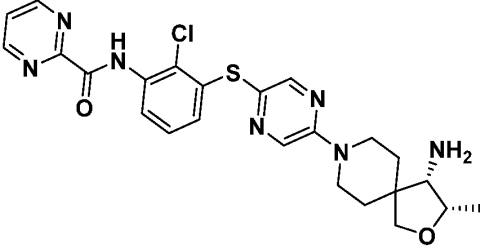
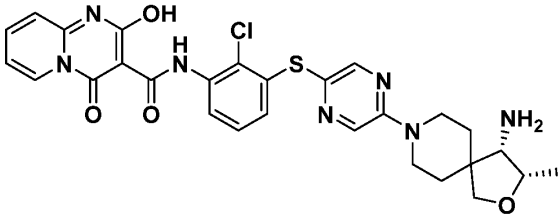
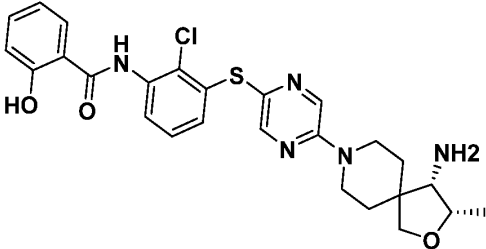
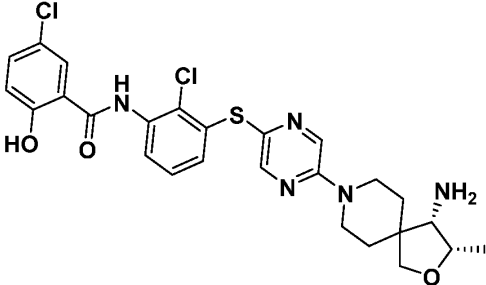
2		2.71
3		1.26
4		7.88
5		2.12
6		1.31
7		41.61

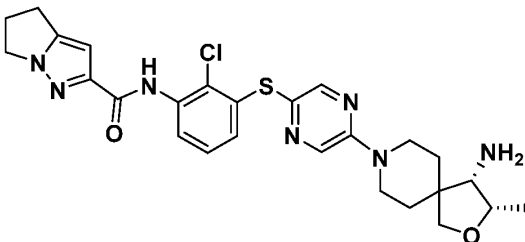
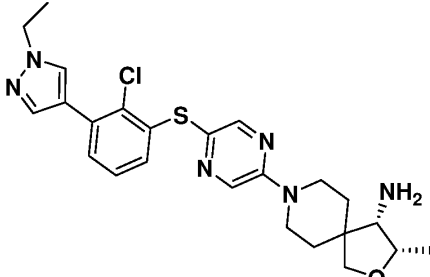
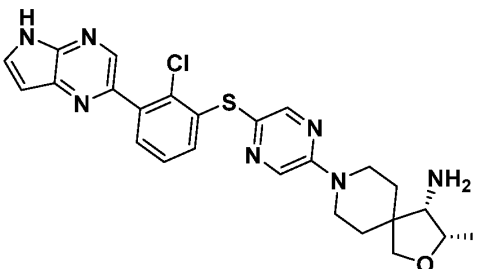
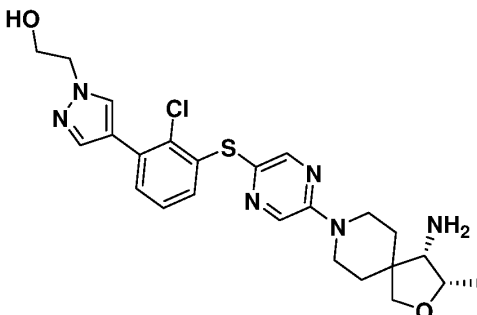
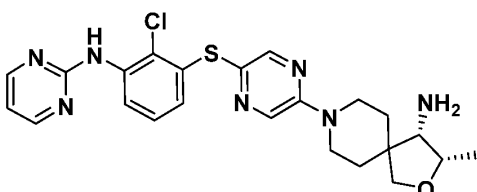
8		5.12
9		6.61
10		5.10
11		0.31
12		3.59
13		5.88

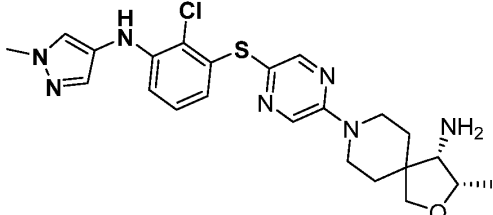
14		9.24
15		4.06
16		4.90
17		4.35
18		7.93
19		1.95
20		1.27

