



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I828712 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：108122091

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07D498/18 (2006.01)

C07D498/22 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/06/25 中國大陸

201810660162.6

(71)申請人：大陸商北京諾誠健華醫藥科技有限公司 (中國大陸) BEIJING INNOCARE PHARMA
TECH CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：孔祥龍 KONG, NORMAN XIANGLONG (CN) ; 周超 ZHOU, CHAO (CN) ; 鄭之
祥 ZHENG, ZHIXIANG (CN)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN 102971322A

審查人員：江盈盈

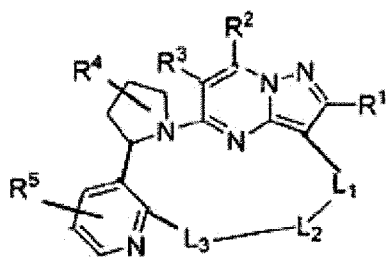
申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 75 頁

(54)名稱

作為 TRK 抑制劑的雜環化合物

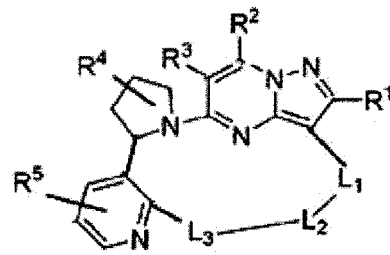
(57)摘要

本發明涉及化合物、含有其的藥物組合物、以及它們的製備方法,和其作為 TRK 抑制劑的用途。所述化合物為式 I 所示的化合物,或其藥學上可接受的鹽、前藥、溶劑化合物、多晶型體、異構體、穩定同位素衍生物。本發明還涉及所述化合物用於治療或預防由 TRK 介導的相關疾病例如腫瘤的用途以及應用其治療所述疾病的方法。



特徵化學式：

式 I



I



I828712

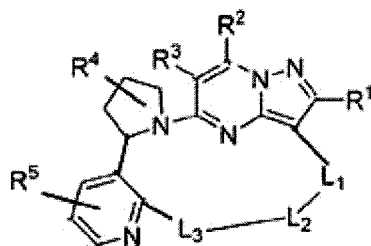
【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為 T R K 抑制劑的雜環化合物

【中文】

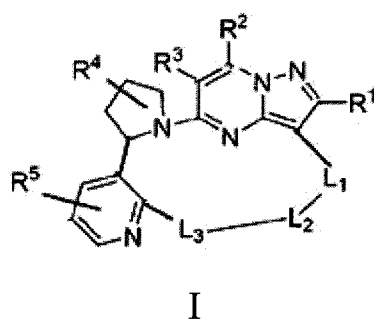
本發明涉及化合物、含有其的藥物組合物、以及它們的製備方法，和其作為 **TRK** 抑制劑的用途。所述化合物為式 I 所示的化合物，或其藥學上可接受的鹽、前藥、溶劑化合物、多晶型體、異構體、穩定同位素衍生物。本發明還涉及所述化合物用於治療或預防由 **TRK** 介導的相關疾病例如腫瘤的用途以及應用其治療所述疾病的方法。



【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 式 I



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為 TRK 抑制劑的雜環化合物

【技術領域】

本發明涉及化合物、含有其的藥物組合物和其作為 TRK 抑制劑的用途。更具體說，本發明提供了新的作為 TRK 抑制劑的化合物、含有這種化合物的藥物組合物和應用所述化合物治療或預防由 TRK 介導的相關疾病的方法，所述相關疾病例如腫瘤。本發明還涉及製備下文所描述的化合物的方法。

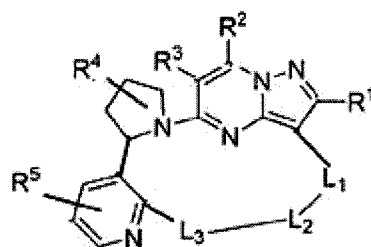
【先前技術】

TRK(Tropomyosin receptor kinase，原肌球蛋白受體激酶)是存在於多種組織中神經營養受體的酪氨酸激酶，在細胞增值和成活過程中活化多種下游過程。TRK 原癌基因家族有三個成員：TRK A、B 和 C，分別通過 NTRK1、NTRK2、NTRK3 編碼。神經營養因子和 TRK 蛋白的結合導致受體二聚化、磷酸化和下游的信號通路激活，包括 Ras/MAPK、PI3K/AKT 和 PLC γ 通路，從而調節細胞增殖、分化、代謝、離亡(Brodeur G. M., Minturn J. E., Ho R, *et al. Clinical Cancer Research*, 2009, 15, 3244-50)。激酶融合的基因組學分析確認 NTRK 基因融合出現在多種癌症中：例如膠質瘤、肝膽管型肝癌、乳頭狀甲狀腺癌、結腸

癌、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胰腺癌、肉瘤和黑色素瘤 (Khotskaya, Y. B. *et al. Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 173, 58-66)。研究和開發TRK抑制劑可以治療NTRK融合蛋白的各種腫瘤，具有巨大的潛力和廣闊的市場前景。在早期臨床試驗中用TRK抑制劑larotrectinib(LOXO-101)治療的38名(76%)患者的病情得到客觀緩解。其中6名(12%)患者病情完全緩解，用現有的手段檢測不到腫瘤存在。在這些患者中，有30名患者的病情緩解時間超過一年(2017年美國臨床腫瘤學會年會)。但是，持續給藥出現的靶標突變使得腫瘤產生耐藥性。臨床已出現NTRK突變的病例，如NTRK1 G595R和G667C的突變(Russo, M.等 *Cancer Discovery*, 2016, 6(1), 36-44)。因此，有必要研發活性高，副作用小，並且對TRK突變有效的TRK抑制劑。

【發明內容】

本發明的目的在於提供一種可用作TRK抑制劑的如式I所示的化合物、其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽：



其中：

L_1 選自 $-NR^6C(O)-$ 、 $-NR^6CON(R^7)-$ 、 $-NR^6S(O)_m-$ 和 $-NR^6S(O)_mN(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3 取代的含氮雜芳基連接，優選地， L_1 選自 $-NR^6C(O)-$ 和 $-NR^6CON(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3 取代的含氮雜芳基連接； L_1 最優選選自 $NR^6CON(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3 取代的含氮雜芳基連接；

L_2 選自 C1-C8亞烷基、C2-C8亞烯基、C2-C8亞炔基和 C3-C8亞環基，其中所述亞烷基、亞烯基、亞炔基、亞環基任選可被一個或多個 G1所取代， L_2 優選選自任選被一個或多個 G1所取代的 C1-C6亞烷基和 C2-C6亞烯基， L_2 更優選選自任選被一個或多個 G1所取代的 C1-C4亞烷基；

L_3 選自化學單鍵、 $-O-$ 和 $-N(R^x)-$ ， L_3 優選選自化學單鍵和 $-O-$ ， L_3 最優選選自 $-O-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 各自獨立選自氫、鹵素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8環基、3-8元雜環基、芳基、雜芳基、醛基、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、羧基、烯基、炔基、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_mNR^8R^9$ 和 $-NR^{11}S(O)_mNR^8R^9$ ，其中所述烷基、環基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8環基、3-8元雜環基、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{15}C(O)R^{12}$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_mR^{12}$ 、 $-NR^{15}S(O)_mR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(O)_mNR^{13}R^{14}$ 和

$-\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 的取代基所取代，優選 R^2 、 R^3 均為氫；更優選 R^1 、 R^2 、 R^3 均為氫；

R^4 選自氫、鹵素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8環基、3-8元雜環基、芳基、雜芳基、醛基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、羧基、烯基、炔基、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^8\text{R}^9$ 和 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^8\text{R}^9$ ，優選 R^4 選自氫、鹵素，更優選 R^4 為氫或氟；

R^5 選自氫、鹵素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8環基、3-8元雜環基、芳基、雜芳基、醛基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、羧基、烯基、炔基、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^8\text{R}^9$ 和 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^8\text{R}^9$ ，優選 R^5 選自氫、鹵素、C1-C6烷基和C3-C6環基，更優選 R^5 選自氫、鹵素、C1-C4烷基和C3-C6環基，進一步優選 R^5 選自氫和鹵素；最優選 R^5 選自氟；

