

杂环化合物、包含其的药物组合物及其制备方法和用途

5 发明领域

本发明涉及新的杂环化合物、包含其的药物组合物、其制备方法及其用于预防或治疗与 RET (Rearranged during transfection)活性相关的疾病或病况。

10 发明背景

蛋白激酶是一类催化蛋白质磷酸化反应的酶。通过介导细胞信号传导过程，蛋白质磷酸化调控细胞的生理活动，例如细胞的存活、增殖、分化、凋亡与代谢等。蛋白激酶的功能失调与很多疾病密切相关，包括肿瘤、自身免疫病、炎症反应、中枢神经系统疾病、心血管疾病及糖尿病等。

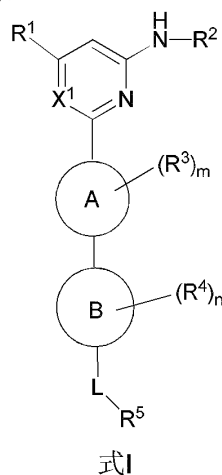
RET 是一种原癌基因，其编码的 RET 蛋白是一种跨膜受体型酪氨酸蛋白激酶，由富含半胱氨酸的钙黏素样胞外区(用于结合配体)、跨膜区以及具有酪氨酸激酶活性的胞内结构区三部分构成。活化后的 RET 蛋白可激活多个下游信号通路，包括 RAS/RAF/ERK 通路、PI3K/Akt 通路和 JNK 通路，从而导致细胞增殖、迁移和分化。RET 基因改变(突变或融合)和野生型 RET 基因的异常表达导致 RET 蛋白异常激活，从而使得信号通路过度活跃，这是致癌的主要机制之一。异常激活的 RET 蛋白通过多种信号通路参与不同肿瘤细胞的增殖和侵袭，从而影响肿瘤的发生发展。RET 基因改变对下游的级联反应作用更为显著，其中 RET 基因突变主要与甲状腺髓样癌和乳头状甲状腺癌相关，RET 基因融合主要与非小细胞肺癌和慢性髓细胞白血病相关。因此，抑制 RET 活性具有重大的医疗价值 (Nature Reviews Cancer, 2014, 14 (3): 173-86)。

RET 抑制剂具有治疗和预防多种疾病(例如肿瘤、肠易激综合征等)的巨大潜能。目前有五个化合物处于临床试验阶段，并且多家公司的化合物处于临床前研究阶段。然而，目前尚未有以 RET 为主要靶点的抑制剂上市。因此，需要开发新的、高效低毒的 RET 抑制剂来满足临床需求。

25 发明概述

本发明提供新的杂环化合物，其对 RET 具有良好的抑制作用，并且具有良好的药物代谢动力学、安全性等性质。

本发明的一个方面提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药：



其中：

环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳环和 5-6 元杂芳环；

环 B 选自 C₃₋₈ 环烷基和 4-11 元杂环基；

X¹ 选自 CH 和 N；

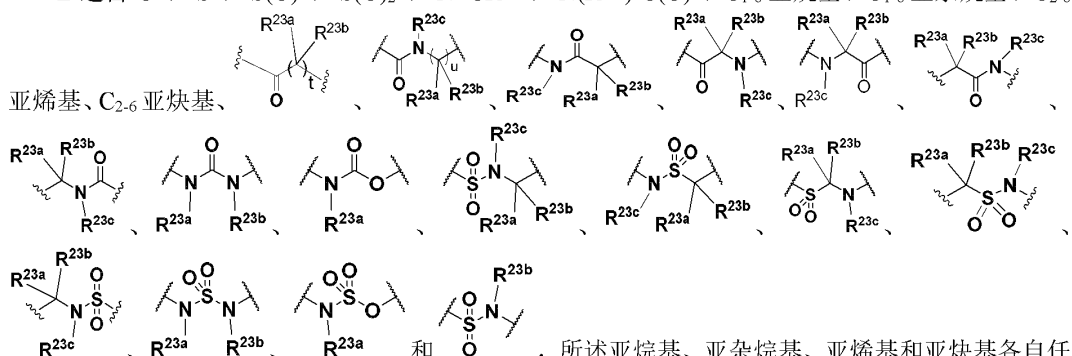
R¹ 选自 H、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基(例如 C₁₋₆ 烷氧基)、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基和-NR^{20a}R^{20b}，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选

自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和 C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)；

R² 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、5-10 元杂芳基和 -C(=O)R²¹，所述烷基、杂烷基、环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基；

R³和R⁴不存在或者在每次出现时各自独立地选自羟基、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基(例如C₁₋₆烷氧基)和C₃₋₆环烷基,所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)和环烷基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基和C₁₋₄卤代烷氧基;当m大于1时,两个R³任选地与其所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基;和/或当n大于1时,两个R⁴任选地与其所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基;

L 选自 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N=CR²¹-、-N(R^{23a})-C(O)-、C₁₋₆ 亚烷基、C₁₋₆ 亚杂烷基、C₂₋₆



R^{23c} 、 R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23a} 和 O ，所述亚烷基、亚杂烷基、亚烯基和亚炔基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 杂烷基(例如 C_{1-6} 烷氧基)和 C_{3-8} 环烷基；或者 L 为 $-N(R^{23a})-$ ；

R⁵ 选自羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基(例如 C₁₋₆ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{20a}R^{20b}、-OR²¹、-SR²¹、-S(=O)R²²、-S(=O)₂R²²、-S(=O)NR^{20a}R^{20b}、-S(=O)₂NR^{20a}R^{20b}、-NR^{20a}S(=O)R^{20b}、-NR^{20a}S(=O)₂R^{20b}、-C(=O)R²¹、-C(=O)NR^{23a}R^{23b}、-NR^{23a}C(=O)R^{23b}、-OC(=O)NR^{23a}R^{23b} 和 -NR^{24a}C(=O)NR^{25a}R^{25b}，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、烯基、炔基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b} 和 -NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基和 4-10 元杂环基；

R^{20a}、R^{20b}、R^{23a}、R^{23b}、R^{23c}、R^{24a}、R^{25a} 和 R^{25b} 各自独立地选自 H、OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₃₋₈ 环烷基；或者 R^{20a} 与 R^{20b}、R^{23a} 与 R^{23b} 或 R^{25a} 与 R^{25b} 连同其所连接的原子一起形成 3-8 元环烷基或杂环基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：OH、CN、卤素、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；

R^{30a}、R^{30b}、R^{33a}、R^{33b}、R^{34a}、R^{35a} 和 R^{35b} 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

R²¹、R²²、R³¹ 和 R³² 各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基，所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：OH、卤素、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂环基；

m 为 0、1、2、3 或 4:

n 为 0、1、2、3 或 4:

t 为 0、1、2、3 或 4; 且

u 为 0、1、2、3 或 4:

条件是,当环B为哌嗪环且X¹为CH时,R²不是4-CF₃-吡啶-2-基或4-CN-吡啶-2-基。

本发明的另一方面提供药物组合物,其包含预防或治疗有效量的本发明的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物的N-氧化物,所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。任选地,所述药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的载体。

本发明的另一方面提供本发明的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物的N-氧化物,所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药,或者如上所述的药物组合物在制备用于预防或治疗与RET活性相关的疾病或病况的药物中的用途。

本发明的另一方面提供本发明的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物的N-氧化物,所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药,或者如上所述的药物组合物,其用于预防或治疗与RET活性相关的疾病或病况。

本发明的另一方面提供预防或治疗与RET活性相关的疾病或病况的方法,所述方法包括向需要其的个体给药有效量的本发明的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物的N-氧化物,所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药,或者如上所述的药物组合物。

本发明的另一方面提供制备本发明的化合物的方法。

附图简述

图1显示化合物17及对照化合物BLU-667在髓样甲状腺癌TT细胞皮下移植瘤模型中进行的体内药效测试结果。

发明详述

定义

除非在下文中另有定义,本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术,包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解,但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的,其不排除其它未列举的元素或方法步骤,尽管其它未列举的元素或方法步骤不一定存在(即,这些术语也涵盖术语“基本上由.....组成”和“由.....组成”)。

如本文中所使用,术语“烷基”定义为线性或支化饱和脂肪族烃。在一些实施方案中,烷基具有1至12个,例如1至6个碳原子。例如,如本文中所使用,术语“C₁₋₆烷基”和“C₁₋₄烷基”分别指具有1-6个碳原子和1-4个碳原子的线性或支化的基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或正己基),其任选地被一个或多个(诸如1至3个)适合的取代基如卤素取代(此时该基团被称作“卤代烷基”)(例如CH₂F、CHF₂、CF₃、CCl₃、C₂F₅、C₂Cl₅、CH₂CF₃、CH₂Cl或-CH₂CH₂CF₃等)。术语“C₁₋₄烷基”指1至4个碳原子的线性或支化的脂肪族烃链(即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。术语“亚烷基”表示相应的二价基团,包括例如“C₁₋₈亚烷基”、“C₁₋₆亚烷基”、“C₁₋₄亚烷基”等,具体实例包括但不限于:亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-或-CH(CH₃)-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚异丙基(-CH(CH₃)CH₂-)、亚丁基、亚戊基、亚己基等。所述亚烷基任选地被一个或多个(诸如1至3个)相同或不同的取代基取代。

如本文中所使用,术语“杂烷基”指任选被取代的烷基,其具有一个或多个选自除碳以外的原子的骨架链原子,例如氧、氮、硫、磷或其组合。可以给出数值范围(例如C₁₋₆杂烷基)是指链中的碳数目,在此实例中包括1-6个碳原子。例如,-CH₂OCH₂CH₃基团被称为C₃杂烷基。与分子其余部分的连接可以通过杂烷基链中的杂原子或碳原子进行。术语“亚杂烷基”表示相应的二价基团,包括例如“C₁₋₆亚杂烷基”、“C₁₋₄亚杂烷基”等。

如本文中所使用,术语“卤代烷基”是指被一个或多个(诸如1至3个)相同或不同的卤素原子取代的烷基,术语“C₁₋₈卤代烷基”、“C₁₋₆卤代烷基”和“C₁₋₄卤代烷基”分别指具有1至8个碳原子、1至6个碳原子和1-4个碳原子的卤代烷基,例如-CF₃、-C₂F₅、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂Cl或-CH₂CH₂CF₃等。

如本文中所使用,术语“羟烷基”是指烷基中的氢原子被一个或多个羟基取代所形成的基团,例

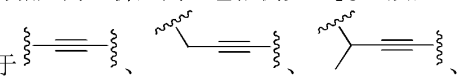
如 C_{1-4} 羟烷基或 C_{1-3} 羟烷基, 其实例包括但不限于羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 等。

如本文中所使用, 术语“烷氧基”意指在烷基(如上文所定义)任意合理的位置插入氧原子的基团, 优选为 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基。 C_{1-6} 烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、 $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 等, 所述烷氧基任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的取代基取代。

如本文中所使用, 术语“亚烷氧基”指二价的烷氧基, 例如 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 等, 所述亚烷氧基任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的取代基取代。

如本文中所使用, 术语“烯基”意指线性的或支化的单价烃基, 其包含一个或多个双键, 且具有 2-6 个碳原子(“ C_{2-6} 烯基”)。所述烯基为例如 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和 4-甲基-3-戊烯基。当本发明的化合物含有烯基时, 所述化合物可以纯 E (异侧(*entgegen*))形式、纯 Z (同侧(*zusammen*))形式或其任意混合物形式存在。术语“亚烯基”为相应的二价基团, 包括例如“ C_{2-6} 亚烯基”、“ C_{2-4} 亚烯基”等, 其具体实例包括但不限于: $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基、亚环戊烯基、亚环己烯基等。

如本文中所使用, 术语“炔基”表示包含一个或多个三键的单价烃基, 其优选具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子, 例如乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。所述炔基任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的取代基取代。术语“亚炔基”为相应的二价基团, 包括例如“ C_{2-8} 亚炔基”、“ C_{2-6} 亚炔基”、“ C_{2-4} 亚炔基”等。其实例包括但不限于

等, 所述亚炔基任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的取代基取代。

如本文中所使用, 术语“并环”或“稠环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的环系。

如本文中所使用, 术语“螺环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的环系。

如本文中所使用, 术语“桥环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个不直接相连的原子所形成的环系。

如本文中所使用, 术语“环烷基”指饱和或不饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环基, 包括但不限于单环烷基(诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基等)和双环烷基, 包括螺环、并环(稠环)或桥环系统(即, 螺环烷基、并环(稠环)烷基和桥环烷基, 诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基等)。本发明中, 环烷基任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的取代基取代。环烷基上的碳原子任选地被氧代(oxo)基团取代(即形成 $\text{C}=\text{O}$)。术语“ C_{3-8} 环烷基”指具有 3 至 8 个成环碳原子的环烷基, 例如 C_{3-6} 环烷基, 其可以是单环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基, 也可以是双环烷基, 例如 C_{5-8} 螺环烷基、 C_{5-8} 桥环烷基、 C_{5-8} 稠环烷基、 C_{5-6} 螺环烷基、 C_{5-6} 桥环烷基或 C_{5-6} 稠环烷基。

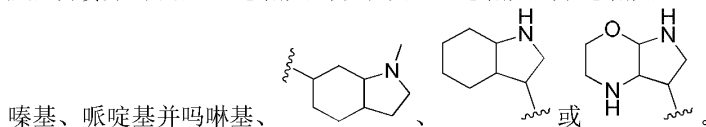
如本文中所使用, 术语“环烷氧基”意指 $-\text{O}$ -环烷基, 其中环烷基如上文所定义。环烷氧基的代表性实例包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

如本文中所使用, 术语“杂环基”或“杂环”指具有 2 个或 2 个以上(例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个)碳原子, 以及一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子的单环或多环(例如并环、螺环或桥环)基团, 所述杂原子包括但不限于氧原子、氮原子和硫原子, 所述杂环基上的碳原子和杂原子任选地被氧代基团取代(例如形成 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{S}(=\text{O})$ 或 $\text{S}(=\text{O})_2$)。

如本文中所使用, 术语“4-11 元杂环基”意指含有 4-11 个环原子的杂环基, 包括但不限于 4-10 元杂环基、4-9 元杂环基、4-8 元杂环基、4-7 元杂环基、5-6 元杂环基、3-8 元杂环基、3-7 元杂环基、4-7 元含氮杂环基、4-7 元含氧杂环基、4-7 元含硫杂环基、5-6 元含氮杂环基、5-6 元含氧杂环基、5-6 元含硫杂环基等, 所述“含氮杂环基”、“含氧杂环基”和“含硫杂环基”各自任选地还含有一个或多个选自氧、氮和硫的其他杂原子。4-11 元杂环基的实例包括但不限于环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂

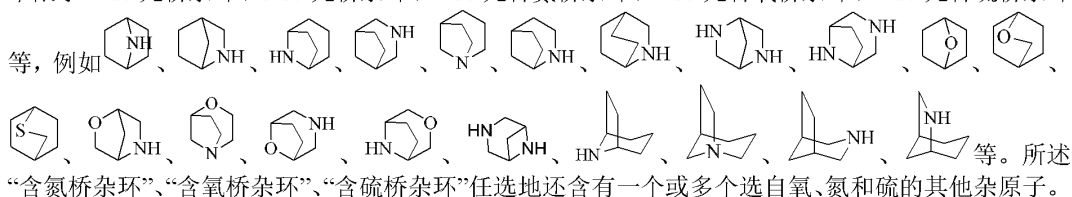
环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基(如 )、咪唑烷基、吡唑烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫吗啉基、哌嗪基、三噻烷基(trithianyl)。

如本文中所使用,术语“杂环基”涵盖并环结构,所述并环结构与其他基团的连接点可以在并环结构中的任一环上。因此,本发明的杂环基还包括但不限于杂环基并杂环基、杂环基并环烷基、单杂环基并单杂环基、单杂环基并单环烷基,例如 3-7 元(单)杂环基并 3-7 元(单)杂环基、3-7 元(单)杂环基并(单)环烷基、3-7 元(单)杂环基并 C₄₋₆(单)环烷基,其实例包括但不限于吡咯烷基并环丙基、环戊基并氮杂环丙基、吡咯烷基并环丁基、吡咯烷基并吡咯烷基、吡咯烷基并哌啶基、吡咯烷基并哌

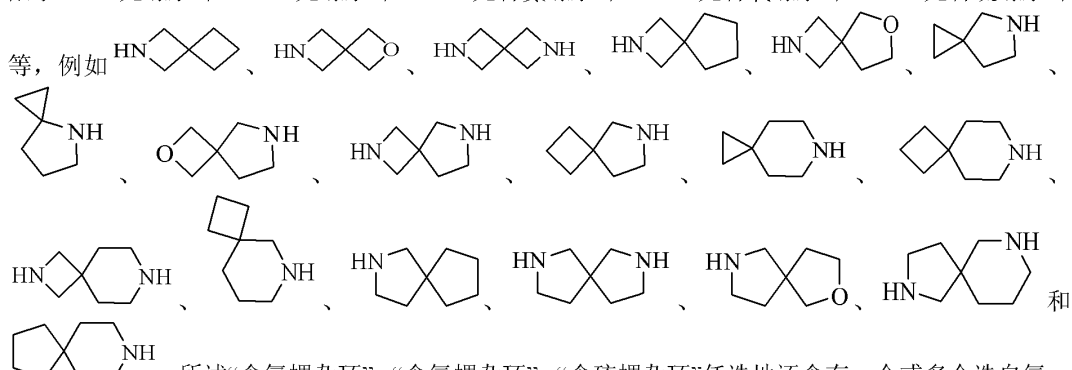


如本文中所使用, 术语“杂环基”涵盖桥杂环基和螺杂环基。

如本文中 so 使用, 术语“桥杂环”是指两个饱和环共用两个不直接相连的环原子形成的含有一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子(例如氧原子、氮原子和/或硫原子)的环状结构, 包括但不限于 7-10 元桥杂环、8-10 元桥杂环、7-10 元含氮桥杂环、7-10 元含氧桥杂环、7-10 元含硫桥杂环

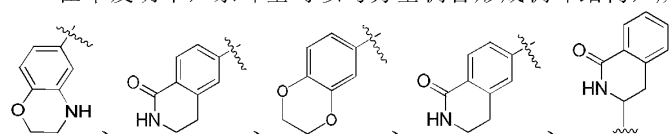


如本文中所使用,术语“螺杂环”是指由两个或两个以上饱和环共用一个环原子形成的含有一个或多个(例如1个、2个、3个或4个)杂原子(例如氧原子、氮原子、硫原子)的环状结构,包括但不限于5-10元螺杂环、6-10元螺杂环、6-10元含氮螺杂环、6-10元含氧螺杂环、6-10元含硫螺杂环



。所述“含氮螺杂环”、“含氧螺杂环”、“含硫螺杂环”任选地还含有一个或多个选自氧、氮、硫的其他杂原子。术语“6-10 元含氮螺杂环基”是指含有共计 6-10 个环原子并且其中至少一个环原子为氮原子的螺杂环基。

在本发明中，杂环基可以与芳基稠合形成稠环结构，所述稠环结构的实例包括但不限于：



如本文中所使用,术语“芳基”或“芳环”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合多环芳族基团。如本文中所使用,术语“C₆₋₁₂芳基(芳环)”意指含有6至12个碳原子的芳基(芳环),优选为C₆₋₁₀芳基(芳环),优选为苯基或萘基。芳基任选地被一个或多个(诸如1至3个)相同或不同的取代基(例如卤素、OH、CN、NO₂、C₁-C₆烷基等)取代。

如本文中所使用, 术语“杂芳基”或“杂芳环”指含有一个或多个相同或不同杂原子的单环或多环芳族基团, 包括单环的杂芳基和含有至少一个杂芳环(至少含有一个杂原子的芳族环系)的双环或多环环系, 其可以具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子, 例如 5、6、7、8、9 或 10 个环原子。所述杂原子可以是氧、氮或硫。所述杂芳基上的碳原子和杂原子任选地被氧代基团取代(例如形成 $C=O$ 、 $S(=O)$ 或 $S(=O)_2$)。

如本文中所使用, 术语“5-10 元杂芳基”或“5-10 元杂芳环”意指含有 5 至 10 个(例如 5 至 6 个)环原子的杂芳基(杂芳环), 包括 5-10 元含氮杂芳基、5-10 元含氧杂芳基、5-10 元含硫杂芳基、5-6 元含

氮杂芳基、5-6 元含氧杂芳基、5-6 元含硫杂芳基等。所述“含氮杂芳基”、“含氧杂芳基”和“含硫杂芳基”各自任选地含有一个或多个选自氧、氮和硫的其他杂原子。其实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基等，或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及包含这些基团的 5-10 元并环基团。

如本文中所使用, 术语“杂芳基”涵盖并环结构, 所述并环结构与其他基团的连接点可以在并环结构中的任一环上。因此, 本发明的杂芳基还包括但不限于(单)杂芳基并(单)杂芳基、(单)杂芳基并(单环)芳基、(单)杂芳基并(单)杂环基和(单)杂芳基并(单)环烷基, 例如 5-6 元(单)杂芳基并 5-6 元(单)杂芳基、5-6 元(单)杂芳基并苯基、5-6 元(单)杂芳基并 5-6 元(单)杂环基或 5-6 元(单)杂芳基并 C₄₋₆(单)环烷基(例如 5-6 元杂芳基并环丁基、5-6 元杂芳基并环戊基或 5-6 元杂芳基并环己基), 其实例包括

10 但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并咪唑、喹啉基、异喹啉基、等。

如本文中所使用, 术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括F、Cl、Br或I。

术语“取代”指所指定的原子上的一個或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被从所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

如果取代基被描述为“任选地……被取代”，则取代基可(1)未被取代或(2)被取代。如果取代基的碳被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则碳上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可单独和/或一起被独立地选择的任选的取代基替代。如果取代基的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则氮上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可各自被独立地选择的任选的取代基替代。

如果取代基被描述为“独立地选自”一组，则各取代基独立于另一者被选择。因此，各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

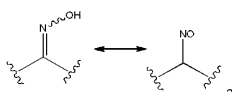
如本文中所使用, 术语“一个或多个”意指在合理条件下的 1 个或超过 1 个, 例如 2 个、3 个、4 个、5 个或 10 个。

25 除非指明，否则如本文中所使用，取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键时，则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物，其与本发明的化合物相同，除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含于本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氕(^1H)、氘(^2H))；碳的同位素(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)；氯的同位素(例如 ^{36}Cl)；氟的同位素(例如 ^{18}F)；碘的同位素(例如 ^{123}I 及 ^{125}I)；氮的同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)；氧的同位素(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O)；磷的同位素(例如 ^{32}P)；及硫的同位素(例如 ^{35}S)。某些同位素标记的本发明的化合物(例如掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究(例如分析)中。放射性同位素氚(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)因易于掺入且容易检测而特别可用于该目的。用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)进行取代可在正电子发射断层显像术(PET)研究中用于检验底物受体占据情况。被同位素标记的本发明的化合物可通过与描述于随附路线和/或实施例及制备中的那些类似的方法通过使用适当的被同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂来制备。本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些，例如，D₂O、丙酮-*d*₆或DMSO-*d*₆。

术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中,其可产生外/内消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地,本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。例如,亚硝基-肟在溶液中可以下列互变异构形式平衡存在:



要理解, 本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

本文中可使用实线(——)、实楔形(▴)或虚楔形(▾)描绘本发明的化合物的化学键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明, 包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如, 特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明, 存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时, 使用实及虚楔形以定义相对立体化学, 而非绝对立体化学。除非另外指明, 否则本发明的化合物意欲可以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如 R 及 S 对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象, 且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

本发明涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物, 其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

共晶是指药物活性分子与其它生理上可接受的酸、碱、盐、非离子化合物分子以氢键、 π - π 堆积作用、范德华力和其它非共价键相连而结合在同一晶格中。

还应当理解, 本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗, 或适当时, 以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中, 药学上可接受的衍生物包括但不限于, 药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、N-氧化物、代谢物或前药, 在将它们向需要其的患者给药后, 能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。因此, 当在本文中提及“本发明的化合物”时, 也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。例如六氟磷酸盐、葡甲胺盐等。适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。

如本文中所使用, 术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯, 其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在, 其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂, 特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

本领域技术人员会理解, 由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物, 因此并非所有的含氮杂环都能够形成 N-氧化物。本领域技术人员会识别能够形成 N-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成 N-氧化物。用于制备杂环和叔胺的 N-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的, 包括但不限于用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备 N-氧化物的方法已在文献中得到广泛描述和综述, 参见例如: T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750; A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press; 以及 G. W. H. Cheeseman 和 E. S. G. Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物, 即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、酶解等产生。因此, 本发明包括本发明的化合物的代谢物, 包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药, 其为自身可具有较小药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物, 其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, 第14卷, ACS Symposium Series (T. Higuchi 及 V. Stella)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety)” (例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

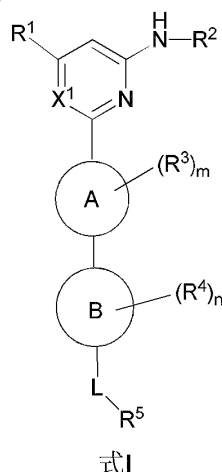
本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中, 保护在任

何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

5 术语“约”是指在所述数值的 $\pm 10\%$ 范围内，优选 $\pm 5\%$ 范围内，更优选 $\pm 2\%$ 范围内。

化合物

10 本发明的一个方面提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药：



其中：

环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳环和 5-6 元杂芳环；

环 B 选自 C₃₋₈ 环烷基和 4-11 元杂环基；

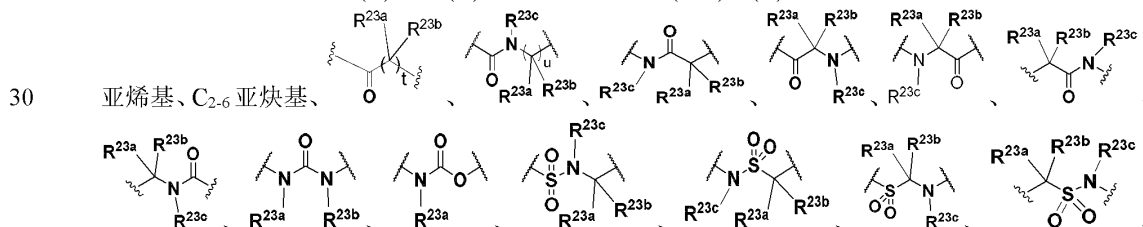
15 X¹ 选自 CH 和 N；

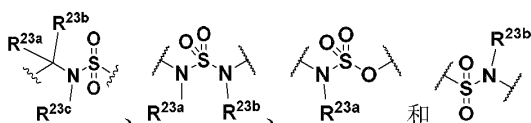
R¹ 选自 H、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基(例如 C₁₋₆ 烷氧基)、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基和 -NR^{20a}R^{20b}，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和 C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)；

20 R² 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、5-10 元杂芳基和 -C(=O)R²¹，所述烷基、杂烷基、环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基；

25 R³ 和 R⁴ 不存在或者在每次出现时各自独立地选自羟基、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基(例如 C₁₋₆ 烷氧基)和 C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)和环烷基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；当 m 大于 1 时，两个 R³ 任选地与其所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基；和/或当 n 大于 1 时，两个 R⁴ 任选地与其所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基；

L 选自 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N=CR²¹-、-N(R^{23a})-C(O)-、C₁₋₆ 亚烷基、C₁₋₆ 亚杂烷基、C₂₋₆





所述亚烷基、亚杂烷基、亚烯基和亚炔基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆杂烷基(例如C₁₋₆烷氧基)和C₃₋₈环烷基；或者L为-N(R^{23a})-；

R⁵选自羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基(例如C₁₋₆烷氧基)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷氧基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、-NR^{20a}R^{20b}、-OR²¹、-SR²¹、-S(=O)R²²、-S(=O)₂R²²、-S(=O)NR^{20a}R^{20b}、-S(=O)₂NR^{20a}R^{20b}、-NR^{20a}S(=O)R^{20b}、-NR^{20a}S(=O)₂R^{20b}、-C(=O)R²¹、-C(=O)NR^{23a}R^{23b}、-NR^{23a}C(=O)R^{23b}、-OC(=O)NR^{23a}R^{23b}和-NR^{24a}C(=O)NR^{25a}R^{25b}，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、烯基、炔基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄杂烷基(例如C₁₋₄烷氧基)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}和-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄杂烷基(例如C₁₋₄烷氧基)、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基和4-10元杂环基；

R^{20a}、R^{20b}、R^{23a}、R^{23b}、R^{23c}、R^{24a}、R^{25a}和R^{25b}各自独立地选自H、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₈环烷基；或者R^{20a}与R^{20b}、R^{23a}与R^{23b}或R^{25a}与R^{25b}连同其所连接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：OH、CN、卤素、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基；

R^{30a}、R^{30b}、R^{33a}、R^{33b}、R^{34a}、R^{35a}和R^{35b}各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆卤代烷氧基；

R²¹、R²²、R³¹和R³²各自独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基和5-10元杂芳基，所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：OH、卤素、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-10元杂环基；

m为0、1、2、3或4；

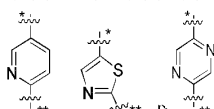
n为0、1、2、3或4；

t为0、1、2、3或4；且

u为0、1、2、3或4；

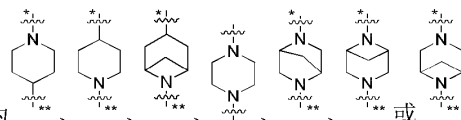
条件是，当环B为哌嗪环且X¹为CH时，R²不是4-CF₃-吡啶-2-基或4-CN-吡啶-2-基。

在某些实施方案中，环A为苯环或5-6元杂芳环；优选地，环A为苯环、噻唑环、吡啶环、吡



嗪环或噻唑环；更优选地，环A为*、**或**，其通过*标记的位置与X¹所在环连接，并且通过**标记的位置与环B连接。

在某些实施方案中，环B为C₃₋₆环烷基或5-7元杂环基；优选地，环B为哌啶环、哌嗪环、氮



杂环庚烷桥环或二氮杂环庚烷桥环；更优选地，环B为*、**、**、**、**或**，其通过*标记的位置与环A连接，并且通过**标记的位置与L连接。

在某些实施方案中，X¹为CH或N；优选地，X¹为N。

在某些实施方案中，R¹选自H、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基(例如C₁₋₄烷氧基)、C₃₋₆环烷基和4-10元杂环基，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷氧基和C₁₋₄杂烷基(例如C₁₋₄烷氧基)。

在某些实施方案中，R¹选自C₁₋₄烷基、5元含氮杂环基和C₁₋₄杂烷基(例如C₁₋₄烷氧基)，所述烷

基、杂环基和杂烷基(例如烷氧基)各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:羟基、卤素、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基和 C_{1-3} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)。

在某些实施方案中，R¹选自 C₁₋₃ 烷基(例如甲基)、吡咯烷基(例如吡咯烷-1-基)和 C₁₋₃ 烷氧基(例如乙氧基)。

5 在某些实施方案中，R²选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基和 -C(=O)R²¹，所述烷基、杂烷基、环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基。

在某些实施方案中，R²选自 C₁₋₃ 烷基、5-6 元杂芳基和 -C(=O)CH₃，所述烷基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基。

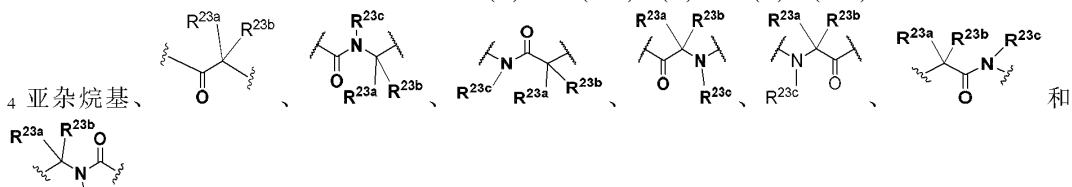
在某些实施方案中，R²选自C₁₋₃烷基(例如甲基)、-C(=O)CH₃、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基和吡啶基，所述烷基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基和吡啶基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、C₁₋₃烷基(例如甲基)、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃杂烷基(例如C₁₋₃烷氧基)和C₃₋₆环烷基；优选地，R²为甲基取代的吡唑基(例如5-甲基-1H-吡唑-3-基或1-甲基-1H-吡唑-4-基)、环丙基取代的吡唑基(例如5-环丙基-1H-吡唑-3-基)或-C(O)CH₃。

在某些实施方案中，R³和R⁴不存在或者在每次出现时独立地选自羟基、卤素、CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基，所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基和C₁₋₄卤代烷氧基；当m大于1时，两个R³任选地与其所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基；和/或当n大于1时，两个R⁴任选地与其所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基。

在某些实施方案中，R³和R⁴不存在或者在每次出现时独立地选自羟基、卤素、CN、C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷氧基，所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、CN和C₁₋₃烷基；当m大于1时，两个R³任选地与其所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基；和/或当n大于1时，两个R⁴任选地与其所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或4-10元杂环基。

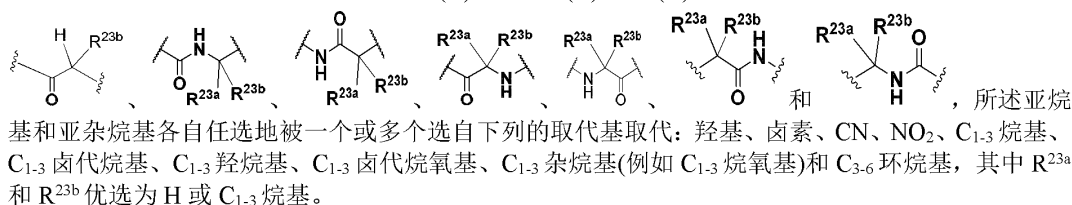
在某些实施方案中，R³和R⁴不存在或者在每次出现时独立地选自：F、Cl、CN、OH、C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷氧基；优选地，R³和R⁴不存在。

在某些实施方案中，L 选自 -O-、-S-、-C(O)-、-N(R^{23a})-C(O)-、-C(O)-N(R^{23c})-、C₁₋₄ 亚烷基、C₁₋



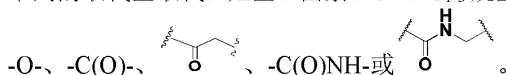
R^{23c}，所述亚烷基和亚杂烷基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)和 C₃₋₆ 环烷基。

35 在某些实施方案中，L 选自-O-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 亚杂烷基、



40 在某些实施方案中，L 选自 -O-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、C₁₋₃ 亚烷基、、、、 和 ，所述亚烷基任选地被一个或多个选自

下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、C₁₋₃烷基和 C₁₋₃卤代烷基。优选地，L 为 -CH₂-、-CH(CH₃)-、



在某些实施方案中，R⁵选自羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基(例如 C₁₋₄烷氧基)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、-NR^{20a}R^{20b}、-OR²¹、-SR²¹、-S(=O)R²²、-S(=O)₂R²²、-S(=O)NR^{20a}R^{20b}、-S(=O)₂NR^{20a}R^{20b}、-NR^{20a}S(=O)R^{20b}、-NR^{20a}S(=O)₂R^{20b}、-C(=O)R²¹、-C(=O)NR^{23a}R^{23b}、-NR^{23a}C(=O)R^{23b}、-OC(=O)NR^{23a}R^{23b}和-NR^{24a}C(=O)NR^{25a}R^{25b}，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、烯基、炔基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄杂烷基(例如 C₁₋₄烷氧基)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}和-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄杂烷基(例如 C₁₋₄烷氧基)、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基和 4-10元杂环基。

在某些实施方案中，R⁵选自 C₃₋₆环烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基和 5-10元杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄杂烷基(例如 C₁₋₄烷氧基)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}和-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄杂烷基(例如 C₁₋₄烷氧基)、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基和 4-10元杂环基。

在某些实施方案中，R⁵选自 C₆₋₁₀芳基和 5-6元杂芳基，所述芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃杂烷基(例如 C₁₋₃烷氧基)、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-10元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}和-NR^{33a}C(=O)R^{33b}，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄杂烷基(例如 C₁₋₄烷氧基)、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基和 4-6元杂环基。

在某些实施方案中，R⁵选自苯基和 5-6元杂芳基(例如吡啶基、噻吩基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、噁唑基、咪唑基或噻唑基)，所述苯基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃杂烷基(例如 C₁₋₃烷氧基)、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、4-6元杂环基、5-8元杂芳基(例如吡啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噁唑基、咪唑基、噻唑基或环戊基并吡唑基)、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}和-NR^{33a}C(=O)R^{33b}，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃杂烷基(例如 C₁₋₃烷氧基)、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基和 4-6元杂环基。

在某些实施方案中，R⁵选自苯基、吡啶基、吡唑基和噻唑基，所述苯基、吡啶基、吡唑基和噻唑基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、4-6元杂环基、5-8元杂芳基(例如吡啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噁唑基、咪唑基、噻唑基或环戊基并吡唑基)、-NR^{30a}R^{30b}和-OR³¹，其中所述杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基和 4-6元杂环基。优选地，R⁵为任选地被一个或多个选自卤素(例如氟或氯)、CN、C₁₋₃烷基(例如甲基或乙基)、C₁₋₃卤代烷基(例如三氟甲基)、C₁₋₃烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)、C₃₋₆环烷基(例如环丙基)、C₃₋₆环烷氧基(例如环丙氧基)和 5-6元杂芳基(例如吡啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噁唑基、咪唑基或噻唑基)的取代基取代的苯基、吡啶基、吡唑基或噻唑基，其中所述 5-6元杂芳基任选地进一步被一个或多个选自卤素(例如氟或氯)、C₁₋₃烷基(例如甲基、乙基或异丙基)、C₁₋₃卤代烷基(例如氟甲基)、C₁₋₃羟烷基(例如羟甲基或羟丙基)、C₁₋₃烷氧基(例如甲氧基)、C₃₋₆环烷基(例如环丙基)、C₃₋₆环烷氧基(例如

环环氧基或环丁氧基)的取代基取代。

在某些实施方案中, R^5 选自苯基、吡啶基、吡唑基和噻唑基, 所述苯基、吡啶基、吡唑基和噻唑基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基(例如吡啶基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、噁唑基、咪唑基或噻唑基)、 $-NR^{30a}R^{30b}$ 和 $-OR^{31}$, 其中所述杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 4-6 元杂环基。优选地, R^5 为任选地被一个或多个选自卤素(例如氟或氯)、CN、 C_{1-3} 烷基(例如甲基或乙基)、 C_{1-3} 卤代烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-3} 烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)、 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)、 C_{3-6} 环烷氧基(例如环丙氧基)和五元杂芳基(例如吡唑基、咪唑基或噻唑基)的取代基取代的苯基、吡啶基、吡唑基或噻唑基, 其中所述五元杂芳基任选地进一步被一个或多个选自卤素(例如氟或氯)、 C_{1-3} 烷基(例如甲基)、 C_{1-3} 羟烷基(例如羟甲基或羟丙基)的取代基取代。

在某些实施方案中, R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23c} 、 R^{24a} 、 R^{25a} 和 R^{25b} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{3-8} 环烷基; 或者 R^{20a} 与 R^{20b} 、 R^{23a} 与 R^{23b} 或 R^{25a} 与 R^{25b} 连同其所连接的原子一起形成 3-8 元环烷基或杂环基, 所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: OH、CN、卤素、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基。

在某些实施方案中, R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23c} 、 R^{24a} 、 R^{25a} 和 R^{25b} 各自独立地为 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

在某些实施方案中, R^{23a} 和 R^{23b} 各自独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基; 或者 R^{23a} 与 R^{23b} 连同其所连接的 C 原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或杂环基, 所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

在某些实施方案中, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 4-10 元杂环基, 所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: OH、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 4-10 元杂环基。

在某些实施方案中, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基。

在某些实施方案中, R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{33a} 、 R^{33b} 、 R^{34a} 、 R^{35a} 和 R^{35b} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

在某些实施方案中, R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{33a} 、 R^{33b} 、 R^{34a} 、 R^{35a} 和 R^{35b} 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