21		6.01
22		1.72
23		3.28
24		2.41
25		1.74
26		6.33

27	 <chem>N[C@@H]1CC[C@H]2C[C@@H](C1)O[C@H]2CNc1ncnc(Sc2ccc(Cl)c(c2)c3nc(C#N)co3)n1</chem>	3.51
28	 <chem>N[C@@H]1CC[C@H]2C[C@@H](C1)O[C@H]2CNc1ncnc(Sc2ccc(Cl)c(c2)c3ccsc3)n1</chem>	9.40
29	 <chem>N[C@@H]1CC[C@H]2C[C@@H](C1)O[C@H]2CNc1ncnc(Sc2ccc(Cl)c(c2)c3cc4ncnc4c3Cl)n1</chem>	6.62
30	 <chem>N[C@@H]1CC[C@H]2C[C@@H](C1)O[C@H]2CNc1ncnc(Sc2ccc(Cl)c(c2)c3cc4c(=O)[nH]c5c4CCCCC5n3)c1</chem>	6.45
31	 <chem>N[C@@H]1CC[C@H]2C[C@@H](C1)O[C@H]2CNc1ncnc(Sc2ccc(Cl)c(c2)c3cc4c(=O)[nH]c5c4C(=O)O5)n1</chem>	7.91
32	 <chem>N[C@@H]1CC[C@H]2C[C@@H](C1)O[C@H]2CNc1ncnc(Sc2ccc(Cl)c(c2)c3cc4cnc5ccncc45)n1</chem>	2.82

33		2.62
34		5.34
35		2.91
36		6.42
37		9.01
38		9.41

39		8.3
40		4.4
41		6.2
42		3.4
43		7.5

44		7.3
----	--	-----

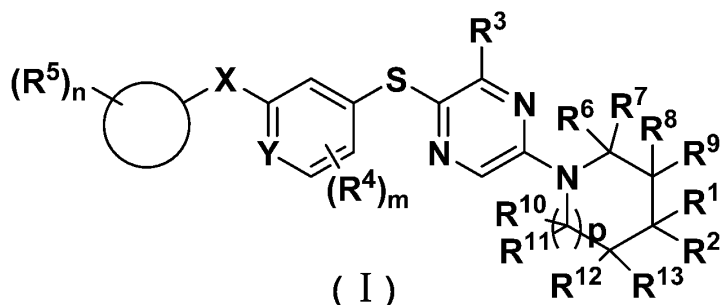
通过比较表 1 的试验数据和 WO2016/203406A1 中的化合物活性数据可知，本发明的新型吡嗪类衍生物相对于 WO2016/203406A1 中的化合物（如表 9 中的化合物 96）具有明显更优的抑制 SHP2 的活性。

以上对本发明的具体实施例进行了描述。需要理解的是，本发明并不局限于上述特定实施方式，

5 本领域技术人员可以在权利要求的范围内做出各种变形或修改，这并不影响本发明的实质内容。

权利要求书

1. 一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 所述式 (I) 化合物的结构为:



其中:

5 R¹和R²各自相同或不同,其各自独立地选自H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、
取代或未取代的下列基团: -NH₂、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀烷氨基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂
环烷基氧基、3-12元杂环基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基;或R¹和R²形成3-8元饱和或者不饱和环
烷基或杂环基,任选的,所述3-8元饱和或者不饱和环烷基或杂环基被1-3个-OH、-NH₂、-CN、NO₂、
卤素原子、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀烷氧基、C₁-C₁₀烷氨基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基
10 所取代;

R³ 选自 H、D、-NH₂;

X 选自化学键、-NH-、-CONH-;

Y 选自 N 或者 CR⁰, 其中 R⁰ 选自 H、D、-OH、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-8 元杂环基、卤代 C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的杂环基或杂芳基任选含有 1-4 个杂原子, 所述杂原子选自 S、O、N 或 NH;

每一个 R^d 各自相同或不同，各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-CONHR¹⁴ 或 -NHCOR¹⁵、取代或未取代的下列基团：-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基；其中 R¹⁴ 和 R¹⁵ 各自独立地任选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，上述取代基任选被 1-3 个选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基所取代；

选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₄-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₄ 桥环基或者螺环

基、C₆-C₁₄ 桥杂环基或者螺杂环基；其中所述 5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₄ 桥杂环基或者螺杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O) 的杂原子或基团；

每一个 R⁵ 各自相同或不同，各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、氨基酰基、取代或未取代的下列基团：C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、-NH₂、C₃-C₁₂

- 5 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、羟基-C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、5-10 元杂芳基、C₆-C₁₀ 芳基或 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代；或任意相邻的两个 R⁵ 形成 3-6 元饱和或者不饱和的环，任选的，所述 3-6 元饱和或者不饱和的环被 1-3 个-OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代；

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³ 各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、取代或未取代的下列基团：-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基，所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、羟基-C₁-C₁₀

- 15 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、5-10 元杂芳基或 C₆-C₁₀ 芳基中的一个或多个取代基所取代；

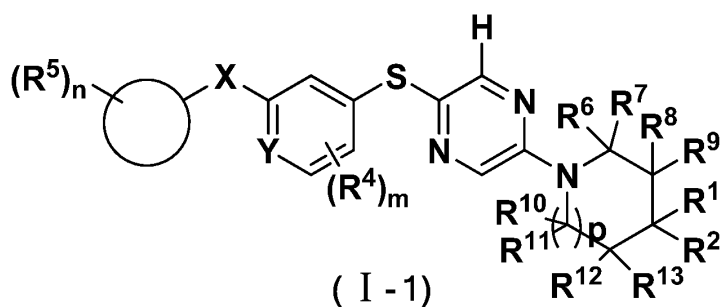
m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、