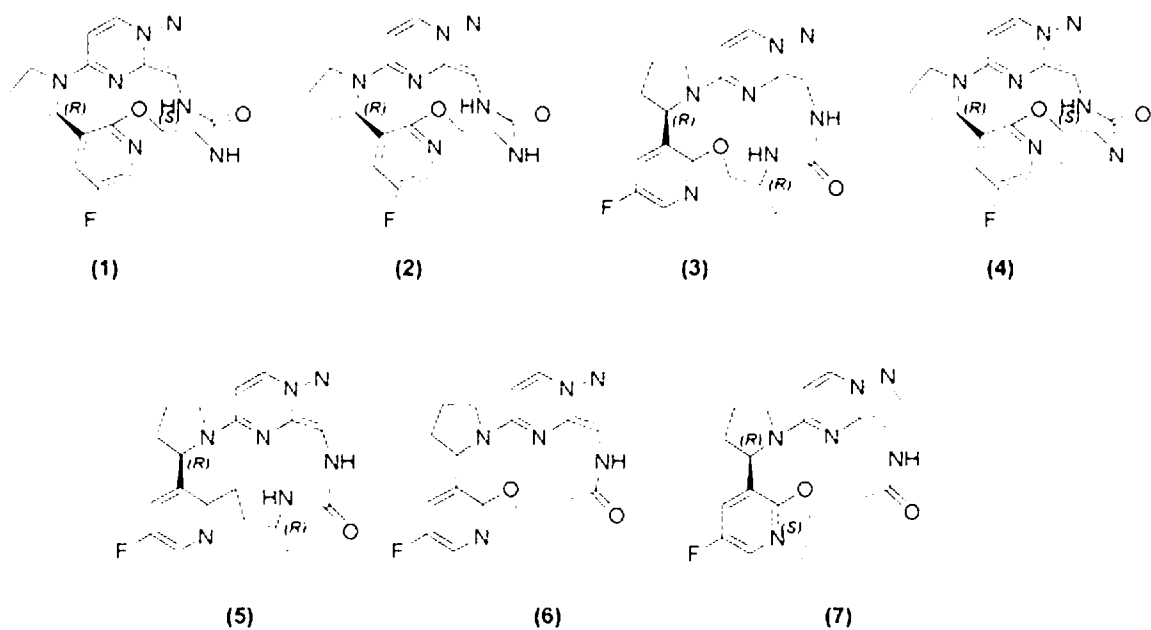
R^6 、 R^7 、 R^x 各自獨立地選自氫、C1-C8烷基、C1-C8鹵代烷基、雜烷基、C3-C8環基、3-8元單環雜環基、單環雜芳基、單環芳基、烯基和炔基，優選 R^6 、 R^7 、 R^x 各自獨立地選自氫、C1-C6烷基和C1-C6鹵代烷基，進一步優選 R^6 、 R^7 、 R^x 各自獨立地選自氫、C1-C4烷基和C1-C4鹵代烷基；更進一步優選 R^6 、 R^7 、 R^x 各自獨立地選自氫和C1-C4烷基；

G1選自鹵素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8環基、3-8元雜環基、芳基、雜芳基、醛基、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、羧基、烯基、炔基、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{mR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{mR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{mNR}^8\text{R}^9$ 和 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{mNR}^8\text{R}^9$ ，優選G1選自鹵素，C1-C6烷基， $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ；更優選G1選自鹵素，C1-C4烷基， $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ；其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 的取代基所取代；當兩個G1位於同一個碳原子上或者相鄰碳原子上時，這兩個G1任選與其連接的碳原子一起形成3-8元環基，優選形成3-6元環烷基，所形成的環烷基任選被一個或多個選自鹵素， OR^{16} 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 的取代基所取代；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 各自獨立地選自氫、C1-C8烷基、C1-C8鹵代烷基、雜烷基、C3-C8環基、3-8元單環雜環基、單環雜芳基、單環芳基、烯基和炔基； R^8 和 R^9 、 R^{13} 和 R^{14} 可以形成3-7元的雜環基；

且m為1或2；

其中所述化合物不包括下列化合物(1)至(7)：



【實施方式】

在本發明一個優選的實施方案中，提供如通式I所示的化合物、其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽，其中：

L_1 選自 $-NR^6C(O)-$ 、 $-NR^6CON(R^7)-$ 、 $-NR^6S(O)_m-$ 和 $-NR^6S(O)_mN(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3 取代的含氮雜芳基連接；

L_2 選自 C1-C6亞烷基、C2-C6亞烯基、C2-C6亞炔基和 C3-C6亞環基，其中所述亞烷基、亞烯基、亞炔基、亞環基任選可被一個或多個 $G1$ 所取代；

L_3 選自化學單鍵和 $-O-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 各自獨立選自氫、鹵素、C1-C6烷基、C3-C6環基、3-6元雜環基、芳基和雜芳基，其中所述烷基、環基、雜環基、芳基或雜芳基任選被一個或多個選自鹵

素、氰基、C1-C6烷基、C3-C6環基和3-6元雜環基的取代基所取代；

R^4 選自氫、鹵素、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ；

R^5 選自氫、鹵素、C1-C6烷基和C3-C6環基；

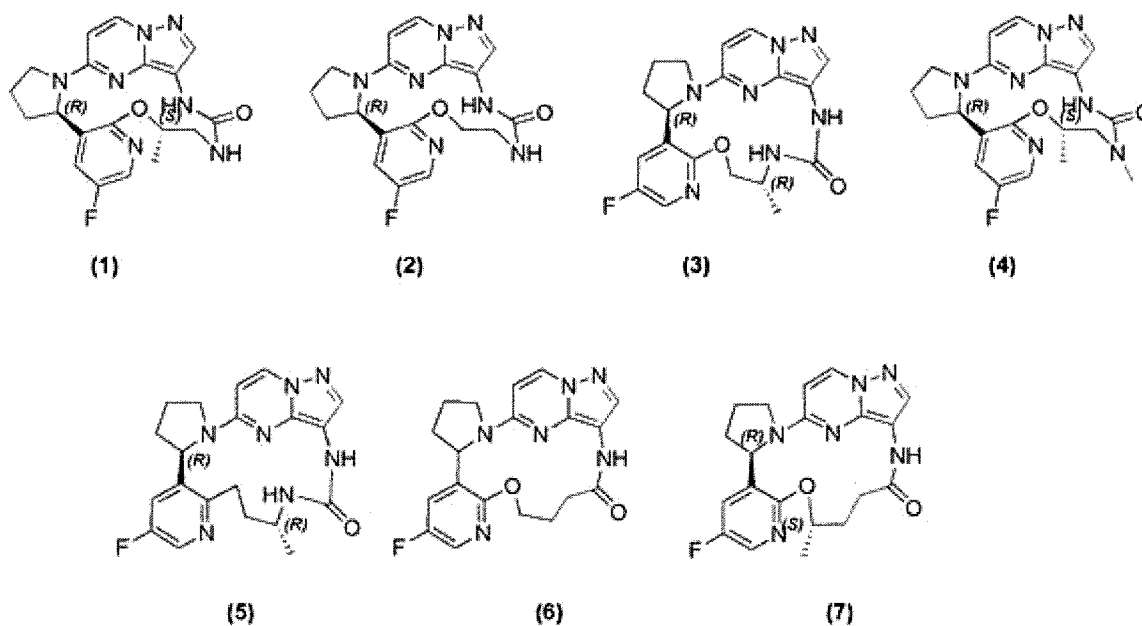
R^6 、 R^7 各自獨立地選自氫、C1-C6烷基、C1-C6鹵代烷基；

$G1$ 選自鹵素、C1-C6烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{16}$ 的取代基所取代；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地選自氫、C1-C6烷基和C1-C6鹵代烷基；

且 m 為 1 或 2；

其中所述化合物不包括下列化合物(1)至(7)：



在本發明的另一個優選實施方案中，提供如通式I所示的化合物、其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素

衍生物或其藥學上可接受的鹽；其中：

L_1 選自 $-NR^6C(O)-$ 和 $-NR^6CON(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3 取代的含氮雜芳基連接；

L_2 選自 C1-C6 亞烷基、C2-C6 亞烯基、C2-C6 亞炔基和 C3-C6 亞環基，其中所述亞烷基、亞烯基、亞炔基、亞環基任選可被一個或多個 $G1$ 所取代；

L_3 選自化學單鍵和 $-O-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 各自獨立選自氫、鹵素、C1-C4 烷基、C4-C6 環基和 4-6 元雜環基，其中所述烷基、環基和雜環基任選被一個或多個選自鹵素的取代基所取代；

R^4 選自氫、鹵素、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ；

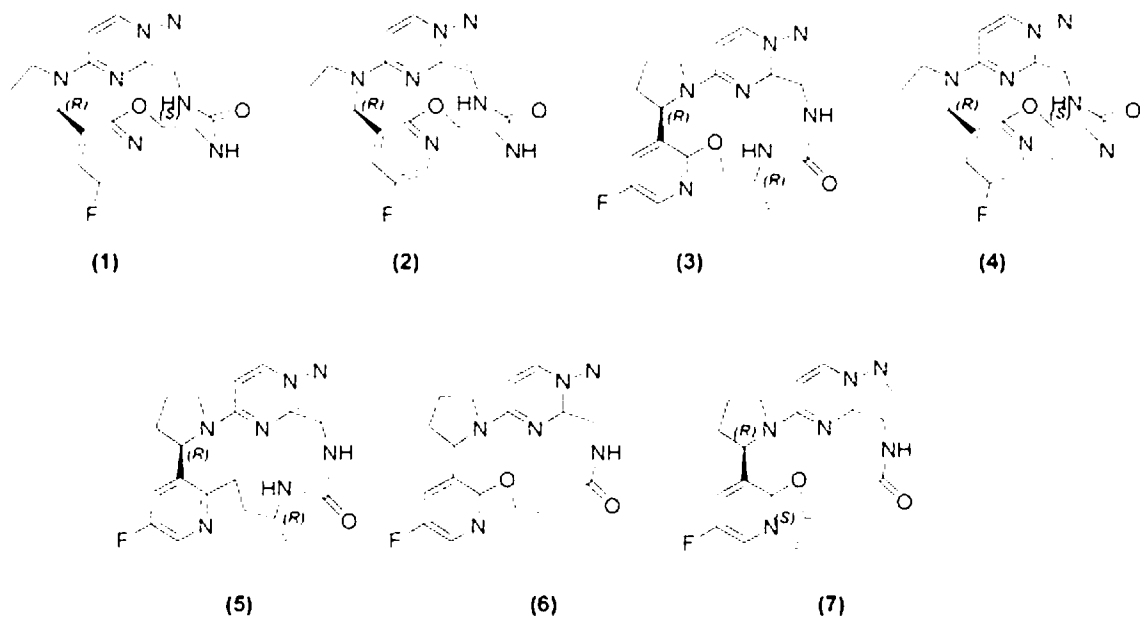
R^5 選自氫、鹵素、C1-C6 烷基和 C3-C6 環基；

R^6 、 R^7 各自獨立地選自氫、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基；

$G1$ 選自鹵素、C1-C6 烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{16}$ 的取代基所取代；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地選自氫、C1-C6 烷基和 C1-C6 鹵代烷基；