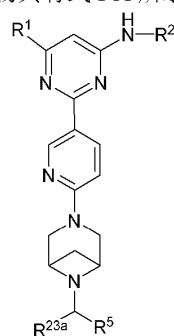
在某些实施方案中, m 为 0。

在某些实施方案中, n 为 0、1 或 2。

在某些实施方案中, t 为 0 或 1。

在某些实施方案中, u 为 0 或 1。

在一些实施方案中, 本发明的化合物具有式 I-A 所示的结构:



I-A ;

其中:

R^1 和 R^2 如上文式 I 所定义;

R^5 选自 C_{6-12} 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中(1)所述 C_{6-12} 芳基任选地被一个或多个选自下列的取代

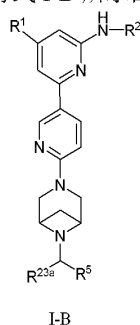
基取代: C₃₋₆ 环烷氧基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b} 和 -NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}, 其中所述环烷氧基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂环基, 且(2)所述 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b} 和 -NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}, 其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基 C₃₋₆ 环烷氧基和 4-10 元杂环基; 且

R^{23a}、R^{30a}、R^{30b}、R³¹、R³²、R^{33a}、R^{33b}、R^{34a}、R^{35a} 和 R^{35b} 如上文式 I 所定义, 且 R^{23a} 优选为 H 或 C₁₋₃ 烷基。

在一些实施方案中, R⁵ 选自 C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中(1)所述 C₆₋₁₂ 芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: C₃₋₆ 环烷氧基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b} 和 -NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}, 其中所述环烷氧基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂环基, 且(2)所述 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b} 和 -NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}, 其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂环基; 且

R^{23a}、R^{30a}、R^{30b}、R³¹、R³²、R^{33a}、R^{33b}、R^{34a}、R^{35a} 和 R^{35b} 如上文式 I 所定义, 且 R^{23a} 优选为 H 或 C₁₋₃ 烷基。

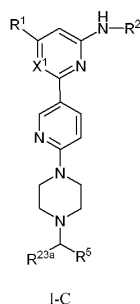
在一些实施方案中, 本发明的化合物具有式 I-B 所示的结构:



其中:

R¹、R²、R⁵ 和 R^{23a} 如上文式 I 所定义, 且 R^{23a} 优选为 H 或 C₁₋₃ 烷基。

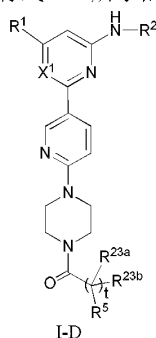
在一些实施方案中, 本发明的化合物具有式 I-C 所示的结构:



其中:

当 X¹ 为 CH 时, R¹、R²、R⁵ 和 R^{23a} 如上文式 I 所定义, 且 R^{23a} 优选为 H 或 C₁₋₃ 烷基; 而当 X¹ 为 N 时, R¹、R²、R⁵ 和 R^{23a} 如上文式 I-A 所定义。

5 在一些实施方案中, 本发明的化合物具有式 I-D 所示的结构:



其中:

R¹、R²、R^{23a}、R^{23b} 和 t 如上文式 I 所定义;

当 X¹ 为 CH 时, R⁵ 如上文式 I 所定义; 且

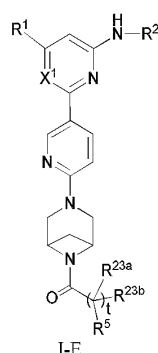
10 当 X¹ 为 N 时, R⁵ 为 C₆₋₁₂ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中

(i) 当 t 为 0 时, 所述 C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b} 和 -NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}, 其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂环基,

(ii) 当 t 为 1 时, (1)所述 C₆₋₁₂ 芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b} 和 -NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}, 其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂环基, 且(2)所述 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: NO₂、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b} 和 -NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}, 其中所述芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂环基; 且

R^{30a}、R^{30b}、R³¹、R³²、R^{33a}、R^{33b}、R^{34a}、R^{35a} 和 R^{35b} 如上文式 I 所定义。

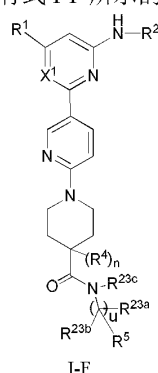
在一些实施方案中, 本发明的化合物具有式 I-E 所示的结构:



其中:

R¹、R²、R⁵、R²³ᵃ、R²³ᵇ、X¹ 和 t 如上文式 I-D 所定义。

在一些实施方案中, 本发明的化合物具有式 I-F 所示的结构:



5

其中:

R¹、R²、R⁵、R²³ᵃ、R²³ᵇ 和 X¹ 如上文式 I-D 所定义;

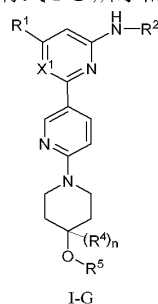
R⁴ 如上文式 I 所定义, 且优选为 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基;

10 R²³ᶜ 为 H、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: OH、CN、卤素、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 羟烷基;

u 为 0 或 1; 且

n 为 0 或 1。

在一些实施方案中, 本发明的化合物具有式 I-G 所示的结构:



15

其中:

X¹ 为 CH 或 N;

R¹、R² 和 R⁴ 如上文式 I 所定义, 且 R⁴ 优选为 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基;

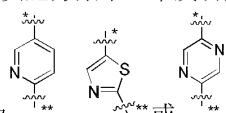
n 为 0 或 1;

20 R⁵ 选自 C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中(1)所述 C₆₋₁₂ 芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: C₃₋₆ 环烷氧基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR³⁰ᵃR³⁰ᵇ、-S(=O)₂NR³⁰ᵃR³⁰ᵇ、-NR³⁰ᵃS(=O)R³⁰ᵇ、-NR³⁰ᵃS(=O)₂R³⁰ᵇ、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR³³ᵃR³³ᵇ、-NR³³ᵃC(=O)R³³ᵇ、-OC(=O)NR³³ᵃR³³ᵇ 和 -NR³⁴ᵃC(=O)NR³⁵ᵃR³⁵ᵇ, 其中所述环烷氧基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤

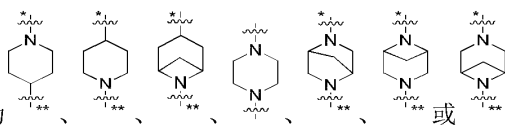
代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂环基; 且(2)所述 5-10 元杂芳基任
选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄
羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环
烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、
5 -S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、
-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b} 和 -NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}, 其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、
芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、
C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂
环基; 且

10 R^{30a}、R^{30b}、R³¹、R³²、R^{33a}、R^{33b}、R^{34a}、R^{35a} 和 R^{35b} 如上文式 I 所定义。

在一些实施方案中, 本发明的化合物具有式 I 所示的结构, 其中:



环 A 为 、 或 ，其通过*标记的位置与 X¹ 所在环连接，并且通过**标记的位置与
环 B 连接;



15 环 B 为 、、、、、 或 ，其通过*标记的位置与环 A 连接，并且
通过**标记的位置与 L 连接;

X¹ 为 N;

R¹ 选自 C₁₋₃ 烷基(例如甲基)、吡咯烷基(例如吡咯烷-1-基)和 C₁₋₃ 烷氧基(例如乙氧基);

R² 为甲基取代的吡唑基(例如 5-甲基-1H-吡唑-3-基或 1-甲基-1H-吡唑-4-基)、环丙基取代的吡唑
基(例如 5-环丙基-1H-吡唑-3-基)或-C(O)CH₃;

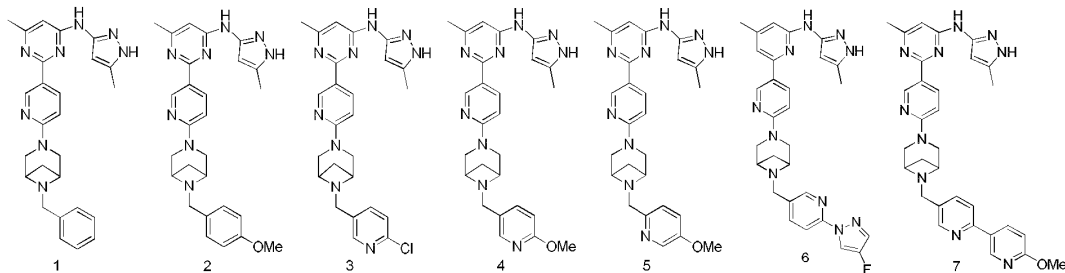
20 R³ 和 R⁴ 不存在;

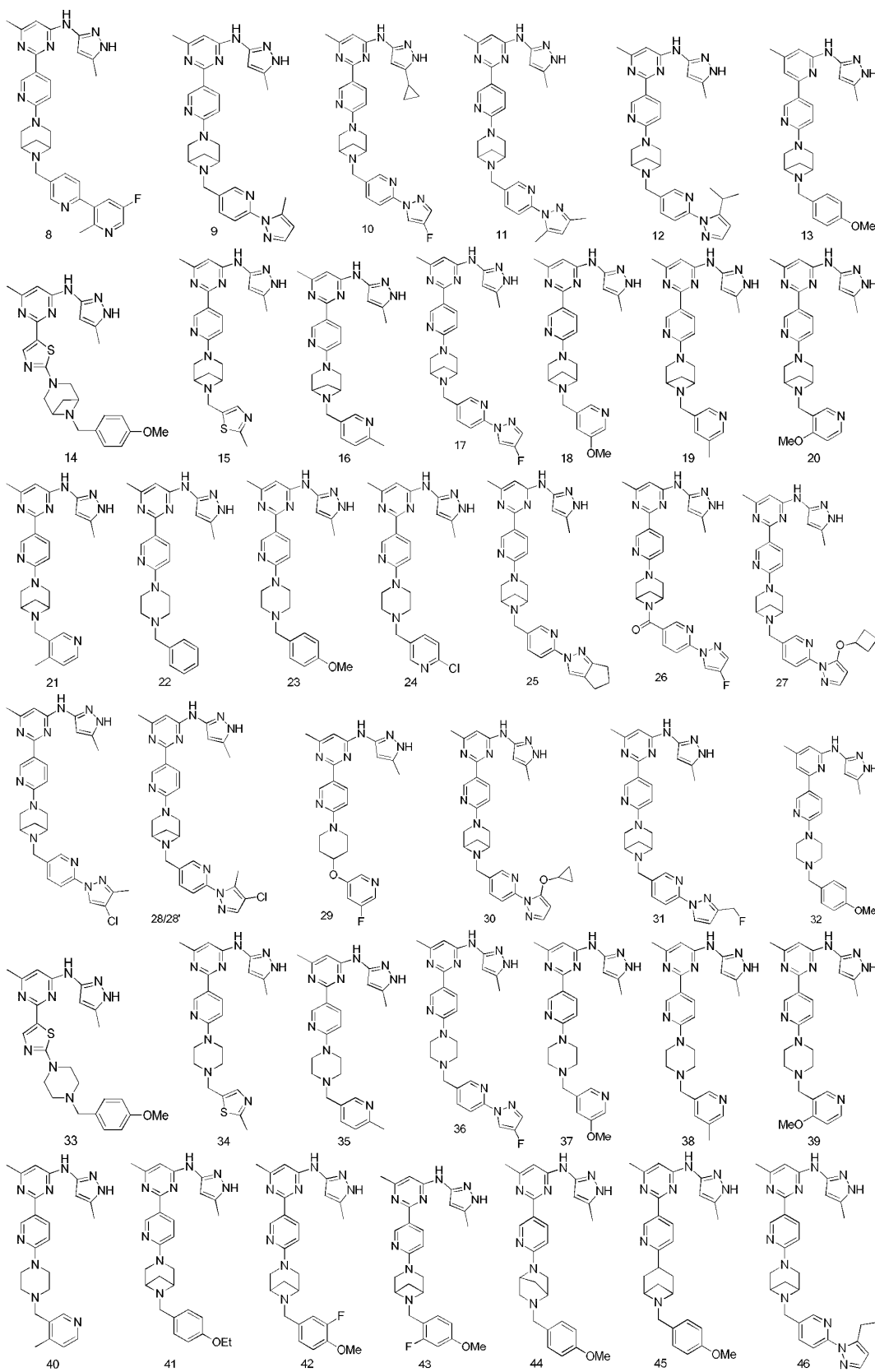
L 为-CH₂-、-CH(CH₃)-、-O-、-C(O)-、、-C(O)NH-或; 且

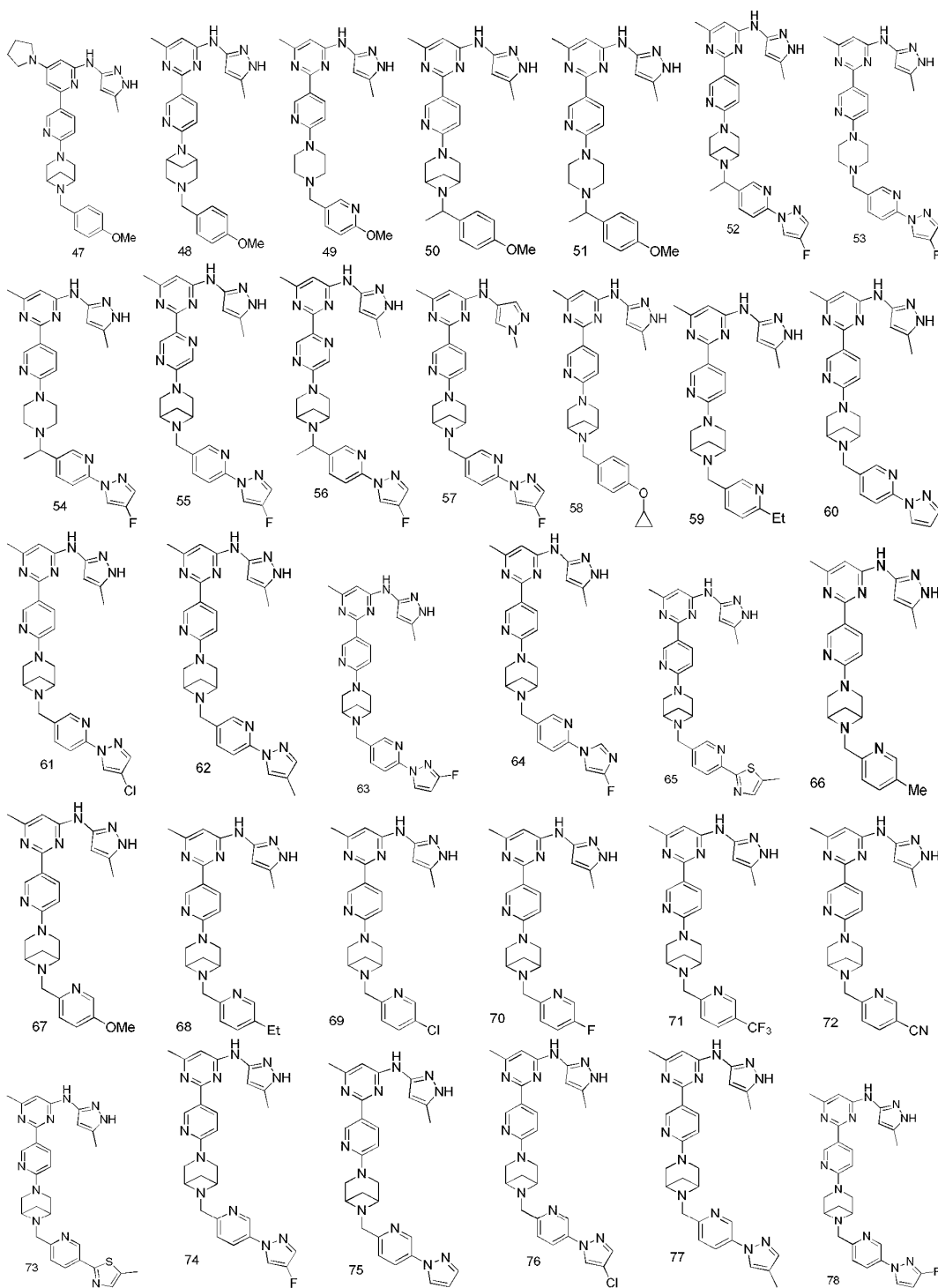
25 R⁵ 为任选地被一个或多个选自卤素(例如氟或氯)、CN、C₁₋₃ 烷基(例如甲基或乙基)、C₁₋₃ 卤代烷
基(例如三氟甲基)、C₁₋₃ 烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)、C₃₋₆ 环烷基(例如环丙基)、C₃₋₆ 环烷氧基(例如
环丙氧基)和 5-6 元杂芳基(例如吡啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噁唑基、咪唑基或噻唑基)的取代
基取代的苯基、吡啶基、吡唑基或噻唑基, 其中所述 5-6 元杂芳基任选地进一步被一个或多个选自
卤素(例如氟或氯)、C₁₋₃ 烷基(例如甲基、乙基或异丙基)、C₁₋₃ 卤代烷基(例如氟甲基)、C₁₋₃ 羟烷基(例
如羟甲基或羟丙基)、C₁₋₃ 烷氧基(例如甲氧基)、C₃₋₆ 环烷基(例如环丙基)和 C₃₋₆ 环烷氧基(例如环丙氧
基或环丁氧基)的取代基取代。

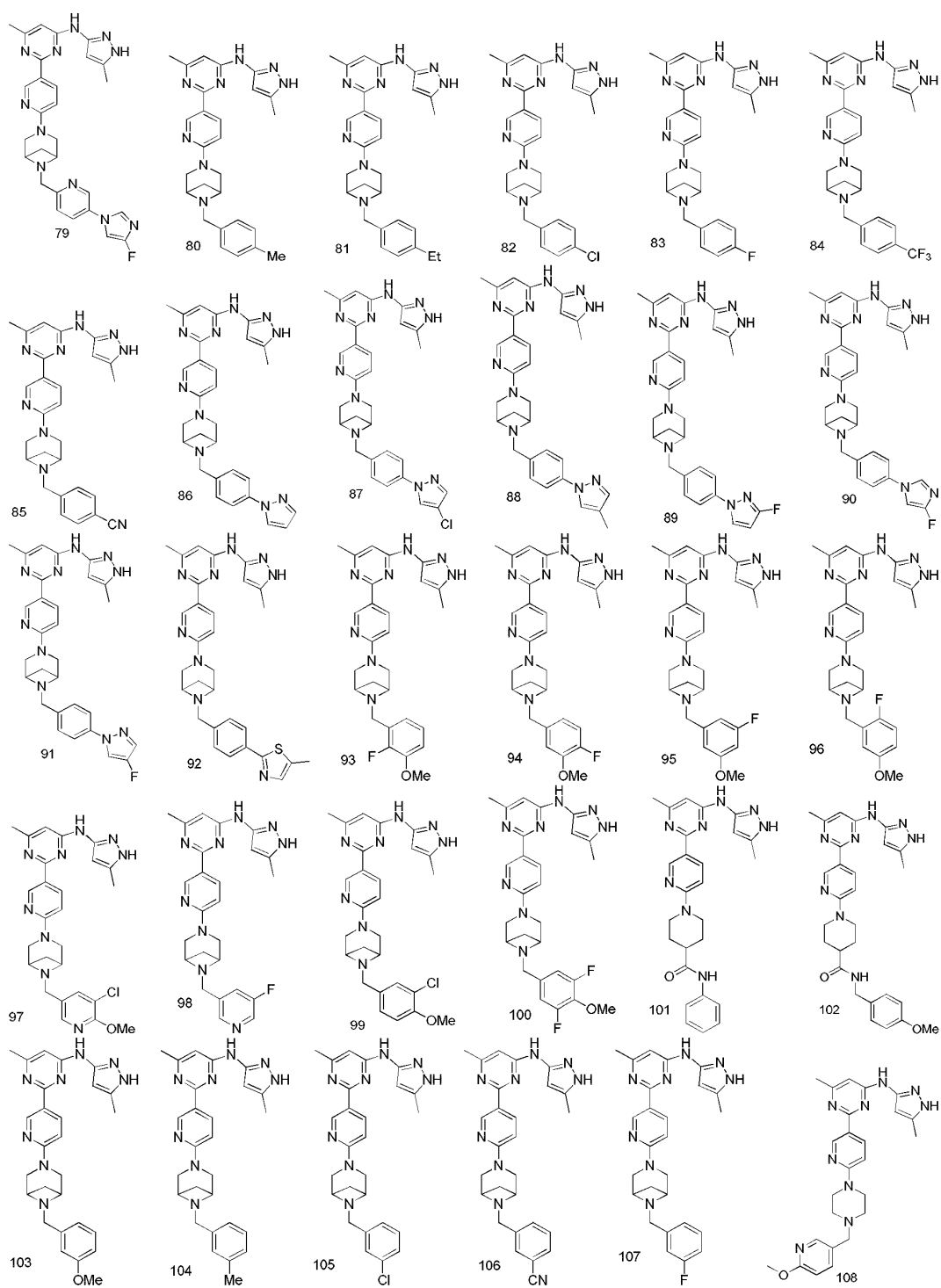
本发明涵盖以上各实施方案的任意组合。

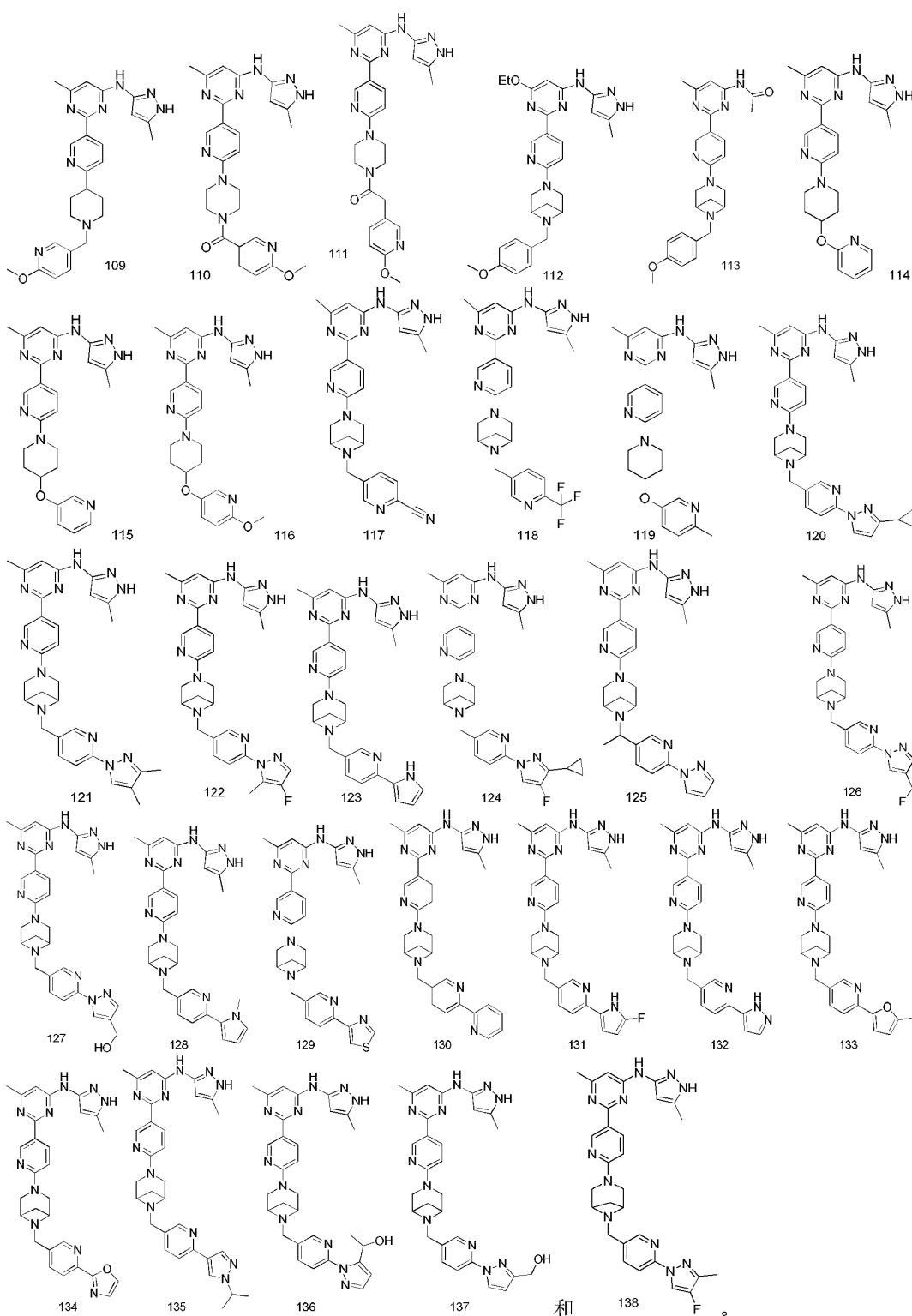
30 在一些实施方案中, 本发明的化合物包括, 但不限于:







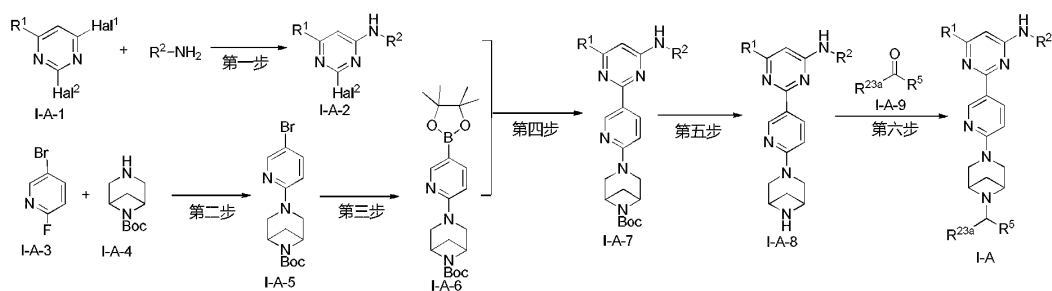




制备方法

在某些实施方案中，式 I-A 的化合物可由如下路线 A 所示的方法合成：

路线 A



其中：

Hal¹ 和 Hal² 各自独立地为 F、Cl、Br 或 I；优选地，Hal¹ 为 F、Cl、Br 或 I，且 Hal² 为 Cl、Br 或 I；

R¹ 选自 H、氧基、C₁-₆ 烷基、C₁-₆ 杂烷基(例如 C₁-₆ 烷氧基)、C₃-₈ 环烷基、4-6 元杂环基和 -NR²ᵃR²ᵇ，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、CN、C₁-₄ 烷基、C₁-₄ 卤代烷基、C₁-₄ 卤代烷氧基和 C₁-₄ 杂烷基(例如 C₁-₄ 烷氧基)；

R² 选自 C₁-₆ 烷基、C₁-₆ 杂烷基、C₃-₈ 环烷基、4-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基，所述烷基、杂烷基、环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、C₁-₄ 烷基、C₁-₄ 卤代烷基、C₁-₄ 羟烷基、C₁-₄ 卤代烷氧基、C₁-₄ 杂烷基和 C₃-₆ 环烷基；

R²³ᵃ 选自 H、C₁-₆ 烷基、C₁-₆ 烷氧基和 C₃-₈ 环烷基，所述烷基、烷氧基和环烷基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：OH、CN、卤素、C₁-₄ 烷基、C₁-₄ 烷氧基、C₁-₄ 羟烷基、C₁-₄ 卤代烷基和 C₁-₄ 卤代烷氧基；

R²ᵃ 和 R²ᵇ 如上文式 I 所定义；且

R⁵ 如上文式 I-A 所定义。

第一步：化合物 I-A-1 与 R²-NH₂ 在碱存在下经取代或偶联反应(例如 Buchwald 反应、Suzuki 反应或 Ullmann 反应)生成化合物 I-A-2。

对于取代反应，可使用的碱例如为 tBuONa、tBuOK、tBuOLi、Cs₂CO₃、DIPEA、LiHMDS、LDA、NaHMDS、KHMDS、K₃PO₄、Na₂CO₃、KOAc、NaHCO₃ 或 K₂CO₃，可使用的溶剂例如为叔丁醇、甲苯、二甲苯、THF、DME、1,4-二氧六环、DMF、DMSO 或 NMP，且反应温度为 40℃ 至 140℃。

对于 Buchwald 反应，可使用的催化剂例如为 Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(dba)₂、PdCl₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)Cl₂、Pd(acac)₂ 或 Pd(allyl)₂，可使用的配体为 PPh₃、XPhos、SPhos、RuPhos、XantPhos、Dppf、BINOL、BINAP 或 Pcy₃ 等，可使用的碱例如为 tBuONa、tBuOK、tBuOLi、Cs₂CO₃、LiHMDS、LDA、NaHMDS、KHMDS、K₃PO₄、Na₂CO₃、KOAc、NaHCO₃ 或 K₂CO₃，可使用的溶剂例如为甲苯、二甲苯、THF、DME、1,4-二氧六环、DMF、DMSO 或 NMP，且反应温度为 40℃ 至 140℃。

对于 Suzuki 反应，可使用的催化剂例如为 Pd(PPh₃)₄ 或 Pd(dppf)Cl₂，可使用的碱例如为 Cs₂CO₃、K₃PO₄、Na₂CO₃、AcOK、NaHCO₃ 或 K₂CO₃，可使用的溶剂例如为 1,4-二氧六环/H₂O、DMF/H₂O、DMSO/H₂O 或 CH₃CN/H₂O，且反应温度为 60℃ 至 120℃；

对于 Ullmann 反应，可使用的催化剂例如为 CuCl、CuBr、CuI 或 Cu₂O，可使用的配体例如为水杨醛肟、环己二胺、N,N'-二甲基乙二胺、TMEDA 或乙二胺，可使用的碱例如为 tBuONa、tBuOK、tBuOLi、Cs₂CO₃、LiHMDS、LDA、NaHMDS、KHMDS、K₃PO₄、Na₂CO₃、KOAc、NaHCO₃ 或 K₂CO₃，可使用的溶剂例如为甲苯、二甲苯、THF、DME、1,4-二氧六环、DMF、DMSO 或 NMP，且反应温度为 40℃ 至 140℃。

第二步：化合物 I-A-3 与 I-A-4 在碱存在下反应生成化合物 I-A-5。

可使用的碱例如为 tBuONa、tBuOK、tBuOLi、Cs₂CO₃、DIPEA、LiHMDS、LDA、NaHMDS、KHMDS、K₃PO₄、Na₂CO₃、KOAc、NaHCO₃ 或 K₂CO₃。可使用的溶剂例如为叔丁醇、甲苯、二甲苯、THF、DME、1,4-二氧六环、DMF、DMSO 或 NMP。反应温度为 40℃ 至 140℃。

第三步：化合物 I-A-5 与含硼试剂反应生成化合物 I-A-6。

可使用的含硼试剂例如为 B₂(pin)₂。可使用的催化剂例如为 Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)Cl₂ 或 Pd(dppf)₂Cl₂·DCM。可使用的碱例如为 Cs₂CO₃、K₃PO₄、Na₂CO₃、KOAc、NaHCO₃ 或 K₂CO₃。可使用的溶剂例如为 1,4-二氧六环、DMF、DMSO 或 CH₃CN。反应温度为 50℃ 至 120℃。

第四步：化合物 I-A-2 与 I-A-6 经偶联反应(例如 Suzuki 反应)生成化合物 I-A-7。

可使用的催化剂例如为 Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)Cl₂ 或 Pd(dppf)₂Cl₂·DCM。可使用的碱例如为 Cs₂CO₃、

K_3PO_4 、 Na_2CO_3 、 $KOAc$ 、 $NaHCO_3$ 或 K_2CO_3 。可使用的溶剂例如为 1,4-二氧六环、DMF、DMSO 或 CH_3CN ，或者为任意上述溶剂与 H_2O 的混合物。反应温度为 $50^\circ C$ 至 $120^\circ C$ 。

第五步：化合物 I-A-7 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-A-8。

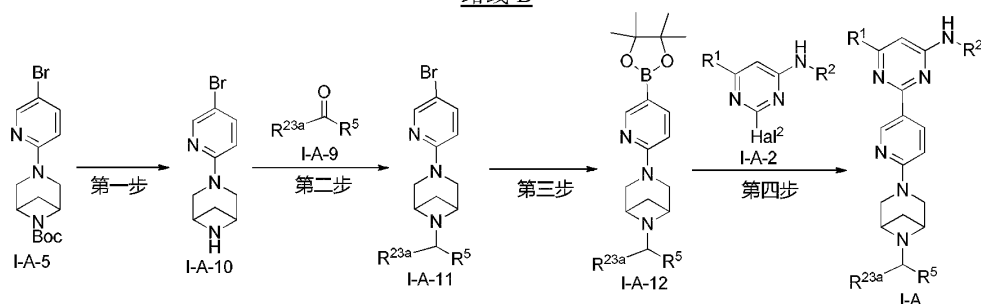
可使用的酸例如为 HCl 的 1,4-二氧六环溶液、HCl 的 EA 溶液或 TFA 的 DCM 溶液。反应温度为 $0^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 。

第六步：化合物 I-A-8 与 I-A-9 经还原胺化反应生成化合物 I-A。

可使用的溶剂例如为甲醇、乙醇、THF、DCM、DCE、DMA 或它们与乙酸的任意配比的混合物。可使用的还原剂例如为 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 或 $NaBH(OAc)_3$ 。反应温度为 $0^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 。在一些实施方案中，所述反应可在碱或酸的存在下进行，所述碱例如为 TEA 或 DIPEA，并且所述酸例如为 $AcOH$ 、HCl 或 $Ti(O^iPr)_4$ 。

在某些实施方案中，式 I-A 的化合物可由如下路线 B 所示的方法合成：

路线 B



其中：

Hal^2 、 R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^{23a} 如上文路线 A 所定义。

第一步：化合物 I-A-5 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-A-10。

可使用的酸例如为 HCl 的 1,4-二氧六环溶液、HCl 的 EA 溶液或 TFA 的 DCM 溶液。反应温度为 $0^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 。

第二步：化合物 I-A-10 与 I-A-9 经还原胺化反应生成化合物 I-A-11。

可使用的碱例如为 DIPEA 或 TEA。可使用的还原剂例如为 $NaBH_3CN$ 或 $NaBH(OAc)_3$ 。可使用的溶剂例如为 MeOH、EtOH 或 DCE。反应温度为 $0^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 。

可使用的溶剂例如为甲醇、乙醇、THF、DCM、DCE、DMA 或它们与乙酸的任意配比的混合物。可使用的还原剂例如为 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 或 $NaBH(OAc)_3$ 。反应温度为 $0^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 。在一些实施方案中，所述反应可在碱或酸的存在下进行，所述碱例如为 TEA 或 DIPEA，并且所述酸例如为 $AcOH$ 、HCl 或 $Ti(O^iPr)_4$ 。

第三步：化合物 I-A-11 与含硼试剂反应生成化合物 I-A-12。

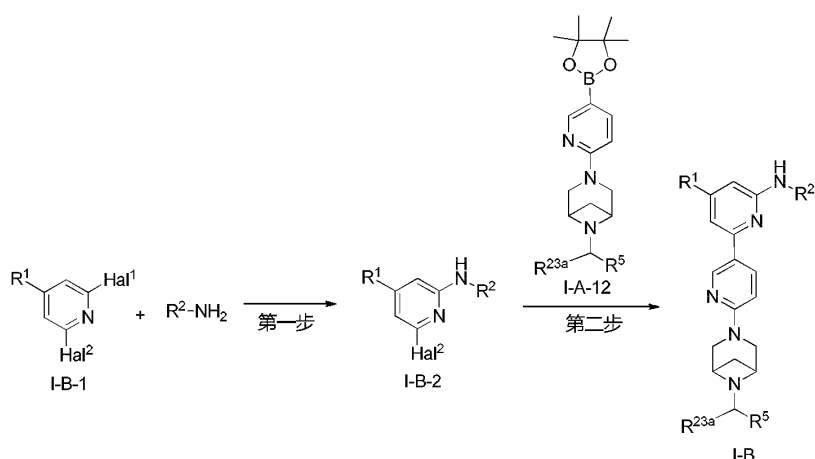
可使用的含硼试剂例如为 $B_2(pin)_2$ 。可使用的催化剂例如为 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 或 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$ 。可使用的碱例如为 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Na_2CO_3 、 $KOAc$ 、 $NaHCO_3$ 或 K_2CO_3 。可使用的溶剂例如为 1,4-二氧六环、DMF、DMSO 或 CH_3CN 。反应温度为 $50^\circ C$ 至 $120^\circ C$ 。

第四步：化合物 I-A-12 与 I-A-2 经偶联反应(例如 Suzuki 反应)生成化合物 I-A。

可使用的催化剂例如为 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 或 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$ 。可使用的碱例如为 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Na_2CO_3 、 $KOAc$ 、 $NaHCO_3$ 或 K_2CO_3 。可使用的溶剂例如为 1,4-二氧六环、DMF、DMSO 或 CH_3CN ，或者为任意上述溶剂与 H_2O 的混合物。反应温度为 $50^\circ C$ 至 $120^\circ C$ 。

在某些实施方案中，式 I-B 的化合物可由如下路线 C 所示的方法合成：

路线 C



其中：

Hal¹、Hal²、R¹、R²、R⁵、R^{23a} 如上文路线 A 所定义。

第一步：化合物 I-B-1 与 R²-NH₂ 在碱存在下经取代或偶联反应(例如 Buchwald 反应、Suzuki 反应、Ullmann 反应)生成化合物 I-B-2。

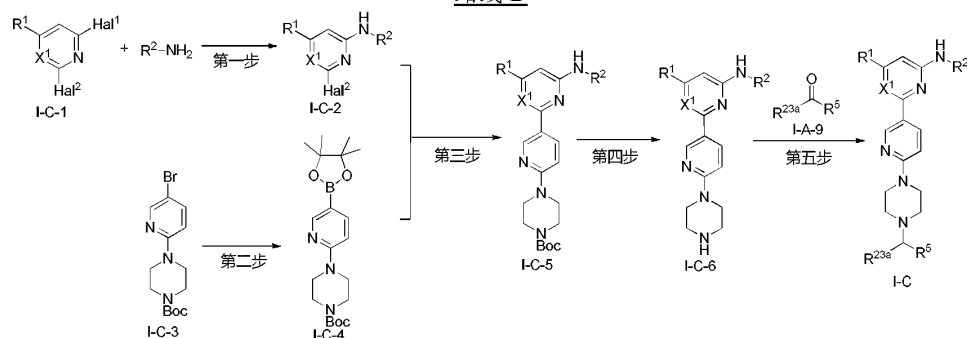
反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第一步所述。

第二步：化合物 I-B-2 与 I-A-12 经偶联反应(例如 Suzuki 反应)生成化合物 I-B。

反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第四步所述。

在某些实施方案中，式 I-C 的化合物可由如下路线 D 所示的方法合成：

路线 D



其中：

Hal¹、Hal²、R¹、R²、R⁵ 和 R^{23a} 如上文路线 A 所定义；且

X¹ 选自 CH 和 N。

第一步：化合物 I-C-1 与 R²-NH₂ 在碱存在下经取代或偶联反应(例如 Buchwald 反应、Suzuki 反应或 Ullmann 反应)生成化合物 I-C-2。

反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第一步所述。

第二步：化合物 I-C-3 与含硼试剂反应生成化合物 I-C-4。

反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第三步所述。

第三步：化合物 I-C-2 与 I-C-4 经偶联反应(例如 Suzuki 反应)生成化合物 I-C-5。

反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第四步所述。

第四步：化合物 I-C-5 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-C-6。

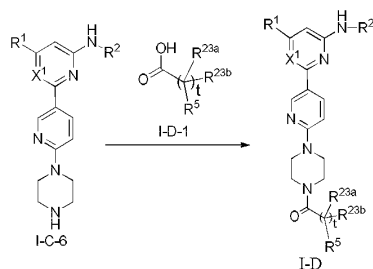
反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第五步所述。

第五步：化合物 I-C-6 与 I-A-9 经还原胺化反应生成化合物 I-C。

反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第六步所述。

在某些实施方案中，式 I-D 化合物可由如下路线 E 所示的方法合成：

路线 E



其中：

R^1 和 R^2 如上文路线 A 所定义；

R^5 如上文式 I-D 所定义；

- 5 R^{23a} 和 R^{23b} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-8} 环烷基；或者 R^{23a} 与 R^{23b} 连同其所连接的 C 原子一起形成 3-8 元环烷基或杂环基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基；