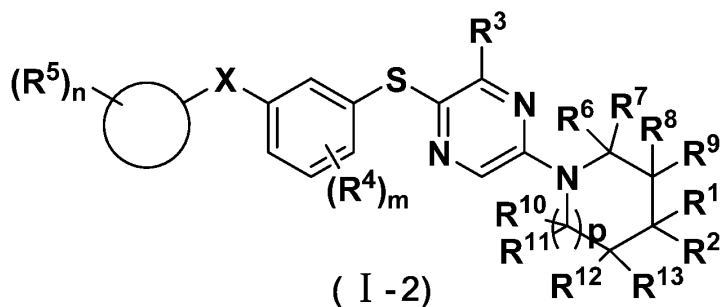
- 20 前药或同位素标记物，其特征在于，所述式 (I) 化合物具有式 (I-1) 所示的结构：



其中，R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、X、Y、m、n、p 和  的定义如权利要求 1 所示。

3、根据权利要求 1 所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、

前药或同位素标记物，其特征在于，所述式（I）化合物具有式（I-2）所示的结构：



其中， 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} 、X、m、n、p 和 的定义如权利要求 1 所示。

- 5 4、根据权利要求 1-3 任一项所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^1 和 R^2 各自相同或不同，其各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、取代或未取代的下列基团：-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基；其中所述取代的-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氨基、卤素原子、-NH₂、-CN、-NO₂、-OH、羟基取代 C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₈ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、5-10 元杂芳基、C₆-C₁₀ 芳基和 5-10 元杂环基中的一个或多个取代基所取代；所述的杂环基或杂芳基任选含有 1-4 个杂原子或含杂原子的基团，所述杂原子或含杂原子的基团选自 S、O、N、NH 或 C(O)；或 R^1 和 R^2 形成 3-8 元饱和或者不饱和环烷基或杂环基，任选的，所述 3-8 元饱和或者不饱和环烷基或杂环基被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、NO₂、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代；其中所述的饱和或者不饱和环烷基或杂环基任选为碳环或含有 1-3 个选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O) 杂原子或基团的杂环基。

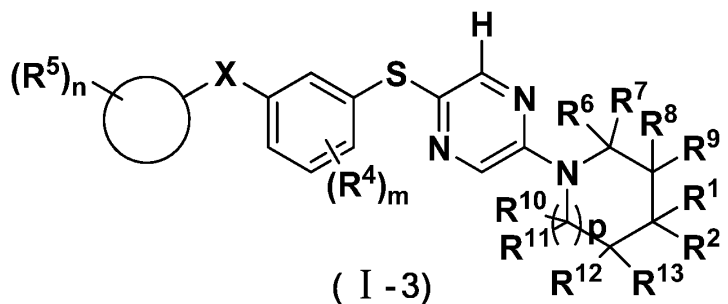
- 20 5、根据权利要求 4 所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^1 和 R^2 形成 5-6 元杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、NH、O、S 的杂原子，任选的，所述 5-6 元杂环基被 1-3 个卤素原子、-OH、-NH₂、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₁-C₁₀ 烷基或 C₁-C₁₀ 烷氧基所取代。

- 6、根据权利要求 1-3 任一项所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

 选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基；其中所述 5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基含有 1-3 个任选选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O) 杂原子或基团。

7、根据权利要求 1-3 任一项所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于, 所述式 (I) 化合物具有式(I-3)所示的结构:



其中, R^1 和 R^2 形成 5-6 元杂环基, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、NH、O、S 的杂原子, 任选的, 所述 5-6 元杂环基被 1-3 个卤素原子、-OH、-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷基或 C₁-C₁₀ 烷氧基所取代;

 选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基；其中所述 5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基含有 1-3 个任选选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O) 杂原子或基团。

8、根据权利要求 1-7 任一项所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

每一个 R^4 各自相同或不同，各自独立地选自 H、D、 $-NH_2$ 、卤素原子、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基。

9、根据权利要求 1-7 任一项所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

每一个 R⁵ 各自相同或不同, 各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、-NH₂、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 或任意相邻的两个 R⁵ 形成 3-6 元饱和或者不饱和的环, 任选的, 所述 3-6 元饱和或者不饱和的环被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₁-C₁₀ 烷氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代。

10、根据权利要求9所述的一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、

前药或同位素标记物，其特征在于，

每一个 R^5 各自相同或不同，其各自独立地选自 H、D、卤素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NH_2$ ；或相邻的两个 R^5 可以形成 5-6 元饱和环基，任选的，所述 5-6 元饱和环基被 1-2 个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、卤素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 环烷氨基、 C_1-C_6 烷氨基、 C_3-C_6 环烷基、卤代 C_1-C_6 烷氨基、 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 元杂芳基所取代。