其中所述化合物不包括下列化合物 (1) 至 (7)：



在本發明的另一個優選實施方案中，提供如通式I所示的化合物、其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽；其中：

L_1 選自 $-NR^6CON(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3 取代的含氮雜芳基連接；

L_2 選自 C1-C4亞烷基、C2-C4亞烯基、C2-C4亞炔基和 C3-C4亞環基，其中所述亞烷基、亞烯基、亞炔基、亞環基任選可被一個或多個 $G1$ 所取代；

L_3 選自化學單鍵和 $-O-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 各自獨立地選自氫、鹵素和 C1-C4烷基，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素的取代基所取代；

R^4 選自氫、鹵素、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ；

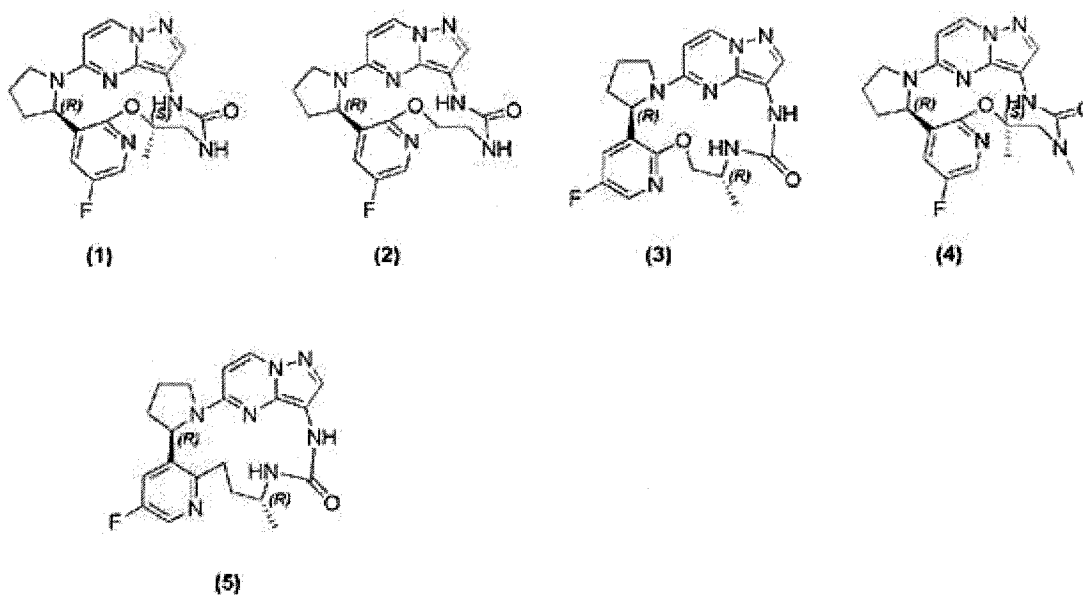
R^5 選自氫、鹵素、C1-C6烷基和 C3-C6環基；

R^6 、 R^7 各自獨立地選自氫、C1-C6烷基、C1-C6鹵代烷基；

G1選自鹵素、C1-C6烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{16}$ 的取代基所取代；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地選自氫、C1-C6烷基和C1-C6鹵代烷基；

其中所述化合物不包括下列化合物(1)至(5)：



在本發明的另一個優選實施方案中，提供如通式I所示的化合物、其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽；其中：

L_1 選自 $-NR^6CON(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3 取代的含氮雜芳基連接；

L_2 選自C1-C4亞烷基和C2-C4亞烯基，其中所述亞烷基和亞烯基任選可被一個或多個G1所取代；

L_3 選自化學單鍵和 $-O-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 各自獨立地選自氫、鹵素和C1-C4烷基，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素的取代基所取

代；

R^4 選自氫、鹵素、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ；

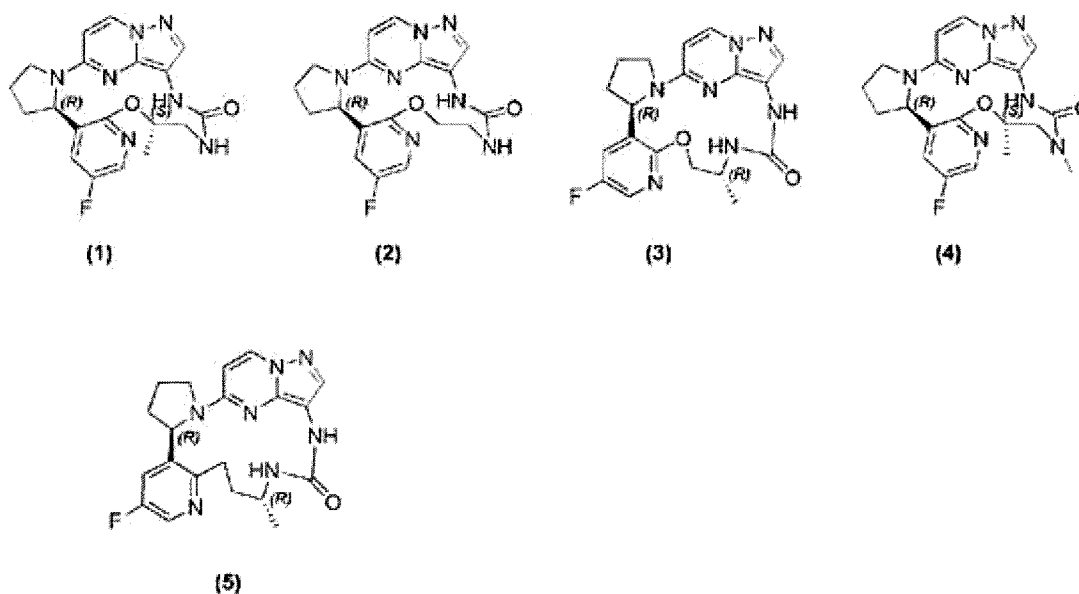
R^5 選自氫、鹵素、C1-C4烷基和C3-C6環基；

R^6 、 R^7 各自獨立地選自氫、C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基；

G1選自鹵素、C1-C4烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{16}$ 的取代基所取代；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地選自氫、C1-C4烷基和C1-C4鹵代烷基；

其中所述化合物不包括下列化合物(1)至(5)：



在本發明的另一個優選實施方案中，提供如通式I所示的化合物、其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽；其中：

L_1 選自 $-NR^6CON(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3

取代的含氮雜芳基連接；

L_2 選自C1-C4亞烷基，其中所述亞烷基任選可被一個或多個G1所取代；

L_3 選自-O-；

R^1 、 R^2 、 R^3 各自獨立地選自氫、鹵素和C1-C4烷基，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素的取代基所取代；

R^4 選自氫、鹵素、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ；

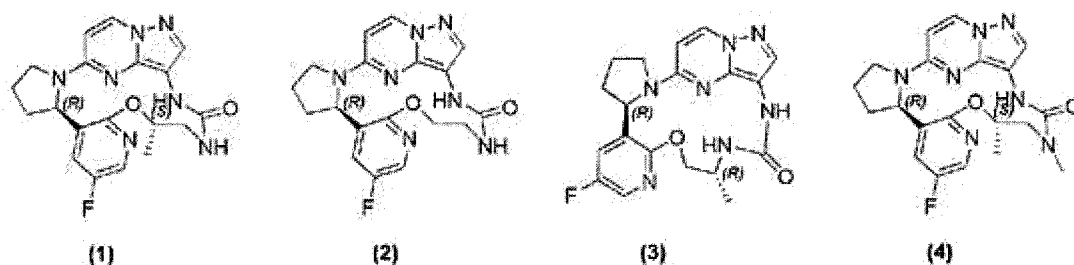
R^5 選自氫、鹵素和C1-C4烷基；

R^6 、 R^7 各自獨立地選自氫、C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基；

G1選自鹵素、C1-C4烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{16}$ 的取代基所取代；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地選自氫、C1-C4烷基和C1-C4鹵代烷基；

其中所述化合物不包括下列化合物(1)至(4)：



在本發明的另一個優選實施方案中，提供如通式I所示的化合物、其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素

衍生物或其藥學上可接受的鹽；其中：

L_1 選自 $-NR^6CON(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3 取代的含氮雜芳基連接；