X^1 选自 CH 和 N；且

- 10 t 为 0 或 1。

化合物 I-C-6 与 I-D-1 经缩合反应生成化合物 I-D。

可使用的缩合剂例如为 HATU、CDI、HOBt、DMAP、DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU 或 PyBOP。

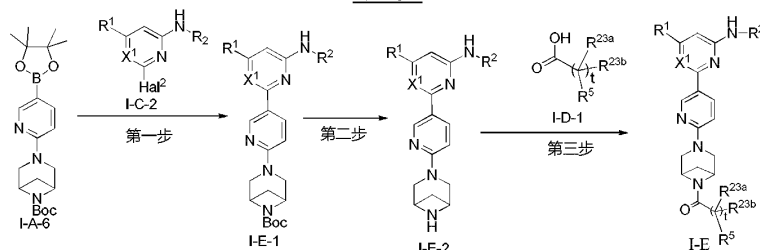
可使用的碱例如为 TEA、DIPEA、 $^t\text{BuOK}$ 、 $^t\text{BuONa}$ 、 $^t\text{BuOLi}$ 、NaH、NaOH、 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 或 Na_2CO_3 。

- 15 可使用的溶剂例如为 THF、DCM、DCE、MeOH、EtOH、DMF、DMSO、丙酮、 CH_3CN 、1,4-二氧六环或甲苯。反应温度为 0°C 至 120°C ，例如室温。

或者，化合物 I-D-1 首先与酰化试剂反应生成酰基卤化物，然后与化合物 I-C-6 任选地在碱存在下反应生成式 I-D 的化合物。可使用的酰化试剂例如为氯化亚砷或草酰氯。该反应也可在少量 DMF 催化下进行。可使用的碱例如为 TEA 或 DIPEA。可使用的溶剂例如为 THF、DCM、DCE、 CH_3CN 、1,4-二氧六环或甲苯。反应温度为 0°C 至 100°C 。

- 20 在某些实施方案中，式 I-E 的化合物可由如下路线 F 所示的方法合成：

路线 F



其中：

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^{23a} 、 R^{23b} 和 t 如上文路线 E 所定义；

- 25 X^1 选自 CH 和 N；且

Hal^2 为 F、Cl、Br 或 I；优选地， Hal^2 为 Cl、Br 或 I。

第一步：化合物 I-C-2 与 I-A-6 经偶联反应(例如 Suzuki 反应)生成化合物 I-E-1。

反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第四步所述。

第二步：化合物 I-E-1 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-E-2。

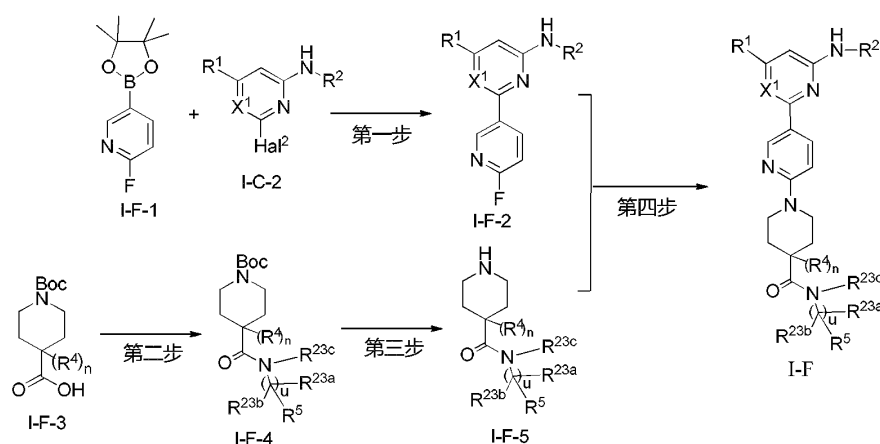
- 30 反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第五步所述。

第三步：化合物 I-E-2 与 I-D-1 经缩合反应生成化合物 I-E。

反应条件如制备式 I-D 的化合物的路线 E 所述。

在某些实施方案中，式 I-F 的化合物可由如下路线 G 所示的方法合成：

路线 G



其中:

R^1 、 R^2 、 R^{23a} 、 R^{23b} 和 R^5 如上文路线 E 所定义;

X^1 选自 CH 和 N;

5 R^4 不存在或者选自羟基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 杂烷基(例如 C_{1-6} 烷氧基);

R^{23c} 为 H、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: OH、CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 羟烷基;

Hal^2 为 F、Cl、Br 或 I; 优选地, Hal^2 为 Cl、Br 或 I;

u 为 0 或 1; 且

10 n 为 0 或 1。

第一步: 化合物 I-C-2 与 I-F-1 经偶联反应(例如 Suzuki 反应)生成化合物 I-F-2。

反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第四步所述。

第二步: 化合物 I-F-3 与胺经缩合反应生成化合物 I-F-4。

反应条件如制备式 I-D 的化合物的路线 E 所述。

15 第三步: 化合物 I-F-4 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-F-5。

反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第五步所述。

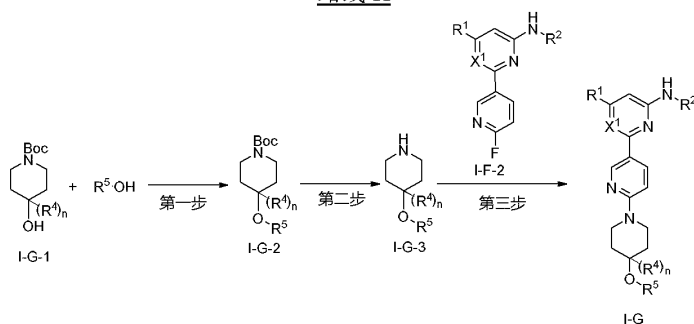
第四步: 化合物 I-F-2 与 I-F-5 在碱存在下经亲核取代反应生成化合物 I-F。

反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第二步所述。

在某些实施方案中, 式 I-G 的化合物可由如下路线 H 所示的方法合成:

20

路线 H



其中:

R^1 和 R^2 如上文路线 A 所定义;

X^1 选自 CH 和 N;

25 R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

R^5 如上文式 I-G 所定义; 且

n 为 0 或 1。

第一步: 化合物 I-G-1 与 R^5-OH 经 Mitsunobu 反应生成化合物 I-G-2。

可使用的反应试剂例如为 PPh_3 、 PMc_3 、DIAD、DEAD 或 DBAD。可使用的溶剂为非质子性溶剂例如 THF、乙醚、DCM、DMF 或甲苯。反应温度为 $-20^\circ C$ 至 $100^\circ C$, 例如室温。

30

第二步：化合物 I-G-2 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-G-3。

可使用的酸例如为 HCl 的 1,4-二氧六环溶液、HCl 的 EA 溶液或 TFA 的 DCM 溶液，或者反应在前述酸的溶液与例如选自 THF、MeOH 和 EtOH 的任一种溶剂的混合物中进行。反应温度为 0℃ 至 80℃。

5 第三步：化合物 I-F-2 与 I-G-3 在碱存在下经亲核取代反应生成化合物 I-G。

反应条件如制备式 I-A 的化合物的路线 A 中第二步所述。

药物组合物、制剂和治疗方法

10 在一些实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含预防或治疗有效量的本发明的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。任选地，所述药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的载体。

在一些实施方案中，本发明提供药物制剂，所述药物制剂优选为固体制剂、半固体制剂、液体制剂或气态制剂。在一些实施方案中，所述药物组合物还可包含一种或多种其它治疗剂。

15 在一些实施方案中，所述药物组合物或药物制剂优选通过口服、静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或经皮途径给药。

在一些实施方案中，本发明提供本发明的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，或者如上所述的药物组合物、或者本发明的药物制剂在制备用于预防或治疗与 RET 活性相关的疾病或病况的药物中的用途。

20 在一些实施方案中，本发明提供本发明的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，或者如上所述的药物组合物、或者本发明的药物制剂在制备用于调节(例如降低或抑制) RET 的活性的药物中的用途。

25 在一些实施方案中，本发明提供本发明的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，或者如上所述的药物组合物、或者本发明的药物制剂，其用于预防或治疗与 RET 活性相关的疾病或病况。

30 在一些实施方案中，本发明提供预防或治疗与 RET 活性相关的疾病或病况的方法，所述方法包括向需要其的个体给药有效量的本发明的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，或者如上所述的药物组合物、或者本发明的药物制剂。

35 在一些实施方案中，所述与 RET 活性相关的疾病或病况优选为癌症或肿瘤，或肠易激综合征。

在一些实施方案中，所述癌症或肿瘤进一步优选为肺癌(例如非小细胞肺癌)、乳腺癌、头颈癌、直肠癌、肝癌、淋巴瘤、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌或乳头状甲状腺癌)、结肠癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤、脑瘤或肉瘤。

40 本发明中“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于无菌液体。适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990)中所述。

本发明的药物组合物可以系统地作用和/或局部地作用。为此目的，它们可以适合的途径给药。

对于这些给药途径，可以适合的剂型给药本发明的药物组合物。

45 如本文中所使用的术语“有效量”指被给药后会在一定程度上缓解所治疗病症的一或多种症状的化合物的量。

50 可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，可给药单次推注，可随时间给药数个分剂量，或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。要进一步理解，对于任何特定个体，具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。

所给药的本发明的化合物的量会取决于所治疗的个体、病症或病况的严重性、给药的速率、化合物的处置及处方医师的判断。一般而言，有效剂量在每日每kg体重约0.0001至约50 mg。在一些情

况下，不高于前述范围的下限的剂量水平可以是足够的，而在其它情况下，仍可在不引起任何有害副作用的情况下采用较大剂量，条件是首先将所述较大剂量分成数个较小剂量以在一整天中给药。

本发明的化合物在药物组合物中的含量或用量可以是约0.01 mg至约1000 mg。

5 除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗(treating)”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

10 如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在一些实施方案中，本发明的药物组合物还可以包含一种或多种另外的治疗剂或预防剂(例如其它用于治疗癌症或肿瘤疾病的药物)。在一些实施方案中，本发明的方法还可以包括给药一种或多种另外的治疗剂或预防剂(例如其它用于治疗癌症或肿瘤疾病的药物)。

15 实施例

以下结合实施例进一步描述本发明，但提供这些实施例并非意图限制本发明的范围。

本文中所用的缩写具有以下含义：

缩写	含义	缩写	含义
NMR	核磁共振	MS	质谱
TLC	薄层色谱法	LC-MS	液相色谱-质谱联用
HPLC	高效液相色谱	MPLC	中压液相色谱
TFA	三氟乙酸	h	小时
min	分钟	Dppf	1,1-双(二苯基膦)二茂铁
Prep-HPLC	制备型高效液相色谱	CD ₃ OD	氘代甲醇
DMSO- <i>d</i> ₆	氘代二甲基亚砜	DCM/CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DMSO	二甲基亚砜	DCE	1,2-二氯乙烷
PE	石油醚	DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
RET	转染期间重排	EA/EtOAc	乙酸乙酯
DIEA/DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺	THF	四氢呋喃
TEA	三乙胺	NMP	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
LiHMDS	双(三甲基硅基)氨基锂	LDA	二异丙基氨基锂
NaHMDS	双(三甲基硅基)氨基钠	KHMDS	双(三甲基硅基)氨基钾
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯	Pd	钯
Pd(OAc) ₂	乙酸钯	Pd(dppf)Cl ₂	1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯
Pd(dba) ₂	双(二亚苄基丙酮)钯	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
Pd(acac) ₂	二(乙酰丙酮)钯	XPhos	2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯
RuPhos	2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯	SPhos	2-二环己基磷-2',6'-二甲氧基-联苯
BINOL	1,1'-联二萘酚	XantPhos	4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽

PCy ₃	三环己基膦	BINAP	1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦
Boc	叔丁氧羰基	B ₂ (pin) ₂	联硼酸频那醇酯
Et	乙基	allyl	烯丙基
Me	甲基	Ms	甲磺酰基
HATU	O-(7-氮杂苯并三氮唑基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐	EDC	1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺
HCTU	O-(6-氯-1-苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐	HBTU	苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
CDI	羰基二咪唑	PyBOP	1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐
DMAP	4-二甲氨基吡啶	HOBt	1-羟基苯并三唑
DIC	N,N'-二异丙基碳二亚胺	DCC	二环己基碳二亚胺
DME	乙二醇二甲醚	^t BuOK	叔丁醇钾
^t BuONa	叔丁醇钠	^t BuOLi	叔丁醇锂
MeOH	甲醇	-	-

本发明的化合物通过制备 TLC、硅胶柱层析、Prep-HPLC 和/或快速柱层析(Flash 柱层析)来分离纯化, 其结构通过 ¹H NMR 和/或 MS 来确证。反应监测采用 TLC 或 LC-MS 进行。

¹H NMR 波谱法采用 Bruker 超导核磁共振波谱仪(型号 AVACE III HD 400 MHz)。

5 LC/MS 采用 Agilent 1260 Infinity/Agilent 6120 Quadrupole。

TLC 采用硅胶 GF 254 作为固定相。

柱层析一般使用 200~300 目硅胶(青岛海洋)作为固定相。

快速柱层析使用 Biotage 快速柱色谱仪。

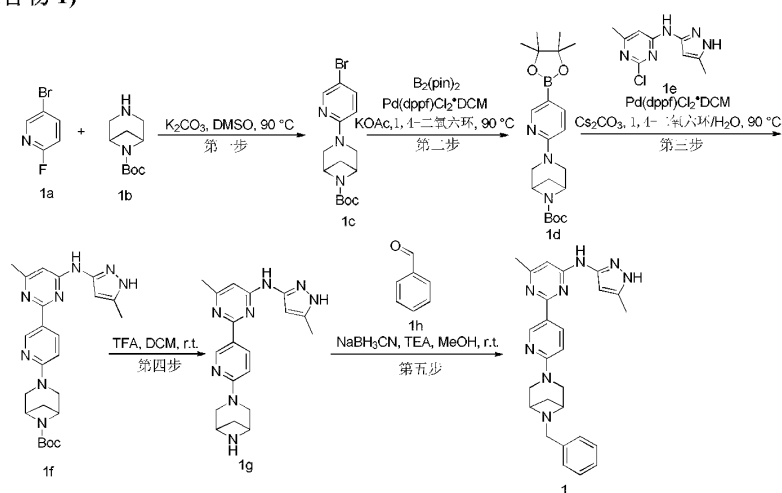
Prep-HPLC 采用 Agilent 1260 型、Waters 2489 型和 GeLai 3500 型色谱仪。

10 微波反应使用 Biotage Initiator 微波反应器进行。

在以下实施例中, 如无特殊说明, 反应的温度为室温(15-30°C)。

本申请中所使用的试剂购自 Acros Organics、Aldrich Chemical Company 或特伯化学等公司。

15 **实施例 1: 2-(6-(6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 1)**



第一步: 3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(化合物 1c)的制备

在 100 mL 单口瓶中依次加入化合物 1a (1.50 g)和 1b (1.77 g), 再依次加入 DMSO (20.0 mL)和

K₂CO₃ (5.83 g), 并于氮气保护下加热至 90℃ 搅拌 20 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 加入水 (100 mL) 稀释, 并用 EA 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 并经硅胶快速柱层析分离纯化 (PE:EA=5:1), 得到化合物 1c (2.03 g)。MS m/z (ESI): 354.1[M+H]⁺。

第二步: 3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(化合物 1d)的制备

在 100 mL 单口瓶中依次加入化合物 1c (2.03 g)、B₂(pin)₂ (4.01 g)、KOAc (1.55 g)、1,4-二氧六环 (15.0 mL) 和 Pd(dppf)Cl₂·DCM (644.67 mg), 并于氮气保护下加热至 90℃ 反应。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 加入水 (30 mL) 稀释, 并用 EA 萃取 (40 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩至干, 并经硅胶快速柱层析分离纯化 (DCM:MeOH=15:1), 得到化合物 1d (2.11 g)。MS m/z (ESI): 402.3[M+H]⁺。

第三步: 3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(化合物 1f)的制备

将化合物 1e (950 mg) 溶解于 1,4-二氧六环 (50.0 mL) 中, 依次加入化合物 1d (2.11 g)、Cs₂CO₃ (3.15 g) 和水 (5.0 mL), 再加入 Pd(dppf)Cl₂·DCM (477.83 mg), 并于氮气保护下加热至 90℃ 反应 14 h。反应结束后将反应液冷却至室温, 加入水 (100 mL) 稀释, 并用 EA 萃取 (60 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩至干, 得到化合物 1f (587.0 mg)。MS m/z (ESI): 463.3[M+H]⁺。

第四步: 2-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 1g)的制备

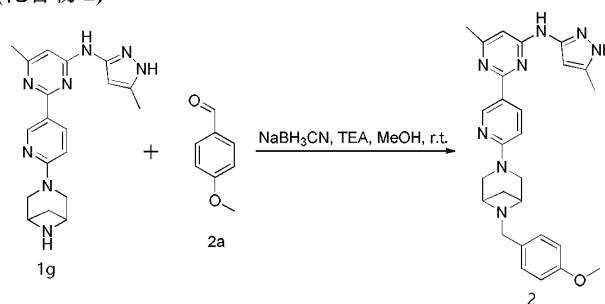
将化合物 1f (1.36 g) 溶解于 DCM (20.0 mL) 中, 再加入 TFA (20.0 mL), 并于氮气保护下于室温反应。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 1g 的三氟乙酸盐 (587.0 mg)。MS m/z (ESI): 363.3[M+H]⁺。

第五步: 2-(6-(6-苄基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 1)的制备

将化合物 1g 的三氟乙酸盐 (31.58 mg) 和化合物 1h (27.74 mg) 溶解于 MeOH (0.5 mL) 中, 依次加入 TEA (8.46 mg) 和氰基硼氢化钠 (26.27 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 1 (11.0 mg)。MS m/z (ESI): 453.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (br, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.21 (m, 5H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (br, 1H), 3.98-3.57 (m, 8H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 1H)。

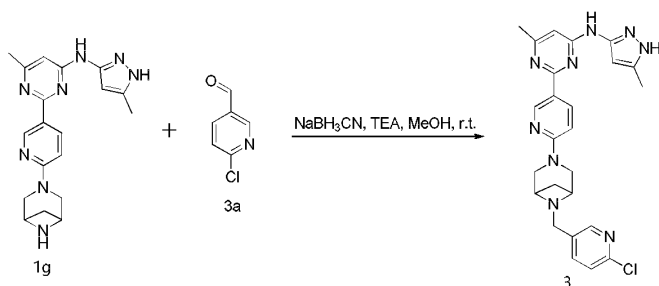
实施例 2: 2-(6-(6-(4-甲氧基苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 2)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐 (30.0 mg) 和化合物 2a (33.81 mg) 溶解于 MeOH (0.5 mL) 中, 依次加入 TEA (8.12 mg) 和氰基硼氢化钠 (25.21 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 2 (15.0 mg)。MS m/z (ESI): 483.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (br, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88-6.76 (m, 4H), 6.30 (br, 1H), 3.79-3.72 (m, 7H), 3.58-3.53 (m, 4H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

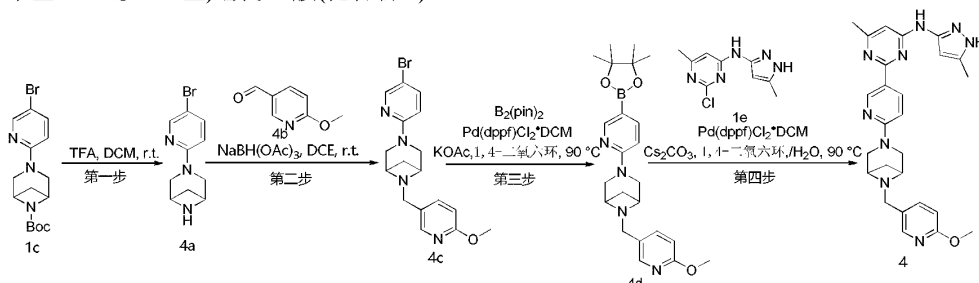
实施例 3: 2-(6-(6-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 3)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30.0 mg)和化合物 3a (35.15 mg)溶解于 MeOH (0.5 mL)中, 依次加入 TEA (8.12 mg)和氰基硼氢化钠 (25.21 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 3 (20.0 mg)。MS m/z (ESI): 488.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (br, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46-8.42 (m, 2H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.31 (br, 1H), 4.01-3.52 (m, 8H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 1H)。

实施例 4: 2-(6-((6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 4)



第一步: 3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷(化合物 4a)的制备

氮气保护下将化合物 1c (460.0 mg)溶解于 DCM (5.0 mL)中, 加入 TFA (5.0 mL), 并于室温反应 2 h 至原料完全转化。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 用饱和碳酸钠溶液洗涤, DCM 萃取(30 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 得到化合物 4a (250.0 mg)。MS m/z (ESI): 254.0[M+H]⁺。

第二步: 3-(5-溴吡啶-2-基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷(化合物 4c)的制备

将化合物 4a (250.0 mg)和 4b (275.0 mg)溶解于 DCE (5.0 mL)中, 加入 NaBH(OAc)₃ (1.06 g), 并于室温反应 10 h。反应结束后, 向反应液中加入水(100 mL)稀释, 并用 EA 萃取(50 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩至干, 并经硅胶快速柱层析分离纯化(PE:EA=10:1-1:3), 得到化合物 4c (320.0 mg)。MS m/z (ESI): 375.1[M+H]⁺。

第三步: 6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷(化合物 4d)的制备

将化合物 4c (332.0 mg)溶解于 1,4-二氧六环(5.0 mL)中, 依次加入 B₂(pin)₂ (619.76 mg)和 KOAc (237.11 mg), 于氮气保护下加入 Pd(dppf)Cl₂·DCM (99.65 mg), 并加热至 90 °C 反应 4 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 加入水(100 mL)稀释, 并用 EA 萃取(60 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩至干, 并经硅胶快速柱层析分离纯化(DCM:MeOH=10:1), 得到化合物 4d (320.0 mg)。MS m/z (ESI): 423.3[M+H]⁺。

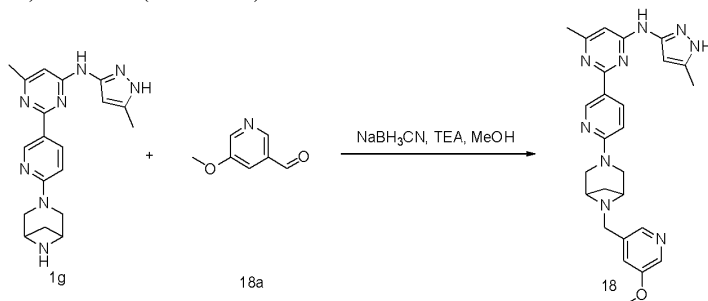
第四步: 2-(6-((6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 4)的制备

将化合物 4d (129.8 mg)溶解于 1,4-二氧六环 (5.0 mL)中, 依次加入化合物 1e (55 mg)、Cs₂CO₃ (149 mg)和水(5.0 mL), 于氮气保护下加入 Pd(dppf)Cl₂·DCM (27.93 mg), 并加热至 90 °C 反应 5 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 加入水(100 mL)稀释, 并用 EA 萃取(60 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 4 (18.0 mg)。MS m/z (ESI): 484.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 3H), 6.30 (br, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.61-3.45 (m, 4H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.33 (s,

3H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

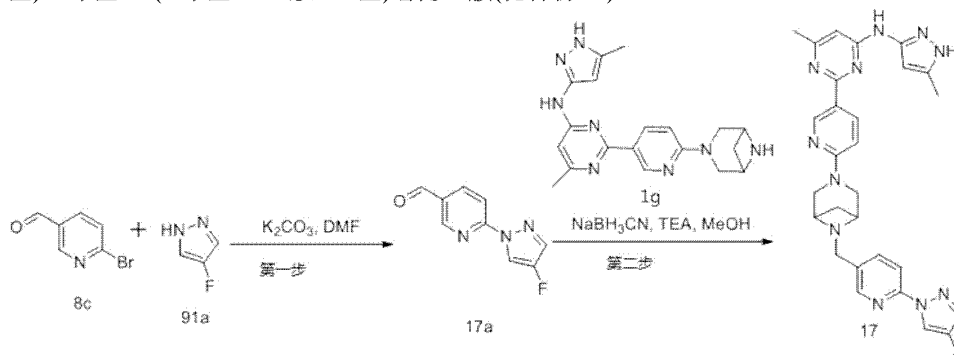
实施例 5: 2-(6-(6-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 18)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.00 mg)和化合物 18a (27.75 mg)加入到甲醇(1.0 mL)中, 然后依次加入三乙胺(6.83 mg)和氰基硼氢化钠(17.00 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 18 (6.0 mg)。MS m/z (ESI): 484.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.92$, 2.32 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.31 (br, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 4H), 3.59 (br, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H)。

实施例 6: 2-(6-(6-((6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 17)



第一步: 6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)烟碱醛(化合物 17a)的制备

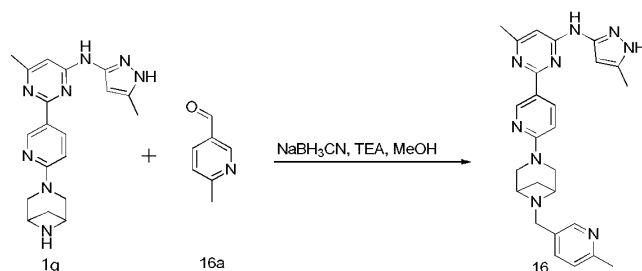
将化合物 8c (2.0 g)、91a 的盐酸盐(1.58 g)和碳酸钾(4.45 g)依次加入到 DMF (15 mL)中, 并加热至 80°C 搅拌 14 h。将反应液降至室温, 加入水(100 mL)稀释, 并用 DCM 萃取(50 mL x 2)。合并有机相, 用水及饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 并经硅胶快速柱层析分离纯化(PE:EA=10:1), 得到化合物 17a (0.81 g)。MS m/z (ESI): 192.1 [M+H]⁺。

第二步: 2-(6-(6-((6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 17)的制备

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(22.82 mg)和化合物 17a (27.47 mg)加入到甲醇(1.0 mL)中, 然后依次加入三乙胺(4.45 mg)和氰基硼氢化钠 (13.86 mg), 并于室温反应 14 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 17 (7.0 mg)。MS m/z (ESI): 538.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.16$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.54$, 0.64 Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.94$, 2.28 Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 1.68$, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.48$ Hz, 2.12 1H), 7.92 (d, $J = 4.28$, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.31 (br, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.68-3.52 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H)。

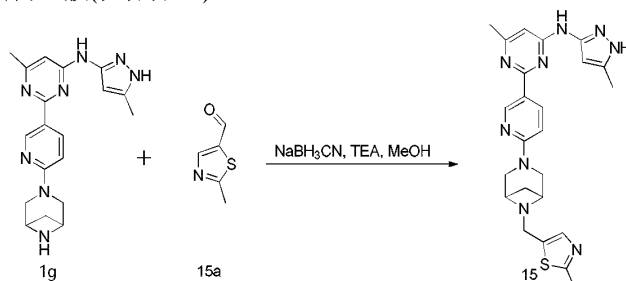
实施例 7: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-(6-(6-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 16)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 16a (35.1 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(9.5 mg)和氰基硼氢化钠(29.4 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 16 (15.0 mg)。MS m/z (ESI): 468.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (br, 1H), 3.83-3.64 (m, 4H), 3.63-3.45 (m, 4H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)。

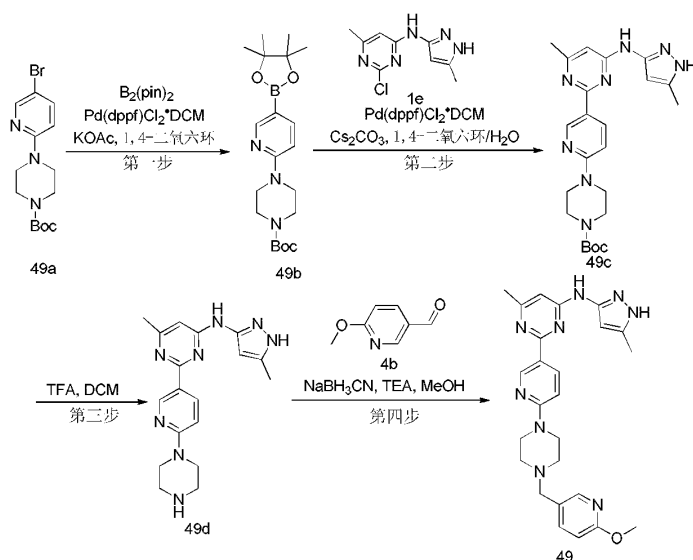
实施例 8: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 15)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 15a (36.8 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(9.5 mg)和氰基硼氢化钠(29.4 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 15 (16.0 mg)。MS m/z (ESI): 474.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (br, 1H), 3.78-3.66 (m, 6H), 3.64-3.51 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 9: 2-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 49)



第一步：4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 49b)的制备

在反应瓶中依次加入化合物 49a (2.00 g)、B₂(pin)₂ (4.09 g)、KOAc (1.58 g)、1,4-二氧六环(15.0 mL)和 Pd(dppf)Cl₂·DCM (657.43 mg)，并于氮气保护下加热至 90℃ 反应 3 h。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水(30 mL)稀释，并用 EA 萃取(40 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，并经硅胶快速柱层析分离纯化(DCM:MeOH=15:1)，得到化合物 49b (2.77 g)。MS m/z (ESI): 390.3[M+H]⁺。

第二步：4-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)噻啶-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 49c)的制备

将化合物 1e (1.30 g)溶解于 1,4-二氧六环(50.0 mL)中，依次加入化合物 49b (2.80 g)、Cs₂CO₃ (3.44 g)和水(2.0 mL)，再加入 Pd(dppf)Cl₂·DCM (647.3 mg)，并于氮气保护下加热至 90℃ 反应 4 小时。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水(100 mL)稀释，并用 EA 萃取(60 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，得到化合物 49c (587.0 mg)。MS m/z (ESI): 451.3[M+H]⁺。

第三步：6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)噻啶-4-胺(化合物 49d)的制备

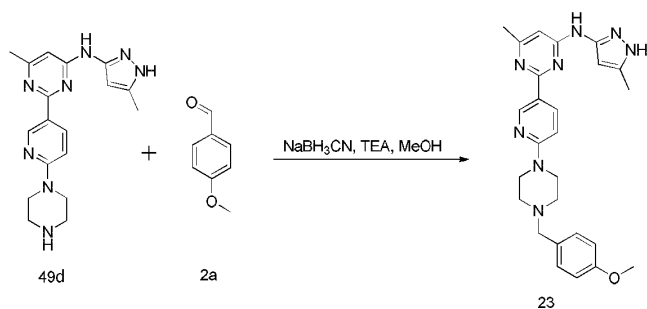
将化合物 49c (2.7 g)溶解于 DCM (20.0 mL)中，再加入 TFA (20.0 mL)，并于氮气保护下于室温反应 4 h。反应结束后，将反应液减压浓缩至干，并经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 49d 的三氟乙酸盐(761.0 mg)。MS m/z (ESI): 351.2[M+H]⁺。

第四步：2-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)噻啶-4-胺(化合物 49)的制备

将化合物 49d 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 4b (38.9 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中，然后依次加入三乙胺(9.3 mg)和氰基硼氢化钠(28.8 mg)，并于室温反应 16 h。反应结束后，将反应液减压浓缩至干，并经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 49 (25.0 mg)。MS m/z (ESI): 472.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.94-6.78 (m, 3H), 6.29 (br, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

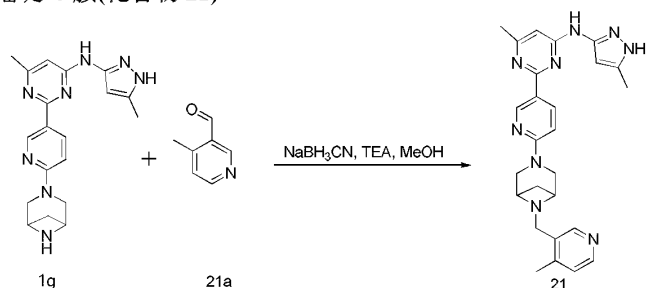
实施例 10：2-(6-(4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)噻啶-4-胺(化合物 23)



将化合物 49d 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 2a (38.9 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(9.3 mg)和氰基硼氢化钠(28.8 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 23 (18.0 mg)。MS m/z (ESI): 471.3[M+H]⁺。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (s, 7H), 3.08-3.00 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

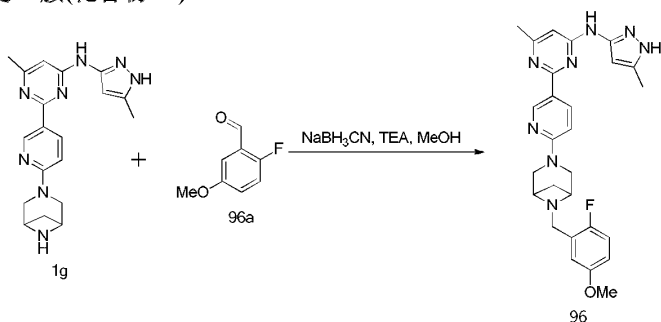
实施例 11: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-((4-甲基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 21)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 21a (27.52 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(7.4 mg)和氰基硼氢化钠(23.08 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 21 (10.0 mg)。MS m/z (ESI): 468.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.93 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.01-6.63 (m, 2H), 6.27 (br, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.59-3.42 (m, 4H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 12: 2-(6-(6-(2-氟-5-甲氧基苯基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 96)

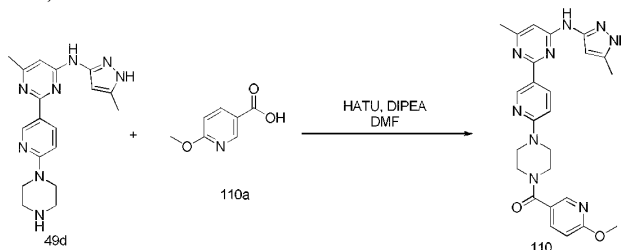


将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30.0 mg)和化合物 96a (19.41 mg)溶解于 MeOH (0.5 mL)中, 依次加入 TEA (6.37 mg)和氰基硼氢化钠(19.78 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 96 (10.0 mg)。MS m/z (ESI): 501.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 7.03-6.64 (m, 2H), 6.32 (br, 1H), 3.77-3.71 (m, 7H), 3.58-3.53 (m, 4H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H).

