

杂芳族甲酰胺类化合物及其在医药上的应用

技术领域

5 本发明属于生物医药领域，涉及杂芳族甲酰胺类衍生化合物及其在医药上的应用。具体而言，本发明涉及一种通式(I)所示的杂芳族甲酰胺类化合物及含有该类化合物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途，特别是作为及其药学上可接受的盐的合成方法，以及用作人类血浆激肽释放酶选择性抑制剂的制备方法用途。

背景技术

10 激肽释放酶-激肽系统（KKS）由两种独立调节的蛋白水解途径组成，分别由组织激肽素(TK)和组织激肽素(PK)介导，分别产生缓激肽并刺激缓激肽受体。KKS对视网膜血管通透性的影响主要是通过缓激肽介导的。TK和PK都广泛分布于各种组织中，并可能受到不同机制的调控血浆KKS的成分主要在肝脏合成并分泌到血液中。KKS信号通路中的血浆激肽释放酶前体(plasma prekallikrein, PPK)是一种丰富的丝氨酸蛋白酶酶原，可通过XIIa因子（FXIIa）转化为具有催化活性的血浆激肽释放酶(plasma kallikrein, PKa)，并参与炎症反应。PKa裂解激肽原，产生缓激肽。缓激肽(Bradykinin, BK)是一种刺激BK受体的非肽，BK受体在血管细胞、胶质细胞和神经元细胞中大量表达。BK是一种很强的炎症因子，BK受体激活可使（其
15 与B₁R和B₂R结合，可以促进增加缓激肽水平通过刺激类二十烷酸、内皮源性超极化因子、NO、丙烯醇、组织型纤溶酶原激活剂(tPA)和葡萄糖转运蛋白-1/2 (glu1 /2)等介质的释放，进一步介导多种信号级联反应，这些介质与炎症、血管生成、血管舒张、血管通透性增加可以诱发DME形成。

血浆激肽释放酶在多种炎症病症中起作用，且可在病症中具有许多影响，诸如遗传血管性水肿(HAE)、视网膜病或糖尿病性视网膜病、增生性及非增生性视网膜病、糖尿病黄斑水肿(DME)、临床上重要的黄斑水肿、囊样黄斑部水肿、白内障摘除后的CME、由超低温疗法诱发的CME、由葡萄膜炎诱发的CME、内眼炎、血管栓塞、视网膜水肿、与糖尿病性视网膜病的白内障手术相关的并发症、高血压视网膜病、视网膜损伤、干性及湿性年龄相关黄斑变性(AMD)、息肉状脉络膜血管病变、脉络膜新生血管后玻璃体脱落、例如在与组织及/或器官移植相关联的所有种类的情境中的缺血再灌注损伤、手术诱发的大脑损伤、局部脑缺血、全脑缺血、神经胶质瘤相关的水肿、脊髓损伤、疼痛、缺血、大脑局部缺血、神经及认识缺陷、深层静脉栓塞、中风、心肌梗塞、后天血管性水肿、高海拔脑水肿、细胞毒性大脑水肿、渗透性脑水肿、阻塞性脑积水、辐射诱发的水肿、淋巴水肿、创伤性脑损伤、出血性中风、脑内出血、缺血性中风的出血性转化、诸如血栓的血液凝固障碍、发痒、炎症成分紊乱(诸如多发性硬化)、脑炎、阿耳兹海默症、与糖尿病或高脂质血症相关联的增加的血压、肾功能不全、慢性肾病、心脏衰竭、
25
30
35

微白蛋白尿、白蛋白尿、蛋白尿、大脑出血、深层静脉栓塞、纤维蛋白溶解治疗后的凝血、绞痛、血管性水肿、败血症、狼疮、痛风、牛皮癣、炎症肠道、糖尿病、糖尿病并发症、帕金森氏病、肌肉萎缩性侧索硬化库贾氏病、中风、癫痫症、过敏性水肿，例如长期过敏性鼻炎或常年性鼻炎的气流堵塞；急性哮喘的气流堵塞及其他疾病。

血浆激肽释放酶抑制剂被视为适用于治疗广泛范围的病症，尤其治疗疾病中的水肿形成，例如与脑卒中缺血再灌注损伤相关的水肿形成、视网膜病或水肿相关疾病，诸如遗传血管性水肿、黄斑水肿及大脑水肿。

目前针对急性缺血性脑卒中治疗主要为一般性处理和特异性治疗。特异性治疗是治疗性缺血性脑卒中的关键，主要包括改善脑血液循环和神经保护等。卒中发生时，越早进行神经保护、减轻脑神经死亡进展，越能有效预防有害物质对大脑的损害，为大脑赢取更多时间。目前国内临床上依达拉奉、丁苯酞是主流的神经保护药物，其他还有胞二磷胆碱、单唾液酸四己糖神经节苷脂钠、桂哌齐特等，但总体上治疗效果并不理想，辅助用药的帽子难以摘去，亟需开发新型有效、安全的抗脑卒中新药或药物组合物来满足临床的迫切需求。由于脑缺血损伤与自由基过度形成、兴奋性氨基酸毒性作用、细胞内钙超载、炎症反应等多种机制有关，无论何种机制，最终的结局都会导致神经细胞死亡、功能破坏、脑梗死灶形成。激肽释放酶-激肽系统（KKS）介导脑缺血时血栓形成、血管通透性和血压变化。接触激肽途径由凝血因子 XII (FXIIa) 激活启动，FXIIa 将血浆前激肽释放酶裂解为血浆激肽释放酶(PK)。随后，PK 作用于高分子量激肽原，诱导促炎肽激素缓激肽(BK)的释放。BK 与其内皮缓激肽受体 1 和 2 (B1R/B2R) 结合后，启动了数个炎症信号级联反应，导致凝血酶生成和循环免疫细胞内流，最终导致血栓形成和神经炎症。脑卒中发病后对 PK 的抑制可以显著减轻脑内血栓形成，稳定血脑屏障，从而减少脑浸润免疫细胞的数量(*Seminars in Immunopathology* **2023**, 45:389–410)，同时抑制 PK 还可以降低 NMDA 受体介导的兴奋性毒性和缺血性所致神经元死亡 (*Stroke* 2014, Vol 45, Issue suppl_1, Abstract W P210)。

目前常规的神经保护机制，临床获益较为有限。KKS 系统与脑卒中相关的出血、水肿、炎症和神经保护等密切相关，PK 抑制制可以显著减轻脑卒中导致脑内血栓形成，稳定血脑屏障，从而减少脑浸润免疫细胞的数量，还可以抑制 NMDA 受体介导的兴奋性毒性和缺血性神经元死亡，著降低脑梗死范围。

血浆激肽释放酶抑制剂被视为尤其适用于治疗视网膜病，例如与糖尿病及/或高血压相关联的视网膜病黄斑水肿（DME）。

DME患者玻璃体样本的蛋白质组学分析显示，与黄斑裂孔患者的对照玻璃体相比，PPK (plasma prekallikrein) 和血浆激肽释放酶升高了11.0倍($p < 0.0001$) (*Diabetes* **2015**, 64, 3588–3599)。研究显示，在糖尿病小鼠中系统持续给药PKa1抑制剂可降低视网膜血管通透性和视网膜血流异常 (*Diabetes* **2011**, 60, 590–1598.)。

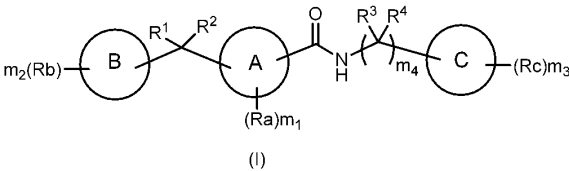
另外的临床前证据表明血浆激肽释放酶（PK）可能导致VEGF介导的视网膜水肿（Investig. Ophthalmol. Vis.Sci. **2016**, *57*, 2390–2399）。目前DR和DME的治疗策略主要局限于血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂和激光光凝。这些治疗方式并非对所有患者都普遍有效，潜在的副作用在很大一部分患者中持续存在。目前治疗DME主要依靠抗VEGF治疗，但部分患者(约50%)对VEGF疗法不响应。这意味着有近50%的患者得不到有效的治疗。临床前研究表明，眼内KKS的激活可诱导视网膜血管通透性、血管舒张和视网膜增厚。DME眼玻璃体的蛋白质组学分析表明，KKS和VEGF通路是潜在的独立的生物学途径。此外，玻璃体中与DME相关的蛋白与KKS通路的相关性明显高于VEGF通路。糖尿病动物临床前实验表明，抑制KKS系统是降低视网膜血管通透性的有效途径。（Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 ; 57(6): 2390–2399）。

本发明提供一种新型高选择性可有效的PKa小分子抑制剂的制备方法。

发明内容

15 本发明提供一种新型选择性血浆激肽释放酶小分子抑制剂，为脑卒中、HAE、视网膜微血管失调所导致的糖尿病黄斑水肿（DME）和年龄相关性黄斑变性（AMD）等病症提供一种有效的治疗解决方案。

具体地，本发明提供一种通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐：



20

其中，

环 A 为 5-6 元杂芳基或苯基；

环 B 为 5-10 元单环或双环芳基或杂芳基；

m₄ 为 0 或 1；

25

当 m₄ 为 1 时，环 C 选自 5-6 元杂芳基、苯基和 9-10 元双环杂芳基；

当 m₄ 为 0 时，环 C 选自与 5-6 元杂环基稠合的 5-6 元杂芳基、与 5-6 元杂环基稠合的苯基、与 C₃₋₆ 环烷基稠合的 5-6 元杂芳基和与 C₃₋₆ 环烷基稠合的苯基；

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选 H 原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 羟烷基；

30

每个 Ra 独立地选自 -(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-O-C₁₋₆ 亚烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₃₋₆ 环烷基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-O-C₃₋₆ 环烷基、卤素、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)NH₂、-NO₂、-CN、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-C(O)-NH₂、

-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-C(O)-NH-C₁₋₆ 烷基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-5-6 元杂芳基、-O-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-5-6 元杂芳基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-4-7 元单环或双环杂环基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-O-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-4-7 元单环或双环杂环基、-NH-4-7 元单环或双环杂环基、-N(C₁₋₆ 烷基)-4-7 元单环或双环杂环基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-NH₂、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 和-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-NH-C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 亚烷基、5-6 元杂芳基、4-7 元单环或双环杂环基和 C₃₋₆ 环烷基各自独立地任选被选自 C₁₋₆ 烷基、氧代基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烷氧基、卤素和-OH 中的一个或多个取代基所取代；

10 每个 Rb 独立地选自卤素、-CN、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₃₋₆ 环烷基、-O-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₃₋₆ 环烷基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-4-7 元单环或双环杂环基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-5-6 元杂芳基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-9-10 元双环杂芳基、-C₂₋₆ 烯基-C₃₋₆ 环烷基、苯基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)NH₂、-NO₂、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-与苯基稠合的 4-7 元单环或双环杂环基和-O-苯基，所述 C₃₋₆ 环烷基、4-7 元单环或双环杂环基、9-10 元双环杂芳基、苯基和 5-6 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)NH₂ 和-NO₂ 中的一个或多个取代基所取代；

20 每个 Rc 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、卤素、-NH₂、-NH-C₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、甲脒基、N-羟基甲脒基、-C(=NH)-NH-C₁₋₆ 烷基、-C(=NH)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、-CN、-OH、-SH、-S-C₁₋₆ 烷基、-C(O)NH₂、-NO₂、-C₁₋₆ 亚烷基-NH₂、-C₁₋₆ 亚烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-NH-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₃₋₆ 环烷基、-NH-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基，所述 3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基各自独立地任选被选自 C₁₋₆ 烷基、氧代基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烷氧基、卤素和-OH 中的一个或多个取代基所取代；

或者，两个相邻的 Rc 与其相连的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 5-6 元杂环基，所述 C₃₋₆ 环烷基或 5-6 元杂环基各自独立地任选被选自 C₁₋₆ 烷基、氧代基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烷氧基、卤素和-OH 中的一个或多个取代基所取代；

所述杂环基和杂芳基各自含有 1 个、2 个、3 个或 4 个选自 N、O 和 S 原子的杂原子；

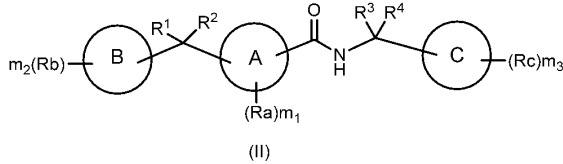
m₁ 为 0、1 或 2；

35 m₂ 为 0、1、2 或 3；

m₃ 为 0、1、2 或 3；并且

每个 n 独立地为 0 或 1。

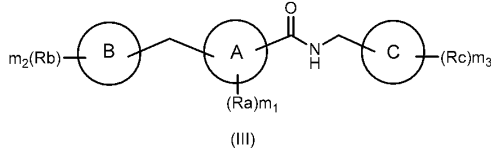
在本发明的一些实施方案中，通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐为通式(II)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐，



5 其中，

环 A、环 B、环 C、R¹、R²、R³、R⁴、Ra、Rb、Rc、m₁、m₂ 和 m₃ 如通式(I)中所定义。

在本发明的一些实施方案中，通式(I)或(II)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐为通式(III)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐，

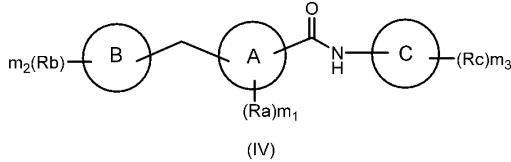


10

其中，

环 A、环 B、环 C、Ra、Rb、Rc、m₁、m₂ 和 m₃ 如通式(I)中所定义。

在本发明的一些实施方案中，通式(I)或(II)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐为通式(IV)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐，



15

其中，

环 A、环 B、Ra、Rb、Rc、m₁、m₂ 和 m₃ 如通式(I)所定义；

环 C 选自与 5-6 元杂环基稠合的 5-6 元杂芳基、与 5-6 元杂环基稠合的苯基、与 C₃₋₆ 环烷基稠合的 5-6 元杂芳基和与 C₃₋₆ 环烷基稠合的苯基；

20

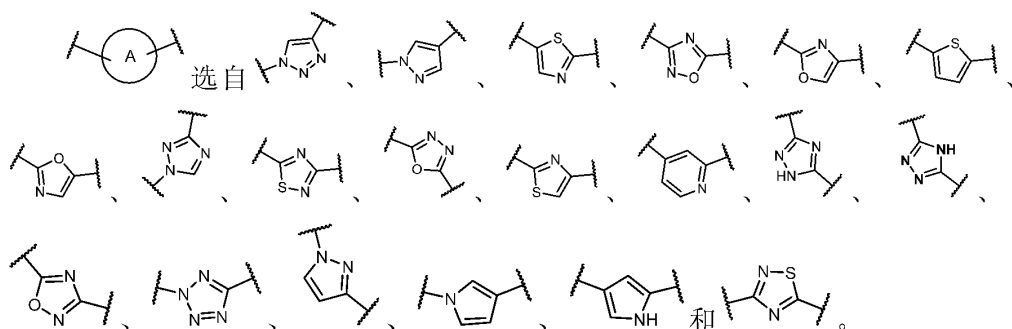
特别地，环 C 选自环戊并吡啶基、环戊并咪唑基和二氢呋喃并吡啶基。

在本发明的一些实施方案中，在通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐中，

环 A 选自三唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、噻吩基、噻二唑基、吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、异噻唑基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基和四唑基；

25

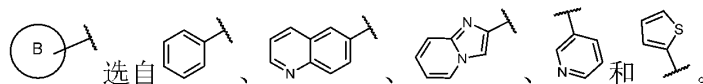
特别地，



在本发明的一些实施方案中，在通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药
5 学上可接受的前药或盐中，

环 B 选自苯基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡啶基、咪唑基、萘基、三唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、噻吩基、噻二唑基、异噁唑基、吡咯基、呋喃基、异噻唑基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、异喹啉基、吲哚基、吡唑基、喹喔啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基和苯并噻唑基；

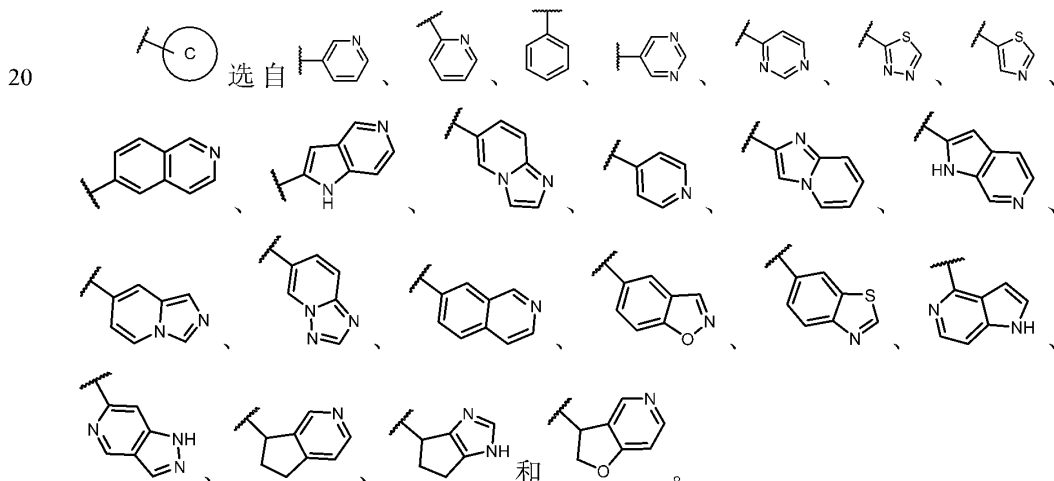
特别地,



在本发明的一些实施方案中，在通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐中，

15 环 C 选自吡啶基、苯基、噻啶基、噻二唑基、噻唑基、三唑基、吡唑基、噁二唑基、噁唑基、噁吩基、异噁唑基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、异噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、异喹啉基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基和吡唑并吡啶基；

特别地,

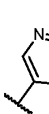


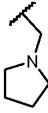
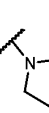
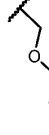
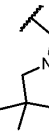
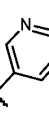
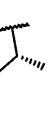
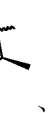
在本发明的一些实施方案中，在通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药

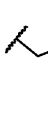
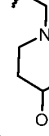
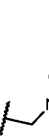
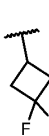
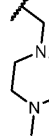
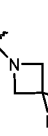
学上可接受的前药或盐中,

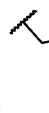
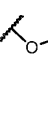
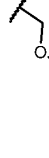
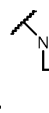
- 每个 Ra 独立地选自-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-O-C₁₋₆ 亚烷基
 -C₁₋₆ 烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-4-7 元单环或双环杂环基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-O-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-4-7 元单环或双环杂环基、-NH-4-7 元单环或双环杂环基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆
 5 羟烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₃₋₆ 环烷基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-O-C₃₋₆ 环烷基、卤素、-CN、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、
 -(C₁₋₆ 亚烷基)_n-5-6 元杂芳基、-O-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-5-6 元杂芳基和-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆
 亚烷基-N(C₁₋₆ 烷基)₂, 所述 C₁₋₆ 亚烷基、5-6 元杂芳基、4-7 元单环或双环杂环基和
 C₃₋₆ 环烷基各自独立地任选被选自 C₁₋₆ 烷基、氧代基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、
 10 -C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烷氧基、卤素和-OH 中的一个、两个、三个或四个取代
 基所取代, 每个 n 独立地为 0 或 1, 所述 4-7 元单环或双环杂环基和 5-6 元杂芳基
 各自独立地含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 和 S 原子的杂原子, 优选地选自噁唞、
 吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁基、2-氧杂
 -6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、异噁唑基、四氢吡喃基、吡嗪基
 15 和 1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基;

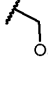
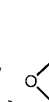
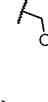
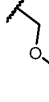
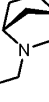
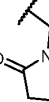
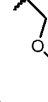
特别地, 每个 Ra 独立地选自 、四氢呋喃基、氧杂环丁基、二氟甲基、三

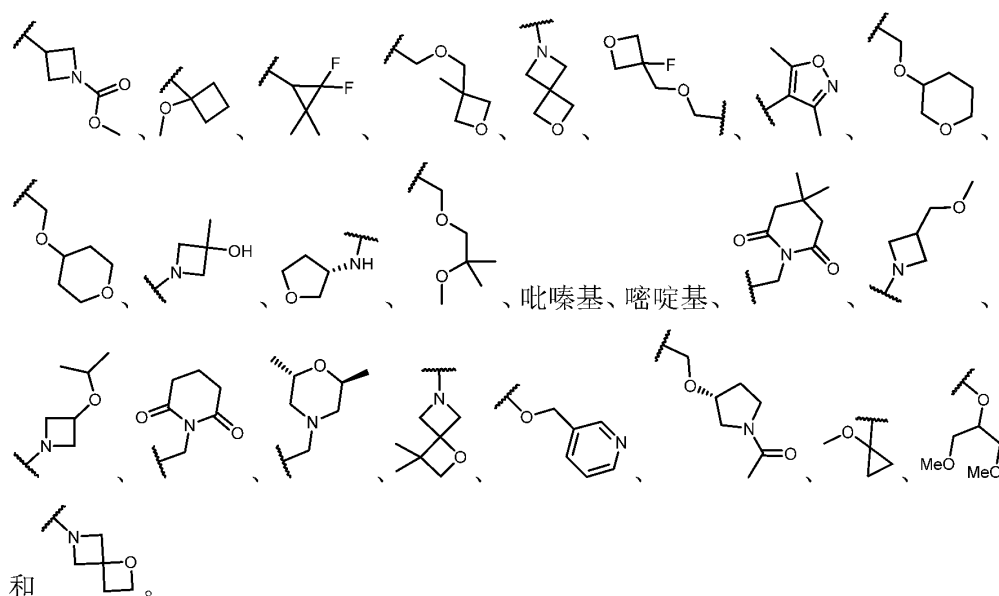
氟甲基、甲基、Cl 原子、-CN、、、、、

、、、、、、、、

、、、、、、、、、、

20 吗啉基、、、、、、、、、

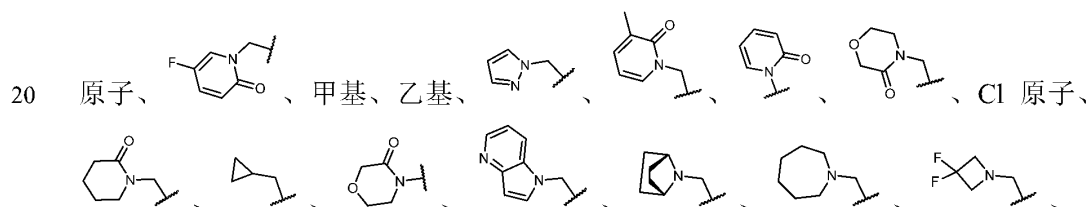
、、、、、、、、、

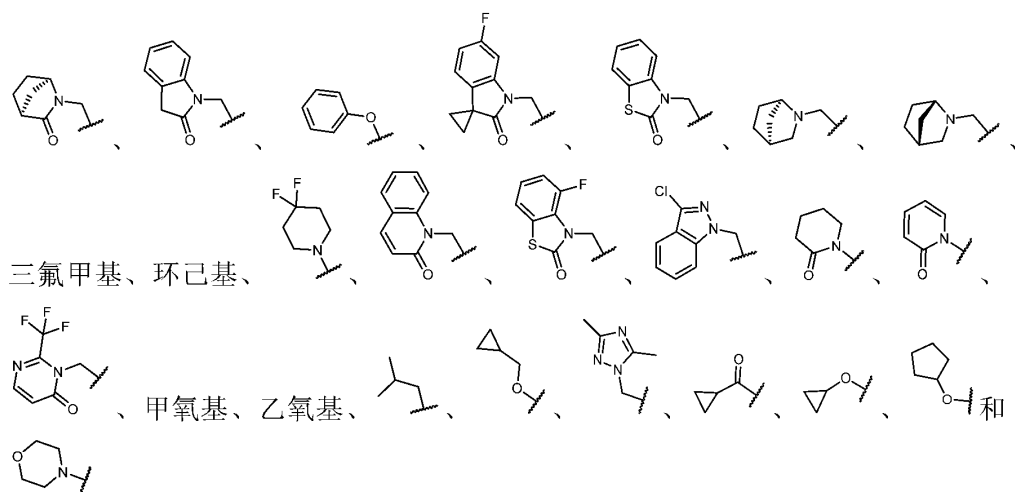


5 在本发明的一些实施方案中，在通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药
学上可接受的前药或盐中，

每个 Rb 独立地选自卤素、-CN、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-4-7 元单环或双环杂环基、-C₁₋₆ 亚烷基-5-6 元杂芳基、-C₁₋₆ 亚烷基-9-10 元双环杂芳基、-C₂₋₆ 烯基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-与苯基稠合的 4-7 元单环或双环杂环基和-O-苯基,每个 n 独立地为 0 或 1,所述 4-7 元单环或双环杂环基、9-10 元双环杂芳基、苯基和 5-6 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基中的一个、两个或三个取代基所取代,所述 4-7 元单环或双环杂环基、9-10 元双环杂芳基和 5-6 元杂芳基各自独立地含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 和 S 原子的杂原子,优选地选自二氢吡啶基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、吡唑基、吗啉基、哌啶基、吡咯并吡啶基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、氮杂苄基、氮杂环丁基、2-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、吡咯烷基、5-氮杂螺[2.4]庚烷基、噻唑烷基、吲唑基、二氢嘧啶基和三唑基;

特别地, 每个 Rb 独立地选自 、Cl 原子、-CN、、环丙基、F



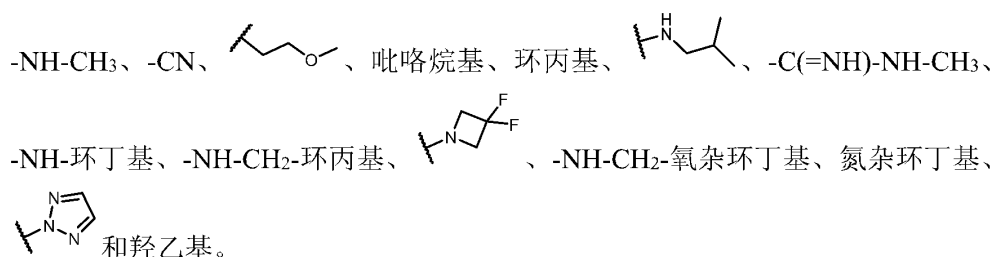


5 在本发明的一些实施方案中，在通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐中，

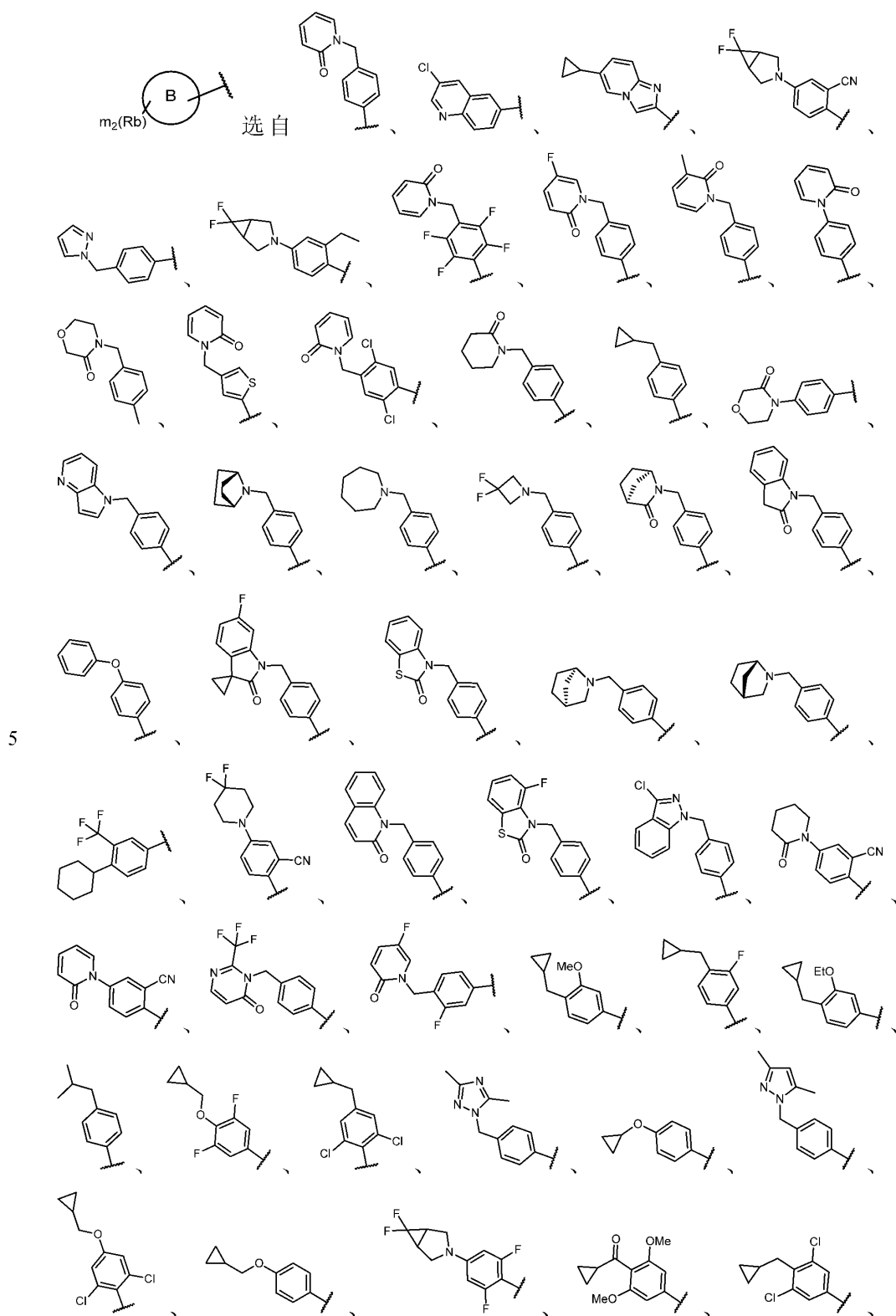
每个 R_c 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- NH_2 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ - C_{1-6} 烷氧基、甲脒基、N-羟基甲脒基、 $-C(=NH)-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 C_{1-6} 羟烷基、
 10 $-CN$ 、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 $-NH-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ - C_{3-6} 环烷基、 $-NH-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基，每个 n 独立地为 0 或 1，所述 3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基各自独立地任选被选自 C_{1-6} 烷基、氧代基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素和 $-OH$ 中的一个、两个或三个取代基所取代，所述 3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基各自独立地含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 和 S 原子的杂原子，优选地选自吡咯烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基和三唑基；
 15

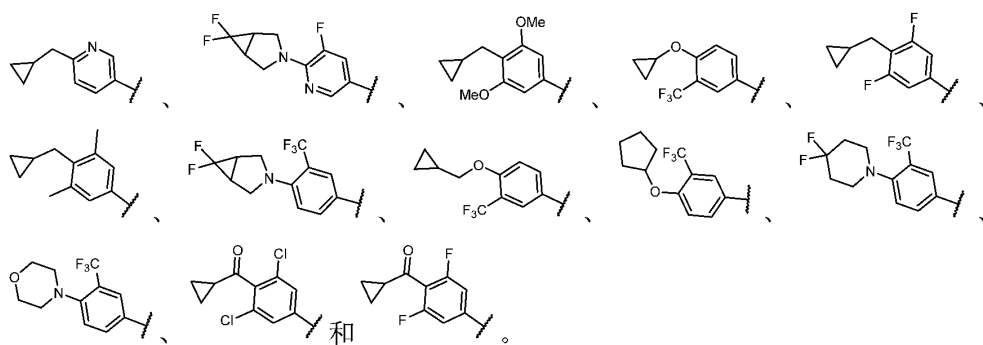
或者，两个相邻的 R_c 与其相连的原子一起形成哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基或二氢呋喃，所述哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基或二氢呋喃各自独立地任选被选自 C_{1-6} 烷基、氧代基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素和 $-OH$ 中的一个、两个或三个取代基所取代；

特别地，每个 R_c 独立地选自甲基、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、F 原子、
 20 甲氧基、二氟甲基、甲脒基、N-羟基甲脒基、Cl 原子、乙基、甲硫基、 $-N(CH_3)_2$ 、

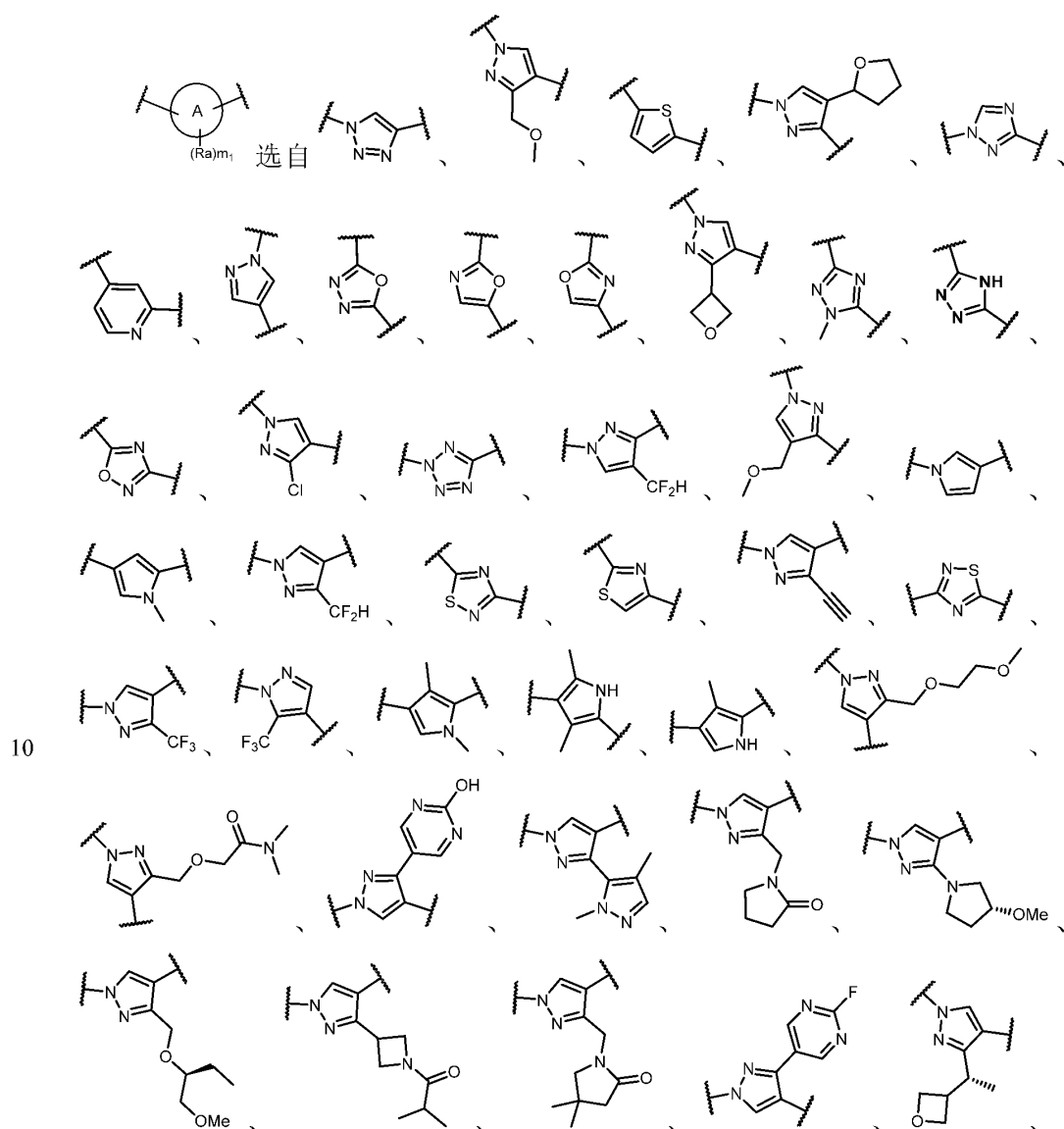


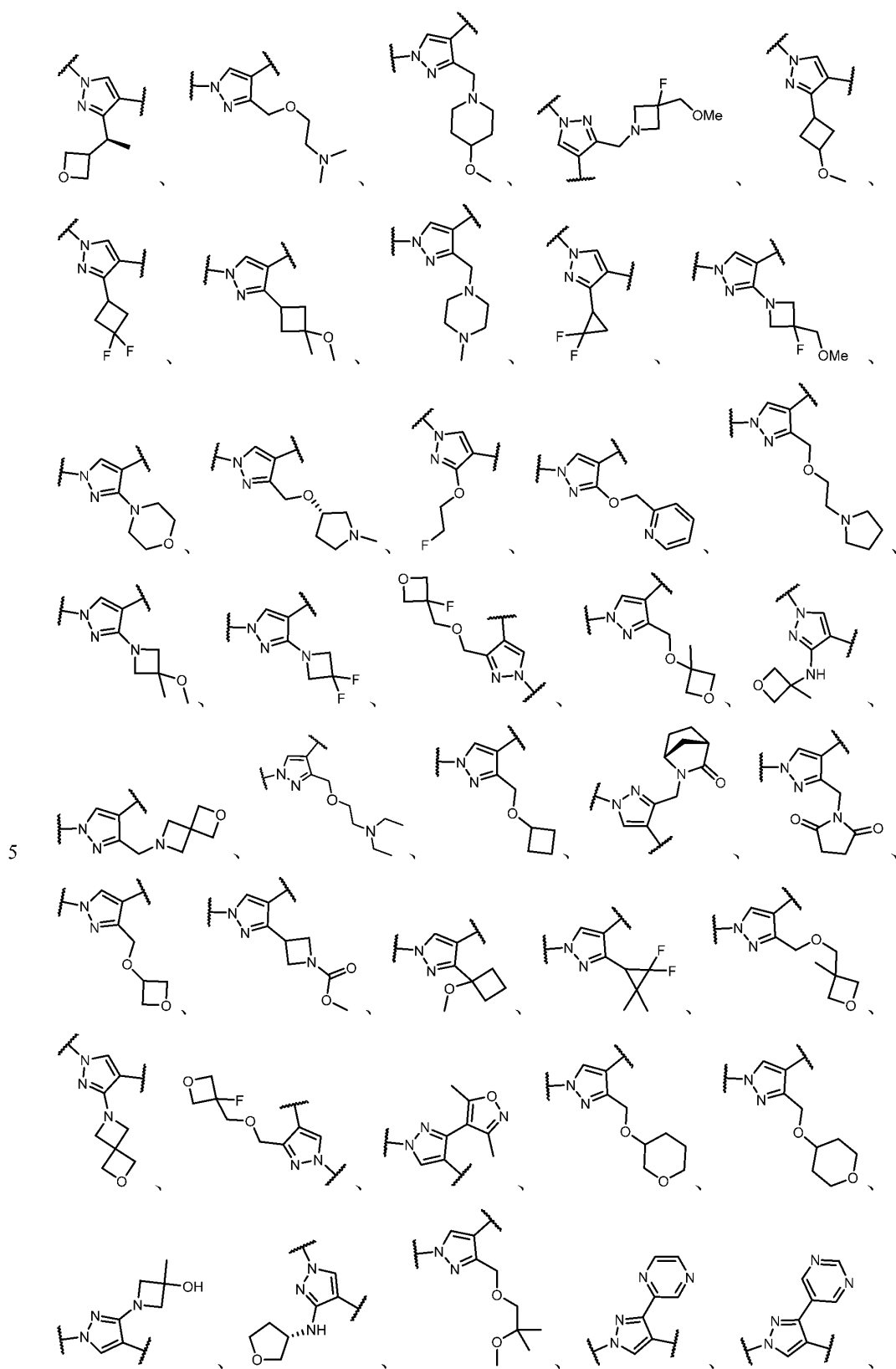
25 在本发明的一些实施方案中，在通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐中，

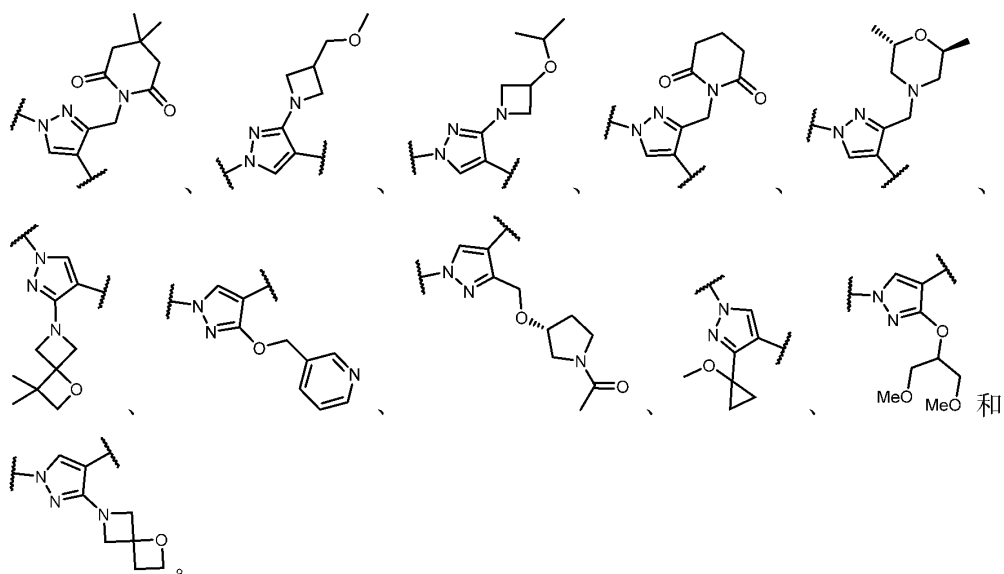




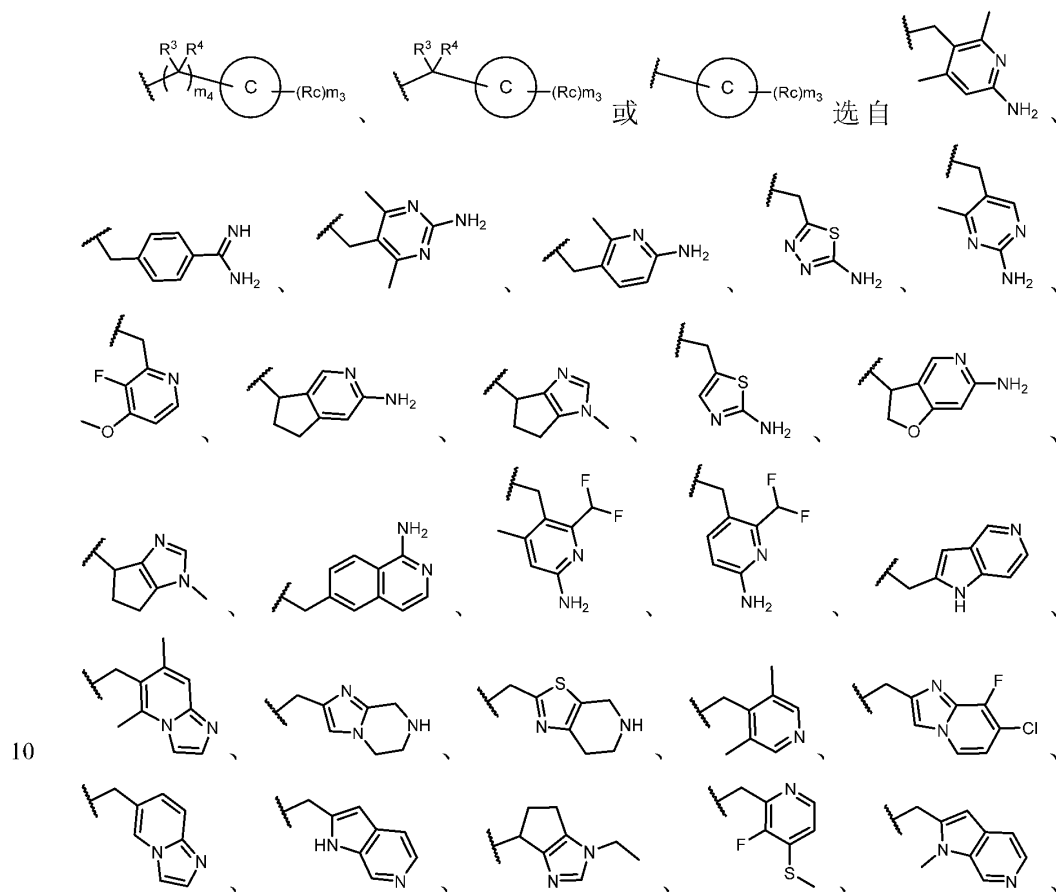
在本发明的一些实施方案中，在通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药
 5 学上可接受的前药或盐中，

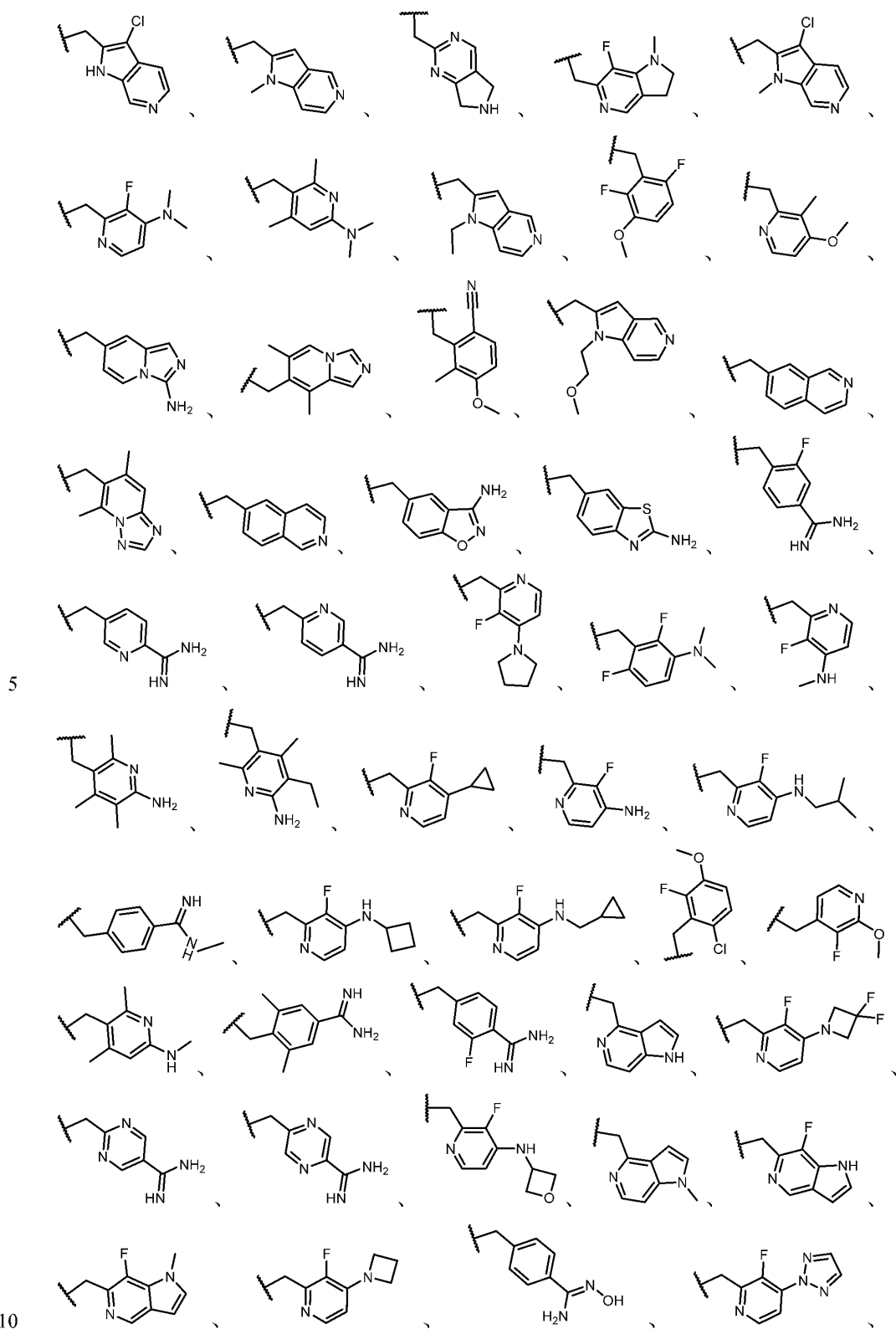


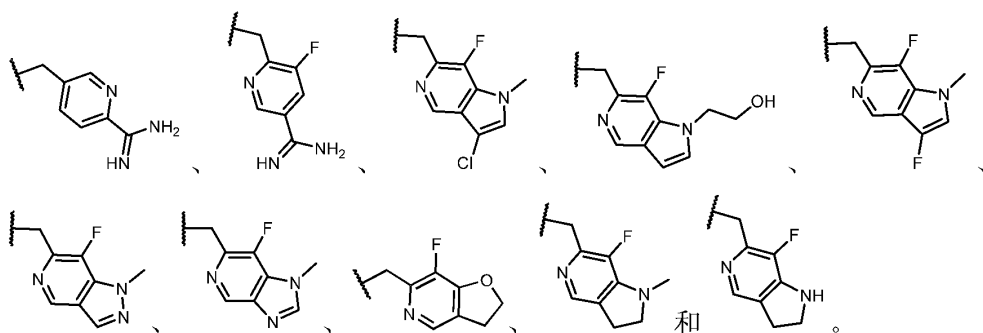




在本发明的一些实施方案中，在通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药
 5 学上可接受的前药或盐中，







在本发明的一些实施方案中，在通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐中，

- 5 当每个 R_c 选为甲脒基、N-羟基甲脒基或 $-NH_2$ 时，所述化合物药学上可接受的前药选自：

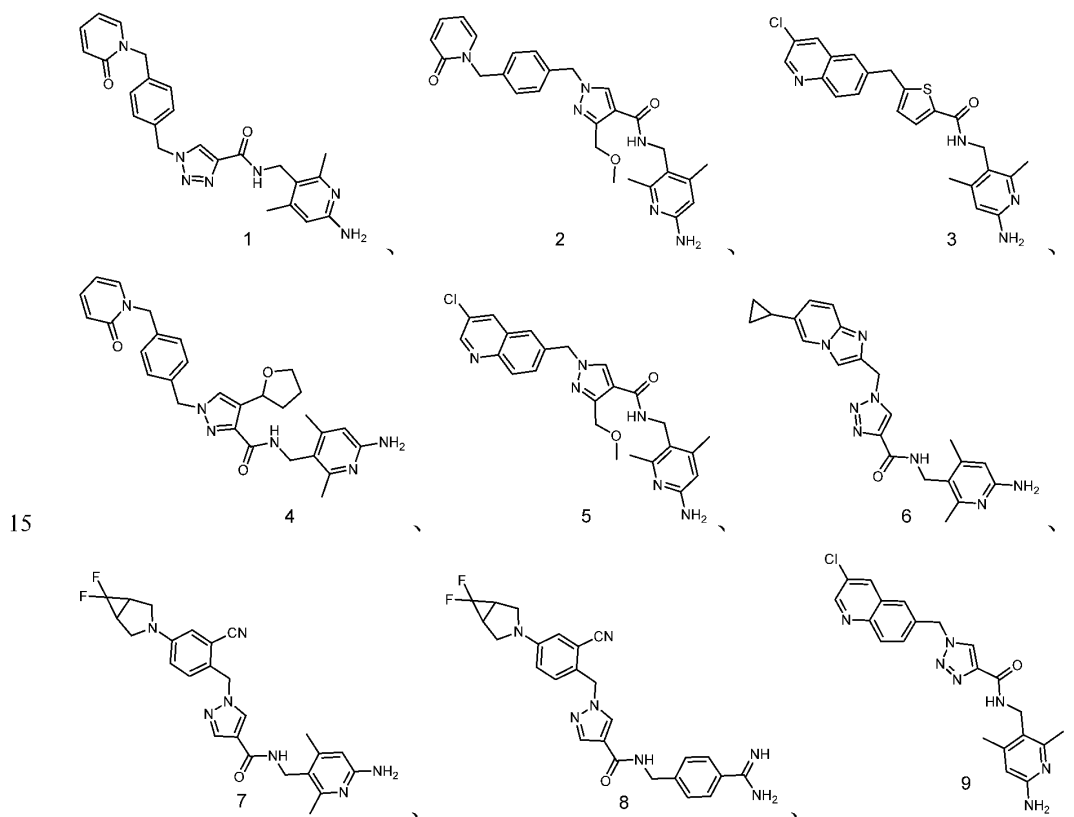
甲脒基和 $-NH_2$ 的 C_{1-6} 碳酸酯；

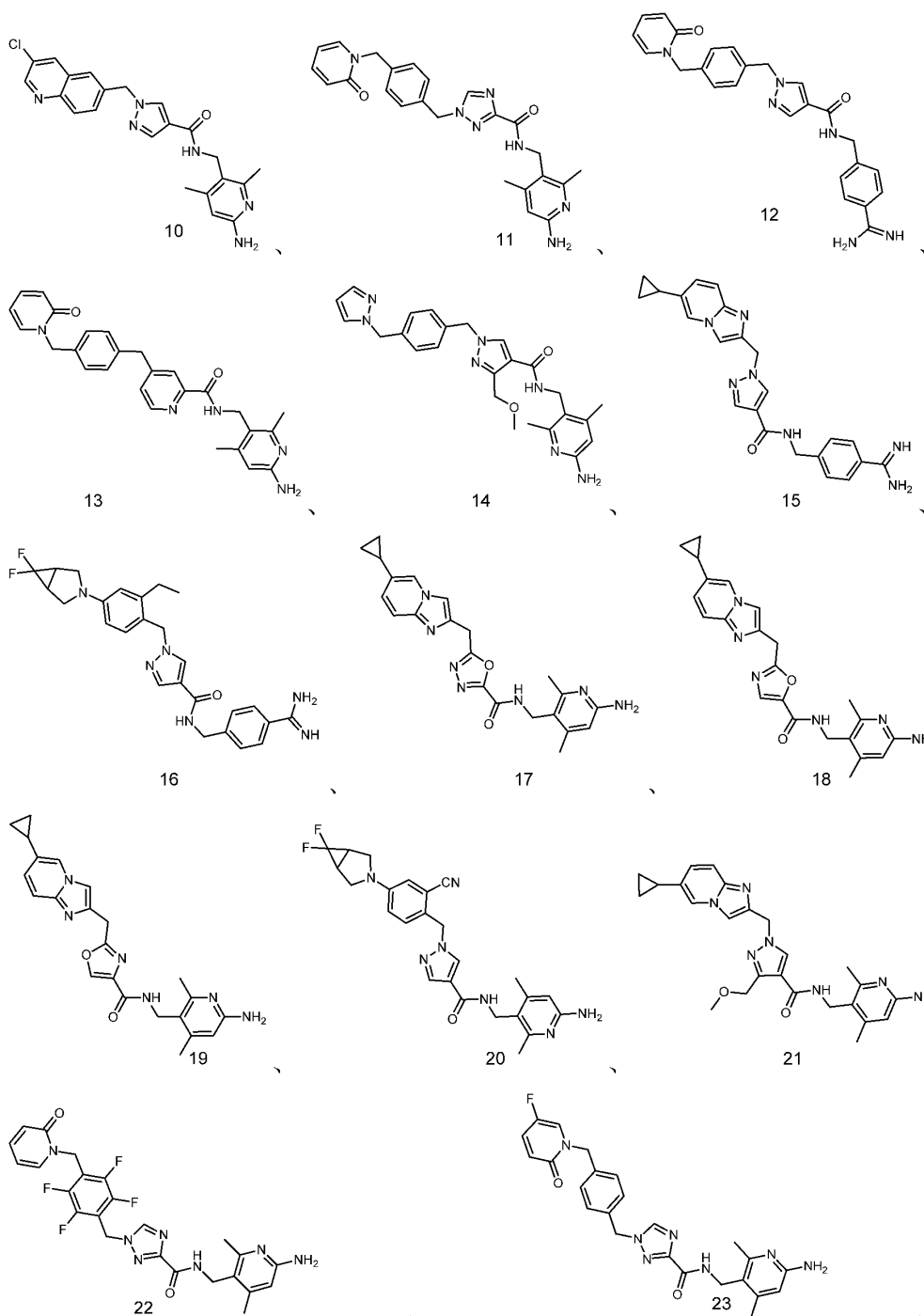
N-羟基甲脒基的 C_{1-6} 碳酸酯、 C_{1-6} 羧酸酯、苯羧酸酯或吡啶羧酸酯，苯羧酸酯和吡啶羧酸酯可被 1 个或多个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

- 10 和/或

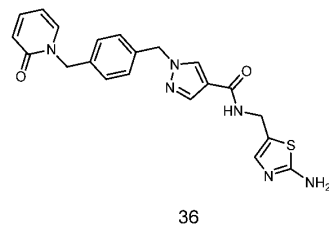
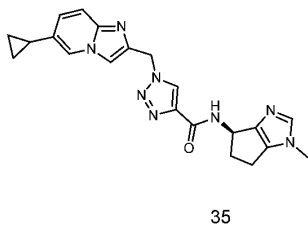
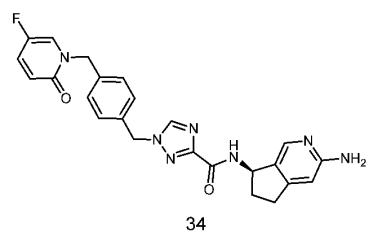
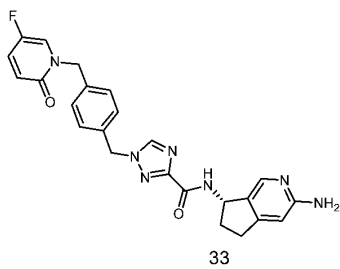
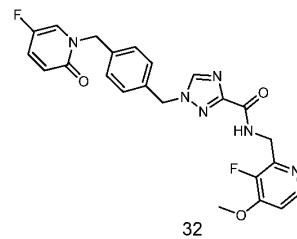
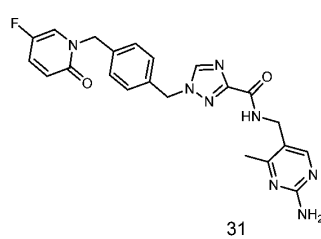
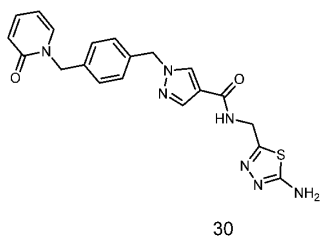
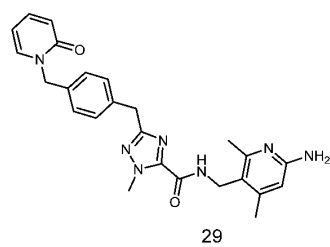
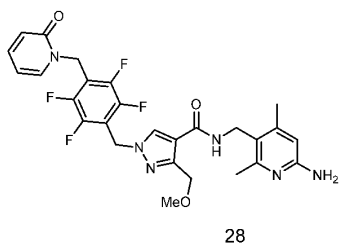
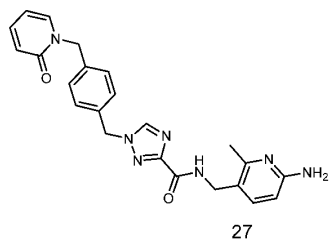
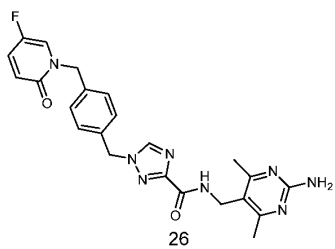
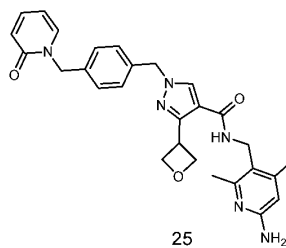
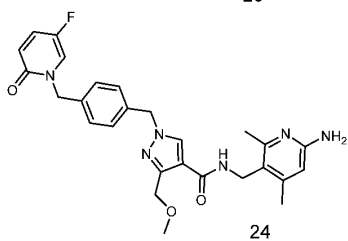
所述药学上可接受的盐选自甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、盐酸盐、乙酸盐和柠檬酸盐。

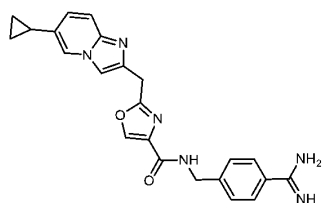
本发明的典型化合物包括但不限于：



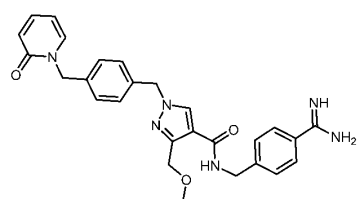


20

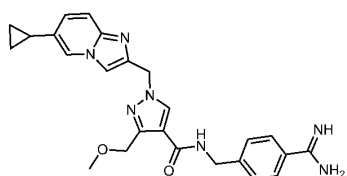




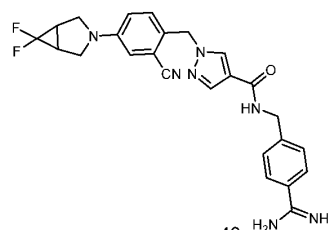
37



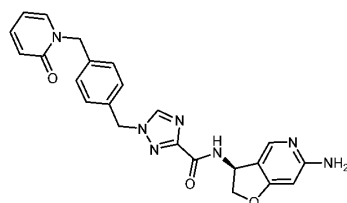
38



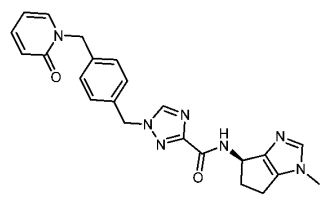
39



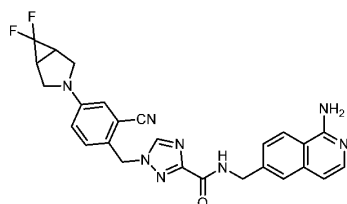
40



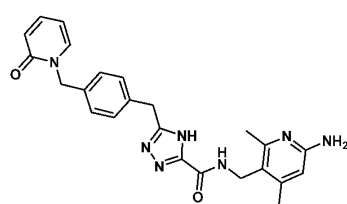
41



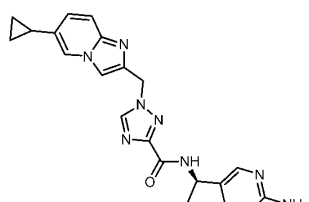
42



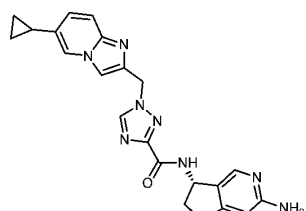
43



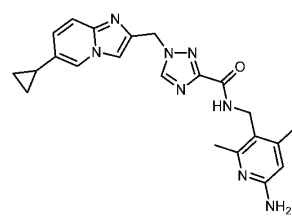
44



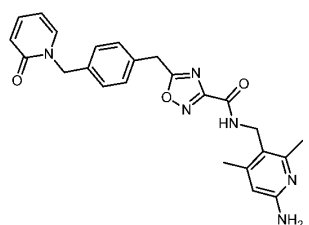
45



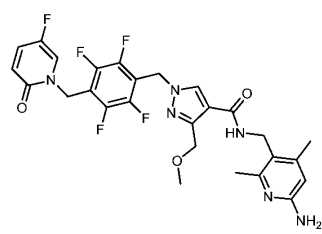
46



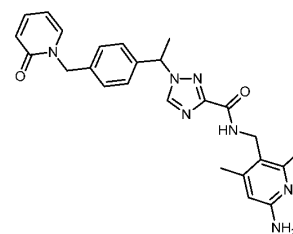
47



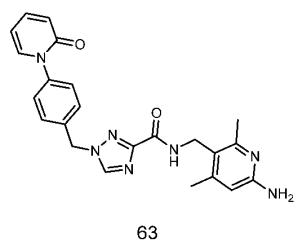
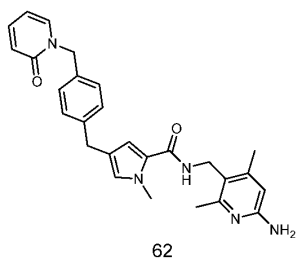
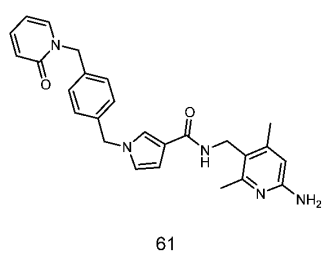
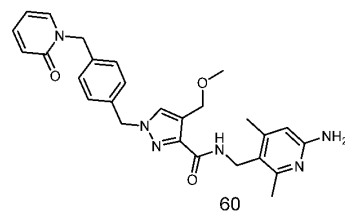
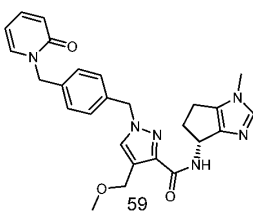
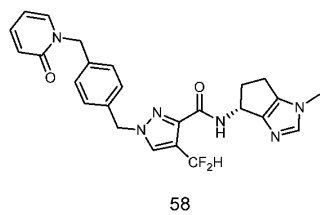
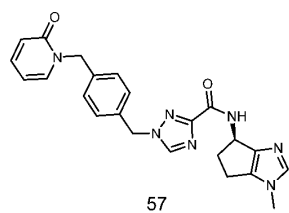
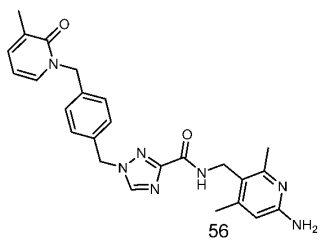
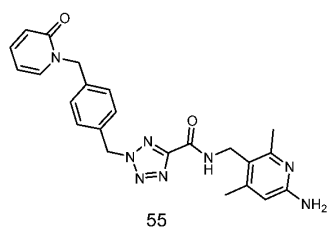
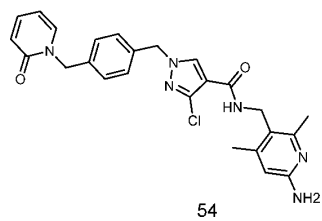
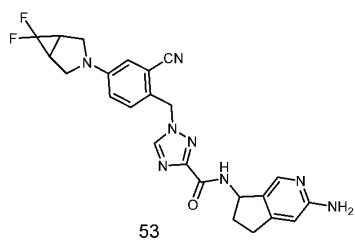
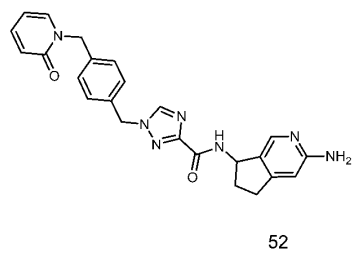
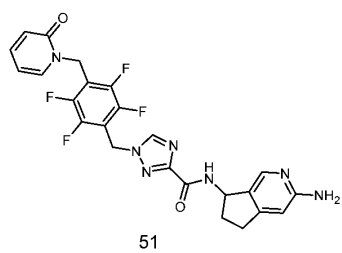
48



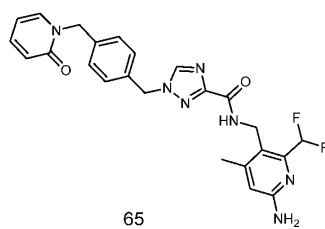
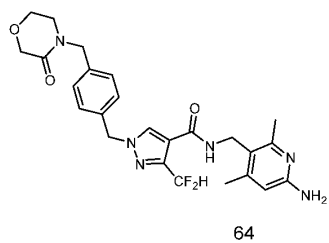
49

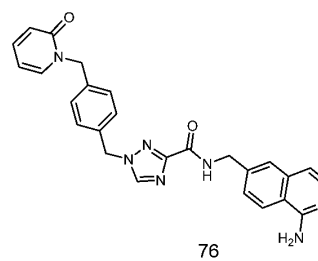
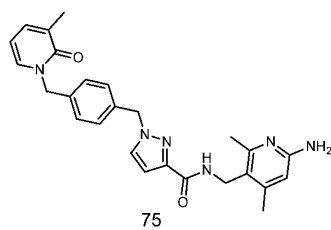
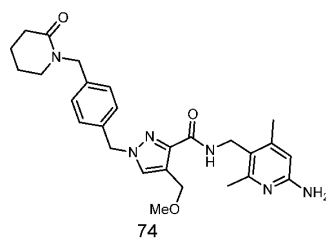
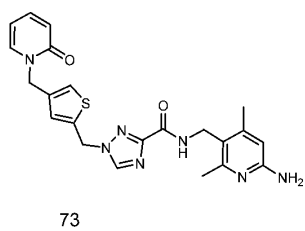
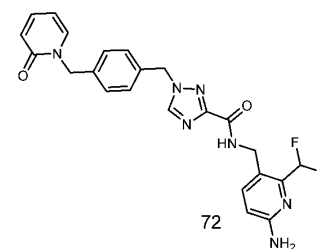
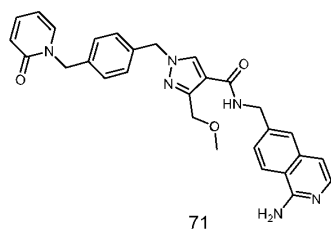
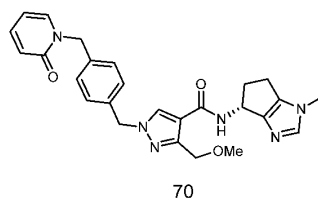
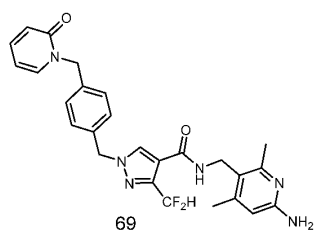
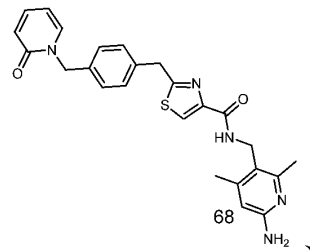
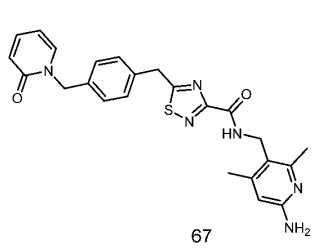
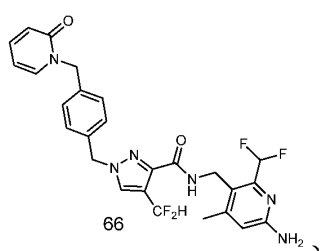


50

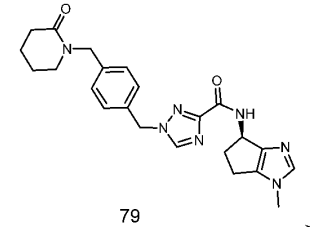
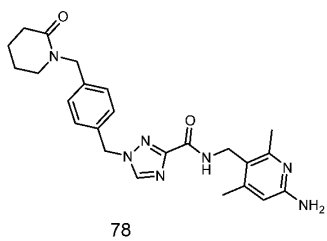
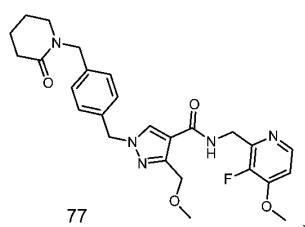