L_2 選自 C1-C4亞烷基，其中所述亞烷基任選可被一個或多個 G1所取代；

L_3 選自 $-O-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 各自獨立地選自氫和鹵素；

R^4 選自氫和鹵素；

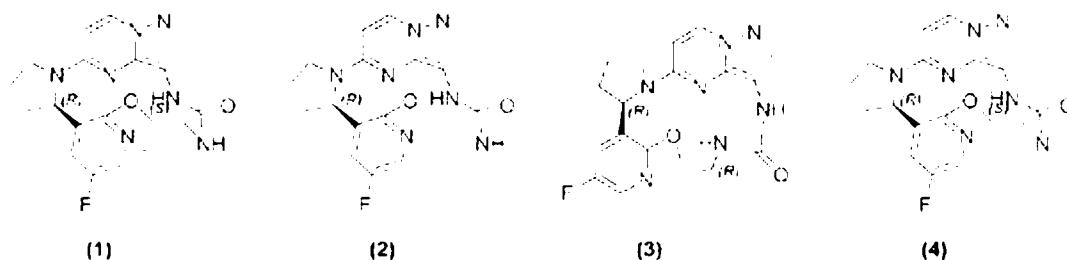
R^5 選自氫、鹵素和 C1-C4烷基，位於 L_3 的對位；

R^6 、 R^7 各自獨立地選自氫和 C1-C4烷基；

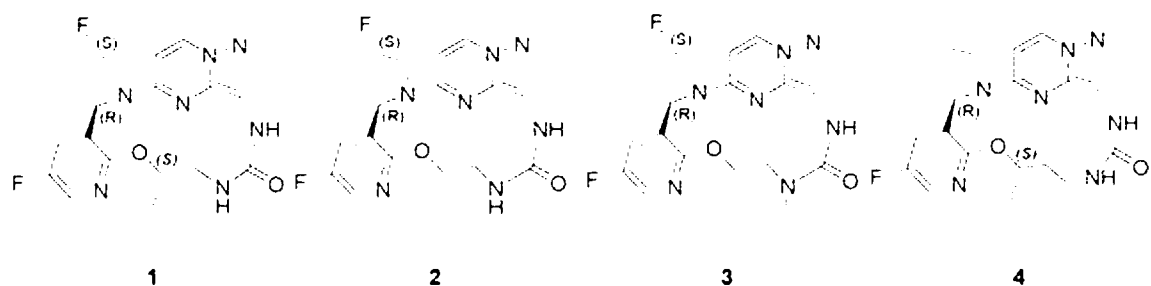
G1選自鹵素、C1-C4烷基，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{16}$ 的取代基所取代；

R^{11} 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地選自氫、C1-C4烷基和 C1-C4鹵代烷基；

其中所述化合物不包括下列化合物(1)至(4)：



在本發明的另一個優選實施方案中，提供如通式I所示的化合物、其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽；其特徵在於所述的化合物選自：



本發明進一步涉及一種藥物組合物，所述藥物組合物包括前文任意一個實施方案中所述的化合物或其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽及藥學上可接受的載體、稀釋劑、賦形劑。

本發明還涉及根據本發明任意一個實施方案中所述的化合物或其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽、或根據本發明所述的藥物組合物在製備藥物中的用途，其中所述藥物用於治療或者預防TRK介導的疾病，例如癌症，尤其是惡性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、腦膠質瘤。

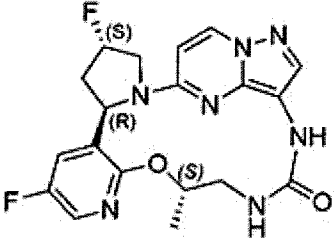
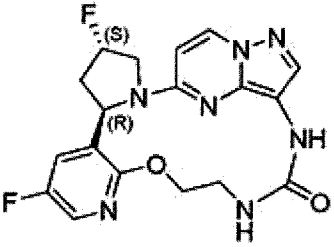
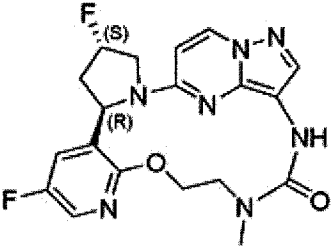
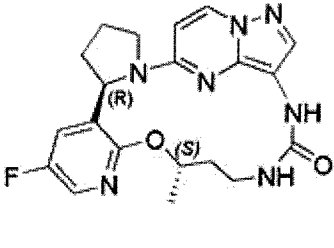
本發明還涉及一種治療或者預防TRK介導的疾病(例如腫瘤，尤其是惡性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、腦膠質瘤)的方法，其包括給予有需要的患者治療有效量的本發明任意一個實施方案中所述的化合物或其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或藥學上可接受的鹽、或本發明所述的藥物組合物。

本發明的另一方面涉及本發明任意一個實施方案中所述的通式(I)所示的化合物、或其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或藥學上可接受的鹽、或藥物組

合物，其用於治療或者預防 TRK 介導的疾病，例如腫瘤，尤其是惡性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、腦膠質瘤。

本發明的另一方面涉及作為治療和/或預防腫瘤等疾病的本發明任意一個實施方案中所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、其混合物形式、及其可藥用的鹽。

本發明的典型化合物包括，但並不限於：

1.	 1 (2²R,2⁴S,5S)-2⁴,3⁵-二氟-5-甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮
2.	 2 (2²R,2⁴S)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮
3.	 3 (2²R,2⁴S)-2⁴,3⁵-二氟-7-甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮
4.	 4 (2²R,5S)-3⁵-氟-5-甲基-4-氧雜-8,10-二氮雜-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環癸烷-9-酮

以及它們的異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽。

本發明通式(I)所示化合物為TRK抑制劑，因此本發明通式(I)所示化合物可用於治療或者預防TRK介導的疾病，例如腫瘤，尤其是惡性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、腦膠質瘤。

本發明進一步涉及一種藥物組合物，所述藥物組合物包含本發明所述的通式(I)所示化合物或其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽及藥學上可接受的載體、稀釋劑、賦形劑。

本發明另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或其藥學上可接受的鹽、或所述的藥物組合物在製備藥物中的用途，其中所述藥物用於治療或者預防TRK介導的疾病，例如腫瘤，尤其是惡性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、腦膠質瘤。

本發明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、其混合物形式、及其可藥用的鹽，或所述藥物組合物在製備治療和/或預防腫瘤的藥物中的用途。

根據本發明，所述藥物可以是任何藥物劑型，包括但不限於片劑、膠囊劑、溶液劑、凍幹製劑、注射劑。

本發明的藥物製劑可以以每劑量單位包含預定量的活性成分的劑量單位形式給藥。這種單位可根據治療的病

症、給藥方法和患者的年齡、體重和狀況包含例如 0.5 毫克至 1 克，優選 1 毫克至 700 毫克，特別優選 5 毫克至 300 毫克的本發明的化合物，或藥物製劑可以以每劑量單位包含預定量的活性成分的劑量單位形式給藥。優選劑量單位制劑是包含如上指示的日劑量或分劑量或其相應分數的活性成分的那些。此外，可以使用製藥領域中公知的方法製備這種類型的藥物製劑。

本發明藥物製劑可適於通過任何所需的合適方法給藥，例如通過經口(包括口腔或舌下)、直腸、經鼻、局部(包括口腔、舌下或經皮)、陰道或腸胃外(包括皮下、肌內、靜脈內或皮內)方法給藥。可以使用製藥領域中已知的所有方法通過例如將活性成分與一種或多種賦形劑或一種或多種輔助劑合併來製備這樣的製劑。

本發明還涉及一種治療或者預防 TRK 介導的疾病(例如腫瘤，尤其是惡性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、腦膠質瘤)的方法，其包括給予有需要的患者治療有效量的本發明所述的化合物或其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或藥學上可接受的鹽、或本發明所述的藥物組合物。