11、根据权利要求 1-7 任一项所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^1 和 R^2 形成 3-6 元饱和或者不饱和环烷基或杂环基，任选的，所述 3-6 元饱和或者不饱和环烷基或杂环基被 1-3 个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 NO_2 、卤素原子、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 5-10 元杂芳基所取代；

R^3 选自 H；

X 选自化学键、 $-NH-$ 、 $-CONH-$ ；

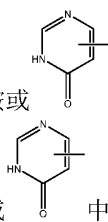
Y 选自 CR^0 ，其中 R^0 选自 H、D、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素原子、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷氨基、 C_1-C_{10} 烷氨基、 C_3-C_{12} 环烷基、卤代 C_1-C_{10} 烷氨基；

15 每一个 R^4 各自相同或不同，独立地选自 H、D、 $-NH_2$ 、卤素原子、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、取代或未取代的下列基团： C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氨基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基；



选自 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基，其中所述 5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O) 杂原子或基团，优选的，所述 3-12 元杂环基选自氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、己内酰胺基、丁内酯基、戊内酯基、己内酯基、丁二酰亚胺基或

中的任一种；更优选的，所述 3-12 元杂环基选自丁内酰胺基、吡咯烷基、丁二酰亚胺基或



每一个 R^5 各自相同或不同，其各自独立地选自 H、D、卤素原子、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、取代或未取代的下列基团： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 C_3-C_6 环烷基、3-6 元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或 5-10 元杂芳基，或任意相邻的两个 R^5 形成 5-6 元饱和的环，任选的，所述 5-6 元饱和的环被 1-3 个 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、卤素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 环烷氨基、

C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃ 独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基；

5 m 为 1 或 2；

n 为 1 或 2 或 3；

p 为 0 或 1。

12、根据权利要求 1-11 任一项所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

10 R¹ 和 R² 形成 5-6 元饱和环基，优选为环己烷、环戊烷、四氢呋喃环、四氢吡咯环、四氢噻吩环、四氢吡喃环，任选的，所述 5-6 元饱和环基被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、NO₂、卤素原子、甲基、甲氧基所取代；

R³ 选自 H；

X 选自化学键、-NH-、-CONH-；

15 Y 选自 CR⁰，其中 R⁰ 选自 H、卤素原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基；

每一个 R⁴ 各自相同或不同，独立地选自 H、-NH₂、卤素原子、-CN、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基；



选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、5-12 元杂环基，优选为 C₆-C₁₀ 芳基、5-9 元杂芳基；其中所述 5-10 元杂芳基、5-12 元杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O) 杂原子或基团；

20 每一个 R⁵ 各自相同或不同，其各自独立地选自 H、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、-NH₂，或任意相邻的两个 R⁵ 形成 5-6 元饱和的环，任选的，所述 5-6 元饱和的环被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基所取代；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃ 独立地选自 H、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基；

25 m 为 1 或 2；

n 为 1 或 2 或 3；

p 为 0 或 1。

13、根据权利要求 1-12 任一项所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，

R^1 和 R^2 形成环戊烷、四氢呋喃环、四氢吡咯环、四氢噻吩环，任选的，所述环戊烷、四氢呋喃环、四氢吡咯环、四氢噻吩环被 1-3 个 -OH、-NH₂、卤素原子、甲基、甲氧基所取代；

R^3 选自 H；

X 选自化学键、-NH-、-CONH-；

5 Y 选自 CR^0 ，其中 R^0 选自 H、卤素原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基；

每一个 R^4 各自相同或不同，独立地选自 H、卤素原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基；



选自苯基、萘基、5-10 元杂芳基或 5-12 元杂环基；其中所述 5-10 元杂芳基含有 1-3 个任

选自 N、NH、O、S 的杂原子；优选的，所述 5-10 元杂芳环选自噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、

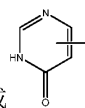
哒嗪基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、咪唑基、四氮唑基、异噻唑

10 基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯

并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吲唑基、吲哚[1,2-a]吡嗪基、4,7-二氮杂吲哚、吡唑并嘧

啶基、咪唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、吡咯并吡嗪基、

呋喃并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、吡啶并嘧啶酮基、苯并噁唑基或苯并噻唑基中的任一种，所述 5-12



元杂环基选自丁内酰胺基、吡咯烷基、丁二酰亚胺基或 中的任一种；

15 每一个 R^5 各自相同或不同，其各自独立地选自 H、卤素原子、-CONH₂、-COOH、-CN、C₁-C₆

烷基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、氨基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、-NH₂，或任意相邻的两个 R^5