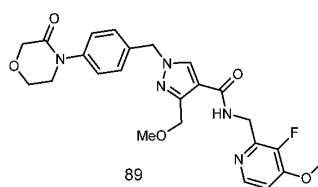
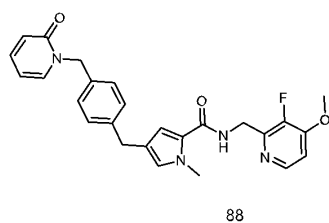
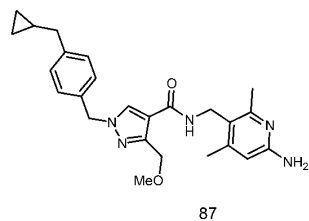
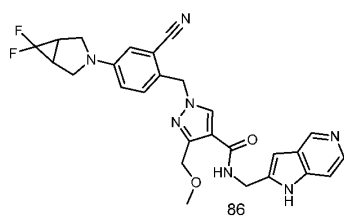
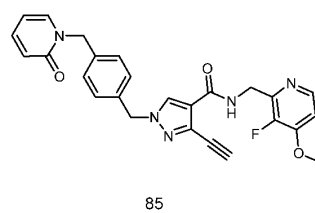
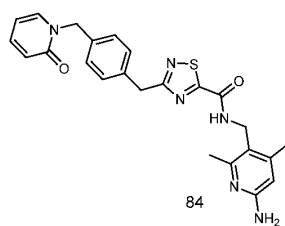
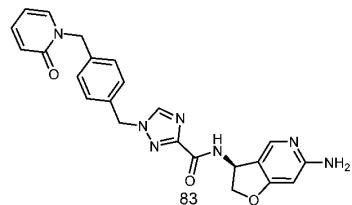
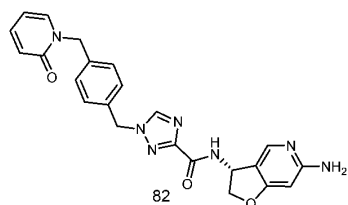
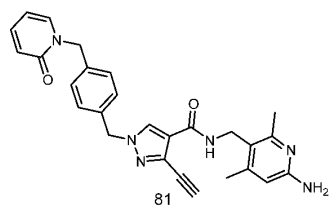
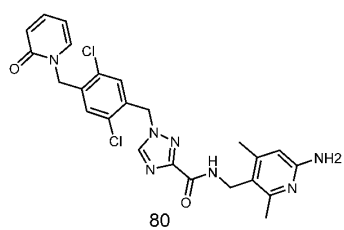
5



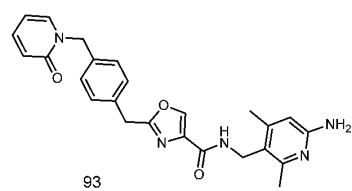
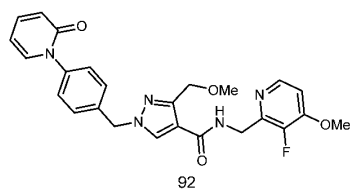
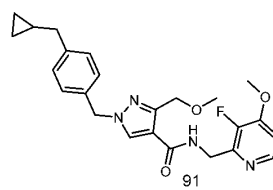
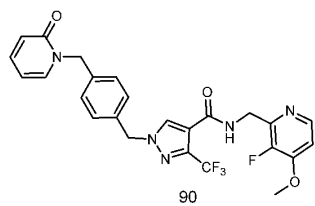


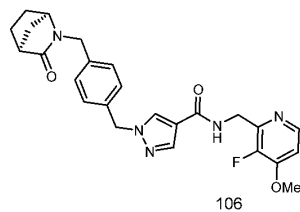
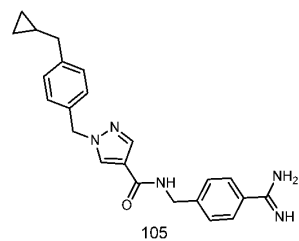
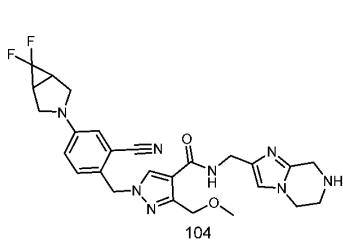
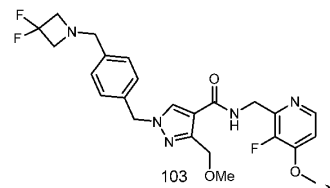
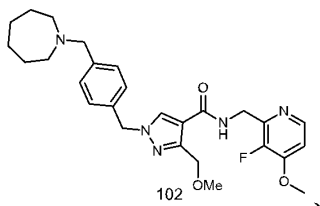
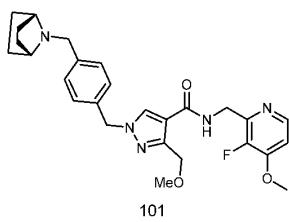
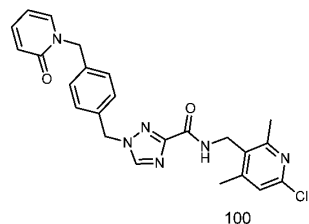
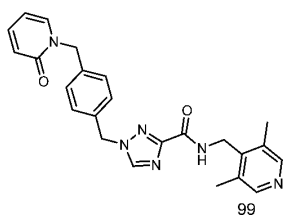
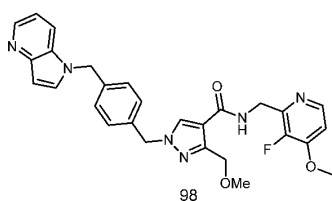
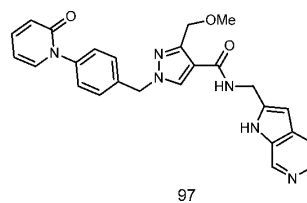
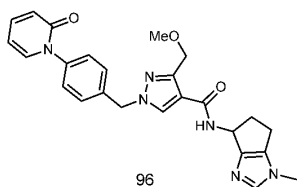
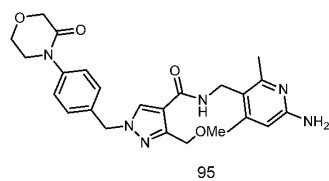
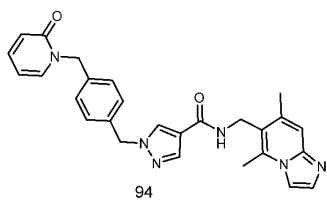
5



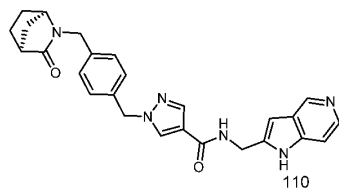
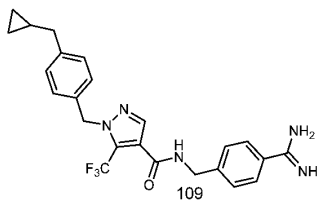
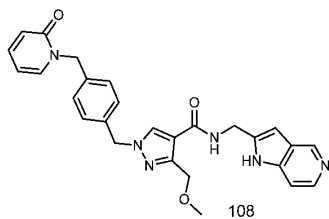
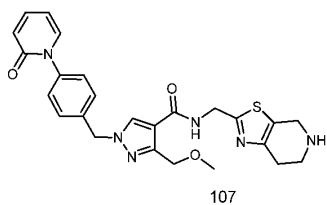


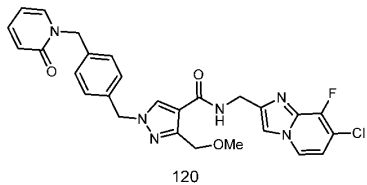
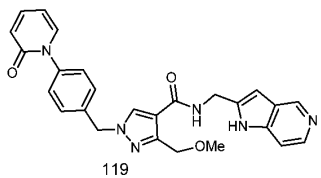
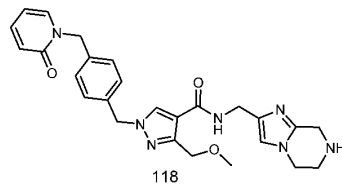
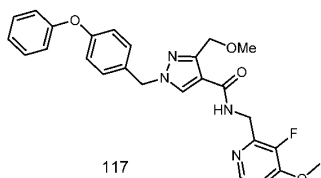
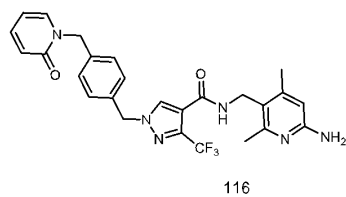
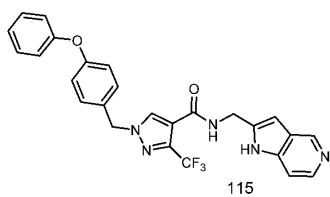
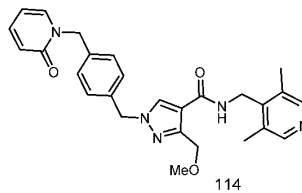
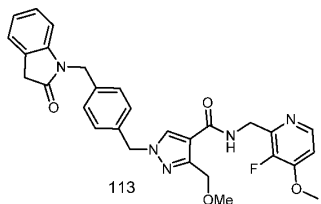
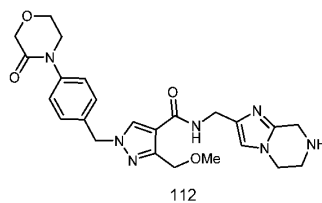
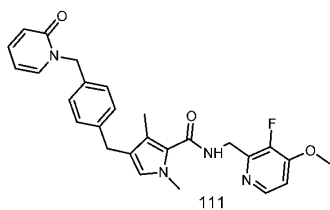
5



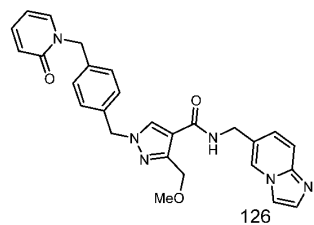
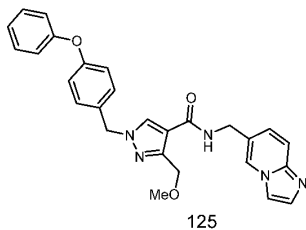
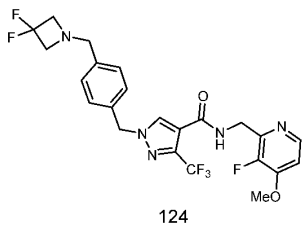
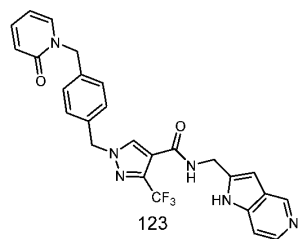
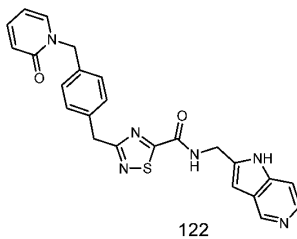
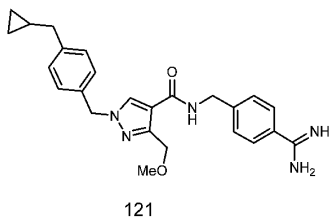


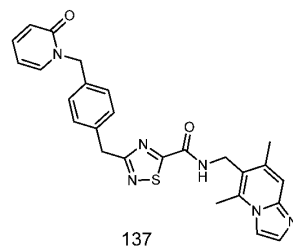
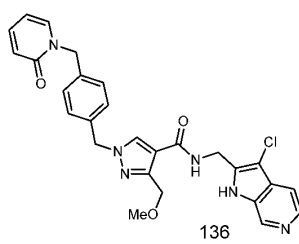
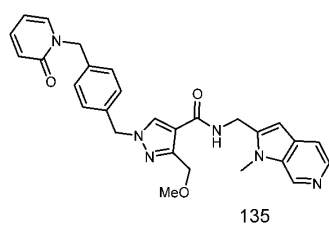
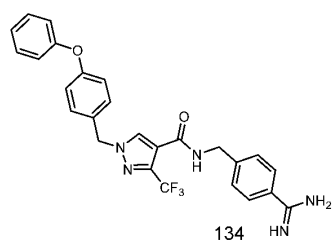
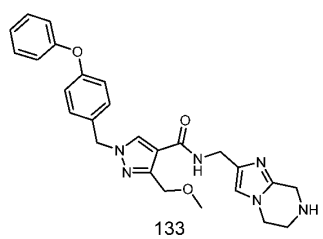
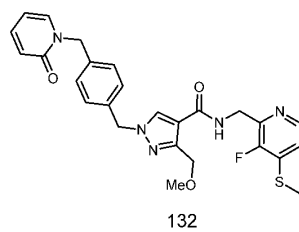
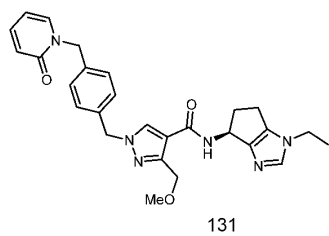
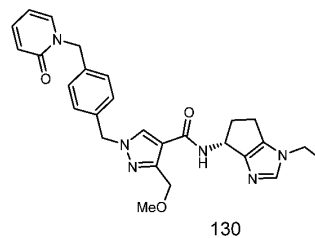
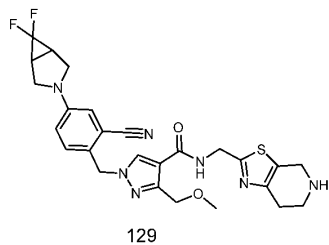
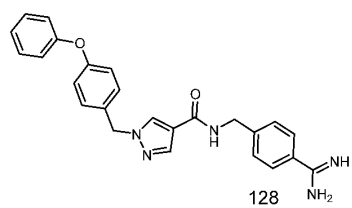
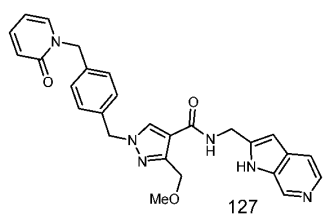
5



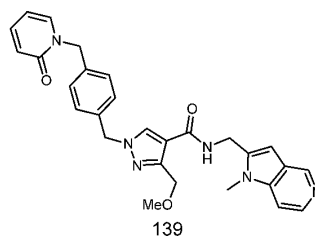
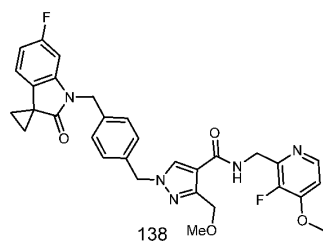


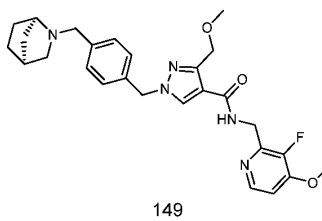
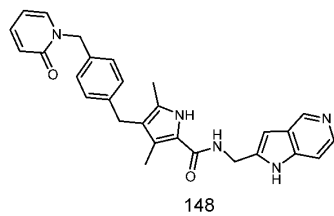
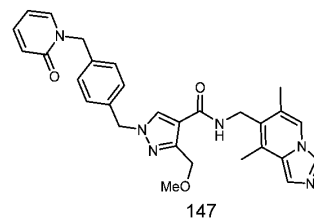
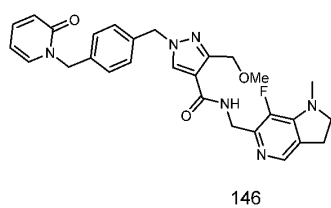
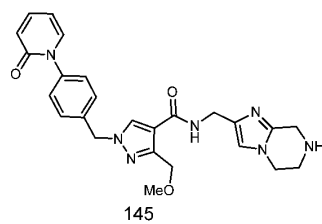
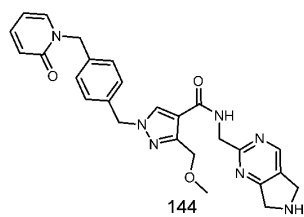
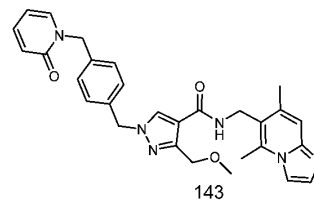
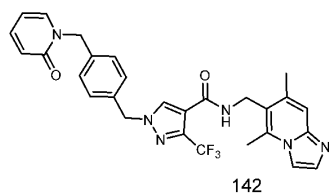
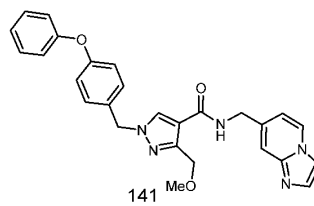
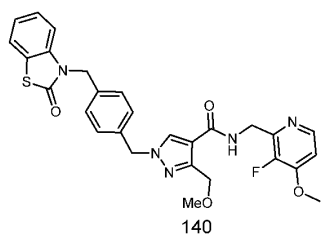
5



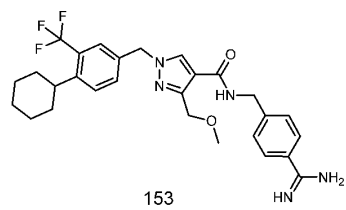
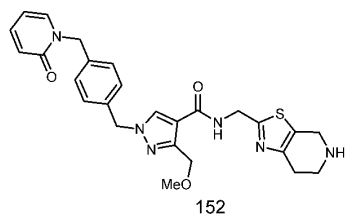
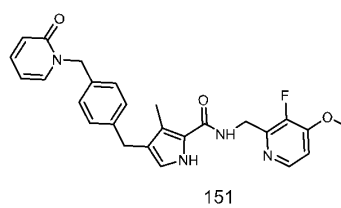
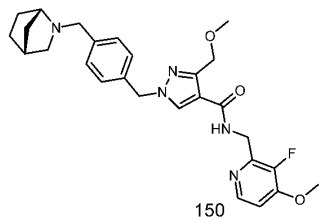


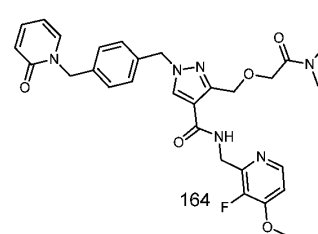
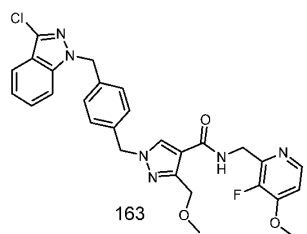
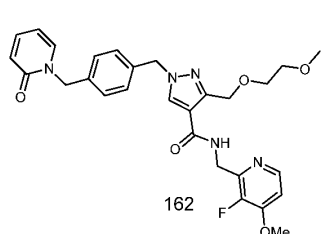
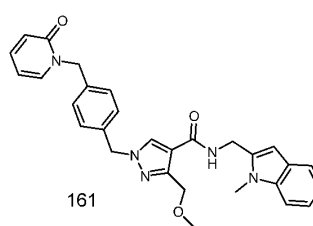
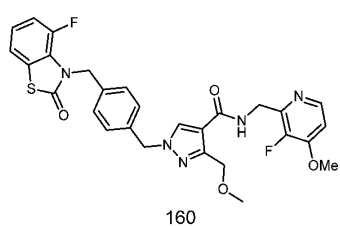
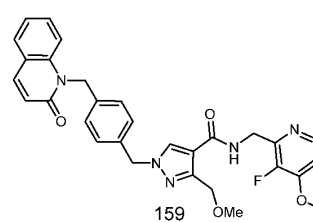
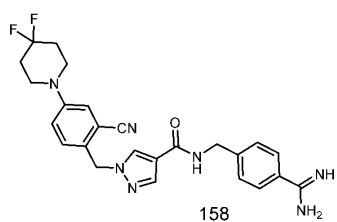
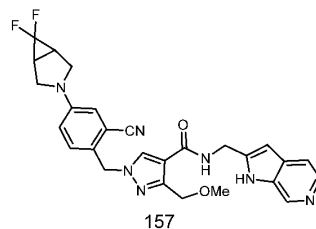
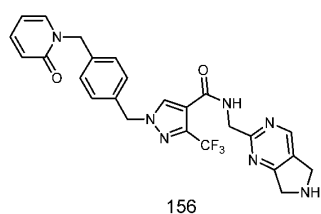
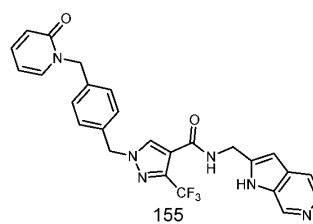
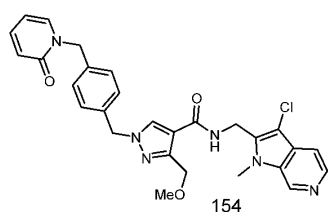
5



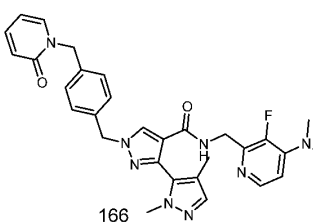
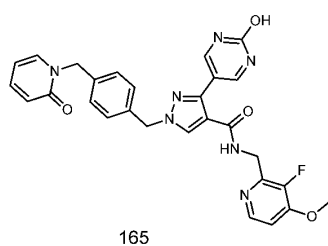


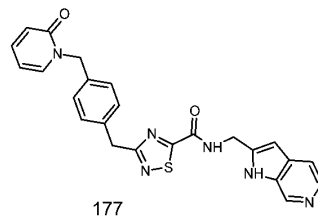
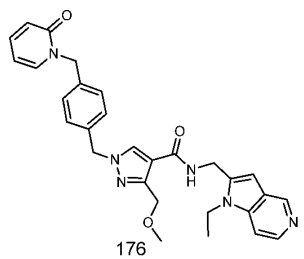
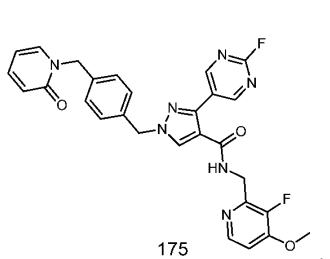
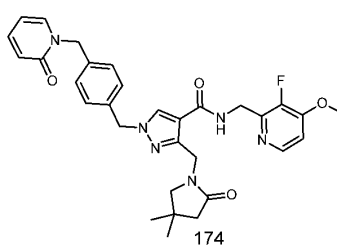
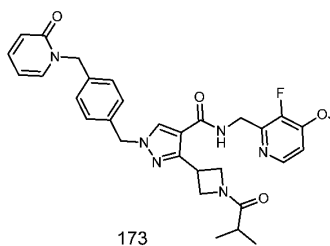
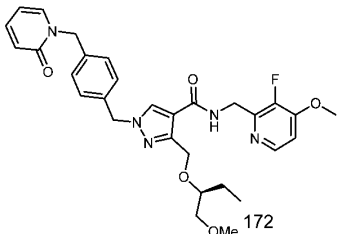
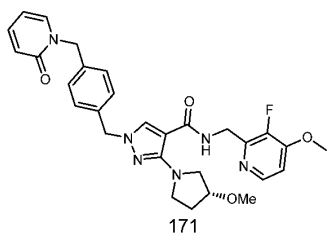
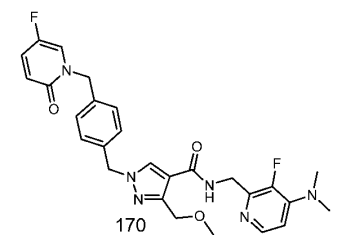
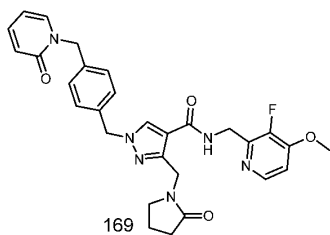
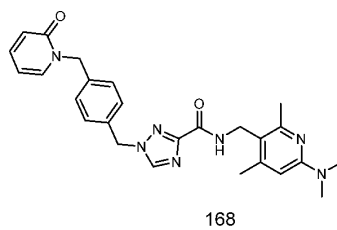
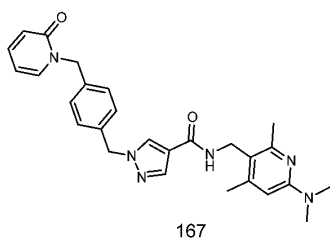
5



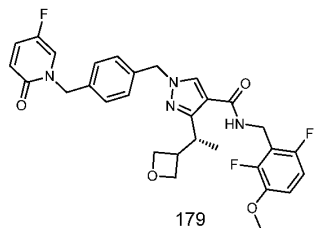
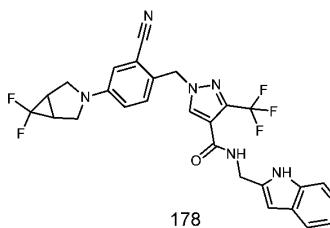


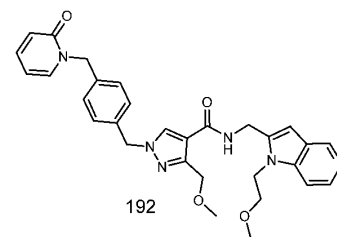
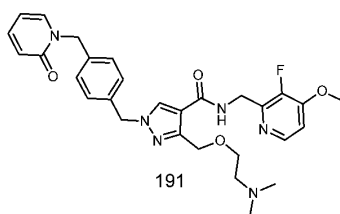
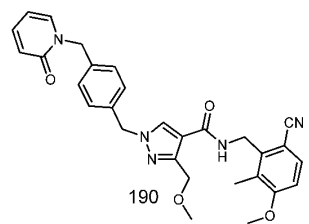
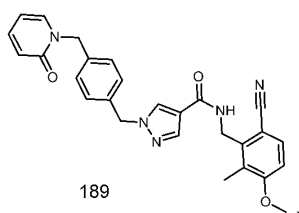
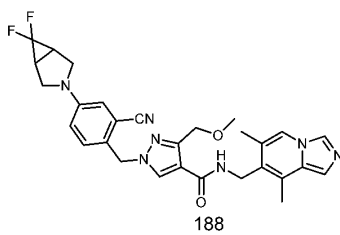
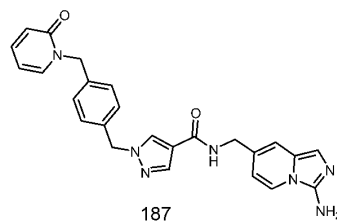
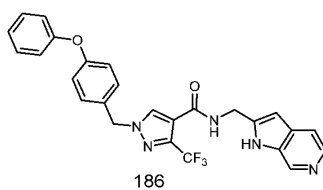
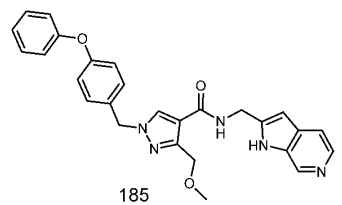
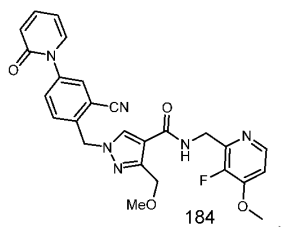
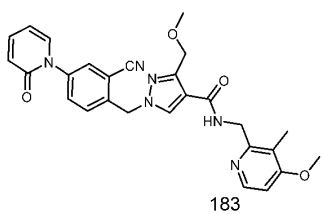
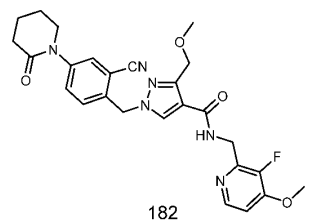
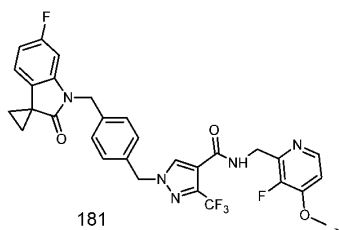
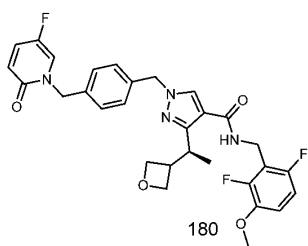
5



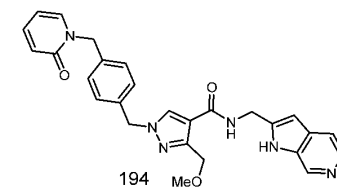
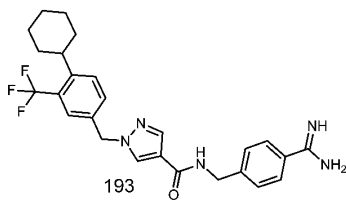


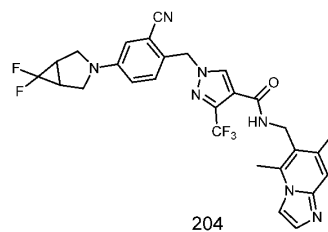
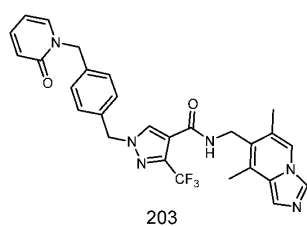
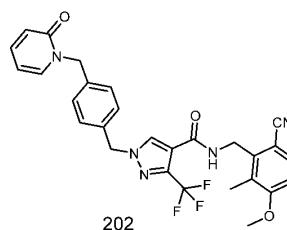
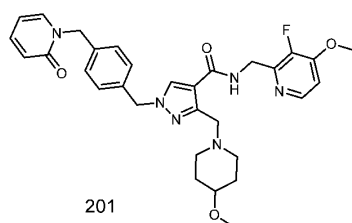
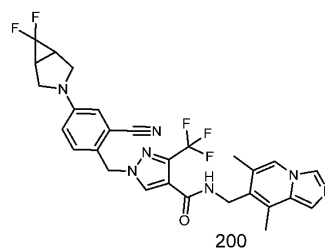
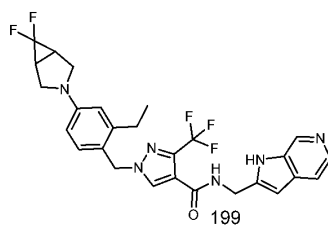
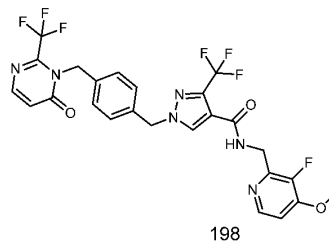
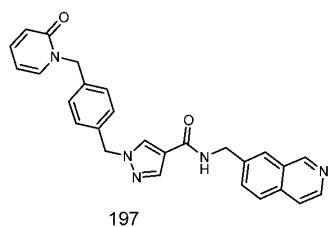
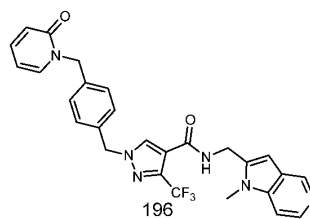
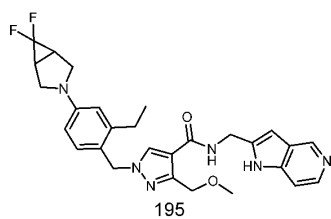
5



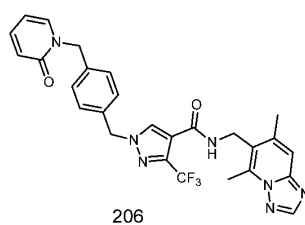
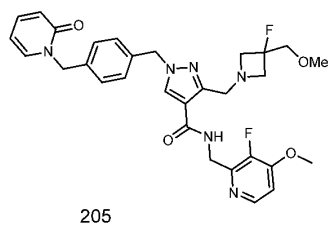


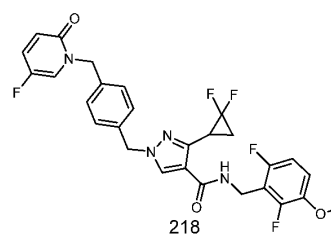
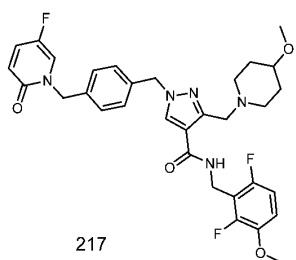
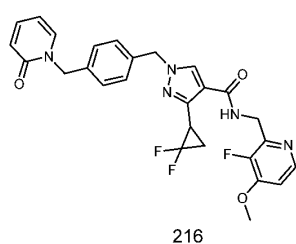
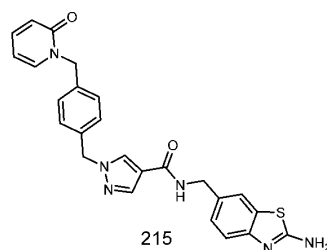
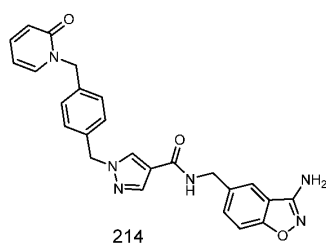
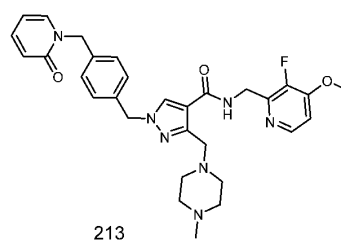
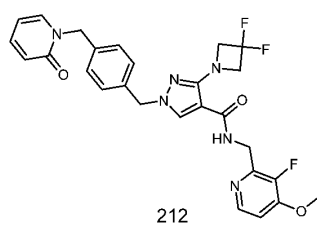
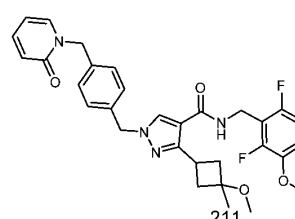
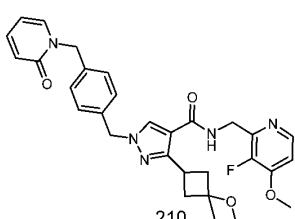
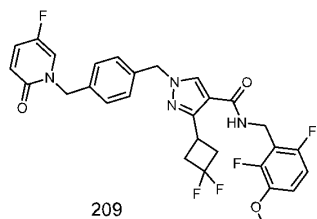
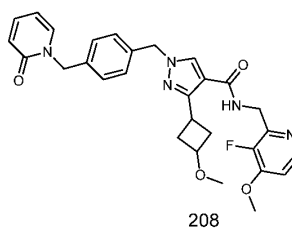
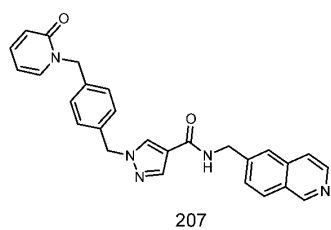
5



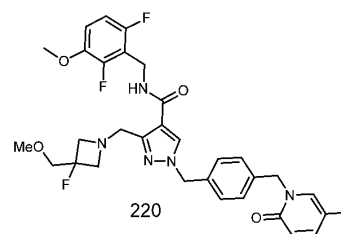
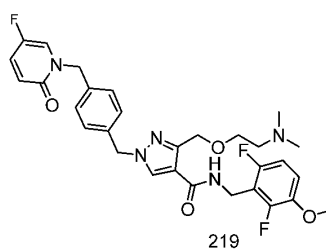


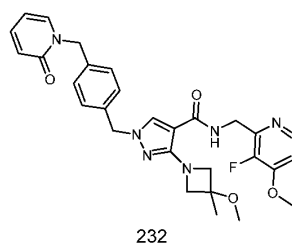
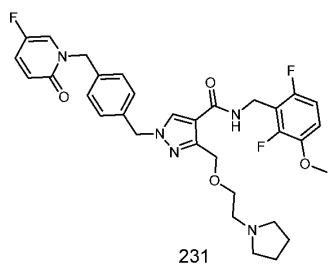
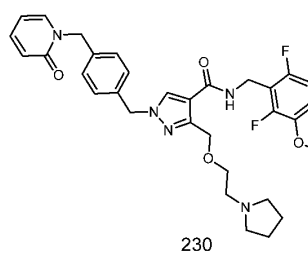
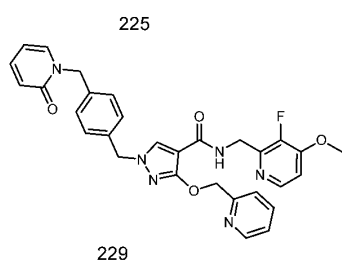
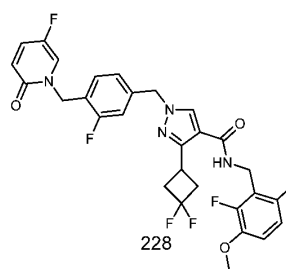
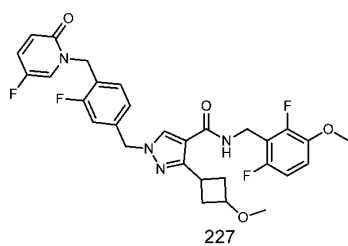
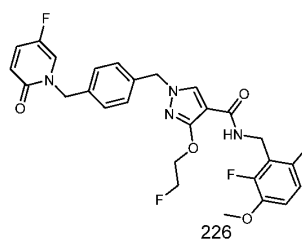
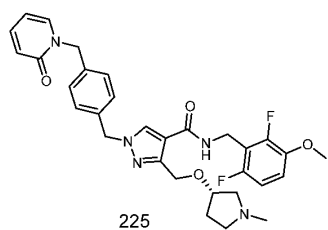
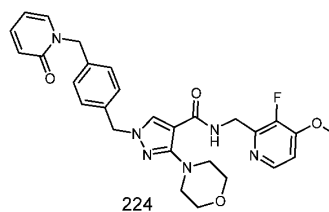
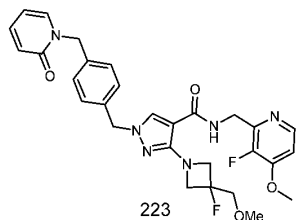
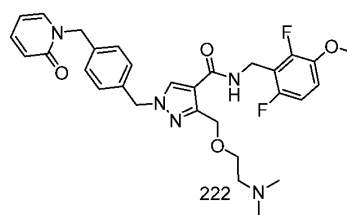
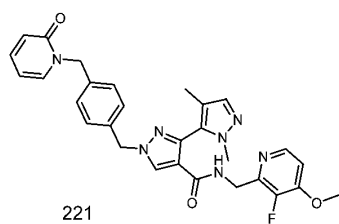
5

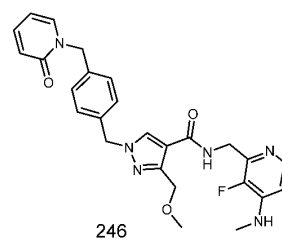
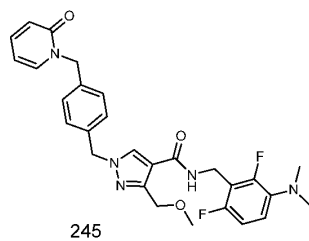
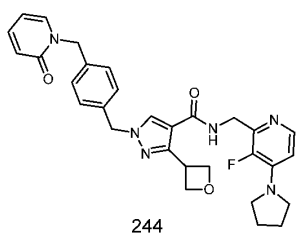
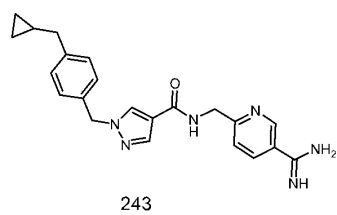
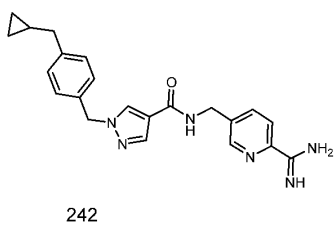
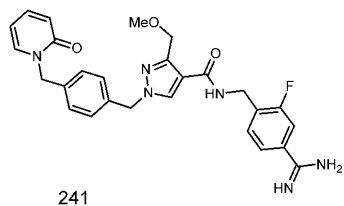
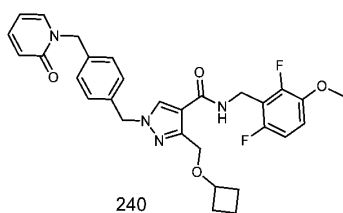
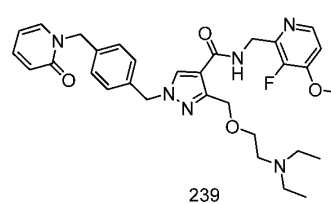
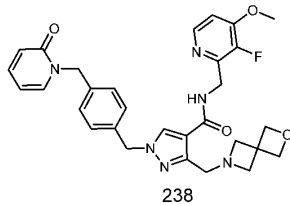
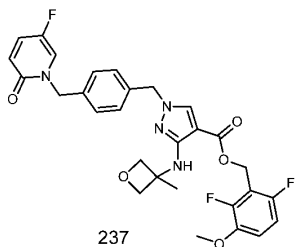
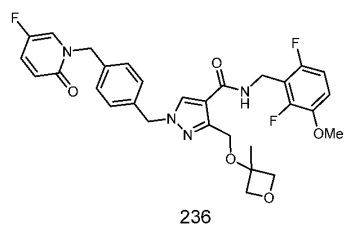
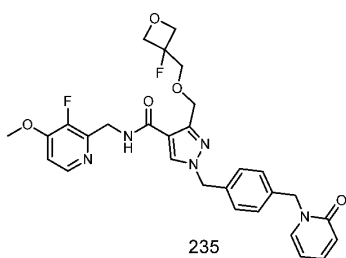
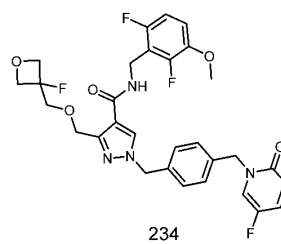
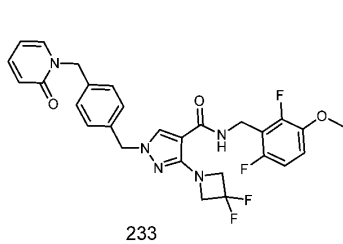


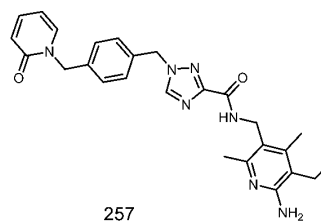
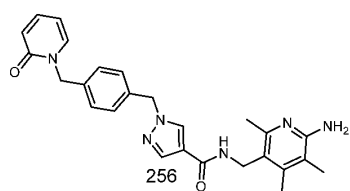
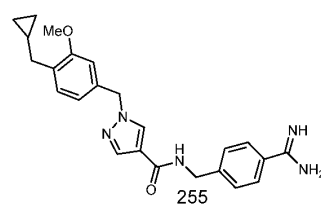
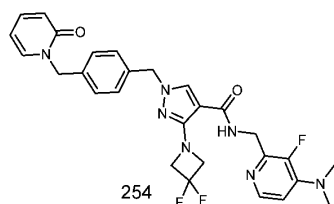
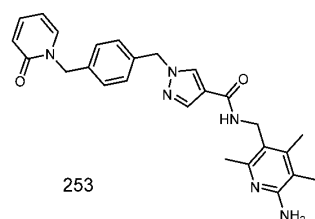
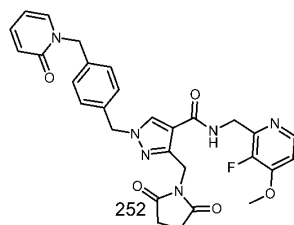
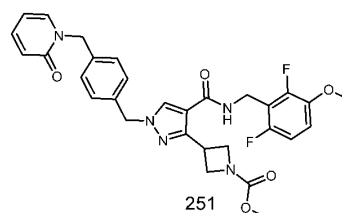
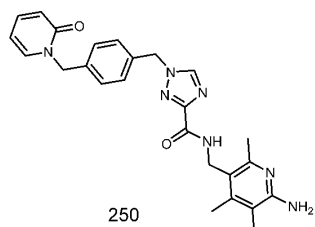
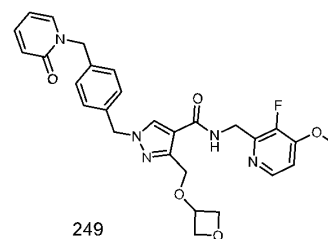
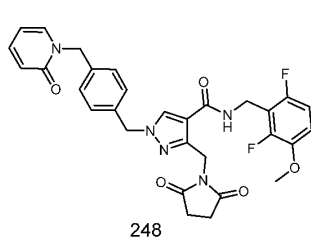
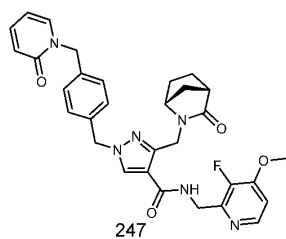


5

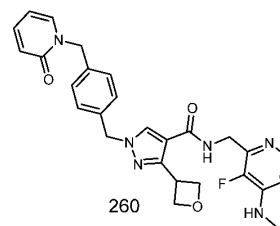
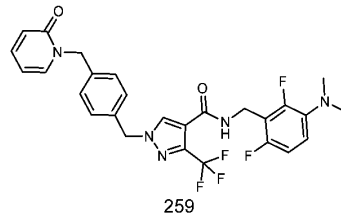
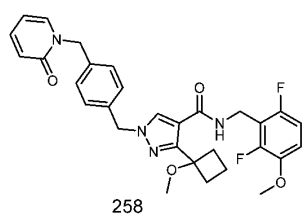


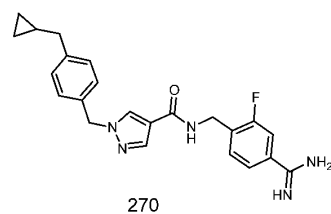
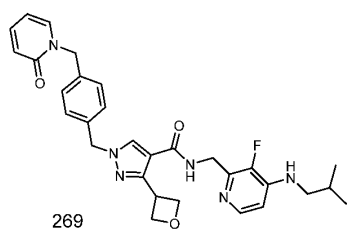
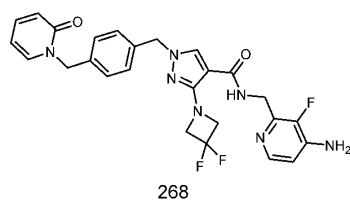
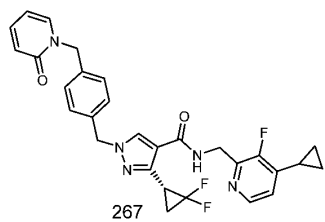
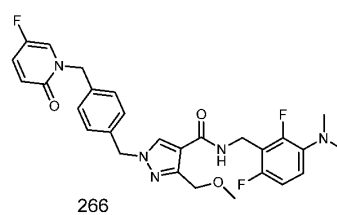
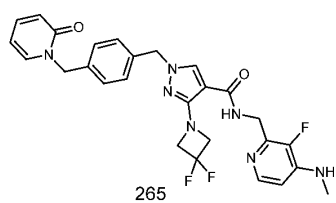
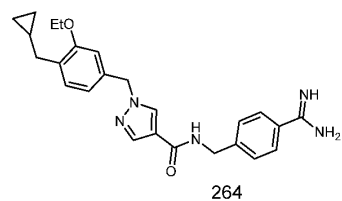
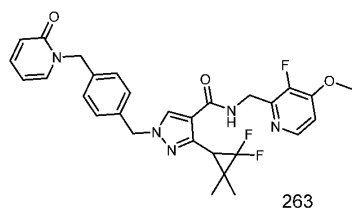
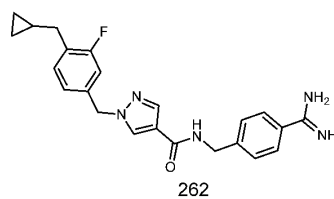
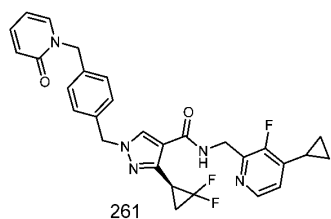




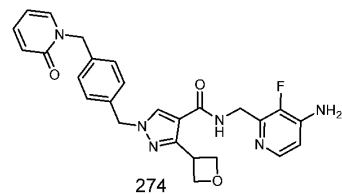
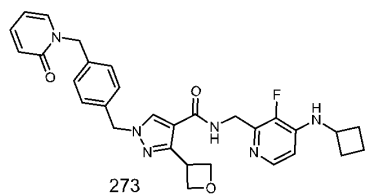
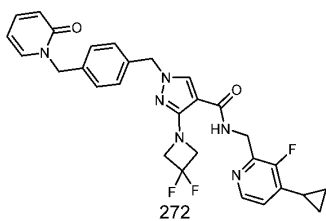
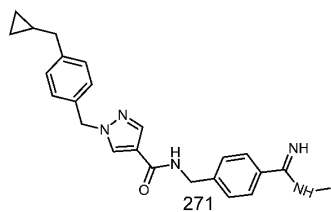


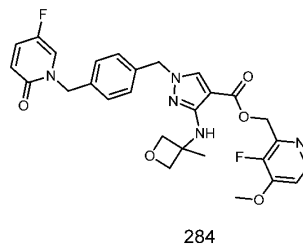
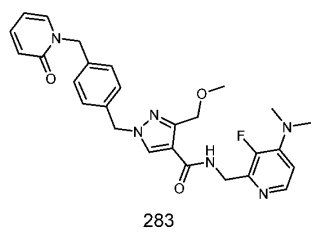
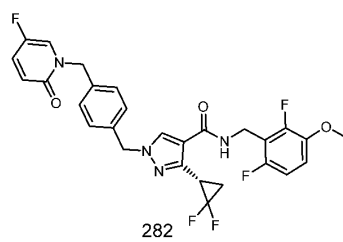
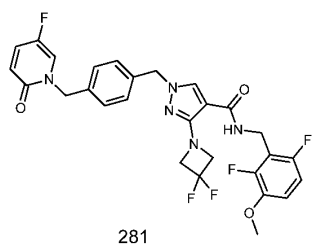
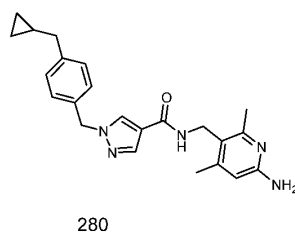
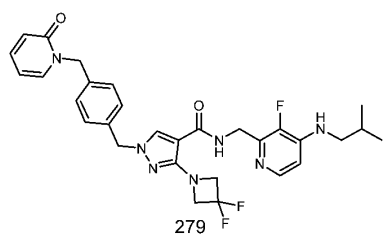
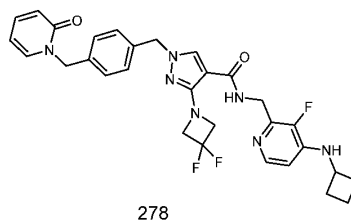
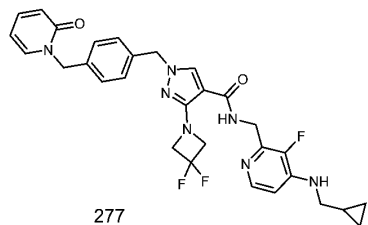
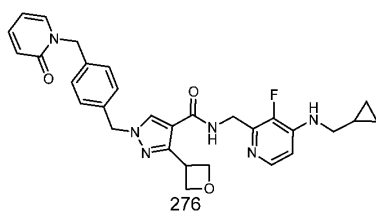
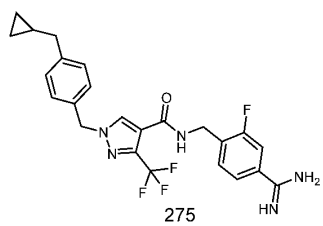
5



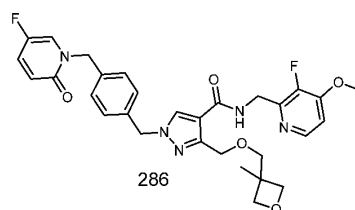
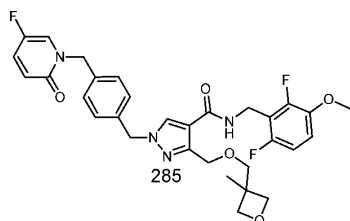


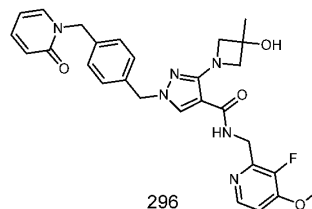
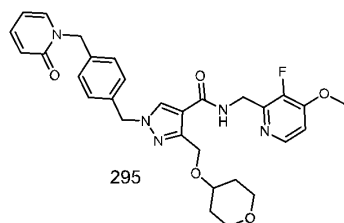
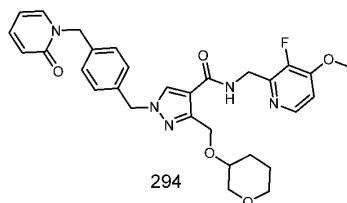
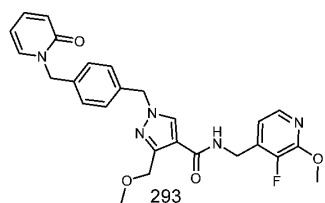
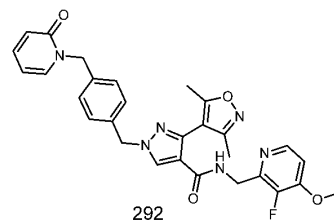
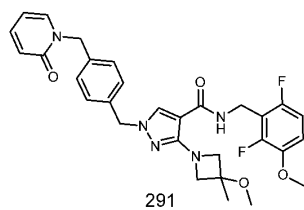
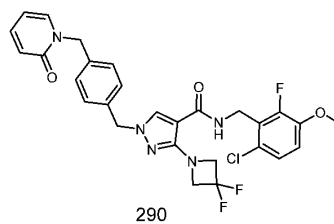
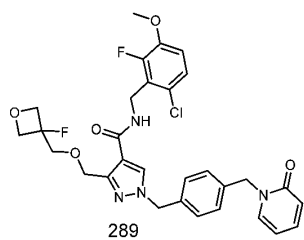
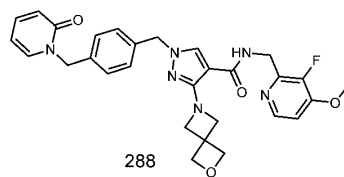
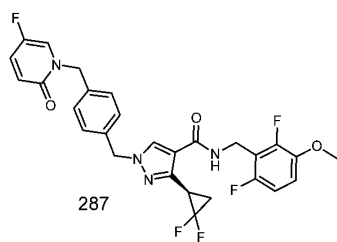
5



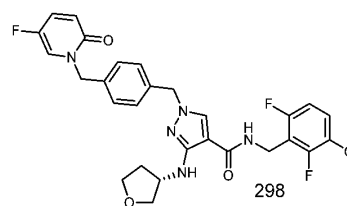
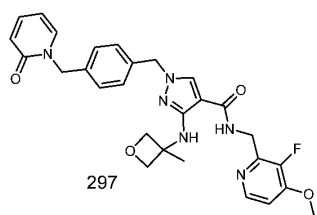


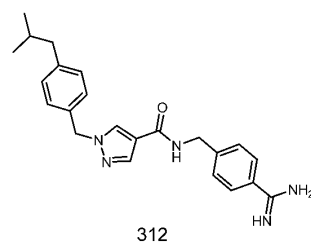
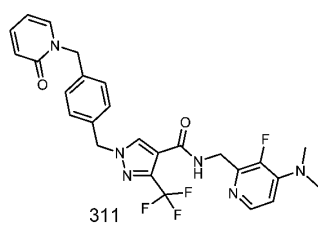
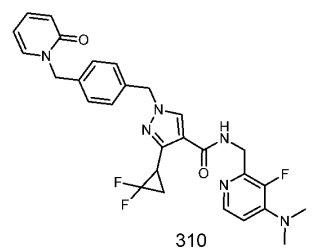
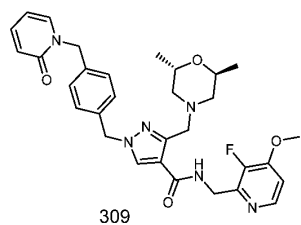
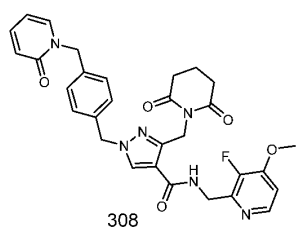
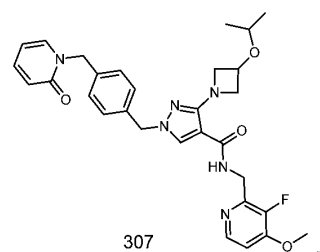
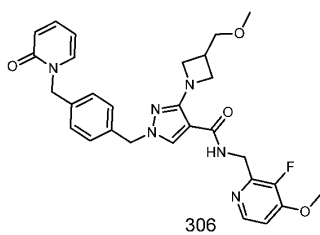
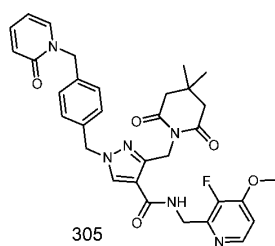
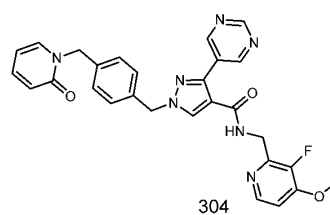
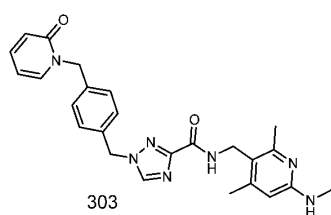
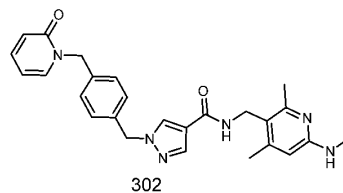
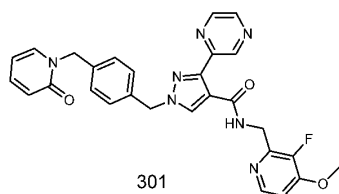
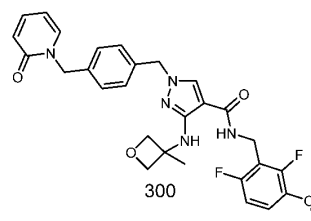
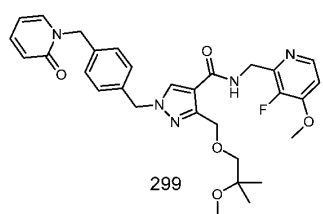
5

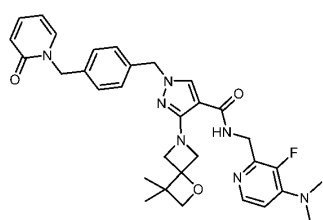




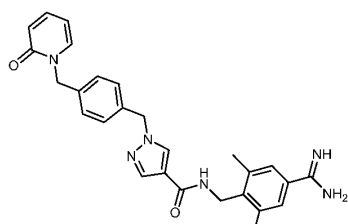
5



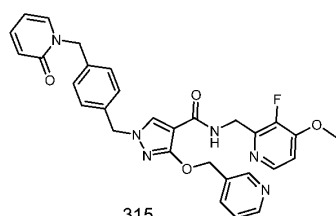




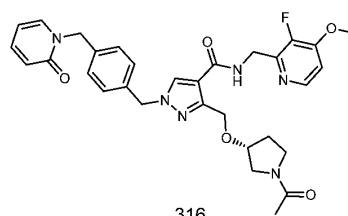
313



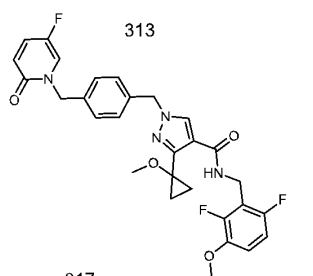
314



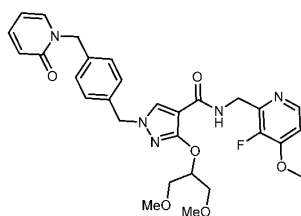
315



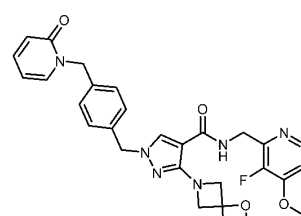
316



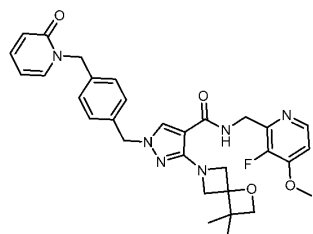
317



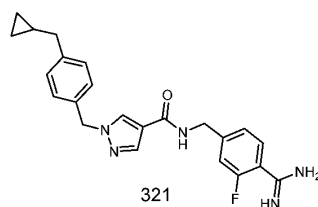
318



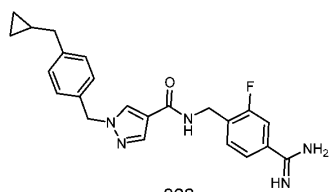
319



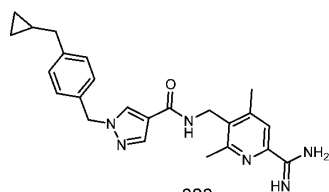
320



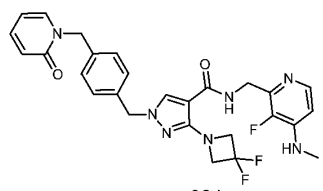
321



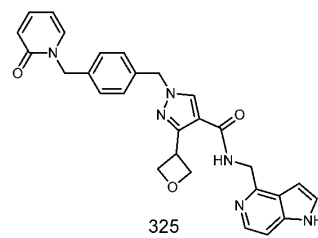
322



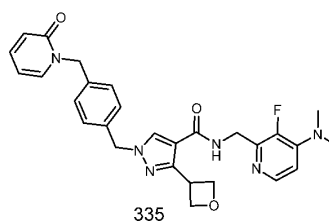
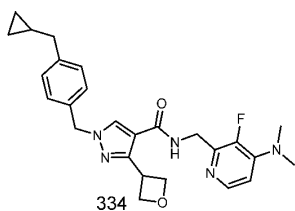
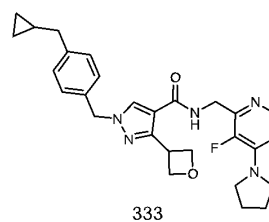
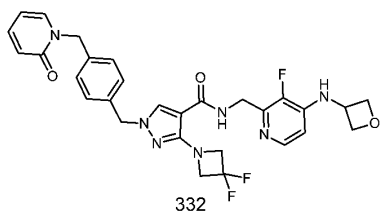
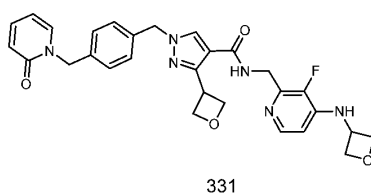
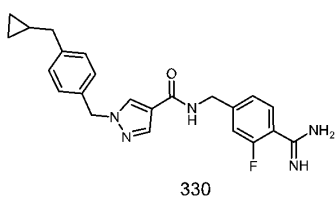
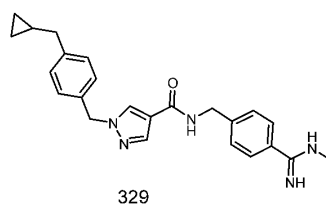
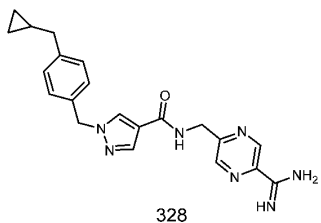
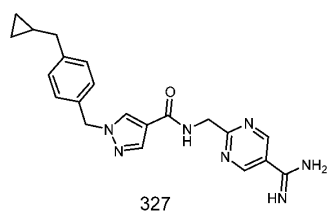
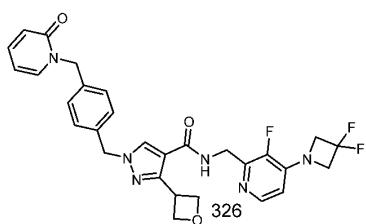
323



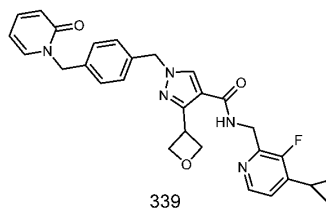
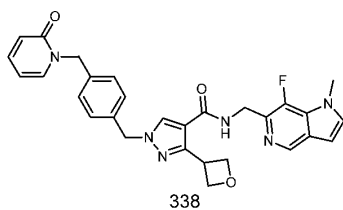
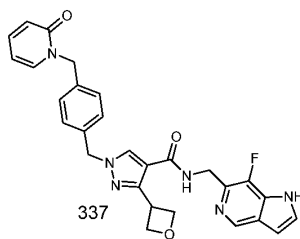
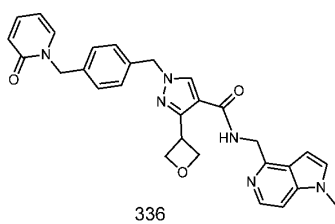
324

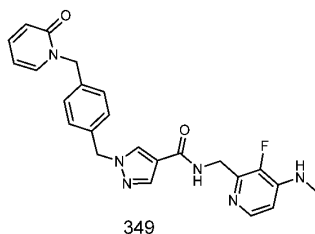
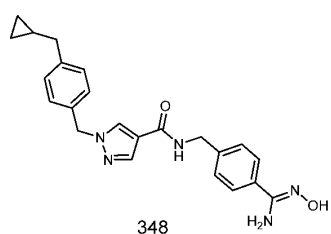
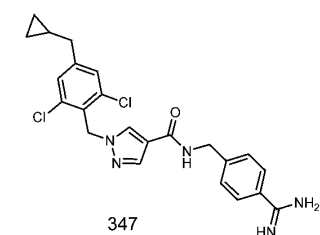
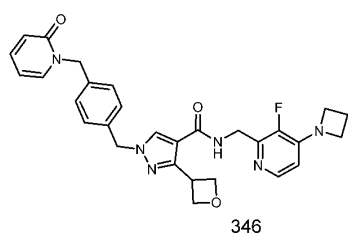
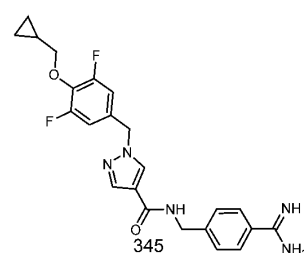
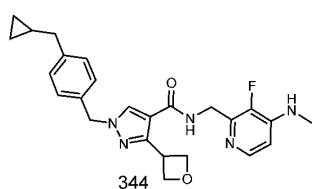
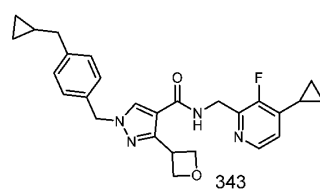
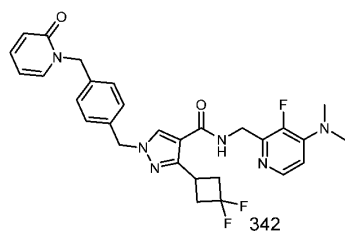
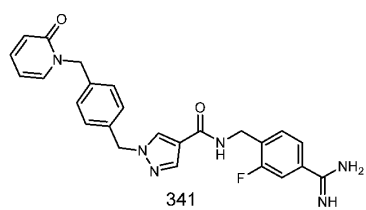
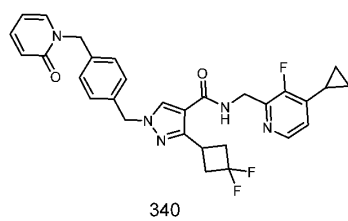


325

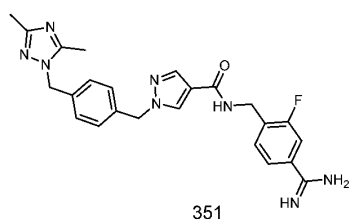
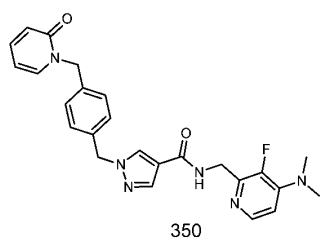


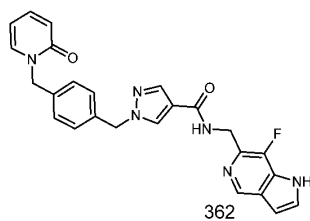
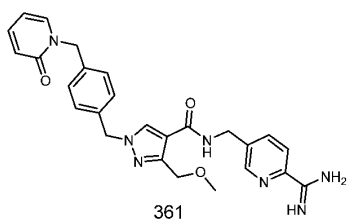
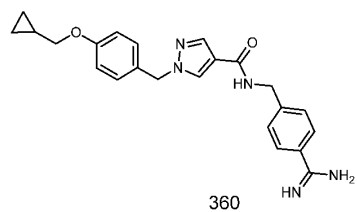
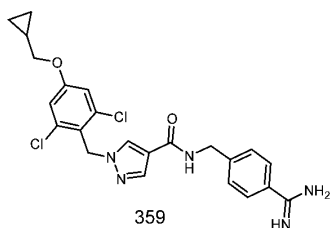
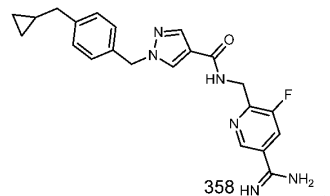
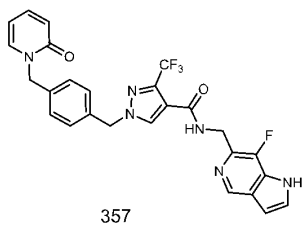
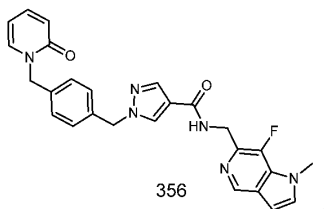
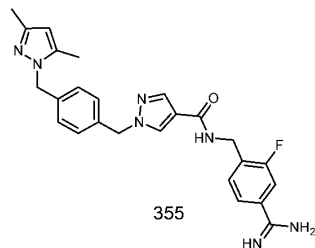
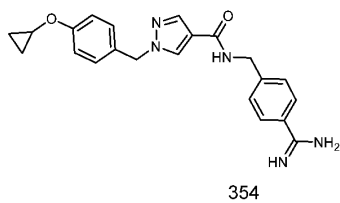
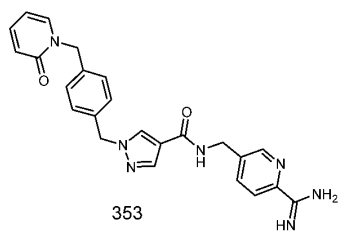
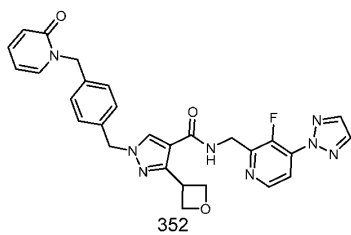
5



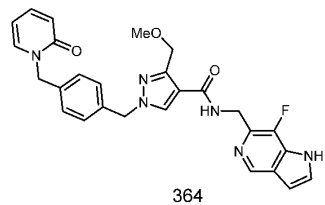
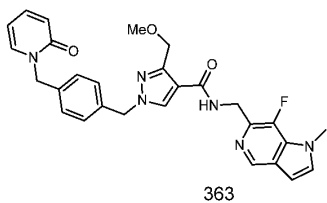