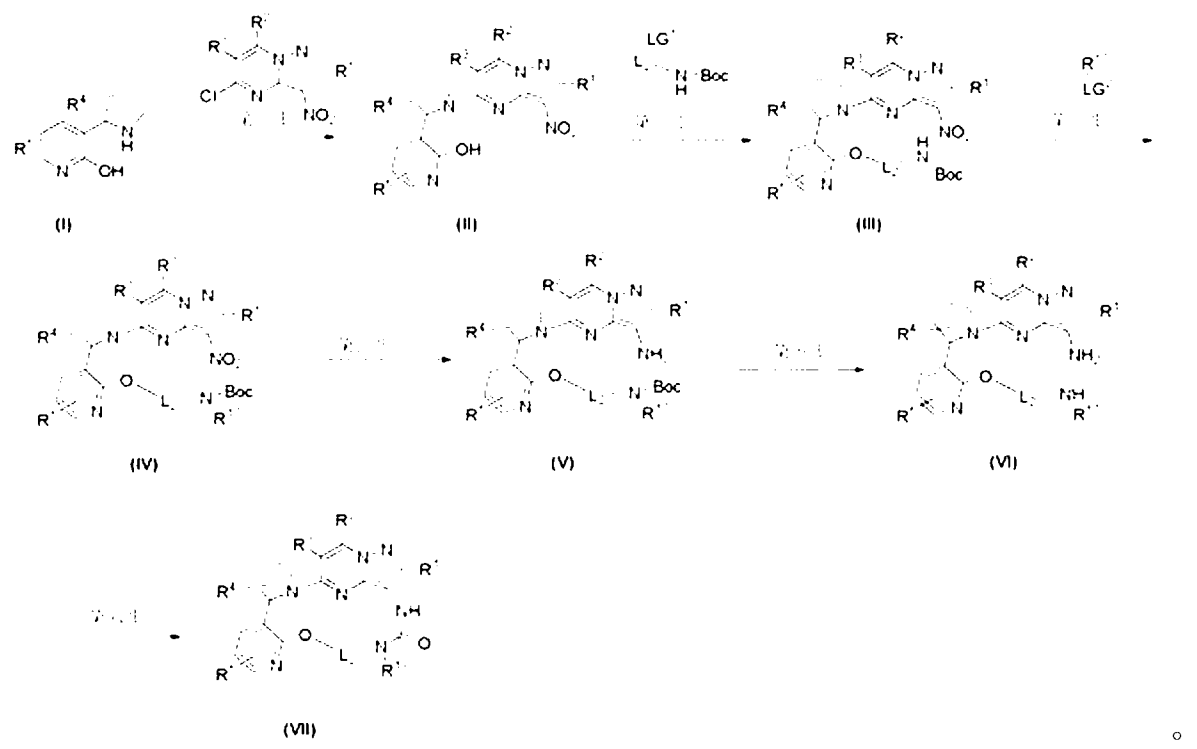
本發明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物、或其異構體、前藥、溶劑合物、穩定的同位素衍生物或藥學上可接受的鹽、或藥物組合物，其用於治療或者預防 TRK 介導的疾病，例如腫瘤，尤其是惡性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、腦膠質瘤。

本發明的另一方面涉及作為治療和/或預防腫瘤等疾病的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、其混合物形式、及其可藥用的鹽。

製備流程

本發明還提供製備所述化合物的方法。

流程 1



相應地，各取代基定義如下：

- R¹、R²、R³各自獨立選自氫、鹵素和C1-C4烷基；
- R⁴選自氫、鹵素、-NR⁸R⁹、-OR¹⁰；
- R⁵選自氫、鹵素、C1-C4烷基和C3-C6環基；
- R¹⁷選自氫、C1-C4烷基；

L_2 獨立地選自C1-C4亞烷基、其中所述亞烷基任選可被一個或多個鹵素、C1-C4烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^8R^9$ 所取代，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{16}$ 的取代基所取代；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地選自氫、C1-C4烷基和C1-C4鹵代烷基；

第一步：

取代反應在正丁醇或者*N,N*-二甲基乙醯胺等溶劑中進行，加入*N,N*-二異丙基乙胺或者1,8-二氮雜二環十一碳-7-烯(DBU)等，在60～80℃微波或油浴加熱條件下進行；反應得到化合物(II)；

第二步：

LG^1 為Cl，Br，I等鹵素或OTf，OTs，OMs等離去基團，取代反應在乙腈等溶劑中進行，加入鹼如碳酸鉀等，在50～100℃微波或油浴加熱條件下進行；反應得到化合物(III)；

第三步：

LG^2 為Cl，Br，I等鹵素或OTf，OTs，OMs等離去基團，取代反應在*N,N*-二甲基甲醯胺等溶劑中進行，同時加入鹼如氫化鈉等，在0～25℃條件下進行；反應得到化合物(IV)；

第四步：

硝基的還原反應使用鋅粉作為還原劑；加入飽和的氯化銨溶液，反應在二氯甲烷等溶劑中，在0～25℃條件下進行；反應得到化合物(V)；

第五步：

叔丁氧羰基的脫保護反應使用三氟乙酸作為酸；在二氯甲烷等溶劑中，反應在0～25℃條件下進行；反應得到化合物(VI)；

第六步：

二胺(VI)成脲的反應使用*N,N'*-羰基二咪唑或者*N,N'*-羰基二(1,2,4-三氮唑)，有時加入鹼如三乙胺等，反應在*N,N*-二甲基甲醯胺等溶劑中進行，在20～50℃室溫或油浴加熱條件下進行；反應得到化合物(VII)。

具體實施方式

定義

除非有相反陳述，否則下列用在說明書和權利要求書中的術語具有下述含義。

在本文中使用的表示方式“C_x-C_y”表示碳原子數的範圍，其中x和y均為整數，例如C₃-C₈環基表示具有3-8個碳原子的環基，C₀-C₂烷基表示具有0-2個碳原子的烷基，

其中 C0 烷基是指化學單鍵。

在本文中，術語“烷基”指飽和的脂族烴基團，包括 1 至 20 個碳原子的直鏈和支鏈基團，例如可以是 1 至 18 個碳原子、1 至 12 個碳原子、1 至 8 個碳原子、1 至 6 個碳原子或 1 至 4 個碳原子的直鏈和支鏈基團。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、及其各種支鏈異構體等。烷基可以是任選取代的或未取代的。

在本文中，術語“烯基”指含有至少 1 個碳碳雙鍵的直鏈、支鏈烴基，其可包括 2 至 20 個碳原子，例如可以是 2 至 18 個碳原子、2 至 12 個碳原子、2 至 8 個碳原子、2 至 6 個碳原子或 2 至 4 個碳原子的直鏈和支鏈基團。其中可以存在 1-3 個碳碳雙鍵，優選存在 1 個碳碳雙鍵。術語“C2-4 烯基”是指具有 2-4 個碳原子的烯基。包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁烯-2-基、2-甲基丁烯基。所述的烯基可以被取代。

在本文中，術語“炔基”是指含有至少 1 個碳碳三鍵的直鏈、支鏈烴基，其可包括 2 至 20 個碳原子，例如可以是 2 至 18 個碳原子、2 至 12 個碳原子、2 至 8 個碳原子、2 至 6 個碳原子或 2 至 4 個碳原子的直鏈和支鏈基團。其中可以存

在1-3個碳碳三鍵，優選存在1個碳碳三鍵。術語“C2-4炔基”是指具有2-4個碳原子的炔基。非限制性實例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和丁炔-2-基、3-甲基丁炔基。

在本文中，術語“亞烷基”、“亞烯基”、“亞炔基”分別指具有兩個端部單價基團核心的取代或未取代的烷基、烯基和炔基，其是從兩個端部碳原子的每個碳原子上除去一個氫原子所產生的；所述“亞烷基”、“亞烯基”、“亞炔基”通常具有1-8個碳原子，優選1-6個碳原子，更優選具有1-4個碳原子。“亞烷基”的非限制性實例包括取代或未取代的亞甲基、亞乙基、亞丙基、亞丁基等；“亞烯基”的非限制性實例包括取代或未取代的亞乙烯基、亞丙烯基、亞丁烯基等；“亞炔基”的非限制性實例包括取代或未取代的亞乙炔基、亞丙炔基、亞丁炔基等；

在本文中，術語“環基”指全碳飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴基，其包括3至12個環原子，例如可以是3至12個、3至10個、3至8個或3至6個環原子，或者可以是3、4、5、6元環。單環環基的非限制性實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等。環基可以是取代的或未取代的。

在本文中，術語“亞環基”指具有兩個端部單價基團核心的取代或未取代的環基，環基具有前文所述定義。

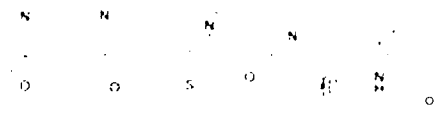
“亞環基”的非限制性實例包含亞環丙基、亞環丁基、亞

環戊基、亞環戊烯基、亞環己基、亞環己烯基、亞環己二烯基、亞環庚基、亞環庚三烯基、亞環辛基等。亞環基可以是取代的或未取代的。

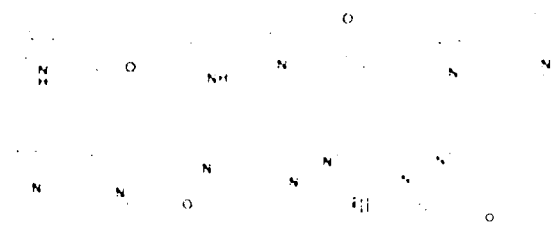
在本文中，術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環、雙環或多環環狀烴基，其包括3至20個環原子，例如可以是3至16個、3至12個、3至10個、3至8個或3至6個環原子，其中一個或多個環原子選自氮、氧或S(O)*m*(其中*m*是整數0至2)的雜原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。優選包括3至12個環原子，其中1~4個是雜原子，更優選雜環基環包含3至10個環原子、更優選包括3至8個環原子，進一步優選3至6個環原子，最優選5元環或6元環，其中1~4個是雜原子，更優選1~3個是雜原子，最優選1~2個是雜原子。單環雜環基的非限制性實例包含吡咯烷基、呋啞基、呋嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高呋嗪基等。雙環和多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。

“螺雜環基”指5至20元，單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個環原子選自氮、氧或S(O)*m*(其中*m*是整數0至2)的雜原子，其餘環原子為碳。這些可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。優選為6至14元，更優選為7至10元。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，優選為單螺環基和雙螺環基。更優選為4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元