形成环己烷或环戊烷；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 均为 H；

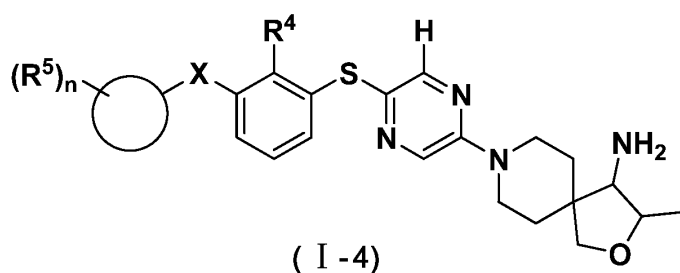
m 为 1；

20 n 为 1 或 2 或 3；

p 为 1。

14、根据权利要求 1-7 任一项所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、

溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，所述式 (I) 化合物具有式 (I-4) 所示的结构：



X 选自化学键、-NH-、-CONH-;

R^4 选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-CONHR¹⁴ 或-NHCOR¹⁵、取代或未取代的下列基团: -NH₂、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基; 其中 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地任选自 C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代, 上述取代基任选被 1-3 个选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基所取代;

 选自 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₄-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₄ 桥环基或者螺环基、C₆-C₁₄ 桥杂环基或者螺杂环基; 其中所述 5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₄ 桥杂环基或者螺杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O)、S(O) 的杂原子或基团;

每一个 R^5 各自相同或不同, 各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、氨基酰基、取代或未取代的下列基团: C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、-NH₂、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、卤素原子、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、羟基-C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、5-10 元杂芳基、C₆-C₁₀ 芳基或 3-12 元杂环基中的一个或多个取代基所取代; 或任意相邻的两个 R^5 形成 3-6 元饱和或者不饱和的环, 任选的, 所述 3-6 元饱和或者不饱和的环被 1-3 个-OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基所取代;

n 为 0、1、2 或 3;

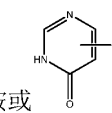
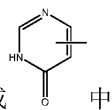
15、根据权利要求 14 所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于,

R^4 选自 H、D、卤素原子、-CN、未取代或卤素原子取代的 C₁-C₁₀ 烷基;

 选自苯基、萘基、5-10 元杂芳基或 3-12 元杂环基;

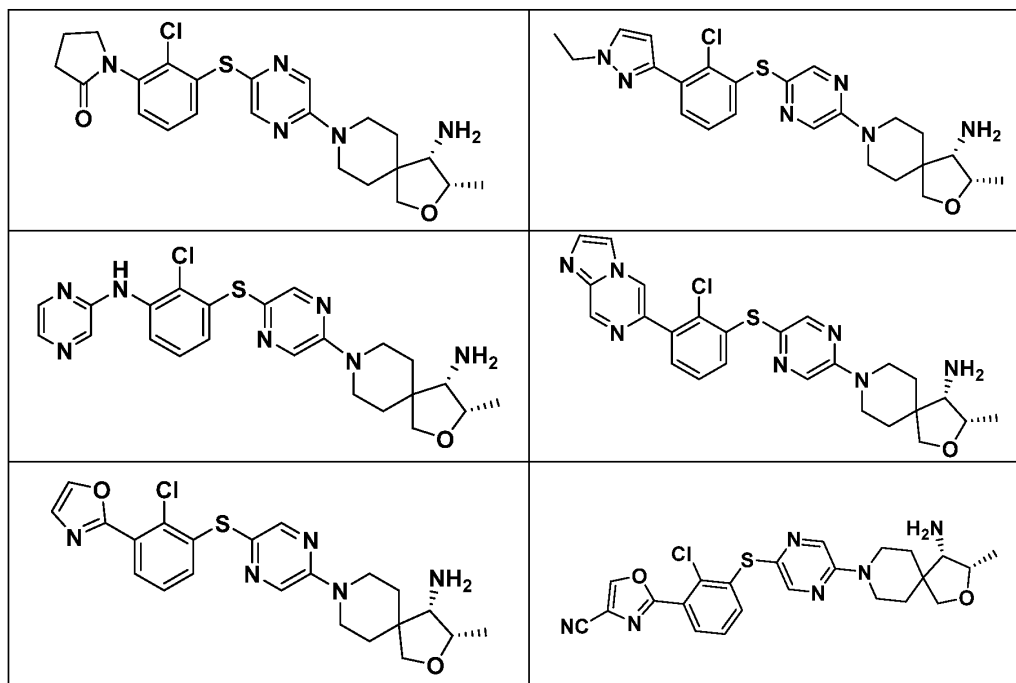
其中所述 5-10 元杂芳基、3-12 元杂环基含有 1-3 个任选自 N、NH、O、S、C(O) 杂原子或基团, 优选的, 所述 5-10 元杂芳环选自噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、咪唑基、四氮唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉