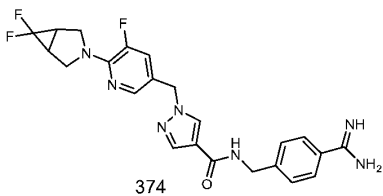
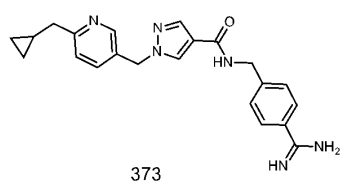
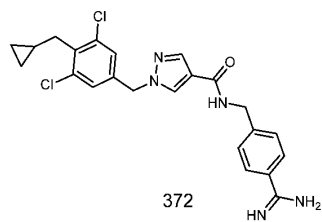
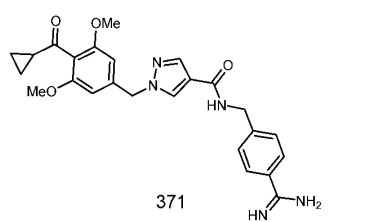
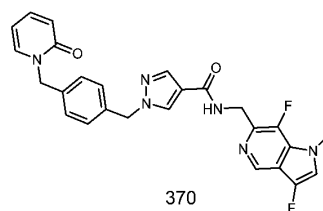
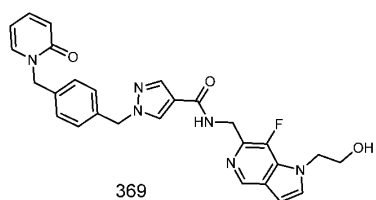
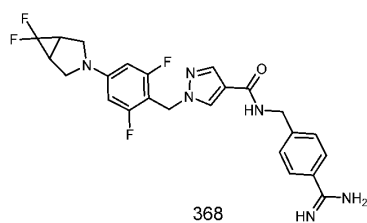
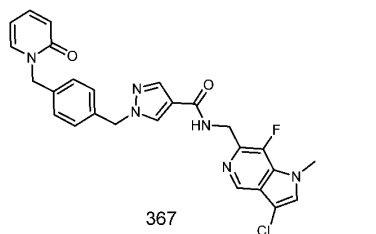
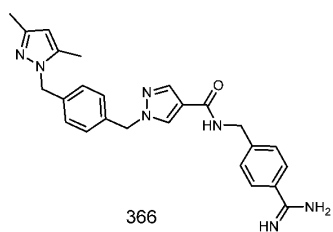
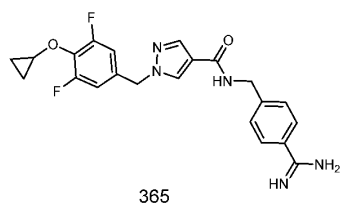
5



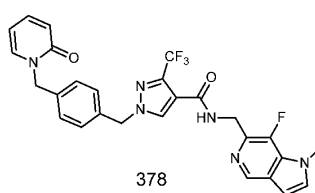
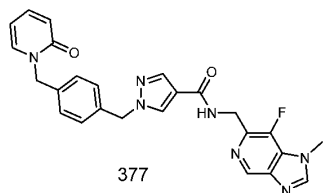
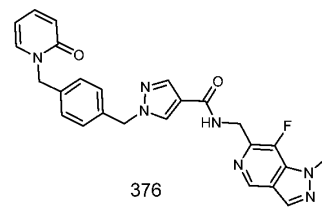
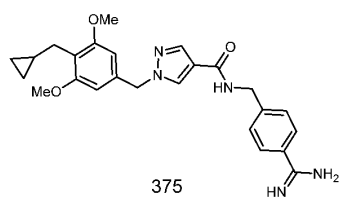


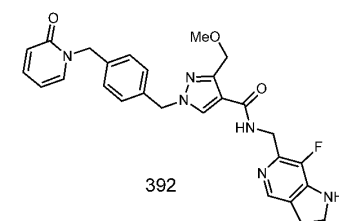
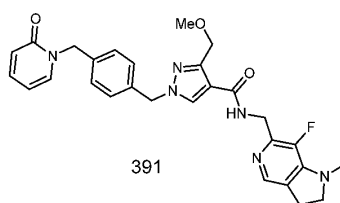
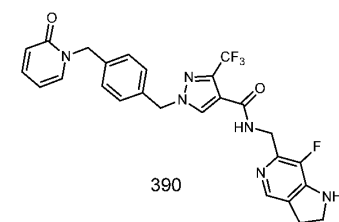
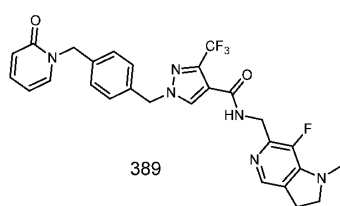
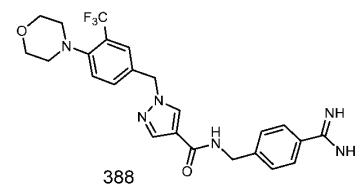
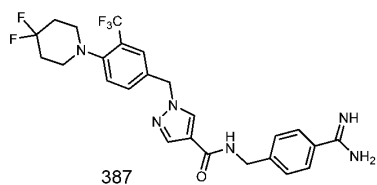
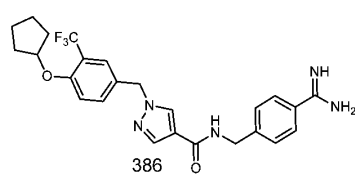
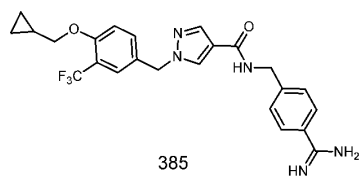
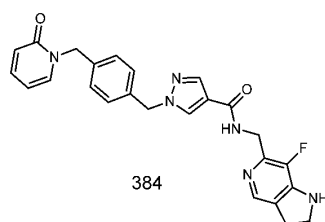
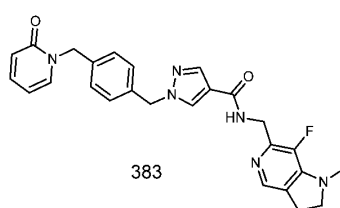
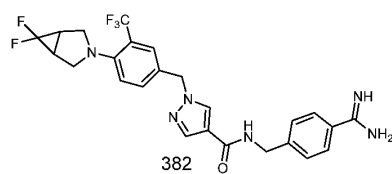
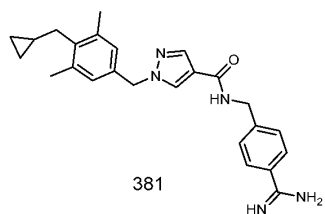
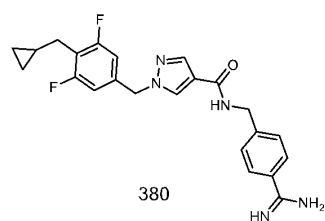
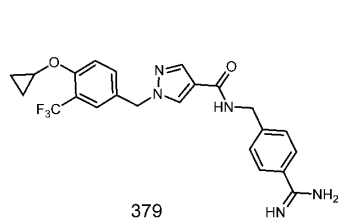
5

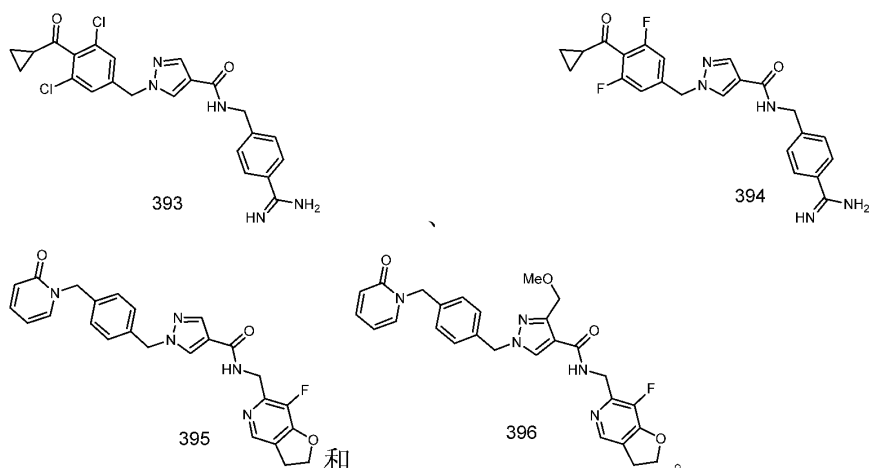




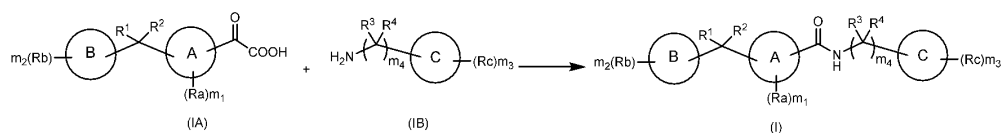
5







本发明还提供一种制备通式(I)所示的化合物的方法，其包括：

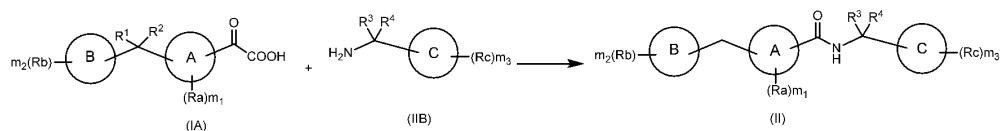


5 通式(IA)所示的化合物和通式(IB)所示的化合物可在缩合剂，如 HATU、TCFH、DCC、CDI、BEP、PyBOP 或 DMTMM 存在下发生酰胺化反应得到通式(I)所示的化合物；

其中，

10 环 A、环 B、环 C、 R^1 - R^4 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 如通式(I)中所定义。

本发明还提供一种制备通式(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐的方法，其包括：

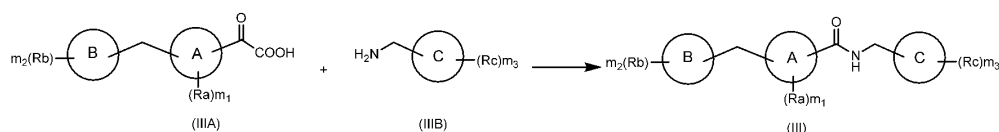


15 通式(IA)所示的化合物和通式(IIB)所示的化合物可在缩合剂，如 HATU、TCFH、DCC、CDI、BEP、PyBOP 或 DMTMM 存在下发生酰胺化反应得到通式(II)所示的化合物；

其中，

环 A、环 B、环 C、 R^1 - R^4 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 m_1 、 m_2 和 m_3 如通式(I)中所定义。

20 本发明还提供一种制备通式(III)所示的化合物或其药学上可接受的盐的方法，其包括：

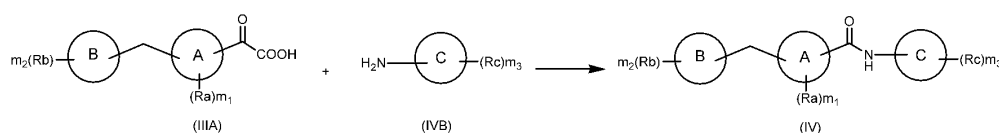


通式(IIIA)所示的化合物和通式(IIIB)所示的化合物可在缩合剂, 如 HATU、TCFH、DCC、CDI、BEP、PyBOP 或 DMTMM 存在下发生酰胺化反应得到通式(III)所示的化合物;

5 其中,

环 A、环 B、环 C、Ra、Rb、Rc、m₁、m₂ 和 m₃ 如通式(I)中所定义。

本发明还提供一种制备通式(IV)所示的化合物或其药学上可接受的盐的方法, 其包括:



10

通式(IIIA)所示的化合物和通式(IVB)所示的化合物可在缩合剂, 如 HATU、TCFH、DCC、CDI、BEP、PyBOP 或 DMTMM 存在下发生酰胺化反应得到通式(IV)所示的化合物;

15 其中,

环 A、环 B、环 C、Ra、Rb、Rc、m₁、m₂ 和 m₃ 如通式(I)中所定义。

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷; 所用碱性试剂包括但不限于: 吡啶、三乙胺和 N,N-二异丙基乙胺。

20 本发明还提供一种药物组合物, 其含有通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物和药学上可接受的载体。所述药物组合物含有治疗有效量的如通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其互变异构体、内旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、前药或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

25 本发明还涉及通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物在制备用于治疗眼部微血管病变相关病症的药物中的用途。

本发明还涉及通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物, 其用作药物。

本发明还涉及通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物, 其用于治疗眼部微血管病变相关病症。

30 本发明还涉及一种用于治疗眼部微血管病变相关病症的方法, 其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、(II)、(III)或(IV)所示的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物。

在本发明的一些实施方案中，所述眼部微血管病变相关病症选自糖尿病性视网膜病变(DR)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、视网膜静脉阻塞(RVO)、视网膜中央静脉阻塞(CRVO)、黄斑变性、早产儿视网膜病变(ROP)、新生血管性青光眼、色素性视网膜炎(RP)、增生性及非增生性视网膜病、视网膜血管瘤样增生、黄斑毛细血管扩张、缺血性视网膜病变、虹膜新生血管、眼内新生血管、角膜新生血管、视网膜新生血管、息肉状脉络膜血管病变(PCV)、脉络膜新生血管、视网膜变性、与糖尿病性视网膜病及糖尿病性黄斑部水肿相关联的视网膜血管渗透性的糖尿病并发症；特别地选自糖尿病性视网膜病变(DR)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、视网膜静脉阻塞(RVO)、视网膜中央静脉阻塞(CRVO)和湿性年龄相关性黄斑变性(湿性AMD)。

通式(I)至通式(IV)所示的化合物可以通过公知的方法转化为相应的盐。盐优选为水溶性的药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐，或通过使用本领域中已知的其他方法(例如离子交换法)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。特别地选自甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、盐酸盐、乙酸盐和柠檬酸盐。

本发明化合物或其药学上可接受的盐的纯净形式或适当药物组合物可通过任何可接受的授予起类似效用的药剂的模式授予。本发明药物组合物可通过将本发明化合物与适当药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂组合而制成，并且可调配成固体、半固体、液体或气体形式制剂，例如片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、纳米颗粒、混悬液、乳剂、凝胶剂、脂质体、溶液、注射剂。授予所述药物组合物的典型途径包括(但不限于)经口或不经肠投药。如本文中所使用，术语不经肠包括皮下注射、静脉内、肌肉注射、眼内注射或输注技术。本发明药物组合物经调配，以允许在对患者授予组合物后，其中所含活性成分是生物可利用的。将被授予个体或患者的组合物里一种或多种剂量单位的形式，其中，例如片剂可为单剂量单位，而含气雾剂形式的本发明化合物的容器可容纳多个剂量单位。制备所述剂型的实际方法为所属领域技术人员已知，或将其所知悉。欲授予的组合物在

任何情况下都将含有治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐，以便根据本发明的示教治疗所关注的疾病或病状。

本发明药物组合物可呈固体或液体形式。一方面，载剂为微粒，以致组合物例如呈片剂或散剂形式。载剂可为液体，而组合物为例如口服糖浆、可注射液体。

- 5 当欲口服时，药物组合物优选自固体或液体形式，其中半固体、半液体、悬浮液和凝胶形式包括在本文中视为固体或液体的形式中。对于口服固体组合物，可将药物组合物调配成散剂、颗粒剂、压缩片剂、丸剂、胶囊、咀嚼片、粉片等形式。此类固体组合物通常含有一种或多种惰性稀释剂或可食用载剂。此外，还可存在一种或多种以下物质粘合剂，例如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄
- 10 瓦胶或明胶；赋形剂，例如淀粉、乳糖或糊精；崩解剂，例如海藻酸、海藻酸钠、Primogel、玉米淀粉等；润滑剂，例如硬脂酸镁或氢化植物油(Sterotex)；助流剂，例如胶状二氧化硅；甜味剂，例如蔗糖或糖精；调味剂，例如薄荷、水杨酸甲酯或甜橙调味剂；和着色剂。

- 药物组合物为胶囊形式，例如为明胶胶囊时，除上述类型的物质以外，其还可
- 15 含有液体载剂，例如聚乙二醇或植物油。药物组合物可为液体形式，例如酏剂、糖浆、溶液、乳液或悬浮液。此液体可口服，或通过注射递送，作为两个实例。当欲口服时，优选组合物除含有本发明化合物以外，还含有甜味剂、防腐剂、染料 / 着色剂和风味增强剂中的一种或多种。在打算通过注射投予的组合物中，可包括表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂
- 20 中的一种或多种。

本发明的化合物及药物组合物可进一步与一或多种、优选一种额外治疗剂组合。本发明的化合物可与选自以下组成的群的一或多种额外治疗剂组合：抗 VEGF 单抗或双抗、抗糖尿病剂、用于治疗超重及/或肥胖的药剂；用于治疗高血压、肺动脉高压、心脏衰竭及/或动脉粥样硬化的药剂及用于治疗眼部疾病的药剂。

- 25 可以与其组合其它药剂治疗 II 型糖尿病的药物，选自 GK 激动剂、GLP-1 受体激动剂，艾塞那肽、利拉鲁肽、索马鲁肽、度拉鲁肽、洛塞那肽、阿必鲁肽； α -葡萄糖苷酶抑制剂，伏格列波糖、阿卡波糖；SGLT-2 抑制剂，坎格列净(Canagliflozin)、达格列净(Dapagliflozin)、恩格列净(Empagliflozin)、依格列净(Ipragliflozin)、鲁格列净(Luseogliflozin) 以及托格列净(Tofogliflozin)；DPP-4 抑
- 30 制剂，西格列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、利格列汀(linagliptin)、吉格列汀(gemigliptin) 和替格列汀(teneligliptin) 和二甲双胍中的一种或多种。其药物组合物可用于预防一种或多种选自以下的代谢紊乱、减缓该代谢紊乱的进展、或治疗该代谢紊乱：I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、高血糖症、餐后高血糖症、空腹血糖异常、超重、
- 35 肥胖症、高血压症、胰岛素抵抗和/或代谢综合征；或改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖；或预防、减缓、延迟或逆转糖尿病并发症。

可以与其组合其它药剂治疗治疗高血压的药物，血管紧张素II受体阻断剂（ARB）、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、钙通道阻滞剂（CCB）、 β 受体阻滞剂、利尿剂、 α 受体阻断剂等。选自非洛地平缓释片、硝苯地平、尼群地平、尼索地平、尼卡地平、拉西地平、乐卡地平、氨氯地平、左氨氯地平、维拉帕米、地尔硫卓、卡托普利、依那普利、贝那普利、赖洛普利、雷米普利、福辛普利、西拉普利、培哚普利、喹那普利、咪达普利、佐芬普利、洛沙坦、缬沙坦、伊贝沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦酯、替米沙坦、奥美沙坦酯等。

可以与其组合其它药剂治疗心脏衰竭及/或动脉粥样硬化的药物，选自美伐他汀（mevastatin）、洛伐他汀（lovastatin）、普伐他汀（pravastatin）、辛伐他汀（simvastatin）、氟伐他汀（fluvastatin）、考来稀胺（cholestyramine）、考来替泊（colestipol）、阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑、 ω -3 多价不饱和脂肪酸、 ω -6 单价不饱和脂肪酸、肝素、硫酸类肝素、硫酸软骨素、硫酸葡聚糖、非奈利酮、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK9）型抑制剂依洛尤单抗（瑞百安，Evolocumab）、阿利西尤单抗（波立达，Alirocumab）、英克西兰（Inclisiran，Leqvio）等。

可以与其组合其它药剂治疗治疗肺动脉高压的药物，选自波生坦、利奥西呱、马昔腾坦、司来帕格等。

可以与其组合其它药剂用于治疗眼部疾病的治疗剂包括经玻璃体内给予的皮质类固醇、经玻璃体内给予的抗VEGF治疗剂、抗Ang2抑制剂、双重抗VEGF/抗Ang2抑制剂、补充抑制剂(补充因子3、5、B及D抑制剂等)、抗PDGF、双抗VEGF/抗PDGF、VAP-1抑制剂、缓激肽受体1(BK1)拮抗剂、Tie-2激动剂、CCR-2拮抗剂等。

可以与其组合其它药剂抗VEGF单抗或双抗的药物，选自阿柏西普（ziv-aflibercept, Eylea）、贝伐单抗(Bevacizumab, Avastin)、雷珠单抗（Ranibizumab, Lucentis）和派加他尼（Pegaptanib, Macugen），Faricimab（Vabysmo）。

在本发明的一些实施方案中，所述脑卒中包括出血性和急性缺血性脑卒中，可以与其组合其它药剂用于治疗脑卒中的药物，选自阿替普酶、西替普酶、依达拉奉、丁苯酞、胞二磷胆碱或右莰醇等。

术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和的直链或带有支链的脂肪族烃基，其具有 1 至 20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 C₁₋₂₀ 烷基）。所述烷基优选具有 1 至 12 个碳原子的烷基（即 C₁₋₁₂ 烷基），更优选具有 1 至 6 个碳原子的烷基（即 C₁₋₆ 烷基）。非限制性的实例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲

基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。

术语“亚烷基”指二价烷基，其中烷基如上所定义，其具有1至20个（例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个）碳原子（即C₁₋₂₀亚烷基）。所述亚烷基优选具有1至12个碳原子的亚烷基（即C₁₋₁₂亚烷基），更优选具有1至6个碳原子的亚烷基（即C₁₋₆亚烷基）。非限制性的实例包括：-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-等。

术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有2至12个（例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个）碳原子（即C₂₋₁₂烯基）。所述烯基优选具有2至6个碳原子的烯基（即C₂₋₆烯基）。非限制性的实例包括：乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有2至12个（例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个）碳原子（即C₂₋₁₂炔基）。所述炔基优选具有2至6个碳原子的炔基（即C₂₋₆炔基）。非限制性的实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。非限制性的实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环全碳环（即单环环烷基）或多环系统（即多环环烷基），其具有3至20个（例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个）环原子（即C₃₋₂₀环烷基）。所述环烷基优选具有3至12个环原子的环烷基（即C₃₋₁₂环烷基），更优选具有3至8个环原子的环烷基（即C₃₋₈环烷基）、具有4至7个环原子的环烷基（即C₄₋₇环烷基）或具有3至6个环原子的环烷基（即C₃₋₆环烷基）。

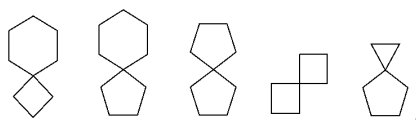
所述的单环环烷基，非限制性的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等。

所述的多环环烷基包括：螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

术语“螺环烷基”指环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，或其环内可以含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚

砜或砜，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-)，条件是至少含有一个全碳环且连接点在该全碳环上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺环烷基）。所述螺环烷基优选具有 6 至 14 个环原子的螺环烷基（即 6 至 14 元螺环烷基），更优选具有 7 至 10 个环原子的螺环烷基（即 7 至 10 元螺环烷基）。所述螺环烷基包括单螺环烷基和多螺环烷基（如双螺环烷基等），优选单螺环烷基或双螺环烷基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺环烷基。非限制性的实例包括：

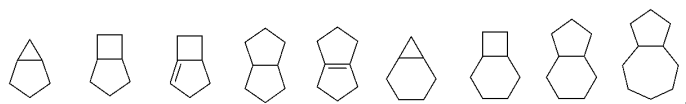
10



15

20

术语“稠环烷基”指环之间共享毗邻的两个碳原子的多环系统，其为单环环烷基与一个或多个单环环烷基稠合，或者单环环烷基与杂环基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环环烷基上，其环内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元稠环烷基）。所述稠环烷基优选具有 6 至 14 个环原子的稠环烷基（即 6 至 14 元稠环烷基），更优选具有 7 至 10 个环原子的稠环烷基（即 7 至 10 元稠环烷基）。所述稠环烷基包括双环稠环烷基和多环稠环烷基（如三环稠环烷基、四环稠环烷基等），优选双环稠环烷基或三环稠环烷基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠环烷基。非限制性的实例包括：



25

术语“桥环烷基”指环之间共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 5 至 20 元桥环烷基）。所述桥环烷基优选具有 6 至 14 个碳原子的桥环烷基（即 6 至 14 元桥环烷基），更优选具有 7 至 10 个碳原子的桥环烷基（即 7 至 10 元桥环烷基）。所述桥环烷基包括双环桥环烷基和多环桥环烷基（如三环桥环烷基、四环桥环烷基等），优选双环桥环烷基或三环桥环烷基。非限制性的实例包括：

30



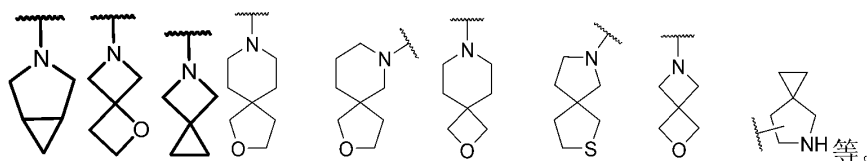
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和的单环杂环（即单环杂环基）或多环杂环系

统（即多环杂环基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），且具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元杂环基）。所述杂环基优选具有 3 至 12 个环原子的杂环基（即 3 至 12 元杂环基）；进一步优选具有 3 至 8 个环原子的杂环基（即 3 至 8 元杂环基）或具有 4 至 7 个环原子的杂环基（即 4 至 7 元杂环基）；更优选具有 3 至 6 个环原子的杂环基（即 3 至 6 元杂环基）或优选具有 5 或 6 个环原子的杂环基（即 5 或 6 元杂环基）。

10 所述的单环杂环基，非限制性的实例包括：吡咯烷基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和高哌嗪基等。

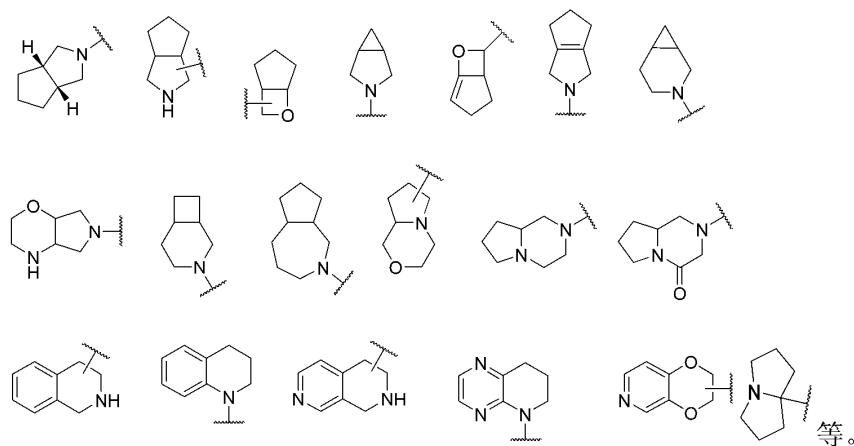
所述的多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

术语“螺杂环基”指环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个单环杂环基且连接点在该单环杂环基上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺杂环基）。所述螺杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的螺杂环基（即 6 至 14 元螺杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的螺杂环基（即 7 至 10 元螺杂环基）。所述螺杂环基包括单螺杂环基和多螺杂环基（如双螺杂环基等），优选单螺杂环基或双螺杂环基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺杂环基。非限制性的实例包括：

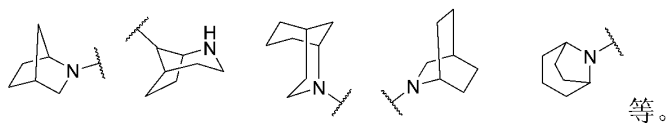


术语“稠杂环基”指环之间共享毗邻的两个原子的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其为单环杂环基与一个或多个单环杂环基稠合，或者单环杂环基与环烷基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂环基上，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元稠杂环基）。

所述稠杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的稠杂环基（即 6 至 14 元稠杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的稠杂环基（即 7 至 10 元稠杂环基）。所述稠杂环基包括双环和多环稠杂环基（如三环稠杂环基、四环稠杂环基等），优选双环稠杂环基或三环稠杂环基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。非限制性的实例包括：



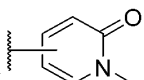
术语“桥杂环基”指环之间共用两个不直接连接的原子的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，并且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元桥杂环基）。所述桥杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的桥杂环基（即 6 至 14 元桥杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的桥杂环基（即 7 至 10 元桥杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环桥杂环基和多环桥杂环基（如三环桥杂环基、四环桥杂环基等），优选双环桥杂环基或三环桥杂环基。非限制性的实例包括：



术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环全碳芳环（即单环芳基）或多环芳环系统（即多环芳基），其具有 6 至 14 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 6 至 14 元芳基）。所述芳基优选具有 6 至 10 个环原子的芳基（即 6 至 10 元芳基），更优选为 8 至 10 个环原子的芳基（即 8 至 10 元多环芳基）。所述的单环芳基，例如苯基。所述的多环芳基，非限制性的实例包括：萘基、蒽基、菲基等。

术语“杂芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环杂芳环（即单环杂芳基）或多环杂芳环系统（即多环杂芳基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S-），其具有 5 至 14 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 5 至 14 元杂芳基）。所述杂芳基优选具有 5 至 10 个环原子的杂芳基（即 5 至 10 元杂芳基），更优选具有 5 或 6 个环原子的杂芳基（即 5 或 6 元单环杂芳基）或者优选具有 8 至 10 个环原子的杂芳基（即 8 至 10 元多环杂芳基）。

所述的单环杂芳基，非限制性的实例包括：呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、N-烷基吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、N-烷基吡

啶酮（如  等）、吡嗪基、哒嗪基等。

所述的多环杂芳基，非限制性的实例包括：吲哚基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、咪唑基、吡咯并三嗪基等。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指 -OH。

术语“巯基”指 -SH。

术语“氨基”指 -NH₂。

术语“氰基”指 -CN。

术语“硝基”指 -NO₂。

术语“氧代”或“氧代基”指“=O”。

术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指 -C(O)OH。

本发明化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式（或 *Z* 和 *E*）异构体、(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体、非对映异构体、(*D*)-和(*L*)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物（如外消旋体、非对映异构体的混合物）。本发明化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围内。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体以及(*D*)-和(*L*)-异构体。本发明某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者手性助剂

来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

5 本发明所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。

本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。
10 可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为 ^2H （氘，D）、 ^3H （氚，T）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 等，优选氘。“任选的”或“任选”是指随后所描述的事件或环境可以但不必然发生，其包括该事件或环境发生或不发生两种情形。例如“任选被卤素或者
15 氰基取代的烷基”包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“取代”或“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选 1-6 个，更优选 1-3 个，甚至更优选 1-2 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下（通过实验或理论）确定可能或不可能的取代。例
20 如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子（如烯）结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其药学上可接受的盐与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

25 “药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机
30 酸。

本文使用的术语“治疗”包括在哺乳动物、尤其人类中治疗疾病或病症且包括：
（a）抑制感染、疾病或病症，即遏制或延缓感染、疾病或病症的发展；（b）缓解感染、疾病或病症，即引起疾病或病症的消退，和/或（c）感染、疾病或病症的治愈。

35 本文使用的术语“预防”包括在哺乳动物、尤其人类中进行预防性疗法以旨在降低感染、疾病或病症发生的可能性。可以根据与一般群体相比感染或患有疾病或

病症的风险增加为因素来选择接受预防性疗法的患者。“预防”可以包括对尚未呈现感染或临床病况的受试者进行处置，和预防相同或类似感染或临床病况的第二次出现。

5 针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指足以达到或至少部分达到预期效果的药物或药剂的用量。治疗有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的治疗有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

10 本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

15 当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

具体实施方式

以下实施例仅用于对本发明进行示例性说明，但不用于限制本发明，在本发明保护范围内所做的修改、改变、变型等都在本发明的保护范围内。

20 本发明所提供的化合物可以使用下文所阐述的特定合成方案，由容易获得的起始物质来制备，该起始物质可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可市售购买。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，可以由本领域技术人员通过常规的优化程序来确定。

25 除非另有说明，本发明采用质谱、核磁等传统方法鉴定化合物，各步骤和条件可参照本领域常规的操作步骤和条件。

下述实施例中，常用缩写为：

AcOH: 乙酸，CAS 号: 64-19-7

tBuOK: 叔丁醇钾，CAS 号: 865-47-4

Cs₂CO₃: 碳酸铯，CAS 号: 534-17-8

30 BAST: 双(2-甲氧乙基)氨基三氟化硫，CAS 号: 202289-38-1

BEP: 2-溴-1-乙基吡啶四氟硼酸盐，CAS 号: 878-23-9

PyBOP: 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷 CAS 号: 128625-52-5

DMTMM: 4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐酸盐 CAS 号: 3945-69-5

CDI: 羰基二咪唑，CAS 号: 208-488-9

35 CuI: 碘化亚铜，CAS 号: 7681-65-4

CuCl: 氯化亚铜，CAS 号: 7758-89-6

- CuSO₄: 硫酸铜, CAS 号: 7758-98-7
NaH: 氢化钠, CAS 号: 7646-69-7
NaOMe: 甲醇钠, CAS 号: 124-41-4
NaN₃: 叠氮钠, CAS 号: 26628-22-8
5 NH₄HCO₃: 碳酸氢铵, CAS 号: 1066-33-7
Na₂CO₃: 碳酸钠, CAS 号: 497-19-8
K₂CO₃: 碳酸钾, CAS 号: 584-08-7
NaBH₄: 硼氢化钠, CAS 号: 16940-66-2
HATU: 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯, CAS 号:
10 148893-10-1
cataCXium A Pd-G3: 甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II), CAS: 1651823-59-4
Xantphos: 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽, CAS 号: 148893-10-1
dppf Pd G3: (甲磺酸(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯,
15 CAS 号: 1445086-28-1
Pd(PPh₃)₂Cl₂: 双苯基膦二氯化钯, CAS 号: 1445086-28-1
Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯, CAS 号: 72287-26-4
Pd₂(dba)₃: 三(二亚苄基丙酮)二钯, CAS 号: 51364-51-3
Pd/C: 钯碳催化剂, CAS 号: 13566-03-5
20 Pd(PPh₃)₄: 四(三苯基膦)钯, CAS 号: 14221-01-3
Pd₂(dba)₃: 三(二亚苄基丙酮)二钯, CAS 号: 51364-51-3
Pd(t-Bu₃P)₂: 二(三叔丁基膦)钯, CAS 号: 53199-31-8
Ruphos: 1'-联苯;2-二环己基膦-2',6'-二异丙基联苯;2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯, CAS 号::787618-22-8
25 RuPhos Palladacycle G3: 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II), CAS 号: 1445085-77-7
Xantphos: 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽, CAS 号: 161265-03-8
PE: 石油醚;
EtOAc: 乙酸乙酯, CAS 号: 141-78-6
30 Boc: 叔丁氧羰基
DIEA: N,N-二异丙基乙胺, CAS 号: 7087-68-5
DMF: N,N-二甲基甲酰胺, CAS 号: 68-12-2
DMS.BH₃: 二甲基硫醚硼烷, CAS 号: 13292-87-0
DCM: 二氯甲烷, CAS 号: 75-09-2
35 Selectfluor: N-氟-N'-(氯甲基)三乙二胺双(四氟硼酸盐), CAS 号: 140681-55-6

- TCFH, 四甲基氯代脲六氟磷酸酯, CAS 号:94790-35-9
TFA: 三氟乙酸, CAS 号: 76-05-1
THF: 四氢呋喃, CAS 号: 109-99-9
THP: 2-四氢吡喃
- 5 LiBH₄: 硼氢化锂, CAS 号: 16949-15-8
L-Selectride: 三仲丁基硼氢化锂, CAS 号: 38721-52-7
Zn (CN) ₂: 氰化锌, CAS 号: 557-21-1
NMP: N-甲基吡咯烷酮, CAS 号: 872-50-4
MeOH: 甲醇, CAS 号: 67-56-1
- 10 MeCN: 乙腈, CAS 号: 75-05-8
NaBH₃CN: 氰基硼氢化钠, CAS 号: 25895-60-7
NBS: N-溴代丁二酰亚胺, CAS 号: 128-08-5
NCS: N-氯代丁二酰亚胺, CAS 号: 128-09-6
nBuLi: 正丁基锂, CAS 号: 109-72-8
- 15 SEMCl: 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯, CAS 号:76513-69-4
TEA: 三乙胺, CAS 号: 121-44-8
Ti (OEt) ₄: 钛酸四乙酯 CAS 号: 3087-36-3
pTsOH: 对甲苯磺酸, CAS 号: 104-15-4
(t-Bu)₃P * HBF₄: 四氟硼酸三正丁基磷, CAS 号: 113978-91-9
- 20 d7-DMF: 7 氘-N,N-二甲基甲酰胺, CAS 号: 4472-41-7
CDCl₃: 氘代氯仿, CAS 号: 865-49-6
d6-DMSO: 氘代二甲基亚砷, CAS 号: 2206-27-1
MS: 质谱
ESI: 电喷雾电离
- 25 ¹HNMR: 核磁共振氢谱
TLC: 薄层层析
Chiral HPLC: 手性高效液相色谱
Prep-HPLC: 高压制备液相色谱
Prep-TLC: 制备薄层层析
- 30 LCMS: 液相色谱质谱联用
Rf: 比移值;
min: 分钟
g: 克
mg: 毫克
- 35 rt: 室温
mol: 摩尔

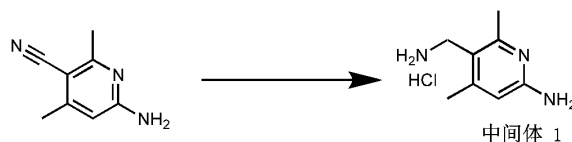
mmol: mmol

mL: 毫升

M: 摩尔/升

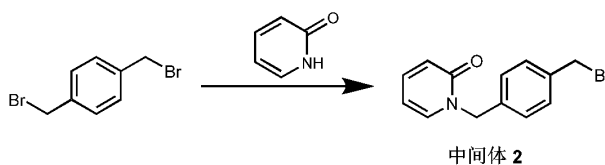
中间体合成

- 5 5-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-胺盐酸盐(中间体1)按照下面的合成路线制备:



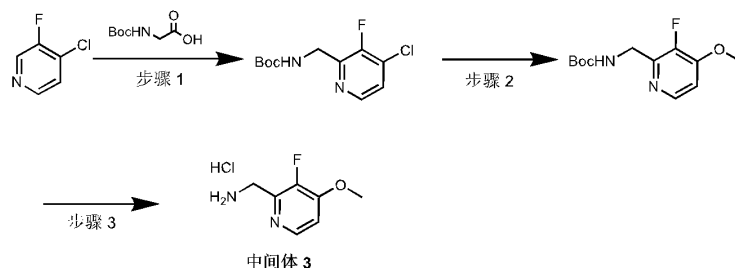
- 向5-氰基-4,6-二甲基吡啶-2-胺(50.0g, 340mmol, 1.00eq)在MeOH(100mL)中的溶液中加入雷尼镍(5.00g, 58.4mmol, 1.72eq)和NH₃·H₂O(114g, 973.73mmol, 125.00mL, 30%纯度, 2.87eq)。将混合物在80°C、H₂(50psi)下搅拌20小时。LC-MS显示原料耗尽, 有产品生成。将混合物过滤并真空浓缩。残留物通过制备HPLC纯化(柱: Phenomenex luna C18 250*80mm*10um; 流动相: [水(HCl)-ACN]; 梯度: 在5分钟内0%-10%B), 得到白色固体的标题化合物(中间体1)(10.0g, 53.3mmol, 15.7%产率, HCl)。LCMS(ESI):m/z 152 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (br s, 3H), 7.93 (br s, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。
- 10
- 15

- 1-(4-(溴甲基)苄基)吡啶-2(1H)-酮(中间体2)按照下面的合成路线制备:



- 向吡啶-2(1H)-酮(25.0g, 262mmol, 1.00eq)在MeCN(500mL)中的溶液中加入1,4-双(溴甲基)苯(104.08g, 394.33mmol, 1.50eq)和K₂CO₃(72.7g, 525mmol, 2.00eq)。将反应物在80°C下搅拌12小时。TLC(板1:PE:EtOAc=1:1, R_f=0.45)表明原料被完全消耗, 并检测到一个具有较大极性的主要新斑点。过滤反应混合物并用DCM(200mL)洗涤滤饼。然后用H₂O(500mL)稀释, 并用DCM 1500mL(500mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(500mL*3)洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗产物。残留物通过柱色谱法纯化(SiO₂, PE:EtOAc=1/0至1/1, 板2, PE:EtOAc=1:1, R_f=0.45)。获得白色固体的标题化合物(中间体2)(8.00g, 28.8mmol, 10.9%产率)。LCMS(ESI):m/z 278 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 1H), 7.40 -7.38 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28-7.26 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.59-6.56(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.41-6.38 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)。
- 20
- 25
- 30

(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(中间体3)按照下面的合成路线制备:



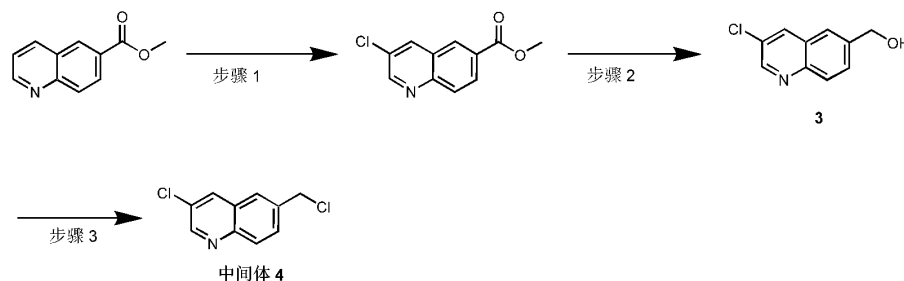
步骤1: (4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯的制备: 向3-氟-4-氯吡啶 (100g, 760mmol, 104mL, 1.00eq) 和 (叔丁氧羰基) 甘氨酸 (226g, 1.29mol, 1.70eq) 在 MeCN (1.00 升) 和 H₂O (250mL) 中的溶液中加入 AgOTf (19.5g, 76.0mmol, 0.100eq) 和 TFA (17.3g, 152mmol, 11.3mL, 0.200eq)。然后, 在 66°C 下将 (NH₄)₂S₂O₈ (312 g, 1.37 mol, 297 mL, 1.80 eq) 在 H₂O (500 mL) 中的溶液在 0.5 小时内逐滴加入。将混合物在 66°C 下搅拌 0.25 小时。TLC (PE/EtOAc=3/1, R_f=0.420) 表明原料被完全消耗, 并形成具有较大极性的新斑点。通过在 0°C 下加入 NaOH 水溶液将反应混合物的 pH 调节至 8, 然后用 500 mL H₂O 稀释, 并用 EtOAc (1.00 L x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (500mL x 2) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物用柱色谱法纯化 (PE:EtOAc=1:0-3:1, PE:EtOAc=3:1, R_f=0.420)。得到标题化合物 (46.0g, 176mmol, 23.2% 产率), 为黄色固体。LCMS(ESI):m/z 261 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 4.54 (br d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步骤2: (4-甲氧基-3-氟吡啶-2-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯的制备: 在 0°C 下向 (4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯 (35.0 g, 134 mmol, 1.00 eq) 在 MeOH (350 mL) 中的溶液中加入 NaOMe (5.40 M, 24.7 mL, 1.00eq)。混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。混合物在 66°C 下搅拌 34 小时。LC-MS 显示约 33% 的原料残留。LC-MS 上显示了几个新的峰, 检测到约 40% 的所需化合物。将反应混合物在减压下浓缩以除去 MeOH。残留物用 100 mL H₂O 稀释, 并用 EtOAc (200 mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL x 3) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过柱色谱法纯化 (PE/EtOAc=1/0 至 3/1, PE/EtOAc=3/1, R_f=0.210)。残留物通过制备 HPLC 纯化 (柱: Welch Ultimate XB-NH₂ 250*50*10um; 流动相: [己烷-乙醇]; 梯度: 1%-30%B, 15 分钟)。获得标题化合物黄色油状液体 (13.5g, 52.7mmol, 39.2% 产率, 100% 纯度)。LCMS(ESI):m/z 257 [M+1]⁺。

步骤3: (3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲胺盐酸盐 (中间体3) 的制备: 在 0°C 下 (4-甲氧基-3-氟吡啶-2-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯 (13.5 g, 52.7 mmol, 1.00 eq) 在 MeOH (60.0 mL) 中的溶液中加入 HCl/MeOH (4 M, 5.00 mL, 3.80 eq)。混合物在 70°C 下搅拌 1.8 小时。LC-MS 显示原料被完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。将反应混合物在减压下浓缩, 得到残留物。获得浅黄色固体的标题化

合物(中间体3)(10.0g, 粗品, HCl), 为黄色固体。LCMS(ESI):m/z 157 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 2.40 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H)。

3-氯-6-(氯甲基)喹啉(中间体4)按照下面的合成路线制备:



5

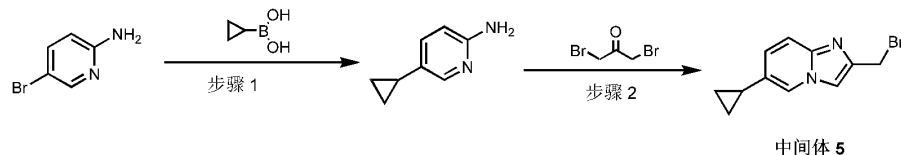
步骤 1: 储备溶液 A: 6-(甲酸甲酯)喹啉(100 g, 534 mmol, 1.00 eq)在 DMF(500 mL)中的溶液储备溶液 B:NCS(214g, 1.60mol, 3.00eq)在 DMF(1498mL)中。泵 A:10.30 mL/min, 泵 B:14.54 mL/min, 温度=100°, C1/4*PFA 线圈, (100mL) 停留时间: 4 分钟流动反应: 100g 57 分钟 LCMS 显示原料大部分被消耗并且检测到所需的 MS。将反应混合物倒入 2L H₂O 中, 形成一些黄色固体, 然后过滤并浓缩滤饼以得到残留物。残留物用 EtOAc(500mL)成浆, 过滤, 滤饼用 EtOAc(80.0mL)洗涤, 得到黄色固体的标题化合物(58.0g, 261mmol, 48.99%产率) LCMS(ESI):m/z 222 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)。

步骤 2: 储备溶液 B:NCS(214g, 1.60mol, 3.00eq)在 DMF(1498mL)中泵 A:10.30 mL/min, 泵 B:14.54 mL/min, 温度=100°C, 1/4*PFA 线圈(100mL), 停留时间: 4 分钟, 流动反应: 100g 57 分钟, LCMS 显示原料大部分被消耗并且检测到所需的 MS。将反应混合物倒入 2L H₂O 中, 形成一些黄色固体, 然后过滤并浓缩滤饼以得到残留物。残留物用 EtOAc(500mL)成浆, 过滤, 滤饼用 EtOAc(80.0mL)洗涤, 得到黄色固体的标题化合物(58.0g, 261mmol, 48.99%产率)。LCMS(ESI):m/z 194 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 5.48 (brs, 1H), 4.71 (s, 2H)。

步骤3: 将SOCl₂(196 g, 1.65 mol, 120 mL, 17.8 eq)加入化合物3(18.0 g, 92.9 mmol, 1.00 eq)中, 然后将混合物在20°C下搅拌3小时。LCMS显示原料被消耗, 并检测到所需的MS。将反应混合物浓缩以得到残留物, 然后用EtOAc(100 mL)将残留物浆化, 过滤并用EtOAc(400 mL)稀释滤饼, 用NaHCO₃(饱和, 150 mL×2)和盐水(200 mL)洗涤合并的有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到黄色固体的标题化合物(14.0g, 65.6mmol, 70.6%产率, 99.4%纯度)。LCMS(ESI):m/z 212[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 - 7.97 (m, 2H), 7.84 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H),

4.98 (s, 2H)。

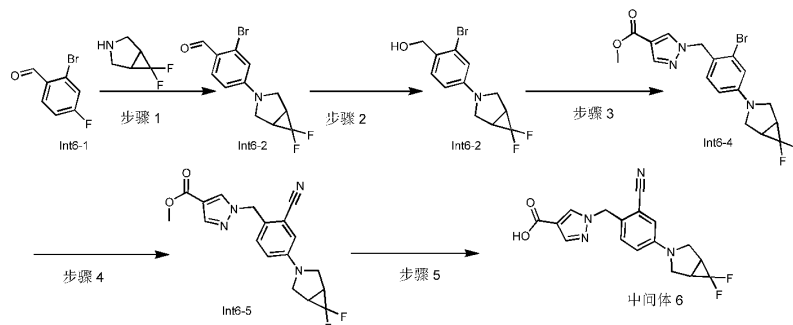
2-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (中间体5) 按照下面的合成路线制备:



- 5 步骤1: 向3-溴-2-氨基吡啶 (11 g, 63.58 mmol) 和环丙基硼酸酯 (10.92 g, 127.16 mmol) 在甲苯 (200 mL) 和H₂O (20 mL) 中的溶液中加入Pd(OAc)₂ (1.43 g, 6.36 mmol)、SPhos (5.22 g, 12.72 mmol), 然后加入K₃PO₄ (40.49 g, 190.74 mmol)。将混合物在100°C下搅拌过夜并用水 (1.0 L) 稀释。反应混合物用DCM (300mL*3) 萃取, 有机层通过硅藻土垫过滤。滤液在减压下浓缩以干燥。残留物通过硅胶色
- 10 谱法纯化 (用EtOAc洗脱), 得到黄色固体标题化合物 (8.0g, 93.77%产率)。LCMS(ESI):m/z 135.2 [M+H]⁺。

- 步骤2: 将3-环丙基-2-氨基吡啶2.0 g, 14.91 mmol) 和2-羰基-1,3-二溴丙烷 (4.83 g, 22.37 mmol) 在DME (30 mL) 中的溶液在90°C下搅拌过夜。混合物在减压下浓缩, 并通过硅胶色谱法纯化 (用DCM:MeOH=30:1洗脱), 得到标题化合物 (中
- 15 间体5) 黄色固体 (2.75g, 73.47%产率)。LCMS(ESI):m/z 252.9[m+H]⁺。

1-(2-氰基-4-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸 (中间体6) 按照下面的合成路线制备:



- 步骤 1: 在 NMP (10mL) 中的化合物 **Int6-1** (0.5 g, 2.46 mmol) 的溶液中加入
- 20 化合物 **6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷** (0.38 g, 2.46 mmol), K₂CO₃ (0.85 g, 6.15 mmol), 并在 120 °C 搅拌 16 小时。在 LCMS 监测反应完成后, 将混合物用水 (80mL) 稀释并用 EtOAc (80mL * 3) 提取。组合层在无水硫酸钠上干燥。有机相被
- 过滤, 滤液在减压下浓缩。残余物经柱色谱法净化 (用聚乙烯: 乙酸乙酯 = 100:0 至 85:15 洗脱), 得到所需的化合物 **Int6-2** (0.48 g, 64.51% 的收率) 为白色固体。
- 25 LCMS(ESI):m/z 304.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 将化合物 **Int6-2** (0.28 g, 2.93 mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液中加入 NaBH₄ (0.042 g, 1.12 mmol), 并在室温下搅拌混合物 0.5 小时。在 LCMS 监

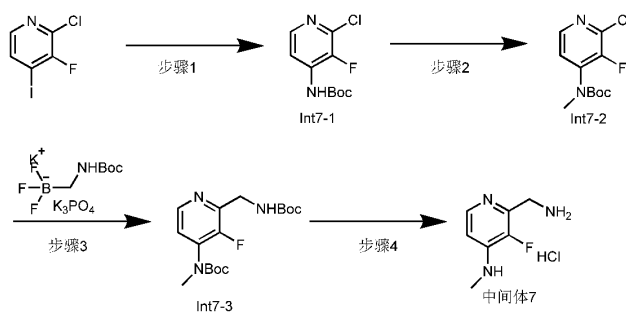
测反应完成后,用水(100mL)稀释反应混合物并用 DCM (100mL * 3)提取。有机层用盐水洗涤,水,并在无水硫酸钠上干燥。将有机相过滤并在减压下浓缩滤液,得到所需的白色固体化合物 **Int6-3**(0.275 g, 收率 97.56%)。LCMS(ESI):m/z 306[M + H]⁺。

5 步骤 3: 在 MeCN (10mL)中加入 **Int6-3** (0.24 g, 0.79 mmol)**5**(0.15 g, 1.19 mmol), pTsOH (0.45 g, 0.24 mmol), 混合物在 65 °C 下搅拌 16 小时。反应完成后用 LCMS 监测,反应混合物用水稀释(80mL),用 EtOAc (80mL * 3)提取。复合物有机层在无水硫酸钠上干燥,有机相过滤,滤液在减压下浓缩。残余物用柱色谱法(PE: EA = 2:1)洗脱,得到所需的化合物 **Int6-4**(0.125 g, 收率 38.43%)为白色固体。LCMS(ESI):m/z 414.2[M + H]⁺。

步骤 4: 将化合物 **Int6-4** (0.115 g, 0.28 mmol), Zn (CN)₂(0.066 g, 0.56 mmol), 锌粉 (0.010 g, 0.15 mmol), (t-Bu)₃P * HBF₄(0.016 g, 0.056 mmol)和 Pd₂(dba)₃(0.026 g, 0.028 mmol)在 NMP (10mL)中。反应混合物用氮气冲洗 5 分钟。混合物在 80 °C 下搅拌 2 小时。在 LCMS 监测反应完成后,将混合物用水(100mL)15 稀释并用乙酸乙酯(100mL * 3)提取。组合有机层在无水硫酸钠上干燥。有机相被过滤,滤液在减压下浓缩。残余物经柱色谱法(用二甲基氯化甲烷: 甲醇 = 20:1 洗脱)纯化,得到所需的化合物 **Int6-5**(0.095 g, 95.03% 的收率)为白色固体。LCMS(ESI):m/z 359.3 [M+H]⁺。

步骤 5: 将化合物 **F**(95mg, 0.27 mmol)在甲醇(12mL)中与 2M 的氢氧化钠溶液混合,在 30 °C 下搅拌 16h。在 LCMS 监测反应完成后,将反应混合物用 1M HCl 酸化至 pH = 6,用 DCM (100mL * 3)提取。有机层用水、盐水洗涤,并在无水硫酸钠上干燥。将有机相过滤并在减压下浓缩滤液,得到所需的中间体 **6**(82mg, 收率 89.83%)为白色固体。LCMS(ESI):m/z 345.2[M + H]⁺。

25 2-(氨基甲基)-3-氟-N-甲基吡啶-4-胺盐酸盐(中间体7)按照下面的合成路线制备:



步骤 1: (2-氯-3-氟吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制备: 氮气保护下,将 2-氯-3-氟-4-碘吡啶 (500 mg, 1.90 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (250 mg, 2.1 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨 (87 mg, 0.10 mmol)、4,5-双(二苄基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (58 mg, 0.1 mmol) 和碳酸铯 (1230 mg, 3.80 mmol) 依次加入到二氧六环 (10 30

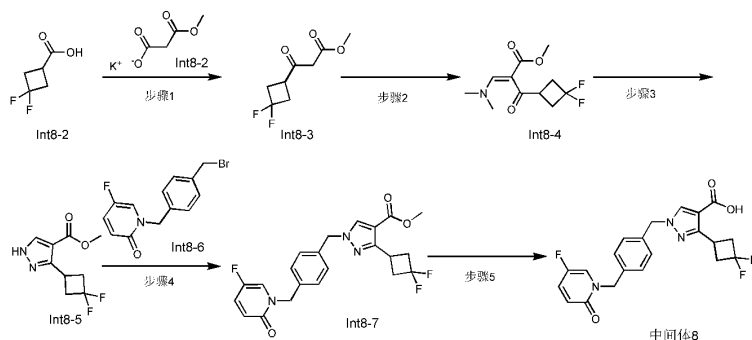
mL) 中, 升温到 100°C 反应 3 小时。过滤, 收集滤液, 减压浓缩得残余物, 残余物经色谱柱分离纯化 (EA: PE=1:10) 得标题化合物 (450 mg, 收率: 96%), 黄色油状液体。MS (ESI) M/Z: 247.1 [M+H]⁺。

步骤 2: (2-氯-3-氟吡啶-4-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备: 氮气保护下, 将化合物 Int7-1 (350 mg, 1.40 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 降温到 0°C 度, 加入氢化钠 (68 mg, 1.70 mmol), 0°C 条件下反应 30 分钟, 缓慢滴加溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的碘甲烷 (397 mg, 2.8 mmol) 溶液, 自然恢复至室温反应 1 小时。加入水 (25 mL), 乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取, 合并有机相, 水 (50 mL) 和饱和氯化钠 (50 mL) 分别洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液, 减压浓缩得残余物, 残余物经色谱柱 (EA: PE=1:5) 分离纯化得到标题化合物 (285 mg, 收率: 78%), 黄色固体。MS (ESI) M/Z: 261.1 [M+H]⁺。

步骤 3: (2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备: 氮气保护下, 将化合物 Int7-2 (280 mg, 1.10 mmol)、[(叔丁氧羰基氨基)甲基]三氟硼酸钾 (521 mg, 2.20 mmol)、甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (44 mg, 0.06 mmol) 和磷酸钾 (466 mg, 2.20 mmol) 依次加入到二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 混合溶液中, 升温到 100°C 反应 16 小时。过滤, 收集滤液, 减压浓缩得残余物, 残余物经色谱柱分离纯化 (EA: PE=1:5) 得化合物 Int7-3 (230 mg, 收率: 59%), 黄色固体。MS (ESI) M/Z: 356.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 2-(氨基甲基)-3-氟-N-甲基吡啶-4-胺盐酸盐的制备: 将化合物 Int7-3 (230 mg, 0.60 mmol) 加入到氯化氢二氧六环 (4.0 M, 5 mL) 溶液中, 室温反应 1 小时。减压浓缩得 (中间体 7) (120 mg, 收率: 100%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 156.2 [M+H]⁺。

3-(3,3-二氟环丁基)-1-(4-((5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸 (中间体 8) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 3-(3,3-二氟环丁基)-3-氧代丙酸甲酯的制备: 向化合物 Int8-1 (600mg, 4.41mmol) 在 THF (20mL) 的溶液中加入 CDI (720mg, 4.41mmol), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后加入化合物 Int8-2 (830mg, 5.29mmol) 和 MgCl₂ (500mg, 5.29mmol), 并在室温搅拌过夜。在通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (100mL) 稀释混合物, 并用 EA (100ml) 提取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减

压下浓缩，得到粗产物。残留物通过制备 TLC (PE:EA=3:1) 纯化，得到浅黄色油状的标题化合物 (610mg, 72.01%产率)。MS (ESI) m/z: 193.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.26 (pd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 2.89 – 2.72 (m, 4H)。

5 步骤 2: (E)-2-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸甲的制备: 向化合物 Int8-3 (610 mg, 3.17 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的溶液中加入 DMF-DMA (566 mg, 4.75 mmol), 并将混合物在 70°C 下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩, 得到黄色油状的标题化合物 (784 mg, 100%产率)。MS (ESI) m/z: 248.2 [M+H]⁺。

10 步骤 3: 3-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的制备: 向化合物 Int8-4 ((784 mg, 3.17 mmol) 在 t-BuOH (10 mL) 中的溶液中加入氢氧化胼 (238 mg, 4.75 mmol)、乙酸 (285 mg, 4.75mmol), 然后将混合物在 60°C 下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) 稀释混合物, 并用 EA (50 mL) 萃取。将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩以获得粗产物。残留物通过硅胶色谱法纯化 (用 PE:EA=100:0 至 50:50 洗脱), 得到白色固体的标题化合物 (423mg, 61.71%产率)。MS (ESI) m/z: 217.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 3.72 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 3.03 – 2.70 (m, 4H)。

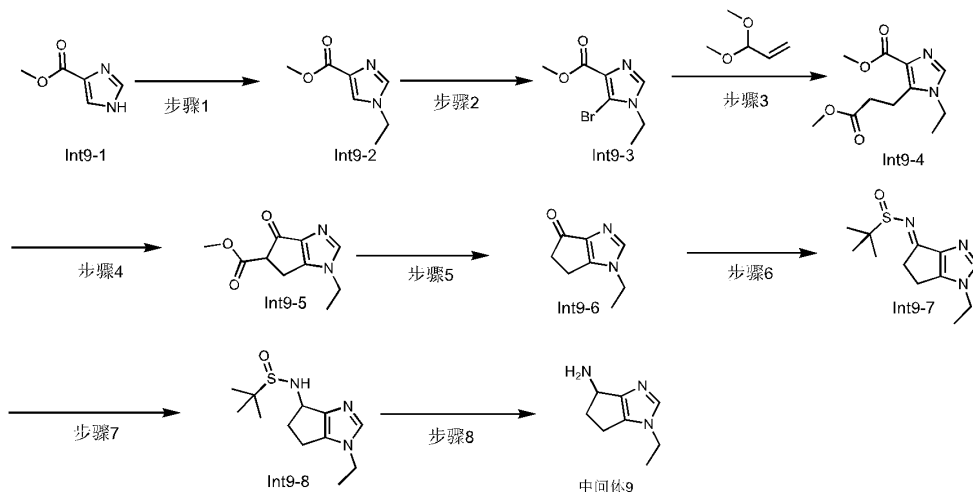
20 步骤 4: 3-(3,3-二氟环丁基)-1-(4-((5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的制备: 向化合物 Int8-4 ((150mg, 0.69mmol) 在 DMF (8mL) 中的溶液中加入化合物 Int8-5 (204mg, 0.69mmol)、K₂CO₃ (238mg, 1.72mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (50mL) 稀释混合物, 并用 EA (50mL*3) 提取。将合并的有机层在 Na₂SO₄ 上干燥, 在减压下浓缩。残留物通过制备 TLC (PE:EA=0:1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (245mg, 81.85%产率)。MS (ESI) m/z: 432.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 1H), 7.57 (ddd, J = 10.3, 7.2, 3.4 Hz, 1H), 7.27 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 6.44 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 2H), 2.84 – 2.71 (m, 2H)。

30 步骤 5: 3-(3,3-二氟环丁基)-1-(4-((5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的制备: 向化合物 Int8-6 (40mg, 0.093mmol) 在 MeOH (2mL) 中的溶液中加入 NaOH (2M, 1mL, 2mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。通过加入 HCl 溶液 (2M, 1mL, 2mmol) 淬灭反应混合物, 并在减压下浓缩, 得到标题化合物 (38mg, 100%产率)。MS (ESI) M/Z: 503.21 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 4H), 6.58 – 6.49 (m, 2H), 6.42 – 6.37 (m, 1H), 6.26 – 6.19 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.79 (dd, J =

8.4, 5.6 Hz, 2H), 4.68 (dd, $J = 6.8, 5.6$ Hz, 2H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 2H), 2.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H)。

1-乙基-1,4,5,6-四氢环戊二烯[d]咪唑-4-胺（中间体 9）按照下面的合成路线制备：



5

步骤1：向Int9-1（15.0 g，118.94 mmol）在DMF（180 mL）的溶液中加入 Cs_2CO_3 （58.13 g，178.41 mmol）、碘乙烷（27.83 g，178.4 mmol），并将混合物在70°C下搅拌16小时。通过LCMS监测反应完成后，将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。在减压下浓缩滤液，并通过硅胶色谱法纯化（用PE:EtOAc=100：0~0：100洗脱），得到Int9-2化合物（6.2 g，33.81%产率）。MS（ESI） M/Z :155.2 $[M+H]^+$ 。

步骤2：向化合物Int9-2（6.2 g，40.22 mmol）在乙酸（25 mL）中的溶液中加入NBS（7.87 g，44.24 mmol），并将混合物在70°C下搅拌6小时。通过LCMS监测反应完成后，在减压下浓缩反应混合物。用 Na_2CO_3 饱和溶液调节残留物的pH=7-8。混合物用 H_2O （50mL）稀释，并用DCM（300mL*3）萃取。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥。过滤有机相，并在减压下浓缩滤液。残留物通过硅胶色谱法纯化（用PE:EtOAc=100：0~0：100洗脱），得到所需化合物Int9-3（3.5g，37.34%产率）。MS（ESI） M/Z :235.0 $[M+H]^+$ 。

步骤3：向化合物Int9-3（3.5g，15.02mmol）在N，N-二甲基乙酰胺（25mL）和水（5mL）中的溶液中加入3,3-二甲氧基-1-丙烯（2.15g，21.03mmol）和N，N-二乙基己基胺（4.11 g，21.03 mmol）。将该混合物用氮气吹扫5分钟。然后加入 $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{O-Tol})_3]_2$ （0.71g，0.90mmol），并将混合物在120°C下搅拌4小时。通过LCMS监测反应完成后，将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。将反应混合物倒入200mL水中，并用EA（200mL*3）萃取。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥。残留物通过反相HPLC纯化，得到化合物Int9-4（1.4g，38.8%产率）。

MS（ESI） M/Z :241.2 $[M+H]^+$ 。

步骤4：在氮气氛围下，将化合物 Int9-4（1.1 g，4.99 mmol）溶于 THF（20 mL）

中，并在 0°C 下用 KHMDS (10 mL 1 M THF 溶液，10 mmol) 处理。将混合物搅拌 1 小时，反应完成后通过 LCMS 监测，然后倒入 EtOAc (100 毫升) 和乙酸 (15 毫升) 的冷却混合物中。搅拌 30 分钟后，过滤混合物。将反应混合物用 H₂O (200 mL) 稀释，并用 EtOAc (300 mL*3) 萃取。将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥。过滤有机相，并在减压下浓缩滤液。残留物通过硅胶色谱法纯化 (用 DCM:MeOH=100:0 至 92:8 洗脱)，得到化合物 Int9-5 (586 mg, 产率 55.81%)。MS (ESI) M/Z: 209.1 [M+H]⁺。

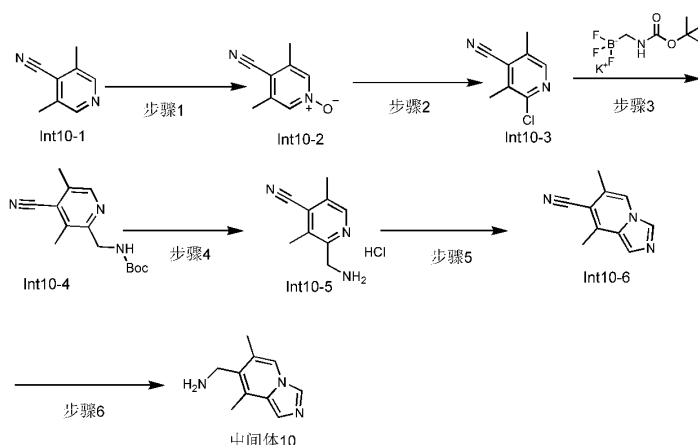
步骤5: 向化合物 Int9-5 (586 mg, 2.81 mmol) 在水 (1 mL)、AcOH (5 mL) 和 HCl (1.5 mL) 中的溶液中，然后将混合物在 70°C 下加热 3 小时。反应完成后，通过 LCMS 监测。用 Na₂CO₃ 调节反应混合物的 pH=7-8。将反应混合物用 H₂O (20 mL) 稀释，并用 DCM (100 mL*3) 萃取。将合并的层在无水 Na₂SO₄ 上干燥。浓缩有机相，得到所需化合物 Int9-6 (410 mg, 97% 产率)。MS (ESI) M/Z: 151.0 [M+H]⁺。

步骤6: 将化合物 Int9-6 (310 mg, 2.06 mmol) 的混合物溶于甲苯 (20 mL) 中，并将 Ti(OEt)₄ (1.41 g, 6.18 mmol) 搅拌 15 分钟，然后用叔丁基亚磺酰胺 (620 mg, 5.15 mmol) 处理。将混合物在 100°C 下加热 8 小时。通过 LCMS 监测反应完成。冷却至室温并用饱和 NaCl 水溶液 (10 mL) 处理后。将混合物搅拌 1 小时，然后在硅藻土上过滤。滤饼在 THF (20 mL) 中搅拌 10 分钟两次，并在硅藻土上过滤。将合并的有机相浓缩，残留物通过硅胶色谱法 (DCM:MeOH=95:5) 纯化，得到化合物 Int9-7 (330 mg, 63.10% 产率)。MS (ESI) M/Z: 254.2 [M+H]⁺。

步骤7: 在氮气氛围下，将化合物 Int9-7 (330 mg, 1.3 mmol) 溶于 THF (15 mL) 中，并在 0°C 下用 L-Selectride (1.9 mL 1 M THF 溶液，1.9 mmol) 处理。将混合物搅拌 1.5 小时，反应完成后通过 LCMS 进行监测。然后用 MeOH (2 mL) 逐滴处理反应物。真空蒸发溶剂，残留物用 H₂O (50 mL) 稀释并用 DCM (80 mL*3) 萃取。将合并的层在无水 Na₂SO₄ 上干燥。浓缩有机相以得到所需化合物 Int9-8 (340 mg, 100% 产率)，并在不进一步纯化的情况下使用。MS (ESI) M/Z: 256.1 [M+H]⁺。

步骤8: 将化合物 Int9-8 (340 mg, 1.33 mmol) 在异丙醇 (10 mL) 中的混合物用 2M HCl/1,4-二噁烷在异丙醇中的溶液 (1 mL) 处理并搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应完成后，浓缩混合物并通过反相纯化残留物，得到油状中间体 9 (122 mg, 60.6% 产率)。MS (ESI) M/Z: 152.2 [M+H]⁺。

(6,8-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基) 甲胺 (中间体 10) 按照下面的合成路线制备:



步骤1: 在0°C下向化合物Int10-1 (1.00 g, 7.57 mmol, 1.00 eq) 的DCM (10.0 mL) 溶液中加入m-CPBA (3.07 g, 15.1 mmol, 85%纯度, 2.00 eq), 然后在20°C下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O (20.0 mL) 稀释, 并用EtOAc (30.0 mL x 3) 萃取, 用sat.aq洗涤。NaHCO₃ (30.0 mL x 3), 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。将粗产物用PE/DCM=5/1 (50.0/10.0mL) 在20°C下研磨30分钟。获得白色固体的化合物Int10-2 (1.00g, 6.75mmol, 89.2%产率)。MS (ESI) M/Z: 149 [M+H]⁺。

步骤2: 向化合物 Int10-2 (1.00 g, 6.75 mmol, 1.00 eq) 在 POCl₃ (16.4 g, 107 mmol, 10.0 mL) 中的溶液中, 将混合物在 100°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过柱色谱法 (SiO₂, PE/EtOAc=100/1 至 5/1) 纯化。获得无色油状化合物 Int10-3 (0.700g, 4.20mmol, 62.2%产率)。MS (ESI) M/Z: 167 [M+H]⁺。

步骤3: 的制备: 向化合物 Int10-3 (400 mg, 2.40 mmol, 1.00 eq)、((叔丁氧羰基)氨基)甲基三氟硼酸钾 (854 mg, 3.60mmol, 1.50 eq) 在二噁烷 (10.0 mL) 和 H₂O (2.00 mL) 中的溶液中加入 K₃PO₄ (1.53 g, 7.20mmol, 3 eq) 和 CataCX 铵 APdG3 (175 mg, 240μmol, 0.100 eq), 将混合物在 110°C 下搅拌 3 小时。LC-MS (EW47914-123-P1A) 显示检测到所需质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过制备 HPLC 纯化, 获得白色固体的化合物 Int10-4 (100 mg, 383μmol, 15.9%产率)。MS (ESI) M/Z: 206 [M+H]⁺。

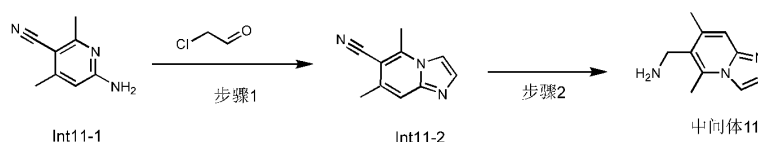
步骤4: 在 0°C 下向化合物 Int10-4 (140 mg, 536μmol, 1.00 eq) 的 DCM (2.00 mL) 溶液中加入 HCl/二噁烷 (2 M, 2.00 mL, 7.47 eq), 将合并的混合物在 20°C 下搅拌 5 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 得到残留物。获得白色固体化合物 Int10-5 (100 mg, 506μmol, 94.4%产率, HCl)。MS (ESI) M/Z: 162 [M+H]⁺。

步骤5: 向化合物 Int10-5 (100 mg, 506μmol, 1.00 当量, HCl) 在 HCOOH (24.8 mg, 506μmol, 2.00 mL, 98%纯度, 1.00 当量) 和 Ac₂O (1.00 mL) 中的溶液中, 将混合物在 50°C 下搅拌 1 小时。L 过滤反应混合物并在减压下浓缩, 得

到残留物，然后用 sat.aq 稀释。NaHCO₃ (10 mL)，用 EtOAc (20.0 mL x 3) 萃取，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并减压浓缩，得到残留物。获得黄色固体化合物 Int10-6 (85.0mg, 496μmol, 98.1% 产率)。MS (ESI) M/Z: 172 [M+H]⁺。

步骤 6: 在氩气气氛下将雷尼镍 (10.0 mg, 117μmol, 1.00 eq) 加入烧瓶中，
5 在氩气气氛中将甲醇 (2.00 mL) 加入烧瓶。在氩气气氛下，将化合物 Int10-6 (20.0 mg, 117μmol, 1 eq) 和在 MeOH (2 mL) 中的 NH₃·H₂O (2.12 g, 18.2 mmol, 2.33 mL, 30% 纯度, 156 eq) 加入烧瓶中，然后将悬浮液脱气并用 H₂ 吹扫三次，将反应混合物在 25°C 下在 H₂ (50 Psi) 下搅拌 5 小时。LC-MS 显示 Int10-6 被完全消耗并且检测到所需的质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩，得到残留物。获得黄色固体中间体 10 (20.0mg, 114μmol, 97.7% 产率)。MS (ESI) M/Z: 176 [M+H]⁺。

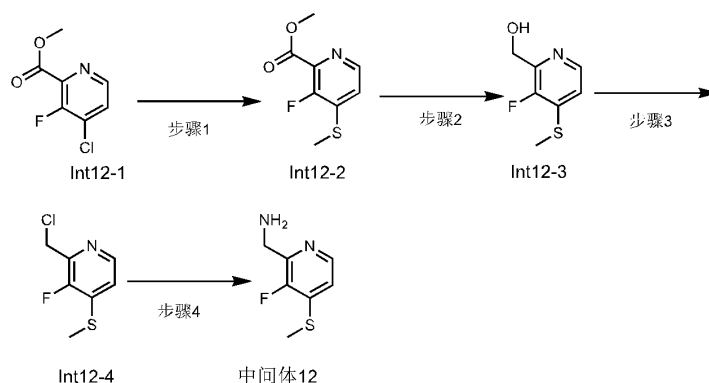
(6,8-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基) 甲胺 (中间体11) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 在 25°C 下，向化合物 Int11-1 (500 mg, 3.40 mmol) 的 EtOH (10 mL)
15 溶液中加入化合物 2-氯乙醛 (733.98 mg, 3.74 mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩，得到粗产物。粗产物用 EA (5 mL) 在 25°C 下研磨 30 分钟。获得黄色固体化合物 Int11-2 (560 mg, 96% 产率)。MS (ESI) m/z: 172.2 [m+H]⁺。

步骤 2: 在 Ar 气氛下将雷尼镍 (41.90mg, 0.71mmol) 加入烧瓶中。然后在 Ar 气氛下向烧瓶中加入 MeOH (15mL)。在 Ar 气氛下将化合物 Int11-2 (300mg, 1.75mmol) 和氢氧化铵 (3mL) 在 MeOH (10mL) 中加入烧瓶中。将悬浮液脱气并用 H₂ 吹扫 3 次。将混合物在 H₂ 下于 25°C 搅拌过夜。过滤反应混合物。将滤液浓缩，得到黄色固体的中间体 11 (275mg, 产率 89.56%)。MS (ESI) m/z: 176.2 [m+H]⁺。

(3-氟-4-(甲硫基)吡啶-2-基) 甲胺 (中间体12) 按照下面的合成路线制备:



25 步骤 1: 将化合物 Int12-1 (400 mg, 2.12 mmol), 甲硫醇钠 (163 mg, 2.33 mmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 50°C 反应 2 小时。降至室温, 加入水 (20 mL), 乙酸

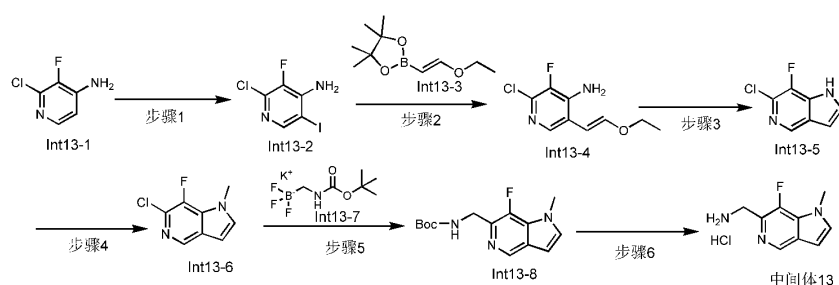
乙酯(30 mL×3)萃取,合并有机相,水(50 mL×1)和饱和氯化钠水溶液(50 mL×1)分别洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得残余物,残余物经正相色谱柱分离(石油醚/乙酸乙酯=0-100%)纯化得化合物 Int12-2 (250 mg, 收率: 59%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 202.0 [M+H]⁺。

5 步骤 2: 将化合物 Int12-2 (250 mg, 1.2 mmol) 加入到甲醇 (20 mL) 中, 0°C 下加入硼氢化钠 900 mg, 2.4 mmol), 室温反应过夜。加入水 (80 mL), 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 水 (50 mL×1) 和饱和氯化钠水溶液 (50 mL×1) 分别洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品 Int12-3(200mg)可直接用于下一步。MS (ESI) M/Z: 174.0 [M+H]⁺。

10 步骤 3: 将粗品 Int12-3 加入到二氯甲烷 (10 mL) 中, 滴加二氯亚砷 (280 mg, 2.4 mmol), 室温反应 1 小时。减压浓缩得粗品 Int12-4(190mg)可直接用于下一步。MS (ESI) M/Z: 192.0 [M+H]⁺。

步骤 4: 将粗品 Int12-4 加入到氨水 (20 mL) 中, 室温反应 2 小时。减压浓缩得粗品 399-4(150mg)可直接用于下一步。MS (ESI) M/Z: 173.0 [M+H]⁺。

15 (7-氟-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲胺盐酸盐(中间体13)按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 向化合物 Int13-1 (1.0 g, 6.82 mmol) 在乙腈 (8 mL) 溶液中加入 TsOH (65 mg, 0.34 mmol)、NIS (1.69 g, 7.5 mmol), 并将混合物在 70°C 下搅拌过夜。
20 在通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (150mL) 稀释反应混合物, 并用 EA (150mL×3) 提取。浓缩合并的有机相, 并通过快速色谱法 (PE:EA=100:0 至 70:30) 纯化残留物, 得到浅黄色固体的所需化合物 Int13-2 (1.68g, 产率 90.37%)。MS (ESI) m/z: 273.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 向化合物 Int13-2 (1.38g, 5.07mmol) 在 DCE (24mL) 和 H₂O (8mL)
25 中的溶液中加入化合物 Int13-3 (2.01g, 10.14mmol)、Na₂CO₃ (1.61g, 15.21mmol), 用氮气吹扫混合物 5 分钟。加入 Pd (PPh₃)₄ (590 mg, 0.51 mmol), 并将混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应完成后, 将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。将反应混合物倒入 H₂O (200mL) 中并用 DCM (200mL×3) 萃取。残留物通过快速色谱法 (PE:EA=100:0 至 83:17) 纯化, 得到所需化合物 Int13-4
30 (800mg, 产率 72.91%)。MS (ESI) m/z: 217.0[m+H]⁺。

步骤 3: 向化合物 Int13-4 (800 mg, 3.69 mmol) 在 EtOH (15 mL) 中的溶液中加入氯化氢 (2.5 mL), 将混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩反应混合物。残留物用 H₂O (80mL) 稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液碱化至 pH=8 至 9, 并用 DCM (200mL*3mL) 萃取。将合并的有机相减压浓

5 缩, 得到白色固体的所需化合物 Int13-5 (524mg, 83.19%产率), 不用进一步纯化即可使用。

MS (ESI) m/z:171.0[m+H]⁺.