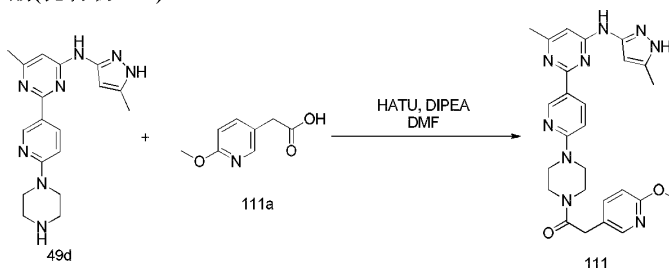
实施例 13: (6-甲氧基吡啶-3-基)(4-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)噻啶-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(化合物 110)



将化合物 110a (16.5 mg)、HATU (53.2 mg)和 DIPEA (41.7 mg)加入到 DMF (3.0 mL)中, 并于室温反应 5 min。然后加入化合物 49d 的三氟乙酸盐(50.0 mg), 并于室温反应 0.5 小时。反应结束后, 将反应液用 EA 稀释, 饱和氯化钠溶液洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 110 (19.0 mg)。MS m/z (ESI): 486.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (br, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.12-6.63 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

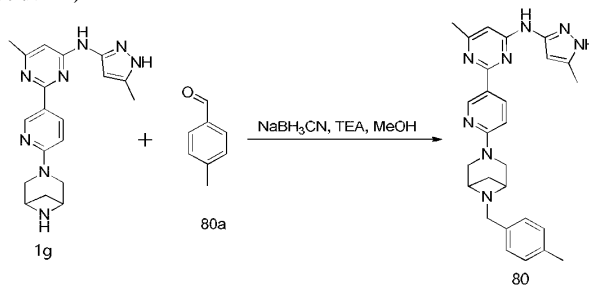
实施例 14: 2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(4-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)噻啶-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(化合物 111)



将化合物 111a (18.0 mg)、HATU (53.2 mg)和 DIPEA (41.7 mg)加入到 DMF (3.0 mL)中, 并于室温反应 5 min。然后加入化合物 49d 的三氟乙酸盐(50.0 mg), 并于室温反应 0.5 小时。反应结束后, 将反应液用 EA 稀释, 饱和氯化钠溶液洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 111 (6.0 mg)。MS m/z (ESI): 500.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (br, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.90-6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.70-3.59 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

实施例 15: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-(6-(4-甲基苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)噻啶-4-胺(化合物 80)

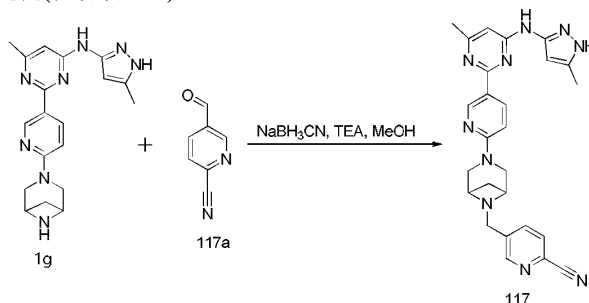


将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 80a (22.70 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(6.37 mg)和氰基硼氢化钠(19.78 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 80 (10.0 mg)。MS m/z (ESI): 467.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.9,$

2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.31 (br, 1H), 3.78-3.65 (m, 4H), 3.64-3.49 (m, 4H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

5 实施例 16: 5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)甲基)-2-氰基吡啶(化合物 117)

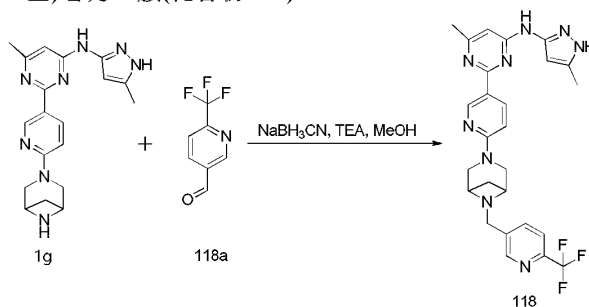


10 将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 117a (24.96 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(6.37 mg)和氰基硼氢化钠(19.78 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 117 (2.0 mg)。MS m/z (ESI): 479.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 8.01 (dt, $J = 17.2, 5.0$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.32 (br, 1H), 3.81-3.66 (m, 6H), 3.65-3.52 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

15

实施例 17: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-(6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 118)

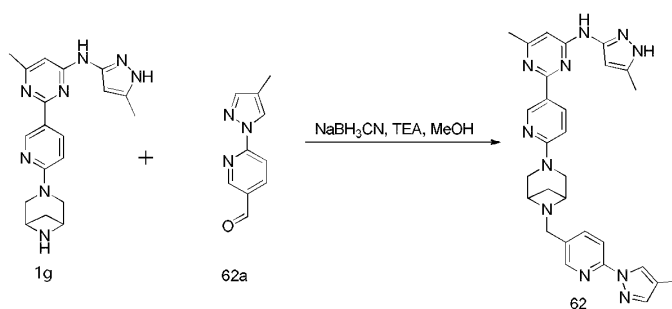


20 将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 118a (43.48 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(8.38 mg)和氰基硼氢化钠(26.01 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 118 (6.0 mg)。MS m/z (ESI): 522.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.30 (br, 1H), 3.84-3.65 (m, 6H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

25

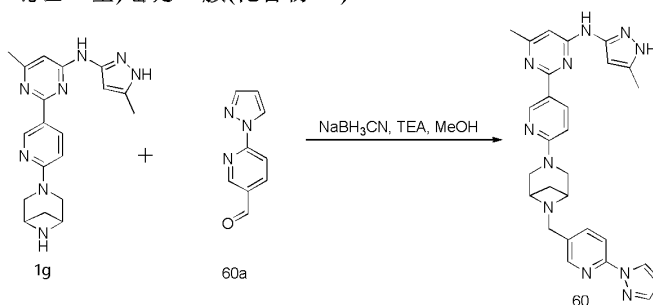
实施例 18: 6-甲基-2-(6-(6-((6-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 62)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 62a (46.49 mg, 参考实施例 6 化合物 17a 合成方法制备, 除将 4-氟吡啶替换为 4-甲基吡啶)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(8.38 mg)和氰基硼氢化钠(26.01 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 62 (6.0 mg)。MS m/z (ESI): 534.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.37 (m, 2H), 7.93 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.30 (br, 1H), 3.83-3.67 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

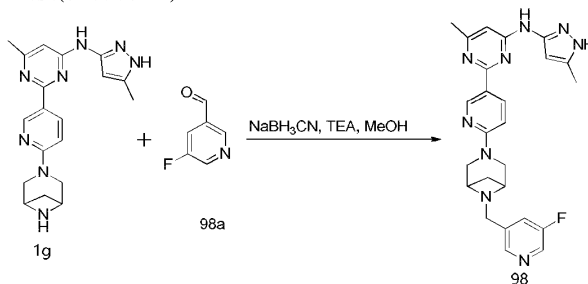
实施例 19: 2-(6-(6-((1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 60)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 60a (43.00 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(8.38 mg)和氰基硼氢化钠(26.01 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 60 (11.0 mg)。MS m/z (ESI): 520.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.46-8.42 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.41-8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.56 (dd, *J* = 2.5, 1.7 Hz, 1H), 6.29 (br, 1H), 3.82-3.68 (m, 4H), 3.67-3.52 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

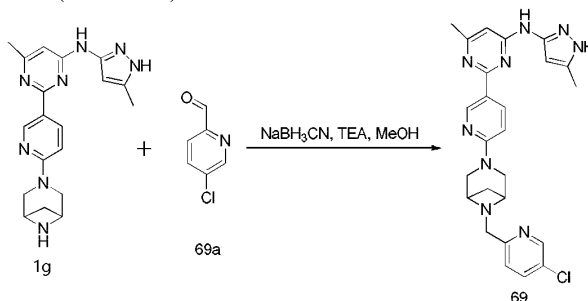
实施例 20: 2-(6-(6-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 98)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 98a (36.24 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(9.77 mg)和氰基硼氢化钠(30.34 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 98 (15.0 mg)。MS m/z (ESI): 472.3[M+H]⁺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.98 (br, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.45-8.41 (m, 3H), 7.73-7.65 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.29 (br, 1H), 3.74 (t, $J = 8.7$ Hz, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

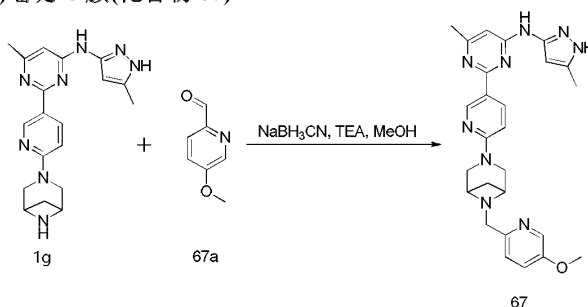
5 实施例 21: 2-(6-(6-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 69)



10 将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 69a (41.0 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(9.77 mg)和氰基硼氢化钠(30.34 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 69 (16.0 mg)。MS m/z (ESI): 488.2[M+H] $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.01 (br, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.79 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.57 (d, $J = 10.0$ Hz, 3H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

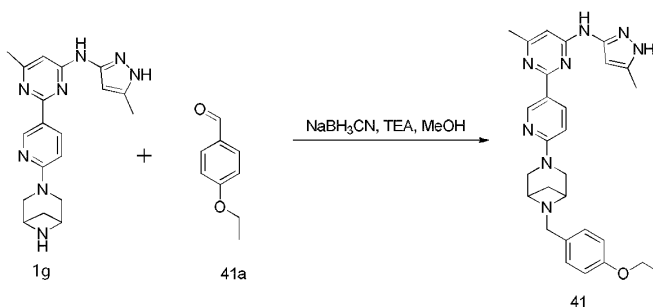
15 实施例 22: 2-(6-(6-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 67)



20 将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 67a (25.90 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(6.37 mg)和氰基硼氢化钠(19.78 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 67 (10.0 mg)。MS m/z (ESI): 484.3[M+H] $^+$ 。

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.97 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 2.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.85-3.77 (m, 5H), 3.69 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.60-3.47 (m, 4H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

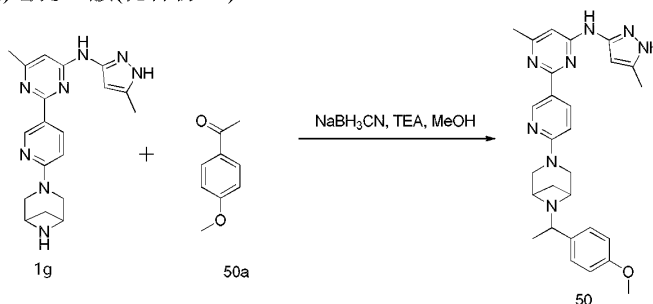
实施例 23: 2-(6-(6-(4-乙氧基苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 41)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 41a (28.37 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(6.37 mg)和氰基硼氢化钠(19.78 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 41 (15.0 mg)。MS m/z (ESI): 497.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88-6.76 (m, 4H), 6.32 (br, 1H), 3.98 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (dd, *J* = 30.7, 8.6 Hz, 4H), 3.51 (d, *J* = 30.4 Hz, 4H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

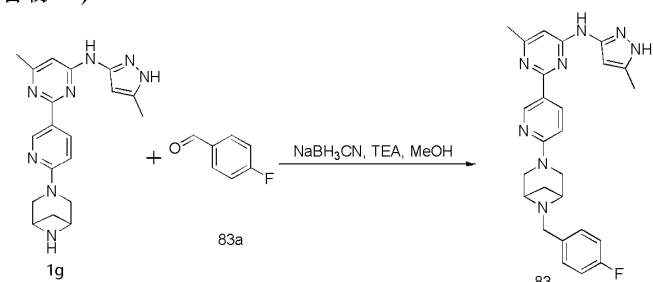
实施例 24: 2-(6-(6-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 50)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 50a (28.37 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(6.37 mg)和氰基硼氢化钠(19.78 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 50 (15.0 mg)。MS m/z (ESI): 497.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.02-6.57 (m, 4H), 6.30 (br, 1H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67-3.50 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

实施例 25: 2-(6-(6-(4-氟苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 83)

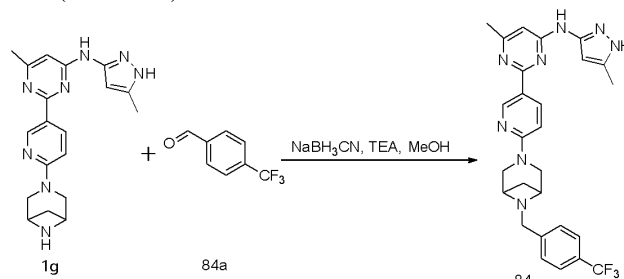


将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 83a (18.2 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(7.4 mg)和氰基硼氢化钠(23.1 mg), 并于室温反应 20 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 83 (26.0 mg)。MS m/z (ESI): 471.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.93-7.35 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.83 (br, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (br, 1H),

3.74-3.66 (m, 4H), 3.62-3.53 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

实施例 26: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-(4-(三氟甲基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 84)



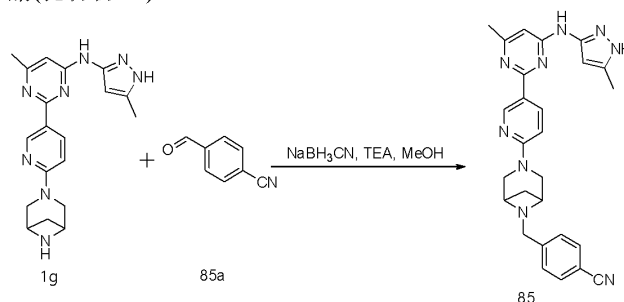
5

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 84a (25.6 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(7.4mg)和氰基硼氢化钠(23.1 mg), 并于室温反应 20 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 84 (17.0 mg)。MS m/z (ESI): 521.2[M+H]⁺。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.90 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0, 2$ H), 7.58 (d, $J = 8.4, 2$ H), 6.94 (br, 1H), 6.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.30 (br, 1H), 3.74-3.57 (m, 8H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

实施例 27: 4-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)苯甲腈(化合物 85)



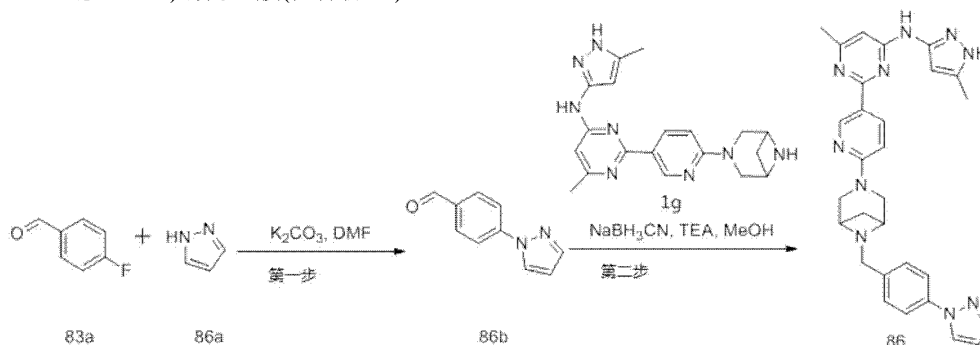
15

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 85a (19.3 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(7.4mg)和氰基硼氢化钠(23.1 mg), 并于室温反应 20 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 85 (12.0 mg)。MS m/z (ESI): 478.2[M+H]⁺。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.08 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4, 2$ H), 7.56 (d, $J = 8.0, 2$ H), 6.89 (br, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.30 (br, 1H), 3.74-3.56 (m, 8H), 2.59-2.58 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

实施例 28: 2-(6-(6-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 86)



25

第一步: 4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醛(化合物 86b)的制备

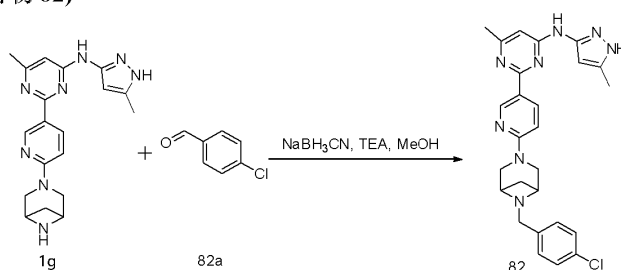
将化合物 83a (1.0 g)和 86a (0.8 g)溶解于 DMF (10.0 mL)中, 加入无水碳酸钾(2.2 g), 并加热至

120℃反应 16 h, 直至原料完全转化。反应结束后, 将反应液用饱和碳酸钠溶液洗涤, 用 EA 萃取(30 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 得到化合物 86b (1.1 g)。MS m/z (ESI): 173.1[M+H]⁺。
 第二步: 2-(6-(6-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 86)的制备

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 86b (25.3 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(7.4 mg)和氰基硼氢化钠(23.1 mg), 并于室温反应 20 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 86 (12.0 mg)。MS m/z (ESI): 519.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.46-8.42(m, 2H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (br, 1H), 6.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.30 (br, 1H), 3.77-3.59 (m, 8H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

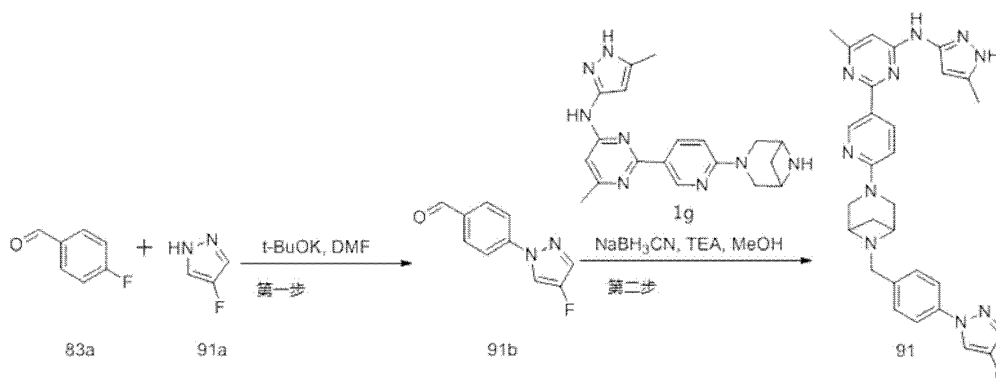
实施例 29: 2-(6-(6-(4-氯苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 82)



将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 82a (20.6 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(7.4 mg)和氰基硼氢化钠(23.1 mg), 并于室温反应 20 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 82 (26.0 mg)。MS m/z (ESI): 487.2[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 6.86 (br, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.30 (br, 1H), 3.75-3.63 (m, 8H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 30: 2-(6-(6-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 91)



第一步: 4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯甲醛(化合物 91b)的制备

将化合物 83a (0.1 g)和 91a (0.1 g)溶解于 DMF (5.0 mL)中, 加入叔丁醇钾(0.3 g), 并加热至 120℃反应 16 h, 直至原料完全转化。反应结束后, 将反应液用饱和碳酸钠溶液洗涤, 用 EA 萃取(30 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 得到化合物 91b (60 mg)。MS m/z (ESI): 190.1[M+H]⁺。

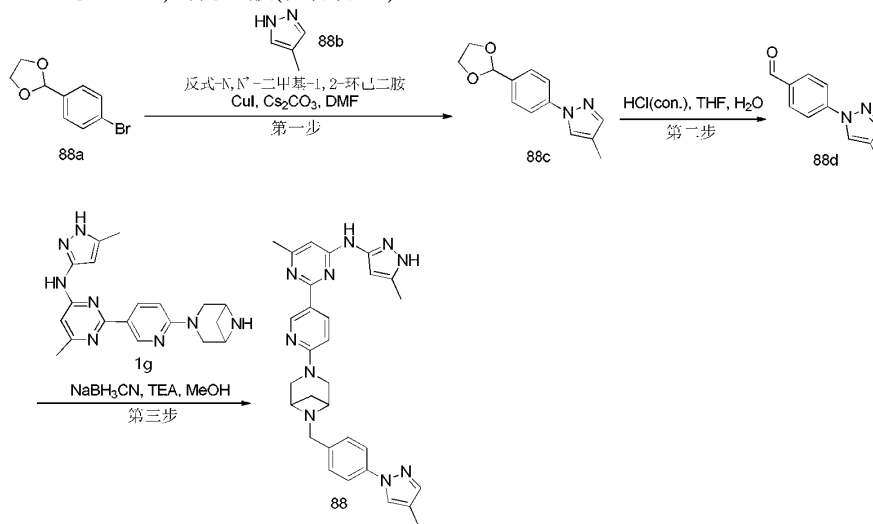
第二步: 2-(6-(6-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 91)的制备

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 91b (27.9 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(7.4 mg)和氰基硼氢化钠(23.1 mg), 并于室温反应 20 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 91 (23.0 mg)。MS m/z (ESI): 537.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.97 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.8

Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.89 (br, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.30 (br, 1H), 3.76-3.59 (m, 8H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

5 实施例 31: 6-甲基-2-(6-(6-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 88)



第一步: 1-(4-(1,3-二氧戊环-2-基)苄基)-4-甲基-1H-吡唑(化合物 88c)的制备

10 将化合物 88a (300 mg)、88b (161.3 mg)、反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(74.5 mg)、CuI (50.0 mg)和碳酸铯(1.71 g)加入到 DMF (5.0 mL)中, 并于氮气保护下加热至 115°C 反应 7 h。向反应液中加入 H₂O (10 mL)淬灭反应, 并用 EA 萃取(10 mL x 3)。合并有机相, 用水(10 mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=3:1)分离纯化, 得到化合物 88c (120 mg)。MS m/z (ESI): 231.2 [M+H]⁺。

第二步: 4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苄醛(化合物 88d)的制备

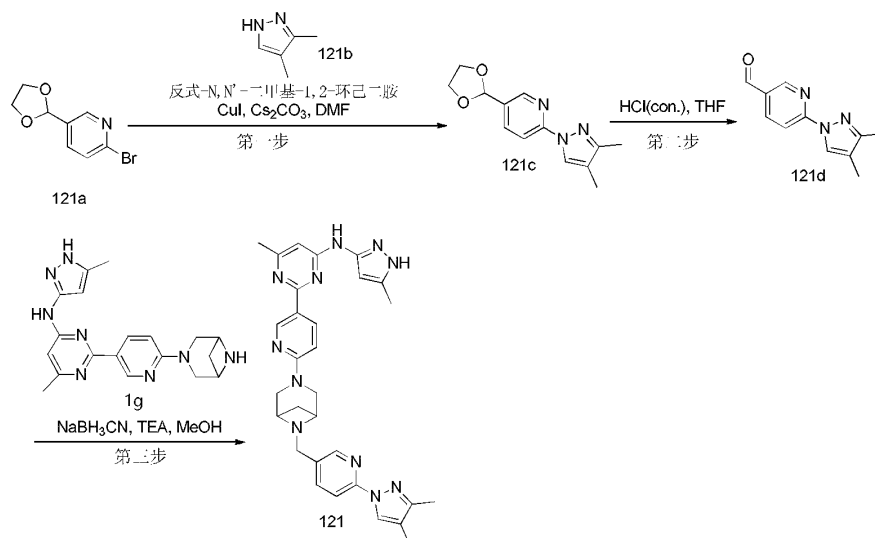
15 将浓盐酸(1.5 mL)滴加到化合物 88c (120 mg)的 THF (10 mL)和 H₂O (8 mL)溶液中, 并加热至 65°C 反应 1.5 h。反应结束后, 将反应液在冰浴下冷却, 然后缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液, 将反应液 pH 值调至约 8。减压除去 THF 溶剂, 然后用 DCM 萃取(10 mL x 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=5:1)分离纯化, 得到化合物 88d (90 mg)。MS m/z (ESI): 187.1 [M+H]⁺。

20 第三步: 6-甲基-2-(6-(6-(4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 88)的制备

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(35.0 mg)和化合物 88d (54.0 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(9.8 mg)和氰基硼氢化钠(30.3 mg), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 88 (10.0 mg)。MS m/z (ESI): 533.3[M+H]⁺。

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.97-6.65 (m, 2H), 6.32 (br, 1H), 3.82-3.67 (m, 4H), 3.65-3.50 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

30 实施例 32: 2-(6-(6-((6-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 121)



第一步：2-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶(化合物 121c)的制备

将化合物 121a (300 mg)、121b (188.0 mg)、反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(74.2 mg)、CuI (49.7 mg)和碳酸铯(1.70 g)加入到 DMF (5.0 mL)中,并于氮气保护下加热至 120℃反应 5 h。向反应液中加入 H₂O (10 mL)淬灭反应,并用 EA 萃取(10 mL x 3)。合并有机相,用水(10 mL x 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=4:1)分离纯化,得到化合物 121c (305 mg)。MS m/z (ESI): 246.1 [M+H]⁺。

第二步：6-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 121d)的制备

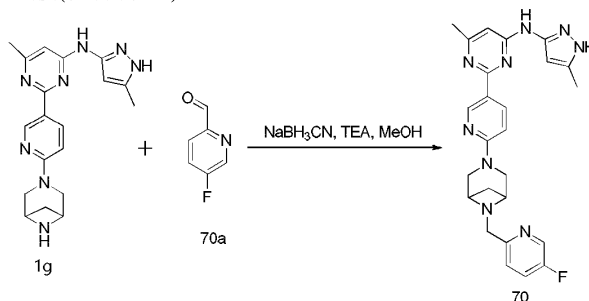
将浓盐酸(2.0 mL)滴加到化合物 121c (305 mg)的 THF (10 mL)溶液中,并加热至 65℃反应 1.5 h。反应结束后,将反应在冰浴下冷却,然后缓慢加入碳酸钾,将 pH 值调至约 8,然后用 EA 萃取(10 mL x 3)。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=4:1)分离纯化,得到化合物 121d (200 mg)。MS m/z (ESI): 202.2 [M+H]⁺。

第三步：2-(6-(6-((3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 121)的制备

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(40.4 mg)和化合物 121d (53.4 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中,然后依次加入三乙胺(8.7 mg)和氰基硼氢化钠(26.9 mg),并于 20℃反应 16 h。反应结束后,将反应液减压浓缩至干,并经 Prep-HPLC 分离纯化,得到化合物 121 (3.0 mg)。MS m/z (ESI): 548.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.03-6.60 (m, 2H), 6.29 (br, 1H), 3.83-3.70 (m, 4H), 3.66-3.47 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 33：2-(6-(6-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 70)

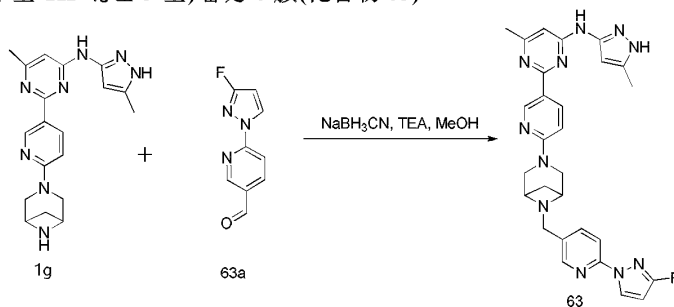


将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 70a (23.63 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中,然后依次加入三乙胺(6.37 mg)和氰基硼氢化钠(19.78 mg),并于室温反应 20 h。反应结束后,将反应液减压浓缩至干,并经 Prep-HPLC 分离纯化,得到化合物 70 (12.0 mg)。MS m/z (ESI): 472.3[M+H]⁺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.97 (br, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 9.6$, 2.7 Hz, 2H), 7.69 (td, $J = 8.8$, 3.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7$, 4.7 Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.80 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.56 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

5

实施例 34: 2-(6-(6-((6-(3-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 63)

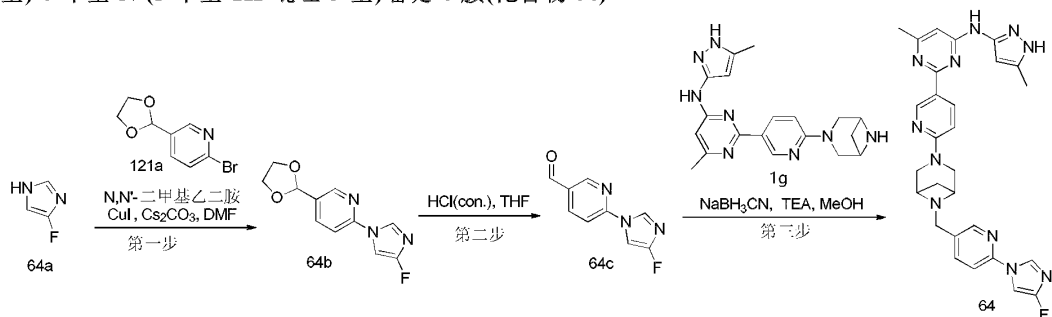


将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 63a (47.47 mg, 参考实施例 6 化合物 17a 合成方法制备, 除将 4-氟吡唑替换为 3-氟吡唑)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(8.38 mg)和氰基硼氢化钠(26.01 mg), 并于 20℃ 搅拌 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 63 (10.0 mg)。MS m/z (ESI): 538.2[M+H]⁺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.47-8.38 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.56 (dd, $J = 8$, 4 Hz, 1H), 6.29 (br, 1H), 3.84-3.68 (m, 4H), 3.67-3.47 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)。

15

实施例 35: 2-(6-(6-((6-(4-氟-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 64)



20

第一步: 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)吡啶(化合物 64b)的制备

将化合物 64a (230 mg)、121a (86 mg)、N,N'-二甲基乙二胺(38 mg)、CuI (83 mg)和碳酸铯(425 mg)加入到 DMF (1 mL)中, 并于氮气保护下加热至 115℃ 反应 3 h。向反应液中加入水淬灭反应, 并用 EA 萃取。有机相用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 得到化合物 64b (120 mg)粗产物, 其不经纯化直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 236.1 [M+H]⁺。

25

第二步: 6-(4-氟-1H-咪唑-1-基)烟碱醛(化合物 64c)的制备

将浓盐酸(12 N, 3.0 mL)滴加到化合物 64b (120 mg)的 THF (10 mL)和水(10 mL)溶液中, 并于室温反应 18 h。反应结束后, 用饱和碳酸氢钠溶液将反应液 pH 值调至约 8, 然后用 EA 萃取, 用无水硫酸钠干燥。过滤后减压浓缩, 得到化合物 64c (60 mg)粗产物, 其不经纯化直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 192.1 [M+H]⁺。

30

第三步: 2-(6-(6-((6-(4-氟-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 64)的制备

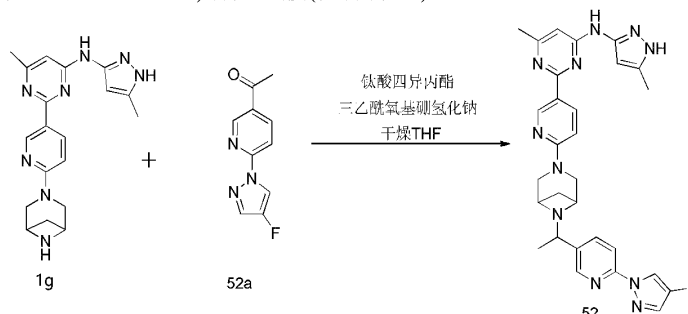
将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 64c (47.47 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(8.38 mg)和氰基硼氢化钠(26.01 mg), 并于 20℃ 搅拌 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 64 (10.0 mg)。MS m/z (ESI): 538.2[M+H]⁺。

35

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.97 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 9.1$, 2.4

Hz, 2H), 8.28 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69-7.67 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (br, 1H), 6.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.30 (br, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.67-3.51 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

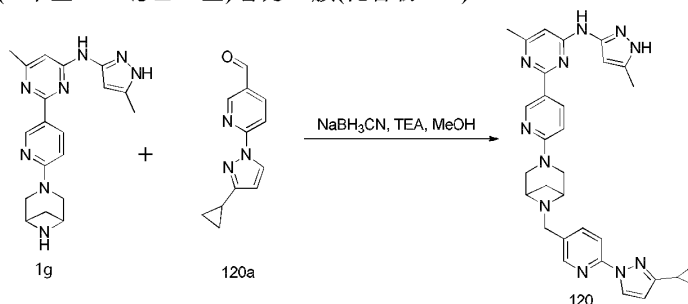
5 实施例 36: 2-(6-(6-(1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 52)



10 将化合物 1g (320 mg)、化合物 52a (181.17 mg, 参考实施例 6 化合物 17a 合成方法制备, 除将 6-溴烟碱醛替换为 1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮)和钛酸四异丙酯(752.81 mg)加入到干燥的 THF (25 mL)中, 氮气置换三次后, 于 75°C 搅拌 24 h。然后向体系分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(935.64 mg), 并补加干燥的 THF (15 mL), 继续于 75°C 搅拌 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 经快速柱层析 (MeOH: DCM=1:9)分离纯化, 得到化合物 52 粗品, 再经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 52 (90.0 mg)。MS m/z (ESI): 552.3[M+H]⁺。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.46-8.39 (m, 2H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 14.7, 6.2$ Hz, 2H), 6.82 (br, 1H), 6.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.27 (br, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.77 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 3H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

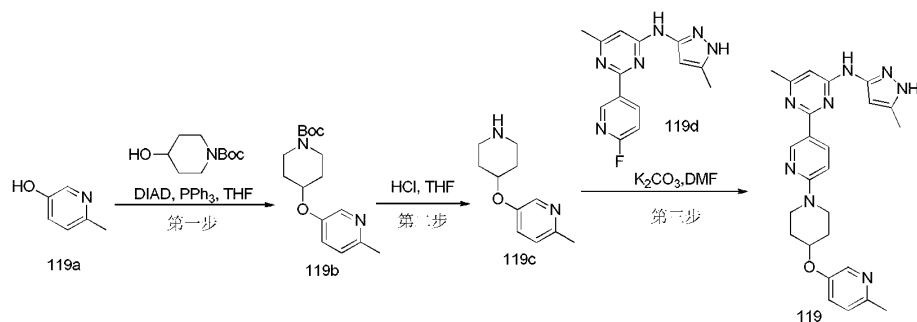
20 实施例 37: 2-(6-(6-(6-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 120)



25 将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 120a (22.95 mg, 参考实施例 35 化合物 64c 合成方法制备, 除将起始原料 4-氟咪唑替换为 3-环丙基吡唑)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(8.38 mg)和氰基硼氢化钠(26.01 mg), 并于 20°C 搅拌 16 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 120 (13.0 mg)。MS m/z (ESI): 560.3[M+H]⁺。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.8 (br, 1H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.28 (br, 1H), 6.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 4H), 3.67-3.52 (m, 4H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.79-0.73 (m, 2H)。

实施例 38: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-(4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 119)



第一步：4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物 119b)的制备

将化合物 119a (100 mg)、N-Boc-4-羟基哌啶(276.65 mg)和三苯基膦(480.18 mg)加入到干燥的 THF (5 mL)中，并降温至 0℃。向体系内滴加 DIAD (370.21 mg)，并于室温下搅拌 16 h。反应结束后，将体系减压浓缩，并经快速柱层析纯化(PE:EA=1:1)，得到化合物 119b (65 mg)。MS m/z (ESI): 293.2 [M+H]⁺。

第二步：2-甲基-5-(哌啶-4-基氧基)吡啶(化合物 119c)的制备

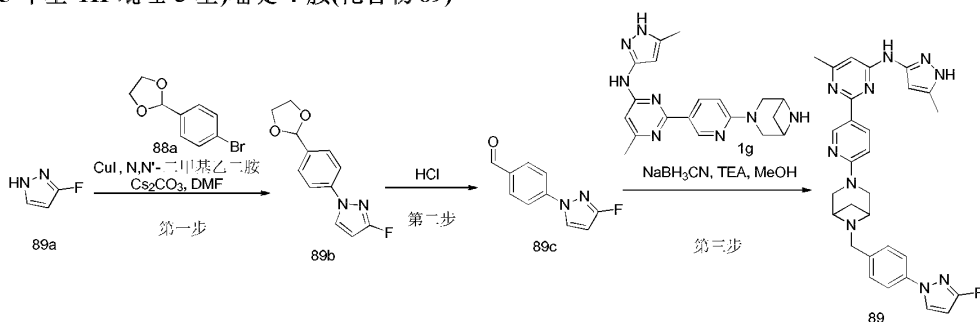
将化合物 119b (65 mg)加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 2 mL)和 THF (1 mL)的混合溶液中，并于室温搅拌 2 h。减压浓缩至干，得到化合物 119c 的盐酸盐(54 mg)。MS m/z (ESI): 193.2 [M+H]⁺。

第三步：6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-(6-((4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 119)的制备

将化合物 119c 的盐酸盐(50 mg)、化合物 119d (50 mg)和碳酸钾(73 mg)加入到 DMF (2 mL)中，并加热至 100℃搅拌 16 h。反应结束后，将反应液降至室温。加入水(30 mL)稀释，并用 EA 萃取(30 mL x 2)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩。通过 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 119 (13 mg)。MS m/z (ESI): 457.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H)。

实施例 39：2-(6-(6-(4-(3-氟-1H-吡啶-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 89)



第一步：1-(4-(1,3-二氧戊环-2-基)苄基)-3-氟-1H-吡啶(化合物 89b)的制备

将化合物 89a (80 mg)、88a (212.92 mg)、N,N'-二甲基乙二胺(81.94 mg)、碳酸铯(908.55 mg)和 CuI (177.02 mg)依次加入到 DMF (6 mL)中，并加热至 110℃搅拌 12 h。将反应液降至室温，加入水(50 mL)稀释，并用 DCM 萃取(50 mL x 2)。合并有机相，用水及饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，并经快速柱层析分离纯化(PE:EA=63:37)，得到化合物 89b (35 mg)。MS m/z (ESI): 235.1 [M+H]⁺。

第二步：4-(3-氟-1H-吡啶-1-基)苄基-2-(1,3-二氧戊环-2-基)苯基-3-氟-1H-吡啶(化合物 89c)的制备

将化合物 89b (35 mg)加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 2 mL)和 DCM (1 mL)的混合溶液中，并于室温搅拌 2 h。将反应液减压浓缩，得到化合物 89c (28 mg)。MS m/z (ESI): 191.1 [M+H]⁺。

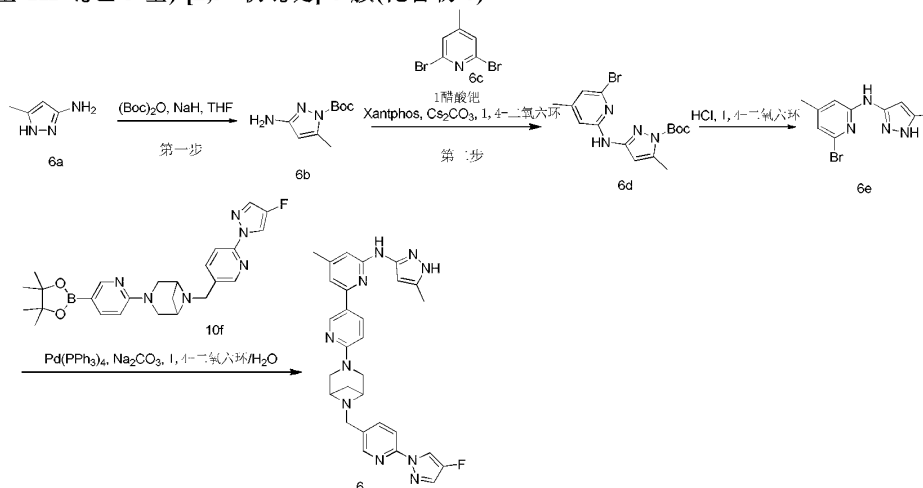
第三步：2-(6-(6-(4-(3-氟-1H-吡啶-1-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-

甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 89)的制备

将化合物 89c (14.37 mg)、化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)、三乙胺(6.37 mg)和氰基硼氢化钠(19.78 mg)依次加入到甲醇(0.5 mL)中,并于室温搅拌 36 h。加入饱和氯化铵水溶液(0.1 mL)淬灭反应。将反应液浓缩,用制备 TLC 预纯化(DCM:MeOH=10:1),得到粗产物 5 mg ($R_f=0.15-0.25$),再经

Prep-HPLC 分离纯化,得到化合物 89 (4 mg)。MS m/z (ESI): 537.3 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.97 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.12 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.49-8.39 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.31 (dd, $J=5.8, 2.6$ Hz, 2H), 3.80-3.67 (m, 4H), 3.64-3.48 (m, 4H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)。

实施例 40: 6'-((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-4-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-[2,3'-联吡啶]-6-胺(化合物 6)



第一步: 3-氨基-5-甲基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(化合物 6b)的制备

将化合物 6a (2.4 g)溶解于干燥的 THF (50 mL)中,分批加入 NaH (988.39 mg, 纯度 60%),然后搅拌 10 min。滴入二碳酸二叔丁酯(5.39 g),并于氮气保护下 25℃搅拌 2 h。向反应液中加入水淬灭反应,并用 EA 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=5:1)分离纯化,得到化合物 6b (3.95 g)。

第二步: 3-((6-溴-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(化合物 6d)的制备

将化合物 6c (1.0 g)、6b (864.65 mg)、醋酸钨(89.47 mg)、Xantphos (461.20 mg)、碳酸铯(2.60 g)依次加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中,并于氮气保护下 95℃搅拌 2 h。LC-MS 监测原料反应完全,有目标产物生成。将反应液降至室温,过滤后浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=3:1)分离纯化,得到化合物 6d (415 mg)。MS m/z (ESI): 367 $[M+H]^+$ 。

第三步: 6-溴-4-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(化合物 6e)的制备

将化合物 6d (300 mg)加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 2 mL)中,并于 25℃搅拌 1 h。直接浓缩至干,加入甲醇(5 mL)溶解粗产物。然后加入三乙胺(1 mL),并于室温搅拌 15 min。将反应液浓缩,并经硅胶快速柱层析(DCM:MeOH=97:3)纯化,得到化合物 6e (145 mg)。MS m/z (ESI): 267 $[M+H]^+$ 。

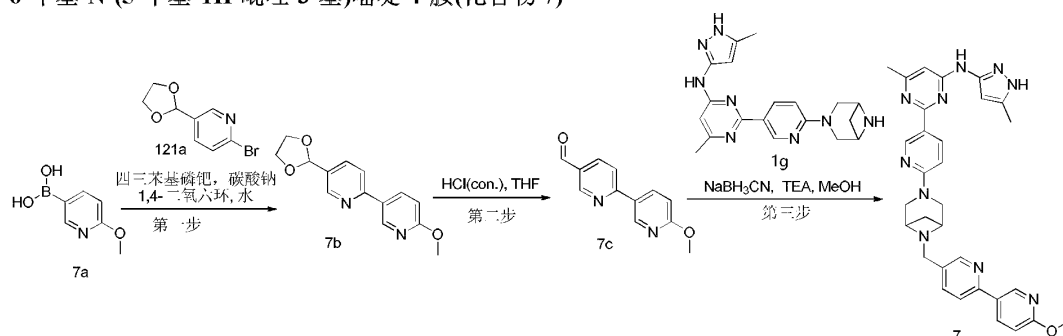
第四步: 6'-((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-4-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-[2,3'-联吡啶]-6-胺(化合物 6)的制备

向反应瓶中依次加入化合物 6e (30 mg)、10f (85 mg)、 Na_2CO_3 (27.85 mg)、 $Pd(PPh_3)_4$ (12.98 mg)、 H_2O (1 mL)、1,4-二氧六环(5 mL),氮气置换三次后,于 95℃搅拌 5 h。反应结束后,加水稀释,并用 EA 萃取。收集有机层,用水及饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤后浓缩,用制备 TLC 预纯化(DCM:MeOH=9:1),再经 Prep-HPLC 分离纯化,得到化合物 6 (6 mg)。MS m/z (ESI): 537.3 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.86 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J=4.5, 0.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.66-3.53 (m, 4H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)。

实施例 41: 2-(6-(6'-(甲氧基-[2,3'-联吡啶]-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-

6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 7)



第一步：5-(1,3-二氧戊环-2-基)-6'-甲氧基-2,3'-联吡啶(化合物 7b)的制备

向反应瓶中依次加入化合物 7a (499 mg)、121a (500 mg)、 Na_2CO_3 (691 mg)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (126 mg)、 H_2O (3 mL)、1,4-二氧六环(17 mL)，氮气置换三次后，于 95℃ 搅拌 5 h。反应结束后，浓缩至干。通过硅胶柱层析(PE:EA=1:1)分离纯化，得到化合物 7b (350 mg)。

第二步：6'-甲氧基-[2,3'-联吡啶]-5-甲醛(化合物 7c)的制备

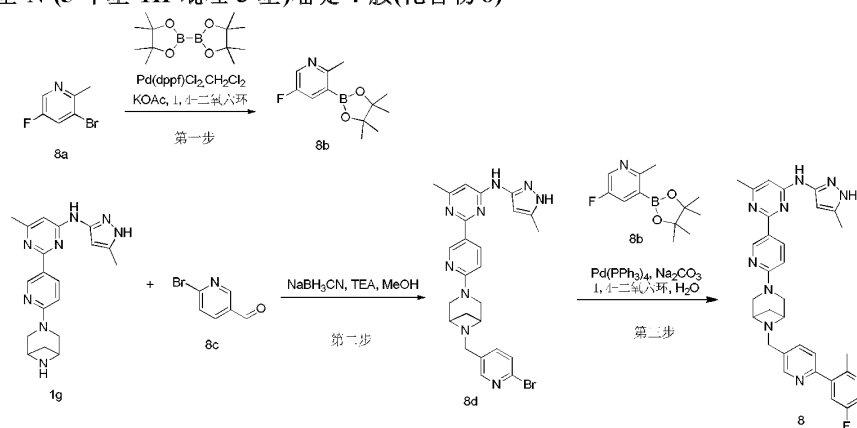
将浓盐酸(12 N, 3.0 mL)滴加到化合物 7b (200 mg)的 THF (11 mL)和水(9 mL)溶液中，并于室温反应 18 h。反应结束后，用碳酸钾溶液将反应液 pH 值调至约 10，然后用 EA 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)分离纯化，得到化合物 7c (60 mg)。MS m/z (ESI): 215.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步：2-(6-(6-((6'-甲氧基-[2,3'-联吡啶]-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 7)的制备