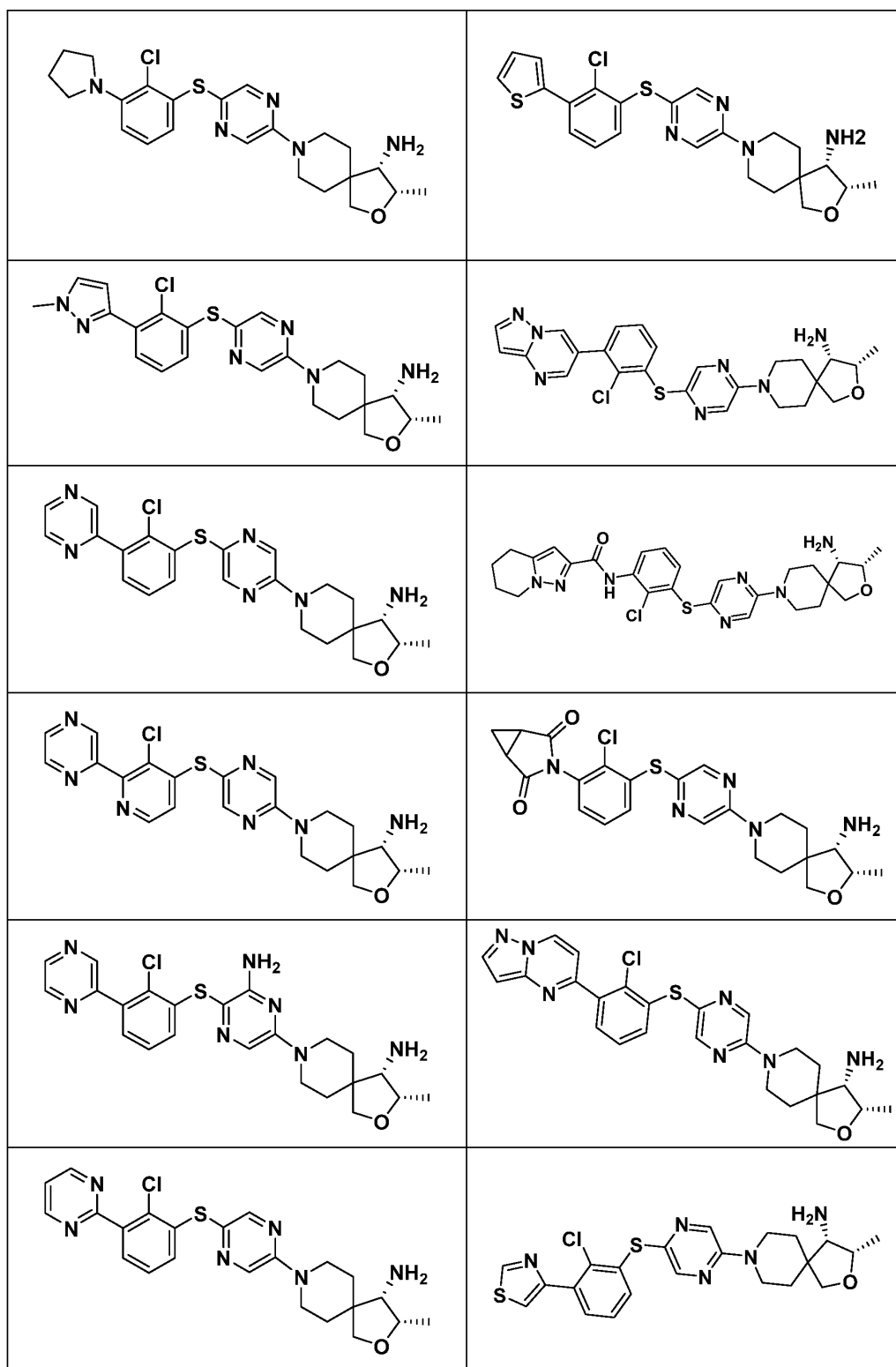
基、噻唑啉基、呋唑基、呋唑[1,2-a]吡嗪基、4,7-二氮杂呋唑、吡唑并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、吡啶并嘧啶酮基、苯并噁唑基、苯并噻唑基中的任一种；所述 3-12 元杂环基选自氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、1,1-二氧硫代吗啉基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、己内酰胺基、丁内酯基、戊