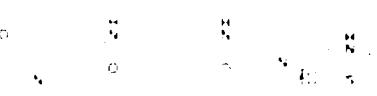
或5元/6元單螺環基。螺環基的非限制性實例包含



“稠雜環基”指5至20元，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子選自氮、氧或S(O) m (其中 m 是整數0至2)的雜原子，其餘環原子為碳。優選為6至14元，更優選為7至10元。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，優選為雙環或三環，更優選為5元/5元或5元/6元雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包含



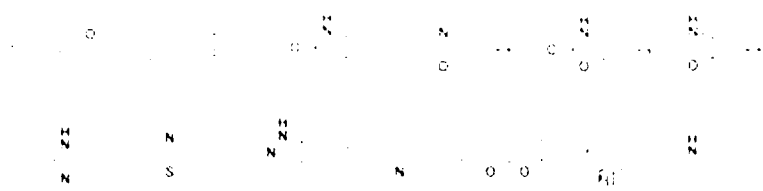
所述雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，非限制性實例包含：



等。雜環基可以是任選取代的或未取代的。

在本文中，術語“芳基”是指含有6至14個碳環原子的全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，具有共軛的 π 電子體系的多環(即其帶有相鄰對碳原子

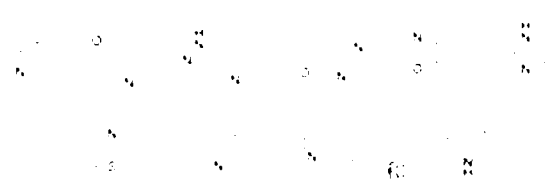
的環)基團。芳基可以是單環或多環的(即，可以含有一個以上的環)。在多環芳環的情況下，只要求多環系統中的一個環是芳香環，而其餘的環可以是飽和、部分飽和或不飽和環。芳基優選為6至10元的，例如苯基和萘基，最優選苯基。所述芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，非限制性實例包含：



芳基可以是取代的或未取代的。

在本文中，術語“亞芳基”是指分別具有兩個單價基團核心的取代或未取代的芳基，芳基的定義同前文所述。亞芳基的非限制性實例如亞苯基、亞萘基等。亞芳基可以是任選取代的或未取代的。

在本文中，術語“雜芳基”指包含1至4個雜原子、5至14個環原子的雜芳族體系，其中雜原子包括氧、硫和氮。雜芳基優選為5至10元。更優選是5元或6元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基等，所述雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，非限制性實例包含：



雜芳基可以是任選取代的或未取代的。

在本文中，術語“亞雜芳基”是指分別具有兩個單價基團核心的取代或未取代的雜芳基，雜芳基的定義同前文所述。亞雜芳基的非限制性實例如亞呋喃基、亞噻吩基、亞吡啶基、亞吡咯基、N-烷基亞吡咯基、亞嘧啶基、亞吡嗪基、亞咪唑基、亞四唑基、亞噁唑基、亞異噁唑基等。亞雜芳基可以是任選取代的或未取代的。

“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

“鹵代烷基”是指至少一個氫被鹵素基團代替的烷基取代基。典型的鹵素基團包括氯、氟、溴和碘。鹵代烷基的例子包括氟甲基、氟乙基、氯甲基、氯乙基、1-溴乙基、二氟甲基、三氟甲基和1,1,1-三氟乙基。應該認識到，如果取代基被一個以上的鹵素基團取代，則那些鹵素基團可以相同或不同(除非另有說明)。

“醛基”是指 -CHO。

“羧基”是指 -COOH。

“氰基”指 -CN。

“雜烷基”是指穩定的直鏈或者支鏈烴基，由指定數目的碳原子和至少一個選自氧，氮，硫的雜原子組成，其中氮，硫原子可以任選氧化，氮原子可以任選季胺化，雜原子氧，氮，硫可位於雜烷基的任意內部位置，也可以位

於烷基與分子餘下部分相連的位置，兩個或兩個以上的雜原子可以是獨立的，也可以是連續的。

“任選”或“任選地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“任選被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，優選為最多5個，更優選為1~3個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(通過實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的氨基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

所述取代基包括但不限於前文所述的各取代基。

“藥物組合物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。藥物組合物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

本發明所述“室溫”是指15-30℃。

本發明的化合物也可以存在為其異構體、前藥、溶劑合物或穩定的同位素衍生物。本領域技術人員將理解，這些異構體、前藥、溶劑合物或穩定的同位素衍生物通常具

有與本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽具有相似的活性，因而也涵蓋在本發明的保護範圍內。

本發明所述，“穩定的同位素衍生物”包括：式I中任意的氫原子被1-5個氘原子取代得到的同位素取代衍生物、式I中任意的碳原子被1-3個碳14原子取代得到的同位素取代衍生物或式I中任意的氧原子被1-3個氧18原子取代得到的同位素取代衍生物。

本發明所述的“藥學上可接受的鹽”在Berge, et al., “Pharmaceutically acceptable salts”, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19(1977)中有討論，並對藥物化學家來說是顯而易見，所述的鹽是基本上無毒性的，並能提供所需的藥代動力學性質、適口性、吸收、分布、代謝或排泄等。

本發明藥學上可接受的鹽可通過一般的化學方法合成。

一般情況下，鹽的製備可以通過游離鹼或酸與等化學當量或者過量酸(無機酸或有機酸)或鹼在合適的溶劑或溶劑組合物中反應制得。

本發明所述的“前藥”是指化合物在體內代謝後轉換成原始活性化合物。代表性地講，前藥為非活性物質，或者比活性母體化合物活性小，但可以提供方便的操作、給藥或者改善代謝特性。

本發明所述“異構體”是指本發明的式(I)化合物可以有不對稱中心和外消旋體、外消旋混合物和單個非對映異構體，所有這些異構體，包括立體異構體、幾何異構體均

包含在本發明中。所述幾何異構體包括順反異構體。

本發明包括所述化合物或其鹽的任何多晶型物以及任何水合物或其它溶劑合物。

在本文中，術語“腫瘤”包括良性腫瘤和惡性腫瘤，例如癌症。

在本文中，術語“癌症”包括TRK介導的各種腫瘤，包括但不限於惡性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、腦膠質瘤。

在本文中，術語“治療有效量”是指包括可有效治療或預防由TRK介導的相關疾病的本發明化合物的量。

實施例

下面通過實施例的方式進一步說明本發明，但并不因此將本發明限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未注明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。

本發明所有化合物的結構可通過核磁共振(^1H NMR)和/或質譜檢測(MS)鑒定。

^1H NMR化學位移(δ)以ppm記錄(單位： 10^{-6} PPM)。NMR通過Bruker AVANCE-400光譜儀進行。合適的溶劑是氘代氯仿(CDCl_3)，氘代甲醇(CD_3OD)，氘代二甲亞砜($\text{DMSO}-d_6$)，四甲基矽烷作為內標(TMS)。

低分辨率質譜(MS)由Agilent 1260HPLC/6120質譜儀測定，使用Agilent ZORBAX XDB-C18， 4.6×50 mm，

3.5 μ m，梯度洗脫條件一：0：95%溶劑 A1和 5%溶劑 B1、1-2：5%溶劑 A1和 95%溶劑 B1；2.01-2.50：95%溶劑 A1和 5%溶劑 B1。百分數為某一溶劑占總溶劑體積的體積百分數。溶劑 A1：0.01%甲酸水溶液；溶劑 B1：0.01%甲酸的乙腈溶液；百分數為溶質占溶液的體積百分數。

薄層矽膠板是烟臺黃海 HSGF254或青島海洋 GF254矽膠板。柱層析一般使用烟臺黃海 100-200或 200-300目矽膠作為載體。

製備液相色譜 (prep-HPLC)使用 Waters SQD2質譜導向高壓液相色譜分離儀，XBridge-C18；30 X 150 mm製備柱，5 μ m；方法一：乙腈-水(0.2% 甲酸)，流速 25 mL/分鐘；方法二：乙腈-水(0.8% 碳酸氫銨)，流速 25 mL/分鐘；

本發明的已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購買自 Acros Organics, Aldrich Chemical Company，韶遠化學科技(Accela ChemBio Inc)、上海畢得醫藥、上海阿拉丁化學、上海邁瑞爾化學、百靈威化學、安耐及化學等公司。

實施例中如無特殊說明，反應所用溶劑均為無水溶劑，其中無水四氫呋喃使用市售四氫呋喃，以鈉塊為除水劑，以二苯甲酮作為指示劑，氬氣保護下回流至溶液呈藍紫色，蒸餾收集，氬氣保護下室溫儲存，其他無水溶劑購自安耐及化學及百靈威化學，所有無水溶劑的轉移和使用如無特殊說明，均需在氬氣保護下進行。