步骤 4: 将化合物 Int13-5 (270 mg, 1.58 mmol) 在 DMF (9 mL) 中的溶液在 0°C 下冷却至 0°C, 加入 NaH (189 mg, 4.74 mmol), 并将溶液在 0°C 下搅拌 0.5 小时。加入碘甲烷 (269 mg, 1.90 mmol) 后, 使混合物达到室温并将溶液搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 通过加入饱和氯化铵 (15 mL) 猝灭反应混合物, 用水 (150 mL) 稀释并用 EA (150 mL*3) 萃取。将合并的有机物浓缩。残留物通过快速色谱法 (PE:EA=100:0 至 80:20) 纯化, 得到所需化合物 Int13-6 (275mg, 产率 94.11%)。

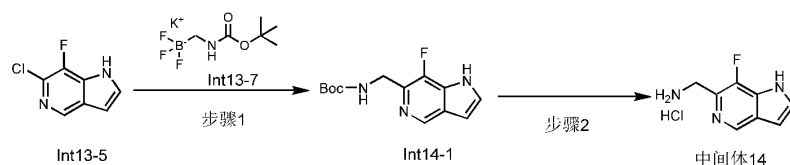
15 MS (ESI) m/z:185.0[m+H]⁺.

步骤 5: 向化合物 Int13-6 (180mg, 0.98mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 和 H₂O (2mL) 中的溶液中加入化合物 Int13-7 (348mg, 1.47mmol)、K₃PO₄ (624mg, 2.94mmol), 用氮气吹扫混合物 5 分钟。加入 cataCXiumAPdG₃ (71 mg, 0.098 mmol), 并将混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (120mL) 稀释混合物, 并用 EA (120mL*3) 提取。将合并的有机层在 Na₂SO₄ 上干燥, 在减压下浓缩。残留物通过快速色谱法 (PE:EA=100:0 至 50:50) 纯化, 得到白色固体的所需化合物 Int13-8 (200mg, 产率 73.43%)。MS (ESI) m/z: 280.2[m+H]⁺。

步骤 6: 在室温下将化合物 Int13-8 (200mg, 0.72mmol) 在 4M HCl 的二噁烷 (10mL) 中的溶液搅拌 2 小时。反应完成后, 通过 LCMS 监测, 在减压下浓缩, 得到所需化合物中间体 13 (154mg HCl 盐, 100%产率)。

MS (ESI) m/z : 180.2[m+H]⁺.

(7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲胺盐酸盐(中间体14)按照下面的合成路线制备:

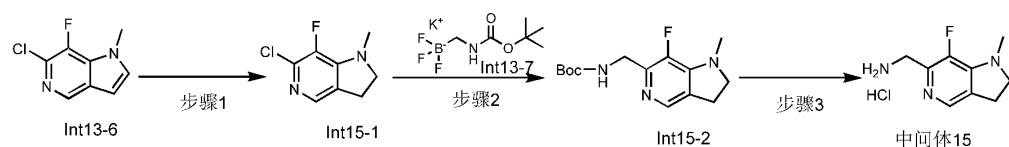


30 步骤 1: 向化合物 Int13-5 (180 mg, 1.06 mmol) 在 1, 4-二噁烷 (10 mL) 和 H₂O (2 mL) 中的溶液中加入化合物 Int13-7 (377 mg, 1.59 mmol)、K₃PO₄ (675 mg, 3.18 mmol), 用氮气吹扫混合物 5 分钟。加入 cataCXiumAPdG₃ (62 mg, 0.085 mmol), 并将混合物在 105°C 下搅拌过夜。在通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (100mL)

稀释混合物，并用 EA (100mL*3) 提取。将合并的有机层在 Na₂SO₄ 上干燥，在减压下浓缩。残留物通过快速色谱法 (PE:EA=100:0:0:100) 纯化，得到浅黄色固体的所需化合物 Int14-1 (172mg, 产率 61.44%)。MS (ESI) m/z:266.2[m+H]⁺。

步骤 2: 在室温下将化合物 Int14-1 (172mg, 0.65mmol) 在 4M HCl 的二噁烷 (10mL) 中的溶液搅拌 4 小时。反应完成后，通过 LCMS 监测，在减压下浓缩，得到所需化合物中间体 14 (130mg HCl 盐, 100%产率)。MS (ESI) m/z:166.0[m+H]⁺。

((7-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基) 甲胺盐酸盐 (中间体 15) 按照下面的合成路线制备:

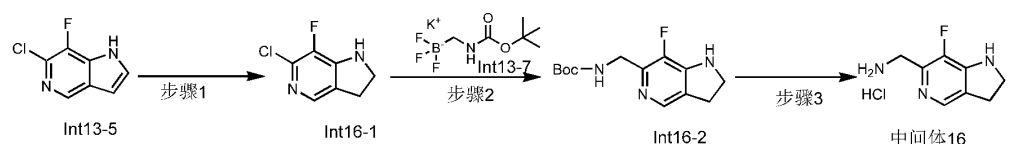


步骤 1: 向化合物 Int13-6 (200mg, 1.08mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入 DMS-BH₃ (1.08mL, 10.8mmol, 10M/L), 用氮气吹扫混合物 3 分钟, 并在 65°C 下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 加入 MeOH (8mL), 在 60°C 下搅拌 0.5 小时, 并在减压下浓缩。然后用水 (120mL) 稀释残留物, 并用 EA (120mL*3) 提取。将合并的有机物浓缩。残留物通过快速色谱法 (PE:EA=100:0:0:100) 纯化, 得到化合物 Int15-1 (71mg, 产率 35.12%)。MS (ESI) m/z:187.0[m+H]⁺。

步骤 2: 向化合物 Int15-1 (71mg, 0.38mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 和 H₂O (2mL) 中的溶液中加入化合物 Int13-7 (180mg, 0.76mmol)、K₃PO₄ (242mg, 1.14mmol), 用氮气吹扫混合物 5 分钟。加入 cataCXiumAPdG₃ (27 mg, 0.038 mmol), 并将混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (120mL) 稀释混合物, 并用 EA (120mL*3) 提取。将合并的有机层在 Na₂SO₄ 上干燥, 在减压下浓缩。残留物通过快速色谱法 (PE:EA=100:0:0:100) 纯化, 得到白色固体的所需化合物 Int15-2 (60mg, 56.05%产率)。MS (ESI) m/z:282.2[m+H]⁺。

步骤3: 在室温下将化合物Int15-2(60mg, 0.21mmol)在4.0M HCl的二噁烷(5mL)中的溶液搅拌2小时。反应完成后, 通过LCMS监测, 在减压下浓缩, 得到中间体 15 (47mg HCl盐, 100%产率)。MS (ESI) m/z:182.0[m+H]⁺。

((7-氟-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基) 甲胺盐酸盐 (中间体16) 按照下面的合成路线制备:



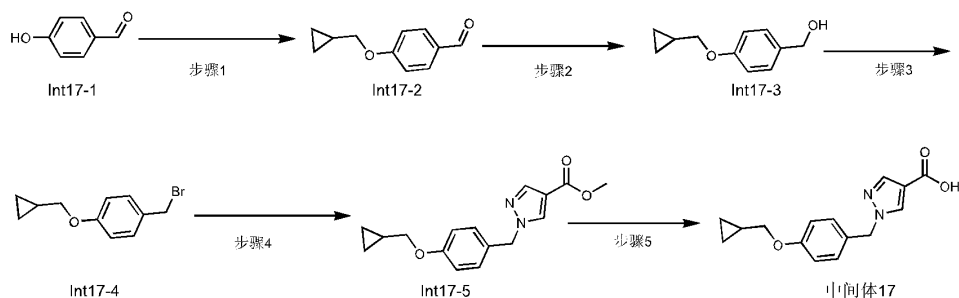
步骤 1: 向化合物 Int13-5 (600mg, 3.52mmol) 的 THF (8mL) 溶液中加入 DMS-BH₃ (3.52mL, 35.2mmol, 10M/L), 用氮气吹扫混合物 3 分钟, 并在 65°C 下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 加入 MeOH (10mL), 在 60°C 下搅拌 0.5

小时，并在减压下浓缩。然后用水（200mL）稀释残留物，并用 EA（300mL*3）提取。将合并的有机物浓缩。残留物通过快速色谱法（PE:EA=100:0:0:100）纯化，得到所需化合物 Int16-1（405mg，产率 66.71%）。MS（ESI）m/z:173.0[m+H]⁺。

步骤 2：向化合物 Int16-1（200mg，1.16mmol）在 1,4-二噁烷（10mL）和 H₂O（2mL）中的溶液中加入化合物 Int13-7（550mg，2.32mmol）、K₃PO₄（738mg，3.48mmol），用氮气吹扫混合物 5 分钟。加入 cataCXiumAPdG3（84 mg，0.12 mmol），并将混合物在 100℃下搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应完成后，用水（200mL）稀释混合物，并用 EA（200mL*3）提取。将合并的有机层在 Na₂SO₄ 上干燥，在减压下浓缩。残留物通过快速色谱法（PE:EA=100:0:0:100）纯化，得到白色固体的所需化合物 Int16-2（178mg，产率 57.47%）。MS（ESI）m/z:268.0[m+H]⁺。

步骤 3：在室温下将化合物 Int16-2（178mg，0.67mmol）在 4M HCl 的二噁烷（8mL）中的溶液搅拌 2 小时。反应完成后，通过 LCMS 监测，在减压下浓缩，得到所需化合物中间体 16（136mg，HCl 盐，100%产率）。MS（ESI）m/z:168.0[m+H]⁺。

1-（4-（环丙基甲氧基）苄基）-1H-吡唑-4-羧酸（中间体17）按照下面的合成路线制备：



步骤 1：在室温下，称取（溴甲基）环丙烷（500 mg，3.75mmol），K₂CO₃（1.037g，7.51 mol），Int17-1（550mg，4.5mmol）加入到丙酮（5 mL）中，升温至 60℃搅拌 12 h。降至室温减压浓缩，经色谱柱（乙酸乙酯：石油醚=0-100%）分离纯化得到化合物 Int17-2（440mg，收率：72.7%），白色固体。MS（ESI）M/Z: 177.1[M+1]⁺。

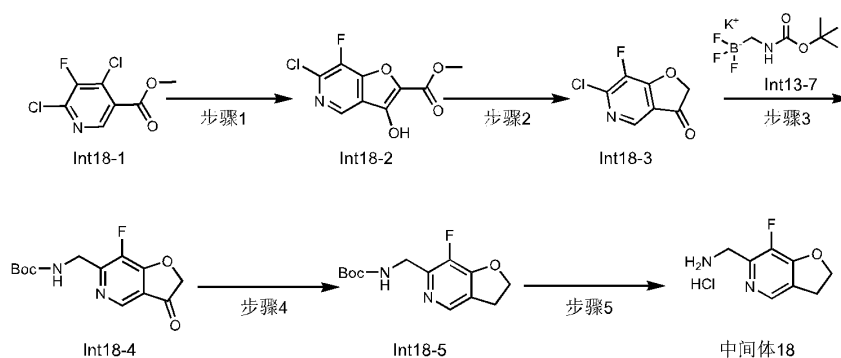
步骤 2：氮气保护下，将化合物 Int17-2（480 mg，2.47mmol）加入到 MeOH（3 mL）中，降温到 0℃，置换 N₂ 三次，加入 NaBH₄（309 mg，7.41 mmol），0℃下搅拌 2h，加入 1M/L NH₄Cl 水溶液（3 mL），用硅藻土过滤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物 Int17-3（440mg，粗品），黄色油状液体。MS（ESI）M/Z: 179.1[M+H]⁺。

步骤 3：室温下，将化合物 Int17-3（440 mg，2.47 mmol）加入到二氯甲烷（3 mL）中，降温至 0℃，加入溶于 PBr₃（1.34g，4.96mmol），室温搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节反应液 pH 至碱性性，DCM（10 mL*3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物 Int17-4（661mg，crude），白色固体。MS（ESI）M/Z: 241.1[M+1]⁺。

步骤 4: 在室温下, 称取 Int17-4 (661mg, 2.75mmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 分批加入 K_2CO_3 (1.51g, 11mmol) 吡咯-3-羧酸甲酯(381.15mg, 3.025 mol), 室温搅拌 12h。加入水 (30 mL), DCM (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤减压浓缩得残余物, 经快速层析法(PE: EA=3:1,Rf=0.4)分离纯化得到化合物 Int17-5 (334mg, 收率: 42.4%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 287.1[M+1]⁺。

步骤 5: 室温下, 将化合物 Int17-5 (60 mg, 0.21 mmol) 加入到 MeOH (3 mL) 中, 加入溶于 NaOH 水溶液 (1M) (1ml), 室温搅拌 12 小时。用 1N 氯化氢水溶液调节反应液 pH 至酸性, DCM (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到中间体 17 (60mg), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 273.3 [M+1]⁺。

(7-氟-2,3-二氢氟[3,2-c]吡啶-6-基) 甲胺盐酸盐 (中间体18) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 在冰浴下将 NaH (1.96 g, 40.2 mol, 60%purity) 分批加入到乙醇酸甲酯(2.4g, 40.2mmol)的乙二醇二甲醚 (50mL) 溶液中。反应液升到室温并搅拌 30 分钟。随后将 Int18-1(9 g, 40.2 mmol)溶于乙二醇二甲醚(10 mL)中, 并滴加到上述反应液中, 在 35 °C 下 反应 2 小时。反应结束后将反应液用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。萃取出有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩。残留物通过快速色谱法 (PE:EA=5:1 至 1:2) 纯化, 得到白色固体的所需化合物 Int18-2 (6.4g, 产率 65%)。MS (ESI) m/z:246.0[M+H]⁺。

步骤2: 将乙基Int18-2 (6.4 g, 26 mmol)溶解在四氢呋喃(60 mL)和水(16 mL)的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂(4.45 g, 106.8 mmol)。升温到40 °C反应2天。反应结束将反应液降至室温, 过滤用四氢呋喃洗涤滤饼。随后将滤饼溶于乙酸乙酯和水的混合溶剂中, 在冰水浴中用1M的盐酸将体系酸化至pH为6~7。分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋蒸浓缩得到化合物Int18-3 (2.9g,15.6 mmol, 60%)。MS m/z (ESI): 188.0 [M+H]⁺。

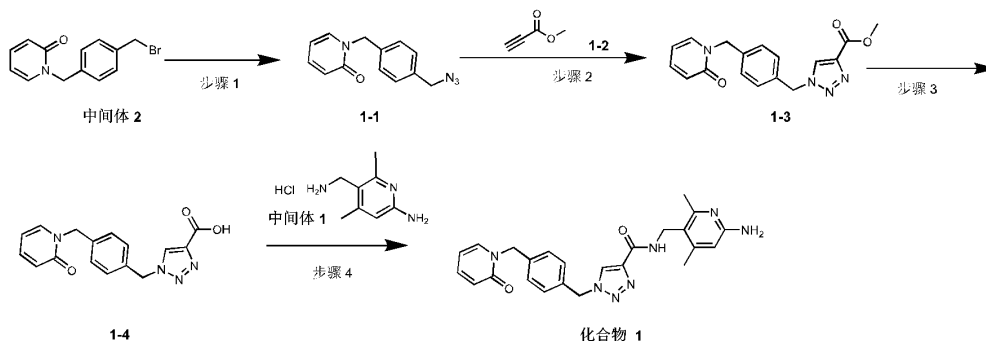
步骤 3: 向化合物 Int18-3 (0.96 g,5.2 mmol)在 1,4-二噁烷(10mL)和 H₂O(2mL) 中的溶液中加入化合物 Int13-7(2.45 g, 10.4 mmol)、 K_3PO_4 (3.30 g, 15.6 mmol), 用氮气吹扫混合物 5 分钟。加入 cataCXiumAPdG3 (376 mg, 0.53mmol), 并将混合物在 100°C下搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (200mL) 稀释混合

物，并用 EA (200mL*3) 提取。将合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥，在减压下浓缩。残留物通过快速色谱法 (PE:EA=5:1 至 1:2) 纯化，得到白色固体的所需化合物 Int18-4 (733 mg, 产率 50%)。MS (ESI) m/z :283.1[M+H]⁺。

步骤 4: 将化合物 Int18-4 (733 mg, 2.6 mmol) 在无水乙醇 (40 mL) 中的溶液用 20%氢氧化钾 (150mg) 在 3 个大气压下氢化反应过夜，通过硅藻土垫过滤除去催化剂，并浓缩滤液，得到化合物 Int18-5 (629 mg, 90%)，MS (ESI) m/z :269.1[M+H]⁺。

步骤 5: 在室温下将化合物 Int18-5 (629 mg, 2.34 mmol) 在 4M HCl 的二噁烷 (8mL) 中的溶液搅拌 2 小时。反应完成后，通过 LCMS 监测，在减压下浓缩，得到所需化合物中间体 18 (440mg, HCl 盐, 92%产率)。MS (ESI) m/z :169.0[M+H]⁺。

实施例 1.N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (化合物 1) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 向中间体 2 (500 mg, 1.80 mmol, 1.00 eq) 在 DMF (5.00 mL) 中的溶液中加入 NaN_3 (175 mg, 2.70 mmol, 1.50 eq)。混合物在 25°C 下搅拌 1 小时。TLC (板 1, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 表明反应物 1 被完全消耗，并形成新的斑点。将反应混合物在 H_2O (30.0mL) 和 EtOAc (50.0mL) 之间分配。分离有机相，用盐水 (30.0mL) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残留物。获得无色油状化合物 1-1 (350mg, 1.46mmol, 81.0%产率)。LCMS(ESI): m/z 241。

步骤 2: 化合物 1-1 (350 mg, 1.46 mmol, 1.00 eq)、化合物 1-2 (122 mg, 1.46mmol, 1.00 eq)、 CuSO_4 (72.7 mg, 291 μmol , 0.200 eq) 和维生素 C 钠盐 (288 mg, 1.46 mmol, 1.00 eq) 在 t-BuOH (20.0 mL) 和 H_2O (5.00 mL) 中的溶液脱气并用 N_2 吹扫 3 次，然后将混合物在 25°C 下在 N_2 气氛下搅拌 2 小时。TLC (板 1, 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 表明原料被消耗并且预测到新的斑点。残留物用 H_2O (30.0 mL) 稀释，并用 EtOAc (50.0 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30.0mL) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残留物。残留物 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 通过制备 TLC (SiO_2 , 二氯甲烷: MeOH=10:1) 纯化。获得白色固体化合物 1-3 (100 mg, 308 μmol , 21.1%产率)。LCMS(ESI): m/z 325; ^1H NMR (400 MHz,

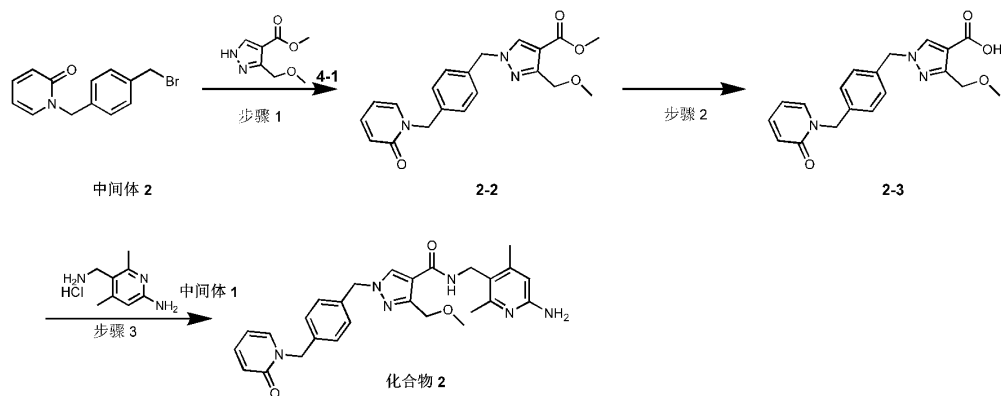
DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.56 - 6.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.13 - 6.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

步骤3: 在 0°C 下, 向化合物 **1-3** (100 mg, 308 μ mol, 1.00 eq) 在 MeOH (1.00 mL) 和 H₂O (0.500 mL) 中的溶液中加入 NaOH (24.6 mg, 616 μ mol, 2.00 eq)。

- 5 将混合物在 25°C 下搅拌 1 小时。LC-MS 显示检测到所需质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。将残留物溶于水 (5.00mL) 中, 并用 2M HCl 酸化至 pH=3。过滤并收集固体, 得到残留物。获得白色固体化合物 **1-4** (90.0mg, 290 μ mol, 94.0%产率)。LCMS(ESI):m/z 311。

- 步骤4: 将化合物**1-4**(50.0 mg, 161 μ mol, 1.00 eq)、中间体1(30.2 mg, 161 μ mol, 1.00 eq, HCl)、HATU (91.9 mg, 241 μ mol, 1.50 eq) 和TEA (48.9 mg, 483 μ mol, 67.2 μ L, 3.00 eq) 在DMF (1.00 mL) 中的混合物脱气并用N₂吹扫3次, 然后将混合物在25°C下在N₂气氛下搅拌2小时。TLC (板1, 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 表明化合物**1-4**消耗并且检测到一个新的斑点。残留物用H₂O (30.0mL) 稀释, 并用EtOAc (50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30.0mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物 (板1, 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 通过制备TLC (SiO₂, 二氯甲烷: 甲醇=10:1) 纯化得到标题化合物**1** (21.92 mg, 49.3 μ mol, 产率30.6%, 纯度98.6%), 为白色固体。LCMS(ESI):m/z 444; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.58 - 6.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.18 - 6.10 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.09(s, 1H), 4.49 - 4.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。
- 15 20

实施例2. N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基) -3-(甲氧基甲基) -1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H) -基) 甲基) 苄基) -1H-吡啶-4-甲酰胺 (化合物2) 按照下面的合成路线制备:



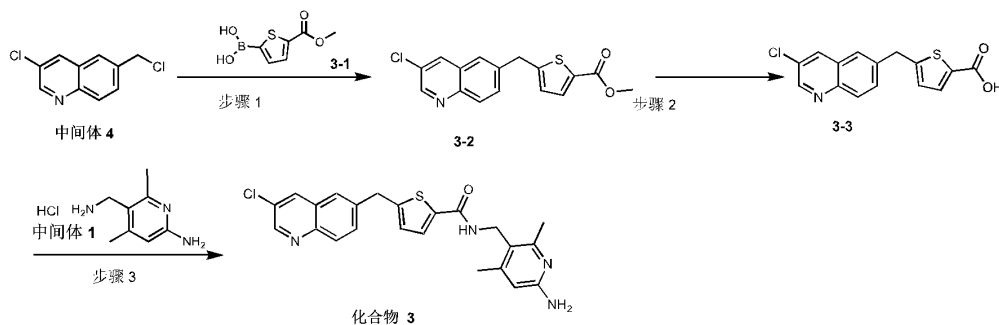
- 25 步骤 1: 向中间 2 (500 mg, 1.80 mmol, 1.00 eq) 在 DMF (20.0 mL) 中的溶液中加入化合物 **2-1** (305 mg, 1.80mmol, 1.00eq) 和 K₂CO₃ (496 mg, 3.60 mmol, 2.00 eq)。将混合物在 60°C 下搅拌 12 小时。TLC (板 1:DCM:MeOH=10:1, R_f=0.34) 表明化合物 **2-1** 被完全消耗。将反应混合物用 H₂O (10mL) 稀释, 并用 DCM (10mL *3) 萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留

物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, DCM/MeOH=1/0-10/1, 板 2:DCM:MeOH=10:1, R_f=0.34)。获得白色固体化合物 **2-2** (300mg, 816μmol, 产率 45.4%), LCMS(ESI):m/z 368 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 4H), 6.40-6.38 (m, 1H), 6.23-6.20 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.22 (s, 3H)。

步骤2: 向化合物 **2-2** (300 mg, 816μmol, 1.00 eq) 在 MeOH (2.00 mL) 和 H₂O (2.00 mL) 中的溶液中加入 NaOH (163 mg, 4.08 mmol, 5.00 eq)。将混合物在 25°C 下搅拌 1 小时。TLC (板 1:DCM:MeOH=10:1, R_f=0.15) 显示化合物 **2-2** 被完全消耗。在减压下浓缩混合物以除去 MeOH, 然后用 1M HCl 将 pH 调节至 6-7。然后在减压下浓缩, 得到粗品。获得白色固体的化合物 **2-3** (280mg, 粗品)。LCMS(ESI):m/z 352[M-1]⁻;

步骤3: 向化合物 **2-3** (50.0 mg, 141μmol, 1.00 eq) 的 DMF (2.00 mL) 溶液中加入中间体 **1** (26.6 mg, 141μmol, 1.00 eq, HCl)、HATU (80.7 mg, 212μmol, 1.50 eq) 和 TEA (71.6 mg, 707μmol, 98.5μL, 5.00 eq)。将混合物在 25°C 下在 N₂ 下搅拌 2 小时。LC-MS 显示检测到所需的质量。向混合物中加入 NaHCO₃ (5.00 mL) 并搅拌 0.5 小时。然后用 10.0 mL H₂O 稀释并用 30.0 mL DCM 萃取 (10.0 mL*3)。合并的有机层用 20.0mL (10.0mL*2) 的盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过制备 TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1, R_f=0.38) 纯化。获得白色固体标题化合物 **2** (60.0mg, 121μmol, 85.6%产率, 98.2%纯度), LCMS(ESI):m/z 487 [M+1]⁺; ¹H NMR δ (400 MHz, CD₃OD -*d*₄) δ 8.11 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 6.84-6.71 (m, 3H), 5.34-5.31 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.31-3.30 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

实施例 3. N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-((3-氯喹啉-6-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (化合物 **3**) 按照下面的合成路线制备:



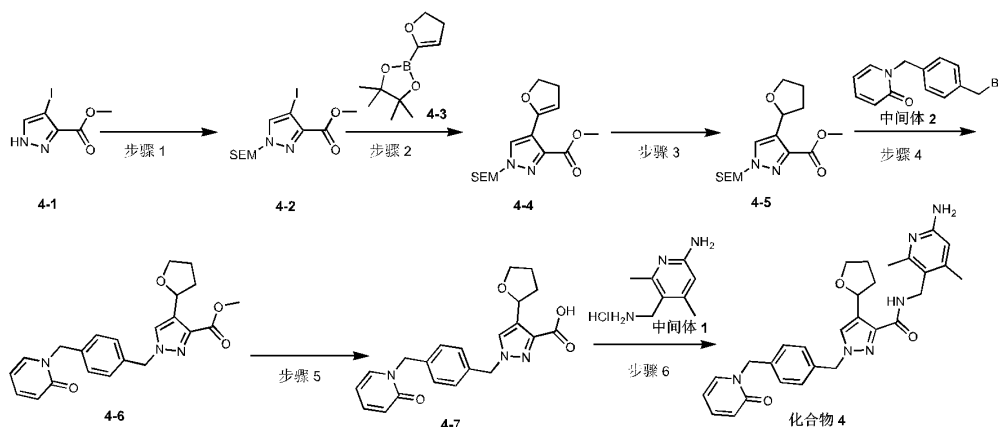
步骤 1: 向中间体 **4** (500 mg, 2.36 mmol, 1.00 eq) 在 DMF (25.0 mL) 中的溶液中加入化合物 **3-1** (526 mg, 2.83 mmol, 1.20 eq)、Na₂CO₃ (499.78 mg, 4.72 mmol, 2.00 eq) 和 Pd (dppf) Cl₂ (172 mg, 236μmol, 0.100 eq), 然后将混合物脱气并用 N₂ 吹扫 3 次, 将混合物加热至 60°C 并搅拌 12 小时。LCMS 显示中间体 **4** 被消耗, 并检测到所需的 MS。反应混合物用 H₂O (25.0 mL) 稀释, 然后用 EtOAc

(20.0 mL*2) 提取, 用水 (30.0 mL*1) 和盐水 (30.0 mL*1) 洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残留物, 残留物通过制备 HPLC 纯化 (柱: Phenomenex luna C18 150*40mm*15um; 流动相: [水 (FA) -ACN]; 梯度: 15 分钟内 49%-79%B), 得到黄色固体的所需化合物 **3-2** (360 mg, 1.13 mmol, 48.0% 产率)。LCMS(ESI):m/z 318 [M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

步骤 2: 在 0°C 下, 向化合物 **3-2** (460 mg, 1.45 mmol, 1.00 eq) 的 MeOH (2.00 mL) 溶液中加入 NaOH (4 M, 724μL, 2.00 eq) 在 H₂O (2.00 mL) 中的溶液, 然后将混合物在 50°C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示化合物 **3-2** 被消耗, 并检测到所需的 MS。将反应混合物浓缩得到残留物, 并用 H₂O (3.00mL) 稀释, 并用 1M HCl 将 pH 调节至 6, 然后将混合物冷冻干燥, 得到白色固体的化合物 **3-3** (600mg, 粗品)。LCMS(ESI):m/z 304 [M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H)。

步骤3: 向化合物**3-3** (90.0 mg, 296μmol, 1.00 eq) 在DMF (5.00 mL) 中的溶液中加入HATU (338 mg, 889μmol、3.00 eq)、DIEA (191 mg, 1.48 mmol, 258μL、5.00 eq) 和中间体1 (66.7 mg, 356μmol, 1.20 eq, HCl), 然后将混合物在25°C下搅拌1小时。LCMS显示化合物**3-3**被消耗, 将反应混合物用H₂O (10.0 mL) 稀释, 然后用EtOAc (20.0 mL*3) 提取, 用水 (30.0 mL*1) 和盐水 (30.0 mL*1) 洗涤合并的有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过制备HPLC纯化(柱: Waters Xbridge C18 150*50mm*10um; 流动相:[水(NH₄HCO₃) -ACN]; 梯度: 28%-58%B在10分钟内) 以得到标题化合物**3** (30.0 mg, 67.4μmol, 22.8% 产率, 98.2% 纯度), 为黄色固体。LCMS(ESI):m/z 437 [M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

实施例 4. N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基) -1- (4-((2-氧代吡啶-1 (2H) -基) 甲酯) 苄基) -4- (四氢呋喃-2-基) -1H-吡唑-3-甲酰胺 (化合物 **4**) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 在 0°C 下向化合物 **4-1** (5.00 g, 19.8 mmol, 1.00 eq) 在 THF (40.0 mL) 中的溶液中加入 NaH (1.03 g, 25.8 mmol、60.0%纯度, 1.30 eq)。将混合物在 0°C 下搅拌 0.5 小时。然后在 0°C 向混合物中加入 SEMCl (3.97 g, 23.8 mmol, 4.21 mL, 1.20 eq)。将反应混合物在 25°C 下搅拌 1 小时。LC-MS 显示化合物 **4-1** 被完全消耗, 并检测到一个具有所需 m/z 的主峰。反应混合物通过添加饱和水淬灭。NH₄Cl (20.0 mL) 在 0°C 下, 然后用 H₂O (20.0 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (50.0 mL x 3) 萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1 至 3:1, 石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 纯化。获得黄色油状化合物 **4-2** (6.00g, 15.7mmol, 79.1%产率)。LCMS(ESI):m/z 383 [M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 0.90 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), -0.01 (s, 9H)。

步骤 2: 将化合物 **4-2** (250 mg, 654μmol, 1.00eq)、化合物 **4-3** (256 mg, 1.31 mmol, 2.00eq)、Ad2nBuP-Pd G3 (47.6 mg, 65.4μmol, 0.100eq)、K₃PO₄ (278 mg, 1.31mmol, 2.00 eq) 的混合物在 1,4-二噁烷 (2.00 mL) 和 H₂O (0.400 mL) 中放入微波管中。将密封管在 110°C 下在微波下加热 2 小时。LC-MS 显示化合物 **4-2** 被完全消耗, 并且检测到具有所需质量的一个峰。向反应混合物中加入 H₂O (100 mL), 并用乙酸乙酯 (80.0 mL x 3) 萃取混合物。将合并的有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过制备 HPLC (TFA 条件; 柱: Phenomenex moon C18 150*40mm*15um; 流动相: [水 (TFA) -ACN]; 梯度: 在 15 分钟内 35%-65%的 B)。残留物 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 通过制备 TLC (SiO₂, 石油醚: 醋酸乙酯 = 1 比 1) 纯化。得到化合物 **4-4** 黄色油状液体 (75.0 mg, 8.55%收率)。LCMS(ESI):m/z 325 [M+1]⁺。

步骤 3: 在 N₂ 气氛下, 向 Pd/C (50.0 mg, 10.0%纯度) 的 MeOH (2.00 mL) 溶液中加入化合物 **4-4** (75.0 mg, 231μmol, 1.00 eq)。将悬浮液脱气并用 H₂ 吹扫 3 次。混合物在 H₂ (15Psi) 下于 25°C 搅拌 12 小时。LC-MS 显示化合物 **4-4** 被完全消耗, 并检测到一个主峰所需质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。得到无色油状化合物 **4-5** (73.0mg, 207μmol, 产率 89.5%, 纯度 92.5%)。LCMS(ESI):m/z

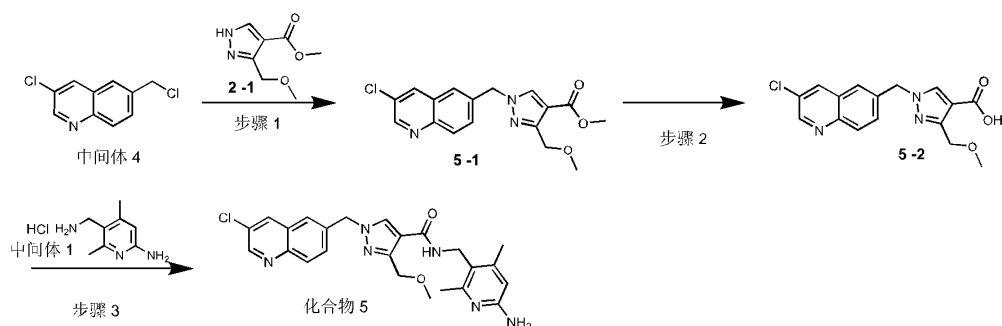
327 [M+1]⁺。

步骤 4: 向化合物 **4-5** (73.0 mg, 224 μ mol, 1.00 eq) 在 1,4-二噁烷 (0.500 mL) 中的溶液中加入 HCl/1,4-二噁烷 (4.00 M, 280 μ L, 5.00 eq)。混合物在 70°C 下搅拌 12 小时。LC-MS 显示化合物 **4-5** 被完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。将反应混合物过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过制备 HPLC (HCl 条件; 柱: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μ m; 流动相: [水(HCl)-ACN]; 梯度: 在 9 分钟内 8%-38%B)。得到黄色油状化合物 **4-6** (11.0mg, 56.1 μ mol, 产率 25.1%)。LCMS(ESI):m/z 394 [M+1]⁺; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.20 (m, 7H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.22 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 2.58 - 2.36 (m, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 1H)。

步骤 5: 向化合物 **4-6** (10.0 mg, 25.4 μ mol, 1.00 eq) 在 MeOH (0.500 mL) 中的溶液中加入 NaOH (2.03 mg, 50.8 μ mol, 2.00 eq) 和 H₂O (0.100 mL)。混合物在 25°C 下搅拌 3 小时。LC-MS 显示化合物 **4-6** 被完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。用 1.00M 的 HCl 将反应混合物的 pH 调节至 3。然后将反应混合物在减压下浓缩, 得到残留物。得到黄色固体化合物 **4-7** (9.00mg, 23.7 μ mol, 产率 93.3%)。LCMS(ESI):m/z 380 [M+1]⁺。

步骤 6: 向化合物 **4-7** (9.00 mg, 23.7 μ mol, 1.00 eq) 和中间体 **1** (4.30 mg, 28.5 μ mol, 1.20 eq) 在 DMF (1.00 mL) 中的溶液中加入 HATU (13.5 mg, 35.6 μ mol, 1.50 eq) 与 TEA (7.20 mg, 71.2 μ mol, 9.91 μ L, 3.00 eq)。混合物在 25°C 下搅拌 1 小时。LC-MS 显示化合物 **4-7** 被完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。将反应混合物在乙酸乙酯 (80.0 mL) 和 H₂O (80.0 mL) 之间分配。分离有机相, 用 60.0 mL (20.0 mL*3) 的 NaHCO₃ 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残留物。残留物通过制备 HPLC (中性条件; 柱: Waters xbridge 150*25mm 10 μ m; 流动相: [水 (NH₄HCO₃) -ACN]; 梯度: 在 8 分钟内 18%-38%B)。获得黄色固体标题化合物 **4** (2.13mg, 4.13 μ mol, 17.4%产率)。LCMS(ESI):m/z 513 [M+1]⁺; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.88 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 6H), 4.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 1H)。

实施例 5. N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3-氯喹啉-6-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 5) 按照下面的合成路线制备:



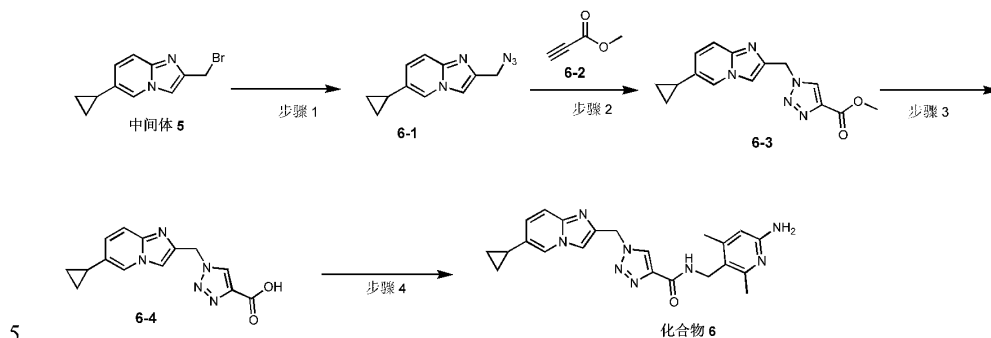
步骤 1: 向中间体 4 (250 mg, 1.18 mmol, 1.00 eq) 和化合物 2-1 (261 mg, 1.53 mmol, 1.30 eq) 在 DMF (5.00 mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (384 mg, 1.18 mmol, 1.00 eq), 将反应混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。LC-MS 显示化合物 4 被消耗, 并检测到一个具有所需质量的峰。用 MeOH (10.0 mL) 过滤反应混合物, 并在减压下浓缩滤液以得到残留物。残留物通过制备 TLC (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯=1:1, $R_f=0.30$) 纯化。获得白色固体化合物 5-1 (230 mg, 665 μmol , 56.4% 产率)。LCMS(ESI): m/z 346 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)。

步骤 2: 向化合物 5-1 (230 mg, 665 μmol , 1.00 eq) 在 THF (2.00 mL) 和 MeOH (2.00 mL) 中的溶液中加入 NaOH (186 mg, 4.66 mmol, 7.00 eq) 的 H_2O (1.00 mL) 溶液。混合物在 50°C 下搅拌 3 小时。LC-MS 显示化合物 5-1 被完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。将反应混合物浓缩以除去 MeOH。然后, 用 1.00M HCl 调节混合物的 $\text{pH}=7$, 然后在真空下浓缩混合物以得到残留物。获得白色固体化合物 5-2 (220 mg, 663 μmol , 99.7% 产率)。LCMS(ESI): m/z 332 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.21 (s, 3H)。

步骤 3: 向化合物 5-2 (110 mg, 332 μmol , 1.00 eq) 和中间体 1 (60.2 mg, 398 μmol , 1.20 eq) 在 DMF (2.00 mL) 中的溶液中加入 HATU (189 mg, 497 μmol) 和 TEA (101 mg, 995 μmol)。将混合物在 25°C 下搅拌 1 小时。LC-MS 显示化合物 5-2 被消耗, 并且检测到具有所需质量的一个峰。反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释。50.0 mL, 用乙酸乙酯 (50.0 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到残留物。残留物通过制备 HPLC (柱: Waters xbridge 150*25mm 10 μm ; 流动相: [水 (NH_4HCO_3) - ACN]; 梯度: 在 8 分钟内 25%-45%B) 得到标题化合物 5 (41.79 mg, 87.6 μmol , 26.4% 产率, 97.5% 纯度) 为白色固体。LCMS(ESI): m/z 465 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (dd, $J_1 = 8.8$

Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.26 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

实施例6. N-(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物6)按照下面的合成路线制备:



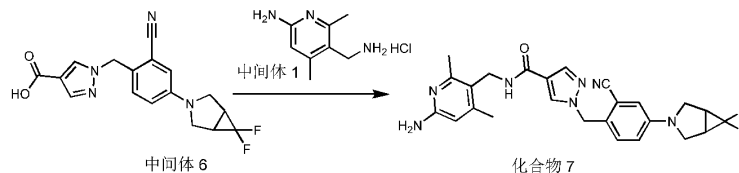
步骤1: 在氮气保护下, 在室温下向中间体5(1.68g, 6.69mmol)和NaN₃(0.76g, 11.71mmol)在DMF(20mL)中的溶液中搅拌过夜。用水(400mL)稀释混合物, 并用DCM(100mL*3)萃取。然后通过硅藻土垫过滤有机层, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc洗脱), 得到黄色固体的所需化合物**6-1**(0.556g, 38.97%产率)。LCMS(ESI):m/z 214.0[m+H]⁺。

步骤2: 向**6-1**(0.556g, 2.61mmol)和**6-2**(0.24g, 2.87mmol)的叔丁醇(4mL)和水(4mL)溶液中加入维生素C钠盐(52mg, 0.26 mmol), CuSO₄(42mg, 0.26 mmol)。在室温下搅拌混合物3小时后, 用水(200mL)稀释混合物并用 DCM(50mL * 3)提取。将组合有机层在减压条件下进行浓缩, 得到残留物。用硅胶柱层析(DCM: MeOH = 10:1洗脱)纯化残留物, 得到目标化合物**6-3**(0.65 g, 收率87.38%)为黄色固体。LCMS(ESI):m/z:298.0[m+H]⁺。

步骤3: 将化合物 **6-3**(0.1 g, 0.34 mmol)在 MeOH(1.5 mL)和水(1.5 mL)中的溶液中加入 NaOH(0.068 g, 1.7 mmol)。混合物在室温下搅拌 1h 后, 用液相色谱-质谱联用仪(LCMS)对反应进行监测。用盐酸溶液(1.0 M)调整 pH = 4-5, 减压浓缩, 得到所需的黄色固体化合物 **6-4**(0.095 g, 收率 99.70%)。LCMS(ESI):284.0[M + H]⁺。

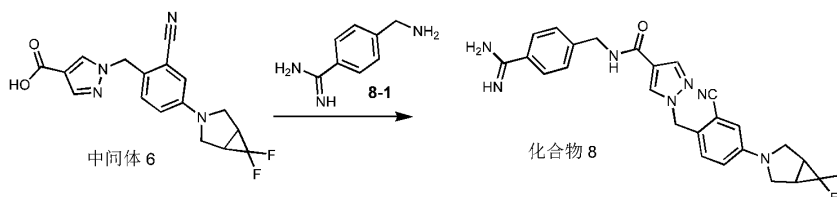
步骤4: 在 DMF(3mL)中加入化合物 **6-4**(0.095 g, 0.34 mmol), 化合物 2(0.051 g, 0.34 mmol), DIEA(0.066 g, 0.51 mmol), HATU(0.13 g, 0.34 mmol)。混合物在室温下搅拌过夜, 并用水(100mL)稀释。用 DCM(50mL * 3)提取混合物。将组合的有机层在减压下浓缩, 并通过硅胶(DCM: MeOH = 10:1)上的层析纯化残留物, 得到标题化合物 **6**(5.69 mg, 4.07% 收率)为白色固体。LCMS(ESI): 417.2[M + H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.33 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 0.92 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 0.67 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H)。

实施例7. N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-氰基-4-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物7)按照下面的合成路线的制备:



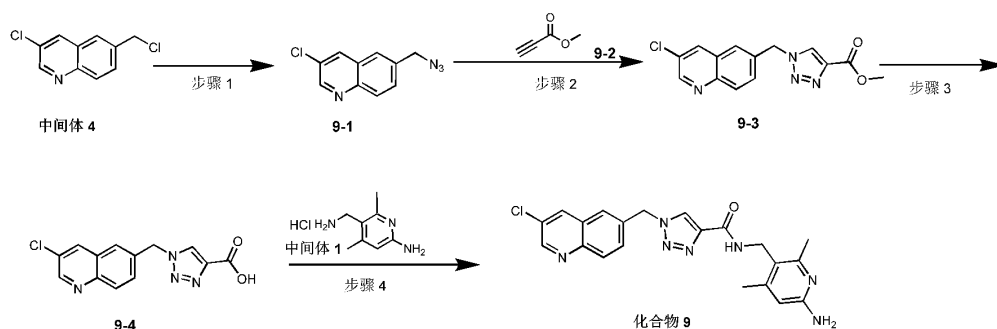
- 5 向中间体 6 (0.040g, 0.12mmol) 和向中间体 1 (0.022g, 0.14mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物中加入 DIEA (0.047g, 0.36mmol)、HATU (0.046g, 0.12 mmol)。混合物在室温下搅拌 2 小时后, 通过 LCMS 监测反应完成。用水 (100mL) 稀释反应混合物, 并用 DCM (100mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水、水洗涤并用无水 Na_2SO_4 干燥。然后在减压下浓缩有机层, 并通过制备 TLC (DCM:MeOH=
- 10 15:1) 纯化残留物, 得到白色固体标题化合物 7 (37.41mg, 67.44% 产率)。LCMS(ESI)M/Z:478.4[m+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 26.4 Hz, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.25 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

- 15 实施例 8. N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(2-氰基-4-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 8)按照下面的合成路线制备:



- 向中间体 6 (82mg, 0.24mmol) 和中间体 8-1 (80mg, 0.36mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物中加入 DIEA (93mg, 0.72mmol)、HATU (91mg, 0.24mol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (100mL) 稀释反应混合物, 并用 DCM (100mL*3) 萃取。有机层用盐水、水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。过滤有机相, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过制备 HPLC (梯度洗脱, 水/乙腈 100/0 至 50/50, HCl) 纯化, 得到标题化合物 8 (27.61mg HCl 盐, 24.38% 产率)。
- 20 LCMS(ESI)M/Z:476.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 2H), 9.12 (s, 2H), 8.84 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 10.8 Hz, 2H)。

- 30 实施例 9. N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氯喹啉-6-基)甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物 9)按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 向中间体 4 (300 mg, 1.41 mmol, 1.00 eq) 在 DMF (5.00 mL) 中的溶液中加入 NaN₃ (100 mg, 1.54 mmol, 1.09 eq), 然后将混合物在 20°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示中间体 4 被消耗并且检测到期望的质量。反应物用 NaHCO₃ (饱和, 10.0 mL) 稀释, 然后用 EtOAc (15.0 mL x 2) 萃取, 用水 (20.0 mL x 1) 和盐水 (30.0 mL x 1) 洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到黄色固体的化合物 **9-1** (260 mg, 1.19 mmol, 84.1% 产率)。LCMS(ESI):m/z 219 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26 - 8.02 (m, 2H), 7.83 - 7.59 (m, 2H), 4.57 (s, 2H)。

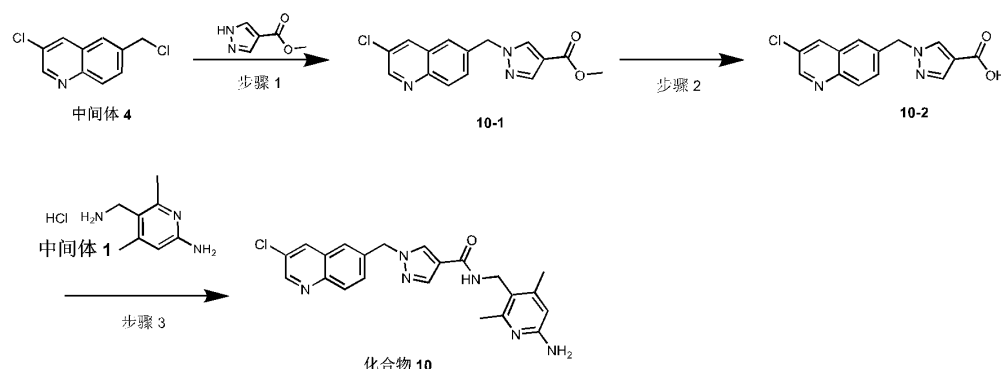
步骤 2: 向化合物 **9-1** (270 mg, 1.23 mmol, 1.00 eq) 和化合物 **9-2** (103.82 mg, 1.23 mmol, 103 μL, 1.00 eq) 在 H₂O (5.00 mL) 和 t-BuOH (5.00 mL) 中的混合物中加入维生素 C 钠盐 (1 M, 1.23 mL, 1.00 eq) 和 CuSO₄ (2 M, 123 μL, 0.20 eq), 将反应混合物在 20°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示化合物 **9-1** 被消耗, 并检测到所需质量。过滤反应混合物并浓缩滤饼, 得到黄色固体的所需化合物 **9-3** (330 mg, 1.09 mmol, 88.3% 产率)。LCMS(ESI):m/z 303 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

步骤 3: 向化合物 **9-3** (300 mg, 991 μmol, 1.00 eq) 的 MeOH (5.00 mL) 溶液中, 在 0°C 下加入 NaOH (79.3 mg, 1.98 mmol, 2.00 eq) 在 H₂O (5 mL) 中的溶液, 然后将混合物在 50°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示化合物 **9-3** 被消耗, 并检测到所需的 MS。将反应混合物浓缩以除去 MeOH, 然后用 1M HCl 将 pH 调节至 6, 然后将混合物浓缩以得到黄色固体的所需化合物 **9-4** (400 mg, 粗品)。LCMS(ESI):m/z 289 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 - 8.76 (m, 2H), 8.64 - 8.53 (m, 1H), 8.12 - 7.73 (m, 3H), 6.25 - 5.66 (m, 2H)。

步骤 4: 向化合物 **9-4** (100 mg, 346 μmol, 1.00 eq) 和化合物中间体 1 (78.0 mg, 416 μmol, 1.20 eq, HCl) 在 DMF (8 mL) 中的混合物中加入 HATU (395 mg, 1.04 mmol, 3.00 eq) 和 DIEA (224 mg, 1.73 mmol, 302 μL, 5.00 eq), 然后将混合物在 20°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示化合物 **9-4** 被消耗, 并检测到所需质量。反应物用 H₂O (5.0 mL) 稀释, 然后用 EtOAc (10.0 mL x 2) 萃取, 用水 (20.0 mL x 2)

和盐水 (30.0 mL x 1) 洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过 Prep-HPLC 纯化(柱: Waters Xbridge C18 150*50mm*10um; 流动相: [水 (NH_4HCO_3) - MeCN]; 梯度: 在 10 分钟内 15%-45%B) 以得到标题化合物 **9** (0.0250 g, 58.9 μmol , 17.0% 产率, 99.4% 纯度), 为黄色固体。LCMS(ESI): m/z 422 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.59 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

实施例 10. N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基) -1-((3-氯喹啉-6-基) 甲基) -1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 **10**) 按照下面的合成路线制备:



10

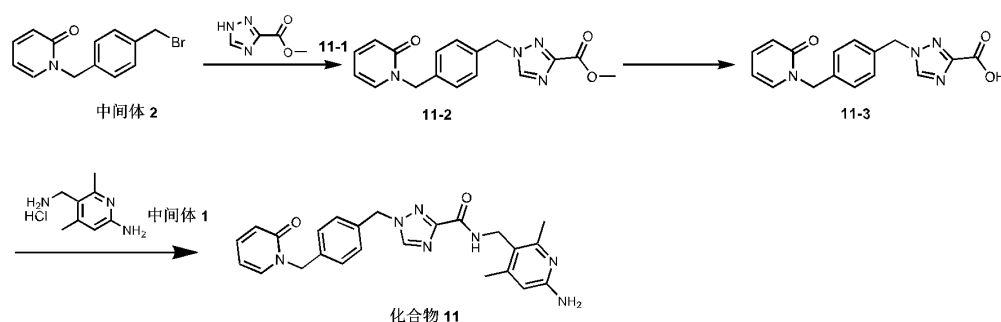
步骤 1: 在 DMF (3mL) 中加入中间体 **4** (200mg, 0.94 mmol) 和 1H-吡唑-4-羧酸甲酯 (143mg, 1.12 mmol) 的溶液 K_2CO_3 (300mg, 2.16 mmol), 并在室温下搅拌混合物 2h。在 LCMS 监测反应完成后, 将反应混合物用 H_2O (30mL) 稀释并用 EtOAc (50mL * 3) 提取, 在无水 Na_2SO_4 上干燥。过滤有机相并在减压下浓缩滤液。通过 Prep-TLC (EtOAc) 纯化残基以得到化合物 **10-1** (180mg, 63% 收率) 作为白色固体。LCMS(ESI): m/z 302 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 **10-1** (180mg, 0.60 mmol) 在 MeOH (4mL) 和 H_2O (1mL) 中的溶液在 0°C 下加入 NaOH (96mg, 2.39 mmol), 并在室温下搅拌混合物 2h。在 LCMS 监测反应完成后, 用 1.0 M 的盐酸溶液调节反应混合物的 $\text{pH} = 4-5$ 。将反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释并用 DCM: MeOH = 10:1 (20mL * 3) 提取, 在无水 Na_2SO_4 上干燥。有机相过滤并在减压下浓缩滤液以得到所需的化合物 **10-2** (146 mg, 85% 收率) 为白色固体。LCMS(ESI): m/z 288 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

步骤 3: 向化合物 **10-2** (120 mg, 416 μmol , 1.00eq) 和化合物中间体 **1** (93 mg, 500 μmol , 1.20eq, HCl) 在 DMF (10 mL) 中的混合物中加入 HATU (474 mg, 1.2 mmol, 3.00eq) 和 DIEA (269 mg, 2.07 mmol, 363 μL , 5.00eq), 然后将混合物在 20°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示化合物 **10-2** 被消耗, 并检测到所需质量。反应物用 H_2O (5.0 mL) 稀释, 然后用 EtOAc (10.0 mL x 2) 萃取, 用水 (20.0 mL x 2) 和盐水 (30.0 mL x 1) 洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过 Prep-HPLC 纯化 (柱: Waters Xbridge C18

150*50mm*10um; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-MeCN]; 梯度: 在 10 分钟内 15%-45%B) 以得到标题化合物 **10** (30 mg, 20%产率, 为黄色固体。LCMS(ESI): m/z 421 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

实施例 11. N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 (化合物 **11**) 按照下面的合成路线制备:



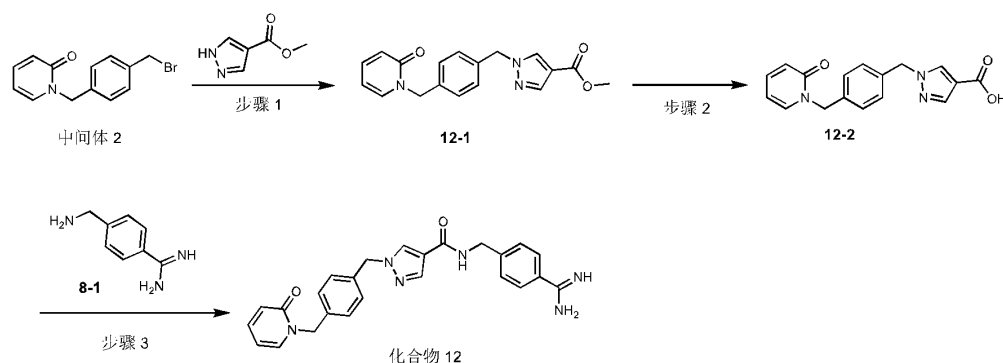
步骤 1: 向中间件 **2** (400 mg, 1.89 mmol, 1.00 eq) 在 DMF (10.0 mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃ (521 mg, 3.77 mmol, 2.00 eq) 和化合物 **11-1** (240 mg, 1.89 mmol, 1.00 eq)。混合物在 50°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示化合物 **11-1** 被消耗, 并检测到所需的 MS。反应混合物用 H₂O (10.0 mL) 稀释, 然后用 EtOAc (20.0 mL*2) 提取, 用水 (30.0 mL*1) 和盐水 (30.0 mL*1) 洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残留物。残留物通过制备 TLC (石油醚/乙酸乙酯=0:1, R_{f1}=0.14, R_{f2}=0.48) 纯化, 得到白色固体的化合物 **11-2** (120mg, 21.0% 产率)。LCMS(ESI): m/z 325[M+1]⁺。

步骤 2: 向化合物 **11-2** (100 mg, 330 μmol, 1.00 eq) 的 MeOH (3.00 mL) 溶液中加入 NaOH (4 M, 165 μL, 2.00 eq)。混合物在 20°C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示化合物 **11-2** 被消耗, 并检测到所需的 MS。反应混合物用 THF (10.0 mL) 稀释, 然后在减压下浓缩, 得到白色固体的化合物 **11-3** (120mg, 粗品)。LCMS(ESI): m/z 309[M-1]⁻。

步骤 3: 向化合物 **11-3** (48.0 mg, 144 μmol, 1.00 eq) 在 DMF (3.00 mL) 中的溶液中加入中间件 **1** (26.2 mg, 173 μmol, 1.20 eq)、HATU (82.3 mg, 217 μmol, 1.50 eq) 和 TEA (43.8 mg, 433 μmol, 60.3 μL, 3.00 eq)。将混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。TLC (DCM:MeOH=10:1) 表明化合物 **11-3** 被完全消耗。将反应混合物在 DCM (40.0 mL) 和 H₂O (40.0 mg) 之间分配。分离有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物 (板 2, DCM:MeOH=10:1) 通过制备 TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1) 纯化, 得到标题化合物 **11** (21.7 mg, 48.7 μmol, 33.8% 产率, 99.6% 纯度), 为白色固体。LCMS(ESI): m/z 444 [M+1]⁺; ¹H NMR δ 7.98

(s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.19 - 6.16 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.58 - 4.57 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

实施例 12. N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 12) 按照下面的合成路线制备:

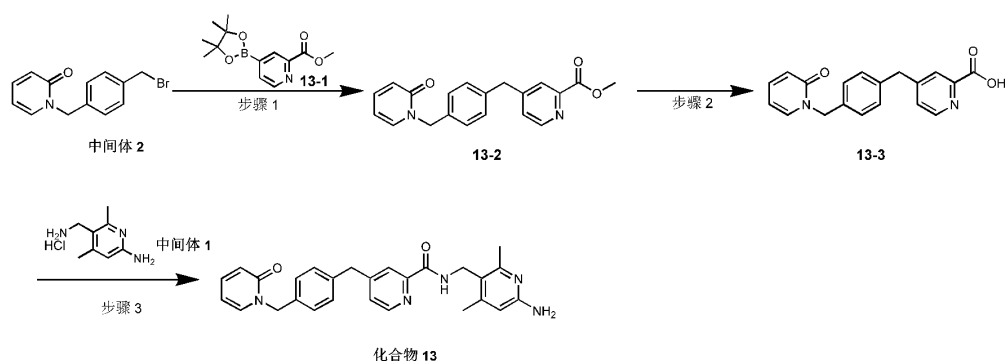


步骤 1: 在 DMF (3mL) 中加入中间体 **2** (200mg, 0.72 mmol) 和 1H-吡唑-4-羧酸甲酯 110mg, 0.86 mmol) 的溶液 K_2CO_3 (300mg, 2.16 mmol), 并在室温下搅拌混合物 2h。在 LCMS 监测反应完成后, 将反应混合物用 H_2O (30mL) 稀释并用 EtOAc (50mL * 3) 提取, 在无水 Na_2SO_4 上干燥。过滤有机相并在减压下浓缩滤液。通过 Prep-TLC (EtOAc) 纯化残基以得到化合物 12-1 (120mg, 51.7% 收率) 作为白色固体。LCMS(ESI): m/z 324.2 [M + H]⁺。

步骤 2: 将化合物 **12-1** (120mg, 0.37 mmol) 在 MeOH (4mL) 和 H_2O (1mL) 中的溶液在 0°C 下加入 NaOH (89mg, 2.22 mmol), 并在室温下搅拌混合物 2h。在 LCMS 监测反应完成后, 用 1.0 M 的盐酸溶液调节反应混合物的 pH = 4-5。将反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释并用 DCM: MeOH = 10:1 (20mL * 3) 提取, 在无水 Na_2SO_4 上干燥。有机相过滤并在减压下浓缩滤液以得到所需的化合物 **12-2** (100mg, 87.7% 收率) 为白色固体。LCMS(ESI): m/z 310.1 [M + H]⁺。

步骤 3: 在 DMF (3mL) 中加入化合物 **12-2** (100mg, 0.32 mmol) 和化合物 **8-1** (48mg, 0.32 mmol) 的混合物 HATU (120mg, 0.32 mmol), TEA (160mg, 1.60 mmol), 在室温下搅拌 2h。通过 LCMS 监测反应完成后, 将反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释并用 DCM: MeOH = 10:1 (20mL * 3) 提取, 在无水硫酸钠上干燥。有机相被过滤, 滤液在减压下浓缩。通过 Prep-TLC (DCM: MeOH = 7:1) 纯化得到标题化合物 **12** 白色固体 (20.06 mg, 14.1% 收率)。LCMS(ESI): m/z 441.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 2H), 9.11 - 9.01 (m, 2H), 8.83 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 - 7.77 (m, 3H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 4H), 6.42 - 6.39 (m, 1H), 6.23 - 6.22 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.54 - 4.47 (m, 2H)。

实施例 13. N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基苄基)吡啶甲酰胺(化合物 13) 按照下面的合成路线制备:



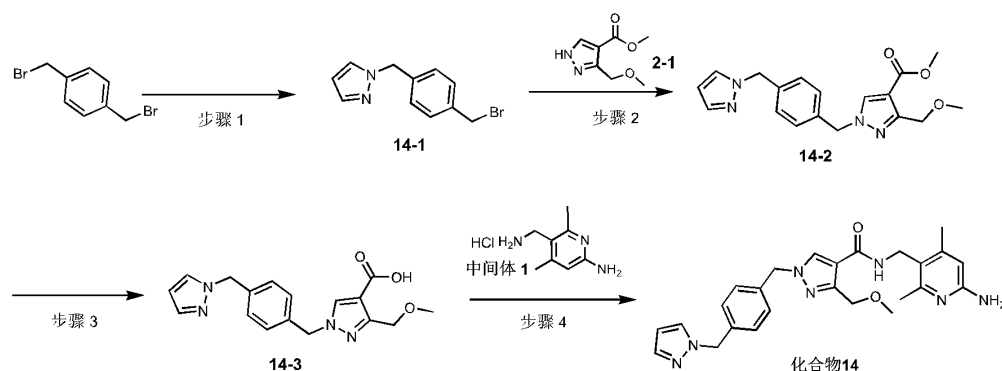
步骤1: 将中间体2 (200 mg, 719 μ mol, 1.00eq)、化合物13-1 (227 mg, 862 μ mol、1.20eq) 和Pd (t-Bu₃P)₂ (36.8 mg, 71.9 μ mol, 0.10eq)、DIEA (371 mg, 2.88 mmol, 500 μ L, 4.00eq) 在1,4-二噁烷 (2 mL) 和H₂O (0.4 mL) 中放入微波管中。将密封管在110°C下在微波下加热1小时。LC-MS显示检测到产物所需质量。在减压下浓缩反应混合物以除去1,4-二噁烷和H₂O。通过制备TLC纯化粗产物**13-2** (70 mg)。LCMS(ESI):m/z 335 [M+1]⁺。

步骤2: 向化合物 **13-2** (70.0 mg, 209 μ mol, 1.00 eq) 在 MeOH (1.00 mL) 和 H₂O (1.00 mL) 中的溶液中加入 NaOH (41.9 mg, 1.05 mmol, 5.00 eq)。将混合物在 25°C下搅拌 2 小时。LC-MS 显示检测到所需质量。在减压下浓缩混合物以除去 MeOH, 然后用 1M HCl 将 pH 调节至 6-7。然后在减压下浓缩, 得到粗品。获得白色固体化合物 **13-3** (60.0mg, 187 μ mol, 89.5%产率)。LCMS(ESI):m/z 321 [M+1]⁺。

步骤3: 向化合物**13-3** (60.0 mg, 187 μ mol, 1.00 eq) 的DMF (2.00 mL) 溶液中加入中间体2 (35.2 mg, 187 μ mol, 1.00 eq, HCl)、HATU (106 mg, 280 μ mol, 1.50 eq) 和TEA (94.7 mg, 936 μ mol, 130 μ L, 5.00 eq)。将混合物在25°C下在N₂气氛下搅拌12小时。LC-MS显示检测到所需的质量。向混合物中加入NaHCO₃ (5.00 mL) 并搅拌0.5小时。然后用10.0 mL H₂O稀释并用30.0 mL DCM萃取 (10.0 mL*3)。合并的有机层用20.0mL (10.0mL*2) 的盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。通过制备HPLC (柱: Waters xbridge 150*25mm 10 μ m; 流动相: [水 (NH₄HCO₃)-MeCN]; 梯度: 在10分钟内20%-50%B) 得到标题化合物 **13** (21.0 mg, 44.5 μ mol, 23.7%产率, 96.0%纯度), 为白色固体。LCMS(ESI):m/z 454 [M+1]⁺; ¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36-8.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 6.62-6.60 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.17-6.14 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.56-4.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

实施例 14. 1-(4-((1H-吡唑-1-基) 甲基) 苄基) -N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基) -3-(甲氧基甲基) -1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 14)

化合物14按照下面的合成路线制备:



步骤1：在0℃下向吡咯（0.25 g，3.67 mmol，1.00 eq）的THF（10.0 mL）溶液中加入NaH（293 mg，7.34 mmol，60.0%纯度，2.00 eq）和1,4-双（溴甲基）苯（1.00 g，3.79 mmol，1.03 eq）。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。TLC（石油醚：乙酸乙酯=3:1）表明吡咯被消耗。残留物用H₂O（30.0mL）稀释，并用EtOAc（50.0mL）萃取。将合并的有机层用盐水（30.0mL）洗涤，用Na₂SO₄干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残留物。残留物（板1，石油醚：乙酸乙酯=3:1）通过柱色谱法（SiO₂，石油醚：乙酸乙酯=20:1至3:1）纯化。获得白色固体的化合物**14-1**（300mg，1.19mmol，32.5%产率）。LCMS(ESI):m/z 251[M+1]⁺。

步骤2：向化合物**14-1**（200 mg，796μmol，1.00 eq）在DMF（4.00 mL）中的溶液中加入K₂CO₃（220 mg，1.59 mmol，2.00 eq）和化合物 **2-1**（136 mg，796μmol，1.00eq）。混合物在25℃下搅拌2小时。TLC（板1，二氯甲烷：甲醇=10:1）表明反应物1被完全消耗，并形成两个新的斑点。残留物用H₂O（30.0mL）稀释，并用EtOAc（50.0mL）萃取。将合并的有机层用盐水（30.0mL）洗涤，用Na₂SO₄干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残留物。残留物（二氯甲烷：甲醇=10:1）通过制备TLC（SiO₂，二氯甲烷：甲醇=10:1）纯化。得到白色固体化合物**14-2**（90.0mg，264μmol，产率33.2%）。LCMS(ESI):m/z 341 [M+1]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.33 – 5.30 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (s, 1H)。

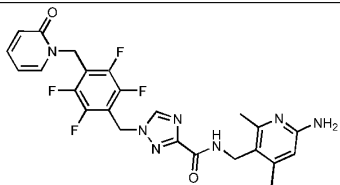
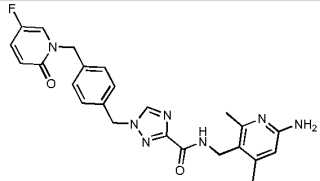
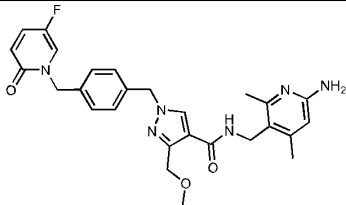
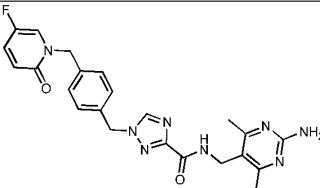
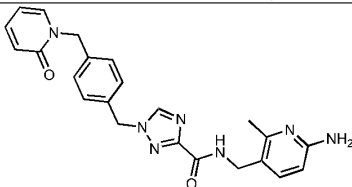
步骤3：在0℃下，向化合物**14-2**（50.0 mg，147μmol，1.00 eq）在MeOH（1.00 mL）和H₂O（0.20 mL）中的溶液中加入NaOH（23.5 mg，588μmol，4.00 eq）。将混合物在25℃下搅拌4小时。LC-MS显示检测到所需质量。将反应混合物在减压下浓缩，得到残留物。残留物用水（10.0mL）稀释，并用HCl（1.00M）调节至pH=3，然后在减压下浓缩，得到残留物。获得白色固体化合物**14-3**（45.0mg，138μmol，93.9%产率）。LCMS(ESI):m/z 327 [M+1]⁺。

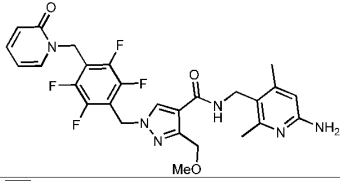
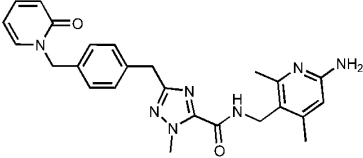
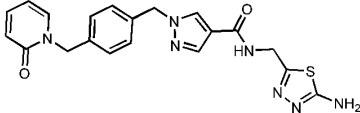
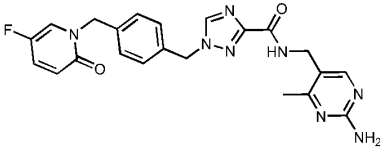
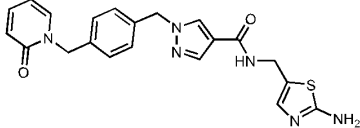
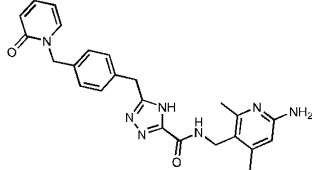
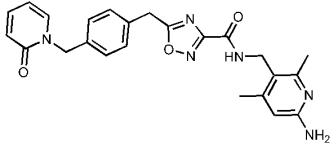
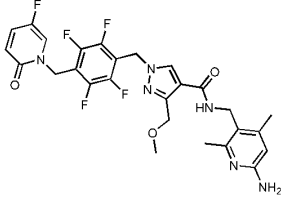
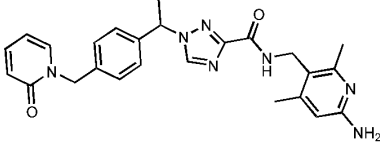
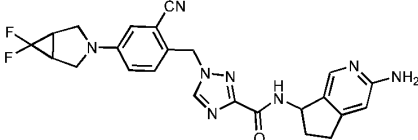
步骤4：向化合物**14-3**（45.0 mg，138μmol，1.00 eq）在DMF（2.00 mL）中的溶液中加入中间体1（25.0 mg，165μmol，1.20 eq）、TEA（41.9 mg，414μmol，57.6μL，3.00 eq）和HATU（78.6 mg，207μmol，1.50 eq）。将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS显示检测到所需质量。将反应混合物在EtOAc（20.0 mL）和H₂O（20.0 mL）

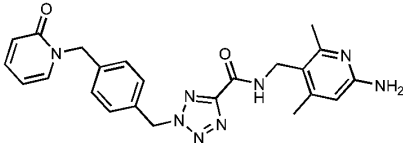
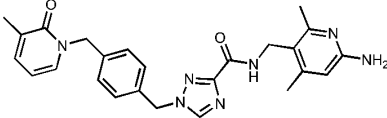
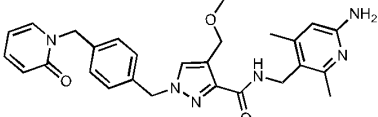
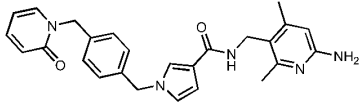
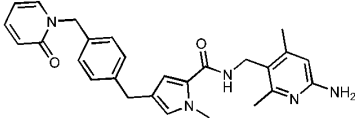
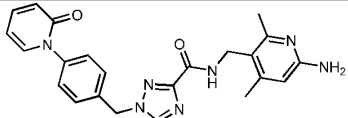
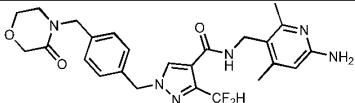
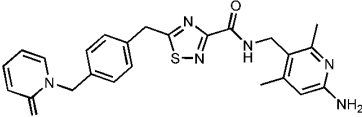
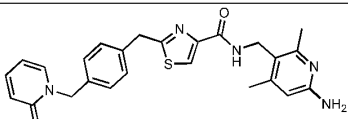
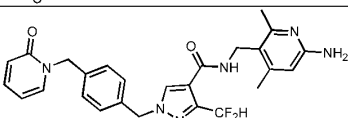
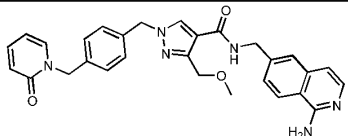
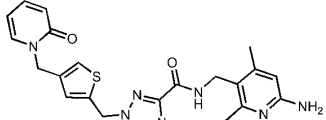
之间分配。分离有机相，用Na₂SO₄干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残留物。残留物通过制备HPLC(柱: Waters Xbridge 150*25mm*5um; 流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN]; 梯度: 最小16%-46%B)。获得白色固体标题化合物**14**(23.29 mg, 50.03μmol, 产率36.28%, 纯度98.71%), 为白色固体。LCMS(ESI):m/z 460 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ 7.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 – 5.54 (m, 1H), 7.39 – 7.38 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 4H), 6.29 - 6.25 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.53 – 4.45 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

使用适当的原料，使用与实施例 2, 3, 5 和 6 中所述类似的程序，来制备下述表所示化合物。

10 表 1.