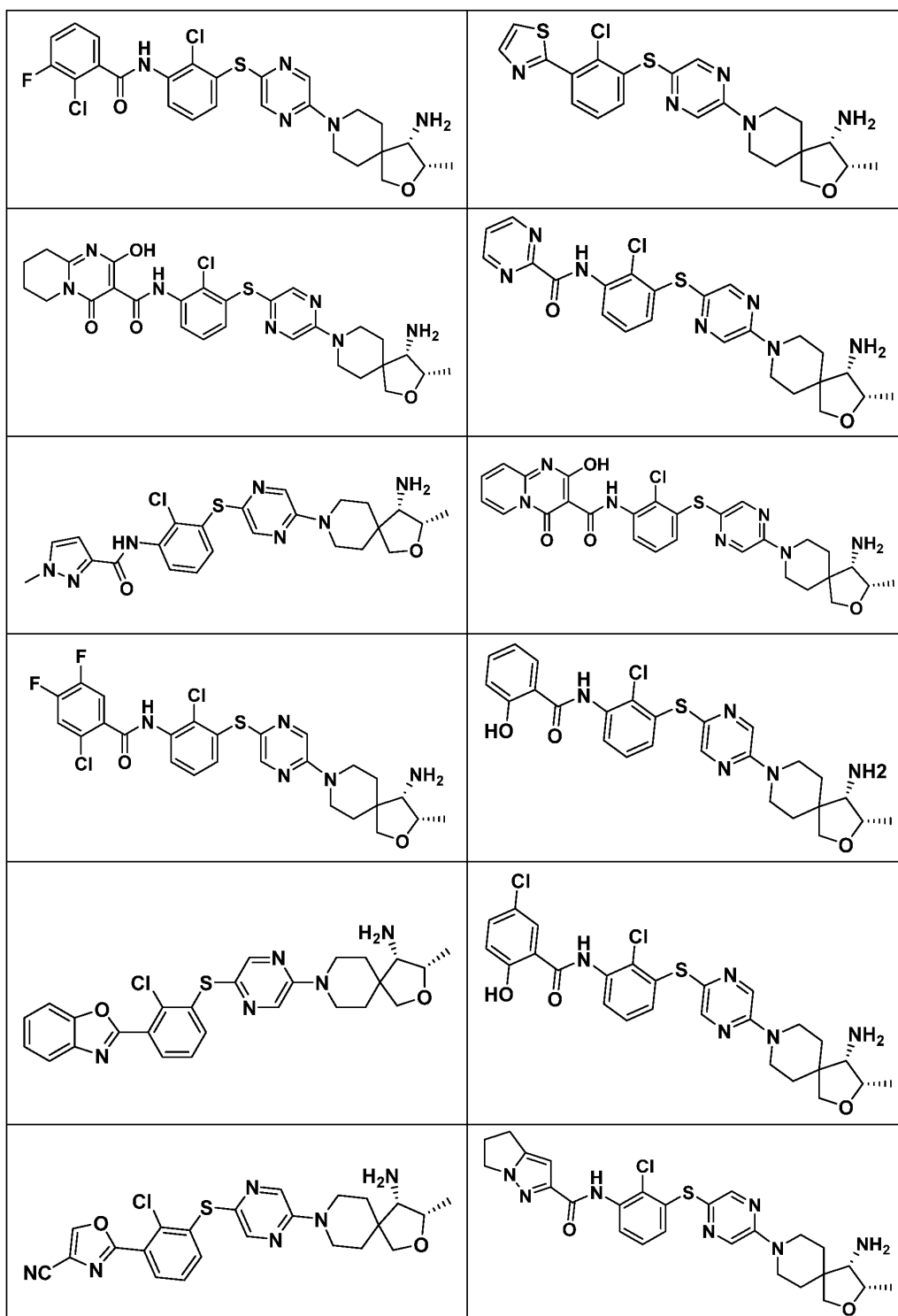
内酯基、己内酯基、丁二酰亚胺或  中的任一种；更优选的，所述 3-12 元杂环基选自丁内酰胺基、吡咯烷基、丁二酰亚胺或  中的任一种；