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(50 mg)和化合物 7c (67.44 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中，然后依次加入三乙胺(10.62 mg)和氰基硼氢化钠(32.97 mg)，并于室温反应 20 h。反应结束后，将反应液减压浓缩至干，并经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 7 (10.0 mg)。MS m/z (ESI): 561.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.98 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 56.9, 8.8$ Hz, 3H), 6.33 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (dd, $J = 20.2, 8.9$ Hz, 4H), 3.65-3.49 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)。

实施例 42：2-(6-(6-((5'-氟-2'-甲基-[2,3'-联吡啶]-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 8)



第一步：5-氟-2-甲基吡啶-3-硼酸频那醇酯(化合物 8b)的制备

向反应瓶中依次加入联硼酸频那醇酯(1.20 g)、化合物 8a (300 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (128.93 mg)、醋酸钾(464.85 mg)和干燥的 1,4-二氧六环(10 mL)，并于氮气保护下加热至 100℃ 搅拌 4 h。反应结束后，过滤。加水稀释滤液，并用 EA 萃取。将有机相用水洗涤两次，用无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩滤液，并经硅胶快速柱层析(PE:EA=1:1)分离纯化，得到化合物 8b (300 mg)。MS m/z (ESI): 238.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步：2-(6-(6-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-

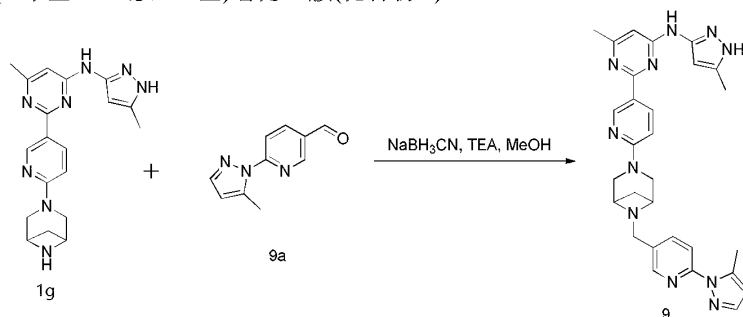
1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 8d)的制备

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(200 mg)和化合物 8c (195.20 mg)加入到甲醇(10 mL)中, 于室温搅拌下加入三乙胺(42.48 mg)。搅拌 30 min 后, 加入氰基硼氢化钠(131.89 mg), 于 20℃ 搅拌 16 h。LC-MS 监测显示产物峰明显。经硅胶快速柱层析(DCM:MeOH=10:1)分离纯化, 得到化合物 8d (220 mg)。MS m/z (ESI): 532.1[M+H]⁺。

第三步: 2-(6-(6-((5'-氟-2'-甲基-[2,3'-联吡啶]-5-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 8)的制备

向反应瓶中依次加入化合物 8b (222.63 mg)、8d (100 mg)、Na₂CO₃ (69.87 mg)、Pd(PPh₃)₄ (32.55 mg)、水(1 mL)和 1,4-二氧六环(5 mL), 并于氮气保护下 95℃ 搅拌 5 h。反应结束后, 旋转蒸发除去溶剂, 经制备 TLC 预纯化(DCM:MeOH=9:1), 再经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 8 (25 mg)。MS m/z (ESI): 563.3[M+H]⁺。

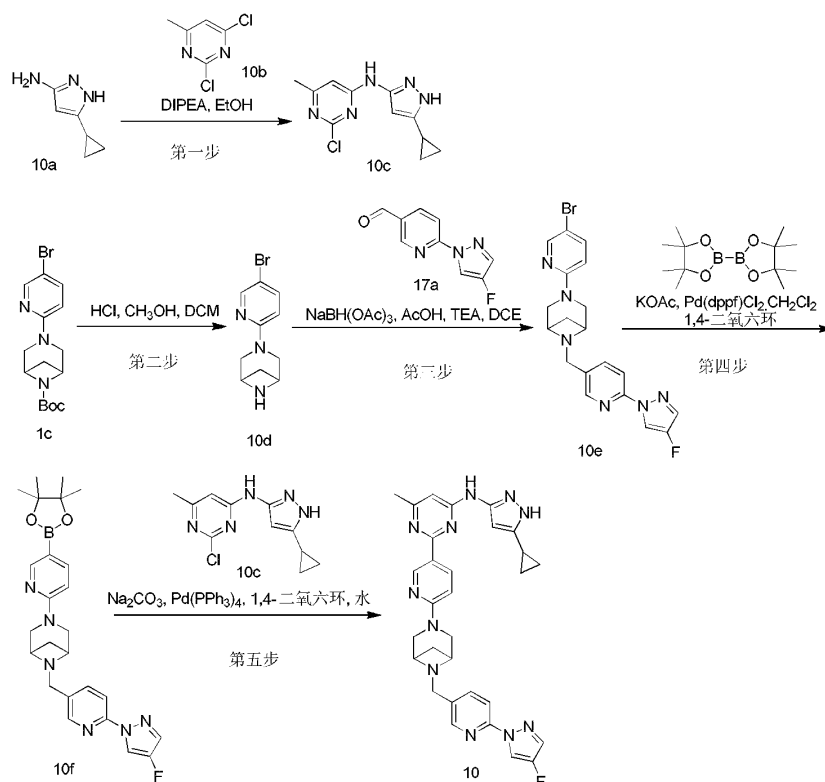
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (br, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.32 (br, 1H), 3.85-3.71(m, 4H), 3.70-3.51 (m, 4H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 43: 6-甲基-2-(6-(6-((5-甲基-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 9)

将化合物 1g 的三氟乙酸盐(30 mg)和化合物 9a (17.68 mg, 参考实施例 35 化合物 64c 合成方法制备, 除将起始原料 4-氟咪唑替换为 5-甲基吡啶)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后加入三乙胺(8.38 mg)。搅拌 30min 后, 加入氰基硼氢化钠(19.78 mg), 于 20℃ 搅拌 16 h。LC-MS 检测显示原料反应完全, 产物峰明显。经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 9 (7 mg)。MS m/z (ESI): 534.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.99 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83(br, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (br, 1H), 3.85-3.71 (m, 4H), 3.69-3.51 (m, 4H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 44: N-(5-环丙基-1H-吡啶-3-基)-2-(6-(6-((4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-4-胺(化合物 10)



第一步：2-氯-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-6-甲基嘧啶-4-胺(化合物 10c)的制备

将化合物 10b (1.0 g)和 10a (755.53 mg)溶解于乙醇(20.00 mL)中，然后加入 N,N-二异丙基乙胺 (1590.00 mg)，并于氮气保护下加热至 70℃ 搅拌 48 h。将反应液减压浓缩，并用 EA (300.00 mL)稀释。有机相用水洗涤三次，再用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤后浓缩，经硅胶柱层析(DCM:MeOH=9:1)分离纯化，得到化合物 10c (820.00 mg)。MS m/z (ESI): 250.1 [M+H]⁺。

第二步：3-(5-溴吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷(化合物 10d)的制备

将化合物 1c (1180.00 mg)溶解于甲醇(5.00 mL)和 DCM (10.00 mL)混合溶剂中，然后在冰浴下缓慢滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 6.00 mL)，并于 25℃ 搅拌 16 h。将反应液减压浓缩，得到化合物 10d 的盐酸盐(1040.00 mg)。MS m/z (ESI): 254.0 [M+H]⁺。

第三步：3-(5-溴吡啶-2-基)-6-((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷(化合物 10e)的制备

将化合物 10d 的盐酸盐(300.00 mg)和化合物 17a (297.04 mg)溶解于 1,2-二氯乙烷(10.00 mL)中，缓慢滴加三乙胺(104.82 mg)。搅拌 10 min 后滴加醋酸(31.10 mg)，并继续搅拌 30 min。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(878.21 mg)，并于 25℃ 搅拌 20 h。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，加水稀释，并用 DCM 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩。经硅胶柱层析(PE:EA=1:1)分离纯化，得到化合物 10e (363.00 mg)。MS m/z (ESI): 429.1 [M+H]⁺。

第四步：6-((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷(化合物 10f)的制备

将化合物 10e (187.00 mg)和联硼酸频那醇酯(221.23 mg)溶解于 1,4-二氧六环(15.00 mL)中，然后加入醋酸钾(106.88 mg)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (35.57 mg)，并于氮气保护下加热至 95℃ 搅拌 5 h。向反应液中加入 EA (100.00 mL)稀释，并用水洗涤三次。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，经硅胶柱层析(PE:EA=3:1)分离纯化，得到化合物 10f (100.00 mg)。MS m/z (ESI): 477.3 [M+H]⁺。

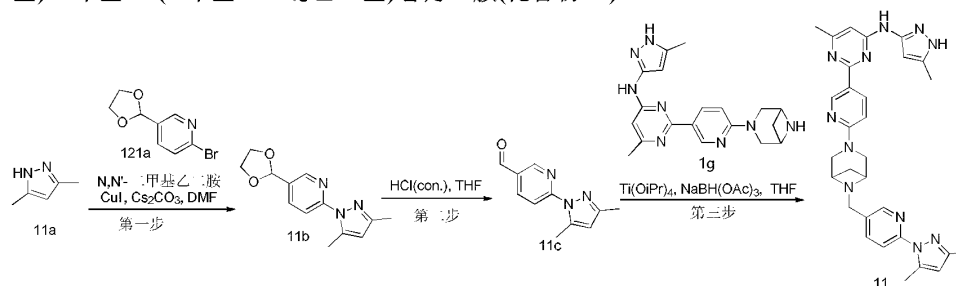
第五步：N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-4-胺(化合物 10)的制备

将化合物 10c (26.21 mg)和 10f (50.00 mg)溶解于 1,4-二氧六环(4.00 mL)中，依次加入 Pd(PPh₃)₄ (18.19 mg)和碳酸钠水溶液(33.38 mg 溶解于 1.00 mL 水)，并于氮气保护下加热至 95℃ 搅拌 12 h。反应结束后，向反应液中加入 EA (20.00 mL)稀释，并用水洗涤三次。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤

后浓缩, 得到粗产物。粗产物经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 10 (9.00 mg)。MS m/z (ESI): 564.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 4.4, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.18 (br, 1H), 3.79-3.71 (m, 4H), 3.64-3.53 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 2H)。

实施例 45: 2-(6-(6-((6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 11)



第一步: 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶(化合物 11b)的制备

将化合物 11a (1.0 g)、121a (1.74 g)、N,N'-二甲基乙二醇(664.83 mg)、CuI (1.44 g)和碳酸铯(7.37 g)加入到 DMF (30 mL)中, 并于氮气保护下加热至 98°C 反应 16 h。向反应液中加入水淬灭反应, 并用 EA 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=3:1)分离纯化, 得到化合物 11b (0.69 g)。MS m/z (ESI): 246.2 [M+H]⁺。

第二步: 6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 11c)的制备

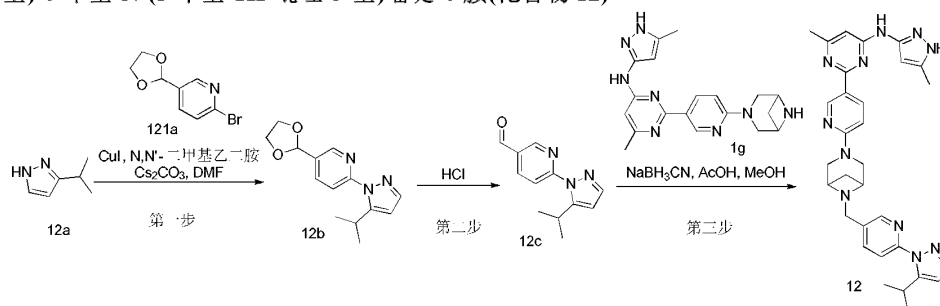
将盐酸(2 N, 3.0 mL)滴加到化合物 11b (250 mg)的 THF (6 mL)溶液中, 并于室温反应 3 h。反应结束后, 将反应液在冰浴下冷却。缓慢加入碳酸钾, 将 pH 值调至约 8, 然后用 EA 萃取(10 mL x 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。通过硅胶柱层析(PE:EA=3:1)分离纯化, 得到化合物 11c (150 mg)。

第三步: 2-(6-(6-((6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 11)的制备

将化合物 1g (30 mg)和化合物 11c (25 mg)加入到甲醇(1 mL)中, 然后加入乙酸(5 mg), 并于室温搅拌 0.5 h。加入氰基硼氢化钠(15.6 mg), 并于室温反应 20 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 经制备 TLC 预纯化(DCM:MeOH=96:4), 得到粗产物, 再经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 11 (7 mg)。MS m/z (ESI): 548.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96-6.67 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.85-3.68 (m, 4H), 3.66-3.49 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。

实施例 46: 2-(6-(6-((6-(5-异丙基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 12)



第一步: 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(5-异丙基-1H-吡唑-1-基)吡啶(化合物 12b)的制备

将化合物 12a (210.68 mg)、121a (400 mg)、N,N'-二甲基乙二醇(153.27 mg)、碳酸铯(1.13 g)和 CuI

(331.13 mg)依次加入到 DMF (10 mL)中,并加热至 110℃搅拌 3 h。将反应液降至室温,加入水(30 mL)稀释,并用 DCM 萃取(50 mL x 2)。合并有机相,用水及饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,并经硅胶快速柱层析分离纯化(PE:EA=55:45),得到化合物 12b (300 mg)。MS m/z (ESI): 260.2 [M+H]⁺。

5 第二步: 6-(5-异丙基-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 12c)的制备

将化合物 12b (300.00 mg)加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 6 mL)和 DCM (4 mL)的混合溶液中,并于室温搅拌 2 h。将反应液减压浓缩,并经快速柱层析纯化(PE:EA=80:20),得到化合物 12c (120 mg)。MS m/z (ESI): 216.2 [M+H]⁺。

10 第三步: 2-(6-(6-((5-异丙基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 12)的制备

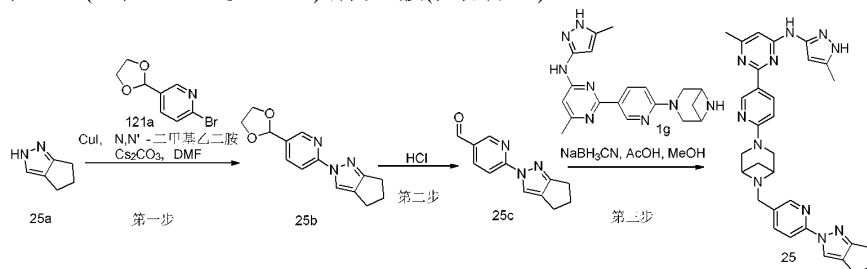
将化合物 12c (26.73 mg)、1g (30 mg)和氰基硼氢化钠(26.01 mg)依次加入到甲醇(1 mL)和乙酸(0.1 mL)的混合溶剂中,并升温至 40℃搅拌 16 h。加入饱和氯化铵水溶液(0.1 mL)淬灭反应。将反应液浓缩,经 Prep-HPLC 分离纯化,得到化合物 12 的三氟乙酸盐(15 mg),再经 MPLC 分离,得到游离态化合物 12 (8 mg)。MS m/z (ESI): 562.3 [M+H]⁺。

15 MPLC 条件:

仪器型号: Biotage Isolera Prime 2.3.1, 色谱柱: Agela Technologies C18 spherical 20-35 um 100A, 12 g; 色谱柱温: 25℃; 流速: 15.0 mL/min; 检测波长: 254 nm; 洗脱梯度: (0 min: 0% A, 100% B; 3.0 min: 0% A, 100% B; 20min: 80% A, 20% B); 流动相 A: 100%乙腈; 流动相 B: 0.5%碳酸氢铵水溶液; 化合物收集时间: 10.4 min-11.8 min。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.16-9.09 (m, 1H), 8.49-8.40 (m, 2H), 8.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.83-3.68 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 4H), 2.99 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

25 实施例 47: 2-(6-(6-(4-(5,6-二氢环戊烯并[c]吡唑-2(4H)-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 25)



第一步: 2-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)-2,4,5,6-四氢环戊烯并[c]吡唑(化合物 25b)的制备

30 将化合物 25a (206.83 mg)、化合物 121a (400 mg)、N,N'-二甲基乙二胺(153.27 mg)、碳酸铯(1.13 g)和 CuI (331.13 mg)依次加入到 DMF (10 mL)中,并加热至 110℃搅拌 12 h。将反应液降至室温,加入水(50 mL)稀释,并用 DCM 萃取(50 mL x 2)。合并有机相,用水及饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,得到粗品化合物 25b (525 mg)。MS (ESI, m/z): 258.2 [M+H]⁺。

第二步: 6-(5,6-二氢环戊烯并[c]吡唑-2(4H)-基)烟碱醛(化合物 25c)的制备

35 将化合物 25b (315 mg)加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 10 mL)和 DCM (10 mL)的混合溶液中,并于室温搅拌 2 h。将反应液减压浓缩,并经快速柱层析纯化(PE:EA=80:20),得到化合物 25c (200 mg)。MS m/z (ESI): 214.2 [M+H]⁺。

第三步: 2-(6-(6-(4-(5,6-二氢环戊烯并[c]吡唑-2(4H)-基)苄基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 25)的制备

40 将化合物 25c (29.42 mg)、1g (50 mg)和氰基硼氢化钠(43.35 mg)依次加入到甲醇(0.5 mL)和乙酸(0.05 mL)的混合溶剂中,并升温至 40℃搅拌 16 h。加入饱和氯化铵水溶液(0.1 mL)淬灭反应。将反应液浓缩,经 Prep-HPLC 分离纯化,得到化合物 25 的三氟乙酸盐(25 mg),再经 MPLC 分离,得到游离态化合物 25 (15 mg)。MS m/z (ESI): 560.3 [M+H]⁺。

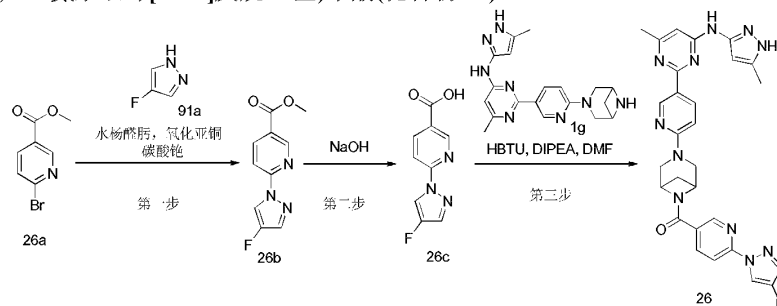
MPLC 条件:

45 仪器型号: Biotage Isolera Prime 2.3.1, 色谱柱: Agela Technologies C18 spherical 20-35 um 100A, 12 g; 色谱柱温: 25℃; 流速: 15.0 mL/min; 检测波长: 254 nm; 洗脱梯度: (0 min: 0% A, 100%

B; 3.0 min: 0% A, 100% B; 20min: 80% A, 20% B); 流动相 A: 100%乙腈; 流动相 B: 0.5%碳酸氢铵水溶液; 化合物收集时间: 11.4 min-12.8 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.15-9.10 (m, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.82-3.69 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 4H), 2.74-2.62 (m, 4H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.38 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

实施例 48: (6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮(化合物 26)



第一步: 6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)烟酸甲酯(化合物 26b)的制备

将化合物 26a (1 g)和 91a (478.08 mg)加入到乙腈(20 mL)中, 然后依次加入水杨醛肟(129.96 mg)、碳酸铯(3.77 g)和氧化亚铜(132.47 mg), 并于氮气保护下加热至 85°C 搅拌 16 h。反应结束后, 向反应液中加入稀盐酸, 调节至约 $\text{pH}=5$ 。加入硅胶拌样, 并经硅胶柱层析($\text{DCM}:\text{MeOH}=20:1$)分离纯化, 得到化合物 26b (602 mg)。MS m/z (ESI): 221.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步: 6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)烟酸(化合物 26c)的制备

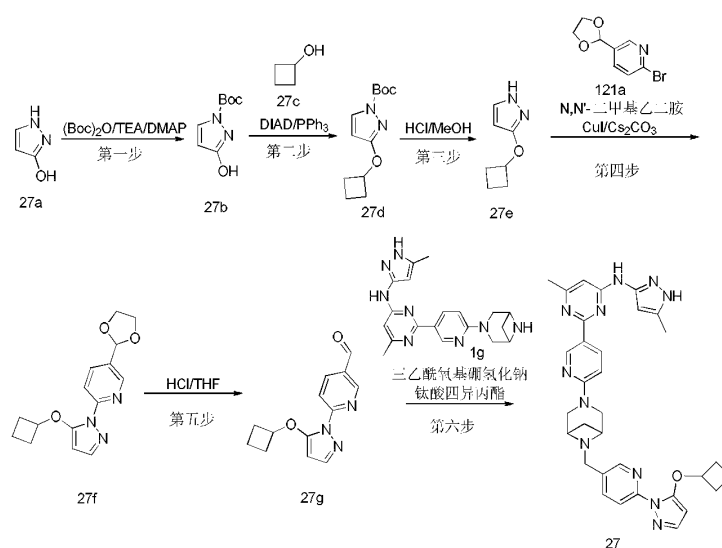
将化合物 26b (580 mg)加入到 THF (10 mL)和 H_2O (5 mL)中, 然后加入 NaOH (314.66 mg), 并于 25°C 搅拌 14 h。反应结束后, 向反应液中加入稀盐酸, 调节至约 $\text{pH}=5$, 并用 EA 萃取(80 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到化合物 26c (312 mg)。MS m/z (ESI): 208.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步: (6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮(化合物 26)的制备

将化合物 26c (20 mg)加入到 DMF (5 mL)中, 然后依次加入 HBTU (29.41 mg)、DIPEA (37.43)和 1g 的三氟乙酸盐(50.60 mg), 于 25°C 搅拌 1 h。向反应液中加入水(25 mL)淬灭反应, 并用 EA 萃取(80 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 26 (25 mg)。MS m/z (ESI): 551.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.77-8.73 (m, 2H), 8.38 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05-6.47 (m, 2H), 6.27 (br, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.17 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

实施例 49: 2-(6-(6-((5-环丁氧基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 27)



第一步：3-羟基-1H-吡唑-1-羧叔丁酯(化合物 27b)的制备

在反应瓶中依次加入化合物 27a (500 mg)、Boc₂O (1.30 g)、TEA (1.81 g)和 DMAP (145.31 mg)，然后加入 THF (20 mL)，并于室温下搅拌 16 h，使得反应液由黄色浑浊逐渐变澄清。反应结束后，直接将反应液减压浓缩，并经硅胶快速柱层析分离纯化(DCM:MeOH=20:1)，得到化合物 27b (425 mg)。

第二步：3-环丁氧基-1H-吡唑-1-羧叔丁酯(化合物 27d)的制备

将化合物 27b (360 mg)、27c (215.71 mg)和 PPh₃ (776.71 mg)溶解于甲苯(10 mL)中，并用冰水浴降温。加入 DIAD (628.74 mg)，并于氮气保护下加热至 110℃ 反应 6 h。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水(30 mL)稀释，并用 EA 萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，并经硅胶快速柱层析分离纯化(EA:PE=1:20)，得到化合物 27d (374 mg)。

第三步：3-环丁氧基-1H-吡唑(化合物 27e)的制备

将化合物 27d (374 mg)溶解于甲醇(3 mL)中，再加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 3 mL)，并于氮气保护下室温反应。反应结束后，将反应液减压浓缩至干，得到化合物 27e 的盐酸盐(280 mg)。MS m/z (ESI): 139.1 [M+H]⁺。

第四步：2-(5-环丁氧基-1H-吡唑-1-基)-5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶(化合物 27f)的制备

在反应瓶中加入化合物 121a (315 mg)、化合物 27e 的盐酸盐(239 mg)、Cs₂CO₃ (675.94 mg)和 DMF (10 mL)，搅拌均匀后加入 N,N'-二甲基乙二胺(48.77 mg)及 CuI (52.68 mg, 273.84 μmol)，并于氮气保护下加热至 100℃ 反应 14 h。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水(30 mL)稀释，并用 EA 萃取(40 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，并经硅胶快速柱层析分离纯化(EA:PE=1:1)，得到化合物 27f (300 mg)。MS m/z (ESI): 287.9 [M+H]⁺。

第五步：6-(5-环丁氧基-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 27g)的制备

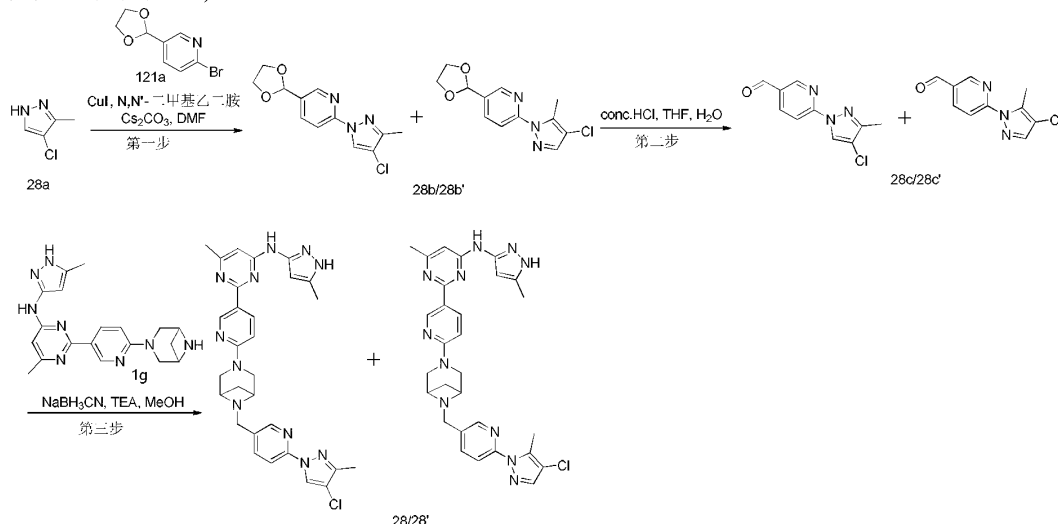
将化合物 27f (300 mg)溶解于 THF (5 mL)中，向溶液中加入盐酸(2 N, 5 mL)，并于室温反应 8 h。反应结束后，向反应液中加入水(20 mL)稀释，用饱和 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 至 7-8，并用 EA 萃取(40 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，并经硅胶快速柱层析分离纯化(EA:PE=1:15)，得到化合物 27g (140 mg)。MS m/z (ESI): 243.9 [M+H]⁺。

第六步：2-(6-(6-((5-环丁氧基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 27)的制备

将化合物 1g (65 mg)、27g (50.66 mg)、钛酸四异丙酯(195.65 mg)溶解于干燥的 THF (3 mL)中，并加热至 75℃ 反应 1 h。向反应瓶中加入三乙氧基硼氢化钠(182.37 mg)，并保持 75℃ 反应 18 h。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水(30 mL)稀释，并用 EA 萃取(20 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，并经 Prep-HPLC 纯化，得到化合物 27 (20 mg)。MS m/z (ESI): 589.9 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12-6.69 (m, 2H), 6.49-6.14 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.90 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.65-3.47 (m, 4H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H)。

实施例 50: 2-(6-(6-((6-(4-氯-3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺和 2-(6-(6-((6-(4-氯-5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 28/化合物 28')



第一步: 2-(4-氯-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶和 2-(4-氯-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶(化合物 28b/化合物 28b')的制备

于氮气保护下将化合物 121a (202.0 mg)、28a (102.3 mg)、CuI (167.2 mg)、N,N'-二甲基乙二胺 (77.3 mg)和 Cs₂CO₃ (856.1 mg)溶解于 DMF (5.0 mL)中, 并加热至 120℃反应, 直至原料完全转化。反应结束后, 将反应液用饱和碳酸钠水溶液洗涤, 并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 经制备 TLC 分离纯化, 得到化合物 28b 和 28b'的混合物(230.0 mg)。MS m/z (ESI): 266.0 [M+H]⁺。

第二步: 6-(4-氯-3-甲基-1H-吡唑-1-基)烟碱醛和 6-(4-氯-5-甲基-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 28c/化合物 28c')的制备

将化合物 28b 和 28b'的混合物(230.0 mg)加入到浓盐酸(3 mL)、THF (10 mL)和水(10 mL)的混合溶剂中, 并于 25℃反应, 直至原料完全转化。将反应液减压浓缩至干, 得到化合物 28c 和 28c'的混合物(39.0 mg)。MS m/z (ESI): 222.1 [M+H]⁺。

第三步: 2-(6-(6-((6-(4-氯-3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺和 2-(6-(6-((6-(4-氯-5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 28/化合物 28')的制备

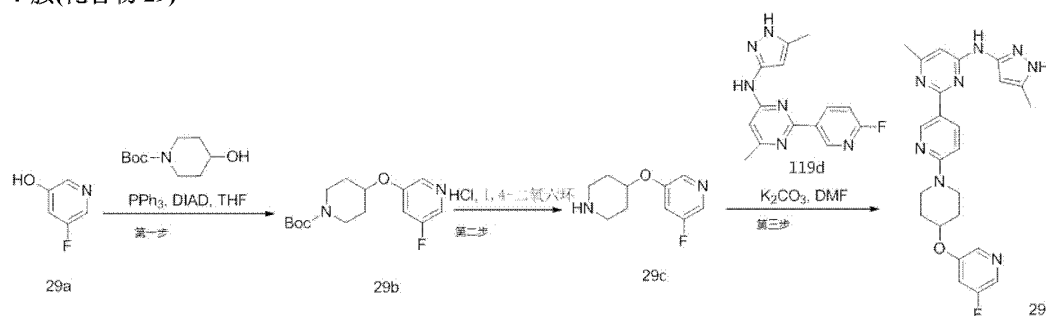
将化合物 28c 和 28c'的混合物(29.0 mg)和化合物 1g 的三氟乙酸盐(30.0 mg)加入到甲醇(0.5 mL)中, 然后依次加入三乙胺(6.4 mg)和氰基硼氢化钠(19.8 mg), 并于室温反应, 直至原料全部转化。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 并经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 28 (2.0 mg, 收集时间 5.6-6.0 分钟), MS m/z (ESI): 568.2 [M+H]⁺, 和化合物 28' (1.0 mg, 收集时间 5.0-5.4 分钟), MS m/z (ESI): 568.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 1H), 6.38-6.23 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 8H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H) (化合物 28)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.82-6.69 (m, 1H), 6.43-6.29 (m, 1H), 3.86-3.56 (m, 8H), 2.63 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H) (化合物 28')。

实施例 51: 2-(6-(4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-

4-胺(化合物 29)



第一步：4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物 29b)的制备

于氮气保护下将化合物 29a (425.6 mg)、N-Boc-4-羟基哌啶(505.0 mg)和 PPh₃ (1.3 g)溶解于干燥的 THF (5.0 mL)中，降温至 0℃，滴加 DIAD (1.0 g)，然后缓慢升温至 25℃反应，直至原料完全转化。反应结束后，将反应液减压浓缩至干，经柱层析分离纯化，得到化合物 29b (736.2 mg)。MS m/z (ESI): 297.1[M+H]⁺。

第二步：3-氟-5-(哌啶-4-基氧基)吡啶(化合物 29c)盐酸盐的制备

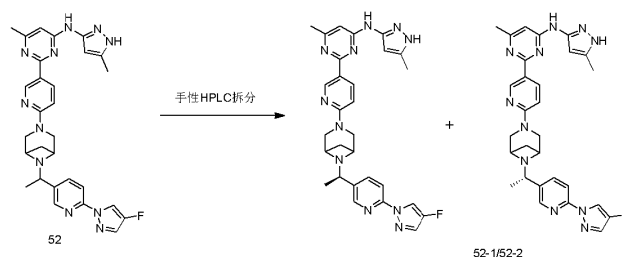
将化合物 29b (555.5 mg)加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 20 mL)中，于 25℃反应，直至原料完全转化。将反应液减压浓缩至干，得到化合物 29c 的盐酸盐(390.0 mg)。MS m/z (ESI): 197.1[M+H]⁺。

第三步：2-(6-(4-((5-氟吡啶-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 29)的制备

将化合物 29c 的盐酸盐(86.0 mg)、化合物 119d (55.5 mg)和 K₂CO₃ (122.7 mg)加入到 DMF (5 mL)中，并加热至 125℃反应，直至原料完全转化。反应结束后，将反应液用饱和碳酸钠水溶液洗涤，并用 EA 萃取(10 mL x 3)。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，并经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 29 (17.0 mg)。MS m/z (ESI): 460.9[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H)。

实施例 52：2-(6-(6-((*R*)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺和 2-(6-(6-((*S*)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 52-1/化合物 52-2)



化合物 52 (100 mg)经过手性 Prep-HPLC 拆分，得到化合物 52-1 (保留时间 6.788 min)和化合物 52-2 (保留时间 10.115 min)。两个化合物根据手性拆分保留时间先后进行区分定义。由此得到化合物 52-1 (14 mg, ee: 98.85%), MS m/z (ESI): 552.3[M+H]⁺; 化合物 52-2 (20 mg, ee: 99.22%), MS m/z (ESI): 552.3[M+H]⁺。

手性 HPLC 拆分条件:

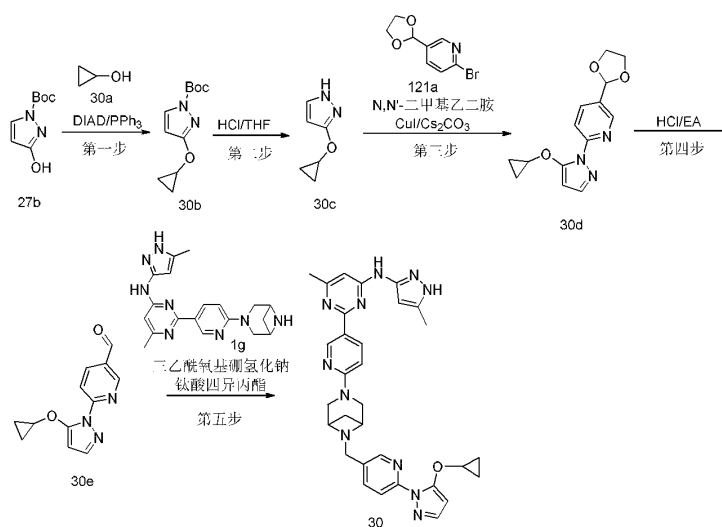
仪器型号: Shimadzu LC-20AD; 色谱柱: CHIRALPAK IE (IE00CD-RH008), 0.46 cm I.D. × 15 cm L; 色谱柱温: 35℃; 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 254 nm; 流动相: MeOH:CAN:DEA=80:20:0.1 (V/V/V); 化合物 52-1 出峰时间为 6.788 min, 化合物 52-2 出峰时间为 10.115 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 16.8,

6.4 Hz, 2H), 6.82(br, 1H), 6.75(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.29(br, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.77 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.53-3.38 (m, 3H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). (化合物 52-1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 16.8, 6.4$ Hz, 2H), 6.82(br, 1H), 6.75(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.27(br, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.76 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.53-3.38 (m, 3H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). (化合物 52-2)

10 实施例 53: 2-(6-(6-((5-(5-环丙氧基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 30)



第一步: 3-环丙氧基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(化合物 30b)的制备

将化合物 27b (300 mg)、30a (141.89 mg)和三苯基膦(640.09 mg)加入甲苯(10 mL)中,并降温至 0℃。滴加 DIAD (493.51 mg),并加热至 110℃反应 6 h。将反应液降温至室温,减压浓缩,并经硅胶快速柱层析纯化(PE:EA=23:77),得到化合物 30b (60 mg)。

第二步: 3-环丙氧基-1H-吡唑(化合物 30c)的制备

将化合物 30b (102 mg)加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 2 mL)和 THF (2 mL)的混合溶液中,并于室温搅拌 16 h。将反应液减压浓缩,得到化合物 30c 的盐酸盐(73 mg)。MS m/z (ESI): 125.1 $[M+H]^+$ 。

第三步: 2-(5-环丙氧基-1H-吡唑-1-基)-5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶(化合物 30d)的制备

将化合物 30c 的盐酸盐(69.81 mg)、化合物 121a (100 mg)、N,N'-二甲基乙二胺(38.32 mg)、碳酸铯(424.87 mg)和 CuI (82.78 mg)依次加入到 DMF (10 mL)中,并加热至 110℃搅拌 3 h。将反应液降至室温,加入水(30 mL)稀释,并用 DCM 萃取(50 mL x 2)。合并有机相,用水及饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,并用 Prep-HPLC 分离纯化,得到化合物 30d (80 mg)。MS m/z (ESI): 273.9 $[M+H]^+$ 。

第四步: 6-(5-环丙氧基-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 30e)的制备

将化合物 30d (80 mg)加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 3 mL)和 EA (2 mL)的混合溶液中,并于室温搅拌 2 h。将反应液减压浓缩,用 DCM (30 mL)稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,得到化合物 30e (55 mg)。MS m/z (ESI): 229.9 $[M+H]^+$ 。

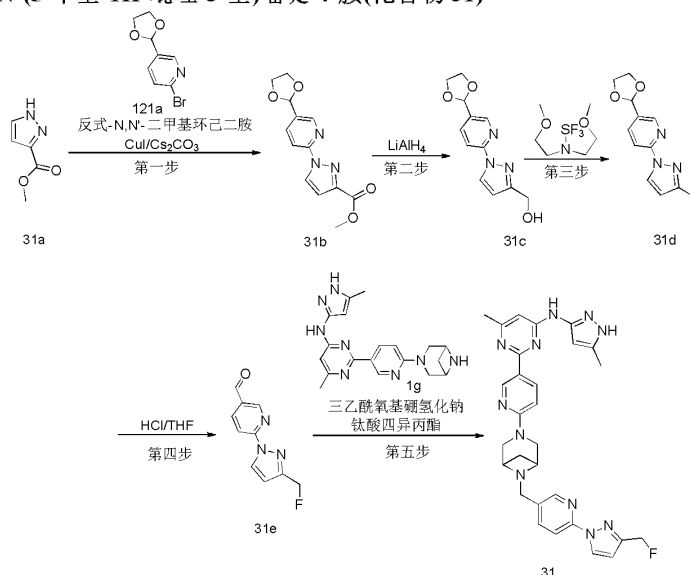
第五步: 2-(6-(6-((5-(5-环丙氧基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 30)的制备

将化合物 30e (40 mg)、1g (40 mg)和钛酸四异丙酯(26.01 mg)置于 5 mL 反应瓶内,加入干燥的 THF (2 mL),并加热至 75℃搅拌 16 h。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(26.01 mg),并于 75℃搅拌 8 h。将反应液降至室温,加入饱和氯化铵水溶液(0.1 mL)淬灭反应。将反应液浓缩,并经制备 TLC 预

纯化(DCM:MeOH=10:1), 得到粗产物 25 mg ($R_f=0.35-0.45$), 再经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 30 (10 mg)。MS m/z (ESI): 575.9 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.46-8.41 (m, 2H), 8.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.10 (tt, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 4H), 3.66-3.48 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 0.79-0.68 (m, 4H)。

实施例 54: 2-(6-(6-((3-(氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 31)



第一步: 1-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(化合物 31b)的制备

向反应瓶中加入化合物 121a (2.0 g)、31a (1.12 g)、 CS_2CO_3 (5.72 g)、反式-N,N'-二甲基环己二胺 (504.72 mg)、CuI (337.89 mg)和 DMF (10 mL), 并于氮气保护下加热至 90℃ 反应 2 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 加入水(20 mL)稀释, 并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相, 用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩至干, 并经硅胶快速柱层析分离纯化(EA:PE = 20:80), 得到化合物 31b (2.2 g)。MS m/z (ESI): 276.0 $[M+H]^+$ 。