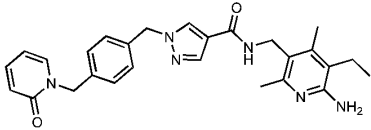
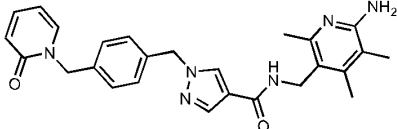
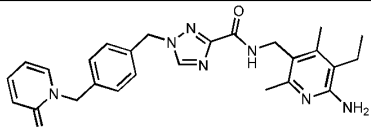
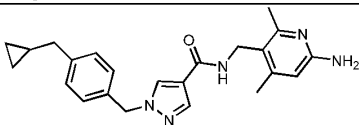
编号	结构式	质谱 ESI (+) m/z[M+1] ⁺
22		516.2
23		462.2
24		505.2
26		463.2
27		430.3

28		559.2
29		458.2
30		422.2
31		449.2
36		421.1
44		444.2
48		445.2
49		577.2
50		458.2
54		477.2

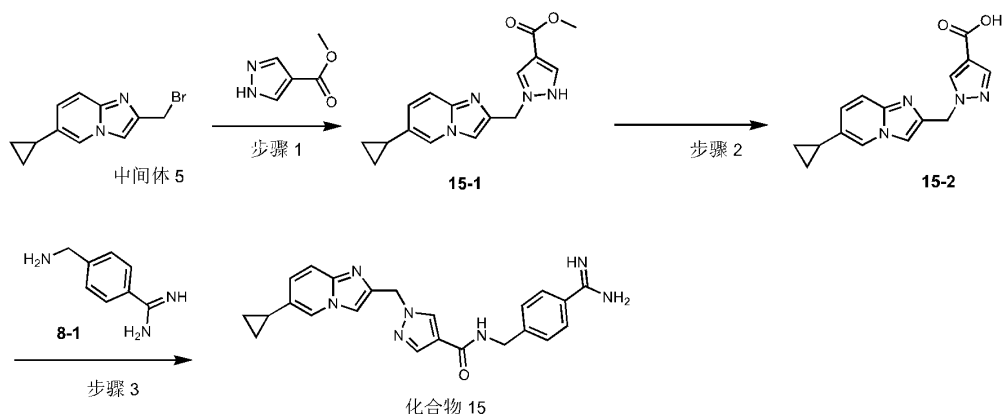
55		445.2
56		458.5
60		487.2
61		442.2
62		456.2
63		430.2
64		499.2
67		461.2
68		460.2
69		493.2
71		509.2
73		450.2

74		491.3
75		457.2
76		466.2
78		448.2
80		512.1
81		467.2
84		461.2
90		516.2
94		467.2
97		469.2
100		463.2
108		483.2

114		472.2
116		511.2
182		507.2
187		454.2
189		468.2
190		512.2
197		450.2
202		536.2
207		450.2
214		455.2
215		471.1
250		458.2

253		471.2
256		457.2
257		472.2
280		390.2

实施例 15. N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 **15**)按照下面的合成路线制备:



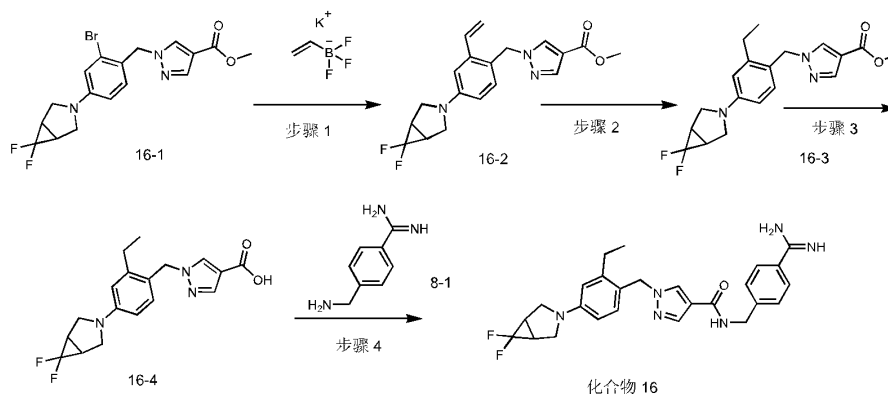
步骤 1: 将中间休 5(0.2 g, 0.8 mmol)在 DMF (3mL)中的溶液中加入 1H-吡唑-4-羧酸甲酯(0.12 g, 0.96 mmol), K_2CO_3 (0.33 g, 2.4 mmol), 并在室温下搅拌混合物过夜。在 LCMS 监测反应完成后, 将混合物用水(100mL)稀释并用 DCM (100mL * 3)提取。复合有机层通过硅藻土过滤, 滤液在减压条件下进行浓缩。通过硅胶(EtOAc 洗脱)层析纯化残基, 得到所需的化合物 **15-1**(0.123 g, 52.12% 收率)为黄色固体。LCMS(ESI):m/z 297.6[M + H]⁺。

步骤 2: 将化合物 **15-1** (0.123 g, 0.42 mmol)在 MeOH (3mL)和水(1.5 mL)中加入 NaOH (0.17 g, 4.2 mmol), 在室温下搅拌 1h。在 LCMS 监测反应完成后, 用 1.0 M 的盐酸溶液调节反应混合物的 pH = 4-5。用 DCM (100mL * 3)提取混合物。结合的有机层通过硅藻土过滤, 滤液在减压下浓缩, 得到所需的黄色固体化合物 **15-2**(0.1 g, 85.34%收率)。LCMS(ESI):m/z 283.5[M + H]⁺。

步骤 3: 将化合物 **15-2** (0.1 g, 0.35 mmol)在 DMF (3mL)中加入化合物 **8-1**(0.052 g, 0.35 mmol), DIEA (0.068 g, 0.52 mmol), HATU (0.13 g, 0.35 mmol), 在室

温下搅拌 2h。在 LCMS 监测反应完成后，将反应混合物用水(100mL)稀释并用 DCM (50mL * 3)提取。复合有机层通过硅藻土过滤，滤液在减压条件下进行浓缩。通过在硅胶上(用 DCM: MeOH = 10:1 洗脱)的层析纯化残基以得到标题化合物 **15**(28.69 mg, 19.59% 收率)作为白色固体。LCMS(ESI):m/z 414.1[M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (d, J = 129.3 Hz, 3H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.93 (s, 1H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.67 (d, J = 4.6 Hz, 2H)。

实施例 16. N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(4-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-乙基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 **16**)按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 向化合物 16-1 (160mg, 0.39mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的溶液中加入三氟乙基硼酸钾 (79mg, 0.58mmol)、Na₂CO₃ (124mg, 1.17mmol)、H₂O (2mL) 和 Pd(dppf)Cl₂ (29mg, 0.039mmol)。用氮气冲洗反应混合物 5 分钟。将混合物在 100°C 下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应完成后，用水 (50 mL) 稀释混合物，并用 EA (50 mL*3) 萃取。将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥。过滤有机相，并在减压下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化 (用 PE:EA=3:1 洗脱)，得到无色油状液体的所需化合物 16-2 (106mg, 产率 75.99%)。MS (ESI) M/Z: 360.2 [M+H]⁺。

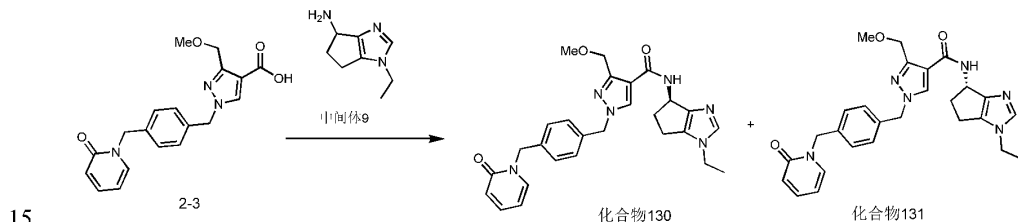
步骤 2: 向化合物 16-2 (106 mg, 0.29 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中的溶液中加入 Pd/C (31 mg, 0.29%mmol)。将反应混合物用 H₂ 冲洗 5 分钟并用 H₂ 保护。将混合物在室温下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应完成后，过滤混合物，并在减压下浓缩滤液。残留物得到无色油状液体的所需化合物 16-3 (100mg, 93.81% 产率)。MS (ESI) M/Z: 384.2 [M+Na]⁺。

步骤 3: 用 2M 氢氧化钠水溶液 (1mL) 处理化合物 16-3 (100mg, 0.28mmol) 在 MeOH (2mL) 中的混合物，并将反应混合物在室温下搅拌 16h。在通过 LCMS 监测反应完成后，用 1M HCl 将反应混合物酸化至 pH=5-6。在减压下浓缩反应物，得到白色固体的所需化合物 16-4 (96mg, 100%产率)。MS (ESI) M/Z: 348.0 [M+H]⁺。

步骤 4: 向化合物 16-4 (70mg, 0.2mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液中加入

DIEA (78mg, 0.6mmol)、HATU (92mg, 0.24mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后向反应物中加入 8-1 (45mg, 0.3mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩反应混合物。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=15:1) 纯化, 得到白色固体的化合物 16 (5.54mg, 5.74%产率)。MS (ESI) M/Z: 479.1 [M+H]⁺; HPLC: 254 nm: 98.558%, 214 nm: 98.700%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 2H), 8.98 (s, 2H), 8.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.67 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

实施例 17. (R) -N-(1-乙基-1,4,5,6-四氢环戊二烯[d]咪唑-4-基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 130) 和 (S) -N-(1-乙基-1,4,5,6-四氢环戊二烯[d]咪唑-4-基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 131) 按照下面的合成路线制备:



向 SM 5 (45mg, 0.13mmol) 在 DMF (3mL) 的溶液中加入 HATU (54mg, 0.14mmol)、DIEA (51mg, 0.39mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后向反应物中加入化合物 8 (39mg, 0.26mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (50mL) 稀释反应混合物, 并用 DCM (50mL*3) 萃取。将合并的有机物浓缩。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=10:1) 纯化, 得到白色固体的所需化合物 (32 mg, 产率 51.64%)。然后将 32mg 化合物进行 SFC 拆分 (AD 手性柱), 得到白色固体的标题化合物 130 (保留时间 3.92min, 9.21mg), MS (ESI) m/z: 487.3 [M+H]⁺; HPLC: 254 nm: 99.453%, 214 nm: 98.272%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 8.9, 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (q, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.85 (dt, *J* = 16.8, 6.4 Hz, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) 和标题化合物 131 (保留时间 5.04 min, 9.46mg), MS (ESI) m/z: 487.3 [M+H]⁺; HPLC: 254 nm: 97.604%, 214 nm: 97.761%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.9, 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 6.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.22 (td, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (s,

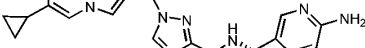
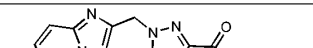
3H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.12 (ddd, $J = 12.8, 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

使用适当的原料，使用与实施例 2, 15,16 和 17 中所述类似的程序，来制备下述表所示化合物。

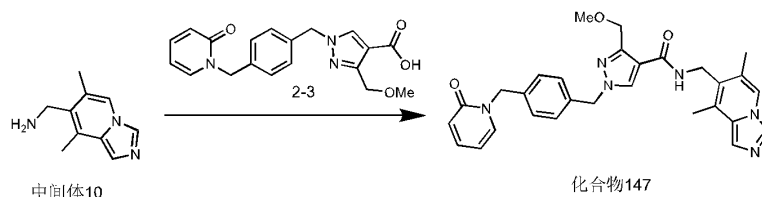
5

表 2.

编号	结构式	质谱 ESI (+) $m/z[M+1]^+$
17		418.2
18		417.2
19		417.2
21		460.2
35		403.2
37		415.2
39		458.2
45		415.2

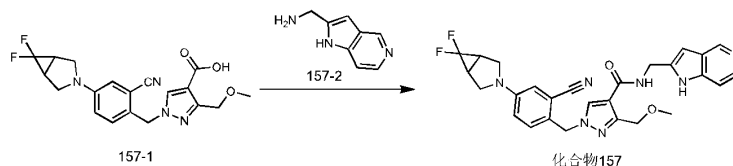
46		415.2
47		417.2

实施例 18. N-((6,8-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基) 甲基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基) 苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (化合物 147) 按照下面的合成路线制备:



5 将化合物 9 (30 mg, 84.90 μ mol, 1 eq)、化合物 8 (20.0 mg, 114 μ mol, 1.34 eq) 和 EDCI (48.8 mg, 255 μ mol, 3.00 eq) 在 Py (1.00 mL) 中的混合物在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。LC-MS (EW47914-151-P1A1) 显示检测到所需质量。将反应混合物过滤并在减压下浓缩, 得到残留物。残留物通过制备 TLC (DCM/MeOH=10/1) 进行纯化。化合物 147 (7.39 mg, 13.6 μ mol, 16.0%产率, 94.4%纯度) 为淡黄色固体, 经核磁共振氢谱 (EW47914-151-P1A)、液相色谱-质谱 (EW47914-51-P1B) 和高效液相色谱 (EW4791451-P1J) 证实。MS (ESI) m/z : 511 [M+H] $^{+}$; $^1\text{H NMR}$: EW47914-151-P1A (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (dd, $J_1 = 1.8$, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.18 - 6.14 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

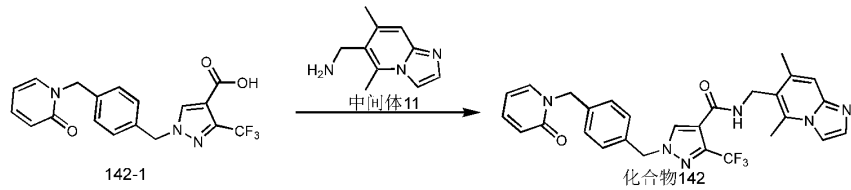
实施例 19. N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-1-(2-氰基-4-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)苄基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(化合物 157)按照下面的合成路线制备:



向 157-1 (参照中间体 6 的合成方法制备) (23 mg, 0.059 mmol) 在 DMF (2 mL) 的溶液中加入 DIEA (23 mg、0.18 mmol)、HATU (27 mg、0.071 mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后向反应物中加入 157-2 (10mg, 0.065 mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩反应

混合物。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=12:1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (15.77mg, 51.45%产率)。MS (ESI) m/z: 518.3[m+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.58 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 3.64 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.72 (d, J = 10.7 Hz, 2H)。

实施例 20. N-((5,7-二甲基咪唑并[1, 2-a]吡啶-6-基) 甲基) -1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲基) 苄基) -3-(三氟甲基) -1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 142) 按照下面的合成路线制备:

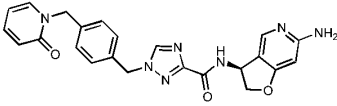
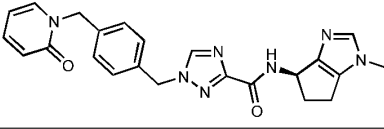
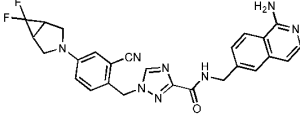
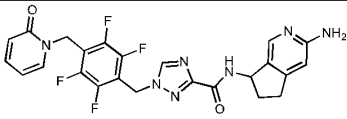
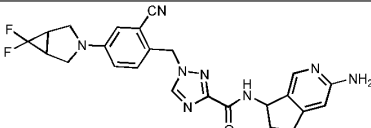
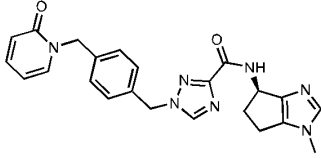
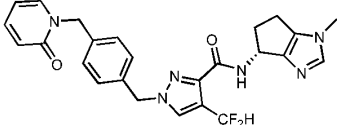
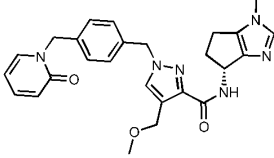
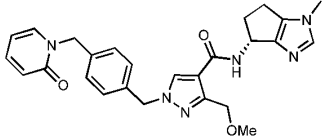
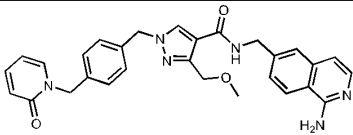
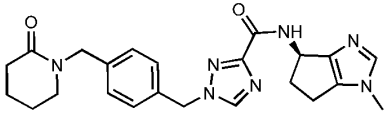


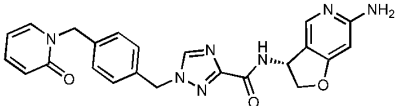
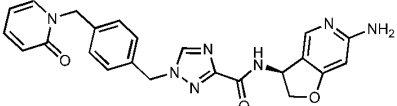
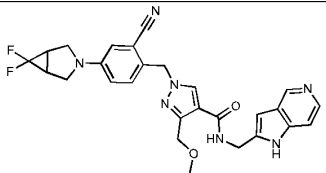
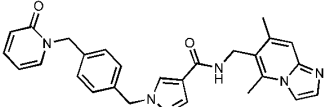
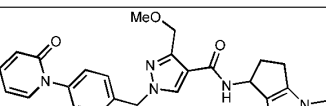
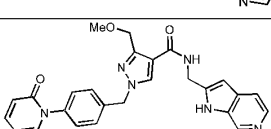
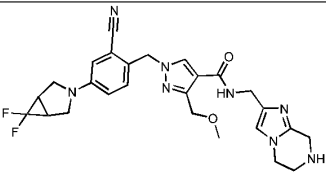
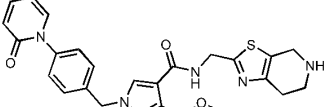
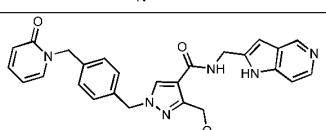
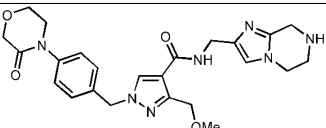
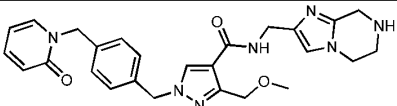
向 1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲基) 苄基) -3-(三氟甲基) -1H-吡唑-4-羧酸 (参照中间体 2-3 的合成方法制备) 化合物 142-1 (45.28 mg, 0.12 mmol) 在 DMF (3 mL) 的溶液中加入 HATU (45.63 mg, 0.12 mol)、DIEA (46.53 mg, 0.36 mmol), 并将混合物在室温下搅拌 0.5 小时。然后向反应中加入化合物中间体 11 (31.54 mg, 0.18mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩反应混合物。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=15:1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (20.74mg, 32.33%产率)。MS (ESI) m/z:535.2[m+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 4H), 6.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.21 (td, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.48 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -59.52 (s)。

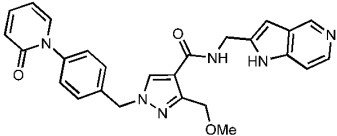
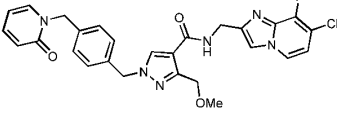
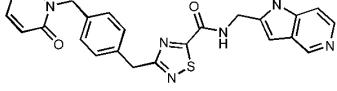
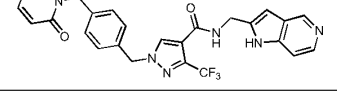
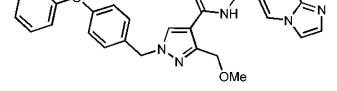
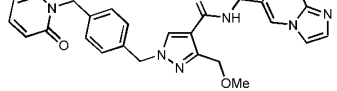
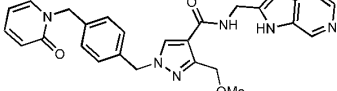
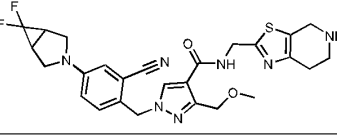
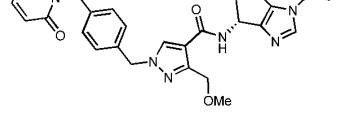
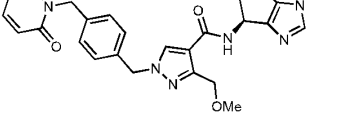
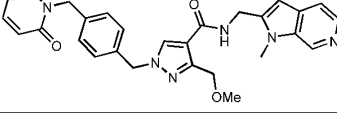
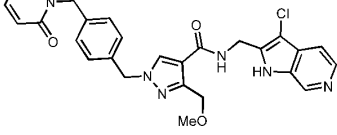
使用适当的原料, 使用与实施例 17, 18, 19 和 20 中所述类似的程序, 来制备下述表所示化合物。

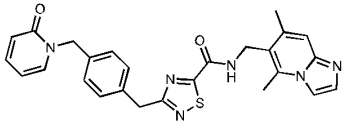
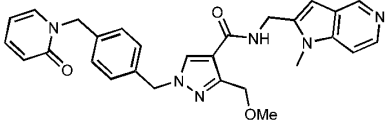
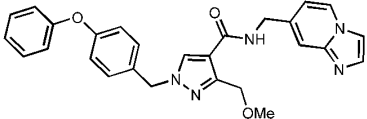
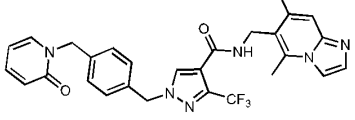
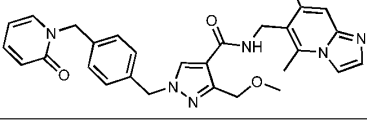
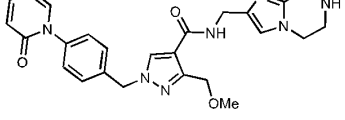
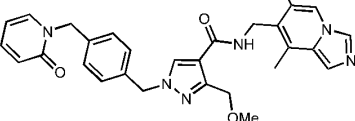
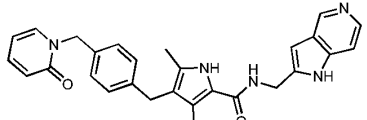
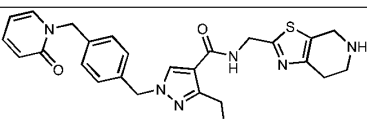
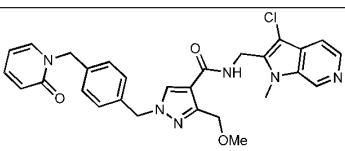
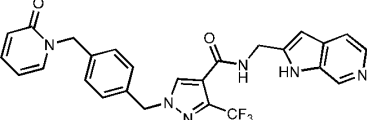
表 3.

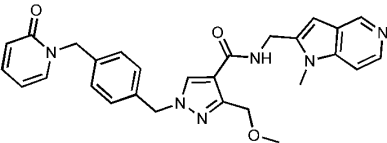
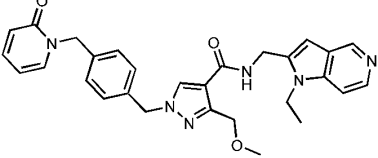
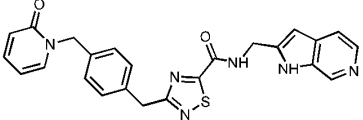
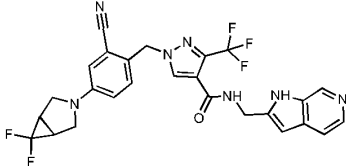
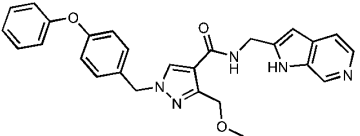
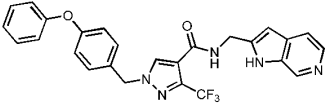
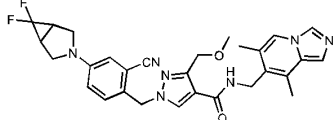
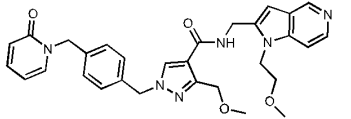
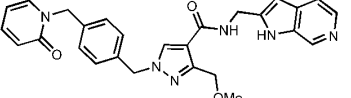
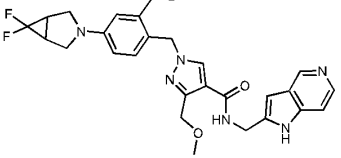
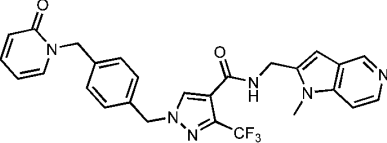
编号	结构式	质谱 ESI (+) m/z[M+1] ⁺
20		478.2
40		476.2

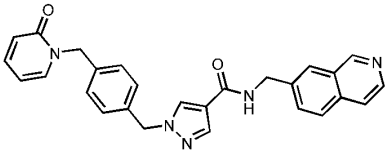
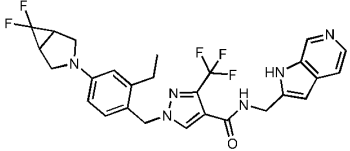
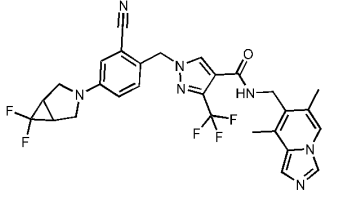
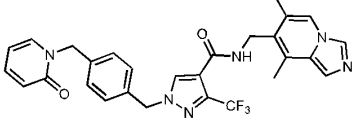
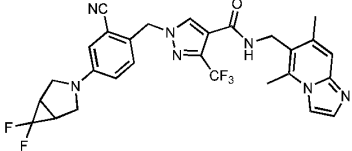
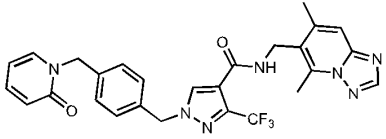
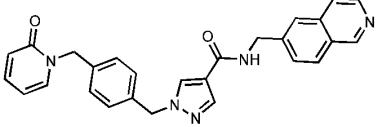
41		444.2
42		430.1
43		501.2
51		514.2
53		477.2
57		430.2
58		479.2
59		473.2
70		473.2
71		509.2
79		434.1

82		444.2
83		444.2
86		518.2
94		467.2
96		459.2
97		467.2
104		523.2
107		491.2
108		482.2
112		480.2
118		488.2

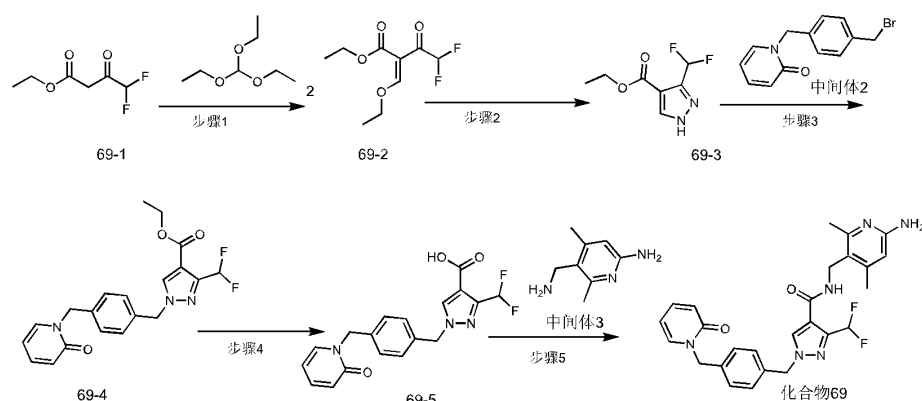
119		467.1
120		535.2
122		457.1
123		507.2
125		468.2
126		483.2
127		483.2
129		540.2
130		487.2
133		487.2
135		497.2
136		517.2

137		485.2
139		497.2
141		468.2
142		535.2
143		511.2
145		474.2
147		511.2
148		466.2
152		505.2
154		531.2
155		507.2

161		497.2
176		511.2
177		457.2
178		542.2
185		468.2
186		492.2
188		546.2
192		541.3
194		483.2
195		521.2
196		521.2

197		450.2
199		545.2
200		570.2
203		535.2
204		570.2
206		536.2
207		450.2

实施例 21.N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(化合物 69)按照下面的合成路线制备:



步骤 1: (Z)-2-(乙氧基亚甲基)-4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯的制备: 向化合物 69-1 (2.0 克, 12.04 毫摩尔) 在乙酸酐 (20 毫升) 中的溶液中加入原甲酸三乙酯 2 (3.57 克, 24.08 毫摩尔), 并将混合物在 100°C 下搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 浓缩反应溶液, 得到黄色油状的所需标题化合物 (2.67 克, 100% 产率), 直接用于下一步反应。MS (ESI) M/Z: 223.1[M+H]⁺。

步骤 2: 3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的制备: 向化合物 69-2 (2.67g, 12.02mmol) 在 EtOH (30mL) 中的溶液中加入水合肼 (0.7mL, 14.42mmol), 并在室温下将混合物搅拌过夜。反应完成后, 用 LCMS 监测, 真空蒸发溶剂, 残留物在硅胶柱 (DCM:MeOH=100:0-96:4) 上用色谱法纯化, 得到白色固体的标题化合物 (1.74g, 产率 76.15%)。MS (ESI) M/Z: 191.0[M+H]⁺。

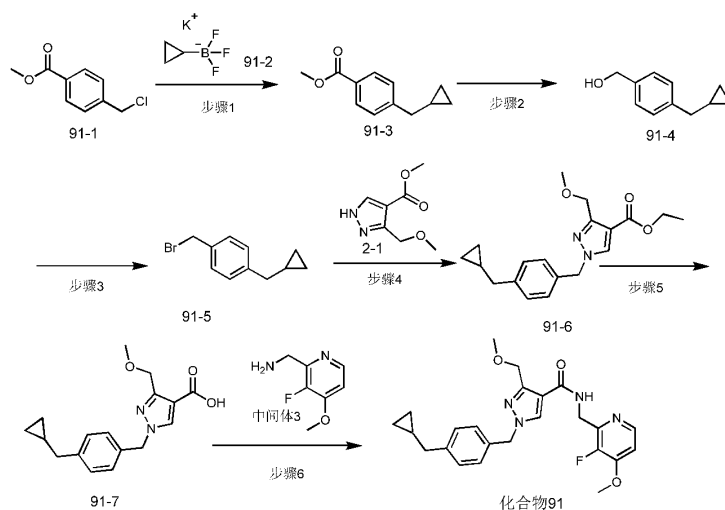
步骤 3: 3-(二氟甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的制备: 向化合物 69-3 (380 mg, 1.19 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的溶液中加入中间体 2 (500 mg, 1.80 mmol)。浓缩合并的有机相, 并通过制备 TLC (PE:EA=1:1) 纯化残留物, 得到标题化合物 (400mg, 57.38% 产率)。MS (ESI) M/Z: 388.1[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (ddt, J = 8.7, 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.37–7.27 (m, 4H), 7.11 (dd, J = 53.6, 2.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.23 (td, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.08 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.23 (qd, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 1.26 (td, J = 7.1, 2.2 Hz, 3H)。

步骤 4: 3-(二氟甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸的制备: 向化合物 69-4 (50mg, 0.13mmol) 在 MeOH (2mL) 中的溶液中加入 NaOH (2M, 1mL, 2mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。通过加入 HCl 溶液 (2M, 1mL, 2mmol) 骤冷反应混合物, 并在减压下浓缩, 得到白色固体的标题化合物 (162mg, 100% 产率)。MS (ESI) M/Z: 360.2[M+H]⁺。

步骤 5: 1-(4-(环丙基甲基)苄基)-N-(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备: 向化合物 69-5 (45mg, 0.13mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液中加入 HATU (59mg, 0.16mmol)、DIEA (50mg, 0.39mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后向反应物中加入中间体 3 (20mg, 0.13mmol)。

将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后，在减压下浓缩反应混合物。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=10:1) 纯化，得到白色固体的标题化合物 (43.54mg, 产率 70.59%)。MS (ESI) M/Z:493.4[M+H]⁺; HPLC: 254 nm: 95.822%, 214 nm: 97.754%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.14 (m, 6H), 6.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 27.4, 20.7 Hz, 4H), 5.35 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.25 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

实施例 22.1- (4- (环丙基甲基) 苄基) -N- ((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基) -3- (甲氧基甲基) -1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 91) 按照下面的合成路线制备:



10

步骤 1: 4- (环丙基甲基) 苯甲酸甲酯的制备: 在 N₂ 下向 4-甲酸甲酯苄氯 (2 g, 10.83 mmol) 在甲苯 (20 mL) 和水 (1 mL) 中的溶液中加入环丙基三氟化硼酸钾 (1.92 g, 13.00 mmol)、Ru phos (0.51 g, 1.08 mmol), Pd₂ (dba)₃ (0.99 g, 1.08 mmol), K₂CO₃ (2.99 g, 21.66 mmol) 并在 120°C 下搅拌 4 小时。用水 (50 mL) 稀释混合物并用 EA (50 mL*3) 萃取。将合并的有机层通过硅藻土垫过滤，并在减压下浓缩滤液。残留物通过硅胶色谱法 (PE:EA=20:1) 纯化，得到无色油状液体的标题化合物 (1.15g, 55.80% 产率)。MS (ESI) M/Z:232.1[M+ACN+H]⁺。

步骤 2: (4- (环丙基甲基) 苄基) 甲醇的制备: 将化合物 91-3 (100 mg, 0.53 mmol) 溶于 THF (3 mL) 中，并在 0°C 下搅拌 15 分钟后，加入到溶液中。将 LiAlH₄ (30 mg, 0.80 mmol) 加入到反应溶液中，并在 0°C 下搅拌 30 分钟后。在通过 LCMS 监测反应完成后，向反应溶液中加入水 (2.0 mL)，并沉淀大量白色固体。通过加入无水硫酸钠干燥反应溶液，过滤，并在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法 (PE:EA=10:1) 纯化所获得的残留物，得到无色油状液体标题化合物 (56mg, 产率 65.67%)。

MS (ESI) M/Z:145.1[M-18+H]⁺。

步骤 3: 1- (溴甲基) -4- (环丙基甲基) 苯的制备: 在 0°C 下向化合物 91-4

(50 mg, 0.31 mmol)的 DCM(10 mL)溶液中缓慢添加 PBr_3 (125.87 mg, 0.46 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应完成。用水(20mL)稀释混合物,并用 DCM(20mL*3)萃取。有机层用盐水洗涤 3 次,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。粗产物通过柱色谱法(PE:EA=30:1)纯化,得到无色油状液体的标题化合物

5 (45mg, 产率 64.86%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 15.1, 6.3 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.29 (s, 2H), 0.80 – 0.69 (m, 1H), 0.32 – 0.22 (m, 2H), 0.03 – -0.04 (m, 2H)。

步骤 4: 1-(4-(环丙基甲基)苄基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的制备: 向化合物 3(35mg, 0.16mmol)在 DMF(2mL)中的溶液中加入 91-5(32mg, 10 0.18mmol)、 K_2CO_3 (44mg, 0.32mmol), 并将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后,用水(50mL)稀释混合物,用 EA(50mL*3)萃取,用 Na_2SO_4 干燥。将合并的有机层在减压下浓缩。残留物通过制备 TLC(PE:EA=5:1)纯化,得到无色油状液体的标题化合物(39mg, 76.38%产率)。MS (ESI) M/Z :329.2[M+H] $^+$ 。

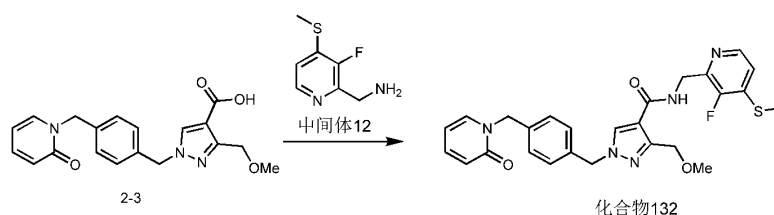
15 步骤 5: 1-(4-(环丙基甲基)苄基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的制备: 向化合物 91-6(40mg, 0.12mmol)在 MeOH(2mL)中的溶液中加入 NaOH (2M, 1mL, 2mmol), 并在室温下搅拌混合物 1 小时。在通过 LCMS 监测反应完成后,通过加入 HCl 溶液(2M、1.05mL、2.1mmol)淬灭反应混合物,并在减压下浓缩,得到白色固体的标题化合物(70mg, 100%产率)。MS (ESI) 20 m/z :301.2[m+H] $^+$ 。

步骤 6: 1-(4-(环丙基甲基)苄基)-N-((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备:

N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(4-(环丙基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 105)按照下面的合成路线的制备: 向化合物 91-7(35mg, 0.12mmol)在 DMF 25 (1mL)中的溶液中加入 DIEA(47mg, 0.36mmol)、HATU(55mg, 0.14mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后向反应物中加入中间体 3(21mg, 0.13mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后,在减压下浓缩反应混合物。残留物通过制备 TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化,得到棕色固体的标题化合物(15.76mg, 30.84%产率)。MS (ESI) m/z :439.4[m+H] $^+$; HPLC: 254 nm: 98.800%, 214 nm: 98.780%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29 – 8.20 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.47 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 1H), 0.49 – 0.40 (m, 2H), 0.17 (q, J = 4.9 Hz, 2H)。

30 实施例 23. N-((3-氟-4-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 132)按照下面的合成路线制备:

35

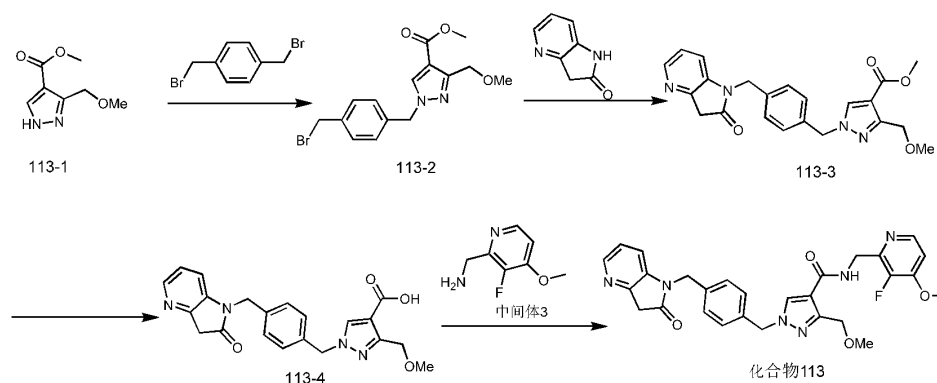


将粗品 2-3 (35mg, 0.098 mmol), 粗品中间体 12 (17mg, 0.098 mmol), HATU (37 mg, 0.098 mmol) 和 TEA (0.046 mL, 0.33 mmol) 依次加入到 DMF (2 mL) 中, 室温反应 1 小时。加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 水 (50 mL×1) 和饱和氯化钠水溶液 (50 mL×1) 分别洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残余物, 残余物经制备板 (DCM: MeOH=10:1) 分离得化合物 132 (5 mg, 收率: 12.0%), 白色固体。

MS (ESI) M/Z: 508.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.60 – 8.52 (m, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.17 (m, 4H), 7.01 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.63 – 6.57 (m, 1H), 6.17 – 6.10 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.74 (dd, *J* = 4.9, 2.1 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

实施例 24. N-((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(化合物 113) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 1-(4-(溴甲基)苄基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯的制备: 室温下, 将化合物 3-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (200 mg, 1.18 mmol) 和碳酸钾 (324 mg, 2.35 mmol) 依次加入到乙腈 (5 mL) 中, 室温搅拌 5 分钟, 加入 1,4-双(溴甲基)苯 (261 mg, 1.44 mmol), 80°C 搅拌 16 小时。加入水 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 水 (20 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 分别洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物, 残余物经色谱柱 (EA: PE=0-100%) 分离纯化得到标题化合物 (110 mg, 收率: 25%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 353.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-

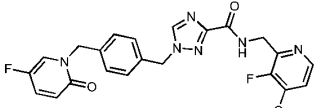
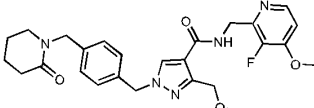
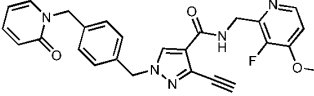
基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯的制备:在室温下, 113-2(60mg, 0.17 mmol)加入到乙腈(3 mL)中, 分批加入 K_2CO_3 (30 mg, 0.217 mol), 1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮 (25 mg, 0.19 mol), 由室温升至 80°C 搅拌 12h。加入水(10 mL), DCM (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤减压浓缩得残余物, 经 TLC(DCM: MeOH=10:1, Rf=0.5)分离纯化得到标题化合物(22mg, 收率: 31.8%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 407.17 [M+1]⁺。

步骤 3: 3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-羧酸的制备: 室温下, 将化合物 113-3 (22 mg, 0.054 mmol) 加入到甲醇(3 mL)中, 加入溶于水(1 mL)中的氢氧化钠(10mg, 0.25 mmol)溶液, 室温搅拌 24 小时。用 1N 氯化氢水溶液调节反应液 pH 至酸性, DCM (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物(25 mg, crude), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 393 [M+1]⁺。

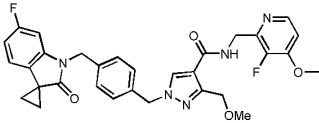
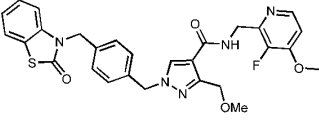
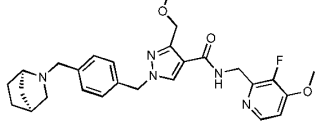
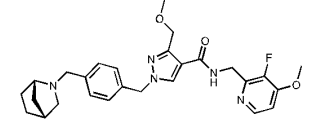
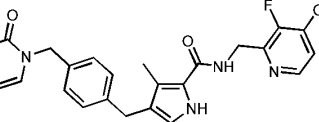
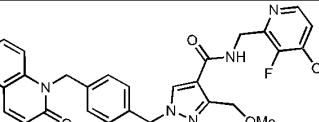
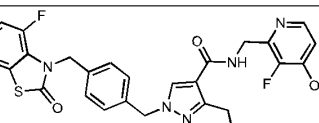
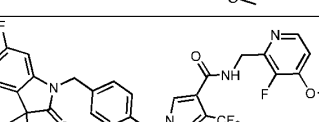
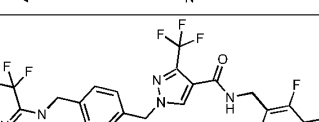
步骤 4: N-((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺的制备: 室温下, 将化合物 113-4 (25mg, 0.063 mmol), 5 (11.8mg, 0.075 mmol), HATU (28.72mg, 0.075 mmol) 和三乙胺 (25.45 mg, 0.252 mmol) 依次加入到 DMF (2 mL) 中, 室温搅拌 1 h, 加入水(10 mL), DCM (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤减压浓缩得残余物, 残余物经色谱柱(甲醇: 二氯甲烷=0-100%)分离纯化得到标题化合物(4mg, 收率: 11.86%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 531.21 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ 8.39 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 6.7, 5.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.49 (dd, *J* = 5.4, 2.3 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.21 (s, 3H)。

使用适当的原料, 使用与实施例 21, 22, 23 和 24 中所述类似的程序, 来制备下表所列化合物。

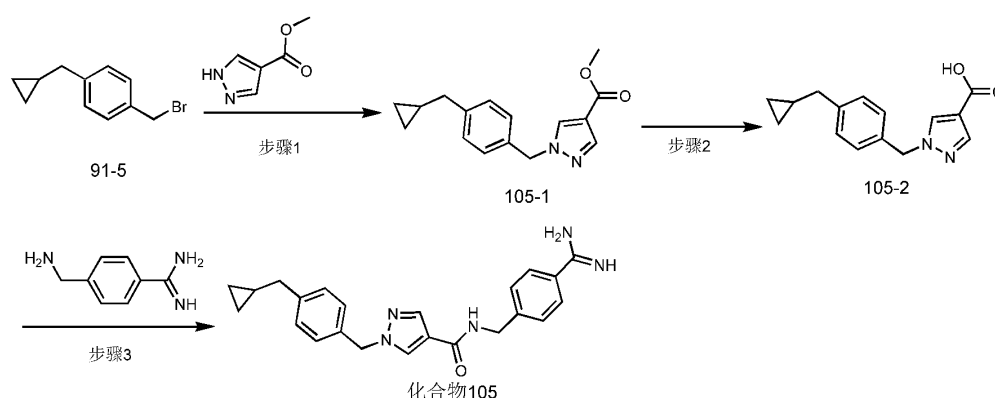
表 4.

编号	结构式	质谱 ESI(+)m/z[M+1] ⁺
32		467.2
77		496.2
85		472.1

88		461.2
89		484.2
90		516.2
91		439.2
92		478.2
98		515.2
101		494.3
102		497.3
103		490.2
106		464.2
113		544.2
117		477.2
124		514.2

138		574.2
140		548.2
149		494.3
150		494.3
151		461.2
159		542.2
160		566.2
181		598.2
198		585.2

实施例 25. N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(4-(环丙基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 105) 按照下面的合成路线制备:

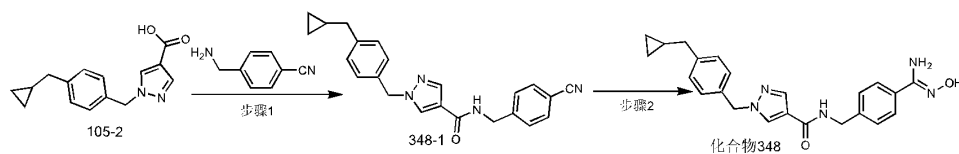


步骤 1: 1-(4-(环丙基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的制备: 向 4-(环丙基甲基)苄溴 200 mg, 0.89 mmol) 在 DMF (8 mL) 中的溶液中加入 1H-吡唑-4-羧酸甲酯 (134.69 mg, 1.07 mmol)、 K_2CO_3 (246.01 mg, 1.78 mmol), 并将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (20 mL) 稀释混合物, 用 EA (10 mL*3) 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤有机层, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过制备 TLC (PE:EA=10:1) 纯化, 得到白色固体的所需化合物 1 (202mg, 产率 84.11%)。MS (ESI) m/z : 271.2[m+H]⁺。

步骤 2: 1-(4-(环丙基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸的制备: 向化合物 105-1 (50mg, 0.18mmol) 在 MeOH (2mL) 中的溶液中加入 NaOH (2M, 0.3mL, 0.6mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。在通过 LCMS 监测反应完成后, 通过加入 HCl 溶液 (2M, 0.35 mL, 0.7 mmol) 淬灭反应混合物, 并在减压下浓缩, 得到白色固体的标题化合物 (82.51 mg, 100%产率)。MS (ESI) m/z : 257.2[m+H]⁺。

步骤 3: N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(4-(环丙基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备: 向化合物 105-2 (47.41mg, 0.18mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液中加入 HATU (68.44mg, 0.18mol)、DIEA (69.79mg, 0.54mmol), 并将混合物在室温下搅拌 0.5 小时。然后向反应中加入 4-氨基甲酰基苄胺 (29.54mg, 0.20mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用 H₂O (20mL) 稀释反应混合物, 并用 DCM:MeOH=8:1 (10mL*3) 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤有机相, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=8:1) 纯化, 得到白色固体的所需化合物 105 (54.03mg, 产率 75.38%)。MS (ESI) m/z : 38.82[m+H]⁺; HPLC: 254 nm: 97.718%, 214 nm: 98.699%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 17.4, 8.1 Hz, 7H), 5.30 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 0.98 – 0.87 (m, 1H), 0.48 – 0.40 (m, 2H), 0.17 (q, J = 5.0 Hz, 2H)。

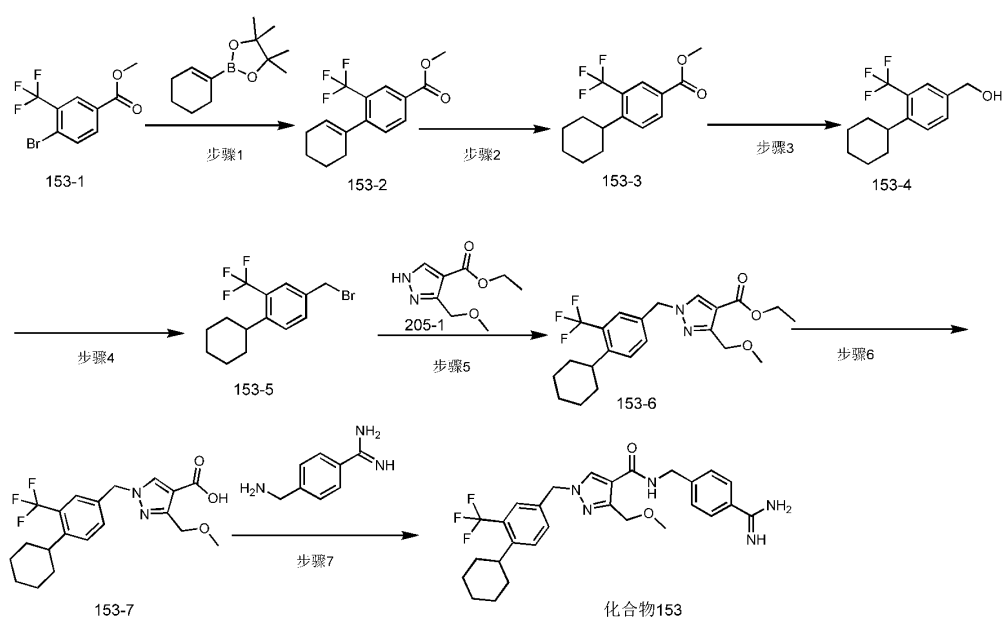
实施例 26. (Z) -1-(4-(环丙基甲基)苄基)-N-(4-(N'-羟基氨基甲酰)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 348) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: N-(4-氰基苄基)-1-(4-(环丙基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备: 向 1-(4-(环丙基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸 (50mg, 0.20mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液中加入 DIEA (77mg, 0.60mmol)、HATU (91mg, 0.24mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后将化合物 4-(氨基甲基)苯甲腈 (34mg, 0.26mmol) 加入到反应中。将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。通过 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩反应混合物。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=60:1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (30.0mg, 41.51%产率)。MS (ESI) m/z: 371.2 [M+H]⁺。

步骤 2: (Z)-1-(4-(环丙基甲基)苄基)-N-(4-(N'-羟基氨基甲酰)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备: 向化合物 348-1 (20mg, 0.054mmol) 在 EtOH (6mL) 和 H₂O (2mL) 中的溶液中加入羟胺盐酸盐 (18.76mg, 0.27mmol) 和 Na₂CO₃ (28.62mg, 0.27mol)。混合物在 85°C 下在氮气下回流 2 小时。在 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩反应混合物。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=8:1) 和反相柱纯化, 得到白色固体的标题化合物 348 (7.50mg, 34.4%产率)。MS (ESI) m/z: 404.3 [M+H]⁺; HPLC: 254 nm: 98.695%, 214 nm: 99.018%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 5.30 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 0.53 – 0.38 (m, 2H), 0.17 (d, J = 4.7 Hz, 2H)。

实施例 27. N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(4-环己基-3-(三氟甲基)苄基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 153) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 2-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氢-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯的制备: 向化合物 153-1 (850 mg, 3.0 mmol) 在 1,4-二噁烷 (15 mL) 和水 (1.5 mL) 中的溶液中加入化合物 SM2 (686 mg, 3.3 mmol) 和 K_2CO_3 (829 mg, 6.0 mmol)。将该混合物用氮气吹扫 5 分钟。然后加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (219 mg, 0.3 mmol), 并将混合物在 $100^\circ C$ 下搅拌 4 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。将反应混合物倒入 100 毫升水中, 并用 EA (100 毫升*3) 萃取。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥。残留物通过硅胶色谱法纯化 (用 PE:EA=100:0 至 90:10 洗脱), 得到标题化合物 (805mg, 94.30%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H)。

步骤 2: 4-环己基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的制备: 向化合物 153-2 (805mg, 2.83mmol) 在 MeOH (15mL) 中的溶液中加入 Pd/C (200mg), 并将混合物在室温下搅拌 16h。通过 LCMS 监测反应完成后, 过滤反应混合物, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过硅胶色谱法纯化 (用 PE:EA=100:0 至 90:10 洗脱), 得到标题化合物 (800mg, 产率 98.68%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 – 8.01 (m, 2H), 7.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=10.4$ Hz, 3H), 2.87 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.77 (dd, $J=44.5, 10.7$ Hz, 5H), 1.56 (dd, $J=22.3, 10.6$ Hz, 2H), 1.32 (dt, $J=23.8, 11.9$ Hz, 3H)。

步骤 3: (4-环己基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇的制备: 在 $-5^\circ C$ 下冷却至化合物 153-3 (200 mg, 0.7 mmol) 在干 THF (10 mL) 中的溶液中。将 $LiAlH_4$ (1M 在 THF 中) (1.05 毫升, 1.05 毫摩尔) 逐滴加入溶液中。使混合物达到室温, 并将溶液在室温下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用饱和 NH_4Cl 溶液猝灭反应。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 并用 EA (50mL*3) 萃取。将合并的有机物浓缩。残留物通过制备 TLC (PE:EA=8:1) 纯化, 得到标题化合物 (152mg,

84.24%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 – 7.43 (m, 3H), 5.30 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.82 – 1.67 (m, 5H), 1.51 (dd, J = 22.6, 10.6 Hz, 2H), 1.34 (dd, J = 23.8, 10.3 Hz, 3H)。

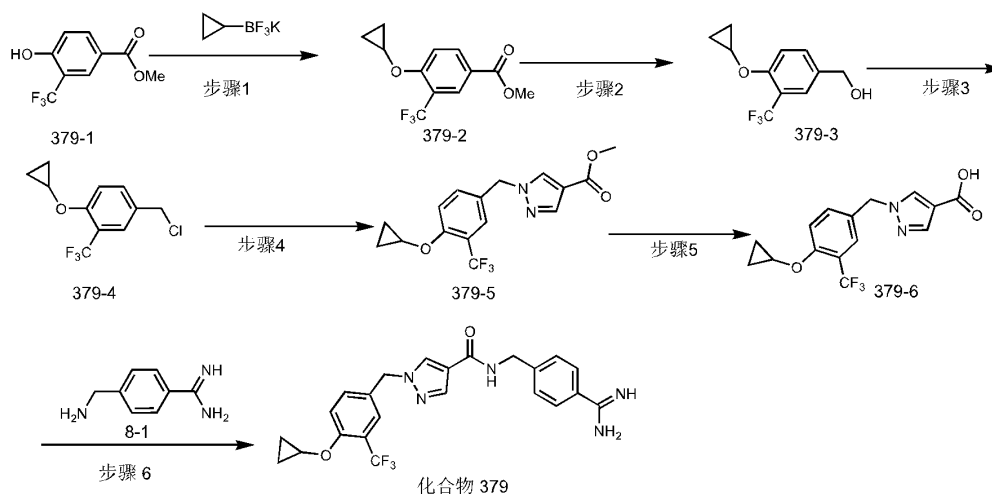
步骤 4: 4-(溴甲基)-1-环己基-2-(三氟甲基)苯的制备: 在-0°C 下冷却至
5 化合物 153-4 (152 mg, 0.59 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中。将三溴化磷 (160mg, 0.59mmol) 加入到该溶液中。使混合物达到室温, 并将溶液在室温下搅拌 10 分钟。通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (50mL) 稀释反应混合物, 并用 DCM (50mL*3) 萃取。将合并的有机物浓缩。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=15:1) 纯化, 得到标题化合物 (115 mg, 60.8%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 – 7.56 (m,
10 3H), 4.77 (s, 2H), 2.80 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.83 – 1.65 (m, 5H), 1.52 (dd, J = 21.7, 9.9 Hz, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 3H)。

步骤 5: 1-(4-环己基-3-(三氟甲基)苄基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-
羧酸乙酯的制备: 向化合物 153-5 (115mg, 0.36mmol) 在 DMF (8mL) 中的溶液
15 中加入化合物 205-1 (72mg, 0.40mmol)、K₂CO₃ (124mg, 0.90mmol), 并将混
合物在室温下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (50mL) 稀释反应
混合物, 并用 DCM (50mL*3) 萃取。浓缩合并的有机相, 并通过制备 TLC (PE:EA
=2:1) 纯化残留物, 得到所需标题化合物 (60mg, 39.48%产率)。¹H NMR (400 MHz,
DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.52
(s, 2H), 4.21 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.80 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.85 – 1.62 (m,
20 5H), 1.49 (dd, J = 23.5, 11.7 Hz, 2H), 1.37 – 1.22 (m, 6H)。

步骤 6: 1-(4-环己基-3-(三氟甲基)苄基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-
羧酸的制备: 向化合物 153-6 ((34mg, 0.08mmol) 在 MeOH (2mL) 中的溶液
中加入 NaOH (2M, 0.5mL, 1mmol), 并在室温下搅拌混合物 1 小时。通过加入 HCl
溶液 (2M、0.5mL、1mmol) 淬灭反应混合物, 并在减压下浓缩, 得到白色固体的
25 标题化合物 (90mg, 100%产率)。MS (ESI) m/z : 397.0 [M+H]⁺。

步骤 7: N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(4-环己基-3-(三氟甲基)苄基)-3-(甲
氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备: 向化合物 153-7 ((30mg, 0.076mmol) 在
DMF (3mL) 中的溶液中加入 HATU (30mg, 0.08mmol)、DIEA (30mg, 0.24mmol),
并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后向反应物中加入化合物 4-氨基甲酰基苄胺
30 (12mg, 0.84mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成
后, 在减压下浓缩反应混合物。残留物通过反相 HPLC 纯化, 得到白色固体的标
题化合物的盐酸盐 (22.18mg, 55.55%产率)。MS (ESI) m/z : 528.3[m+H]⁺; ¹H NMR
(400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 8.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H),
7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 5.39 (s, 2H),
35 4.64 – 4.33 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.78 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.74 – 1.59 (m,
3H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.32 (t, J = 10.8 Hz, 3H)。

实施例 28. N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(4-环丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 379) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 4-环丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯的制备: 向化合物 379-1(400mg, 1.82mmol) 在甲苯 (16mL) 和 H₂O (4mL) 中的溶液中加入化合物环丙基三氟化硼酸钾 (673mg, 4.55mmol)、1, 10-菲罗啉 (131mg, 0.73mmol)、Cu(OAc)₂ (132mg, 0.73 mmol)、K₂CO₃ (754mg, 5.46mmol)。将该混合物用氧气吹扫 2 分钟。然后将混合物在 70°C 下在氧气下搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应完成后, 将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。将反应混合物倒入 H₂O (150mL) 中, 并用 EA (150mL*3) 萃取。将合并的有机物浓缩。残留物用反相柱纯化, 得到所需的油状标题化合物 (94mg, 产率 19.88%)。MS (ESI) m/z:261.1[m+H]⁺。

步骤 2: (4-环丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)甲醇的制备: 在 0°C 下冷却至化合物 379-2 (50 mg, 0.34 mmol) 在干 THF (15 mL) 中的溶液中。将 LiBH₄ (39 毫克, 1.80 毫摩尔) 逐滴加入溶液中。使混合物达到室温, 并将溶液在室温下搅拌过夜。反应完成后, 通过 LCMS 进行监测。用饱和的 NH₄Cl 溶液猝灭反应。用水 (100mL) 稀释反应混合物, 并用 EA (100mL*3) 萃取。将合并的有机物浓缩。残留物在硅胶柱上通过色谱法纯化 (PE:EA=100:0 至 PE:EA=0:100), 得到所需标题化合物 (36mg, 42.92%产率)。MS (ESI) m/z:215.0[m-OH]⁺。

步骤 3: 4-(氯甲基)-1-环丙氧基-2-(三氟甲基)苯的制备: 在 0°C 下向化合物 379-3 (36 mg, 0.16 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液中缓慢添加 SOCl₂ (38 mg, 0.32 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用 NaHCO₃ 饱和溶液 (10mL) 稀释反应混合物, 并用 DCM (30mL*3) 萃取。将合并的有机相在减压下浓缩以获得标题化合物 (26mg, 产率 66.91%)。MS (ESI) m/z:251.0[m+H]⁺。

步骤 4: 1-(4-环丙氧基-3-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的制备: 向化合物 379-4 (26 mg, 0.10 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的溶液中加入化合物吡

咯-3-羧酸甲酯（15 mg，0.12 mmol）和 K_2CO_3 （27 mg，0.20 mmol）。将混合物在室温下搅拌过夜。通过 LCMS 监测反应完成后，在减压下浓缩反应混合物。残留物通过快速色谱法（PE:EA=100:0 至 50:50）纯化，得到标题化合物（18mg，产率 50.99%）。MS（ESI） m/z :341.1[m+H]⁺。

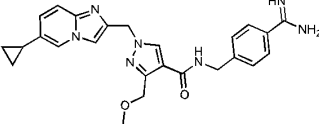
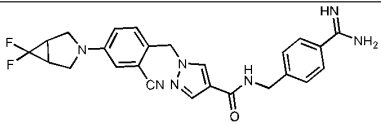
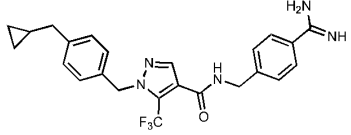
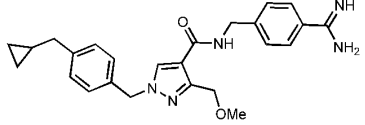
5 步骤 5：1-（4-环丙氧基-3-（三氟甲基）苄基）-1H-吡唑-4-羧酸的制备：向化合物 379-5（18mg，0.053mmol）在 MeOH（2mL）中的溶液中加入 NaOH（2M，1mL，2mmol），并将混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后，通过 LCMS 进行监测。通过加入 HCl 溶液（2M，1mL，2mmol）骤冷反应混合物，并在减压下浓缩，得到标题化合物（17mg）。MS（ESI） m/z :327.0[m+H]⁺。

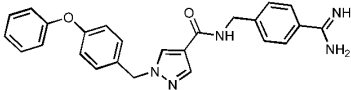
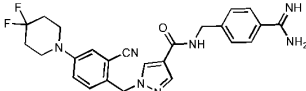
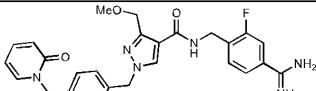
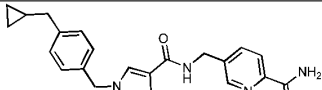
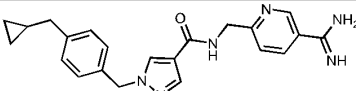
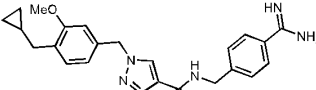
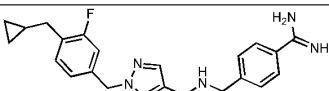
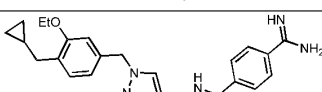
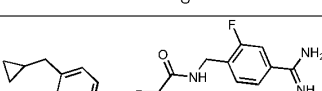
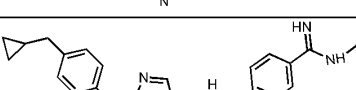
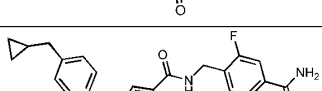
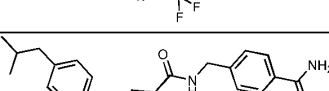
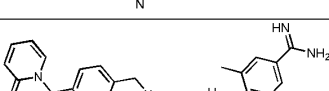
10 步骤 6：N-（4-氨基甲酰基苄基）-1-（4-环丙氧基-3-（三氟甲基）苄基）-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备：向化合物 379-6（17mg，0.052mmol）在 DMF（2mL）中的溶液中加入 DIEA（20mg，0.16mmol）、HATU（22mg，0.057mmol），并在室温下搅拌混合物 5 分钟。然后将化合物 8-1（14mg，0.062mmol）加入到反应中。将该混合物在室温下搅拌 15 分钟。反应完成后通过 LCMS 监测，反应完成后，通过
15 LCMS 监控，反应混合物通过反相柱纯化，得到白色固体的标题化合物 379（5.45mg，21.18%产率）。

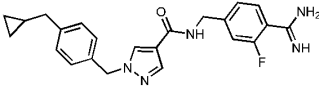
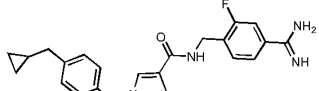
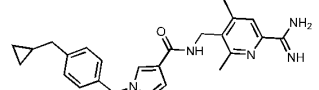
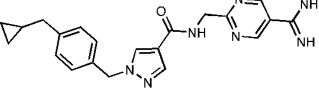
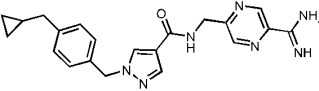
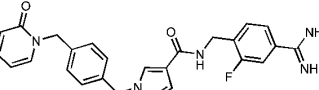
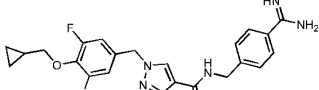
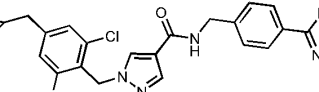
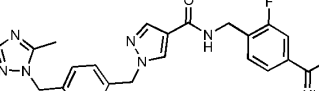
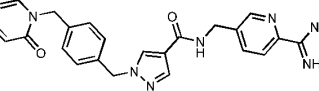
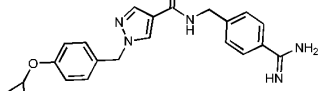
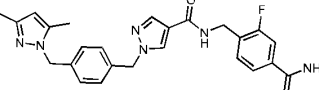
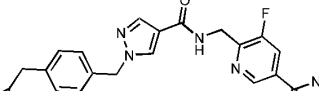
MS（ESI） m/z :458.4[m+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.41 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.02 (dt, J =
20 8.3, 4.3 Hz, 1H), 0.88 – 0.74 (m, 2H), 0.69 – 0.56 (m, 2H)。

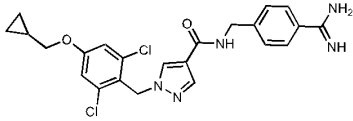
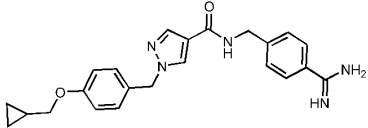
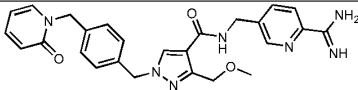
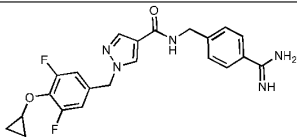
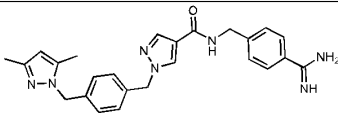
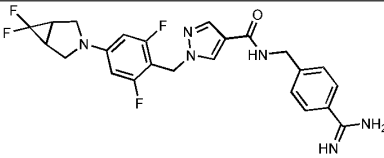
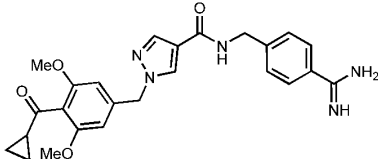
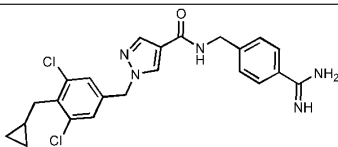
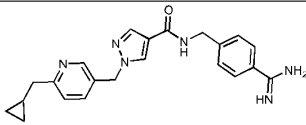
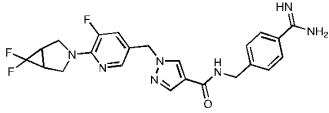
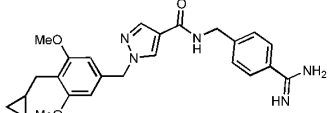
使用适当的原料，使用与实施例 25,26, 27 和 28 中所述类似的程序，来制备下表所列化合物。

表 5.