實施例中如無特殊說明，反應均在氬氣氛或氮氣氛下進行。

氬氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1 L 容積的氬氣或氮氣氣球。

氬氣氛是指反應瓶連接一個約 1 L 容積的氬氣氣球。

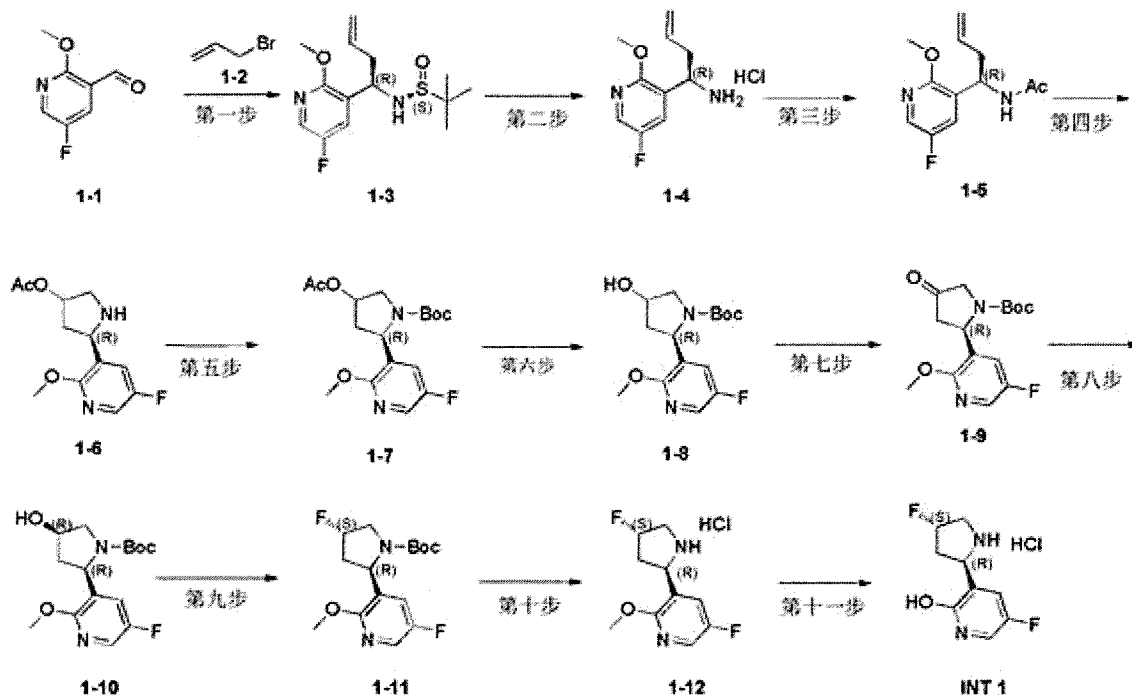
氬化反應通常抽真空，充入氬氣，反復操作 3 次。

實施例中如無特殊說明，反應的溫度為室溫，溫度範圍是 15℃ -30℃。

實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法(TLC)，反應所使用的展開劑的體系有 A：二氯甲烷和甲醇體系；B：石油醚和乙酸乙酯體系，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節。

純化化合物採用的柱層析的洗脫劑的體系和薄層色譜法的展開劑的體系包括 A：二氯甲烷和甲醇體系；B：石油醚和乙酸乙酯體系，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和酸性或鹼性試劑等進行調節。

中間體 1(INT 1)的合成



第一步

(S)-N-((R)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 1-3

將5-氟-2-甲氧基尼古丁醛1-1(2.50 g, 16.10 mmol)溶解在四氫呋喃(35 mL)中，攪拌下依次加入鎢粉(2.40 g, 20.90 mmol)、(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.33 g, 19.30 mmol)和四乙氧基鈦(5.50 g, 24.20 mmol)，在70℃攪拌2小時，冷卻到0℃，然後再加3-溴丙烯1-2(3.10 g, 26.00 mmol)，加完後在70℃反應16小時。冰浴冷卻，加入150 mL水淬滅，過濾，濾液用二氯甲烷萃取(200 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋幹，矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=1：0~1：1)得到(S)-N-((R)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺1-3

(4.60 g，黃色油狀物)，產率95.2%；

MS m/z (ESI): 301 [M + 1]；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 5.74-5.66 (m, 1H), 5.20-5.15 (m, 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78-3.75 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.23 (s, 9H)；

第二步

(*R*)-1-(5-氟-2-甲氧苯基)丁-3-烯-1-胺鹽酸鹽 1-4

將(*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 1-3(4.60 g，15.30 mmol)溶解在氯化氫的二氧六環溶液(4 M，25 mL)和甲醇(25 mL)中，室溫攪拌2小時，反應完畢。旋幹得到(*R*)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-胺鹽酸鹽 1-4(5 g，白色固體)，粗品，理論產量3.56 g；

MS m/z (ESI): 197 [M + 1]；

第三步

(*R*)-*N*-(1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)乙醯胺 1-5

將(*R*)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-胺鹽酸鹽 1-4(3.56 g，15.30 mmol)溶解在二氯甲烷(50 mL)中，攪拌下加入三乙胺(3.86 g，38.00 mmol)，室溫攪拌5分鐘，然後加入乙酸酐(2.34 g，23.00 mmol)室溫攪拌3小時，加入

30 mL飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，二氯甲烷萃取(50 mL×3)，有機相用飽和食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋幹得到(*R*)-*N*-(1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)乙醯胺 1-5(3.46 g，黃色固體)，產率95.0%；

MS m/z (ESI): 239 [M + 1]；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.68-5.58 (m, 1H), 5.13-5.07 (m, 2H), 5.06-5.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.01 (s, 3H)；

第四步

(5*R*)-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基乙酸酯 1-6

將(*R*)-*N*-(1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)乙醯胺 1-5(3.46 g，14.50 mmol)溶解在四氫呋喃(80 mL)和水(20 mL)中，攪拌下加入碘(11.08 g，43.60 mmol)，室溫攪拌18小時。加入100 mL飽和的亞硫酸鈉和碳酸氫鈉水溶液攪拌0.5小時，乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，合併有機相用飽和食鹽水(100 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋幹，得到(5*R*)-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基乙酸酯 1-6(3.68 g，黃色固體)，粗品；

MS m/z (ESI): 255 [M + 1]；

第五步

(2*R*)-4-乙醯氧基-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧

酸叔丁酯 1-7

將 (5*R*)-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基乙酸酯 1-6 (3.68 g, 14.50 mmol) 溶解在四氫呋喃 (15 mL) 和水 (15 mL) 中。攪拌下加入氫氧化鈉水溶液 (1 M, 10 mL) 和二碳酸二叔丁酯 (4.16 g, 18.90 mmol)，室溫攪拌 18 小時，加入 100 mL 水稀釋，乙酸乙酯萃取 (80 mL×3)，合併有機相用水 (100 mL×2) 和飽和食鹽水 (100 mL×2) 洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋幹，得到 ((2*R*)-4-乙醯氧基-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-7 (6.0 g, 黃色固體)，粗品；

MS m/z (ESI): 377 [M + 23]；

第六步

(2*R*)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羥基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-8

將 ((2*R*)-4-乙醯氧基-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-7 (5.13 g, 14.50 mmol) 溶解在甲醇 (40 mL) 中，攪拌下加入氫氧化鈉水溶液 (1 M, 20 mL)，室溫攪拌 2 小時，加入 100 mL 水稀釋，乙酸乙酯萃取 (100 mL×3)，合併有機相用水 (100 mL×2) 和飽和食鹽水 (100 mL×2) 洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋幹，矽膠柱純化 (石油醚：乙酸乙酯 = 1：0 ~ 1：1) 得到 (2*R*)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羥基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-8 (2.45 g, 黃色固體)，三步總收率 54.1%；

MS m/z (ESI): 335 $[M + 23]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38-7.14 (m, 1H), 5.12-4.93 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75-3.52 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 4H), 1.18 (s, 5H) ;

第七步

(*R*)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-9

將(*2R*)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羥基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-8(2.45 g, 7.85 mmol)溶解在二氯甲烷(40 mL)中，在室溫加入戴斯-馬丁氧化劑(4.16 g, 9.82 mmol)，室溫攪拌18小時，加入50 mL二氯甲烷稀釋，依次用飽和亞硫酸鈉水溶液(30 mL)，飽和食鹽水(50 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋幹，得到(*R*)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-9(2.40 g, 黃色油狀物)，產率99.0%；

MS m/z (ESI): 333 $[M + 23]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.45 (s, 4H), 1.38 (s, 5H) ;

第八步

(2*R*,4*R*)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羥基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-10

將(*R*)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-9(2.40 g, 7.70 mmol)溶解在甲醇(15 mL)中，在-78℃加入硼氫化鈉(0.29 g, 7.70 mmol)，在-78℃攪拌1小時，加入10 mL氯化銨飽和水溶液淬滅，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相用水(100 mL×2)和飽和食鹽水(100 mL×2)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋幹，得到(2*R*,4*R*)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羥基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-10(2.27 g, 黃色油狀物)，收率93.7%；

MS *m/z* (ESI): 335 [*M* + 23]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76-3.75 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.47 (s, 4H), 1.24 (s, 5H)；

第九步

(2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-11

將(2*R*,4*R*)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-羥基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-10(2.27 g, 7.30 mmol)溶解在二氯甲烷(45 mL)中，在-78℃加入二乙胺基三氟化硫(2.94 g, 18.25 mmol)，慢慢回到室溫攪拌16小時，加入15 mL碳酸氫鈉飽

和水溶液淬滅，二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合併有機相用水(100 mL×2)和飽和食鹽水(100 mL×2)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋幹，矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=1：0～15：1)得到(2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 1-11(1.40 g，無色油)，產率 51.8%；

MS *m/z* (ESI): 337 [*M* + 23]；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 0.6H), 7.87 (s, 0.4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 5.28-5.03 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71-3.59 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)；