第二步: 1-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲醇(化合物 31c)的制备

将化合物 31b (2.2 g)溶解于 THF (20 mL)中, 并降温至-20℃。向反应液中分批缓慢加入 $LiAlH_4$ (464.31 mg), 保持在该温度下反应 15 min。反应结束后, 缓慢滴加 EA (1 mL)消耗过量的 $LiAlH_4$ 。然后滴加水(1 mL)淬灭反应, 加水(20 mL)稀释, 并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩至干, 并经硅胶快速柱层析分离纯化(EA:PE = 50:50), 得到化合物 31c (1.24 g)。MS m/z (ESI): 248.0 $[M+H]^+$ 。

第三步: 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(3-(氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶(化合物 31d)的制备

于氮气保护下将干燥的 DCM (20 mL)降温至-40℃, 然后缓慢滴加双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(2.86 g)。将化合物 31c (0.8 g)的 DCM 溶液(20 mL)滴加到反应液中, 然后将反应液缓慢升温至 25℃ 反应 20 h。反应结束后, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 待气泡释放完成后, 用 DCM 萃取 (20 mL x 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩至干, 并经硅胶快速柱层析分离纯化 (EA:PE = 20:80), 得到化合物 31d (200 mg)。MS m/z (ESI): 249.9 $[M+H]^+$ 。

第四步: 6-(3-(氟甲基)-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 31e)的制备

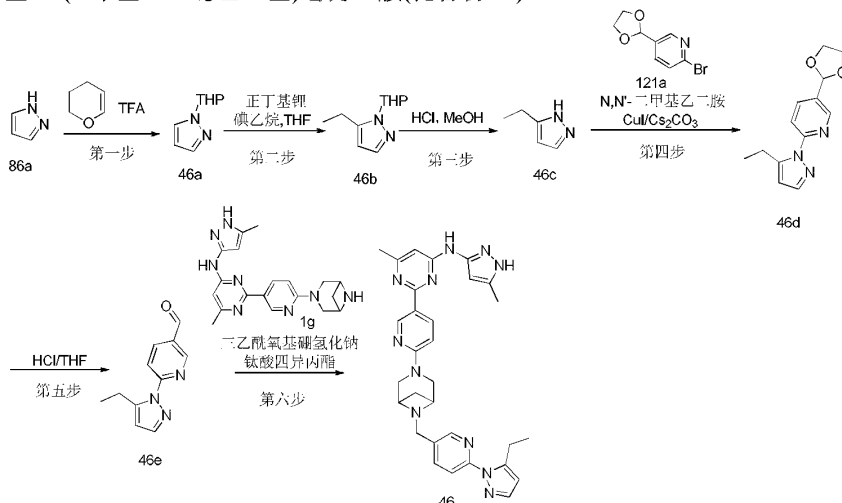
将化合物 31d (200 mg)溶解于 THF (5 mL)中, 向溶液中加入盐酸(2 N, 2.3 mL), 并于室温反应 16 h。反应结束后, 向反应液中加入水(20 mL)稀释, 并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节 pH 至 7-8。直接浓缩, 并经硅胶快速柱层析分离纯化(EA:PE = 15:85), 得到化合物 31e (110 mg)。MS m/z (ESI): 206.0 $[M+H]^+$ 。

第五步: 2-(6-(6-((3-(氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 31)的制备

将化合物 1g (87 mg)、31e (110 mg)、钛酸四异丙酯(278.46 mg)溶解于干燥的 THF (10 mL)中, 并加热至 75℃反应 8 h。将反应液降温至 25℃, 向反应瓶中加入三乙酰氧基硼氢化钠(259.57 mg), 并保持 25℃反应 12 h。滴加水(1 mL)淬灭反应, 浓缩后经硅胶快速柱层析预纯化(DCM:MeOH=90:10), 再经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 31 (25 mg)。MS m/z (ESI): 551.8 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.49-8.39 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.07-6.74 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.30 (br, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.81-3.73 (m, 4H), 3.67-3.58 (m, 4H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 55: 2-(6-(6-((5-乙基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 46)



第一步: 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物 46a)的制备

将化合物 86a (2 g)加入到 3,4-二氢吡喃(6 mL)中, 然后加入 TFA (334.97 mg), 并加热至 100℃搅拌 16 h。向反应液中加入水(100 mL)淬灭反应, 并用 EA 萃取(50 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 并经硅胶柱层析(PE:EA=60:1~10:1)分离纯化, 得到化合物 46a (2.4 g)。MS m/z (ESI): 153.2[M+H]⁺。

第二步: 5-乙基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物 46b)的制备

将化合物 46a (2 g)加入到干燥的 THF (30 mL)中, 然后于-78℃加入正丁基锂(2.5 M, 6.31 mL), 并搅拌 1 h。然后于-78℃缓慢加入碘乙烷(3.07 g), 缓慢升温至室温搅拌 5 h。向反应液中加入甲醇(50 mL)淬灭反应, 直接硅胶拌样, 并经柱层析(PE:EA=40:1~5:1)分离纯化, 得到化合物 46b (721 mg)。MS m/z (ESI): 181.0[M+H]⁺。

第三步: 5-乙基-1H-吡唑(化合物 46c)的制备

将化合物 46b (721 mg)加入到 MeOH (7 mL)中, 然后加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 1 mL), 并于 25℃搅拌 1 h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)淬灭反应, 并用 EA 萃取(80 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干有机相, 得到化合物 46c (185 mg)。MS m/z (ESI): 97.1[M+H]⁺。

第四步: 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(5-乙基-1H-吡唑-1-基)吡啶(化合物 46d)的制备

将化合物 121a (401 mg)和 46c (184.31 mg)加入到 DMF (15 mL)中, 然后依次加入 N,N-二甲基乙二胺(153.39 mg)、碳酸铯(1.7 g)和 CuI (331.96 mg), 并于氮气保护下加热至 110℃搅拌 10 h。向反应液中加入水(100 mL)淬灭反应, 并用 EA 萃取(50 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 并经硅胶柱层析(PE:EA=40:1~3:1)分离纯化, 得到化合物 46d (199 mg)。MS m/z (ESI): 245.9[M+H]⁺。

第五步: 6-(5-乙基-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 46e)的制备

将化合物 46d (200 mg)加入到 THF (4 mL)和 H₂O (2 mL)中, 然后加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 1 mL), 并于 25℃搅拌 5 h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)淬灭反应, 并用 EA 萃取(50 mL x 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 并经硅胶柱层析(PE:EA=40:1~3:1)分离纯化, 得到化合物 46c (91 mg)。MS m/z (ESI): 202.1[M+H]⁺。

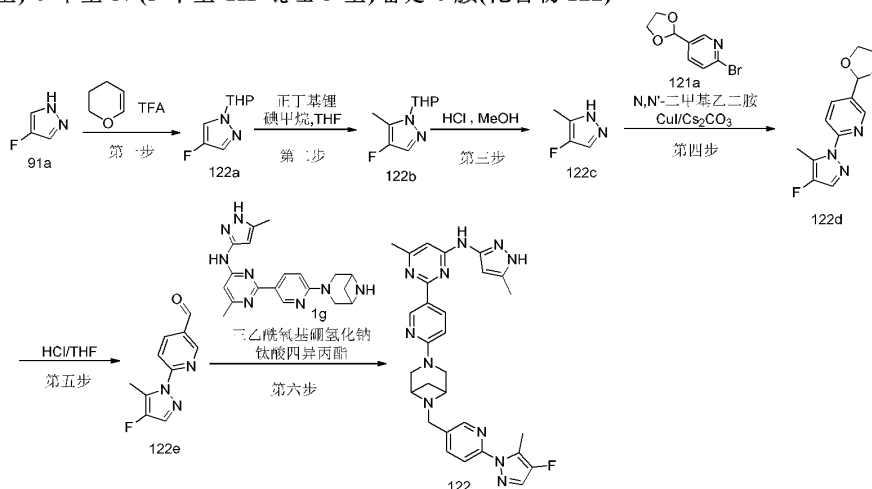
第六步：2-(6-(6-((6-(5-乙基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 46)的制备

将化合物 1g (40.93 mg)、46e (25 mg)和钛酸四异丙酯(128.41 mg)加入到干燥的 THF (10 mL)中，在氮气置换三次后，于 75℃ 搅拌 10 h。然后分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(119.69 mg)，继续于 75℃ 搅拌 6 h。反应结束后，将反应液减压浓缩至干，经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 46 (8 mg)。

MS m/z (ESI): 547.9[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 9.20, 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-6.69 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.83-3.68 (m, 4H), 3.66-3.53 (m, 4H), 2.66 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 56：2-(6-(6-((6-(4-氟-5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 122)的制备



第一步：4-氟-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物 122a)的制备

将化合物 91a (500 mg)加入到 3,4-二氢吡喃(2.5 mL)中，然后加入 TFA (129.96 mg)，并加热至 100℃ 搅拌 16 h。向反应液中加入水(100 mL)淬灭反应，并用 EA 萃取(50 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，并经硅胶柱层析(PE:EA=50:1~10:1)分离纯化，得到化合物 122a (901 mg)。MS m/z (ESI): 171.1 [M+H]⁺。

第二步：4-氟-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H 吡唑(化合物 122b)的制备

将化合物 122a (900 mg)加入到干燥的 THF (10 mL)中，然后于 -78℃ 加入正丁基锂(2.5 M, 2.33 mL)，并搅拌 1 h。然后于 -78℃ 缓慢加入碘甲烷(1.13 g)，缓慢升温至室温搅拌 3 h。向反应液中加入甲醇淬灭反应，并用 EA 萃取(80 x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，并经硅胶柱层析(DCM:MeOH=60:1~10:1)分离纯化，得到化合物 122b (845 mg)，为淡黄色液体。MS m/z (ESI): 185.0 [M+H]⁺。

第三步：4-氟-5-甲基-1H-吡唑(化合物 122c)的制备

将化合物 122b (800 mg)加入到 MeOH (7 mL)中，然后加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 7 mL)，并于 25℃ 搅拌 1 h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)淬灭反应，并用 EA 萃取(80 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，得到化合物 122c (300 mg)。MS m/z (ESI): 101.2 [M+H]⁺。

第四步：5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(4-氟-5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶(化合物 122d)的制备

将化合物 121a (300 mg)和 122c (143.58 mg)加入到 DMF (15 mL)中，然后依次加入 N,N'-二甲基乙二胺(114.75 mg)、碳酸铯(1.27 g)和 CuI (248.35 mg)，并于氮气保护下加热至 110℃ 搅拌 10 h。向反应液中加入水(100 mL)淬灭反应，并用 EA 萃取(50 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，并经硅胶柱层析(PE:EA=50:1~10:1)分离纯化，得到化合物 122d (254 mg)。MS m/z (ESI): 249.9 [M+H]⁺。

第五步：6-(4-氟-5-甲基-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 122e)的制备

将化合物 122d (240 mg)加入到 THF (5 mL)和 H₂O (2 mL)中，然后加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶

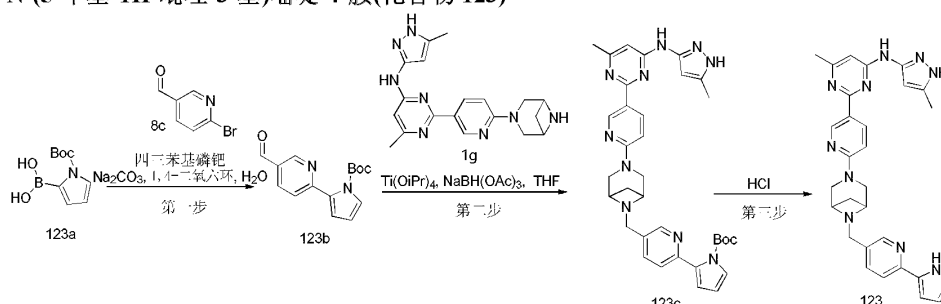
液(4 N, 991.74 μ L), 并于 25 $^{\circ}$ C 搅拌 5 h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)淬灭反应, 并用 EA 萃取(50 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到化合物 122c (55 mg)。MS m/z (ESI): 205.9 $[M+H]^+$ 。

第六步: 2-(6-(6-((6-(4-氟-5-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 122)的制备

将化合物 1g (101 mg)、122c (51.98 mg)和钛酸四异丙酯(288.01 mg)加入到干燥的 THF (25 mL)中, 在氮气置换三次后, 于 75 $^{\circ}$ C 搅拌 10 h。然后分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(268.46 mg), 继续于 75 $^{\circ}$ C 搅拌 6 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 122 (22 mg)。MS m/z (ESI): 551.8 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97-6.74 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.66-3.52 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 57: 2-(6-(6-((6-(1H-吡咯-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 123)



第一步: 2-(5-甲酰基吡啶-2-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(化合物 123b)的制备

将化合物 123a (1.13 g)、8c (1.0 g)、三苯基磷钾(310.62 mg)和碳酸钠(1.71 g)加入到 1,4-二氧六环(60 mL)和水(15 mL)中, 并于氮气保护下加热至 95 $^{\circ}$ C 反应 14 h。反应结束后, 浓缩除去部分有机溶剂, 并用 EA 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 并经硅胶柱层析(PE:EA=5:1)分离纯化, 得到化合物 123b (1.25 g)。

第二步: 2-(5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(化合物 123c)的制备

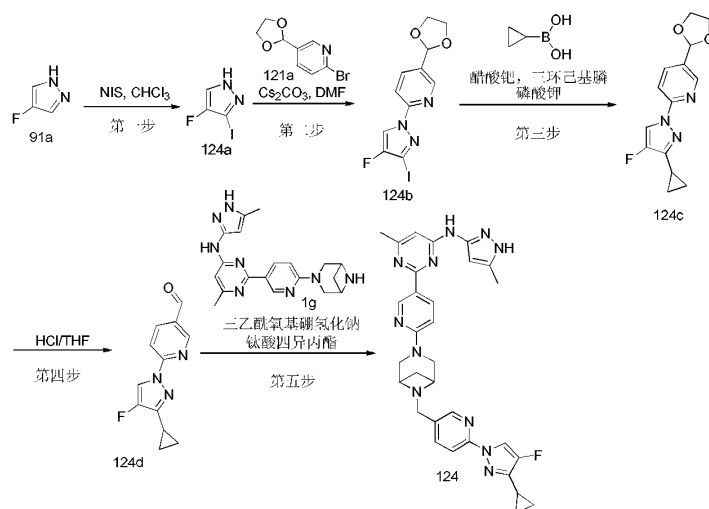
将化合物 1g (50 mg)、123b (37.57 mg)和钛酸四异丙酯(156.84 mg)加入到干燥的 THF (5 mL)中, 并于 72 $^{\circ}$ C 搅拌 18 h。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(146.19 mg), 并于 72 $^{\circ}$ C 反应 4 h。反应结束后, 直接硅胶柱层析(DCM:MeOH=93:7)纯化, 得到化合物 123c (40 mg)。MS m/z (ESI): 618.9 $[M+H]^+$ 。

第三步: 2-(6-(6-((6-(1H-吡咯-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 123)的制备

将氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 2.0 mL)滴加到化合物 123c (40 mg)的甲醇(2 mL)溶液中, 并于室温反应 2 h。反应结束后, 将反应液浓缩至干。将粗产物溶解于甲醇中, 加入过量碳酸钾, 并于室温搅拌 0.5 h, 将盐酸盐游离。过滤后减压浓缩, 经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 123 (22 mg)。MS m/z (ESI): 518.9 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49-8.35 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93-6.59 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 6.12 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 3.85-3.68 (m, 4H), 3.65-3.49 (m, 4H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H)。

实施例 58: 2-(6-(6-((6-(3-环丙基-4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 124)



第一步：4-氟-3-碘-1H-吡啶(化合物 124a)的制备

向反应瓶中依次加入 4-氟吡啶(1.5 g)、NIS (4.31 g)和氯仿(30 mL)，并于氮气保护下 80℃ 搅拌 7 h。反应结束后，将反应液降至室温，硅胶直接拌样，并经快速硅胶柱层析(PE:EA=4:1)分离纯化，得到化合物 124a (1.2 g)。MS m/z (ESI): 213 [M+H]⁺。

第二步：5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(4-氟-3-碘-1H-吡啶-1-基)吡啶(化合物 124b)的制备

向反应瓶中依次加入化合物 121a (576.33 mg)、124a (354 mg)、碳酸铯(1.63 g)和 DMF (15 mL)，并于 90℃ 搅拌 12 h。反应结束后，将反应液降至室温，加水(20 mL)稀释，并用 EA 萃取。将有机相用水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，并经 C₁₈ 柱分离纯化(乙腈:0.05%碳酸氢铵水溶液=68:32)，得到化合物 124b (300 mg)。MS m/z (ESI): 362 [M+H]⁺。

第三步：2-(3-环丙基-4-氟-1H-吡啶-1-基)-5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶(化合物 124c)的制备

向反应瓶中依次加入环丙基硼酸(89.20 mg)、化合物 124b (125 mg)、醋酸铯(15.54 mg)、磷酸钾(257.17 mg)、三环己基膦(9.71 mg)、甲苯(5 mL)和水(1 mL)，并于氮气保护下 90℃ 搅拌 12 h。反应结束后，将反应液降至室温，直接硅胶拌样，并经硅胶柱层析(PE:EA=3:1)分离纯化，得到化合物 124c (70 mg)。MS m/z (ESI): 276 [M+H]⁺。

第四步：6-(3-环丙基-4-氟-1H-吡啶-1-基)烟碱醛(化合物 124d)的制备

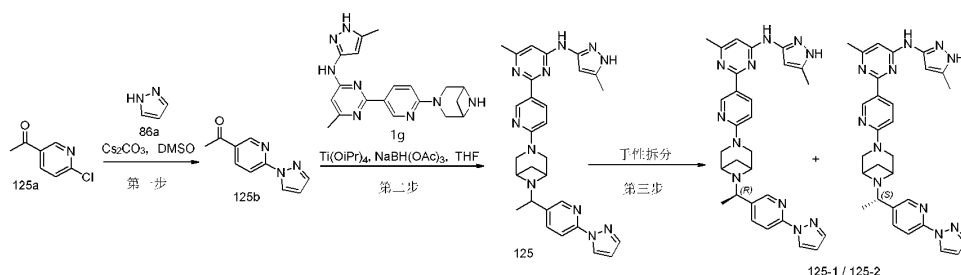
将化合物 124c (70 mg)溶解于 THF (8 mL)和水(8 mL)的混合溶液中，滴入浓盐酸(5 mL，37%)，并于 25℃ 搅拌 18 h。反应结束后，旋出部分溶剂，用饱和碳酸氢钠水溶液调节反应液 pH 至约 9，并用 EA 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，并经硅胶快速柱层析(PE:EA=3:1)分离纯化，得到化合物 124d (18 mg)。MS m/z (ESI): 232 [M+H]⁺。

第五步：2-(6-((6-(3-环丙基-4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 124)的制备

向反应瓶中依次加入化合物 124d (18 mg)、1g (31.04 mg)、钛酸异丙酯(88.50 mg)和干燥的 THF (5 mL)，并于氮气保护下 75℃ 搅拌 18 h。然后分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(82.49 mg)，并继续于 75℃ 搅拌 6 h。反应结束后，旋出部分溶剂，用饱和碳酸氢钠溶液调节反应液 pH 至约 9，并用 EA 萃取。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，并经制备 TLC 预纯化(DCM:MeOH=9:1)，再经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 124 (15 mg)。MS m/z (ESI): 577.9 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (br, 1H), 6.79 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6.30 (br, 1H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.73-3.49 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 2H)。

实施例 59：2-(6-((*R*)-1-(6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺和 2-(6-((*S*)-1-(6-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 125-1/化合物 125-2)



第一步：1-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙酮(化合物 125b)的制备

将化合物 86a (328.18 mg)、125a (500 mg)和碳酸铯(1.57 g)依次加入 DMSO (5 mL)中, 并加热至 100℃搅拌 2 h。将反应液降至室温, 加入水稀释, 并用 EA 萃取。有机相用水及饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 并经硅胶快速柱层析纯化(PE:EA=50:50), 得到化合物 125b (364 mg)。MS m/z (ESI): 188.1 [M+H]⁺。

第二步：2-(6-(1-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 125)的制备

将化合物 125b (309.90 mg)、1g (400 mg)和钛酸四异丙酯(1.25 g)置于 250mL 反应瓶内, 加入干燥的 THF (20 mL), 并加热至 75℃搅拌 16 h。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.17 g), 并于 75℃搅拌 2 h。将反应液降至室温, 加入饱和氯化铵水溶液(3 mL)淬灭反应。将反应液浓缩, 并经硅胶快速柱层析分离纯化(DCM:MeOH=9:1), 得到化合物 125 (270 mg)。MS m/z (ESI): 533.9 [M+H]⁺。

第三步：2-(6-(6-(*R*)-1-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺和 2-(6-(6-(*S*)-1-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 125-1/化合物 125-2)的制备

化合物 125 (250 mg)经过手性 Prep-HPLC 拆分, 得到化合物 125-1 (保留时间 7.647 min)和化合物 125-2 (保留时间 11.638 min)。两个化合物根据手性拆分保留时间先后进行区分定义, 未进行立体结构鉴定。由此得到化合物 125-1 (101 mg, ee: 100 %), MS m/z (ESI): 533.9[M+H]⁺; 化合物 125-2 (100 mg, ee: 99.93 %), MS m/z (ESI): 533.9[M+H]⁺。

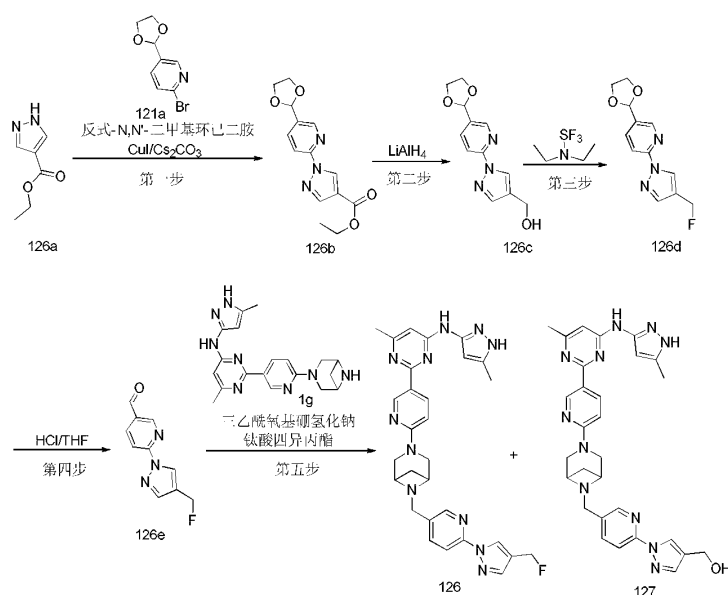
手性 HPLC 拆分条件:

仪器型号: Shimadzu LC-20AD; 色谱柱: CHIRALPAK IE-3 (IE30CD-UL006), 0.46 cm I.D. × 15 cm L; 色谱柱温: 25℃; 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 254 nm; 流动相: MeOH:ACN:DEA=70:30:0.1 (V/V/V); 化合物 125-1 出峰时间为 7.647 min, 化合物 125-2 出峰时间为 11.638 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47-8.39 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.54-3.36 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H). (化合物 125-1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.47-8.39 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.57 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.76 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.54-3.36 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). (化合物 125-2)

实施例 60: 2-(6-(6-(6-(4-氟甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 126)和(1-(5-(3-(5-(4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(化合物 127)



第一步：1-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(化合物 126b)的制备

在反应瓶中加入化合物 121a (3.0 g)、126a (1.86 g)、Cs₂CO₃ (8.67 g)、反式-N,N'-二甲基环己二胺 (757.08 mg)、CuI (506.84 mg) 和 DMF (15 mL)，并于氮气保护下加热至 90℃ 反应 2 h。反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水 (30 mL) 稀释，并用 EA 萃取 (30 mL x 3)。合并有机相，用水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，并经硅胶快速柱层析分离纯化 (EA:PE=20:80)，得到化合物 126b (3.31 g)。MS m/z (ESI): 290.0 [M+H]⁺。

第二步：1-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(化合物 126c)的制备

将化合物 126b (3.31 g) 溶解于 THF (30 mL) 中，并降温至 -20℃。向反应液中分批缓慢加入 LiAlH₄ (651.40 mg, 16.99 mmol)，保持在该温度下反应 15 min。反应结束后，缓慢滴加 EA (2 mL) 消耗过量的 LiAlH₄。然后滴加水 (1 mL) 淬灭反应，加水 (20 mL) 稀释，并用 EA 萃取 (30 mL x 3)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，并经硅胶快速柱层析分离纯化 (EA:PE = 50:50)，得到化合物 126c (2.30 g)。MS m/z (ESI): 248.0 [M+H]⁺。

第三步：5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(4-(氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶(化合物 126d)的制备

于氮气保护下将干燥的 DCM (30 mL) 降温至 -40℃，然后缓慢滴加二乙胺基三氟化硫 (6.06 g)。将化合物 126c (2.30 g) 的 DCM 溶液 (30 mL) 滴加到反应液中，然后将反应液缓慢升温至 25℃ 反应 20 h。反应结束后，将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，待气泡释放完成后，用 DCM 萃取 (30 mL x 3)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，并经硅胶快速柱层析分离纯化 (EA:PE = 20:80)，得到化合物 126d (684 mg)。MS m/z (ESI): 249.9 [M+H]⁺。

第四步：6-(4-(氟甲基)-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 126e)的制备

将化合物 126d (684 mg) 溶解于 THF (10 mL) 中，向溶液中加入盐酸 (1 N, 5 mL)，并于 25℃ 反应 16 h。反应结束后，向反应液中加入水 (20 mL) 稀释，并用饱和 NaHCO₃ 水溶液调节 pH 至 7-8。直接浓缩除去 THF，然后加入 DCM 萃取 (30 mL x 3)。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，抽滤并浓缩，得到化合物 126e (460 mg)。MS m/z (ESI): 206.0 [M+H]⁺。

第五步：2-(6-(6-(4-(氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 126)和1-(5-(3-(5-(4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(化合物 127)的制备

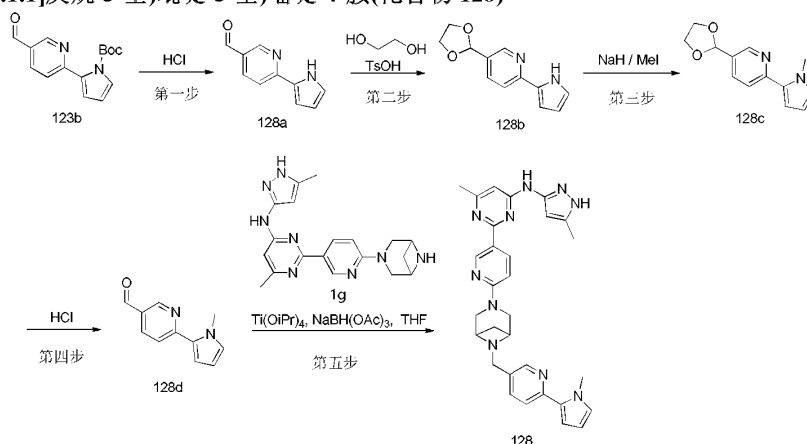
将化合物 1g (200 mg)、126e (182 mg)、钛酸四异丙酯 (640 mg) 溶解于干燥的 THF (40 mL) 中，并加热至 75℃ 反应 8 h。将反应液降温至 25℃，向反应瓶中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (597 mg)，并保持 25℃ 反应 12 h。滴加水 (1 mL) 淬灭反应，浓缩后经硅胶快速柱层析分离纯化 (DCM:MeOH = 90:10)，得到粗产物 (化合物 126 和 127 的混合物)，再经 Prep-HPLC 分离纯化，得到化合物 126 (21 mg)，MS m/z (ESI): 552.3 [M+H]⁺；化合物 127 (19 mg)，MS m/z (ESI): 550.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (br, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 6.95-

6.69 (m, 2H), 6.30 (br, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.68-3.52 (m, 4H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H). (化合物 126)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.04 (br, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.52-8.35 (m, 3H), 7.95 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.99-6.64 (m, 2H), 6.31 (br, 1H), 5.05 (br, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.93-3.70 (m, 4H), 3.67-3.51 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H). (化合物 127)

实施例 61: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-(6-(6-((6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 128)



第一步: 6-(1H-吡咯-2-基)烟碱醛(化合物 128a)的制备

将氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 6.0 mL)滴加到化合物 123b (500 mg)的甲醇(10 mL)溶液中,并于室温反应 2 h。反应结束后,将反应液浓缩至干。将粗产物溶解于甲醇中,加入过量碳酸钾,并于室温搅拌 0.5 h,将盐酸盐游离。过滤后减压浓缩,经硅胶柱层析分离纯化(PE:EA = 4:1),得到化合物 128a (250 mg)。MS m/z (ESI): 173.0 $[M+H]^+$ 。

第二步: 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(1H-吡咯-2-基)吡啶(化合物 128b)的制备

将化合物 128a (250 mg)、乙二醇(180 mg)和对甲苯磺酸(27.6 mg)加入到甲苯(15 mL)中,回流分水 18 h。反应结束后,将反应液用 EA 稀释,饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,得到化合物 128b (290 mg)。MS m/z (ESI): 217.0 $[M+H]^+$ 。

第三步: 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)吡啶(化合物 128c)的制备

将化合物 128b (250 mg)溶解于干燥的 DMF (5 mL)中,于氮气保护下 0°C 加入 NaH (138.7 mg, 纯度 60%),然后搅拌 15 min。加入碘甲烷(820 mg),并于室温反应 5 h。反应结束后,将反应液倒入饱和食盐水中,用 EA 萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,并经硅胶柱层析(PE:EA = 5:1)分离纯化,得到化合物 128c (125 mg)。MS m/z (ESI): 231.0 $[M+H]^+$ 。

第四步: 6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)烟碱醛(化合物 128d)的制备

将稀盐酸(2 N, 2.0 mL)滴加到化合物 128c (110 mg)的 THF (4.0 mL)溶液中,并于室温反应 3 h。反应结束后,将反应液浓缩至干。将粗产物溶解于甲醇中,加入过量碳酸钾,并于室温搅拌 0.5 h,将盐酸盐游离。过滤后减压浓缩,经硅胶柱层析(PE:EA = 3:1)分离纯化,得到化合物 128d (75 mg)。

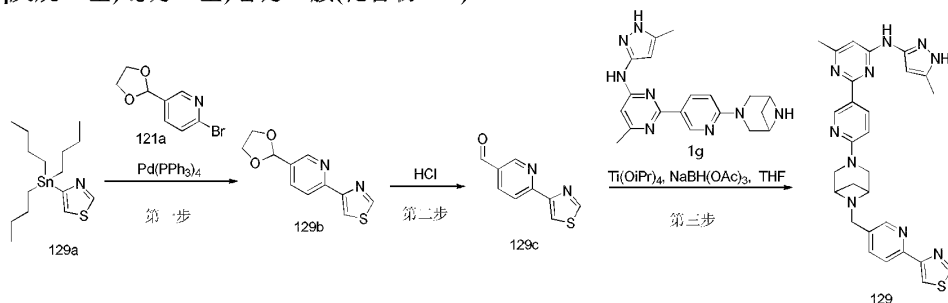
第五步: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-(6-(6-((6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 128)的制备

将化合物 1g (40 mg)、128d (25 mg)和钛酸四异丙酯(125 mg)加入到干燥的 THF (5 mL)中,并于 72°C 搅拌 10 h。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(117 mg),并于 72°C 反应 6 h。反应结束后,直接经硅胶柱层析(DCM:MeOH = 93:7)预纯化,再经 Prep-HPLC 分离纯化,得到化合物 128 (34 mg)。MS m/z (ESI): 532.9 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.59-8.43 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.81-6.65 (m, 2H), 6.50 (dd, $J = 3.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.10 (dd, $J = 3.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.02-3.77 (m, 7H), 3.77-3.59 (m, 4H), 2.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)。

实施例 62: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-(6-(6-((6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 128)

[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)噻啶-4-胺(化合物 129)



第一步：4-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)噻啶(化合物 129b)的制备

将化合物 129a (325 mg)、121a (200 mg) 和四三苯基磷钯(50 mg)加入到甲苯(10 mL)中, 并于 120°C 下反应 6 h。反应结束后, 将反应液浓缩至干, 通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)分离纯化, 得到化合物 129b (115 mg)。MS m/z (ESI): 235.1[M+H]⁺。

第二步：6-(噻啶-4-基)烟碱醛(化合物 129c)的制备

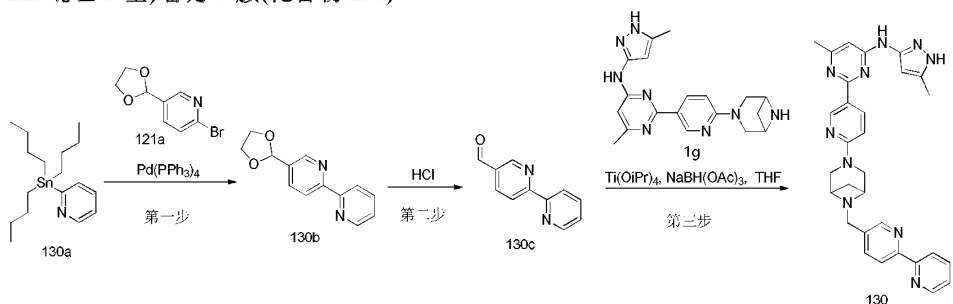
将稀盐酸(2.0 mL, 3 N)滴加到化合物 129b (115 mg) 的 THF (3.0 mL) 溶液中, 并于室温反应 15 h。反应结束后, 向反应液中缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液, 调节溶液 pH 至约 10, 然后用 EA 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到化合物 129c (83 mg), 其不经纯化直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 191.1[M+H]⁺。

第三步：6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-(6-((6-(噻啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)噻啶-4-胺(化合物 129)的制备

将化合物 1g (50 mg)、129c (26.2 mg) 和钛酸四异丙酯(156.8 mg)加入到干燥的 THF (5 mL) 中, 于 72°C 搅拌反应 10 h, 然后再加入三乙酰氧基硼氢化钠(146.2 mg)并于 72°C 反应 6 h。反应结束后, 直接硅胶柱层析(DCM:MeOH=8:1)粗纯化, 再经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 129 (51 mg)。MS m/z (ESI): 537.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.64 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.87 – 3.49 (m, 8H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 63：2-(6-(6-([2,2'-联吡啶]-5-基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)噻啶-4-胺(化合物 130)



第一步：5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2,2'-联吡啶(化合物 130b)的制备

将化合物 130a (320 mg)、121a (200 mg) 和四三苯基磷钯(50 mg)加入到甲苯(10 mL)中, 在 120°C 下微波反应 4 h。反应结束后, 将反应液浓缩至干, 通过硅胶柱层析(PE:EA=2:1)分离纯化, 得到化合物 130b (100 mg)。MS m/z (ESI): 229.1[M+H]⁺。

第二步：[2,2'-联吡啶]-5-基甲基(化合物 130c)的制备

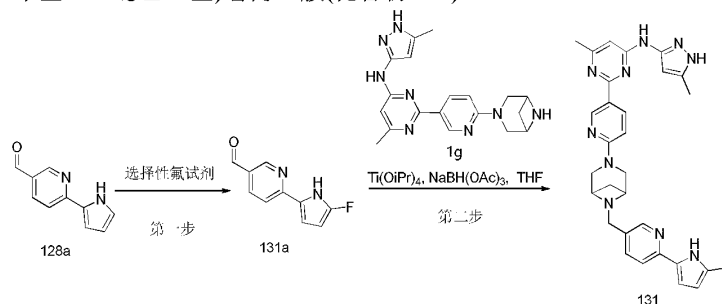
将稀盐酸(5.0 mL, 3 N)滴加到化合物 130b (100 mg) 的 THF (5.0 mL) 溶液中, 并于室温反应 15 h。反应结束后, 向反应液中缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液, 调节溶液 pH 至约 10, 然后用 EA 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到化合物 130c (45 mg), 其不经纯化直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 185.2[M+H]⁺。

第三步：2-(6-(6-([2,2'-联吡啶]-5-基甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)噻啶-4-胺(化合物 130)的制备

将化合物 1g (50 mg)、130c (25.4 mg)和钛酸四异丙酯(156.8 mg)加入到干燥的 THF (5 mL)中, 于 72℃ 搅拌反应 10 h, 然后再加入三乙酰氧基硼氢化钠(146.2 mg)并于 72℃ 反应 6 h。反应结束后, 直接硅胶柱层析(DCM:MeOH=10:1)粗纯化, 再经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 130 (40 mg)。MS m/z (ESI): 531.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.75 – 8.57 (m, 2H), 8.44 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 9.7, 8.2 Hz, 2H), 7.93 (ddd, *J* = 8.3, 5.9, 1.9 Hz, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.08 – 6.57 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.82 – 3.57 (m, 8H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 64: 2-(6-(6-((6-(5-氟-1H-吡咯-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 131)



第一步: 6-(5-氟-1H-吡咯-2-基)烟碱醛(化合物 131a)的制备

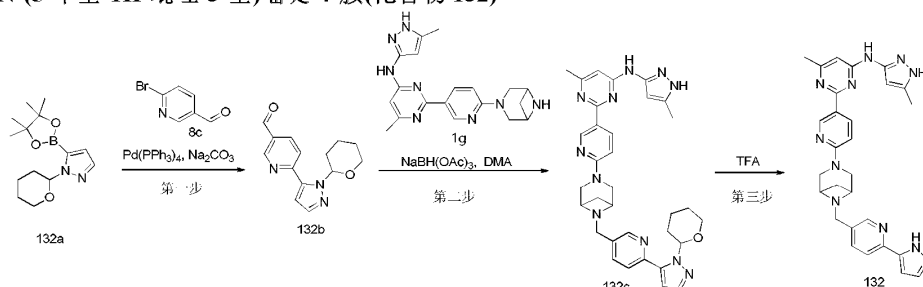
将化合物 128a (200 mg)和 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(432 mg, 选择性氟试剂)加入到乙腈(15 mL)中, 在 70℃ 下微波反应 10 min。反应结束后, 将反应液浓缩至干, 通过硅胶柱层析(PE:EA=5:1)分离纯化, 得到化合物 131a (60 mg)。MS m/z (ESI): 191.1[M+H]⁺。

第二步: 2-(6-(6-((6-(5-氟-1H-吡咯-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 131)的制备

将化合物 1g (50 mg)、131a (26.2 mg)和钛酸四异丙酯(156.8 mg)加入到干燥的 THF (5 mL)中, 于 72℃ 搅拌反应 10 h, 然后再加入三乙酰氧基硼氢化钠(146.2 mg)并于 72℃ 反应 6 h。反应结束后, 直接硅胶柱层析(DCM:MeOH=8:1)粗纯化, 再经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 131 (9 mg)。MS m/z (ESI): 537.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.06 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 – 6.72 (m, 2H), 6.57 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H)。

实施例 65: 2-(6-(6-((6-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 132)



第一步: 6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)烟碱醛(化合物 132b)的制备

向反应瓶中依次加入化合物 132a (2.24 g)、8c (1 g)、四(三苯基膦)钯(310.6 mg)和 1,4-二氧六环 (20 mL), 再加入碳酸钠(1.71 g)的水(5 mL)溶液, 并于氮气保护下于 95℃ 搅拌反应 5 h。反应结束后, 加水稀释, 并用 EA 萃取(20 mL×3)。合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 经快速柱层析(DCM:MeOH=96:4)分离纯化, 得到化合物 132b (1.14 g)。

第二步: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-(6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲

基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 132c)的制备

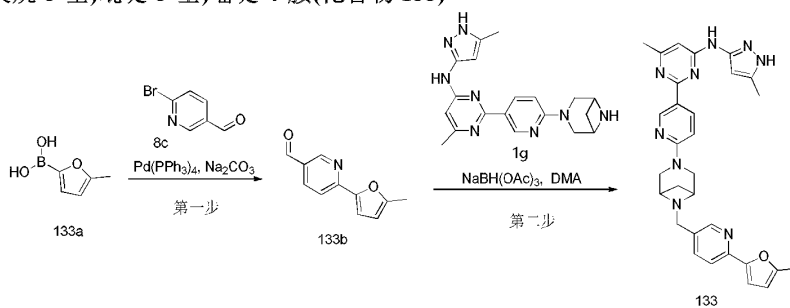
将化合物 1g (500 mg)和 132b (477.8 mg)溶于 DMA (10 mL) 中, 并于 25°C 搅拌反应 2 h。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.17 g), 并于 25°C 继续搅拌反应 16 h。反应结束后, 加水淬灭, 然后用 EA 萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到化合物 132c (697 mg)。MS m/z (ESI): 604.3[M+H]⁺。