编号	结构式	质谱 ESI(+) m/z [M+1] ⁺
39		458.2
40		476.2
109		456.2
121		432.2

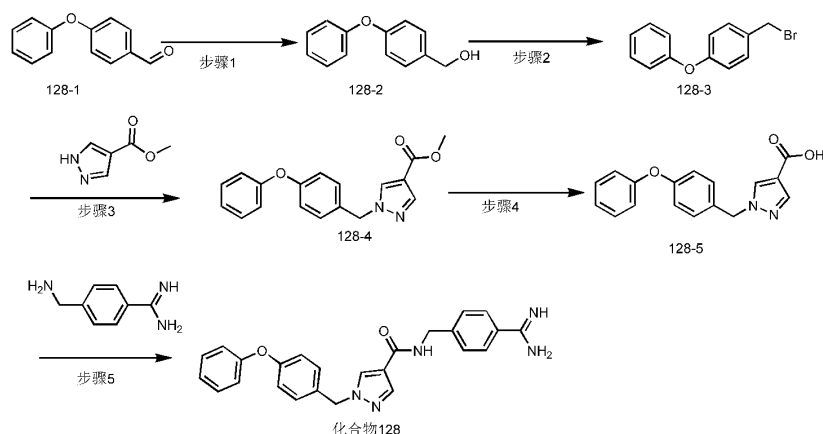
128		426.2
158		478.2
241		503.2
242		389.2
243		389.2
255		418.2
262		406.2
264		432.2
270		406.2
271		402.2
275		474.2
312		390.2
314		469.2

321		406.2
322		406.2
323		417.2
329		390.2
330		390.2
341		459.2
345		440.2
347		456.2
351		461.2
353		442.2
354		390.2
355		460.2
358		407.2

359		472.1
360		404.2
361		486.2
365		426.2
366		442.2
368		487.2
371		462.2
372		456.1
373		389.2
374		470.2
375		448.2

379		458.2
380		424.2
381		416.2
382		519.2
385		472.2
386		486.2
387		521.2
388		487.2
393		470.1
394		438.2

实施例 29. N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 128) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 4-苯氧基苯甲醇的制备: 氮气保护下, 将化合物 128-1 (1.0 g, 5.05 mmol) 加入到甲醇 (10 mL) 中, 降温到 0°C, 加入硼氢化钠 (575 mg, 15.14 mmol), 自然恢复到室温搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL), EA (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 水 (100 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (100 mL) 分别洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物, 残余物经色谱柱 (EA: PE=0-100%) 分离纯化得到标题化合物 (850 mg, 收率: 85%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 202.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 4-苯氧基苄溴的制备: 氮气保护下, 将化合物 128-2 (800 mg, 4.00 mmol) 加入到 DCM (10 mL) 中, 降温到 0°C 中, 滴加溶于 DCM (5 mL) 中的三溴化磷 (1.7 g, 6.00 mmol), 自然恢复到室温搅拌 1 小时。降温到 0°C, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 调节反应液 pH 到 8 左右, DCM (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得标题化合物 (850 mg, 收率: 80%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 263.0 [M+H]⁺。

步骤 3: 1-(4-苯氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的制备: 室温下, 将化合物 128-4 (780 mg, 2.52 mmol) 加入到乙醇 (10 mL) 中, 加入溶于水 (2 mL) 中的氢氧化钠 (504 mg, 12.60 mmol) 溶液, 室温搅拌 16 小时。用 1N 氯化氢水溶液调节反应液 pH 至酸性, DCM (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得标题化合物 (700 mg, 收率: 94%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 295.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 1-(4-苯氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸的制备: 室温下, 将化合物吡唑-4-羧酸甲酯 (354 mg, 2.70 mmol) 和碳酸钾 (2.1 g, 15.26 mmol) 依次加入到 DMF (10 mL) 中, 室温搅拌 5 分钟, 加入化合物 128-3 (800 mg, 3.05 mmol), 室温搅拌 2 小时。加入水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 水 (50 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (50 mL) 分别洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得残余物, 残余物经色谱柱 (EA: PE=0-100%) 分离纯化得到标题化合物 (780 mg, 收率: 94%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 309.1 [M+H]⁺。

步骤 5: N-(4-氨基甲酰基苄基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备: 室温下, 将化合物 128-5 (50 mg, 0.17 mmol), HATU (77 mg, 0.20 mmol)

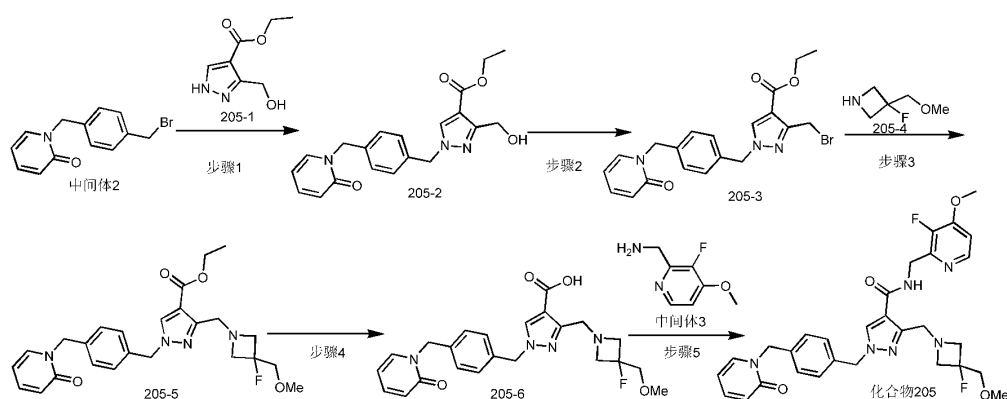
和三乙胺（52 mg，0.51 mmol）依次加入到 DMF（2 mL）中，室温搅拌 0.5 h，加入化合物 4-氨基苯咪唑（45 mg，0.20 mmol），室温搅拌 0.5 h。加入水（10 mL），DCM（10 mL×3）萃取，合并有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤减压浓缩得残余物，残余物经色谱柱（甲醇：二氯甲烷=0-100%）分离纯化得到标题化合物（25 mg，收率：35%），黄色固体。MS (ESI) M/Z: 426.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 3H), 8.78 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

使用适当的原料，使用与实施例 22 和 29 中所述类似的程序，来制备下表所列化合物。

表 6.

编号	结构式	质谱 ESI (+) m/z[M+1] ⁺
115		492.2
117		477.2
133		473.2
134		494.2
141		468.2

实施例 30. 3-((3-氟-3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基（化合物 205）按照下面的合成路线制备：



步骤 1: 3-(羟甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的制备: 向中间体 2 (1.00g, 3.60mmol, 1.0eq) 和 205-1 (734mg, 4.32mmol, 1.2eq) 在 DMF (10mL) 中的混合物中加入 K_2CO_3 (994mg, 7.20mmol, 2.0eq), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。用 H_2O (30mL) 稀释反应混合物, 用 EtOAc (20mL*3) 萃取, 用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤有机相, 减压浓缩滤液。残留物通过硅胶柱 (PE/EA=1/2) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (700mg, 53.0% 产率)。MS (ESI) m/z: 368.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 3-(溴甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的制备: 在室温下向化合物 205-2 (30 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) 在无水 MeCN (5 mL) 中的溶液中加入 PBr_3 (43 mg, 0.16 mmol, 2.0 eq), 并将混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌 1h。通过 TLC 监测反应完成后, 用 H_2O (10mL) 稀释反应混合物, 用 EtOAc (10mL*3) 萃取, 用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤有机相, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过制备 TLC (PE/EA=1/1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (24mg, 68.6% 产率)。MS (ESI) m/z: 431.2 $[M+H]^+$ 。

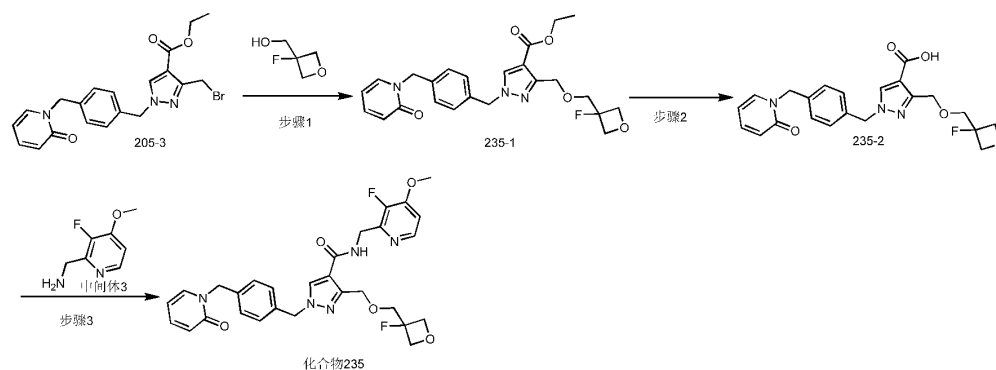
步骤 3: 3-(3-氟-3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的制备: 将化合物 205-3 (24 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq) 和 205-4 (11 mg, 0.09 mmol, 1.5 eq) 在 DMF (2 mL) 中的混合物加入 DIEA (16 mg, 0.12 mmol, 2.0 eq), 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。在通过 LCMS 监测反应完成后, 用 H_2O (10 mL) 稀释反应混合物, 用 EtOAc (10 mL*3) 萃取, 用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤有机相, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过制备 TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (12 mg, 46.2% 产率)。MS (ESI) m/z: 469.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 3-(3-氟-3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯)苄基)-1H-吡唑-4-羧酸的制备: 在室温下向化合物 205-5 (12 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq) 在 EtOH (0.8 mL) 和 H_2O (0.2 mL) 中的溶液中加入 NaOH (5 mg, 0.12 mmol, 4.0 eq), 并将混合物在 $60^\circ C$ 下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用 HCl 溶液 (4.0M) 调节反应混合物的 pH=4-5。在真空下浓

缩后的标题化合物粗品直接用于下一步骤。MS (ESI) m/z : 441.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 3-((3-氟-3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基的制备: 将化合物 205-6 (来自前一步骤的浓缩物) 和中间体 3 (8mg, 0.04mmol, 1.2eq) 在 DMF (2mL) 中的混合物加入 HATU (19mg, 0.05mmol, 1.5eq)、TEA (10mg, 0.10mmol, 3.0eq), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。在通过 LCMS 监测反应完成后, 用 H₂O (10mL) 稀释反应混合物, 并用 EtOAc (10mL*3) 萃取, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤有机相, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过制备 TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (3.5mg, 两步产率 23.6%)。MS (ESI) m/z : 579.3 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.57-6.50 (m, 1H), 6.35 (td, J = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.64 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22-3.08 (m, 2H)。

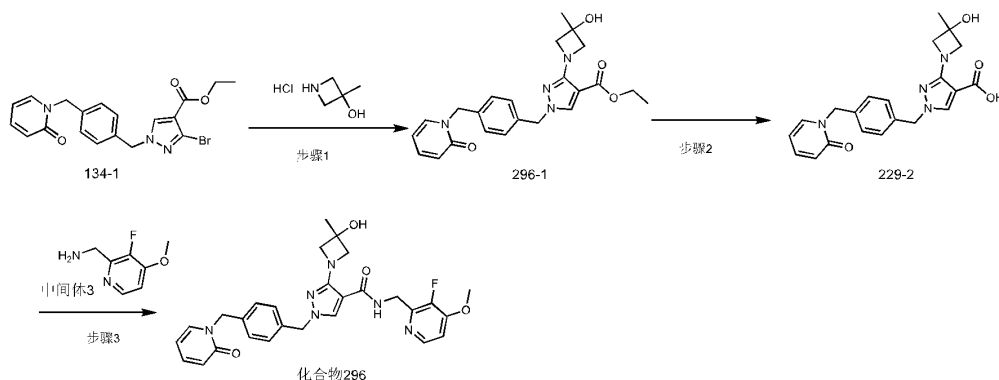
实施例 31. N-((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)甲基 (化合物 235) 按照下面的合成路线制备:



(10 mg, 0.24mmol, 4.0 eq), 并将混合物在 60°C下搅拌 2 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用 HCl 溶液 (4.0M) 调节反应混合物的 pH=4-5。在真空下浓缩后得到标题化合物粗品, 直接用于下一步骤。MS (ESI) m/z:428.3[m+H]⁺。

步骤 3: N-((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基)-3-((3-氟氧杂环丁烷-3-基) 甲氧基) 甲基的制备: 将化合物 235-1 (来自前一步) 和中间体 3 (14mg, 0.07mmol, 1.2eq) 在 DMF (3mL) 中的混合物加入 HATU (34mg, 0.09mmol, 1.5eq)、TEA (18mg, 0.18mmol, 3.0eq), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。在通过 LCMS 监测反应完成后, 用 H₂O (10mL) 稀释反应混合物, 并用 EtOAc (10mL*3) 萃取, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤有机相, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过制备 TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (3.5mg, 两步产率 10.3%)。MS (ESI) m/z:566.3[m+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.21 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.12-8.09 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.1, 1H), 6.15 (td, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.75-4.64 (m, 4H), 4.58-4.46 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.88 (m, 2H)。

实施例 32. N-((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基)-3-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基) 苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (化合物 296) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 3-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲基) 苄基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的制备: 将化合物 134-1 (40 mg, 0.096 mmol), 3-甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (18 mg, 0.14 mmol), XantphosPdG3 (18 mg, 0.019 mmol) 和碳酸铯 (94 mg, 0.29 mmol) 加入到 NMP (2 mL) 中, 120°C 反应过夜。降至室温, 加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 水 (50 mL*1) 和饱和氯化钠水溶液 (50 mL*1) 分别洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残余物, 残余物经制备板 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 纯化得标题化合物 (25 mg, 收率: 61.7%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 423.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 3-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基) 甲基) 苄基)-1H-吡啶-4-羧酸的制备: 将化合物 296-1 (25 mg, 0.059 mmol) 和氢氧化

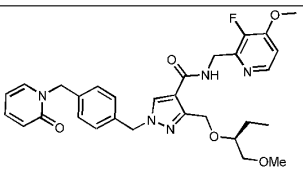
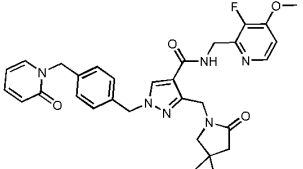
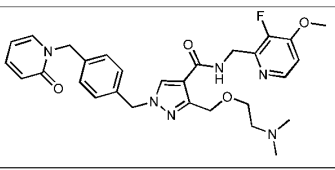
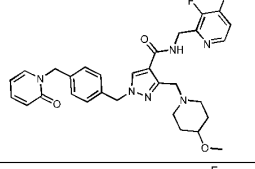
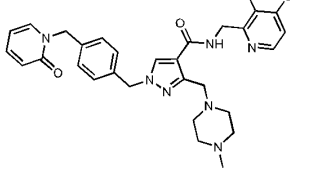
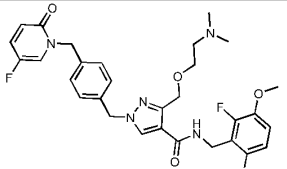
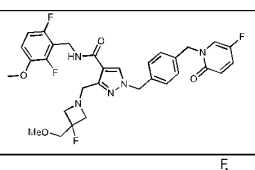
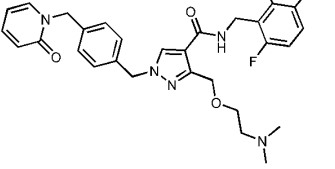
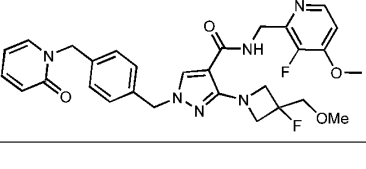
锂一水合物（5 mg，0.12 mmol）加入到甲醇（2 mL）和水（0.4 mL）中，室温反应过夜。用盐酸二氧六环溶液中和反应液至 pH=5-6，将反应液减压浓缩得标题化合物粗品可直接用于下一步。MS (ESI) M/Z: 395.1 [M+H]⁺。

步骤 3: N-((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备: 将粗品 296-2，中间体 3（17 mg，0.089 mmol），HOBt（24 mg，0.18 mmol），EDCI（35 mg，0.18 mmol）和 DIEA（0.041 mL，0.24 mmol）依次加入到 DMF（2 mL）中，室温反应 1 小时。加入水（20 mL），二氯甲烷（30 mL×3）萃取，合并有机相，水（50 mL×1）和饱和氯化钠水溶液（50 mL×1）分别洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得残余物，残余物经制备板（DCM: MeOH=10:1）分离得标题化合物（10 mg，收率：31.8%），白色固体。MS (ESI) M/Z: 533.2 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.15 (d, *J* = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.9, 6.7, 2.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 6.7, 5.6 Hz, 1H), 6.58 – 6.50 (m, 1H), 6.36 (td, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 3.38 – 3.29 (m, 2H), 1.23 (s, 3H)。

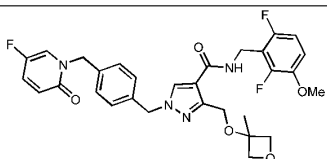
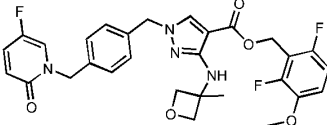
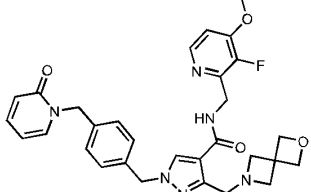
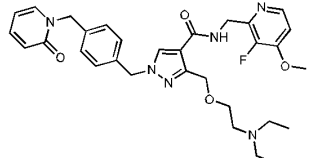
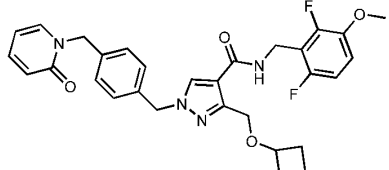
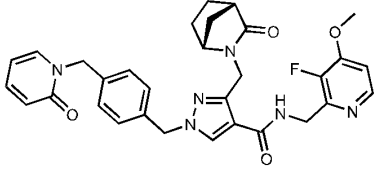
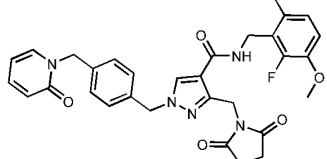
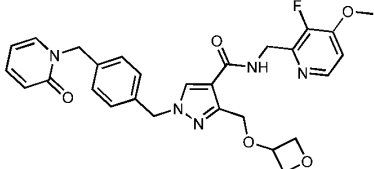
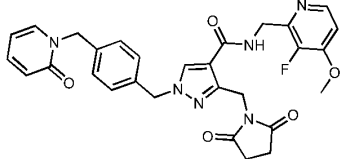
使用适当的原料，使用与实施例 8，30, 31 和 32 中所述类似的程序，来制备下表所列化合物。

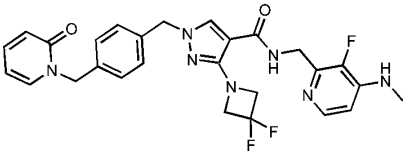
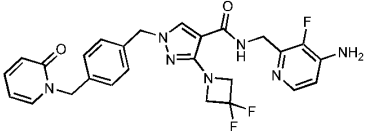
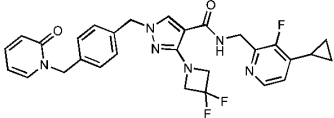
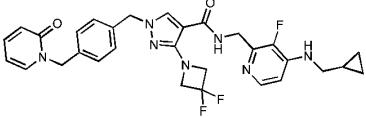
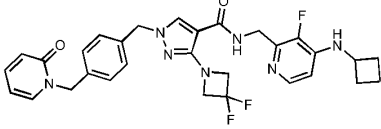
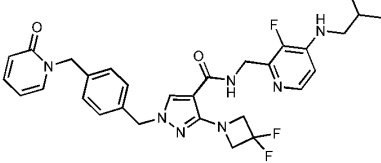
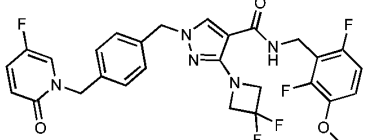
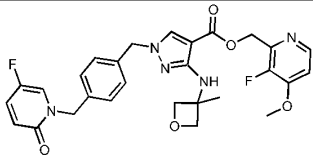
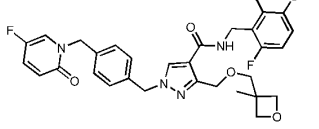
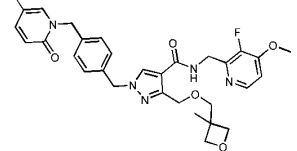
表 7.

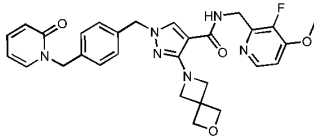
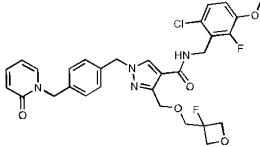
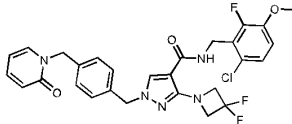
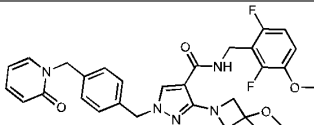
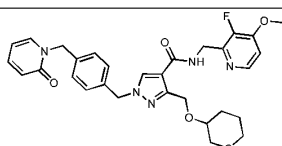
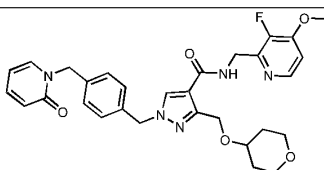
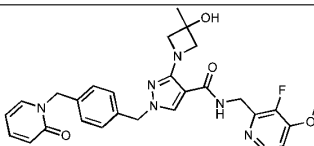
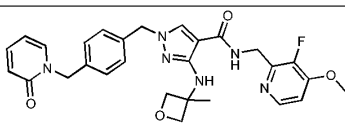
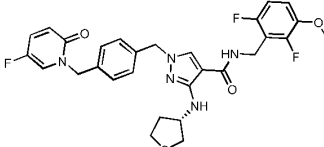
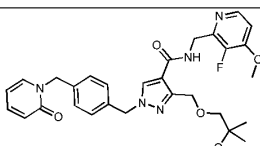
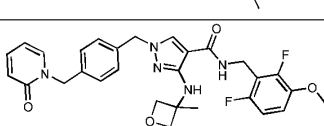
编号	结构式	质谱 ESI(+) <i>m/z</i> [M+1] ⁺
162		536.2
164		563.2
169		545.2
171		547.2

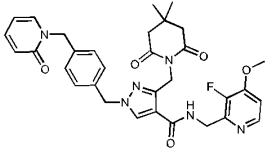
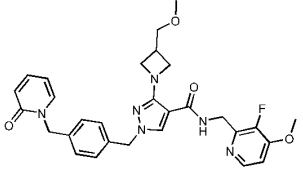
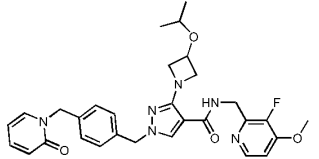
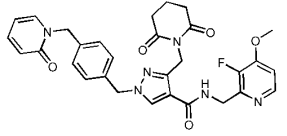
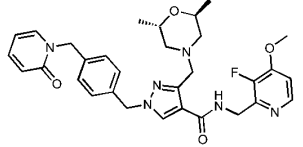
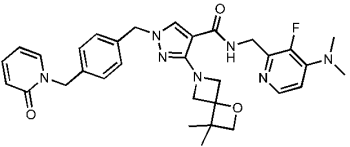
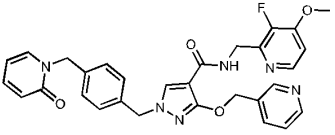
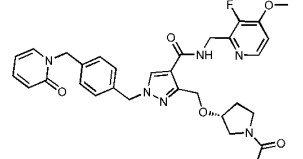
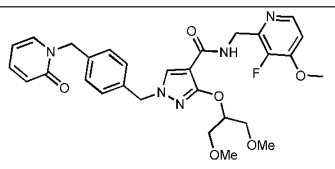
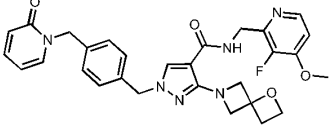
172		564.2
174		573.3
191		549.3
201		575.3
213		560.3
219		584.2
220		614.2
222		566.3
223		565.2

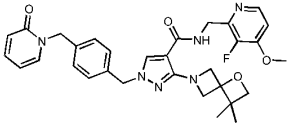
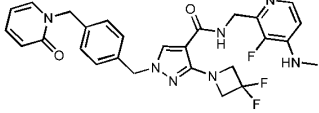
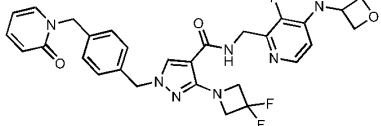
224		533.2
225		578.3
226		545.2
229		555.2
230		592.3
231		610.3
232		545.2
233		556.2
234		601.2
235		566.2

236		583.2
237		569.2
238		559.2
239		577.3
240		549.2
247		571.2
248		576.2
249		534.2
252		539.2

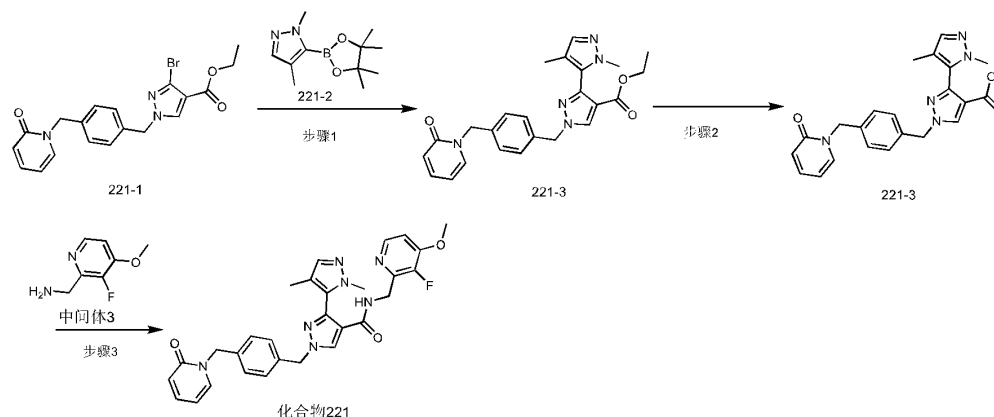
265		538.2
268		524.2
272		549.2
277		578.2
278		578.2
279		580.3
281		574.2
284		552.2
285		597.2
286		580.2

288		545.2
289		599.2
290		572.2
291		564.2
294		562.2
295		562.2
296		533.2
297		533.2
298		568.2
299		564.3
300		550.2

305		601.3
306		547.2
307		561.3
308		573.2
309		575.3
313		586.3
315		555.2
316		589.3
318		566.2
319		545.2

320		573.3
324		538.2
332		580.2

实施例 33. N-((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2',4'-二甲基-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基]-1H-, 2'-H-[3,3'-双吡啶]-4-羧酰胺(化合物 221)按照下面的合成路线制备:



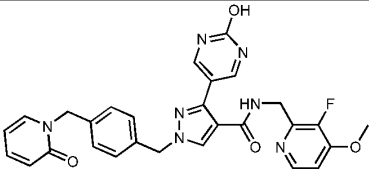
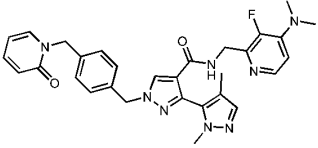
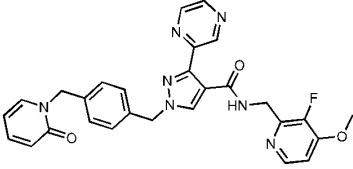
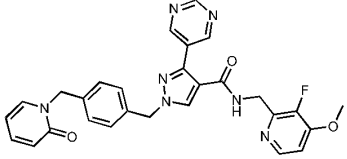
- 5 步骤 1: 2',4'-二甲基-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基]-1H-, 2'-H-[3,3'-双吡啶]-4-羧酸的制备: 氮气保护下, 将化合物 221-1 (30 mg, 0.072 mmol), 221-2 (24 mg, 0.11 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (6 mg, 0.0072 mmol), 磷酸钾 (54 mg, 0.25 mmol) 依次加入到 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 中, 110°C 反应过夜。降至室温, 加水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 水 (50 mL×1) 和饱和氯化钠水溶液 (50 mL×1) 分别洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残余物, 残余物经制备板 (DCM: MeOH=10:1) 分离得标题化合物 (12 mg, 收率: 38.7%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 432.2 [M+H]⁺。
- 10 步骤 2: 2',4'-二甲基-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基]-1H-, 2'-H-[3,3'-双吡啶]-4-羧酸乙酯的制备: 将化合物 221-3 (12 mg, 0.028 mmol) 和氢氧化锂一水合物 (3 mg, 0.056 mmol) 加入到甲醇 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 室温反应过夜。用盐酸二氧六环溶液中和反应液至 pH=5-6, 将反应液减压浓缩得标题化合物粗品直接用于下一步。MS (ESI) M/Z: 404.2 [M+H]⁺。

步骤 3: N-((3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2',4'-二甲基-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)基)甲基)苄基]-1H-, 2'-H-[3,3'-双吡啶]-4-羧酰胺的制备: 将粗品

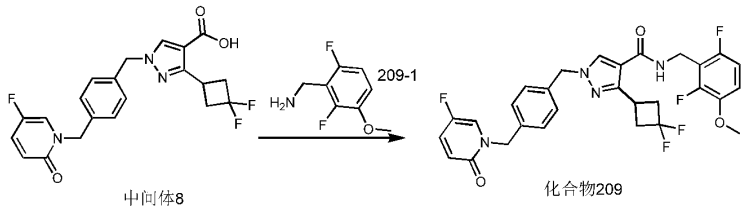
221-4, 中间体 3 (7 mg, 0.034 mmol), HATU (13 mg, 0.034 mmol) 和 TEA (0.016 mL, 0.11 mmol) 依次加入到 DMF (2 mL) 中, 室温反应 1 小时。加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 水 (50 mL×1) 和饱和氯化钠水溶液 (50 mL×1) 分别洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得残余物, 残余物经制备板 (DCM: MeOH=10:1) 分离得标题化合物 (6 mg, 收率: 39.6%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 542.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.26 (s, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 6.8, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 5H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.58 – 6.51 (m, 1H), 6.36 (td, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

使用适当的原料, 使用与实施例 33 中所述类似的程序, 来制备下表所列化合物。

表 8.

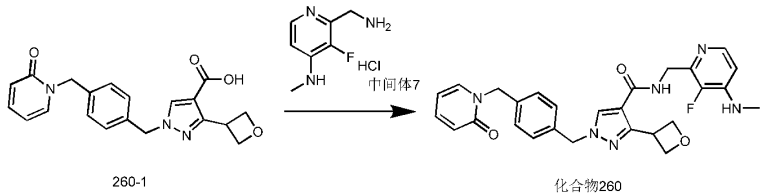
编号	结构式	质谱 ESI (+) m/z[M+1] ⁺
165		542.2
166		555.3
301		526.2
304		526.2

实施例 34. N- (2,6-二氟-3-甲氧基苄基) -3- (3,3-二氟环丁基) -1- (4- ((5-氟-2-氧代吡啶-1 (2H) 基) 甲基) 苄基) -1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 209) 按照下面的合成路线制备:



向中间体 8 (38 mg, 0.091 mmol) 在 DMF (2 mL) 的溶液中加入 DIEA (35 mg, 0.27 mmol)、HATU (38 mg, 0.10 mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后将化合物 209-1 (16mg, 0.091mmol) 加入到反应中。将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。通过 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩反应混合物。残留物通过
5 制备 TLC (DCM:MeOH=11 : 1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (11.41mg, 21.89%^{产率})。MS (ESI) m/z: 573.4 [M+H]⁺; HPLC: 254 nm: 99.478%, 214 nm: 99.303%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 – 7.94 (m, 1H), 7.57 (ddd, J = 10.3, 7.2, 3.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (td, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 10.0, 5.4
10 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.39 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 2.93 – 2.69 (m, 4H)。

实施例 35. N-((3-氟-4-(甲氨基)吡啶-2-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (化合物 260)
按照下面的合成路线制备:

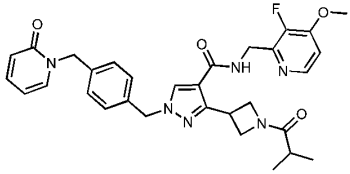
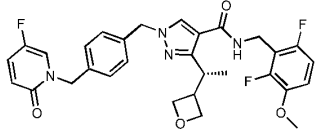
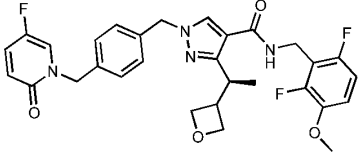
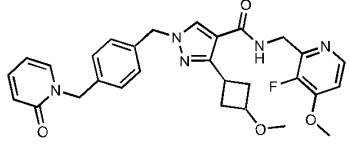
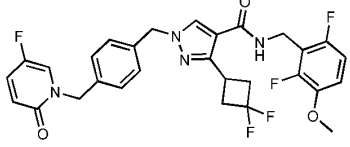
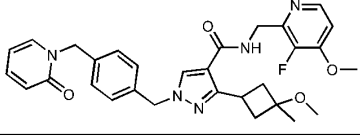
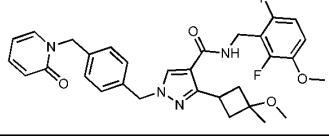
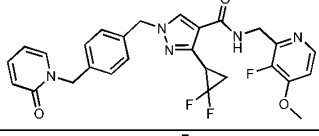
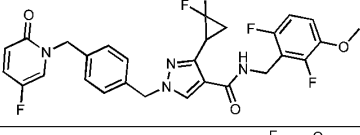
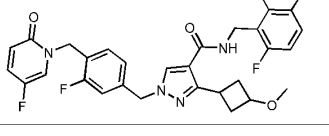


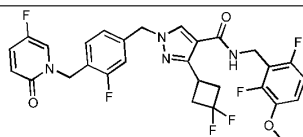
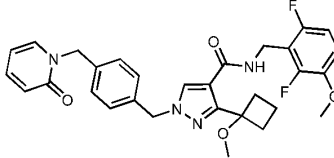
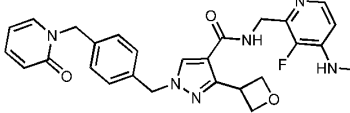
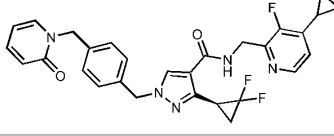
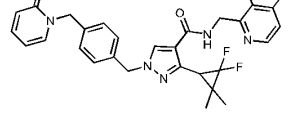
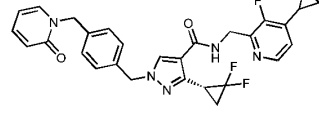
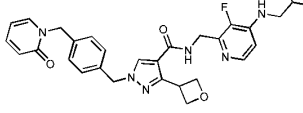
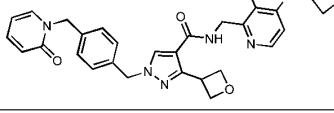
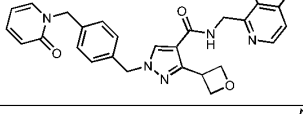
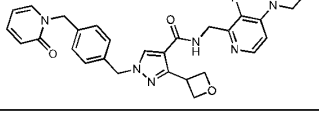
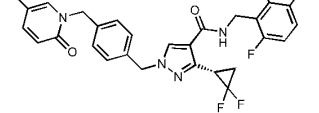
室温下将化合物 260-1 (220 mg, 0.60 mmol)、1-羟基苯并三唑 (122 mg, 0.90 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (172 mg, 0.9 mmol) 和三乙胺 (181 mg, 1.80 mmol) 依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 室温搅拌 10 分钟, 加入化合物中间体 7 (126 mg, 0.73 mmol), 室温搅拌 16 小时。加入水
20 (25 mL), 乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取, 合并有机相, 水 (50 mL) 和饱和氯化钠 (50 mL) 分别洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液, 减压浓缩得残余物, 残余物经色谱柱 (二氯甲烷: 甲醇=0-10%) 分离纯化得到标题化合物 260 (130 mg, 收率: 43%), 白色固体。MS (ESI) M/Z: 503.21 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.8, 2.0
25 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 4H), 6.58 – 6.49 (m, 2H), 6.42 – 6.37 (m, 1H), 6.26 – 6.19 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.79 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 4.68 (dd, J = 6.8, 5.6 Hz, 2H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

使用适当的原料, 使用与实施例 34 和 35 中所述类似的程序, 来制备下表所列化合物。

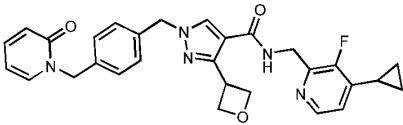
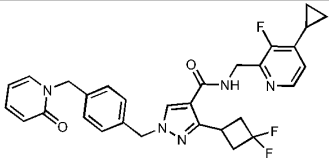
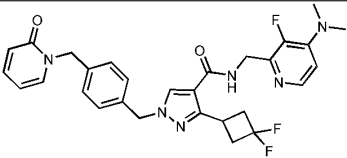
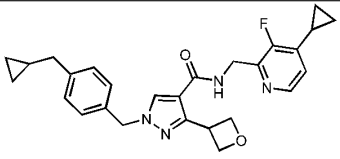
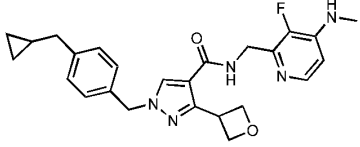
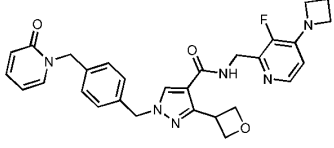
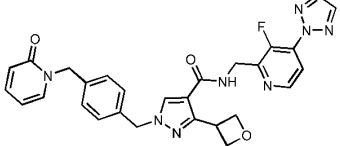
表 9.

编号	结构式	质谱 ESI(+)m/z[M+1] ⁺
----	-----	--------------------------------

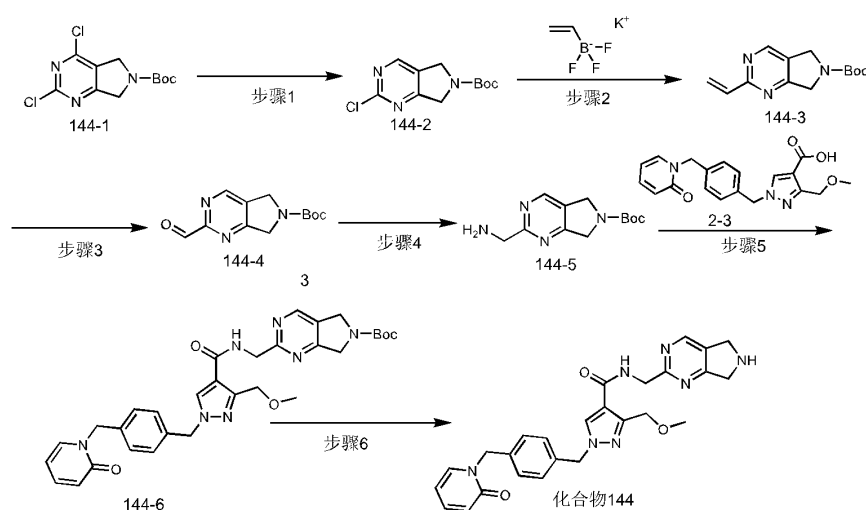
173		573.3
179		567.2
180		567.2
208		532.2
209		573.2
210		546.2
211		563.2
216		524.2
218		559.2
227		585.2

228		591.2
258		549.2
260		503.2
261		534.2
263		552.2
267		534.2
269		545.3
273		543.2
274		489.2
276		543.2
282		559.2

287		559.2
310		537.2
317		553.2
325		495.2
326		565.2
331		545.2
333		490.3
334		464.3
335		517.2
336		509.2
337		513.2
338		527.2

339		514.2
340		548.2
342		551.2
343		461.2
344		450.2
346		529.3
352		541.2

实施例 36. N-((6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 144) 按照下面的合成路线制备:



步骤 1: 2-氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯的制备: 向 2,4-二氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯(1.0g, 3.45mmol)在 MeOH(30mL)的溶液中加入 AcOH (2.07g, 34.5mmol)、Zn (900mg, 13.8mmol), 并将混合物在 70°C 下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 将反应混合物冷却至室温并通

5 并通过硅藻土垫过滤。滤液减压浓缩, 粗化合物通过硅胶色谱法纯化(用 PE:EA=100:0 至 60:40 洗脱), 得到所需标题化合物(600mg, 产率 68.03%)。MS (ESI) M/Z:256.0[M+H]⁺。

步骤 2: 2-乙烯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯的制备: 向化合物 144-2 (730 mg, 2.85 mmol) 在 1, 4-二噁烷 (20 mL) 和水 (4 mL) 的溶液中加入化合物 SM 2 (572 mg, 4.28 mmol) 和 Na₂CO₃ (906 mg, 8.55 mmol)。加入 Pd (dppf) Cl₂ (208 mg, 0.29 mmol), 并将混合物在 100°C 下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。将反应混合物倒入 200mL 水中, 并用 EA(200mL*3)萃取。将合并的有机层在无水 Na₂SO₄上干燥。过滤有机相, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过硅胶色谱法纯化(用

15 PE:EA=100:0 至 50:50 洗脱), 得到白色固体的所需标题化合物(600mg, 84.99% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 16.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

步骤 3: 2-甲酰基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯的制备: 向化合物 144-3 (500mg, 2.02mmol) 在 1, 4-二噁烷 (20mL) 和水 (20ml) 中的溶液中加入 NaIO₄ (1.3g, 6.06mmol) 和 K₂OsO₄*2H₂O (74mg, 0.2mmol), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。在通过 LCMS 监测反应完成后, 将反应混合物倒入 100mL 水中, 并用 EA(100mL*3)萃取。将合并的有机物浓缩。残留物通过制备 TLC(EA:PE=1 :

25 1) 纯化, 得到白色固体的所需标题化合物(218mg, 产率 43.25%)。MS (ESI) M/Z:268.2[M+H]⁺。

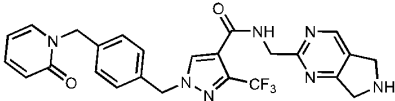
步骤 4: 2-(氨基甲基)-5,7-二氢-6-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯的制备: 向化合物 144-4 (218mg, 0.87mmol) 溶于 MeOH (2mL) 的溶液中加入 NH₃-MeOH (7.0M, 5mL) 和 AcOH (0.1mL), 混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后将混合物加入 NaBH₄ (20mg, 0.52mmol) 并在室温下搅拌 30 分钟。通过 LCMS 监测反应完成后, 用 H₂O (80mL) 稀释反应混合物, 并用 DCM (80mL*3) 萃取。将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥。过滤有机相, 并在减压下浓缩滤液。残留物通过反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (105mg, 47.97%产率)。 MS (ESI) M/Z:251.2[M+H]⁺。

步骤 5: 2-((3-(甲氧基甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺基) 甲基-5,7-二氢-6-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯的制备: 向化合物 2-3 (46 mg, 0.13 mmol) 在 DMF (3 mL) 中的溶液中加入 HATU (54 mg, 0.14mmol)、DIEA (50 mg, 0.39 mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后向反应物中加入化合物 144-5 (55mg, 0.22mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过 LCMS 监测反应完成后, 用水 (50mL) 稀释反应混合物, 并用 DCM (50mL*3) 萃取。将合并的有机物浓缩。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=15:1) 纯化, 得到白色固体的所需标题化合物 (36mg, 47.22%产率)。 MS (ESI) M/Z:586.7[M+H]⁺。

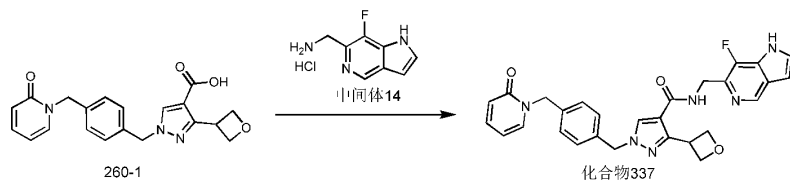
步骤 6: N-((6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基) 甲基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备: 向化合物 144-6 (30mg, 0.051mmol) 在 DCM (2mL) 和 TFA (0.5mL) 中的溶液中加入。将该混合物在室温下搅拌 5 小时。反应完成后, 通过 LCMS 进行监测。向反应混合物中加入 TEA (0.5mL)。将混合物浓缩。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=10:1) 纯化, 得到标题化合物 (13.44mg, 54.04%产率)。 MS (ESI) M/Z:486.2[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (t, J= 38.9 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 1H), 7.41 (ddd, J= 8.8, 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (q, J= 8.3 Hz, 4H), 6.40 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 6.22 (t, J= 6.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.72 – 4.43 (m, 6H), 4.06 (d, J= 39.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H)。

使用适当的原料, 使用与实施例 36 中所述类似的程序, 来制备下表所列化合物。

表 10.

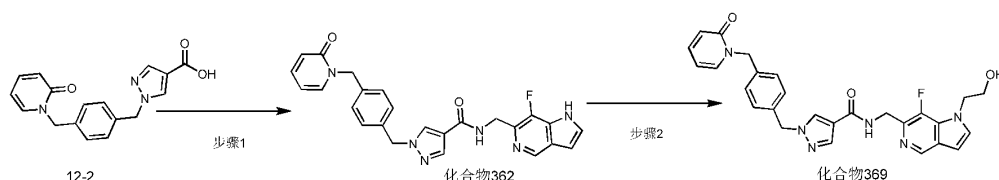
编号	结构式	质谱 ESI (+) m/z[M+1] ⁺
156		510.2

实施例 37. N-((7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 337) 按照下面的合成路线制备:



向化合物 260-1(40mg, 0.11mmol)在 DMF(3mL)的溶液中加入 DIEA(43mg, 0.33mmol)、HATU(46mg, 0.12mmol), 并将混合物在室温下搅拌 5 分钟。然后将中间体 14(25mg, 0.12mmol)加入到反应中。将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。通过 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩反应混合物。残留物通过制备 TLC(DCM:MeOH=11:1)和反相色谱柱纯化, 得到白色固体的标题化合物 (23.56mg, 41.99%产率)。MS (ESI) m/z : 513.5 $[M+H]^+$; HPLC: 254 nm: 98.115%, 214 nm: 98.620%; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 8.60 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=6.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J=8.9, 6.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (q, $J=8.4$ Hz, 4H), 6.65 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.22 (td, $J=6.7, 1.3$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.80 (dd, $J=8.5, 5.6$ Hz, 2H), 4.69 (dd, $J=6.9, 5.7$ Hz, 2H), 4.55 (ddd, $J=23.4, 10.4, 4.9$ Hz, 3H)。

实施例 38. N-((7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 362)和 N-((7-氟-1-(2-羟乙基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲酯)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 369) 按照下面的合成路线制备:



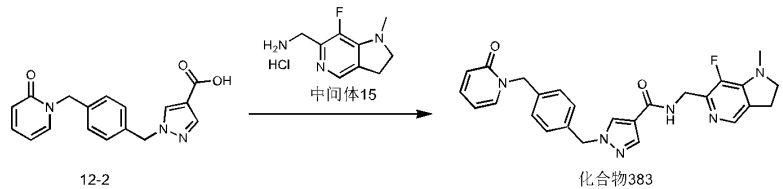
步骤 1: 向化合物 12-2(50mg, 0.14mmol)在 DMF(3mL)的溶液中加入 DIEA(54mg, 0.42mmol)、HATU(59mg, 0.15mmol), 并将混合物在室温下搅拌 5 分钟。然后将中间体 14(33mg, 0.15mmol)加入到反应中。将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。通过 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩反应混合物。残留物通过制备 TLC(DCM:MeOH=15:1)和反相色谱柱纯化, 得到白色固体的标题化合物 362(27.57mg, 38.26%产率)。MS (ESI) m/z : 457.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 室温下, 将化合物 NaH(1.31mg, 0.03 mmol, 60% in oil)加入到 DMF(2mL)中, 置换 N_2 三次, 在 $0^\circ C$ 将化合物 362(10mg, 0.02mmol)缓慢滴加至反应液, 反应 0.5h, 将 2(7.5mg, 0.04mmol)缓慢滴加至反应液, 升至 $70^\circ C$ 搅拌 72

小时。用 pre-TLC (DCM:MeOH=9:1,Rf=0.4) 得到化合物 369 (4.2mg, 38.3%收率), 白色固体。

MS (ESI) M/Z: 313.2[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ 8.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 6.8, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.9, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.58 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.36 (ddd, *J* = 9.2, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 6.18 (td, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.91 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 5.6, 2.5 Hz, 2H), 4.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H)。

10 实施例 39. N-((7-氟-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)甲基)-1-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 383) 按照下面的合成路线制备:



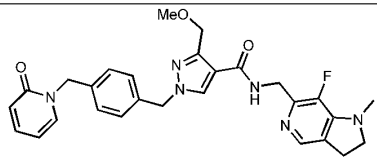
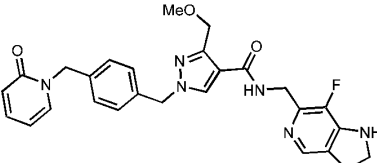
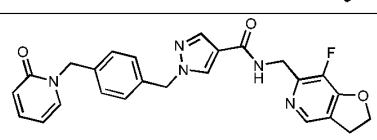
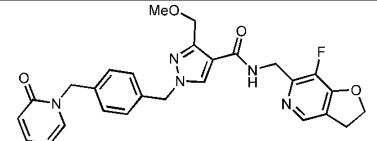
向化合物 12-2 (35mg, 0.11mmol) 在 DMF (2.5mL) 中的溶液中加入 DIEA (42mg, 0.33mmol)、HATU (46mg, 0.12mmol), 并将混合物在室温下搅拌 5 分钟。然后将化合物中间体 15 (47mg, 0.22mmol) 加入到反应中。将该混合物在室温下搅拌 15 分钟。通过 LCMS 监测反应完成后, 在减压下浓缩反应混合物。残留物通过制备 TLC (DCM:MeOH=15:1) 和反相色谱柱纯化, 得到白色固体的标题化合物 (35.72 mg, 66.81%产率)。MS (ESI) m/z:473.5[m+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.41 (ddd, *J* = 8.9, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.22 (td, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.40 (dd, *J* = 5.5, 2.0 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 5H)。

25 使用适当的原料, 使用与实施例 37, 38 和 39 中所述类似的程序, 来制备下表所列化合物。

表 11.

编号	结构式	质谱 ESI(+) m/z[M+1] ⁺
146		517.2
336		509.2

356		471.2
357		525.2
363		515.2
364		501.2
367		505.2
370		489.1
376		472.2
377		472.2
378		539.2
384		459.2
389		541.2
390		527.2

391		517.2
392		503.2
395		460.2
396		504.2

测试例 1.本发明化合物在体外对血浆激肽释放酶(PKa)、KLK1、FXIa 的抑制活性测试。

本发明化合物抑制血浆激肽释放酶(PKK)、KLK1、FXIa的能力以1%(v/v) DMSO存在的情况下使用以下生物化学分析在分析缓冲液(100mM Tris、150mM NaCl, 用HCl调节至pH 7.8, 且含有0.1%(w/v)BSA及0.05%(v/v)Tween20)中加以测定:用FI方法测试化合物对PKK酶活性抑制实验。在反应缓冲液(50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 250 mM NaCl)中制备PKK (R&D, Cat #2497-SE)和Pro-Phe-Arg-AMC (南京肽业, Cat #NJP23946)溶液。反应混合物中酶蛋白和Pro-Phe-Arg-AMC的最终浓度分别为10 nM和60 μM。阳性参照品Avoralstat起始浓度为100 nM, 3倍稀释, 10+0剂量。通过声学液体输送技术(Echo665; 纳升范围)将100%DMSO中的化合物0.05 μL输送到384孔板中。化合物双复孔测试。转移5 μL 2×酶溶液到384反应板中并1000 rpm离心1分钟, 于25℃孵育15分钟; 转移5 μL 2×Pro-Phe-Arg-AMC溶液到384反应板中, 1000 rpm离心1分钟, 25℃孵育3小时。最后用BMG且使用波长激发设定为355 nm且波长发射设定为460 nm的Envision读取器测量荧光, 读取FI信号 (ex380/em460)。使用GraphPad Prism软件获得IC₅₀值和非线性回归曲线拟合。

这些数据拟合产生最佳拟合IC₅₀值, 这些测定的结果如下表12所示, 编号对应于化合物的编号。对照化合物为PKa抑制剂KVD900和贝罗司他 (Berotralstat)。

表 12.

编号	PKa IC ₅₀ /nM	KLK1 IC ₅₀	FXIa IC ₅₀
KVD900	6.65	>10 μM	>10 μM
贝罗司他	2.21	>10 μM	>10 μM
1	0.178	>10 μM	>10 μM

2	0.517	>10 μ M	>10 μ M
3	9.27	<500 nM	<500 nM
4	0.155	>10 μ M	>10 μ M
5	0.60	<500 nM	<500 nM
6	0.032	<500 nM	<500 nM
7	<0.051	>10 μ M	>10 μ M
8	1.22	<500 nM	<500 nM
9	0.406	<500 nM	<500 nM
10	0.132	>10 μ M	>10 μ M
11	0.030	>500nM	>500nM
12	1.62	>10 μ M	>10 μ M
13	0.516	>10 μ M	>10 μ M
14	0.213	>500nM	>500nM
15	0.898	>10 μ M	>10 μ M
16	1.24	>10 μ M	>10 μ M
17	36.2	-	-
18	0.408	>10 μ M	>10 μ M
19	0.6332	>10 μ M	>10 μ M
20	0.1553	>10 μ M	>10 μ M
21	2.977	-	-
22	0.63	>10 μ M	>10 μ M
23	<0.05	>10 μ M	>10 μ M
24	0.175	>10 μ M	>10 μ M
25	0.085	>10 μ M	>10 μ M
26	699	-	-
27	1.48	>10 μ M	>10 μ M
28	2.33	>500nM	>10 μ M
29	>1000	-	-
30	>1000	-	-
31	>1000	-	-
32	>100	-	-
33	>100	-	-
34	>100	-	-
35	1.65	>10 μ M	>10 μ M
36	523	-	-
37	0.16	>10 μ M	>10 μ M
38	<0.05	>10 μ M	>10 μ M
39	<0.05	>10 μ M	>10 μ M
40	<0.05	-	-

41	63.7	-	-
42	12.9	-	-
43	0.92	>10 μM	>10 μM
44	0.39	>10 μM	>10 μM
45	>100	-	-
46	>100	-	-
47	0.18	>10 μM	>10 μM
48	0.38	>10 μM	>10 μM
49	2.78	>10 μM	>10 μM
50	0.89	>10 μM	>10 μM
51	>100	-	-
52	>100	-	-
53	>100	-	-
54	0.46	>10 μM	>10 μM
55	0.16	>10 μM	>10 μM
56	0.16	>10 μM	>10 μM
57	10.27	>10 μM	>10 μM
58	17.42	-	-
59	>100	-	-
60	0.65	>10 μM	>10 μM
61	0.12	>10 μM	>10 μM
62	0.12	>10 μM	>10 μM
63	16.71	-	-
64	2.99	>10 μM	>10 μM
65	>100	-	-
66	>100	-	-
67	0.29	>10 μM	>10 μM
68	0.32	>10 μM	>10 μM
69	0.076	>10 μM	>10 μM
70	1.87	>10 μM	>10 μM
71	0.19	>10 μM	>10 μM
72	>100	-	-
73	3.07	>10 μM	>10 μM
74	5.7	>10 μM	>10 μM
75	0.22	>10 μM	>10 μM
76	0.96	>10 μM	>10 μM
77	62.9	-	-
78	3.72	-	-
79	>100	-	-

80	0.096	>10 μ M	>10 μ M
81	76.99	-	-
82	26.55	-	-
83	>100	-	-
84	64.71	-	-
85	58.67	-	-
86	21.2	-	-
87	12.9	-	-
88	20.1	-	-
89	>100	-	-
90	3.09	-	-
91	>100	-	-
92	>100	-	-
93	0.88	>10 μ M	>10 μ M
94	0.53	>10 μ M	>10 μ M
95	9.05	-	-
96	>100	-	-
97	503	-	-
98	245	-	-
99	128	-	-
100	>100	-	-
101	>100	-	-
102	>100	-	-
103	>100	-	-
104	>100	-	-
105	0.26	>10 μ M	>10 μ M
106	>100	-	-
107	>100	-	-
108	36.79	-	-
109	0.35	>10 μ M	>10 μ M
110	>100	-	-
111	>100	-	-
112	>100	-	-
113	>100	-	-
114	>100	-	-
115	>100	-	-
116	0.07	>10 μ M	>10 μ M
117	>1000	-	-
118	0.92	>10 μ M	>10 μ M

119	>1000	-	-
120	>1000	-	-
121	0.48	>10 μ M	>10 μ M
122	124	-	-
123	29.45	-	-
124	>1000	-	-
125	329	-	-
126	229	-	-
127	2.37	>10 μ M	>10 μ M
128	0.56	>10 μ M	>10 μ M
129	406	-	-
130	1.09	>10 μ M	>10 μ M
131	27.9	-	-
132	7.29	-	-
133	>1000	-	-
134	4.47	-	-
135	131	-	-
136	36.2	-	-
137	0.9	>10 μ M	>10 μ M
138	>1000	-	-
139	12.6	-	-
140	78	-	-
141	>1000	-	-
142	0.35	>10 μ M	>10 μ M
143	0.65	>10 μ M	>10 μ M
144	25.9	-	-
145	>1000	-	-
146	1.25	>10 μ M	>10 μ M
147	1.57	>10 μ M	>10 μ M
148	347	-	-
149	481	-	-
150	979	-	-
151	544	-	-
152	594	-	-
153	0.18	>10 μ M	>10 μ M
154	68.8	-	-
155	1.48	-	-
156	669	-	-
157	1.89	>10 μ M	>10 μ M

158	>1000	-	-
159	93.8	-	-
160	413	-	-
161	12.7	-	-
162	8.68	-	-
163	33.4	-	-
164	26.3	-	-
165	34.5	-	-
166	4.59	-	-
117	>1000	-	-
118	0.92	>10 μ M	>10 μ M
119	>1000	-	-
120	>1000	-	-
121	0.48	>10 μ M	>10 μ M
122	124	-	-
123	29.45	-	-
124	>1000	-	-
125	329	-	-
126	229	-	-
127	2.37	>10 μ M	>10 μ M
128	0.56	>10 μ M	>10 μ M
129	406	-	-
130	1.09	>10 μ M	>10 μ M
131	27.9	-	-
132	7.29	-	-
133	>1000	-	-
134	4.47	-	-
135	131	-	-
136	36.2	-	-
137	0.9	>10 μ M	>10 μ M
138	>1000	-	-
139	12.6	-	-
140	78	-	-
141	>1000	-	-
142	0.35	>10 μ M	>10 μ M
143	0.65	>10 μ M	>10 μ M
144	25.9	-	-
145	>1000	-	-
146	>1000	-	-

147	1.57	>10 μ M	>10 μ M
148	347	-	-
149	481	-	-
150	979	-	-
151	544	-	-
152	594	-	-
153	0.18	>10 μ M	>10 μ M
154	68.8	-	-
155	1.48	>10 μ M	>10 μ M
156	669	-	-
157	1.89	>10 μ M	>10 μ M
158	0.05	>10 μ M	>10 μ M
159	93.8	-	-
160	413	-	-
161	12.7	-	-
162	8.68	-	-
163	33.4	-	-
164	26.3	-	-
165	34.5	-	-
166	4.59	-	-
167	144.7	-	-
168	274	-	-
169	11.9	-	-
170	18.2	-	-
171	86	-	-
172	113	-	-
173	11.8	-	-
174	11.5	-	-
175	46	-	-
176	18	-	-
177	17.5	-	-
178	7.74	-	-
179	15	-	-
180	7.88	-	-
181	613	-	-
182	>1000	-	-
183	633	-	-
184	>1000	-	-
185	84.5	-	-

186	709	-	-
187	10.8	-	-
188	2.74	-	-
189	180	-	-
190	>1000	-	-
191	16.3	-	-
192	>1000	-	-
193	0.32	>10 μ M	>10 μ M
194	487	-	-
195	192	-	-
196	15.3	-	-
197	164	-	-
198	>1000	-	-
199	19.8	-	-
200	5.66	-	-
201	10.8	-	-
202	>1000	-	-
203	0.53	>10 μ M	>10 μ M
204	1.23	>10 μ M	>10 μ M
205	8.98	-	-
206	318	-	-
207	165	-	-
208	7.99	-	-
209	10.6	-	-
210	5.99	-	-
211	8.34	-	-
212	5.85	-	-
213	35	>10 μ M	>10 μ M
214	0.16	>10 μ M	>10 μ M
215	797	-	-
216	2.64	-	-
217	15.7	-	-
218	2.16	>10 μ M	>10 μ M
219	4.98	-	-
220	12	-	-
221	2.61	>10 μ M	>10 μ M
222	1.94	>10 μ M	>10 μ M
223	11.9	-	-
224	28.2	-	-

225	2.86	>10 μ M	>10 μ M
226	10.9	-	-
227	9.15	-	-
228	16.4	-	-
229	22.9	-	-
230	9.8	-	-
231	3.66	-	-
232	7.15	-	-
233	9.73	-	-
234	4.97	-	-
235	3.33	-	-
236	16.6	-	-
237	2.78	-	-
238	9.15	-	-
239	6.95	-	-
240	12.6	-	-
241	0.08	>10 μ M	>10 μ M
242	2.27	>10 μ M	>10 μ M
243	14.3	-	-
244	5.8	-	-
245	66.8	-	-
246	4.39	-	-
247	2.87	-	-
248	2.85	-	-
249	7.89	-	-
250	1.9	>10 μ M	>10 μ M
251	3.92	-	-
252	4.63	-	-
253	0.18	>10 μ M	>10 μ M
254	0.72	>10 μ M	>10 μ M
255	2.35	>10 μ M	>10 μ M
256	0.44	>10 μ M	>10 μ M
257	0.67	>10 μ M	>10 μ M
258	63	-	-
259	32.8	-	-
260	7.78	-	-
261	0.59	>10 μ M	>10 μ M
262	2.67	>10 μ M	>10 μ M
263	0.59	>10 μ M	>10 μ M

264	0.82	>10 μ M	>10 μ M
265	6.91	-	-
266	88	-	-
267	23	-	-
268	68.6	-	-
269	>1000	-	-
270	0.18	>10 μ M	>10 μ M
271	855	-	-
272	42	-	-
273	>1000	-	-
274	0.6	>10 μ M	>10 μ M
275	56	-	-
276	>1000	-	-
277	>1000	-	-
278	>1000	-	-
279	>1000	-	-
280	2.64	-	-
281	24.9	-	-
282	2.36	>10 μ M	>10 μ M
283	3.55	-	-
284	3.41	-	-
285	10.5	-	-
286	10.8	-	-
287	4.54	-	-
288	11.5	-	-
289	2.31	>10 μ M	>10 μ M
290	4.62	-	-
291	5.9	-	-
292	1.59	-	-
293	162	-	-
294	10.6	-	-
295	16.3	-	-
296	2.22	>10 μ M	>10 μ M
297	2.83	-	-
298	2.79	-	-
299	11.2	-	-
300	1.94	-	-
301	24.9	-	-
302	18.1	-	-

303	274.7	-	-
304	7.24	-	-
305	12.4	-	-
306	12.8	-	-
307	4.57	-	-
308	3.49	-	-
309	273	-	-
310	1.6	>10 μ M	>10 μ M
311	3.36	-	-
312	2	-	-
313	3.24	-	-
314	0.32	>10 μ M	>10 μ M
315	-	-	-
316	-	-	-
317	-	-	-
318	-	-	-
319	-	-	-
320	-	-	-
321	2.71	>10 μ M	>10 μ M
322	0.18	>10 μ M	>10 μ M
323	65.6	-	-
324	6.91	-	-
325	38.6	-	-
326	182	-	-
327	491	-	-
328	14	-	-
329	42.4	-	-
330	855	-	-
331	>1000	-	-
332	540	-	-
333	>1000	-	-
334	421	-	-
335	1.92	>10 μ M	>10 μ M
336	13.9	-	-
337	2.23	>10 μ M	>10 μ M
338	1.38	>10 μ M	>10 μ M
339	31.6	-	-
340	48	-	-
341	0.07	>10 μ M	>10 μ M

342	6.29	-	-
343	>1000	-	-
344	237	-	-
345	1.98	>10 μ M	>10 μ M
346	5.64	-	-
347	1.04	>10 μ M	>10 μ M
348	3.75	-	-
349	4.47	-	-
350	4.51	-	-
351	1.13	>10 μ M	>10 μ M
352	90	-	-
353	0.79	>10 μ M	>10 μ M
354	2.45	>10 μ M	>10 μ M
355	0.12	>10 μ M	>10 μ M
356	2.23	>10 μ M	>10 μ M
357	1.9	>10 μ M	>10 μ M
358	6.06	-	-
359	3.15	-	-
360	3.29	-	-
361	0.09	>10 μ M	>10 μ M
362	2.57	>10 μ M	>10 μ M
363	2.14	>10 μ M	>10 μ M
364	2.06	>10 μ M	>10 μ M
365	1.87	>10 μ M	>10 μ M
366	0.07	>10 μ M	>10 μ M
367	43	-	-
368	0.19	>10 μ M	>10 μ M
369	787	-	-
370	10.2	>10 μ M	>10 μ M
371	>100	>10 μ M	>10 μ M
372	0.85	>10 μ M	>10 μ M
373	0.56	>10 μ M	>10 μ M
374	0.06	>10 μ M	>10 μ M
375	0.85	>10 μ M	>10 μ M
376	67	-	-
377	1.42	>10 μ M	>10 μ M
378	1.41	>10 μ M	>10 μ M
379	0.97	>10 μ M	>10 μ M
380	0.27	>10 μ M	>10 μ M

381	0.03	>10 μM	>10 μM
382	0.15	>10 μM	>10 μM
383	1.39	>10 μM	>10 μM
384	2.17	>10 μM	>10 μM
385	0.88	>10 μM	>10 μM
386	1.68	>10 μM	>10 μM
387	0.08	>10 μM	>10 μM
388	0.18	>10 μM	>10 μM
389	1.45	>10 μM	>10 μM
390	2.02	>10 μM	>10 μM
391	1.40	>10 μM	>10 μM
392	2.44	>10 μM	>10 μM
393	1.05	>10 μM	>10 μM
394	1.56	>10 μM	>10 μM
395	1.68	>10 μM	>10 μM
396	2.10	>10 μM	>10 μM

以上的结果表明本发明的化合物对血浆激肽释放酶(PKa)具有较强的抑制作用效果,并且具有较高的选择性。

测试例 2.评估本发明化合物在高岭土活化的人类 PPP 中 PKa 的抑制:

在37℃下, 将自人类全血获得, 经柠檬酸钠(Na-Citrate)抗凝的缺乏血小板的血浆 (PPP)与各种浓度的测试化合物以及25、75、250或750μg/mL高岭土在分析缓冲液中培养20分钟使得对于所使用的每种高岭土剂量, 获得测试化合物的浓度反应。
5 阳性药物按参考浓度稀释, 并以稀释液为第一点, 稀释3倍。

然后将 50 nL 的化合物转移到 384 分析板中, 每个孔包含 2 个重复。384 分析板以 1000 转/分的速度离心。将 2.5μL 人血浆工作溶液加入每个测定孔中。384 测定板以 1000RPM 离心。将 2.5μL 高岭土工作溶液加入每个测定孔中。384 测定板以 1000RPM 离心, 并在 25℃下孵育 20 分钟。向每个测定孔中加入 5μL Pro-Phe-Arg-AMC 工作溶液。384 测定板以 1000RPM 离心, 并在 25℃下孵育 60 分钟。BMG 读取荧光信号。
10

化合物的抑制百分比按照下式计算:

15 化合物 (抑制%) =100* (阴性对照孔数值的平均值-化合物孔数值) / (阴性对照孔数值的平均值-阳性对照孔数值的平均值)

根据本发明的化合物在高岭土活化的人类PPP中PKa抑制的IC50值显示于下表中, 编号对应于化合物的编号。对照化合物为PKa抑制剂KVD900和贝罗司他。

表 13.