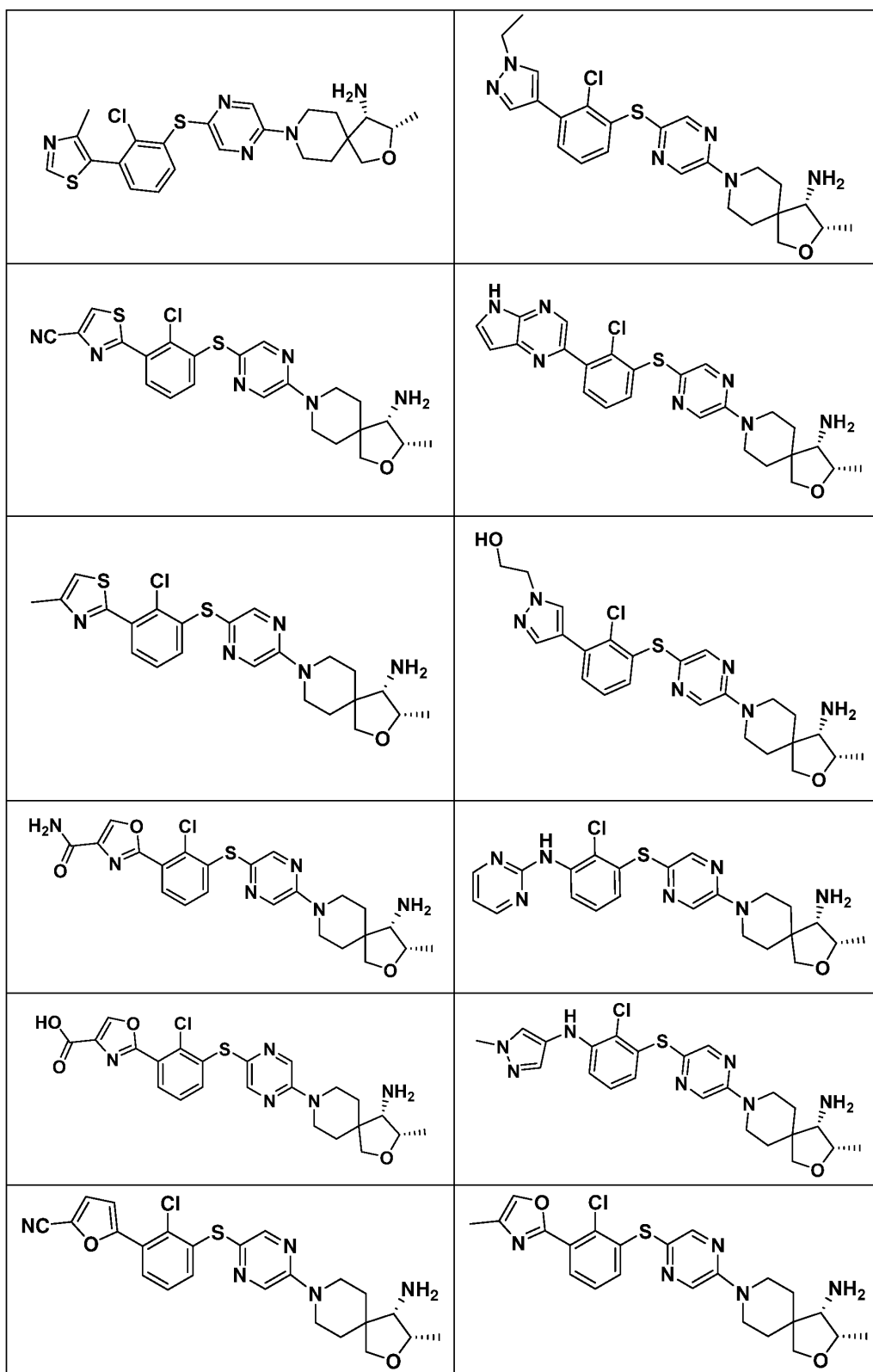
每一个 R^5 各自相同或不同，各自独立地选自 H、D、卤素原子、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、氨基酰基、取代或未取代的下列基团：C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷基氨基、C₁-C₁₀ 烷氧基、-NH₂，所述取代是被选自 C₁-C₁₀ 烷基、卤素原子、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂ 中的一个或多个取代基所取代；或任意相邻的两个 R^5 形成 3-6 元饱和或者不饱和的环，任选的，所述 3-6 元饱和或者不饱和的环被 1-3 个 -OH、-NH₂、-CN、卤素原子、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 烷氧基所取代。

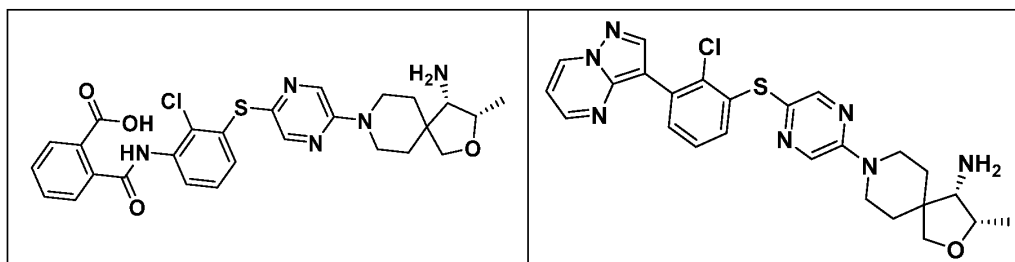
16、根据权利要求 1-7 任一项所述的一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于，所述式 (I) 化合物选自：











17、一种药物组合物，其包含权利要求1-16任一项所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物。

18、一种药物制剂，其包括权利要求1至16中任一项所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物或者权利要求17所述的药物组合物，所述制剂为片剂、胶囊剂、注射剂、颗粒剂、粉剂、栓剂、丸剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、散剂、口服溶液、吸入剂、混悬剂、干悬剂、贴剂、洗剂中的任一种。

19、权利要求1至16中任一项所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者权利要求17所述的药物组合物，或者权利要求18所述的药物制剂，其用作预防和治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症。

20、权利要求1至16中任一项所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者权利要求17所述的药物组合物，或者权利要求18所述的药物制剂用作预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症的用途。

21、权利要求1至16中任一项所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者权利要求15所述的药物组合物，或者权利要求16所述的药物制剂在制备预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症的药物中的应用。

22、一种预防和/或治疗非受体蛋白酪氨酸磷酸酶介导的或依赖的疾病或病症的方法，其包括下列步骤：将治疗有效量的根据权利要求1至16中任一项所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者权利要求17所述的药物组合物，或者权利要求18所述的药物制剂施用于对其有需求的患者。

23、一种药物联合形式，其包含权利要求1至16中任一项所述的一种式（I）化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者权利要求17所述的药物组合物，或者权利要求18所述的药物制剂，以及至少一种额外的治疗剂。