第三步: 2-(6-(6-((6-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 132)的制备

将化合物 132c (697 mg)溶于 MeOH (15 mL)中, 再滴入 TFA (0.86 mL), 并于 25°C 反应 16 h。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 将溶液 pH 调至约 9。浓缩除去甲醇, 加水稀释, 并用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 132 (279 mg)。MS m/z (ESI): 521.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.48 (s, 0.3H, 互变异构体 1), 13.01 (s, 0.7H, 互变异构体 2), 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.01-7.64 (m, 3H), 7.01-6.59 (m, 3H), 6.32 (br, 1H), 3.85-3.68 (m, 4H), 3.68-3.45 (m, 4H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 66: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-(6-((6-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 133)



第一步: 6-(5-甲基呋喃-2-基)烟碱醛(化合物 133b)的制备

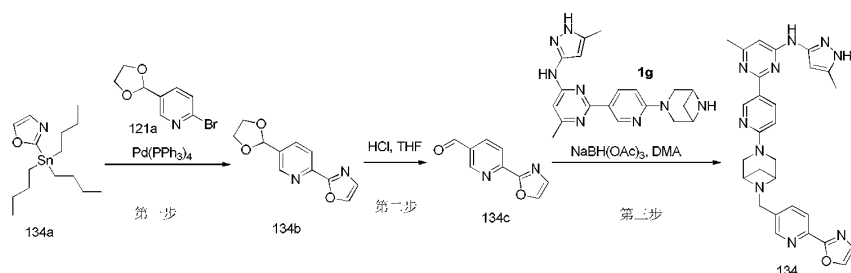
依次向反应瓶中加入化合物 133a (203.1 mg)、8c (200 mg)、Na₂CO₃ (341.9 mg)、四(三苯基膦)钯 (62.1 mg)、水(2.5 mL)和 1,4-二氧六环(10 mL), 并于 95°C 搅拌反应 2 h。反应结束后, 将反应液降至室温, 直接经硅胶柱层析(PE:EA=87:13)分离纯化, 得到化合物 133b (124 mg)。MS m/z (ESI): 188.1 [M+H]⁺。

第二步: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-(6-((6-(5-甲基呋喃-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 133)的制备

向反应瓶中依次加入化合物 133b (23.2 mg)、1g (30 mg)和 DMA (1 mL), 并于 25°C 搅拌反应 2 h。然后再加入三乙酰氧基硼氢化钠(70.2 mg), 并于 25°C 继续搅拌反应 16 h。反应结束后, 反应液经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 133 (9 mg)。MS m/z (ESI): 534.3[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.84 (br, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.31 (br, 1H), 6.25 (dd, *J* = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 4H), 3.68-3.45 (m, 4H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 67: 6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-(6-((6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 134)



第一步：2-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)噁唑(化合物 134b)的制备

将化合物 121a (300.0 mg)和 134a (467.0 mg)溶于甲苯(15.0 mL)中, 然后加入四(三苯基膦)钯(75.3 mg), 并于氮气保护下于 120°C 搅拌 12 h。反应液经减压浓缩后用 EA (200.0 mL)稀释, 有机相用水洗涤 3 次, 再用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 经硅胶柱层析(PE:EA=7:3)分离纯化, 得到化合物 134b (78.0 mg)。MS m/z (ESI): 219.1 [M+1]⁺。

第二步：6-(噁唑-2-基)烟碱醛(化合物 134c)的制备

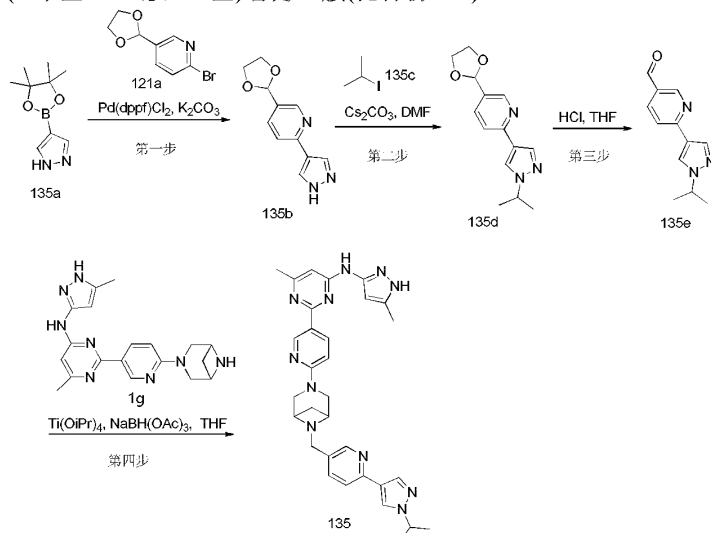
将化合物 134b (78.0 mg)溶于 THF (2.0 mL)与水(2.0 mL)的混合溶剂中, 然后缓慢滴加浓盐酸(1.0 mL, 12 N), 并于 25°C 搅拌 8 h。反应液用碳酸钾水溶液调节至碱性, 并用 EA (100.0 mL)萃取。有机相水洗 3 次, 再用饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 经硅胶柱层析(DCM:MeOH=9:1)分离纯化, 得到化合物 134c (51.0 mg)。MS m/z (ESI): 175.1 [M+1]⁺。

第三步：6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(6-(6-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 134)的制备

将化合物 134c (28.8 mg)和 1g (30.0 mg)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(1.0 mL)中, 并于 25°C 下搅拌 1 h。然后向反应体系中加入三乙酰氧基硼氢化钠(70.2 mg), 并于 25°C 下搅拌 12 h。反应液经 EA (20 mL)稀释, 水洗 3 次, 再用饱和氯化钠溶液洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到粗产物, 其经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 134 (17.0 mg)。MS m/z (ESI): 521.3 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.79 (br, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (br, 1H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.67-3.60 (m, 4H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)。

实施例 68：2-(6-(6-(6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 135)



第一步：5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(1H-吡唑-4-基)吡啶(化合物 135b)的制备

将化合物 121a (1.0 g)和 135a (1.0 g)溶于 1,4-二氧六环(30 mL)和 H₂O (6 mL)中, 然后依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (130 mg)和 K₂CO₃ (1.5 g), 并于氮气保护下于 95°C 搅拌 2 h。反应结束后, 用冰水浴降温, 并经硅藻土过滤。将滤液浓缩至干, 经 MPLC 分离纯化, 得到化合物 135b (452 mg)。MS m/z (ESI):

218.2 [M+H]⁺。

MPLC 条件:

仪器型号: Biotage Isolera Prime 2.3.1; 色谱柱: Agela Technologies C18 spherical 20-35 μ m 100A, 120 g; 色谱柱温: 25°C; 流速: 30.0 mL/min; 检测波长: 254 nm; 洗脱梯度: (0 min: 20% A, 80% B; 3.0 min: 20% A, 80% B; 25 min: 90% A, 10% B); 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 0.05% TFA 水溶液。

第二步: 5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶(化合物 135d)的制备

将化合物 135b (100 mg)和 Cs₂CO₃ (374.9 mg)加入到干燥的 DMF (10 mL)中, 然后加入化合物 135c (195.6 mg), 并于 80°C 搅拌 12 h。反应结束后, 向反应液中加入水(100 mL)淬灭反应, 并用 EA 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 经硅胶柱层析(PE:EA=1:1)分离纯化, 得到化合物 135d (52 mg)。MS m/z (ESI): 260.0 [M+H]⁺。

第三步: 6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)烟碱醛(化合物 135e)的制备

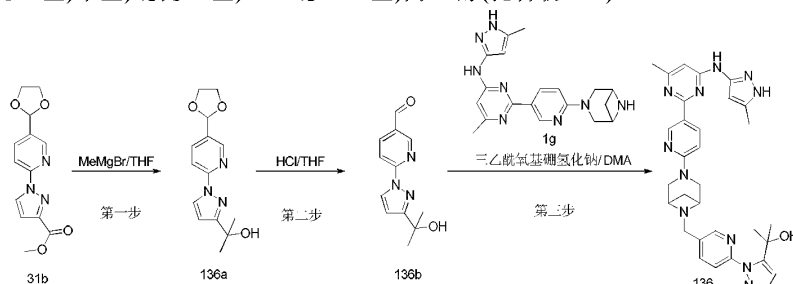
将化合物 135d (240 mg)加入到 THF (4 mL)和 H₂O (2 mL)中, 然后加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液 (4 N, 1 mL), 并于 25°C 搅拌 5 h。反应结束后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)淬灭反应, 并用 EA 萃取(50 mL×3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩至干, 得到化合物 135e (40 mg)。MS m/z (ESI): 216.1 [M+H]⁺。

第四步: 2-(6-(6-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 135)的制备

将化合物 1g (40 mg)、135e (26.1 mg)和钛酸四异丙酯(31.4 mg)加入到干燥的 THF (25 mL)中, 并于氮气保护下于 75°C 搅拌 10 h。然后再向反应体系中加入三乙酰氧基硼氢化钠(23.4 mg), 并于 75°C 下继续搅拌 6 h。反应结束后, 将反应液减压浓缩至干, 经 Prep-HPLC 分离纯化, 得到化合物 135 (2.1 mg)。MS m/z (ESI): 562.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56-8.39 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05-6.65 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.64-4.36 (m, 1H), 3.94-3.63 (m, 4H), 3.64-3.45 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

实施例 69: 2-(1-(5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)丙-2-醇(化合物 136)



第一步: 2-(1-(5-(1,3-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(化合物 136a)的制备

将化合物 31b (200 mg)加入到干燥的 THF (10 mL)中, 并置于干冰乙醇浴中降温 15 min。然后缓慢滴加甲基溴化镁的乙醚溶液(3N, 0.65 mL), 并保持温度反应 15 min, 然后升至室温继续反应 4 h。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(1 mL)淬灭反应, 再加入水(30 mL)稀释, 并用 EA 萃取(30 mL × 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到化合物 136a (200 mg)。MS m/z (ESI): 276.1 [M+H]⁺。

第二步: 6-(3-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 136b)的制备

将化合物 136a (200 mg)加入到 THF (5 mL)中, 然后加入盐酸(2 N, 4.5 mL), 并于 25°C 搅拌 12 h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8, 并用 EA 萃取(30 mL × 3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到化合物 136b (165 mg)。MS m/z (ESI): 232.1 [M+H]⁺。

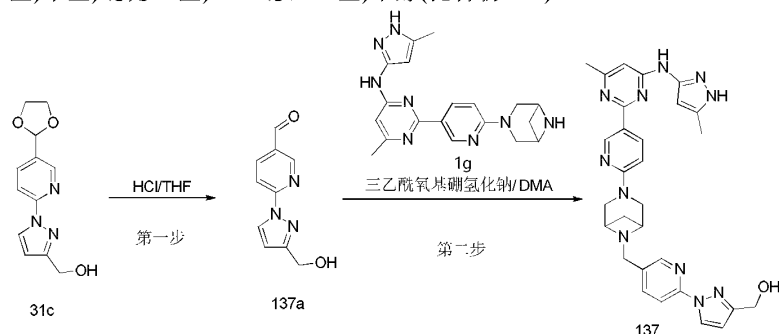
第三步: 2-(1-(5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)丙-2-醇(化合物 136)的制备

将化合物 136b (50.5 mg)和化合物 1g (30 mg)加入到 DMA (3 mL)中, 并于氮气保护下于室温搅

拌 1 h。然后加入三乙氧基硼氢化钠(101 mg)，保持室温反应过夜。反应完毕后，向反应液中加入水(60 mL)淬灭反应，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，经 Pre-HPLC 分离纯化，得到化合物 136 (12 mg)。MS m/z (ESI): 578.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (br, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50-8.41 (m, 2H), 8.41-8.35 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.31 (br, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H)。

实施例 70: (1-(5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲醇(化合物 137)



第一步: 6-(3-(羟甲基)-1H-吡唑-1-基)烟碱醛(化合物 137a)的制备

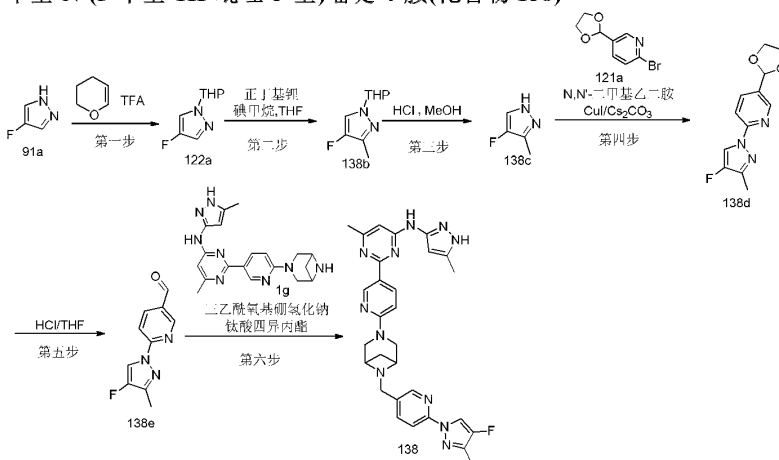
将化合物 31c (189 mg)加入到 THF (5 mL)中，然后加入稀盐酸(2 N, 5 mL)，并于 25℃ 搅拌 2 h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，得到化合物 137a (157 mg)。MS m/z (ESI): 204.1 [M+H]⁺。

第二步: (1-(5-((3-(5-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲醇(化合物 137)的制备

将化合物 137a (50.5 mg)和化合物 1g (50 mg)加入到 DMA (2 mL)中，并于氮气保护下于室温搅拌 1 h。然后加入三乙氧基硼氢化钠(159 mg)，保持室温反应过夜。反应完毕后，向反应液中加入水(60 mL)淬灭反应，并用 EA 萃取(30 mL x 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，并经 Pre-HPLC 分离纯化，得到化合物 137 (10 mg)。MS m/z (ESI): 550.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06-6.65 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (br, 1H), 5.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.67-3.49 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)。

实施例 71: 2-(6-(6-((4-氟-3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺(化合物 138)



化合物 138 参考实施例 56 的合成方法制备。MS m/z (ESI): 551.8 [M+H]⁺。

分离方法:

5 实施例 1-51、53-58、60-71 的化合物的 Prep-HPLC 纯化均采用 Agilent 1260 型、Waters 2489 型或 GeLai 3500 型 HPLC 进行, 柱温均为 25℃, 检测波长为 214 nm、254 nm 或 280 nm, 其它分离条件如下表所示:

实施例	化合物	分离柱型号	流动相及梯度	流速 (mL/min)
1	1	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%甲酸水溶液 梯度: 0 min 10% A, 90% B 4min 10% A, 90% B 6 min 23.4% A, 76.6% B	28.0
2	2	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%甲酸水溶液 梯度: 0 min 10% A, 90% B 2min 10% A, 90% B 5min 20.7% A, 79.3% B	28.0
3	3	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%甲酸水溶液 梯度: 0 min 10% A, 90% B 2min 10% A, 90% B 16 min 60% A, 40% B	28.0
4	4	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%甲酸铵水溶液 梯度: 0 min 70% A, 30% B 4min 70% A, 30% B 16 min 10% A, 90% B	24.0
5	18	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 7.0 min: 20% A, 80% B	24.0
6	17	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 4.0 min: 30%A, 70%B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
7	16	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 4 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
8	15	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 2 min: 10% A, 90% B 16 min: 70% A, 30% B	28.0

实施例	化合物	分离柱型号	流动相及梯度	流速 (mL/min)
9	49	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 2 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
10	23	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 60% A, 40% B	24.0
11	21	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
12	96	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
13	110	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 10 min: 36% A, 64% B	28.0
14	111	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 10 min: 32% A, 68% B	28.0
15	80	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 2 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	24.0
16	117	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 20% A, 80% B 3 min: 20% A, 80% B 16 min: 47% A, 53% B	28.0
17	118	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 20% A, 80% B 3 min: 20% A, 80% B 16 min: 47% A, 53% B	28.0
18	62	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0

实施例	化合物	分离柱型号	流动相及梯度	流速 (mL/min)
19	60	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 4 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
20	98	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	24.0
21	69	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 60% A, 40% B	28.0
22	67	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	24.0
23	41	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 4 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
24	50	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
25	83	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
26	84	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
27	85	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
28	86	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 70% A, 30% B	26.0

实施例	化合物	分离柱型号	流动相及梯度	流速 (mL/min)
29	82	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
30	91	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 70% A, 30% B	28.0
31	88	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
32	121	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
33	70	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	24.0
34	63	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
35	64	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 2 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	24.0
36	52	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
37	120	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
38	119	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0

实施例	化合物	分离柱型号	流动相及梯度	流速 (mL/min)
39	89	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
40	6	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
41	7	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
42	8	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
43	9	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	24.0
44	10	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
45	11	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 18 min: 60% A, 40% B	24.0
46	12	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%TFA 水溶 液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 15.0 min: 60% A, 40% B	24.0
47	25	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%TFA 水溶 液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 8.0 min: 70% A, 30% B	24.0
48	26	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	30.0

实施例	化合物	分离柱型号	流动相及梯度	流速 (mL/min)
49	27	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	24.0
50	28/28'	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%TFA 水溶 液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	28.0
51	29	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%TFA 水溶 液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 70% A, 30% B	26.0
53	30	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	26.0
54	31	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 70% A, 30% B	28.0
55	46	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%甲酸水溶 液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	30.0
56	122	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%TFA 水溶 液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	28.0
57	123	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
58	124	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 70% A, 30% B	30.0
60	126 /127	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0

实施例	化合物	分离柱型号	流动相及梯度	流速 (mL/min)
61	128	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 80% A, 20% B	30.0
62	129	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 20% A, 80% B 16 min: 80% A, 20% B	28.0
63	130	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 20% A, 80% B 16 min: 80% A, 20% B	28.0
64	131	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
65	132	GeLai C ₁₈ ODS(45 mm×450 mm×8 μm)	A: MeCN; B: 0.05%碳酸氢铵 水溶液 梯度: 0 min 25% A, 75% B 5 min 25% A, 75% B 50 min 70% A, 30% B	70
66	133	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 30% A, 70% B 16 min: 80% A, 20% B	28.0
67	134	Waters Xbridge Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
68	135	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%碳酸 氢胺水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0
69	136	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 60% A, 40% B	30.0
70	137	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: 100%乙腈; B: 0.05%甲酸 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16 min: 90% A, 10% B	28.0

实施例	化合物	分离柱型号	流动相及梯度	流速 (mL/min)
71	138	Waters SunFire Prep C ₁₈ OBD (19 mm×150 mm×5.0 μm)	A: MeCN; B: 0.05%TFA 水溶液 梯度: 0 min: 10% A, 90% B 16.0 min: 90% A, 10% B	28.0

实施例中的以下中间体化合物采用 GeLai 3500 型 HPLC 纯化, 柱温为 25℃, 检测波长为 214 nm、254 nm 或 280 nm, 其它分离条件如下表所示:

化合物	分离柱型号	流动相及梯度	流速 (mL/min)
1g	GeLai C ₁₈ ODS(45 mm×450 mm×10 μm)	A: MeCN; B: 0.05%TFA 水溶液 梯度: 0 min 8% A, 92% B 10min 8% A, 92% B 50 min 50% A, 50% B	70
49d	GeLai C ₁₈ ODS(45 mm×450 mm×8 μm)	A: MeCN; B: 0.05%TFA 水溶液 梯度: 0 min 8% A, 92% B 5 min 8% A, 92% B 50 min 50% A, 50% B	240

生物学评价

5 实验例 1: RET 抑制实验

实验方法: 根据 HTRF KinEASE-TK 试剂盒(Cisbio)的说明测定本发明化合物对野生型 RET 酶、突变型 RET 酶(RET-V804M、RET-V804L 和 RET-M918T)和融合型 RET 酶(RET-CCDC6)活性的抑制作用。将不同的 RET 酶与不同浓度的测试化合物在室温下预孵育 30 min 后, 加入底物和三磷酸腺苷(ATP)启动反应。在室温下孵育 40 min 后加入 TK 抗体-穴状化合物以及抗生蛋白链菌素-XL665, 并于室温下孵育 45 min 后进行检测。以溶媒组(DMSO)为阴性对照, 缓冲液组(不含 RET 酶)为空白对照, 按照下式计算不同浓度化合物的相对抑制活性百分比(即抑制率):

相对抑制活性百分比=1-(不同浓度化合物组-空白对照)/(阴性对照-空白对照)*100%

10 将不同浓度的化合物的相对抑制活性百分比相对于化合物浓度作图, 按照四参数模型拟合曲线, 通过下式计算 IC₅₀ 值:

15
$$y = \min + (\max - \min) / (1 + (x / IC_{50})^{(-Hillslope)})$$

其中 y 为相对抑制活性百分比, max 和 min 分别为拟合曲线的最大值与最小值, x 为化合物的对数浓度, Hillslope 为曲线斜率。

实验例 2: VEGFR2 抑制实验

20 实验方法: 根据 HTRF KinEASE-TK 试剂盒(Cisbio)的说明测定本发明化合物对 VEGFR2 酶活性的抑制作用。将 VEGFR2 酶与不同浓度的测试化合物在室温下预孵育 30 min 后, 加入底物和三磷酸腺苷(ATP)启动反应。在室温下孵育 40 min 后加入 TK 抗体-穴状化合物以及抗生蛋白链菌素-XL665, 并于室温下孵育 45 min 后进行检测。以溶媒组(DMSO)为阴性对照, 缓冲液组(不含 VEGFR2 酶)为空白对照, 按照下式计算不同浓度化合物的相对抑制活性百分比(即抑制率):

25 相对抑制活性百分比=1-(不同浓度化合物组-空白对照)/(阴性对照-空白对照)*100%

将不同浓度的化合物的相对抑制活性百分比相对于化合物浓度作图, 按照四参数模型拟合曲线, 通过下式计算 IC₅₀ 值:

30
$$y = \min + (\max - \min) / (1 + (x / IC_{50})^{(-Hillslope)})$$

其中 y 为相对抑制活性百分比, max 和 min 分别为拟合曲线的最大值与最小值, x 为化合物的对数浓度, Hillslope 为曲线斜率。

实验结果:

实验结果如表 1-4 所示。

35 表 1. 本发明化合物在 100 nM 浓度下对突变型 RET 酶活性的抑制率

化合物编号	对 RET-V804M 的抑制率	对 RET-M918T 的抑制率
1	86%	33%
2	93%	51%
3	86%	34%
4	N/A	69%

注：N/A 表示未测试。

由表 1 可以看出，本发明化合物对突变型 RET 酶具有明显的抑制作用。

表 2. 本发明化合物对 RET-V804M 酶抑制率

化合物编号	RET-V804M 抑制率	化合物编号	RET-V804M 抑制率
6 (10 nM)	83%	84 (100 nM)	72%
7 (10 nM)	46%	85 (100 nM)	77%
8 (10 nM)	46%	86 (10 nM)	64%
15 (100 nM)	91%	88 (10 nM)	62%
16 (100 nM)	92%	89 (10 nM)	70%
18 (100 nM)	70%	91 (10 nM)	70%
21 (100 nM)	49%	96 (100 nM)	84%
23 (10 nM)	47%	98 (100 nM)	63%
26 (10 nM)	83%	110 (100 nM)	62%
27 (10 nM)	87%	111 (100 nM)	46%
28 [*] (10 nM)	34%	117 (100 nM)	76%
29 (10 nM)	52%	118 (100 nM)	74%
30 (10 nM)	88%	125-2 (10 nM)	82%
31 (10 nM)	81%	126 (100 nM)	82%
41 (10 nM)	64%	127 (100 nM)	84%
46 (10 nM)	92%	128 (10 nM)	48%
49 (100 nM)	75%	129 (10 nM)	84%
50 (100 nM)	50%	130 (10 nM)	44%
63 (10 nM)	65%	131 (10 nM)	72%
64 (10 nM)	79%	132 (10 nM)	84%
67 (100 nM)	82%	133 (10 nM)	82%
69 (10 nM)	56%	134 (10 nM)	50%
80 (10 nM)	51%	135 (10 nM)	65%
82 (10 nM)	43%	137 (10 nM)	93%
83 (10 nM)	56%	-	-

5 由表 2 可以看出，本发明化合物对 RET-V804M 酶具有明显的抑制作用。

表 3-1. 本发明化合物对 RET-WT 酶的抑制 IC₅₀ (nM)

化合物编号	对 RET-WT 的抑制 IC ₅₀ (nM)
17	1.32±0.31
60	2.70±0.69
120	7.33±1.19
122	2.35±0.24

表 3-2. 本发明化合物对 RET-CCDC6 酶的抑制 IC₅₀ (nM)

化合物编号	对 RET-CCDC6 的抑制 IC ₅₀ (nM)
17	2.50±0.55
60	3.99±0.79
69	10.97±9.65
120	18.66±7.27
122	2.91±0.41

表 3-3. 本发明化合物对 RET-V804L 酶的抑制 IC₅₀ (nM)

化合物编号	对 RET-V804L 抑制 IC ₅₀ (nM)
17	6.54±2.43
60	5.07±0.40
120	10.09±1.05
122	4.79±1.68

表 3-4. 本发明化合物对 RET-V804M 酶的抑制 IC₅₀ (nM)

化合物编号	对 V804M 抑制 IC ₅₀ (nM)
9	5.43±0.91
10	3.97±0.30
11	7.22±0.58
12	6.94±0.78
17	1.03±0.47
25	6.29±0.90
28	10.41±1.38
52-2	12.95±2.34
60	3.77±0.52
62	4.53±1.23
70	41.36±3.73
119	14.21±1.27
120	9.12±1.85
121	6.22±1.39
122	3.33±0.75
123	1.88±0.11
124	10.68±0.98
136	2.35±0.13

5 表 3-5. 本发明化合物对 RET-M918T 酶的抑制 IC₅₀ (nM)

化合物编号	对 RET-M918T 酶的抑制 IC ₅₀ (nM)
17	1.47±0.29
60	1.29±0.27
69	8.60±1.46
120	15.81±3.65
122	4.03±0.66

由表 3-1 至 3-5 可以看出, 本发明化合物对 RET-CCDC6、RET-M918T、RET-V804M、RET-V804L 和 RET-WT 酶均具有明显的抑制作用。

10 表 4. 本发明化合物对 VEGFR2 的抑制率

化合物编号	VEGFR2 抑制率	化合物编号	VEGFR2 抑制率
1 (100 nM)	38%	70 (100 nM)	14%
2 (100 nM)	29%	80 (100 nM)	-10%
3 (100 nM)	14%	82 (100 nM)	15%
4 (1000 nM)	52%	83 (100 nM)	18%
6 (100 nM)	-11%	86 (100 nM)	52%
7 (100 nM)	16%	88 (100 nM)	32%
8 (300 nM)	5%	89 (100 nM)	16%
9 (300 nM)	69%	91 (100 nM)	26%
10 (300 nM)	69%	96 (100 nM)	4%
12 (300 nM)	62%	119 (100 nM)	-7%
15 (100 nM)	29%	120 (100 nM)	28%
23 (100 nM)	-10%	121 (100nM)	37%

25 (300 nM)	53%	122 (300 nM)	67%
26 (300 nM)	64%	123 (30 nM)	56%
27 (30 nM)	23%	124 (30 nM)	41%
28 (300 nM)	23%	125 (300 nM)	44%
29 (300 nM)	47%	125-2 (300 nM)	63%
30 (30 nM)	51%	128 (100 nM)	20%
31 (30 nM)	17%	129 (30 nM)	52%
41 (100 nM)	22%	130 (100 nM)	63%
46 (300 nM)	79%	131 (30 nM)	50%
52 (100 nM)	-5%	132 (30 nM)	31%
52-2 (300 nM)	12%	133 (50 nM)	28%
60 (100 nM)	65%	134 (100 nM)	11%
62 (100 nM)	62%	135 (100 nM)	34%
63 (100 nM)	38%	136 (30 nM)	18%
64 (100nM)	38%	137 (30 nM)	26%
69 (100 nM)	2%	-	-

另外，经测定，化合物 11 对 VEGFR2 的抑制 IC₅₀ 为 158.02 ± 25.08 nM，并且化合物 17 对 VEGFR2 的抑制 IC₅₀ 为 62.97 ± 11.77 nM。上述结果结合表 4 的抑制率数据表明，本发明的化合物对 VEGFR2 的抑制较弱，与 VEGFR2 相比，对 RET 酶具有更好的选择性抑制作用。

实验例 3：化合物在大鼠体内药代动力学及组织分布

分别通过灌胃(PO)给予雄性 SD 大鼠 BLU-667 (根据 WO2017/079140A1 实施例 5 制备)和化合物 17，测定大鼠体内 BLU-667 和化合物 17 的血浆浓度和脑、肺及甲状腺组织浓度，考察药代动力学特点。PO 给药剂量为 5 mg/kg，溶媒为 0.5% MC (甲基纤维素)。PO 给药，并在不同时间点(给药前 0 h，给药后 0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h 和 24 h)采集血液样品。血液样品采用乙二胺四乙酸二钾抗凝，离心后得到血浆样品，保存于 -80℃。分别于 PO 给药后 0.5 h、2 h、8 h 和 24 h 经腹主动脉放血处死大鼠，采集脑、肺和甲状腺，洗净后，按一定比例用生理盐水匀浆，得到组织样品，保存于 -80℃。各血浆样品和组织样品经沉淀蛋白处理后进行 LC-MS/MS 分析。应用 WinNonlin 6.3 软件，采用非房室模型计算药代动力学参数，结果见表 5。

表 5. 通过 PO 给药的化合物在大鼠体内血浆及各组织中的药代动力学参数

化合物	BLU-667				17			
样本	血浆	脑	肺	甲状腺	血浆	脑	肺	甲状腺
剂量, mg/kg	5	5	5	5	5	5	5	5
曲线下面积 AUC _{last} , h*ng/mL	8650	157	25120	6351	6794	1011	79643	11416
达峰浓度 C _{max} , ng/mL	1490	30.8	3566	888	772	153	9620	1874
达峰时间 T _{max} , h	1.00	0.50	0.50	0.50	2.00	2.00	2.00	8.49
T/P 组织与血浆 AUC _{last} 之比	1	0.018	2.90	0.73	1	0.15	11.70	1.68

表 5 的数据显示，SD 大鼠分别灌胃给予 5 mg/kg 的 BLU-667 和化合物 17 后，化合物 17 在各靶器官组织脑、肺和甲状腺的暴露量均优于 BLU-667。

实验例 4：化合物在小鼠体内的药效测试

实验目的：评价化合物 17 和 BLU-667 在带有人髓样甲状腺癌 TT 细胞皮下异种移植瘤的 Balb/c-nu 小鼠模型中的体内药效。

5 **药物配制：**化合物 17 和 BLU-667 分别用 0.1 M H₃PO₄ 水溶液和 0.1 M HOAc 水溶液溶解，配制成澄清溶液(pH 为约 4.0)。溶媒对照组采用 pH 为约 4.0 的 H₃PO₄ 水溶液。给药方式为 PO，BID。

肿瘤测量：每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5 \times a \times b^2$ ，其中 a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用肿瘤生长抑制率 TGI (%)评价： $TGI(\%) = [(1 - (\text{处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{处理组开始给药时平均瘤体积})) / (\text{溶媒对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶媒对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。结果见图 1。

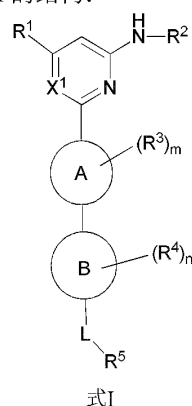
10 **统计分析：**基于试验结束时相对肿瘤体积，运用 Prism Graphpad5.0 软件进行统计分析。多组间比较用 two-way ANOVA 进行分析， $p < 0.05$ 认为有显著性差异。

实验结果：在人髓样甲状腺癌 TT 裸鼠移植瘤模型中，化合物 17 在 5 mg/kg 的给药剂量下即具有显著抗肿瘤作用，并且抗肿瘤作用具有量效依赖的趋势。化合物 17 在 5 mg/kg 给药剂量下的抗肿瘤效果($T/C = 17.44\%$ ， $TGI = 131.36\%$ ， $p < 0.05$)优于 BLU-667 5 mg/kg 剂量组($T/C = 33.62\%$ ， $TGI =$
15 88.82% ， $p < 0.05$)。相对肿瘤增值率 $T/C(\%) = T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$ ，其中 T_{RTV} 为受试化合物组平均相对肿瘤体积， C_{RTV} 为溶媒对照组相对肿瘤体积；并且相对肿瘤体积 $RTV = V_t/V_0$ ，其中 V_0 为给药开始时平均肿瘤体积， V_t 为给药后 t 天测量的平均肿瘤体积。

20 上述实施例不以任何方式限定本申请的方案。除本文中描述的那些外，根据前述描述，本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权 利 要 求 书

1. 化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中所述化合物具有式 I 的结构：



其中：

环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳环和 5-6 元杂芳环；

环 B 选自 C₃₋₈ 环烷基和 4-11 元杂环基；

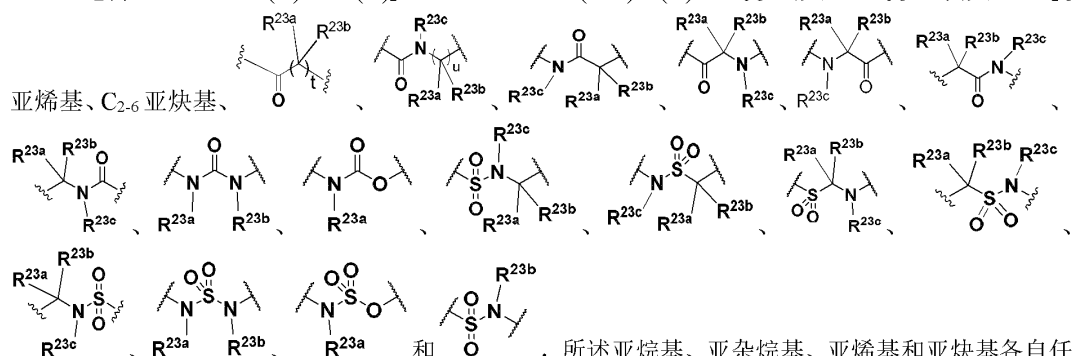
X¹ 选自 CH 和 N；

R¹ 选自 H、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基(例如 C₁₋₆ 烷氧基)、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基和 -NR^{20a}R^{20b}，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和 C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)；

R² 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、5-10 元杂芳基和 -C(=O)R²¹，所述烷基、杂烷基、环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基；

R³ 和 R⁴ 不存在或者在每次出现时各自独立地选自羟基、卤素、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基(例如 C₁₋₆ 烷氧基)和 C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)和环烷基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；当 m 大于 1 时，两个 R³ 任选地与其所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基；和/或当 n 大于 1 时，两个 R⁴ 任选地与其所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基；

L 选自 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N=CR²¹-、-N(R^{23a})-C(O)-、C₁₋₆ 亚烷基、C₁₋₆ 亚杂烷基、C₂₋₆



R³ 选自羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基(例如 C₁₋₆ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{20a}R^{20b}、-OR²¹、-SR²¹、

$-S(=O)R^{22}$ 、 $-S(=O)_2R^{22}$ 、 $-S(=O)NR^{20a}R^{20b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{20a}R^{20b}$ 、 $-NR^{20a}S(=O)R^{20b}$ 、 $-NR^{20a}S(=O)_2R^{20b}$ 、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-C(=O)NR^{23a}R^{23b}$ 、 $-NR^{23a}C(=O)R^{23b}$ 、 $-OC(=O)NR^{23a}R^{23b}$ 和 $-NR^{24a}C(=O)NR^{25a}R^{25b}$ ，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、烯基、炔基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、 $-NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-S(=O)R^{32}$ 、 $-S(=O)_2R^{32}$ 、 $-S(=O)NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)_2R^{30b}$ 、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 、 $-NR^{33a}C(=O)R^{33b}$ 、 $-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 和 $-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}$ ，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基和 4-10 元杂环基；

R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23c} 、 R^{24a} 、 R^{25a} 和 R^{25b} 各自独立地选自 H、OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₃₋₈ 环烷基；或者 R^{20a} 与 R^{20b} 、 R^{23a} 与 R^{23b} 或 R^{25a} 与 R^{25b} 连同其所连接的原子一起形成 3-8 元环烷基或杂环基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：OH、CN、卤素、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；

R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{33a} 、 R^{33b} 、 R^{34a} 、 R^{35a} 和 R^{35b} 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基，所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：OH、卤素、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂环基；

m 为 0、1、2、3 或 4，优选为 0；

n 为 0、1、2、3 或 4，优选为 0、1 或 2；

t 为 0、1、2、3 或 4，优选为 0 或 1；且

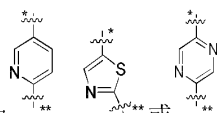
u 为 0、1、2、3 或 4，优选为 0 或 1；

条件是，当环 B 为哌嗪环且 X¹ 为 CH 时，R² 不是 4-CF₃-吡啶-2-基或 4-CN-吡啶-2-基。

2. 权利要求 1 所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中：

环 A 为苯环或 5-6 元杂芳环；

优选地，环 A 为苯环、噻唑环、吡啶环、吡嗪环或嘧啶环；

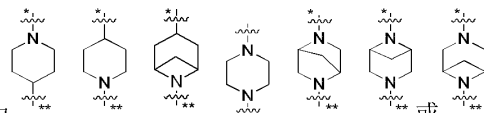


更优选地，环 A 为 、 或 ，其通过*标记的位置与 X¹ 所在环连接，并且通过**标记的位置与环 B 连接；

和/或

环 B 为 C₃₋₆ 环烷基或 5-7 元杂环基；

优选地，环 B 为哌啶环、哌嗪环、氮杂环庚烷桥环或二氮杂环庚烷桥环；



更优选地，环 B 为 、、、 或 ，其通过*标记的位置与环 A 连接，并且通过**标记的位置与 L 连接；

和/或

X¹ 为 CH 或 N，优选为 N。

3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中：

R¹ 选自 H、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元

杂环基, 所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和 C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基);

优选地, R¹ 选自 C₁₋₄ 烷基、5 元含氮杂环基和 C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基), 所述烷基、杂环基和杂烷基(例如烷氧基)各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 杂烷基(例如 C₁₋₃ 烷氧基);

更优选地, R¹ 选自 C₁₋₃ 烷基(例如甲基)、吡咯烷基(例如吡咯烷-1-基)和 C₁₋₃ 烷氧基(例如乙氧基); 和/或

R² 选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基和 -C(=O)R²¹, 所述烷基、杂烷基、环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基;

优选地, R² 选自 C₁₋₃ 烷基、5-6 元杂芳基和 -C(=O)CH₃, 所述烷基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基;

更优选地, R² 选自 C₁₋₃ 烷基(例如甲基)、-C(=O)CH₃、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基和吡啶基, 所述烷基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基和吡啶基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基(例如甲基)、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 杂烷基(例如 C₁₋₃ 烷氧基)和 C₃₋₆ 环烷基;

进一步优选地, R² 为甲基取代的吡唑基(例如 5-甲基-1H-吡唑-3-基或 1-甲基-1H-吡唑-4-基)、环丙基取代的吡唑基(例如 5-环丙基-1H-吡唑-3-基)或 -C(O)CH₃。

4. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物的 N-氧化物, 所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 其中:

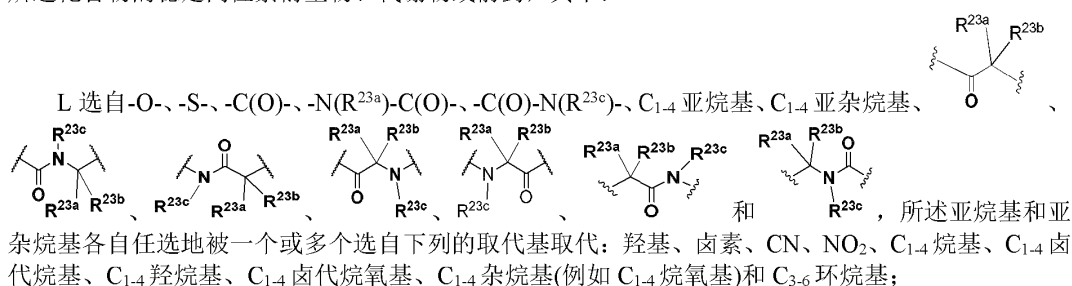
R³ 和 R⁴ 不存在或者在每次出现时独立地选自羟基、卤素、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基, 所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基; 当 m 大于 1 时, 两个 R³ 任选地与其所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基; 和/或当 n 大于 1 时, 两个 R⁴ 任选地与其所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基;

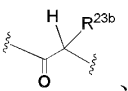
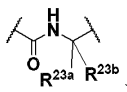
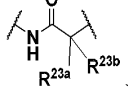
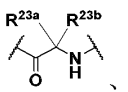
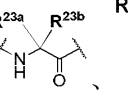
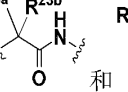
优选地, R³ 和 R⁴ 不存在或者在每次出现时独立地选自羟基、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、CN 和 C₁₋₃ 烷基; 当 m 大于 1 时, 两个 R³ 任选地与其所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基; 和/或当 n 大于 1 时, 两个 R⁴ 任选地与其所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 4-10 元杂环基;

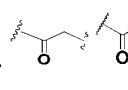
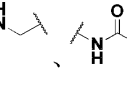
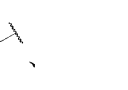
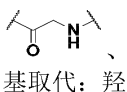
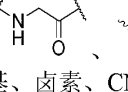
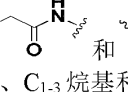
更优选地, R³ 和 R⁴ 不存在或者在每次出现时独立地选自: F、Cl、CN、OH、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

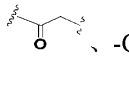
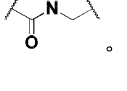
进一步优选地, R³ 和 R⁴ 不存在。

5. 权利要求 1 至 4 中任意一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物的 N-氧化物, 所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 其中:



优选地, L 选自 -O-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 亚杂烷基、、、、、和，所述亚烷基和亚杂烷基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 杂烷基(例如 C₁₋₃ 烷氧基)和 C₃₋₆ 环烷基，其中 R^{23a} 和 R^{23b} 优选为 H 或 C₁₋₃ 烷基；

更优选地, L 选自 -O-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、C₁₋₃ 亚烷基、、、、、和，所述亚烷基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 卤代烷基；

进一步优选地, L 为 -CH₂-、-CH(CH₃)-、-O-、-C(O)-、、-C(O)NH-或。

6. 权利要求 1 至 5 中任意一项所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其中：

R⁵ 选自羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{20a}R^{20b}、-OR²¹、-SR²¹、-S(=O)R²²、-S(=O)₂R²²、-S(=O)NR^{20a}R^{20b}、-S(=O)₂NR^{20a}R^{20b}、-NR^{20a}S(=O)R^{20b}、-NR^{20a}S(=O)₂R^{20b}、-C(=O)R²¹、-C(=O)NR^{23a}R^{23b}、-NR^{23a}C(=O)R^{23b}、-OC(=O)NR^{23a}R^{23b}和-NR^{24a}C(=O)NR^{25a}R^{25b}，所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、烯基、炔基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}和-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基和 4-10 元杂环基；

优选地, R⁵ 选自 C₃₋₆ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-SR³¹、-S(=O)R³²、-S(=O)₂R³²、-S(=O)NR^{30a}R^{30b}、-S(=O)₂NR^{30a}R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)R^{30b}、-NR^{30a}S(=O)₂R^{30b}、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}、-NR^{33a}C(=O)R^{33b}、-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}和-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基和 4-10 元杂环基；

更优选地, R⁵ 选自 C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 元杂芳基，所述芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 杂烷基(例如 C₁₋₃ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-10 元杂芳基、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b}和-NR^{33a}C(=O)R^{33b}，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基(例如 C₁₋₄ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基和 4-6 元杂环基；

进一步优选地, R⁵ 选自苯基和 5-6 元杂芳基(例如吡啶基、噻吩基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、

噁唑基、咪唑基或噻唑基), 所述苯基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 杂烷基(例如 C₁₋₃ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-6 元杂环基、5-8 元杂芳基(例如吡啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噁唑基、咪唑基、噻唑基或环戊基并吡唑基)、-NR^{30a}R^{30b}、-OR³¹、-C(=O)R³¹、-C(=O)NR^{33a}R^{33b} 和 -NR^{33a}C(=O)R^{33b}, 其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 杂烷基(例如 C₁₋₃ 烷氧基)、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基和 4-6 元杂环基;

进一步更优选地, R⁵ 选自苯基、吡啶基、吡唑基和噻唑基, 所述苯基、吡啶基、吡唑基和噻唑基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、4-6 元杂环基、5-8 元杂芳基(例如吡啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噁唑基、咪唑基、噻唑基或环戊基并吡唑基)、-NR^{30a}R^{30b} 和 -OR³¹, 其中所述杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基和 4-6 元杂环基;

最优选地, R⁵ 为任选地被一个或多个选自卤素(例如氟或氯)、CN、C₁₋₃ 烷基(例如甲基或乙基)、C₁₋₃ 卤代烷基(例如三氟甲基)、C₁₋₃ 烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)、C₃₋₆ 环烷基(例如环丙基)、C₃₋₆ 环烷氧基(例如环丙氧基)和 5-6 元杂芳基(例如吡啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噁唑基、咪唑基或噻唑基)的取代基取代的苯基、吡啶基、吡唑基或噻唑基, 其中所述 5-6 元杂芳基任选地进一步被一个或多个选自卤素(例如氟或氯)、C₁₋₃ 烷基(例如甲基、乙基或异丙基)、C₁₋₃ 卤代烷基(例如氟甲基)、C₁₋₃ 羟烷基(例如羟甲基或羟丙基)、C₁₋₃ 烷氧基(例如甲氧基)、C₃₋₆ 环烷基(例如环丙基)和 C₃₋₆ 环烷氧基(例如环丙氧基或环丁氧基)的取代基取代。

7. 权利要求 1 至 6 中任意一项所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物的 N-氧化物, 所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 其中:

R^{20a}、R^{20b}、R^{23a}、R^{23b}、R^{23c}、R^{24a}、R^{25a} 和 R^{25b} 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₃₋₈ 环烷基; 或者 R^{20a} 与 R^{20b}、R^{23a} 与 R^{23b} 或 R^{25a} 与 R^{25b} 连同其所连接的原子一起形成 3-8 元环烷基或杂环基, 所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: OH、CN、卤素、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基;

优选地, R^{20a}、R^{20b}、R^{23a}、R^{23b}、R^{23c}、R^{24a}、R^{25a} 和 R^{25b} 各自独立地为 H、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基;

特别地, R^{23a} 和 R^{23b} 各自独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基; 或者 R^{23a} 与 R^{23b} 连同其所连接的 C 原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或杂环基, 所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基;

和/或

R²¹、R²²、R³¹ 和 R³² 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基和 4-10 元杂环基, 所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: OH、卤素、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基和 4-10 元杂环基;

优选地, R²¹、R²²、R³¹ 和 R³² 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基;

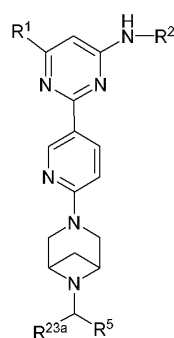
和/或

R^{30a}、R^{30b}、R^{33a}、R^{33b}、R^{34a}、R^{35a} 和 R^{35b} 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基;

优选地, R^{30a}、R^{30b}、R^{33a}、R^{33b}、R^{34a}、R^{35a} 和 R^{35b} 各自独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基。

8. 权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物的 N-氧化物, 所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药,

其中所述化合物具有式 I-A 至式 I-G 之一所示的结构:

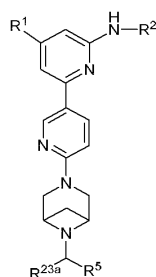


I-A ;

其中：

R^5 选自 C_{6-12} 芳基和 5-10 元杂芳基，其中(1)所述 C_{6-12} 芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代： C_{3-6} 环烷氧基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-S(=O)R^{32}$ 、 $-S(=O)_2R^{32}$ 、 $-S(=O)NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)_2R^{30b}$ 、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 、 $-NR^{33a}C(=O)R^{33b}$ 、 $-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 和 $-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}$ ，其中所述环烷氧基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{3-6} 环烷基和 4-10 元杂环基，且(2)所述 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-S(=O)R^{32}$ 、 $-S(=O)_2R^{32}$ 、 $-S(=O)NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)_2R^{30b}$ 、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 、 $-NR^{33a}C(=O)R^{33b}$ 、 $-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 和 $-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}$ ，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{3-6} 环烷基 C_{3-6} 环烷氧基和 4-10 元杂环基；且

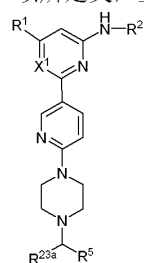
R^1 、 R^2 、 R^{23a} 、 R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33a} 、 R^{33b} 、 R^{34a} 、 R^{35a} 和 R^{35b} 如权利要求 1-7 中任意一项所定义，且 R^{23a} 优选为 H 或 C_{1-3} 烷基；



I-B

其中：

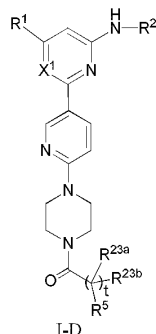
R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^{23a} 如权利要求 1-7 中任一项所定义，且 R^{23a} 优选为 H 或 C_{1-3} 烷基；



I-C

其中：

当 X^1 为 CH 时, R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^{23a} 如权利要求 1-7 中任意一项所定义, 且 R^{23a} 优选为 H 或 C_{1-3} 烷基; 而当 X^1 为 N 时, R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^{23a} 如上文式 I-A 所定义;



其中:

R^1 、 R^2 、 R^{23a} 、 R^{23b} 和 t 如权利要求 1-7 中任意一项所定义;

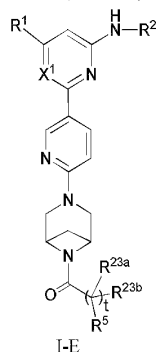
当 X^1 为 CH 时, R^5 如权利要求 1-7 中任意一项所定义; 且

当 X^1 为 N 时, R^5 为 C_{6-12} 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中

(i) 当 t 为 0 时, 所述 C_{6-12} 芳基和 5-10 元杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-S(=O)R^{32}$ 、 $-S(=O)_2R^{32}$ 、 $-S(=O)NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)_2R^{30b}$ 、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 、 $-NR^{33a}C(=O)R^{33b}$ 、 $-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 和 $-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}$, 其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{3-6} 环烷基和 4-10 元杂环基,

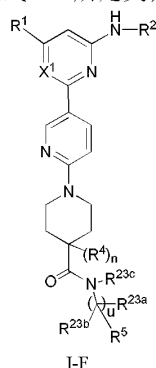
(ii) 当 t 为 1 时, (1)所述 C_{6-12} 芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-S(=O)R^{32}$ 、 $-S(=O)_2R^{32}$ 、 $-S(=O)NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)_2R^{30b}$ 、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 、 $-NR^{33a}C(=O)R^{33b}$ 、 $-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 和 $-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}$, 其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{3-6} 环烷基和 4-10 元杂环基, 且(2)所述 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: NO_2 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-S(=O)R^{32}$ 、 $-S(=O)_2R^{32}$ 、 $-S(=O)NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)_2R^{30b}$ 、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 、 $-NR^{33a}C(=O)R^{33b}$ 、 $-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 和 $-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}$, 其中所述芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{3-6} 环烷基和 4-10 元杂环基; 且

R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33a} 、 R^{33b} 、 R^{34a} 、 R^{35a} 和 R^{35b} 如权利要求 1-7 中任意一项所定义;



其中:

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^{23a} 、 R^{23b} 、 X^1 和 t 如上文式 I-D 所定义；



其中：

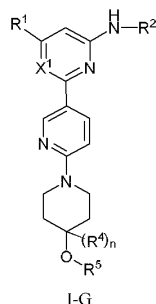
R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^{23a} 、 R^{23b} 和 X^1 如上文式 I-D 所定义；

R^4 如权利要求 1-7 中任意一项所定义，且优选为 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

R^{23c} 为 H、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：OH、CN、卤素、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 羟烷基；

u 为 0 或 1；且

n 为 0 或 1；



其中：

X^1 为 CH 或 N；

R^1 、 R^2 和 R^4 如权利要求 1-7 中任意一项所定义，且 R^4 优选为 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

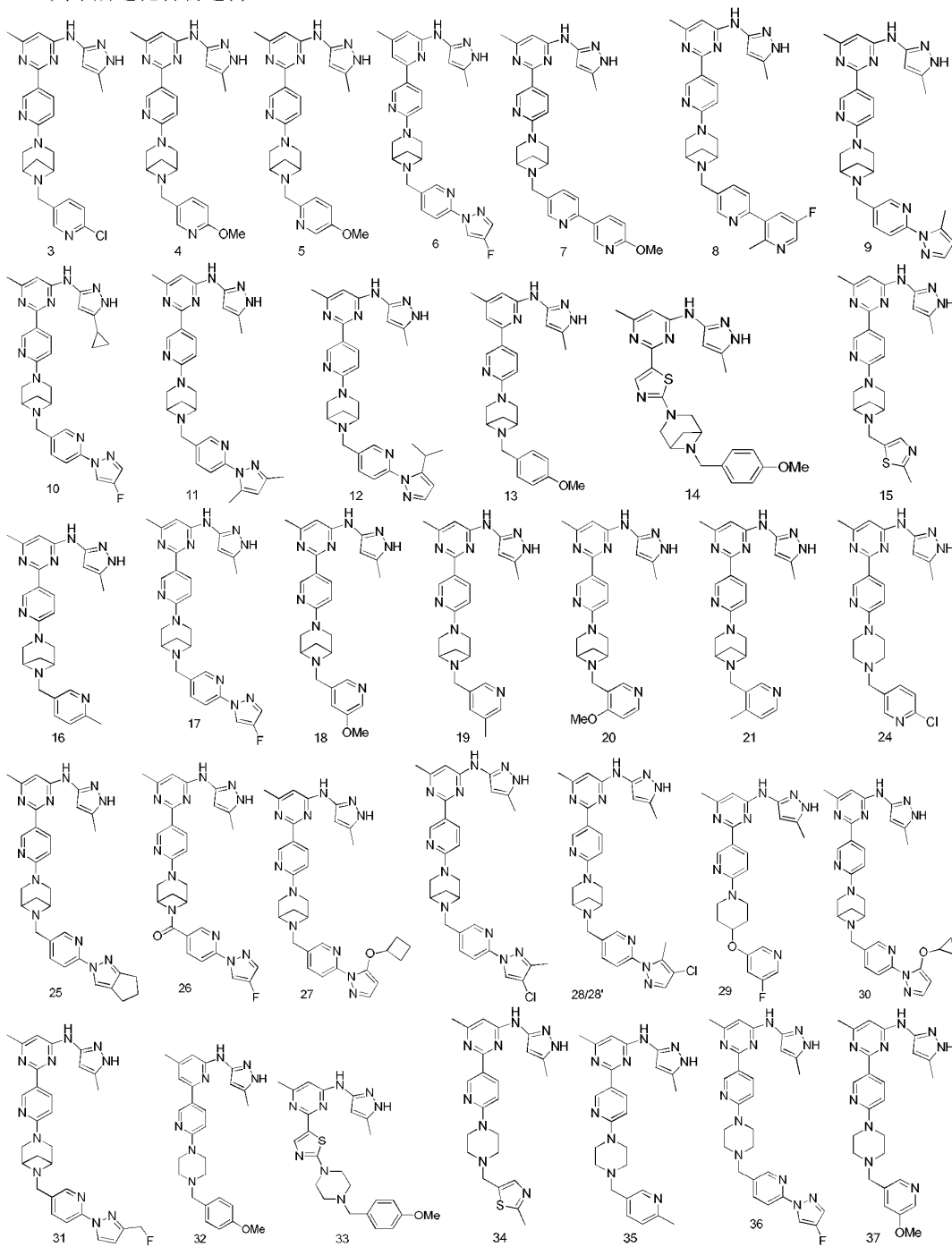
n 为 0 或 1；

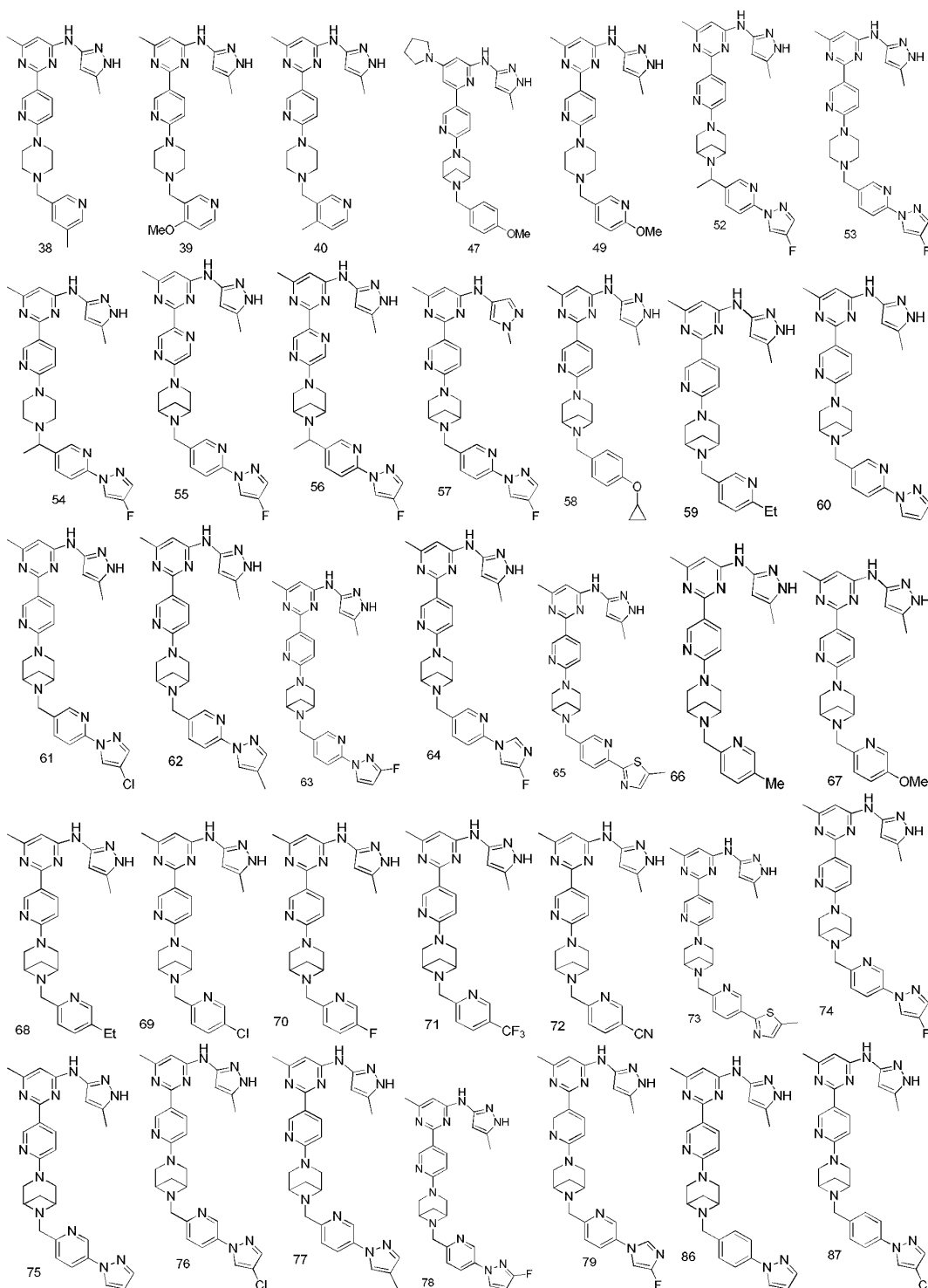
R^5 选自 C_{6-12} 芳基和 5-10 元杂芳基，其中(1)所述 C_{6-12} 芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代： C_{3-6} 环烷氧基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-S(=O)R^{32}$ 、 $-S(=O)_2R^{32}$ 、 $-S(=O)NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)_2R^{30b}$ 、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 、 $-NR^{33a}C(=O)R^{33b}$ 、 $-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 和 $-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}$ ，其中所述环烷氧基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{3-6} 环烷基和 4-10 元杂环基；且(2)所述 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、4-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-S(=O)R^{32}$ 、 $-S(=O)_2R^{32}$ 、 $-S(=O)NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)R^{30b}$ 、 $-NR^{30a}S(=O)_2R^{30b}$ 、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 、 $-NR^{33a}C(=O)R^{33b}$ 、 $-OC(=O)NR^{33a}R^{33b}$ 和 $-NR^{34a}C(=O)NR^{35a}R^{35b}$ ，其中所述环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基)、 C_{3-6} 环烷基和 4-10 元杂环基；且

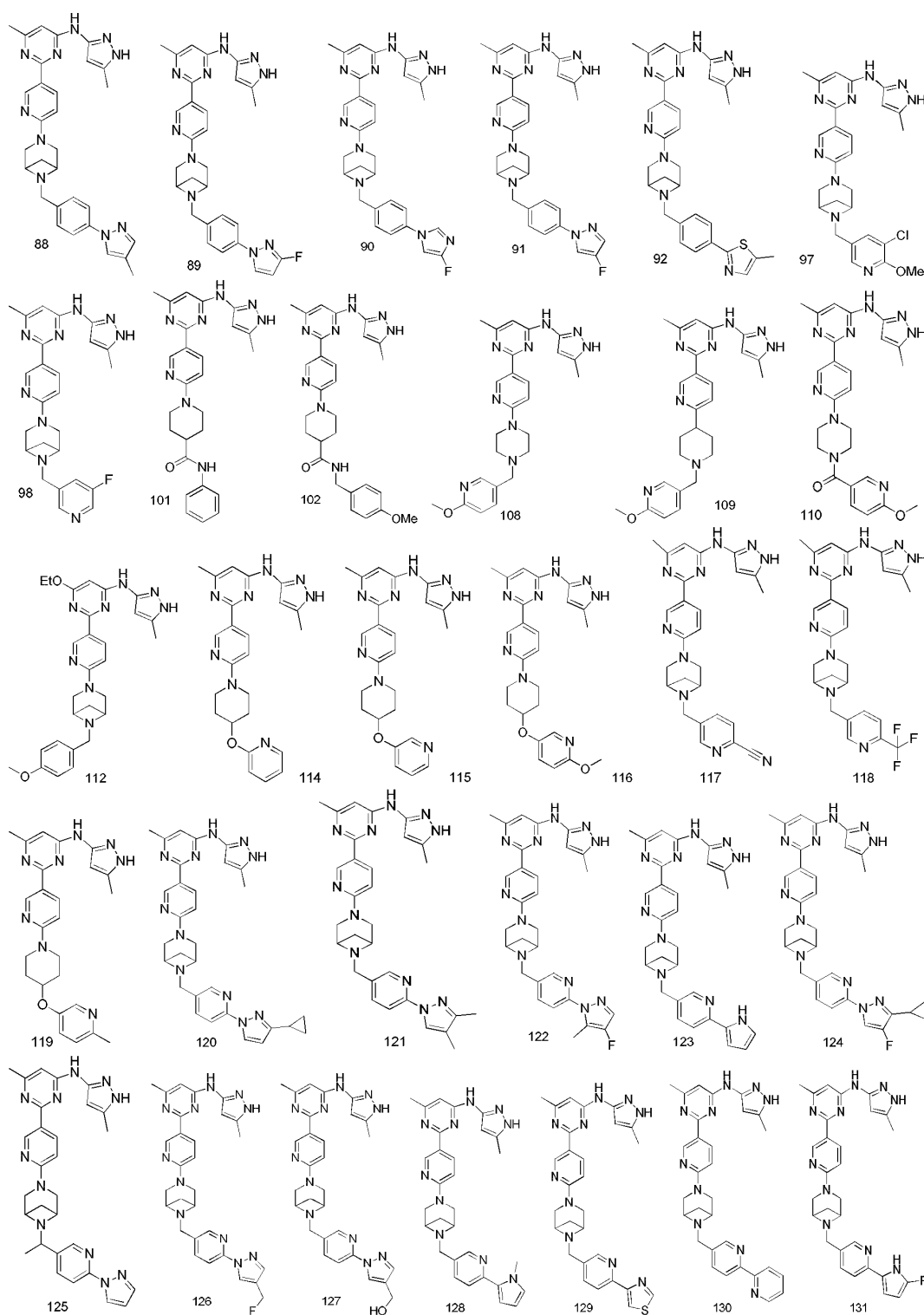
R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33a} 、 R^{33b} 、 R^{34a} 、 R^{35a} 和 R^{35b} 如权利要求 1-7 中任意一项所定义。

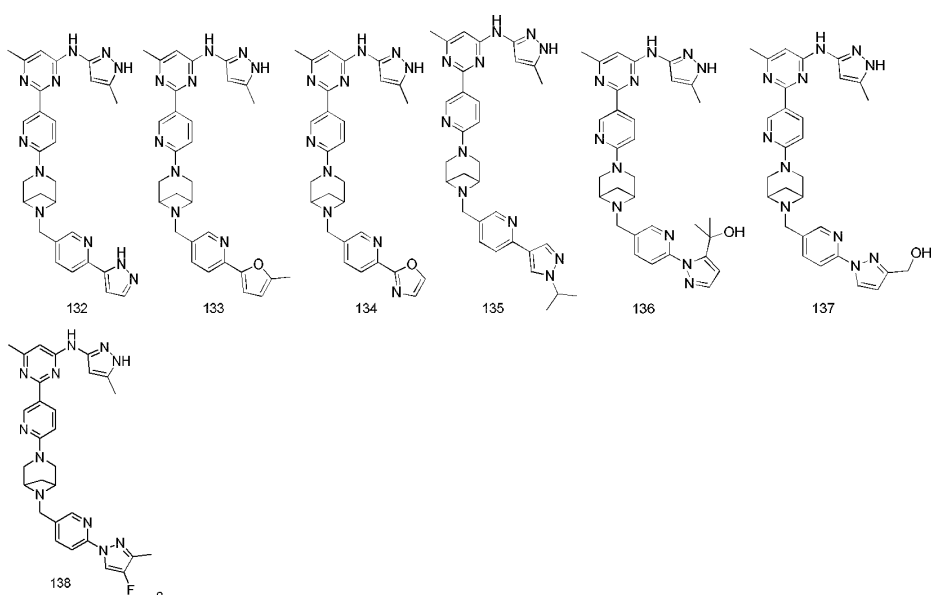
9. 权利要求 1 所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳

定同位素衍生物、代谢物或前药，
其中所述化合物选自：





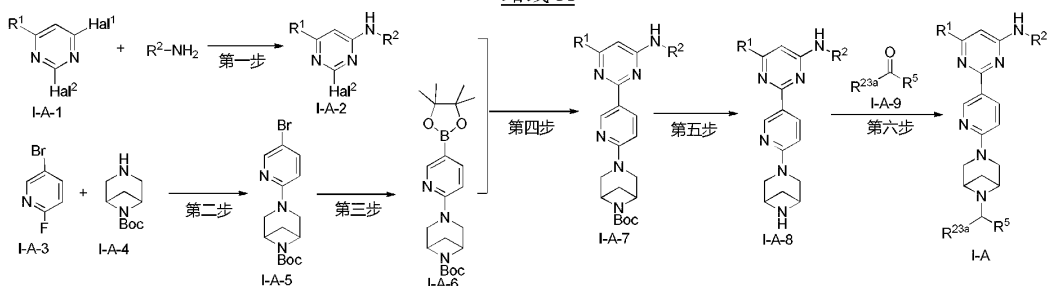




和

10. 制备权利要求 8 的化合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

路线 A



Hal^1 和 Hal^2 各自独立地为 F、Cl、Br 或 I; 优选地, Hal^1 为 F、Cl、Br 或 I, 且 Hal^2 为 Cl、Br 或 I;

R^1 选自 H、氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基(例如 C_{1-6} 烷氧基)、 C_{3-8} 环烷基、4-6 元杂环基和 $\text{-NR}^{20a}\text{R}^{20b}$, 所述烷基、杂烷基(例如烷氧基)、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基和 C_{1-4} 杂烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基);

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、4-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基, 所述烷基、杂烷基、环烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 杂烷基和 C_{3-6} 环烷基;

R^{23a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-8} 环烷基, 所述烷基、烷氧基和环烷基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: OH、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基; 且

R^{20a} 、 R^{20b} 和 R^5 如权利要求 8 式 I-A 所定义;

第一步: 化合物 I-A-1 与 $\text{R}^2\text{-NH}_2$ 在碱存在下反应生成化合物 I-A-2;

第二步: 化合物 I-A-3 与 I-A-4 在碱存在下反应生成化合物 I-A-5;

第三步: 化合物 I-A-5 与含硼试剂反应生成化合物 I-A-6;

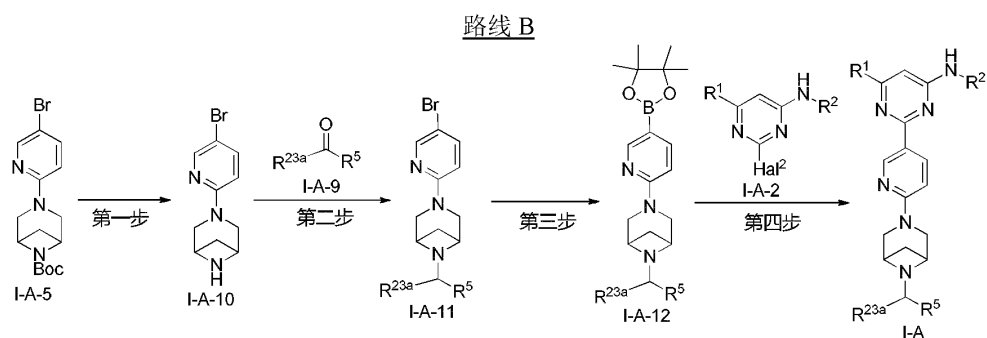
第四步: 化合物 I-A-2 与 I-A-6 反应生成化合物 I-A-7;

第五步: 化合物 I-A-7 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-A-8;

第六步: 化合物 I-A-8 与 I-A-9 反应生成化合物 I-A;

或者,

所述方法包括以下步骤:



其中：

各基团如上文路线 A 所定义；

第一步：化合物 I-A-5 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-A-10；

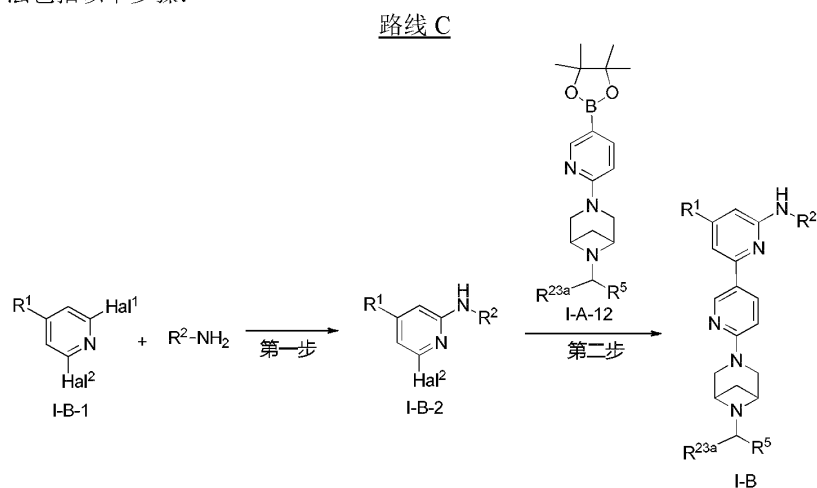
第二步：化合物 I-A-10 与 I-A-9 反应生成化合物 I-A-11；

第三步：化合物 I-A-11 与含硼试剂反应生成化合物 I-A-12；

第四步：化合物 I-A-12 与 I-A-2 反应生成化合物 I-A；

或者，

所述方法包括以下步骤：



其中：

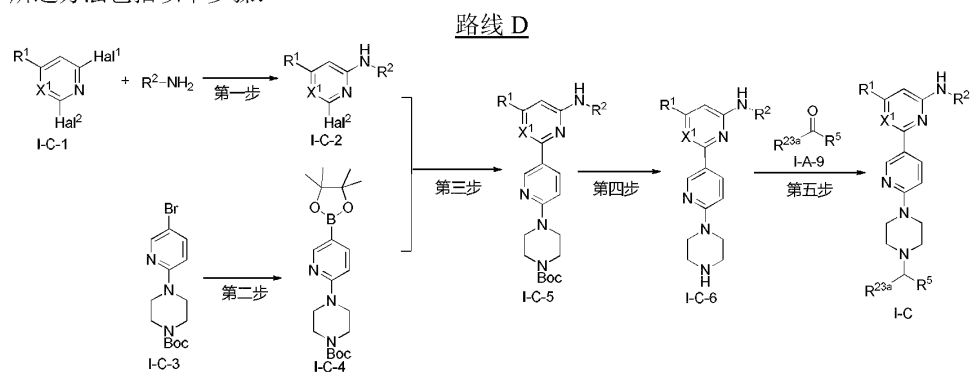
各基团如上文路线 A 所定义；

第一步：化合物 I-B-1 与 R²-NH₂ 在碱存在下反应生成化合物 I-B-2；

第二步：化合物 I-B-2 与 I-A-12 反应生成化合物 I-B；

或者，

所述方法包括以下步骤：



其中：

各基团如上文路线 A 所定义；且 X^1 选自 CH 和 N；

第一步：化合物 I-C-1 与 R^2-NH_2 在碱存在下反应生成化合物 I-C-2；

第二步：化合物 I-C-2 与含硼试剂反应生成化合物 I-C-4；

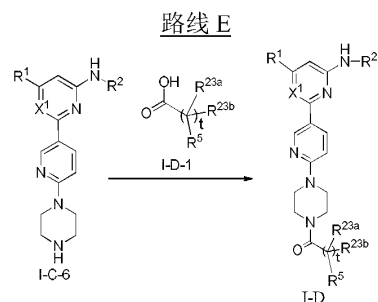
第三步：化合物 I-C-2 与 I-C-4 反应生成化合物 I-C-5；

第四步：化合物 I-C-5 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-C-6；

第五步：化合物 I-C-6 与 I-A-9 反应生成化合物 I-C；

或者，

所述方法包括以下步骤：



其中：

R^1 和 R^2 如路线 A 所定义；

R^5 如权利要求 8 式 I-D 所定义；

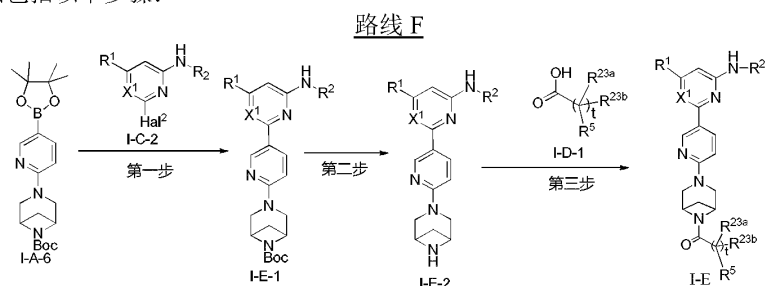
R^{23a} 和 R^{23b} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-8} 环烷基；或者 R^{23a} 与 R^{23b} 连同其所连接的 C 原子一起形成 3-8 元环烷基或杂环基，所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自任选地被 一个或多个选自下列的取代基取代：CN、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷基 和 C_{1-4} 卤代烷氧基；

X^1 选自 CH 和 N；且

t 为 0 或 1；

或者，

所述方法包括以下步骤：



其中：

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^{23a} 、 R^{23b} 和 t 如路线 E 所定义；

X^1 选自 CH 和 N；且

Hal^2 为 F、Cl、Br 或 I；优选地， Hal^2 为 Cl、Br 或 I；

第一步：化合物 I-C-2 与 I-A-6 反应生成化合物 I-E-1；

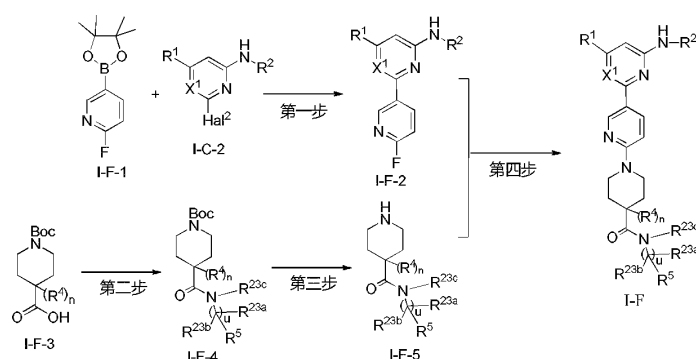
第二步：化合物 I-E-1 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-E-2；

第三步：化合物 I-E-2 与 I-D-1 经缩合反应生成化合物 I-E；

或者，

所述方法包括以下步骤：

路线 G



其中：

R^1 、 R^2 、 R^{23a} 、 R^{23b} 和 R^5 如路线 E 所定义；

X^1 选自 CH 和 N；

R^4 不存在或者选自羟基、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 杂烷基(例如 C_{1-6} 烷氧基)；

R^{23c} 为 H、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：OH、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 羟烷基；

Hal^2 为 F、Cl、Br 或 I；优选地， Hal^2 为 Cl、Br 或 I；

u 为 0 或 1；且

n 为 0 或 1；

第一步：化合物 I-C-2 与 I-F-1 反应生成化合物 I-F-2；

第二步：化合物 I-F-3 与胺反应生成化合物 I-F-4；

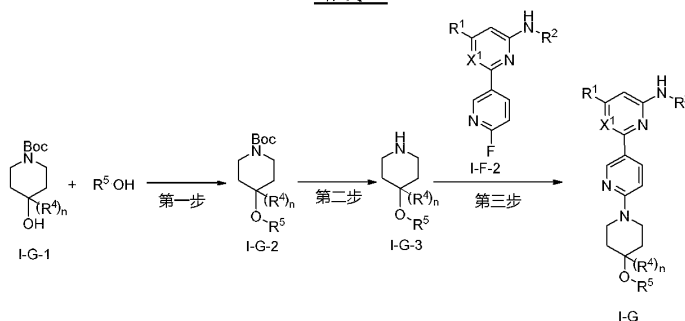
第三步：化合物 I-F-4 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-F-5；

第四步：化合物 I-F-2 与 I-F-5 在碱存在下反应生成化合物 I-F；

或者，

所述方法包括以下步骤：

路线 H



其中：

R^1 和 R^2 如路线 A 所定义；

X^1 选自 CH 和 N；

R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 杂烷基；

R^5 如上文式 I-G 所定义；且

n 为 0 或 1；

第一步：化合物 I-G-1 与 R^5 -OH 反应生成化合物 I-G-2；

第二步：化合物 I-G-2 在酸性条件下脱除保护基生成化合物 I-G-3；

第三步：化合物 I-F-2 与 I-G-3 在碱存在下经亲核取代反应生成化合物 I-G。

11. 药物组合物，其包含预防或治疗有效量的权利要求 1-9 中任意一项所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药；
任选地，所述药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的载体。

12. 权利要求 1-9 中任意一项所述的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药、或权利要求 11 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗与 RET 活性相关的疾病或病况的药物中的用途；

优选地，所述与 RET 活性相关的疾病或病况为癌症或肿瘤，或肠易激综合征；

所述癌症或肿瘤进一步优选为肺癌(例如非小细胞肺癌)、乳腺癌、头颈癌、直肠癌、肝癌、淋巴瘤、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌或乳头状甲状腺癌)、结肠癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胶质瘤、脑瘤或肉瘤。