编号	PKa IC ₅₀ /nM
贝罗司他	56.25
KVB900	69.13

1	7.6
2	6.8
4	13.31
11	6.08
14	7.51
18	7.92
19	23.55
23	7.99
37	6.701
38	10.19
39	73.42
40	2.15
76	12.51
109	8.38
127	16.74
128	13.2
214	14.9
241	19.29
242	40.69

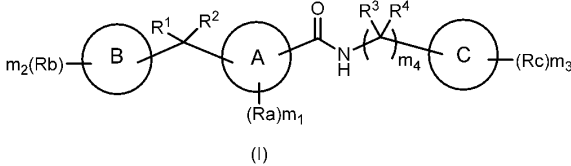
以上的结果表明本发明的化合物对高岭土活化的人类PPP中血浆激肽释放酶(PKa)具有较强的抑制作用效果,并且优于对照化合物。

对于本领域技术人员，本公开不只局限于前述说明性实施例，在不脱离其必要属性的情况下能以其它特定形式体现。因此期望认为，所有方面均作为说明性而不是限制性、对所附权利要求进行参考的实施例而不是前述实施例，引用文献只是针对附加的权利要求而不是上述的实例，以及落入权利要求等效性的含义和范围之内的所有变化因此预期包含于此。

本说明书中列举的所有专利、专利申请和文献参考均在此以其全部内容引入作为参考。在不一致的情况下，包括定义的本公开将是有说服力的。

权利要求书

1. 一种通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐:



- 5 其中,
- 环 A 为 5-6 元杂芳基或苯基;
- 环 B 为 5-10 元单环或双环芳基或杂芳基;
- m_4 为 0 或 1;
- 当 m_4 为 1 时, 环 C 选自 5-6 元杂芳基、苯基和 9-10 元双环杂芳基;
- 10 当 m_4 为 0 时, 环 C 选自与 5-6 元杂芳基耦合的 5-6 元杂芳基、与 5-6 元杂芳基耦合的苯基、与 C_{3-6} 环烷基耦合的 5-6 元杂芳基和与 C_{3-6} 环烷基耦合的苯基;
- R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选 H 原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ - C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 羟烷基;
- 每个 Ra 独立地选自 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ - C_{1-6} 烷氧基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -O- C_{1-6} 亚烷基
- 15 $-(C_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ - C_{3-6} 环烷基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -O- C_{3-6} 环烷基、卤素、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)NH₂、-NO₂、-CN、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)-O- C_{1-6} 亚烷基-C(O)-NH₂、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)-O- C_{1-6} 亚烷基-C(O)-N(C_{1-6} 烷基)₂、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)-O- C_{1-6} 亚烷基-C(O)-NH- C_{1-6} 烷基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -5-6 元杂芳基、-O- $(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -5-6 元杂芳基、
- 20 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -4-7 元单环或双环杂环基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -O- $(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -4-7 元单环或双环杂环基、-NH-4-7 元单环或双环杂环基、-N(C_{1-6} 烷基)-4-7 元单环或双环杂环基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)-O- C_{1-6} 亚烷基-NH₂、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)-O- C_{1-6} 亚烷基-N(C_{1-6} 烷基)₂ 和 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)-O- C_{1-6} 亚烷基-NH- C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 亚烷基、5-6 元杂芳基、4-7 元单环或双环杂环基和 C_{3-6} 环烷基各自独立地任选被选自 C_{1-6} 烷基、氧代基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ - C_{1-6} 烷氧基、-C(O)- C_{1-6} 烷基、-C(O)- C_{1-6} 烷氧基、卤素和 -OH 中的一个或多个取代基所取代;
- 25 每个 Rb 独立地选自卤素、-CN、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ - C_{3-6} 环烷基、-O- $(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ - C_{3-6} 环烷基、-C(O)- C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -4-7 元单环或双环杂环基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -5-6 元杂芳基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -9-10 元双环杂芳基、 $-(C_{2-6}$ 烯基)- C_{3-6} 环烷基、苯基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ - C_{1-6} 烷氧基、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)NH₂、-NO₂、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $_n$ -与苯基耦合的 4-7 元单环或双环杂环基和 -O-苯基, 所述 C_{3-6} 环烷基、4-7 元单环或双环杂环基、9-10 元双环杂芳基、苯基和 5-6 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、
- 30

氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-C(O)NH₂ 和-NO₂ 中的一个或多个取代基所取代；

每个 R_c 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、卤素、-NH₂、-NH-C₁₋₆ 烷基、
 5 -N(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、甲脒基、N-羟基甲脒基、-C(=NH)-NH-C₁₋₆
 烷基、-C(=NH)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、-CN、-OH、-SH、-S-C₁₋₆
 烷基、-C(O)NH₂、-NO₂、-C₁₋₆ 亚烷基-NH₂、-C₁₋₆ 亚烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、
 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-NH-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₃₋₆ 环烷基、-NH-(C₁₋₆
 10 亚烷基)_n-3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基，所述 3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基各自独
 立地任选被选自 C₁₋₆ 烷基、氧代基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、
 -C(O)-C₁₋₆ 烷氧基、卤素和-OH 中的一个或多个取代基所取代；

或者，两个相邻的 R_c 与其相连的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 5-6 元杂环基，
 所述 C₃₋₆ 环烷基或 5-6 元杂环基各自独立地任选被选自 C₁₋₆ 烷基、氧代基、-(C₁₋₆
 15 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烷氧基、卤素和-OH 中的一个或
 多个取代基所取代；

所述杂环基和杂芳基各自含有 1 个、2 个、3 个或 4 个选自 N、O 和 S 原子的
 杂原子；

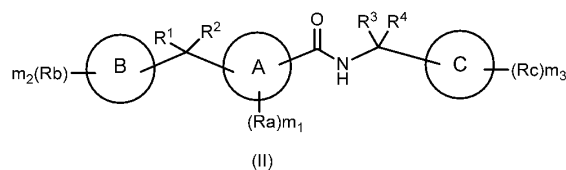
m₁ 为 0、1 或 2；

m₂ 为 0、1、2 或 3；

20 m₃ 为 0、1、2 或 3；并且

每个 n 独立地为 0 或 1。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其为通式(II)
 所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐，

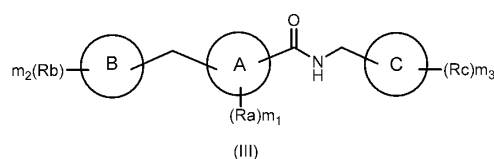


25

其中，

环 A、环 B、环 C、R¹、R²、R³、R⁴、Ra、Rb、Rc、m₁、m₂ 和 m₃ 如权利要
 求 1 中所定义。

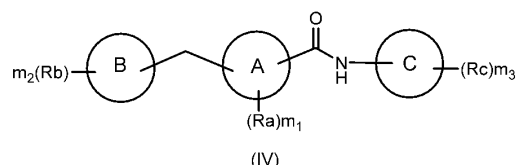
30 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其为通
 式(III)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐，



其中，

环 A、环 B、环 C、Ra、Rb、Rc、m₁、m₂ 和 m₃ 如权利要求 1 中所定义。

- 5 4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其为通式(IV)所示的化合物或其药学上可接受的前药或盐，



其中，

环 A、环 B、Ra、Rb、Rc、m₁、m₂ 和 m₃ 如权利要求 1 中所定义；

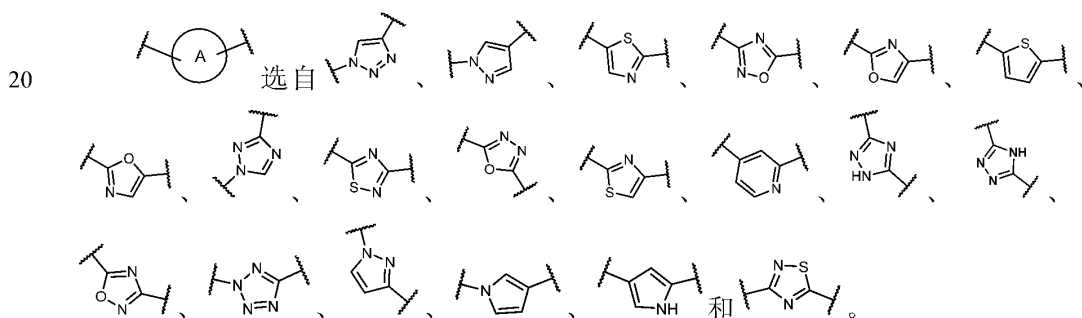
- 10 环 C 选自与 5-6 元杂环基耦合的 5-6 元杂芳基、与 5-6 元杂环基耦合的苯基、与 C₃₋₆ 环烷基耦合的 5-6 元杂芳基和与 C₃₋₆ 环烷基耦合的苯基；

特别地，环 C 选自环戊并吡啶基、环戊并咪唑基和二氢呋喃并吡啶基。

- 15 5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其中，

环 A 选自三唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、噻吩基、噻二唑基、吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、异噻唑基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基和四唑基；

特别地，

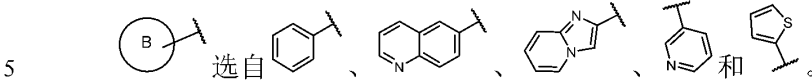


- 25 6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其中，

环 B 选自苯基、喹啉基、咪唑并吡啶基、吡啶基、咪唑基、萘基、三唑基、吡唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、噻吩基、噻二唑基、异噁唑基、吡咯基、

呋喃基、异噻唑基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、异喹啉基、吡啶基、吡唑基、喹啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基和苯并噻唑基；

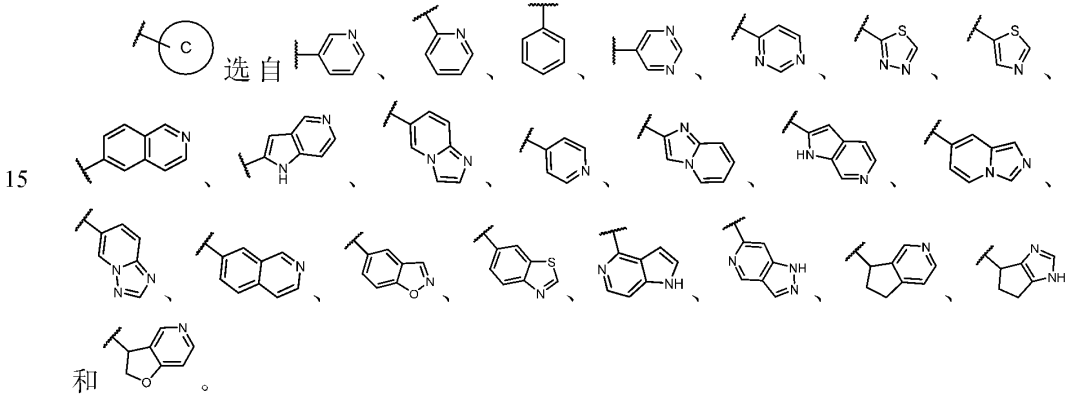
特别地，



7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其中，

10 环 C 选自吡啶基、苯基、嘧啶基、噻二唑基、噻唑基、三唑基、吡唑基、噁二唑基、噁唑基、噁吩基、异噁唑基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、异噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、异喹啉基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基和吡唑并吡啶基；

特别地，



20 8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其中，

25 每个 Ra 独立地选自-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-O-C₁₋₆ 亚烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-4-7 元单环或双环杂环基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-O-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-4-7 元单环或双环杂环基、-NH-4-7 元单环或双环杂环基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₃₋₆ 环烷基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-O-C₃₋₆ 环烷基、卤素、-CN、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-5-6 元杂芳基、-O-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-5-6 元杂芳基和-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 亚烷基-N(C₁₋₆ 烷基)₂，所述 C₁₋₆ 亚烷基、5-6 元杂芳基、4-7 元单环或双环杂环基和 C₃₋₆ 环烷基各自独立地任选被选自 C₁₋₆ 烷基、氧代基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烷氧基、卤素和-OH 中的一个、两个、三个或四个取代基所取代，每个 n 独立地为 0 或 1，所述 4-7 元单环或双环杂环基和 5-6 元杂芳基

各自独立地含有1个、2个或3个选自N、O和S原子的杂原子，优选地选自嘧啶、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、异噁唑基、四氢吡喃基、吡嗪基和1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基；

5 特别地，每个 Ra 独立地选自 、四氢呋喃基、氧杂环丁基、二氟甲基、三

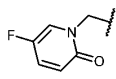
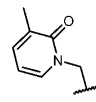
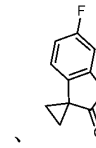
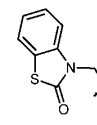
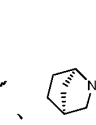
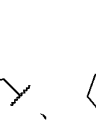
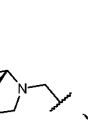
氟甲基、甲基、Cl 原子、-CN、、、、、、

、、、、、、、、、

、、、、、、、、、、、

哌啶基、吡咯并吡啶基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、氮杂苄基、氮杂环丁基、2-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、吡咯烷基、5-氮杂螺[2.4]庚烷基、噻唑烷基、呋喃基、二氢嘧啶基和三唑基；

特别地，每个 Rb 独立地选自 、Cl 原子、-CN、、环丙基、F

- 5 原子、、甲基、乙基、、、、、Cl 原子、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、和
- 10 三氟甲基、环己基、、、、、、、、、、、、、、、和
- 和/或

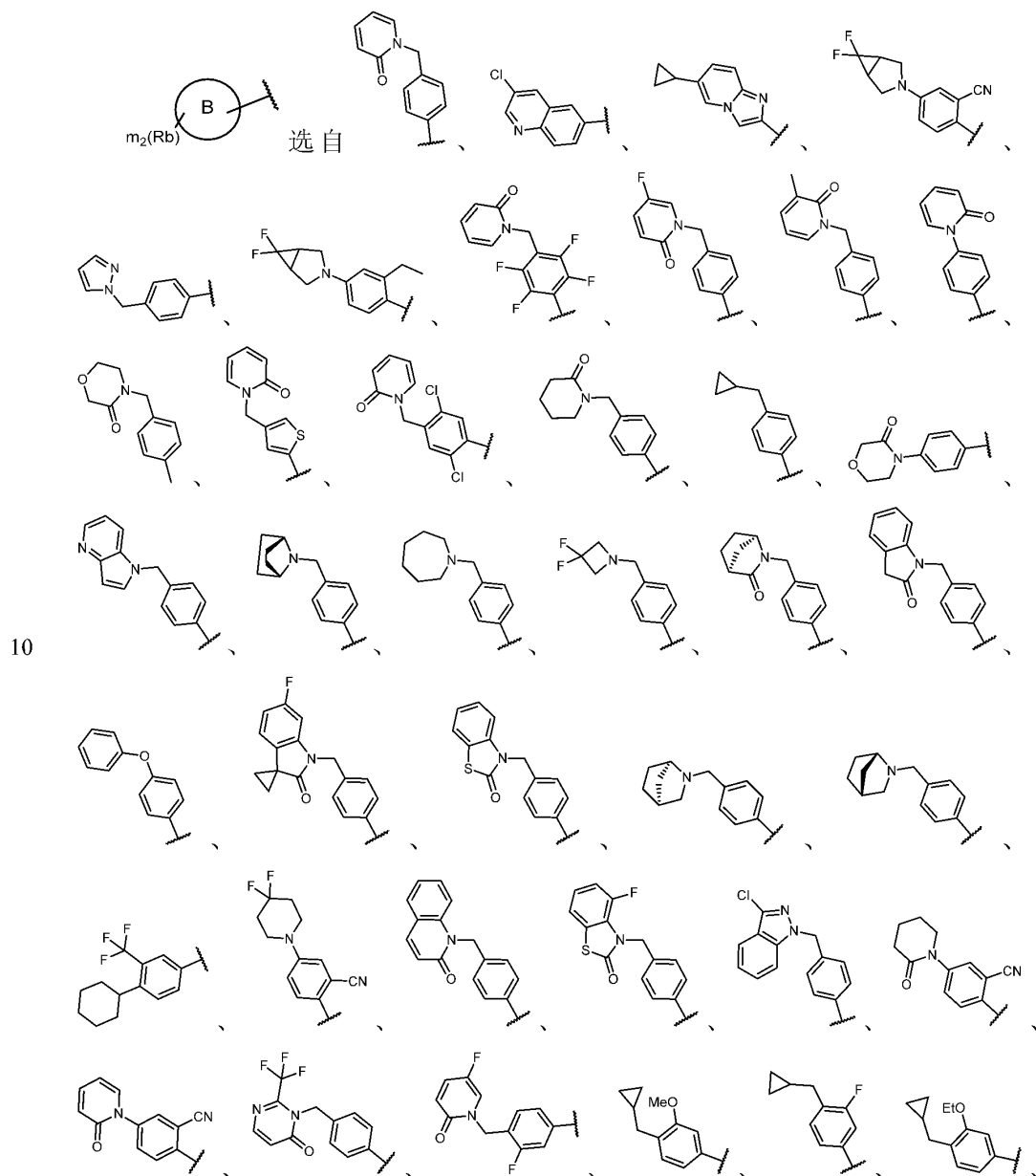
- 每个 Rc 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、卤素、-NH₂、-C₁₋₆ 亚烷基-NH₂、
-C₁₋₆ 亚烷基-NH-C₁₋₆ 烷基、-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₁₋₆ 烷氧基、甲脒基、N-羟基甲脒基、
-C(=NH)-NH-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 羟烷基、
15 -CN、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-NH-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-C₃₋₆ 环烷基、-NH-(C₁₋₆ 亚烷基)_n-3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基，每个 n 独立地为 0 或 1，所述 3-6 元杂环基和
5-6 元杂芳基各自独立地任选被选自 C₁₋₆ 烷基、氧代基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素和 -OH
中的一个、两个或三个取代基所取代，所述 3-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基各自独立地
20 含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 和 S 原子的杂原子，优选地选自吡咯烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基和三唑基；

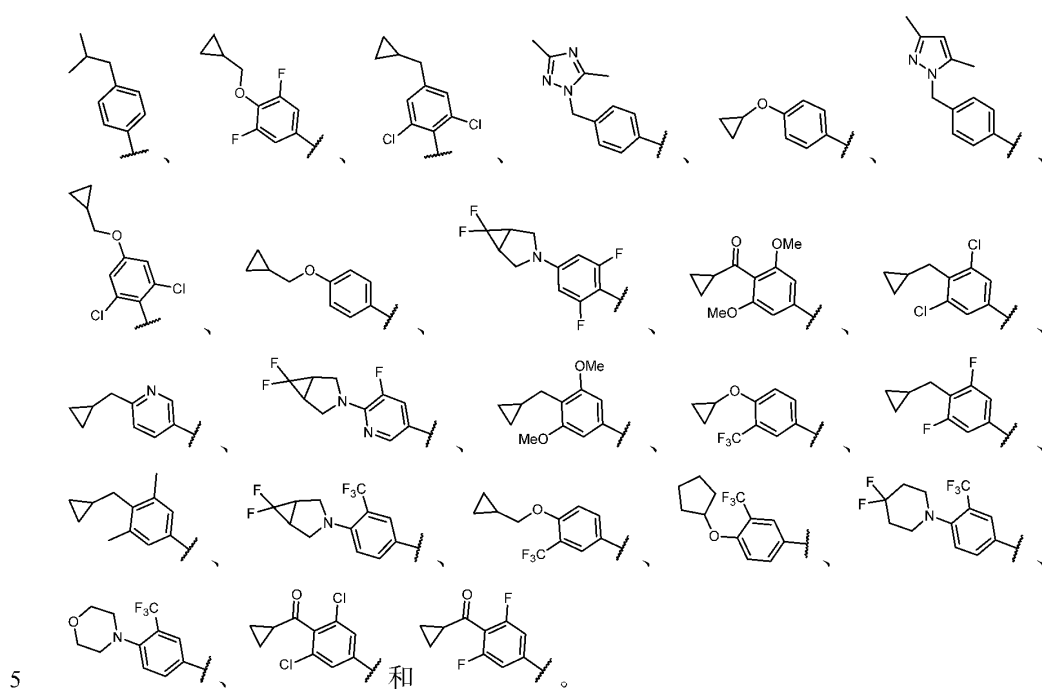
或者，两个相邻的 Rc 与其相连的原子一起形成哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基或二氢呋喃，所述哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基或二氢呋喃各自独立地任选被选自 C₁₋₆ 烷基、氧代基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素和 -OH 中的一个、两个或三个取代基所取代；

- 特别地，每个 Rc 独立地选自甲基、-NH₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、F 原子、
25 甲氧基、二氟甲基、甲脒基、N-羟基甲脒基、Cl 原子、乙基、甲硫基、-N(CH₃)₂、

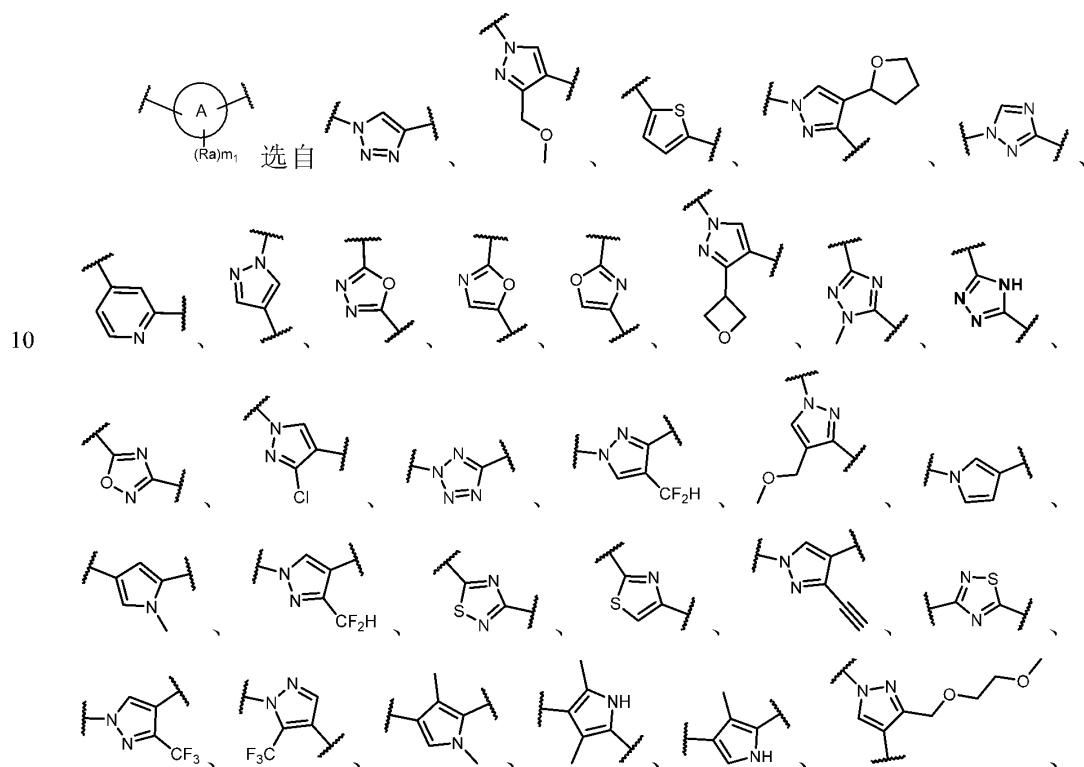
-NH-CH₃、-CN、、吡咯烷基、环丙基、、-C(=NH)-NH-CH₃、-NH-环丁基、-NH-CH₂-环丙基、、-NH-CH₂-氧杂环丁基、氮杂环丁基、和羟乙基。

5 9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，
其中，

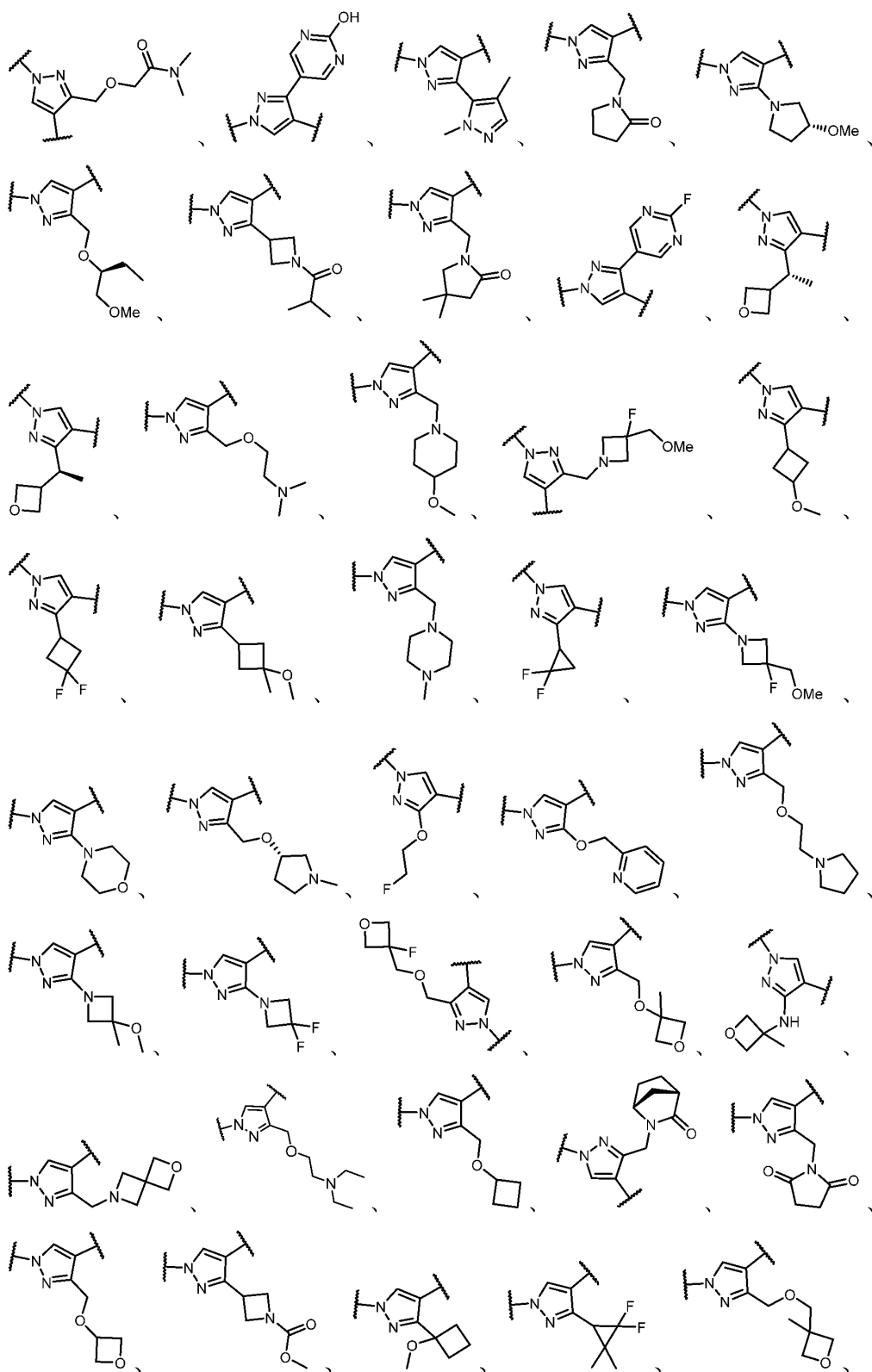


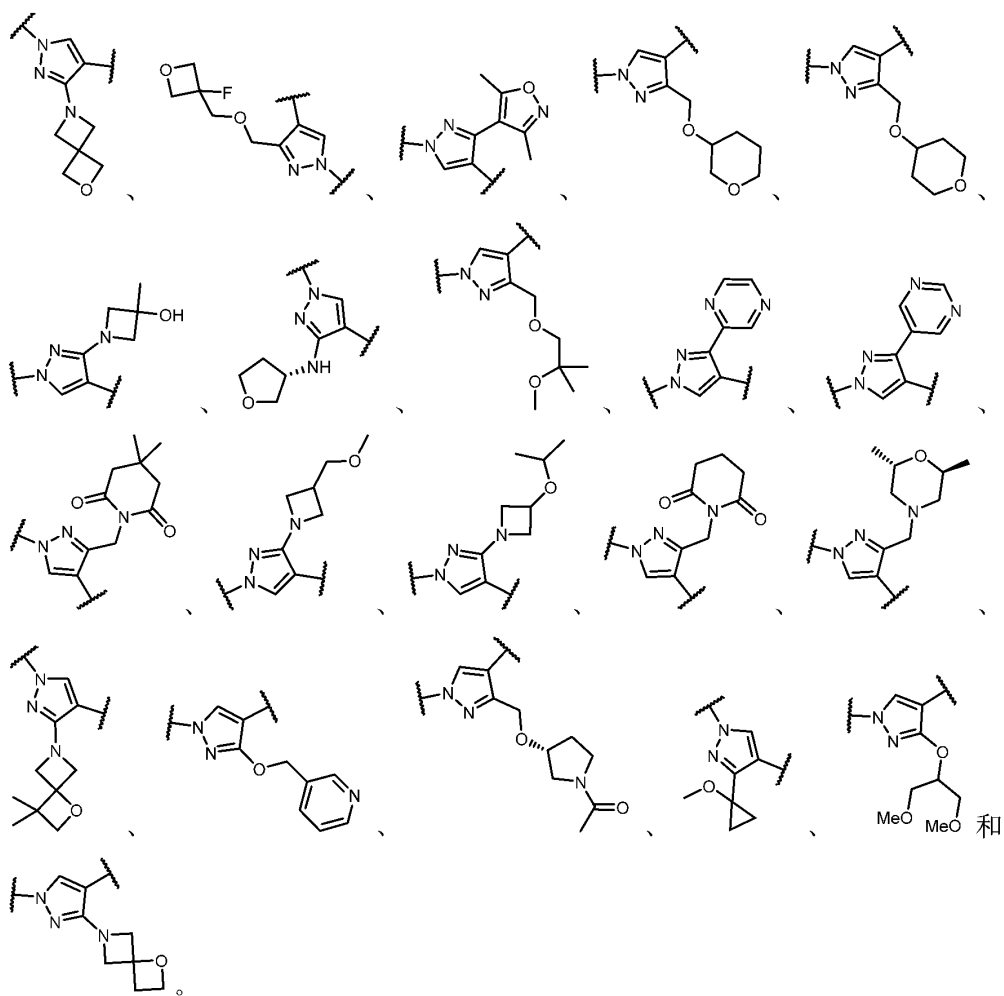


10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其中，

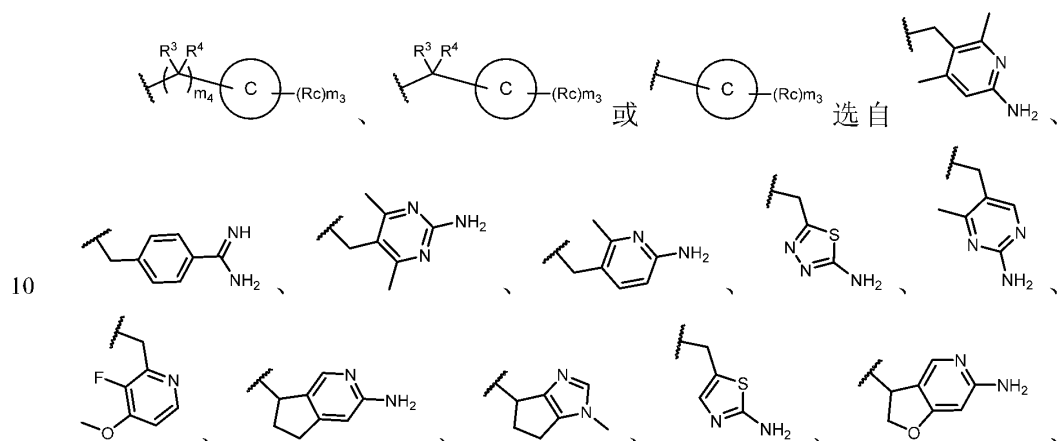


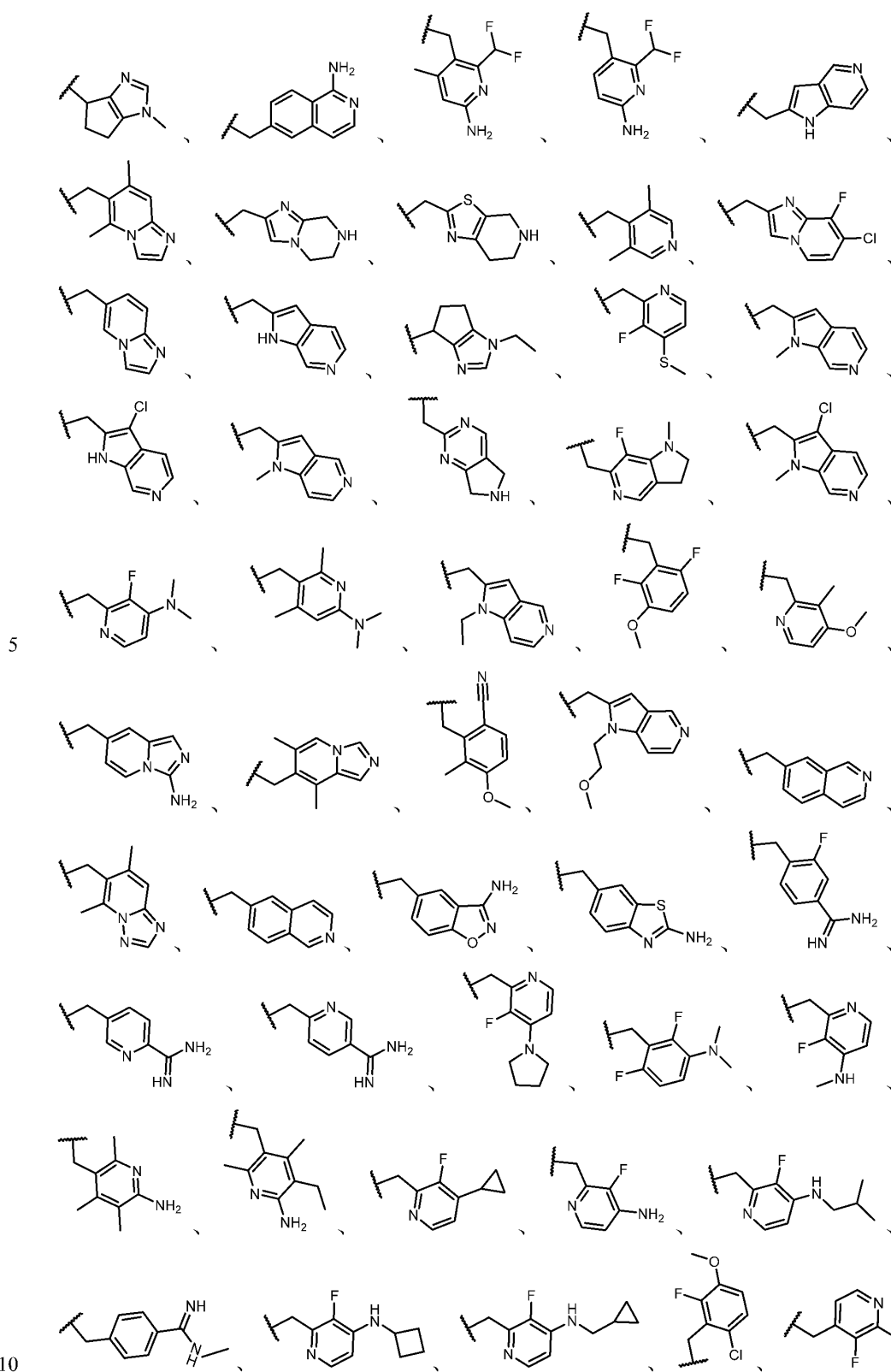
5

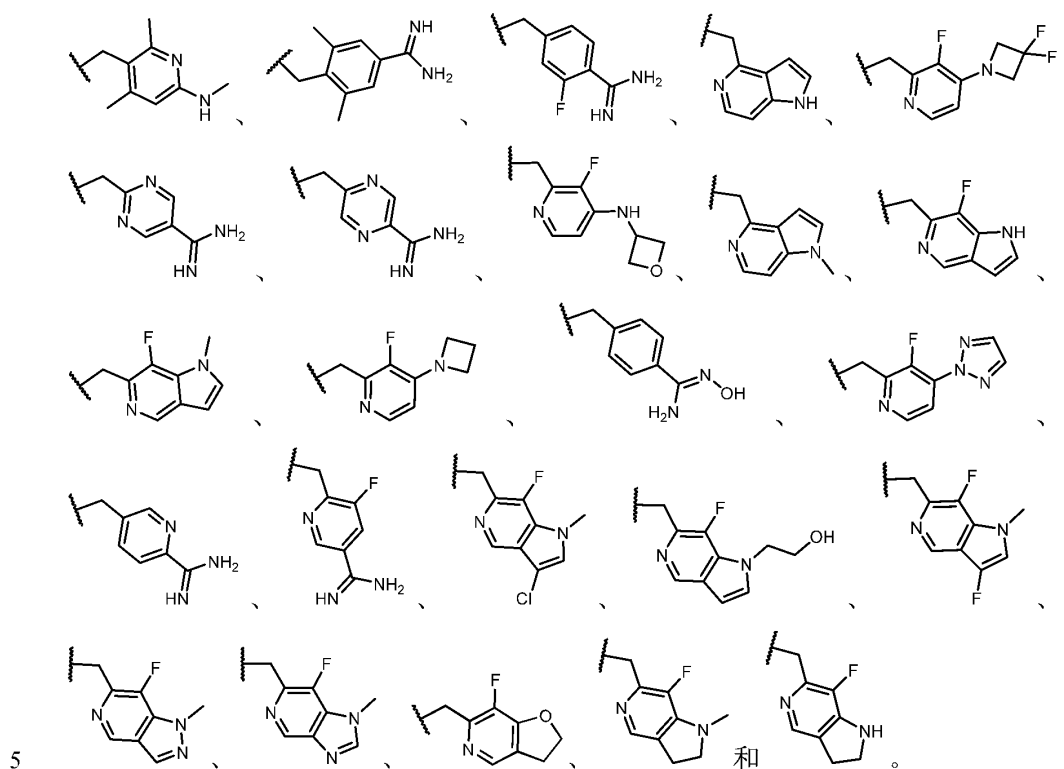




11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其中，







12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其中，

10 当每个 R_c 选为甲脒基、N-羟基甲脒基或 $-NH_2$ 时，所述化合物药学上可接受的前药选自：

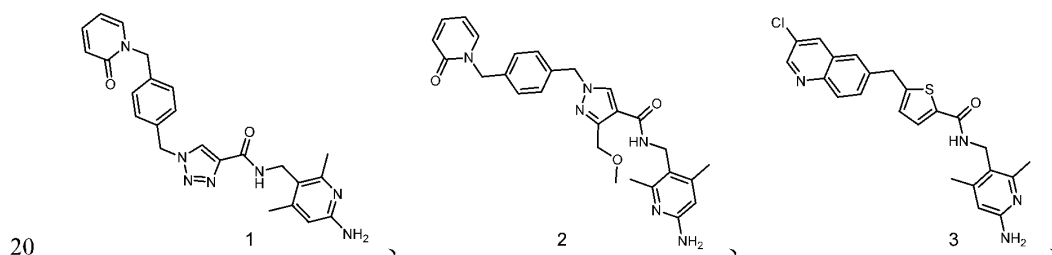
甲脒基和 $-NH_2$ 的 C_{1-6} 碳酸酯；

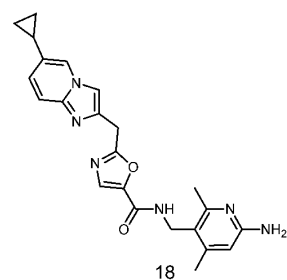
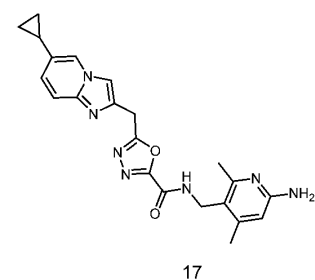
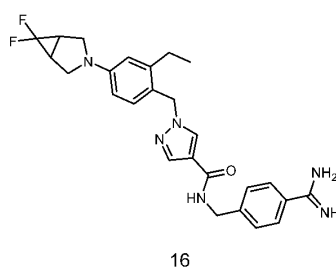
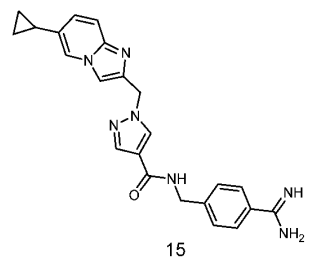
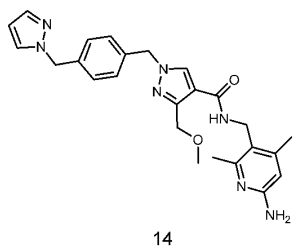
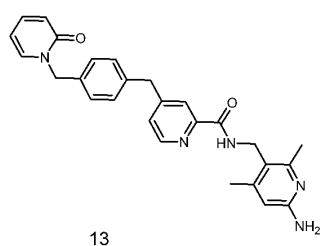
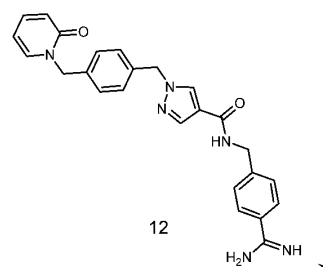
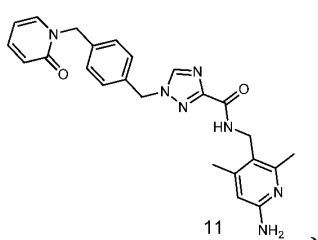
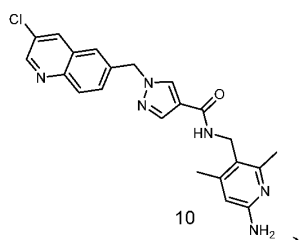
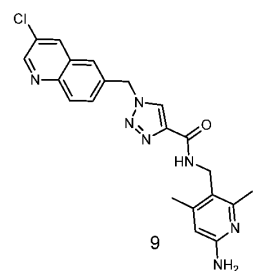
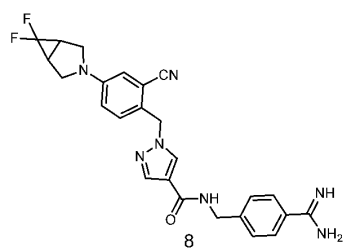
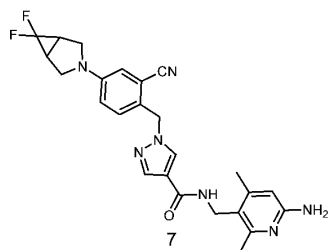
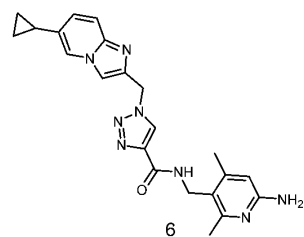
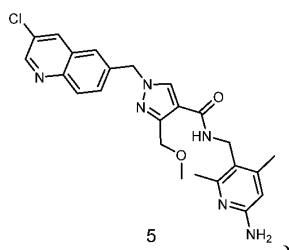
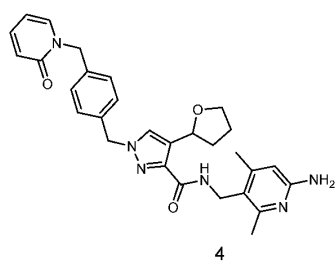
N-羟基甲脒基的 C_{1-6} 碳酸酯、 C_{1-6} 羧酸酯、苯羧酸酯或吡啶羧酸酯，苯羧酸酯和吡啶羧酸酯可被 1 个或多个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

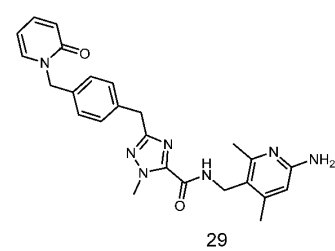
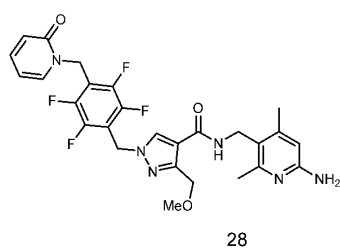
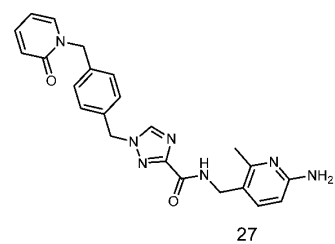
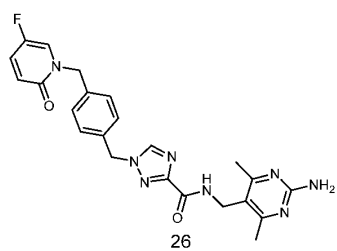
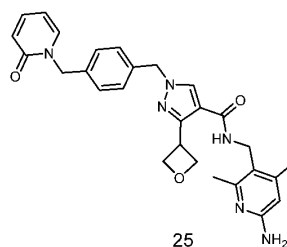
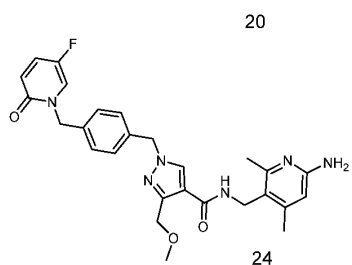
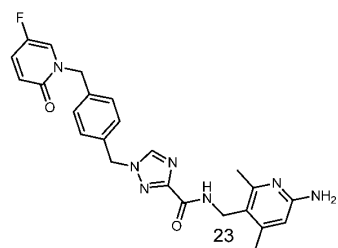
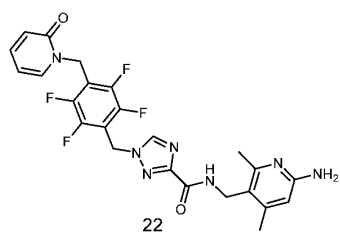
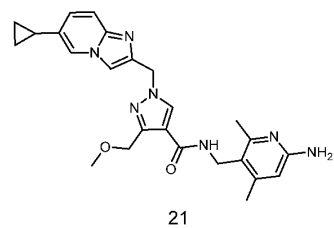
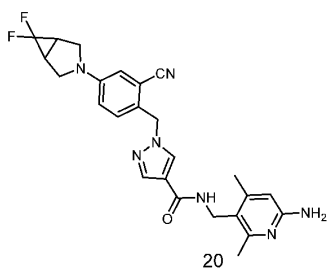
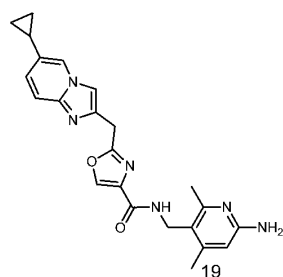
和/或

15 所述药学上可接受的盐选自甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、盐酸盐、乙酸盐和柠檬酸盐。

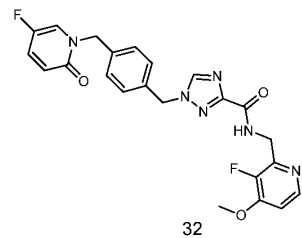
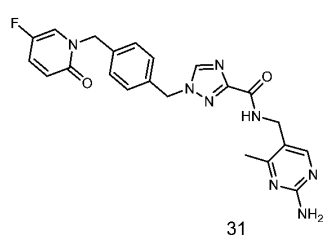
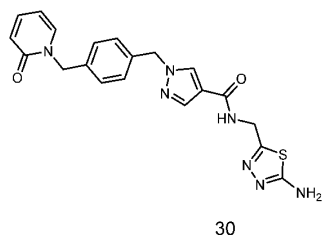
13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，其选自：

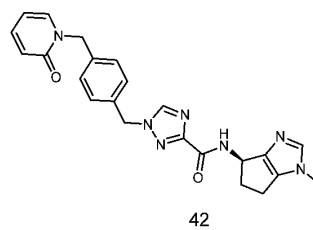
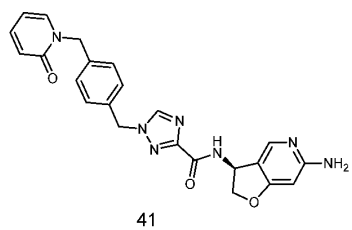
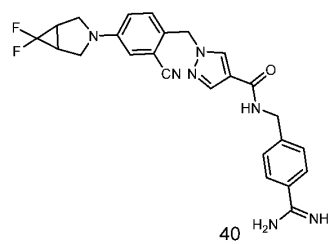
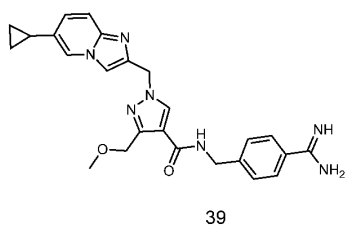
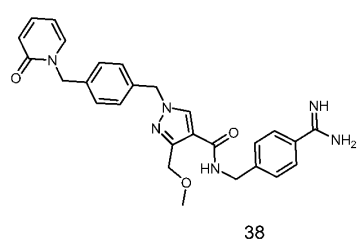
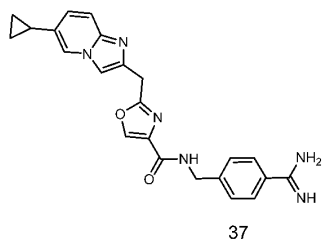
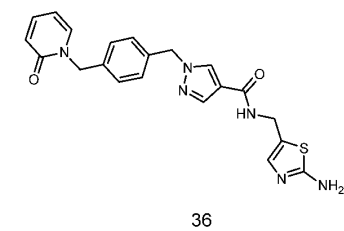
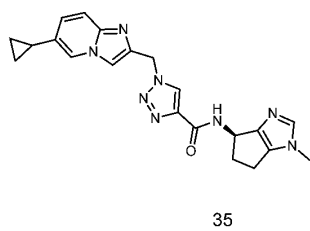
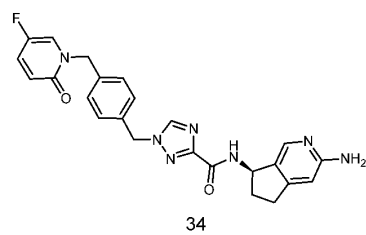
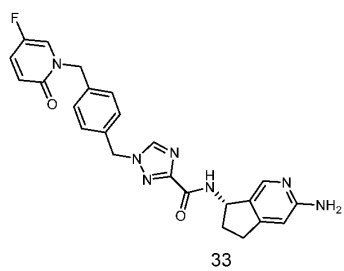




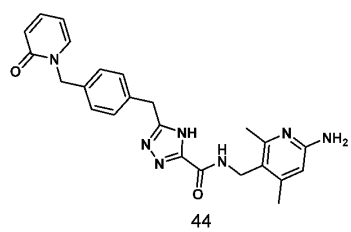
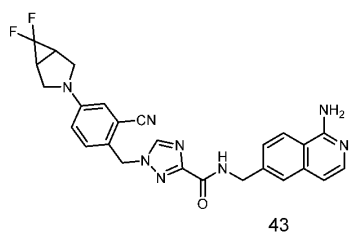


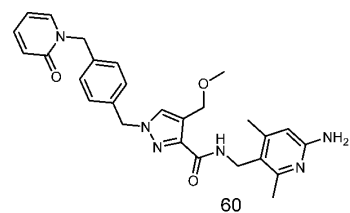
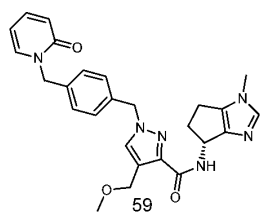
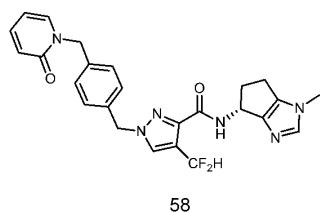
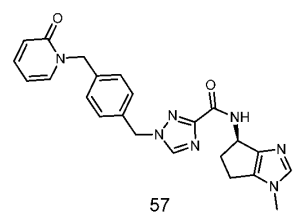
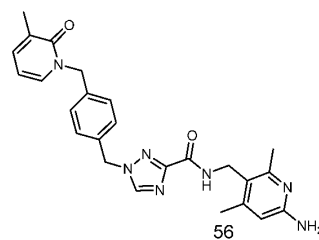
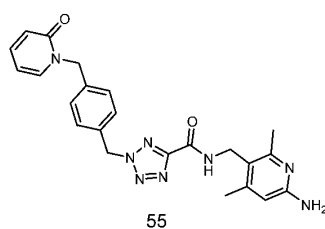
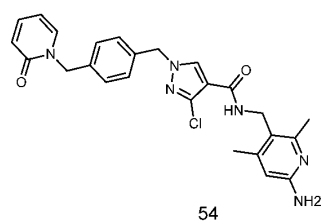
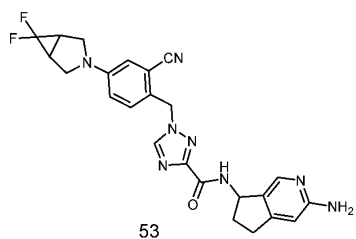
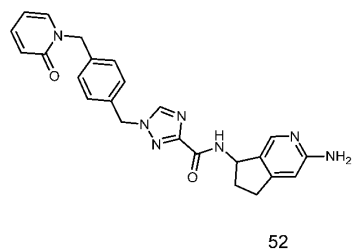
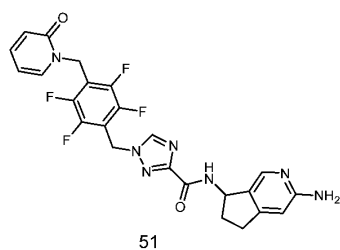
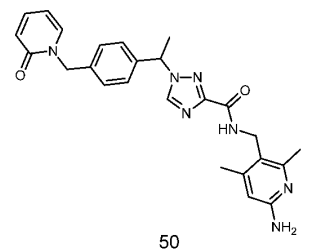
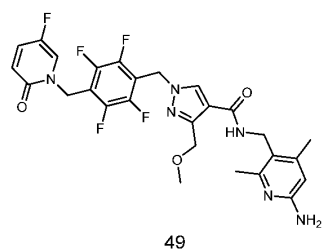
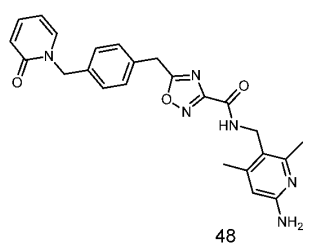
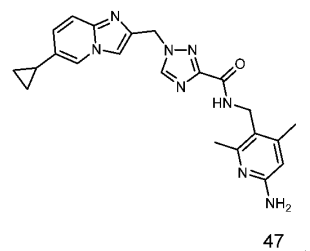
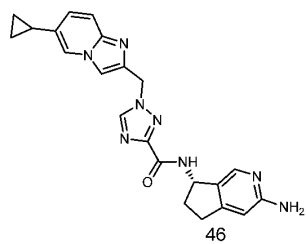
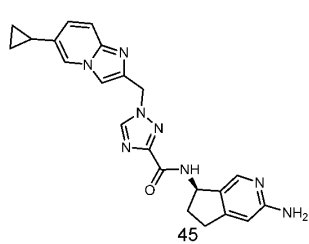
5

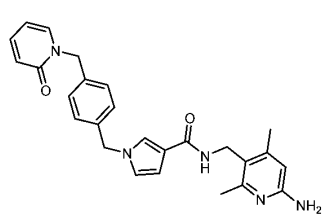




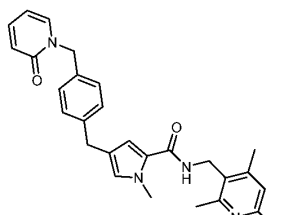
5



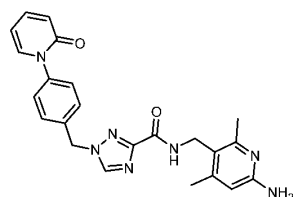




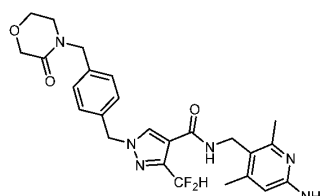
61



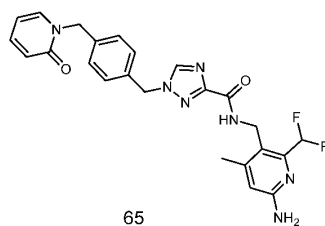
62



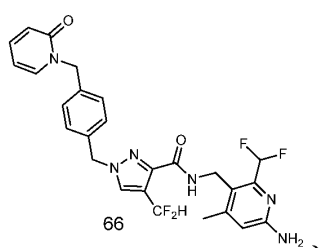
63



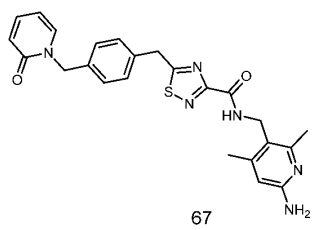
64



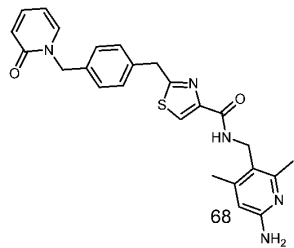
65



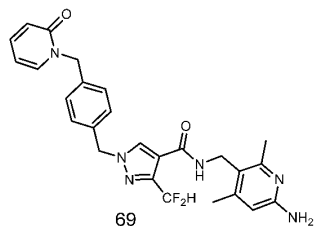
66



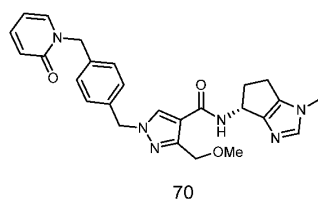
67



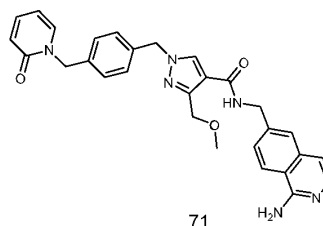
68



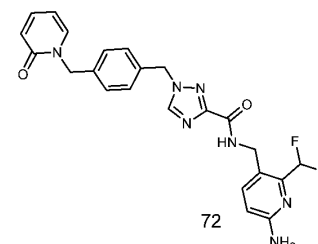
69



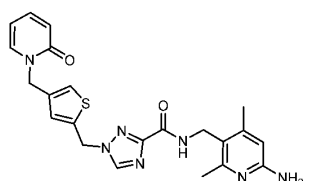
70



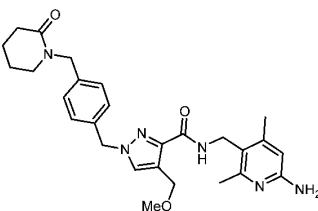
71



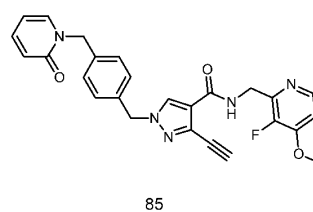
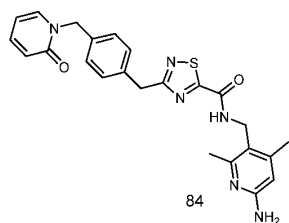
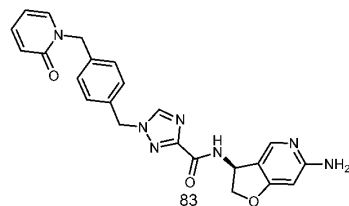
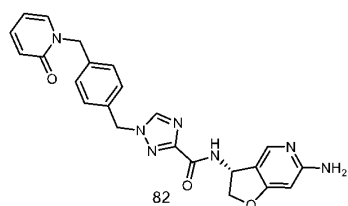
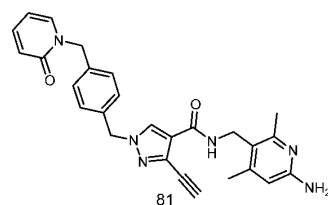
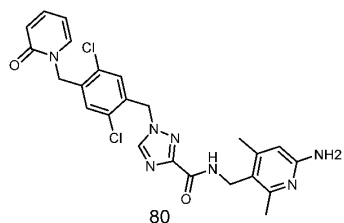
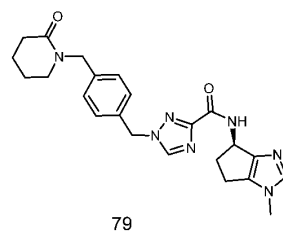
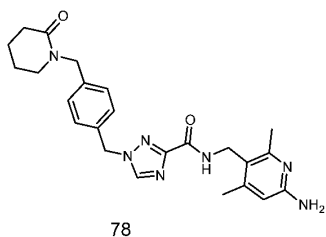
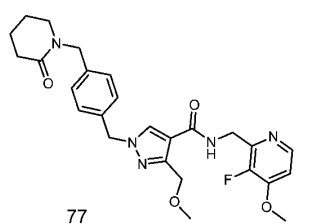
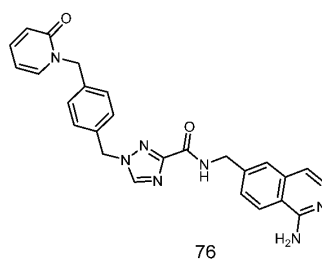
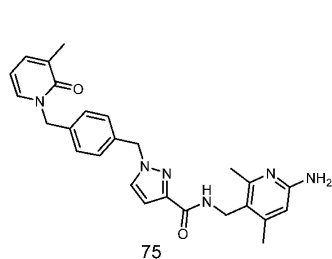
72



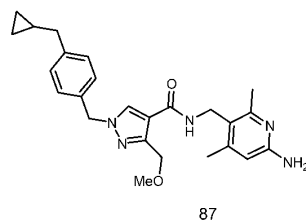
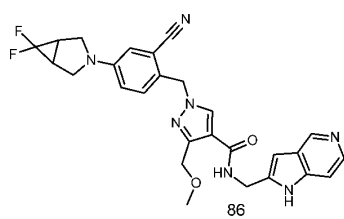
73

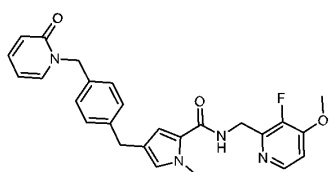


74

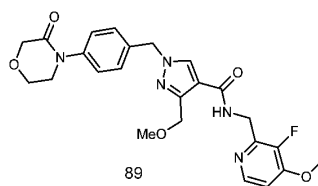


5

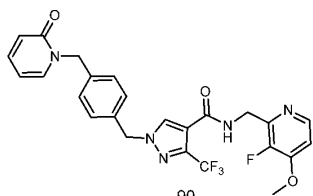




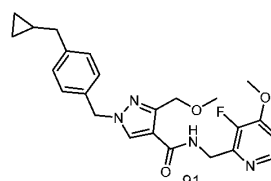
88



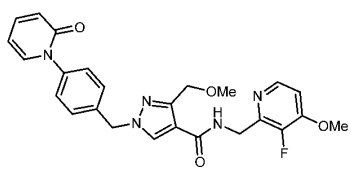
89



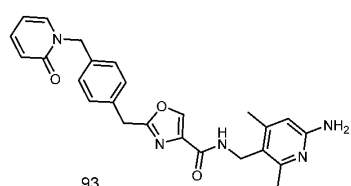
90



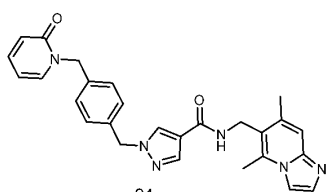
91



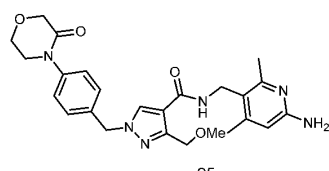
92



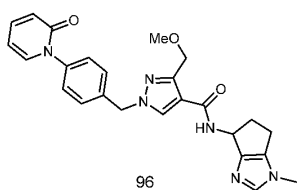
93



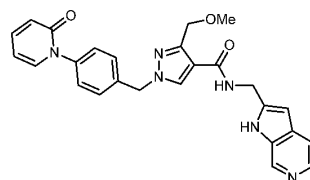
94



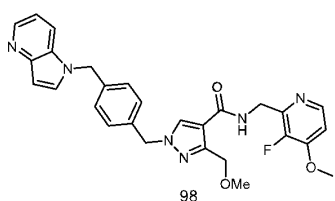
95



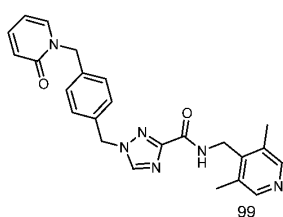
96



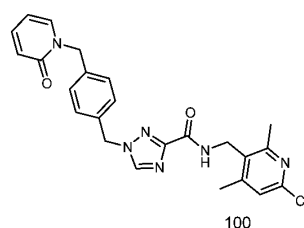
97



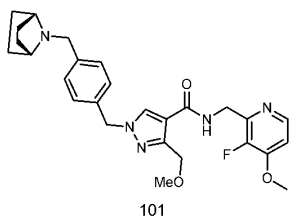
98



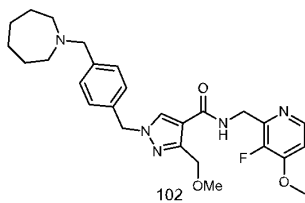
99



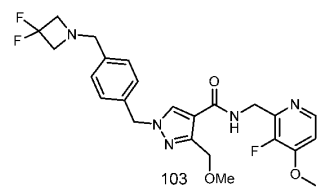
100



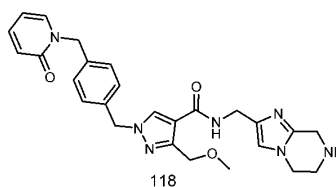
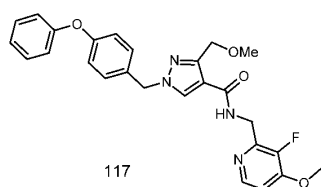
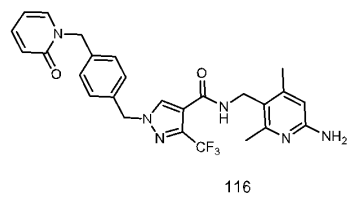
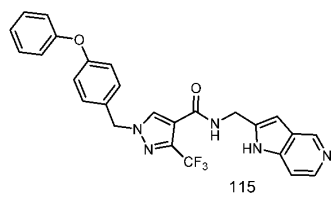
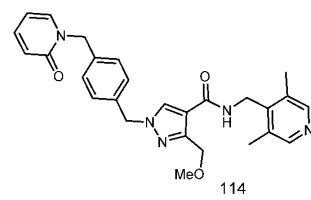
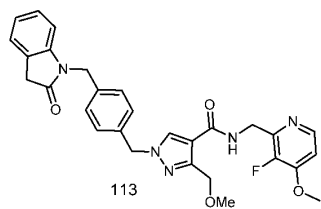
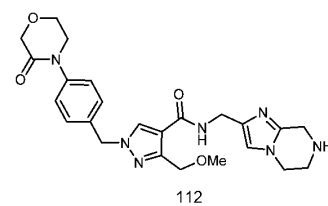
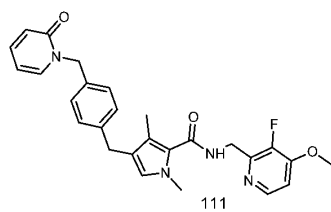
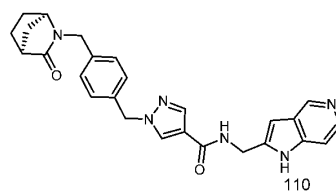
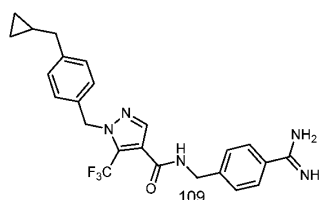
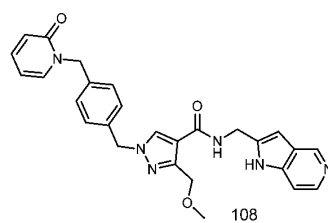
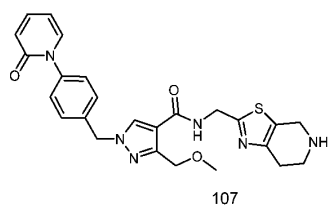
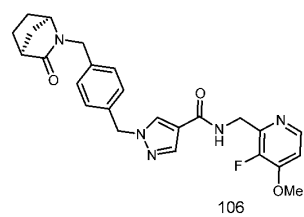
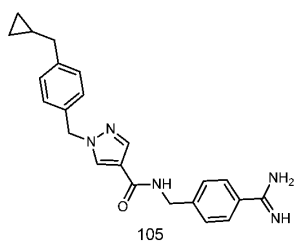
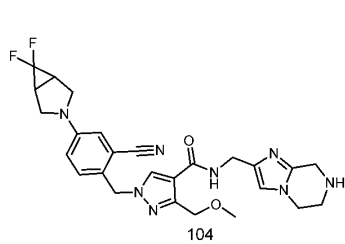
101

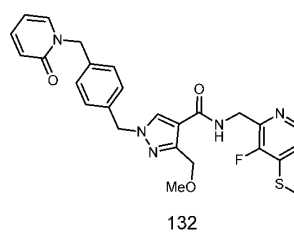
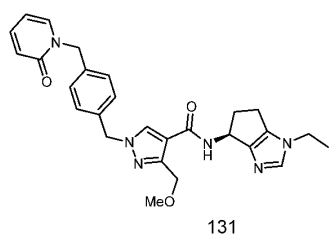
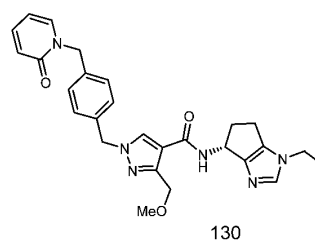
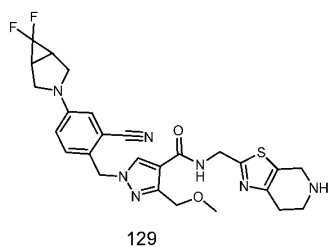
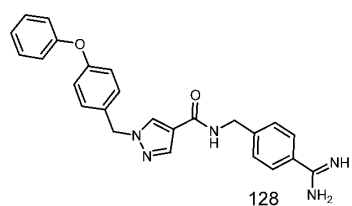
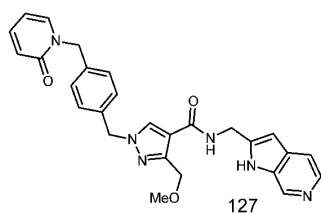
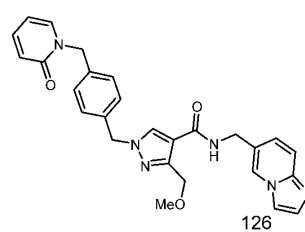
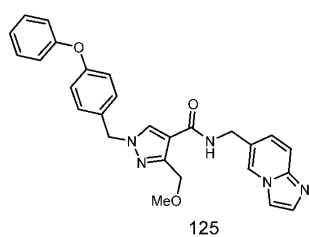
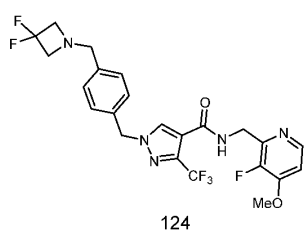
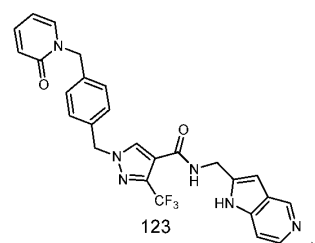
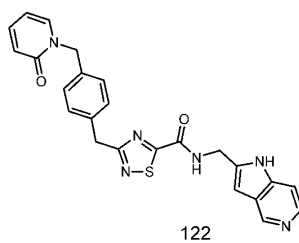
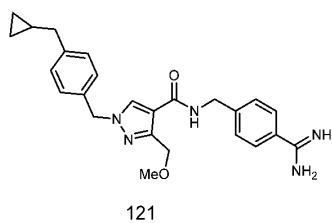
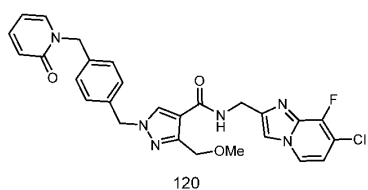
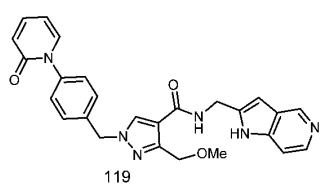


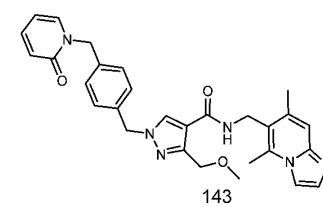
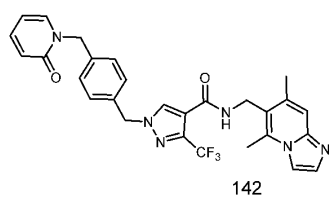
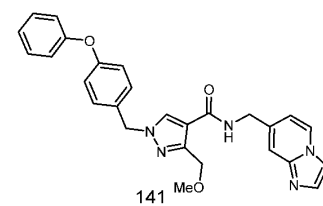
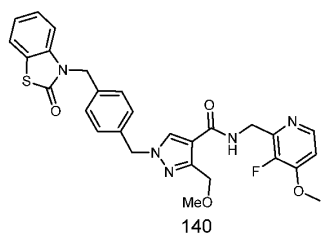
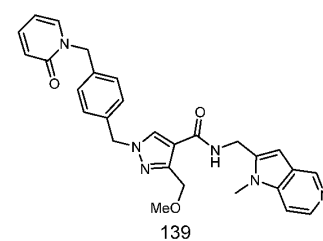
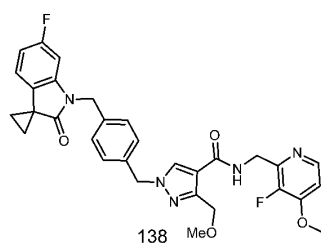
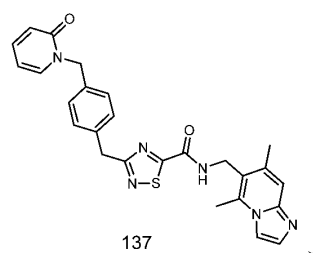
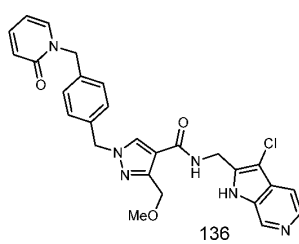
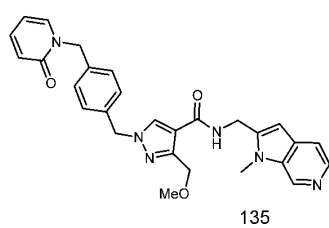
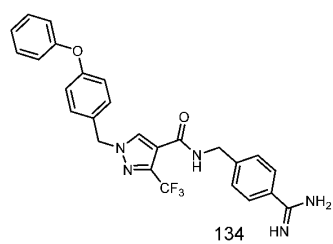
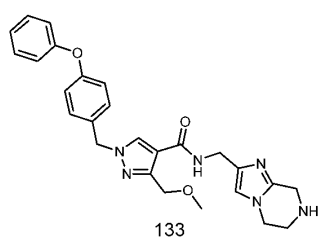
102



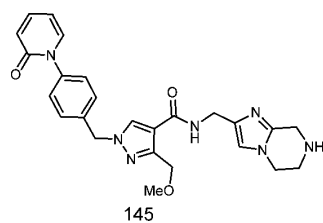
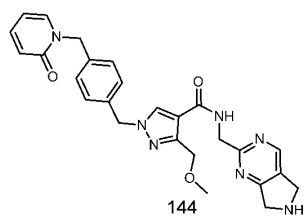
103

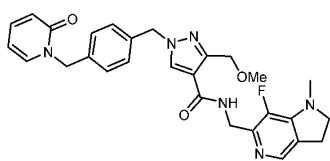




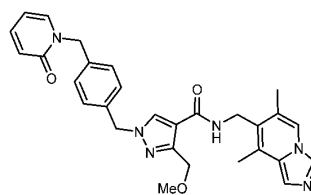


5

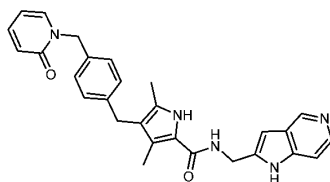




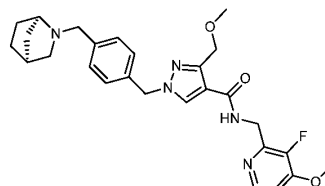
146



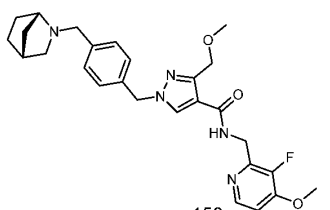
147



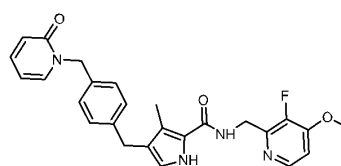
148



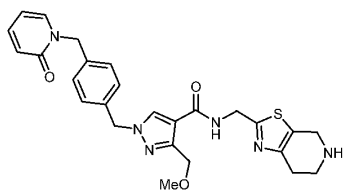
149



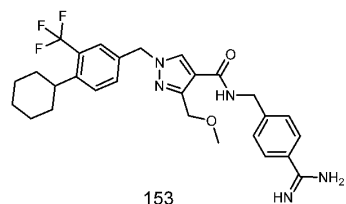
150



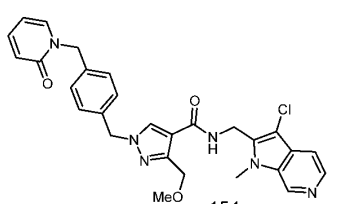
151



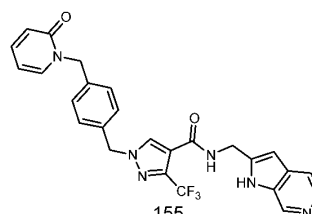
152



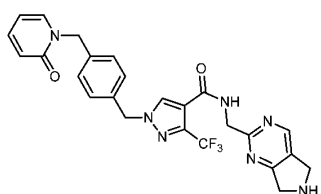
153



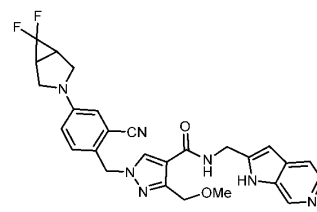
154



155

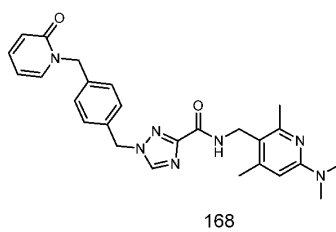
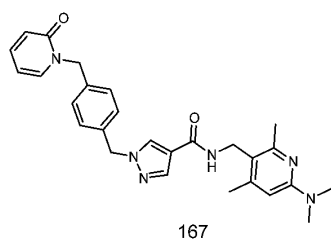
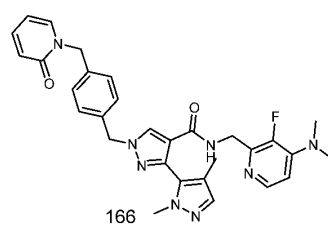
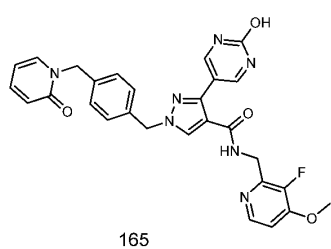
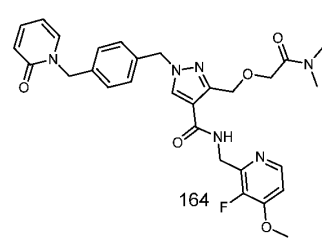
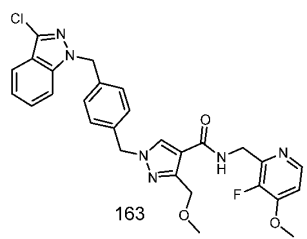
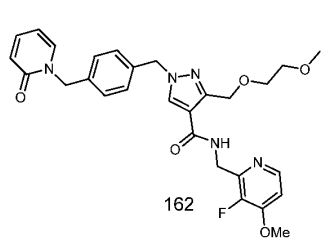
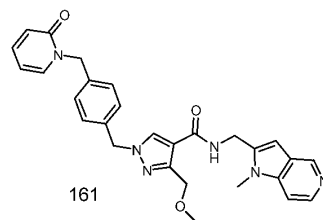
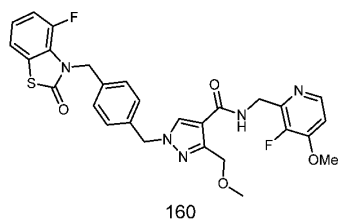
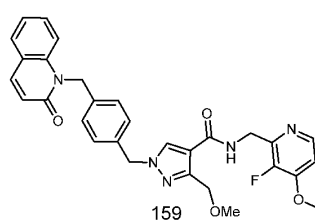
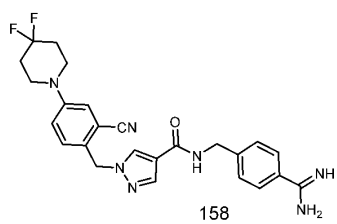


156

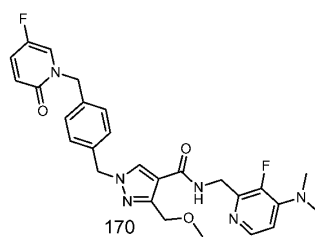
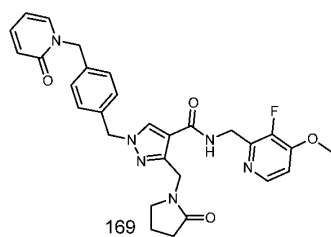


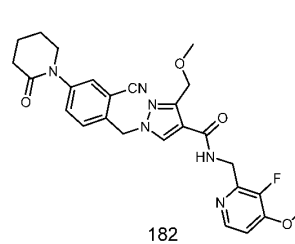
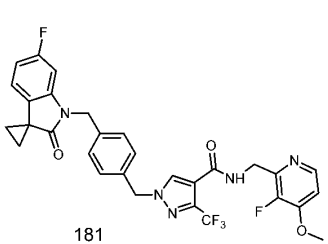
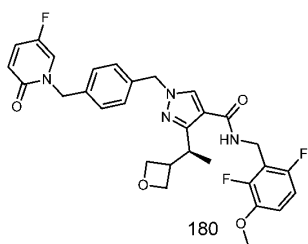
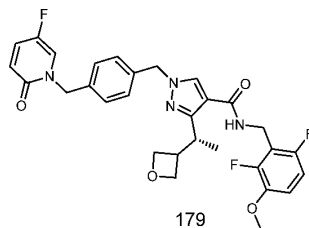
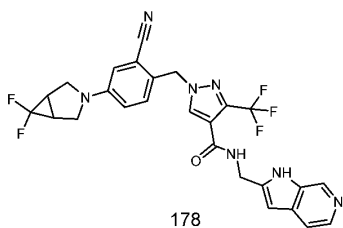
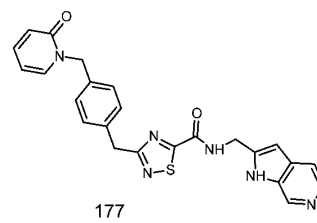
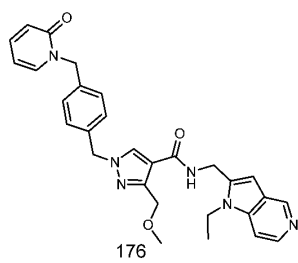
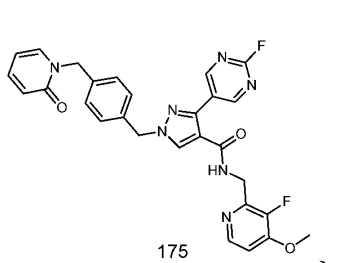
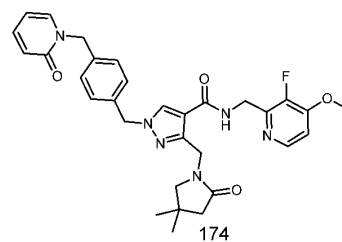
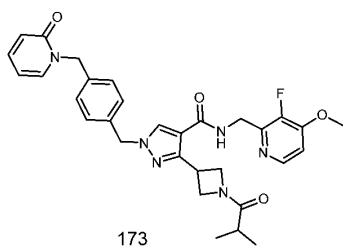
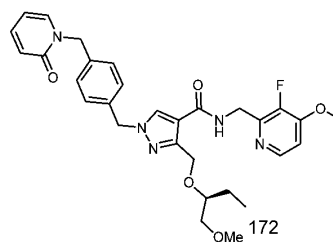
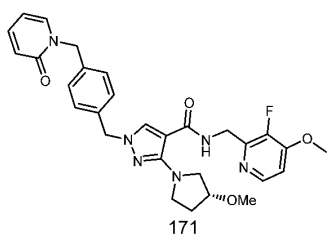
157

5

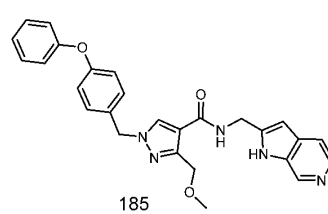
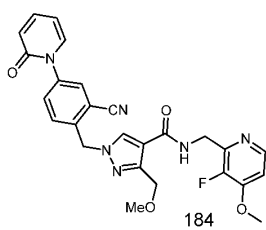
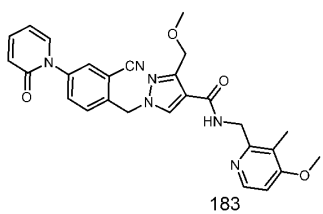


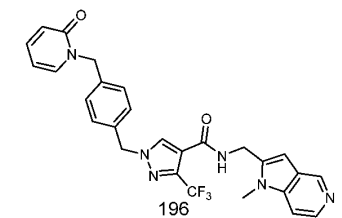
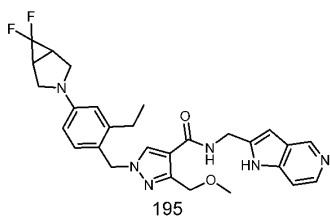
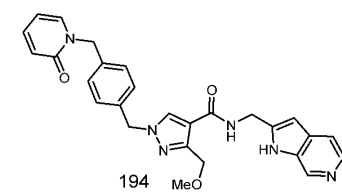
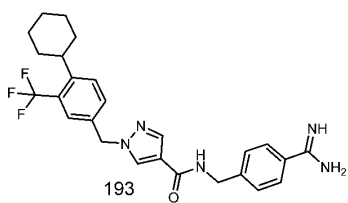
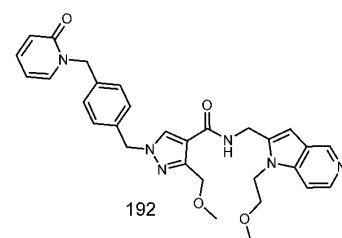
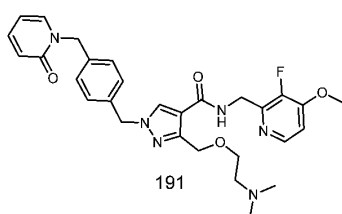
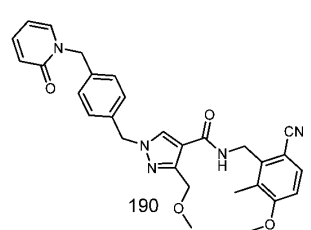
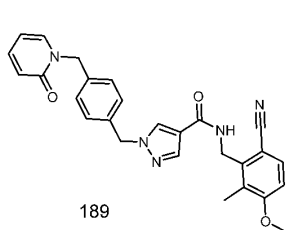
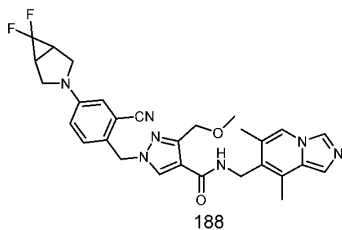
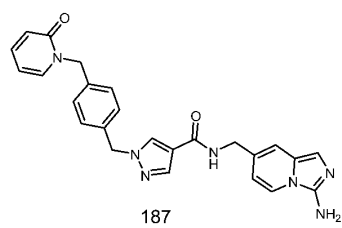
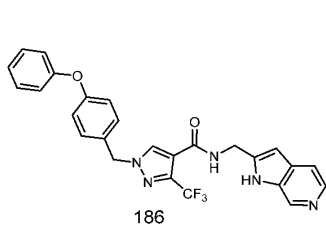
5



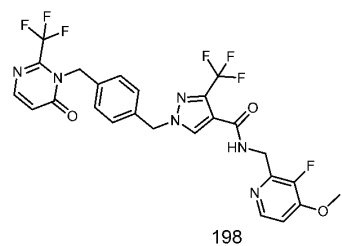
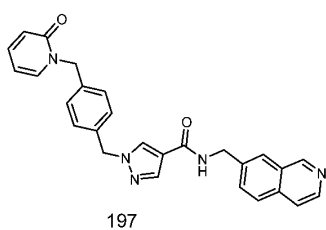


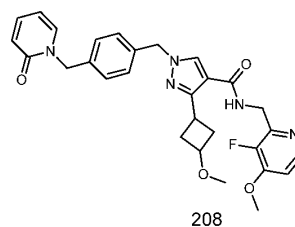
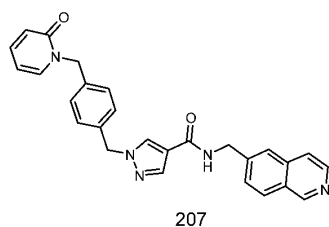
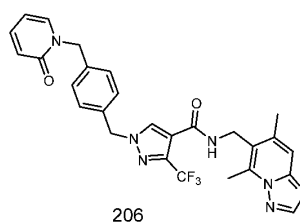
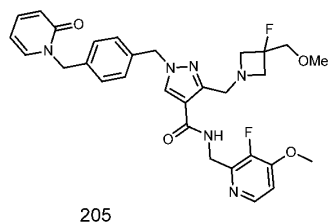
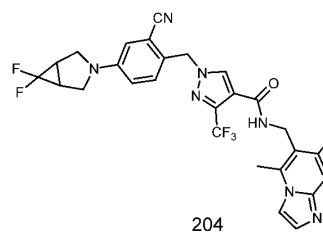
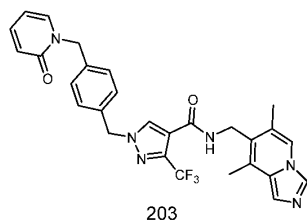
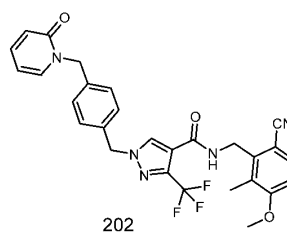
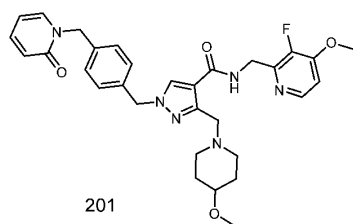
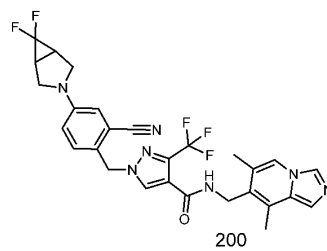
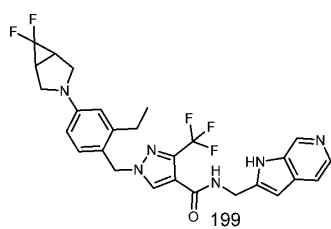
5



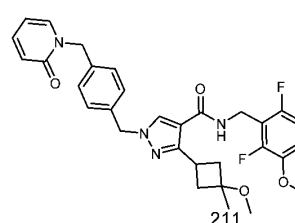
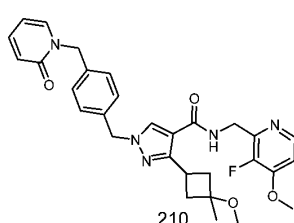
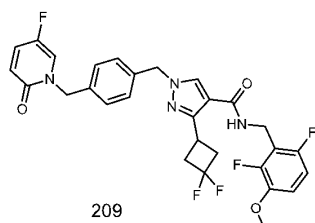


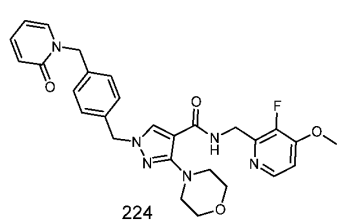
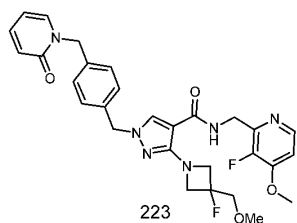
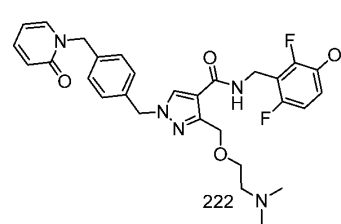
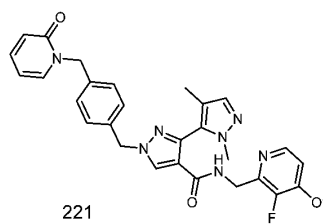
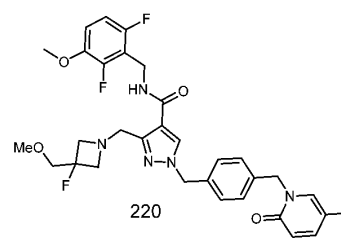
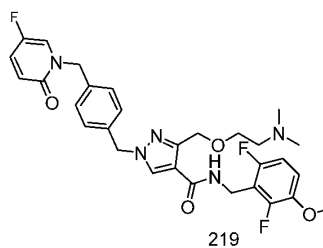
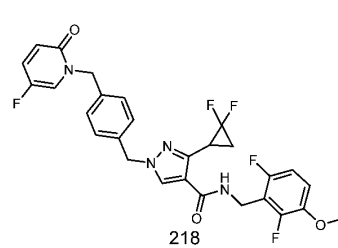
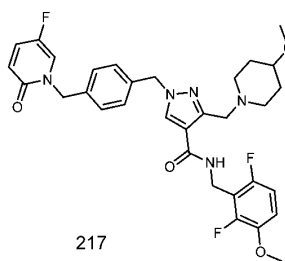
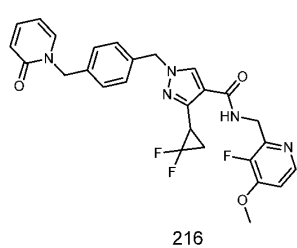
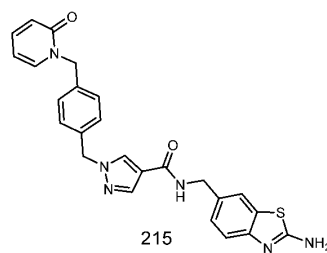
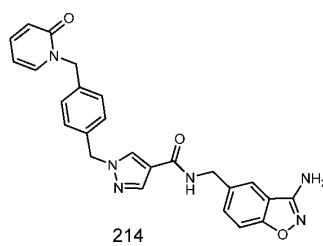
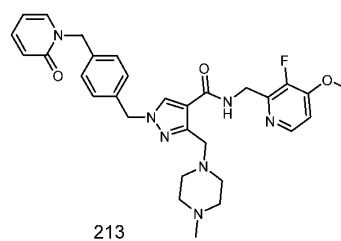
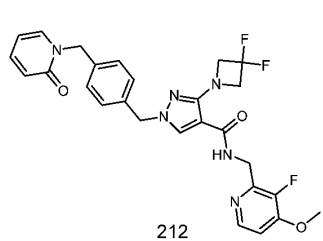
5

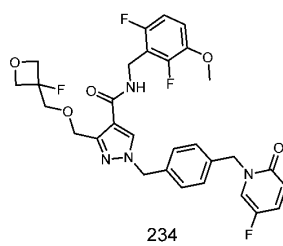
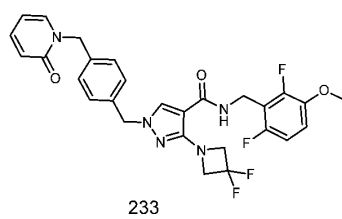
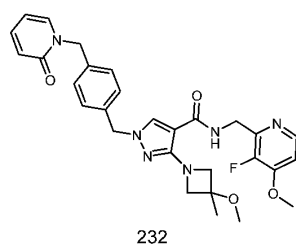
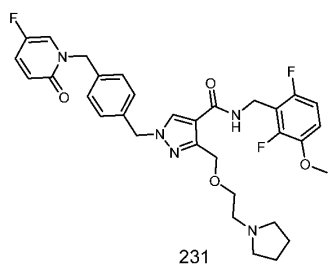
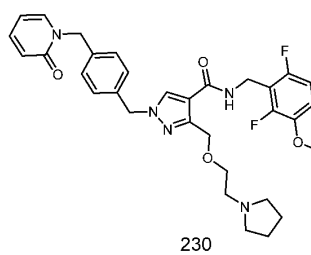
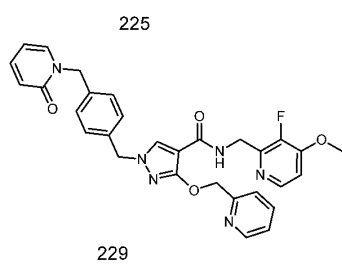
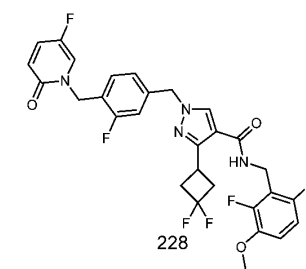
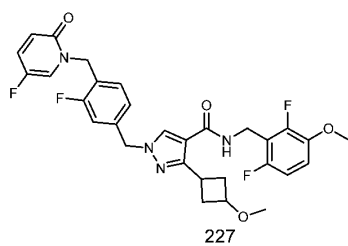
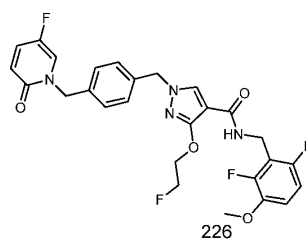
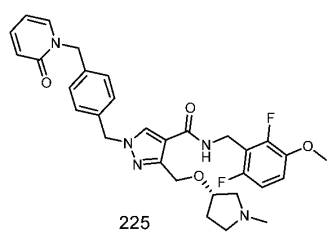




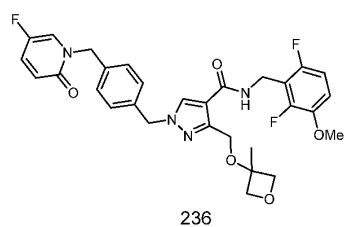
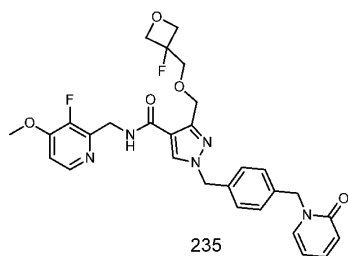
5

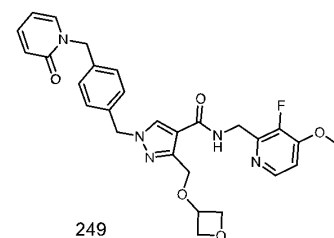
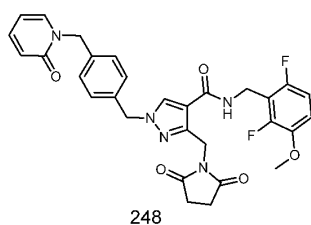
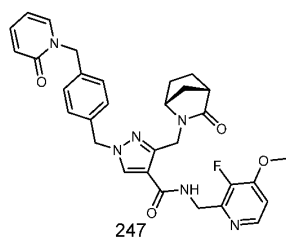
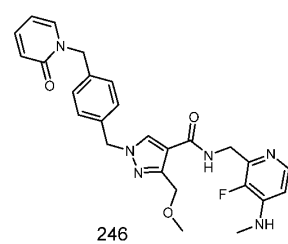
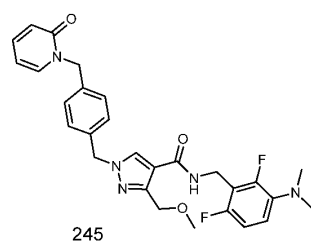
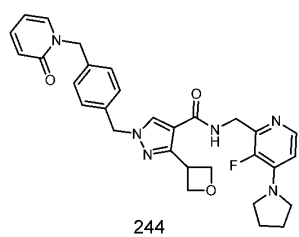
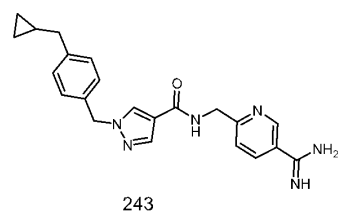
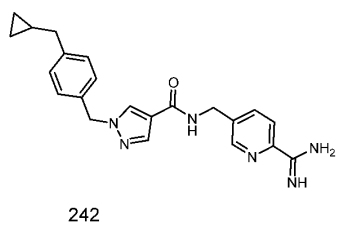
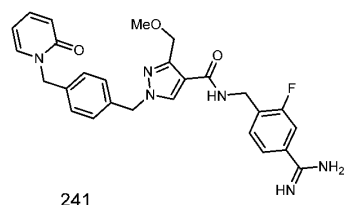
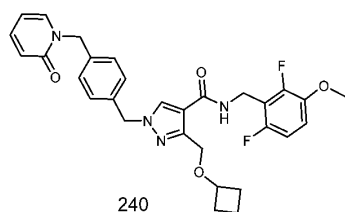
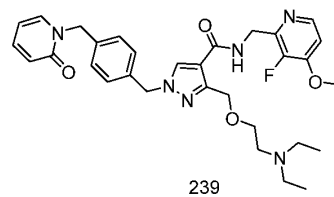
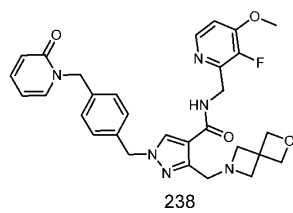
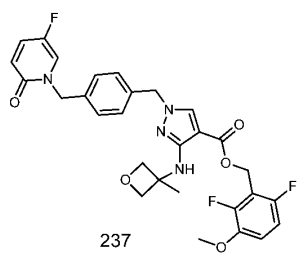




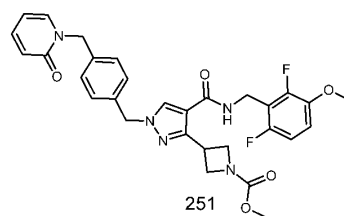
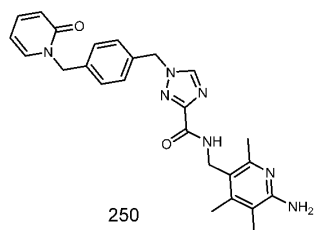


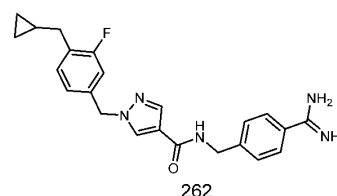
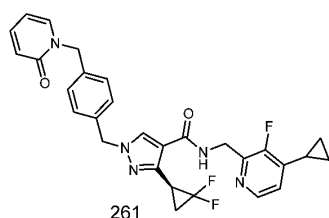
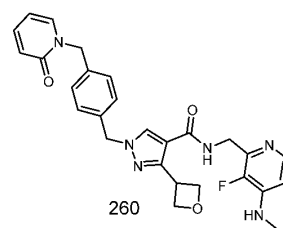
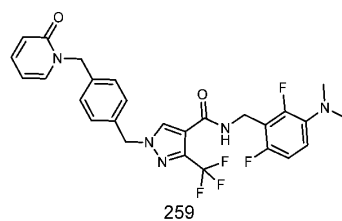
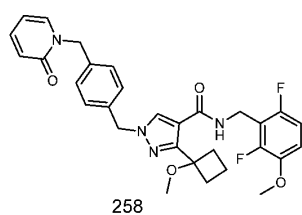
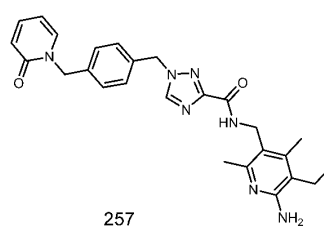
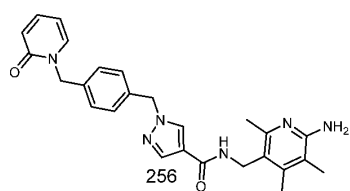
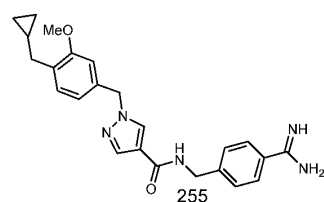
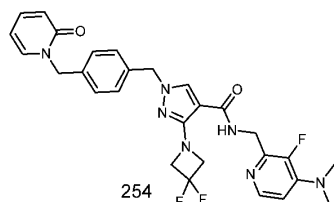
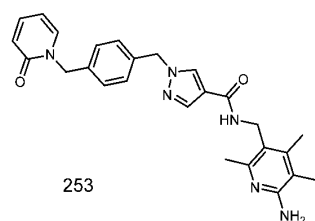
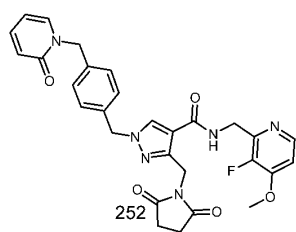
5



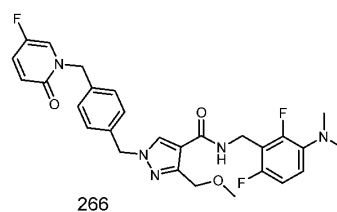
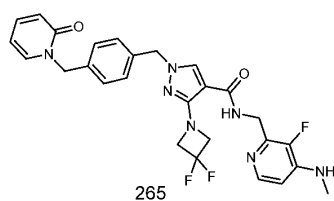
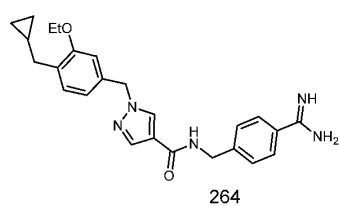
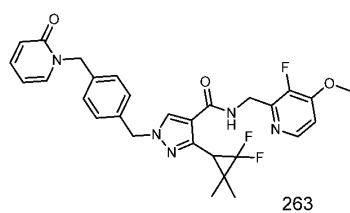


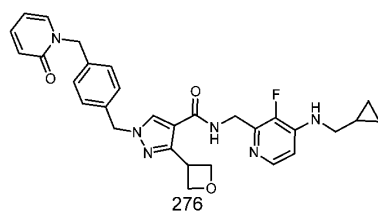
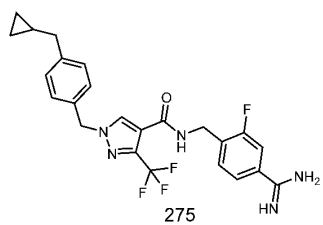
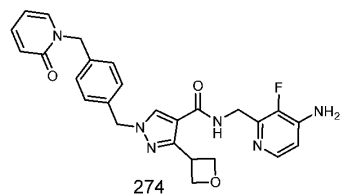
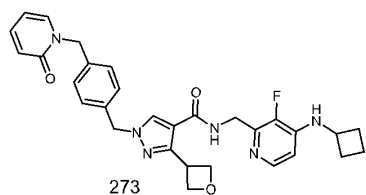
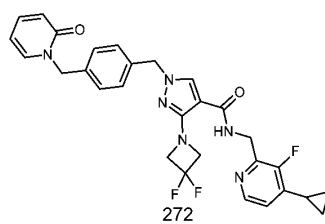
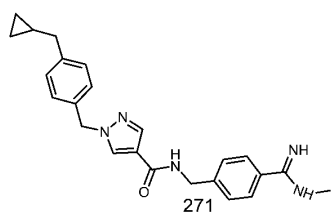
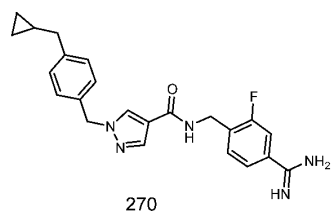
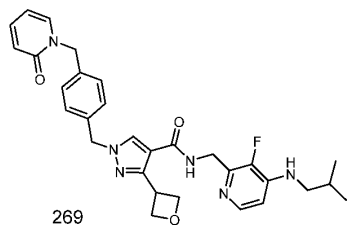
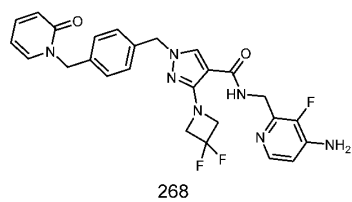
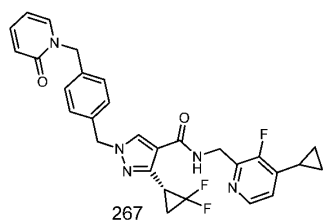
5



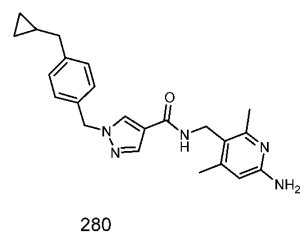
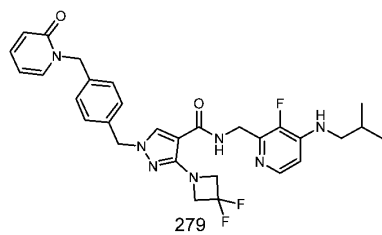
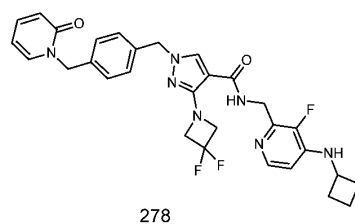
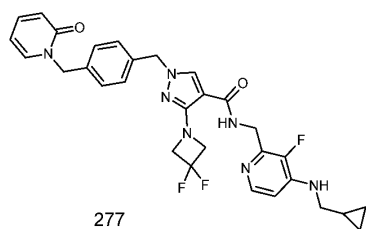


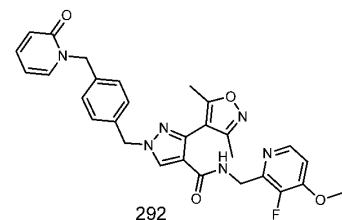
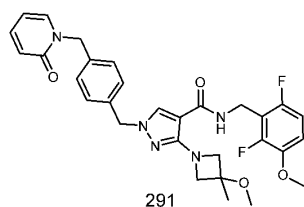
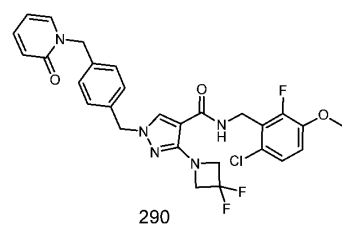
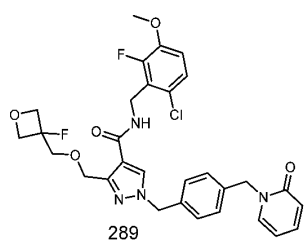
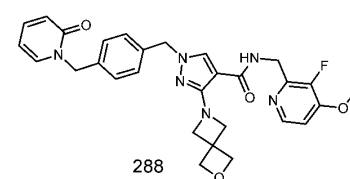
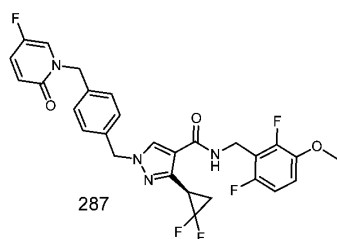
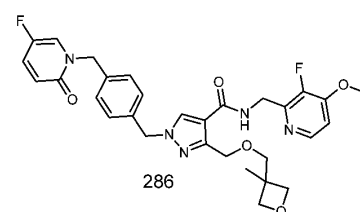
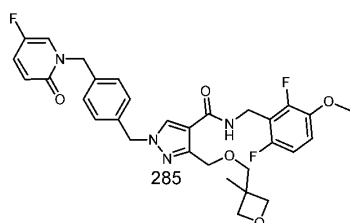
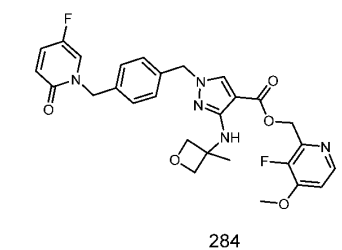
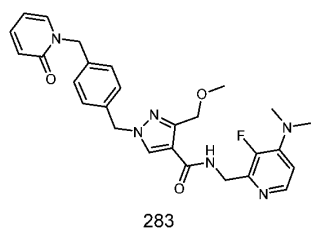
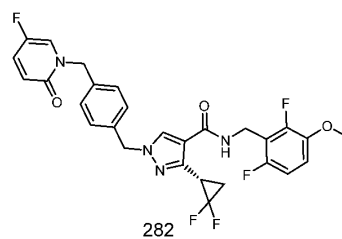
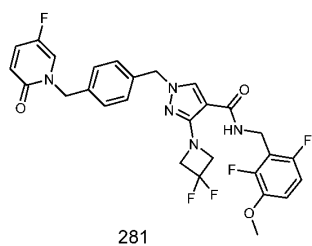
5

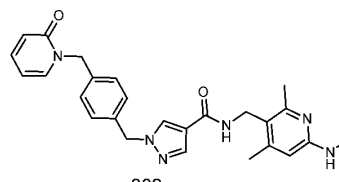
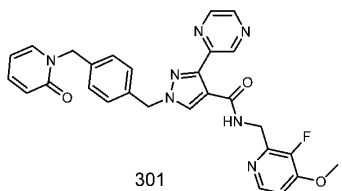
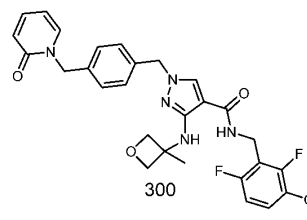
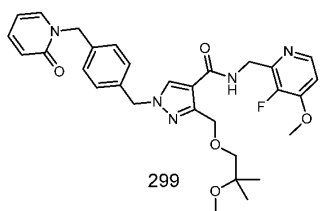
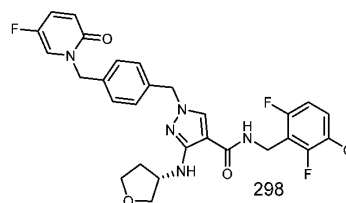
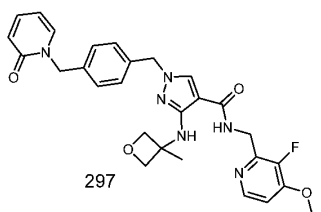
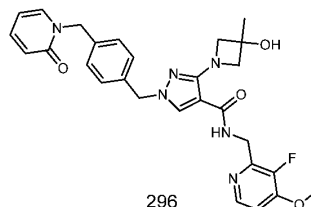
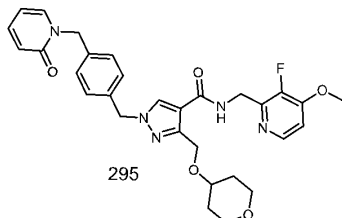
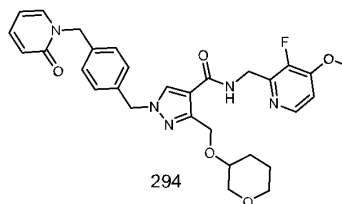
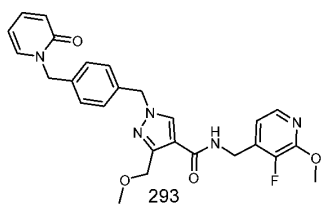




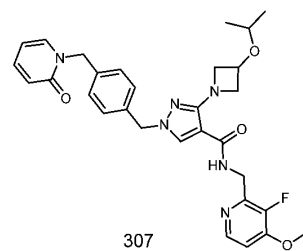
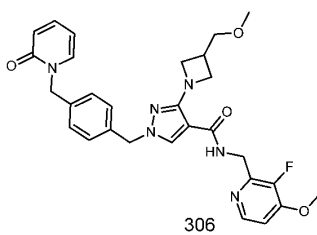
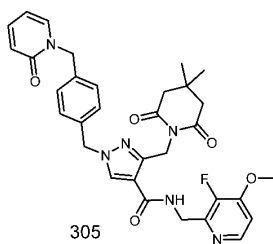
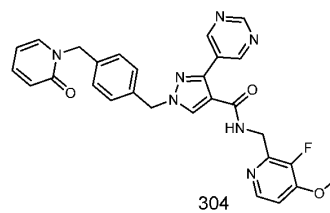
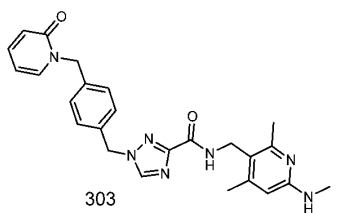
5

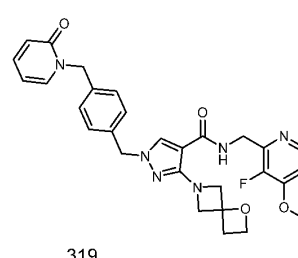
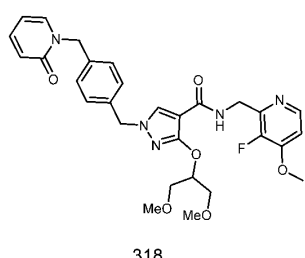
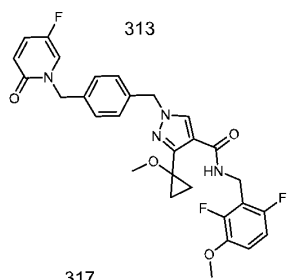
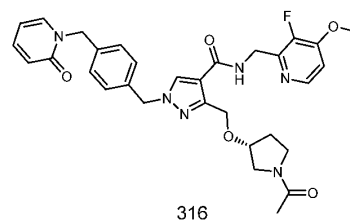
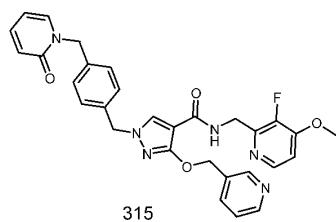
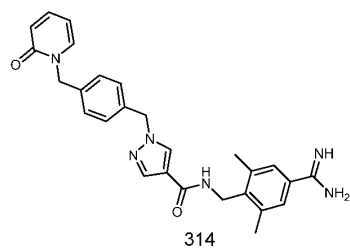
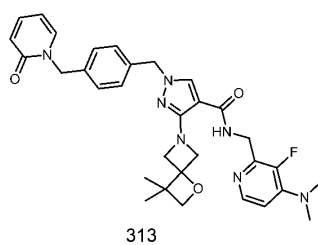
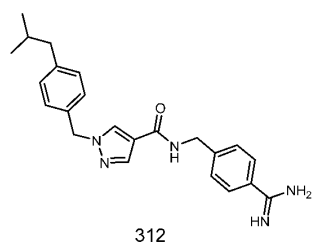
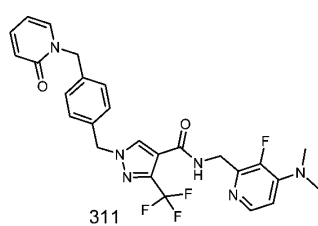
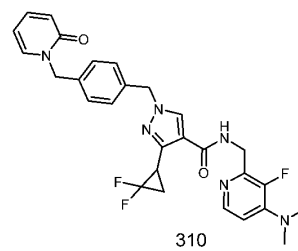
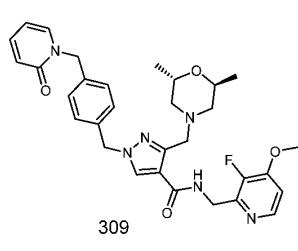
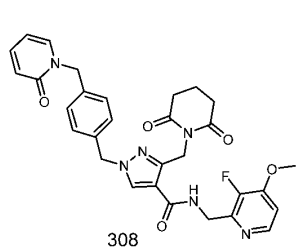




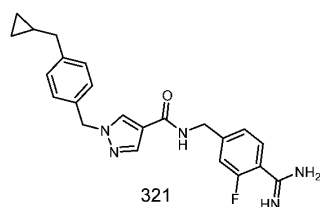
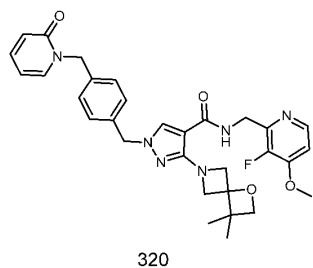


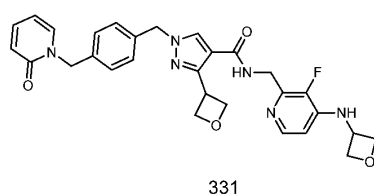
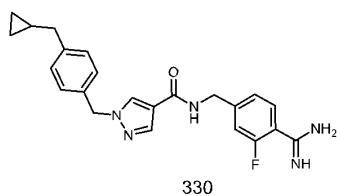
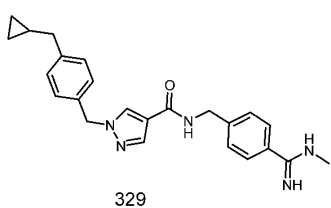
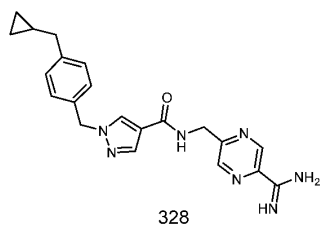
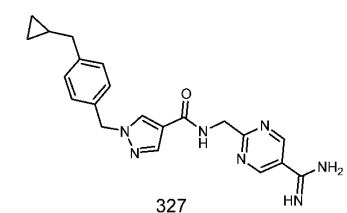
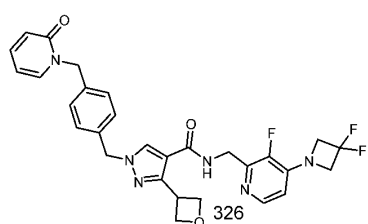
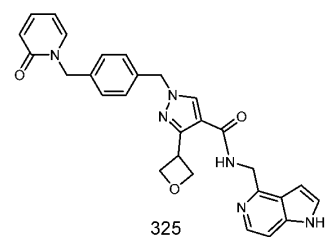
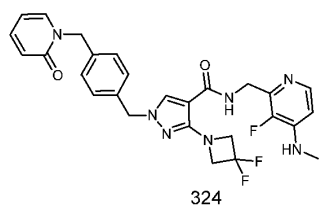
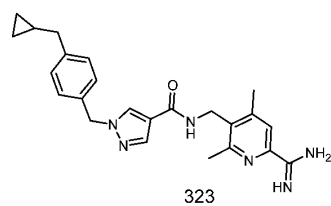
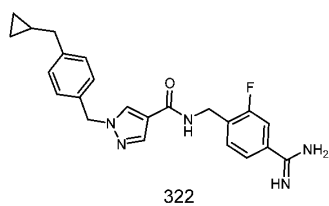
5



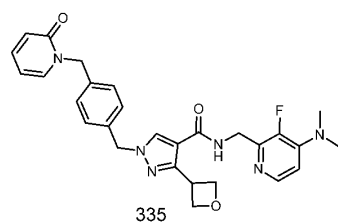
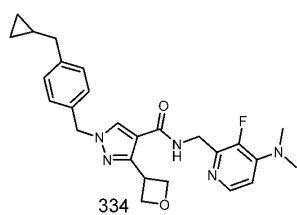
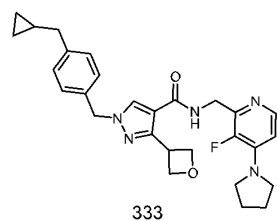
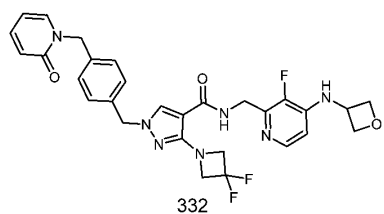


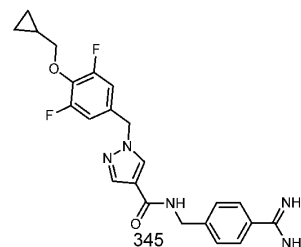
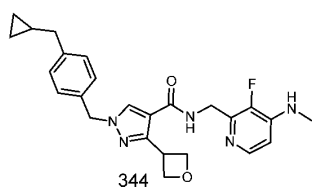
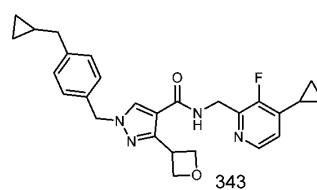
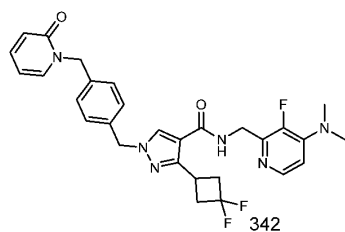
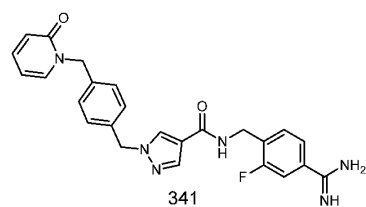
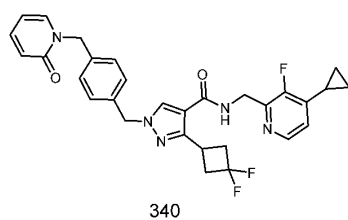
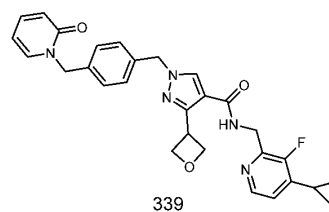
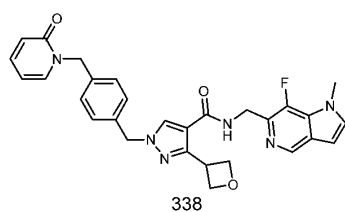
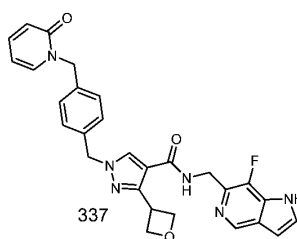
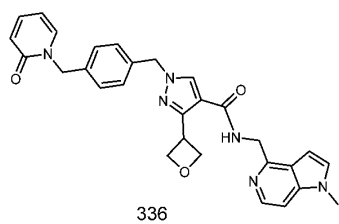
5



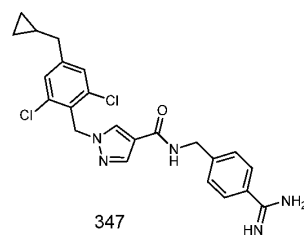
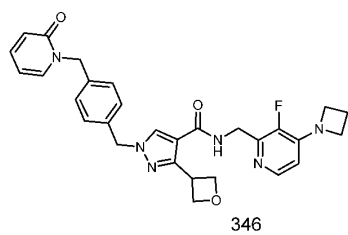


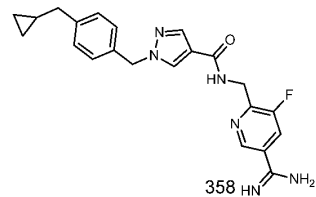
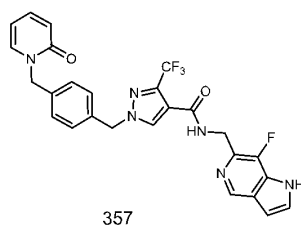
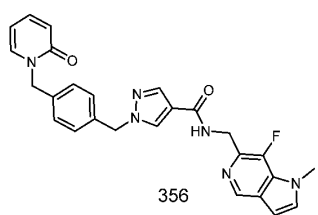
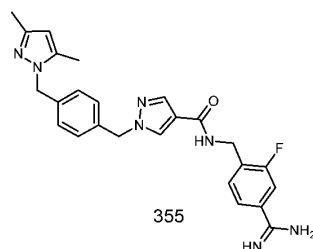
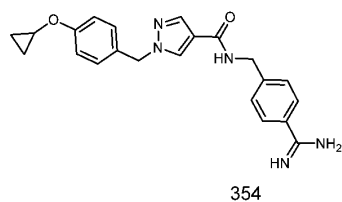
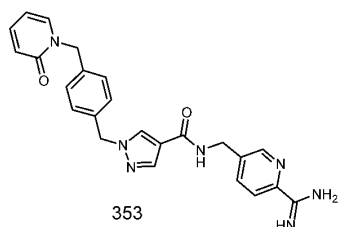
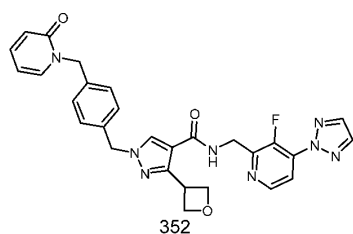
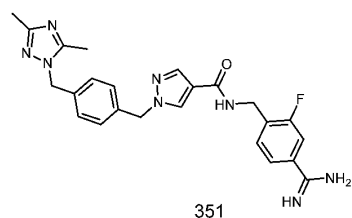
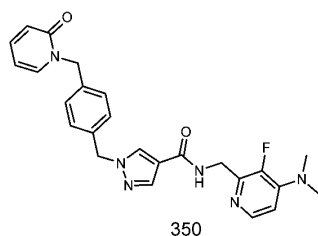
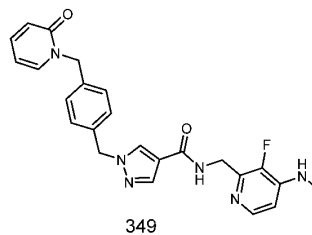
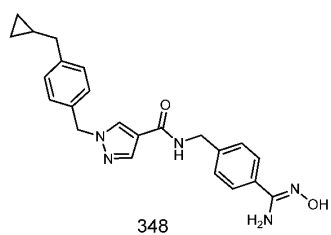
5



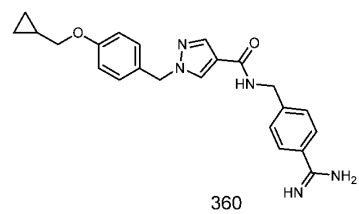
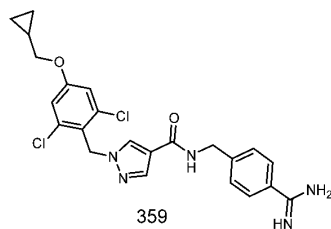


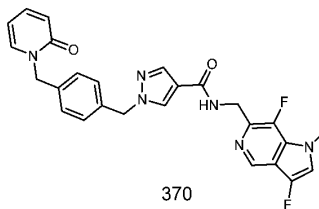
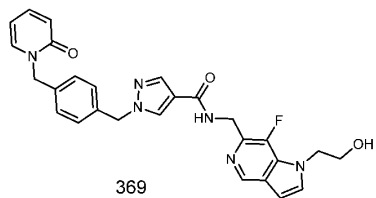
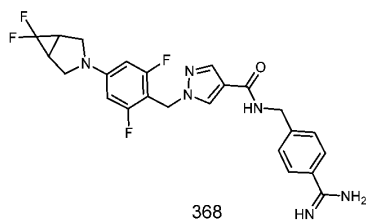
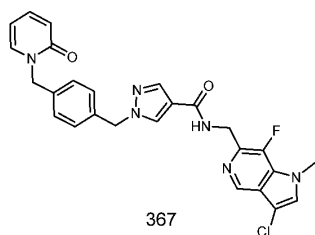
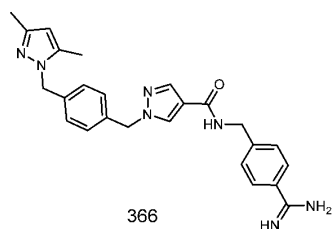
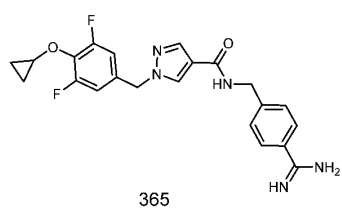
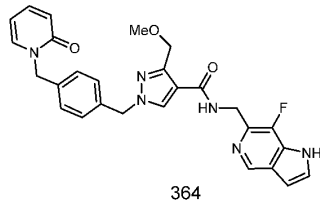
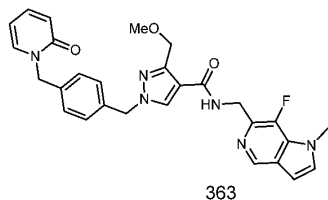
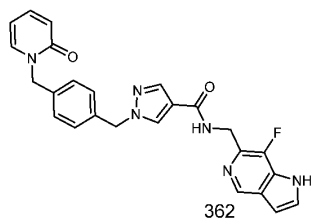
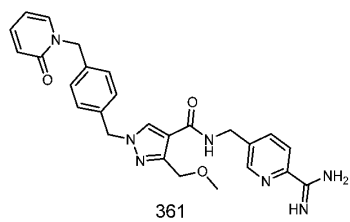
5



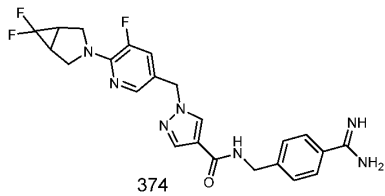
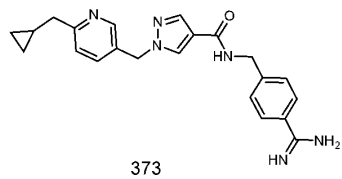
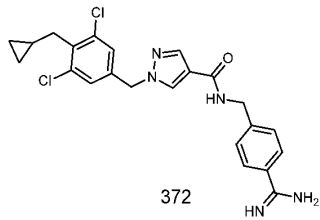
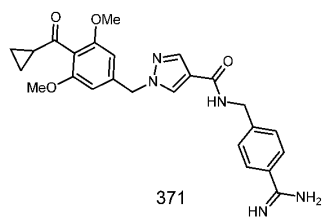


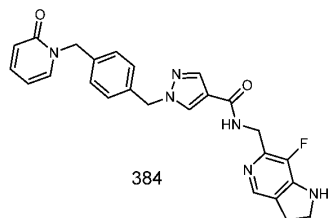
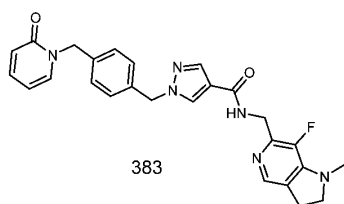
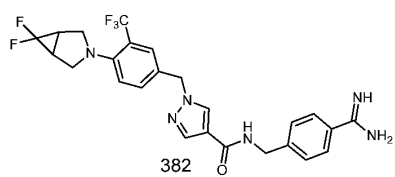
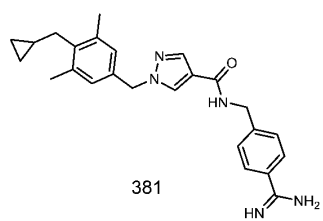
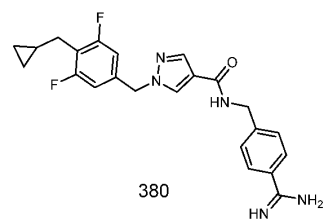
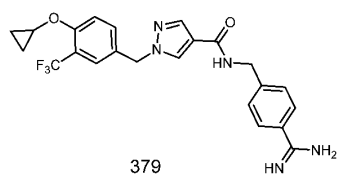
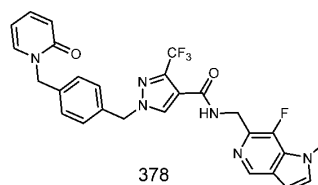
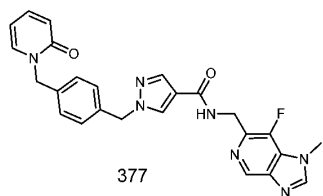
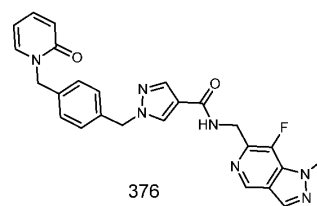
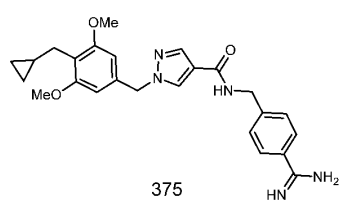
5



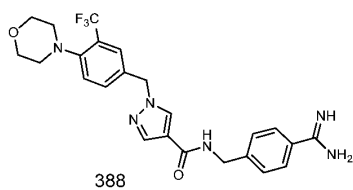
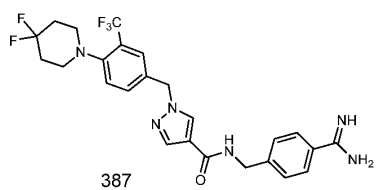
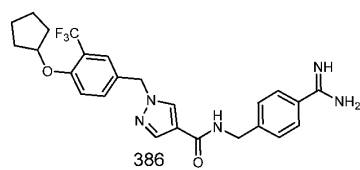
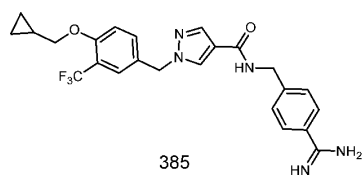


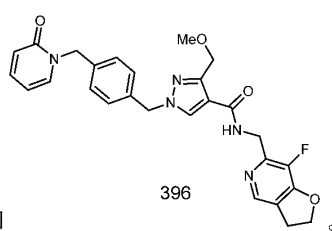
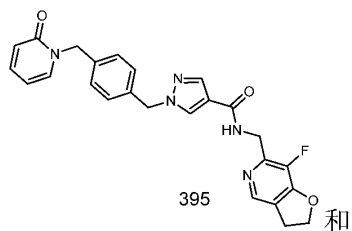
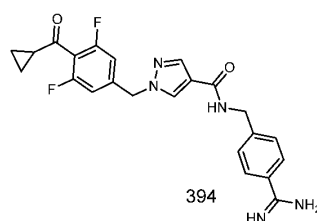
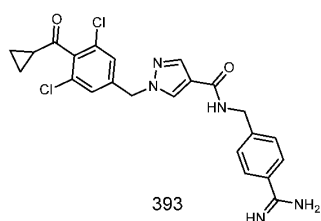
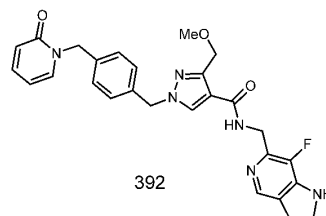
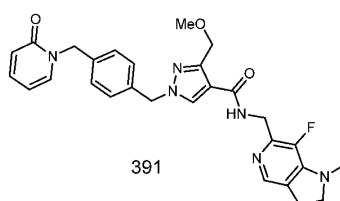
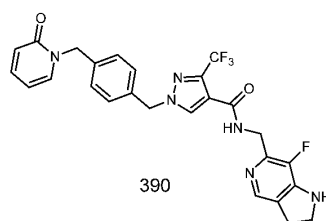
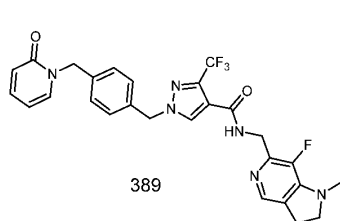
5





5





5

14. 一种药物组合物，所述药物组合物包含根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

10 15. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐或者根据权利要求 14 所述的药物组合物在制备用于治疗遗传性血管性水肿(HAE)及中风后的脑水肿和神经保护的药物中的用途。

15 16. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐或者根据权利要求 14 所述的药物组合物在制备用于治疗脑卒中所导致的脑水肿和神经损伤的药物中的用途。

17. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的前药或盐或者根据权利要求 14 所述的药物组合物在制备用于治疗眼部微血管病变相关病症

的药物中的用途；

- 特别地，所述眼部微血管病变相关病症选自糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、视网膜中央静脉阻塞、黄斑变性、早产儿视网膜病变、新生血管性青光眼、色素性视网膜炎、增生性及非增生性视网膜病、视网膜血管瘤样增生、黄斑毛细血管扩张、缺血性视网膜病变、虹膜新生血管、眼内新生血管、角膜新生血管、视网膜新生血管、息肉状脉络膜血管病变、脉络膜新生血管、视网膜变性、与糖尿病性视网膜病及糖尿病性黄斑部水肿相关联的视网膜血管渗透性的糖尿病并发症；特别地选自糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、视网膜中央静脉阻塞和湿性年龄相关性黄斑变性。
- 5