第十步

5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟吡咯烷-2-基)-2-甲氧基吡啶鹽酸鹽 1-12

將化合物叔丁基(2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸酯 1-11(1.40 g，4.46 mmol)溶於氯化氫甲醇溶液(4*M*，20 mL)中，室溫下攪拌過夜。減壓旋蒸去除溶劑，得到目標化合物 5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟吡咯烷-2-基)-2-甲氧基吡啶鹽酸鹽 1-12(1.12 g，4.46 mmol，黃色固體)，產率：100%；

MS *m/z* (ESI): 215 [*M* + 1]；

第十一步

5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚鹽酸鹽 INT1

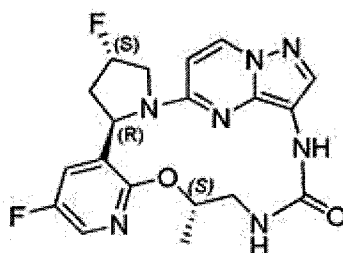
將化合物 5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟吡咯烷-2-基)-2-甲氧基吡啶鹽酸鹽 1-12(1.12 g, 4.46 mmol)溶於乙腈(40 mL)，慢慢滴加三甲基碘矽烷(1.8 g, 9.92 mmol)。在 50°C 下攪拌一小時，減壓旋蒸去除溶劑，用水淬滅反應物，水相用乙酸乙酯(30 mL×2)反萃去除雜質，濃縮水相得到目標化合物 5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚鹽酸鹽 INT1(0.95 g, 4.02 mmol, 紅褐色油狀)，收率 90.1%；

MS m/z (ESI): 201 [M + 1]；

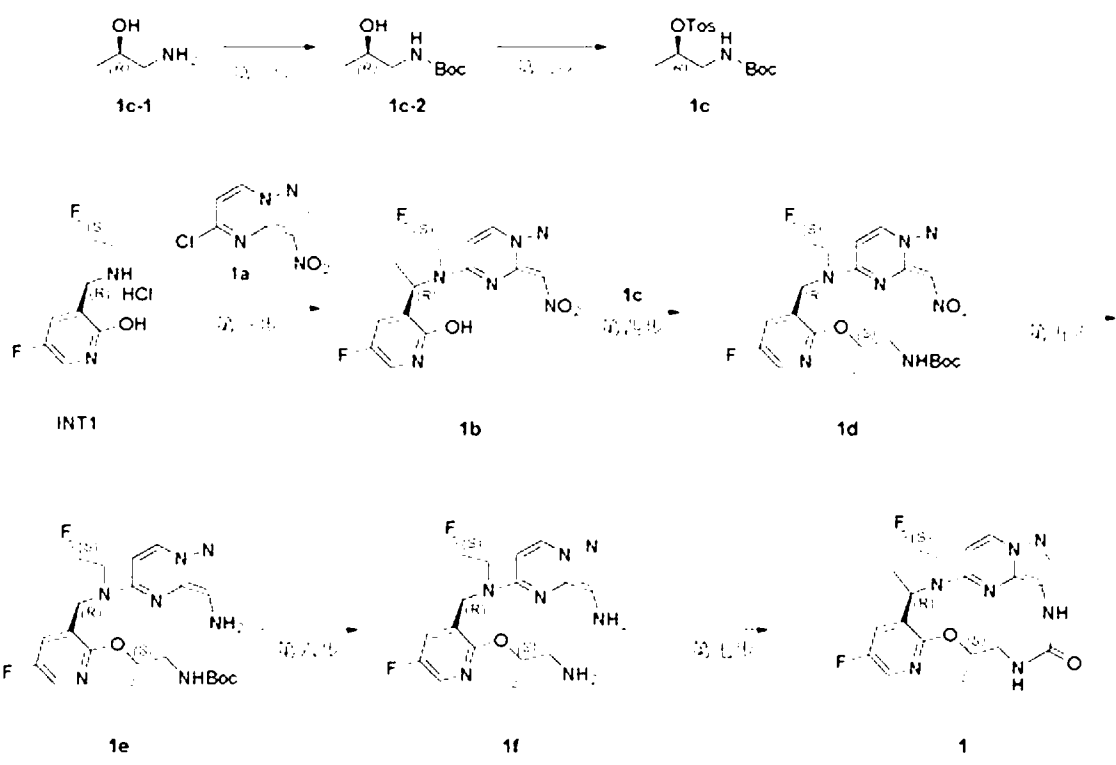
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, z, 1H), 3.65-3.70 (m, 2H), 2.63-2.47 (m, 2H)。

實施例 1

(2²*R*,2⁴*S*,5*S*)-2⁴,3⁵-二氟-5-甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮



1



第一步

(R)-(2-羥基丙基)氨基甲酸叔丁酯

將(R)-1-氨基丙烷-2-醇 1c-1(1.11 g，14.80 mmol)溶解於 15 mL四氫呋喃中，緩慢加入二碳酸二叔丁酯(3.55 g，16.30 mmol)，加完後室溫攪拌反應30分鐘。反應結束後直接旋幹，得到(R)-(2-羥基丙基)氨基甲酸叔丁酯 1c-2(2.60 g，無色液體)，粗品；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.28-3.25 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；

第二步

(R)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烷-2-基-4-甲基苯磺酸酯

將 (*R*)-(2-羥基丙基)氨基甲酸叔丁酯 1c-2 (3.90 g, 22.00 mmol) 溶解於二氯甲烷 (40 mL) 中，加入三乙胺 (3.50 g, 34.50 mmol)，對甲基苯磺醯氯 (4.18 g, 22.00 mmol) 和 *N,N*-二甲基-4-氨基吡啶 (0.39 g, 3.20 mmol)，加完後 30℃ 攪拌反應 18 h。反應液用飽和食鹽水洗滌 (30 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到 (*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烷-2-基-4-甲基苯磺酸酯 1c (7.00 g, 黃色油狀物，冷卻後成黃色固體)，粗品；

MS *m/z* (ESI): 352 [*M* + 23]；

第三步

5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 1b

將化合物 5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚鹽酸鹽 INT1 (0.50 g, 2.00 mmol)，5-氟-3-硝基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶 1a (0.40 g, 2.00 mmol) 溶於正丁醇 (25 mL) 中，加入 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.78 g, 6.00 mmol)，40℃ 攪拌 3 小時。冷卻到室溫，過濾，固體乾燥得到目標化合物 5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 1b (0.66 g, 1.82 mmol, 黃色固體)，收率 91%；

MS *m/z* (ESI): 363 [*M* + 1]；

第四步

((*S*)-2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡啶[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)異丙基)氨基甲酸叔丁酯 1d

將化合物 5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 1b(0.25 g, 0.69 mmol), (*R*)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙烷-2-基-4-甲基苯磺酸酯(0.68 g, 2.10 mmol)溶於乙腈(15.0 mL), 加入碳酸銨(0.68 g, 2.10 mmol), 80℃下攪拌3小時。冷卻到室溫, 減壓脫溶, 製備矽膠板純化(乙酸乙酯:石油醚=1:1)得到目標化合物((*S*)-2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡啶[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)異丙基)氨基甲酸叔丁酯 1d (0.10 g, 0.19 mmol, 黃色固體), 產率: 28%;

MS *m/z* (ESI): 542 [*M* + 23];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 0.5H), 8.41 (s, 0.5H), 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 7.92 (s, 0.5H), 7.84 (s, 0.5H), 7.77-7.74 (m, 0.5H), 7.12-7.11 (m, 0.5H), 6.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 6.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 5.40-5.55 (m, 1H), 5.42-5.27 (m, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.70-2.52 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H);

第五步

((*S*)-2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-胺基吡啶[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)異丙基)氨基甲酸叔丁酯 1e

將化合物((*S*)-2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡啶[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)異丙基)氨基甲酸叔丁酯 1d(0.10 g, 0.19 mmol)溶於甲醇/二氯甲烷(5.0 mL/5.0 mL)，加入飽和氯化銨(5.0 mL)和鋅粉(0.18 g, 2.80 mmol)，室溫下攪拌1小時。用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，無水硫酸鈉乾燥。減壓脫溶得到目標化合物((*S*)-2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-胺基吡啶[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)異丙基)氨基甲酸叔丁酯 1e(93 mg, 0.19 mmol, 黃色油狀)，產率：99%；

MS *m/z* (ESI): 490 [*M* + 1]；

第六步

5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*S*)-1-氨基丙烷-2-基)氧代)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-胺 1f

將化合物((*S*)-2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-胺基吡啶[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)異丙基)氨基甲酸叔丁酯 1e (93 mg, 0.19 mmol)溶於二氯甲烷(5.0 mL)，室溫下加入三氟乙酸(2.0 mL)，室溫下攪拌1小時。減壓去除溶劑，用二氯甲烷(5.0 mL)稀釋，加入三乙胺中和體系，減壓脫溶得到目標化合物5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*S*)-1-氨基丙烷-2-基)氧代)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡

唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺 1f (73 mg, 0.19 mmol, 黃色油狀), 粗品;

MS m/z (ESI): 390 $[M + 1]$;

第七步

($2^2R, 2^4S, 5S$)- $2^4, 3^5$ -二氟-5-甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮

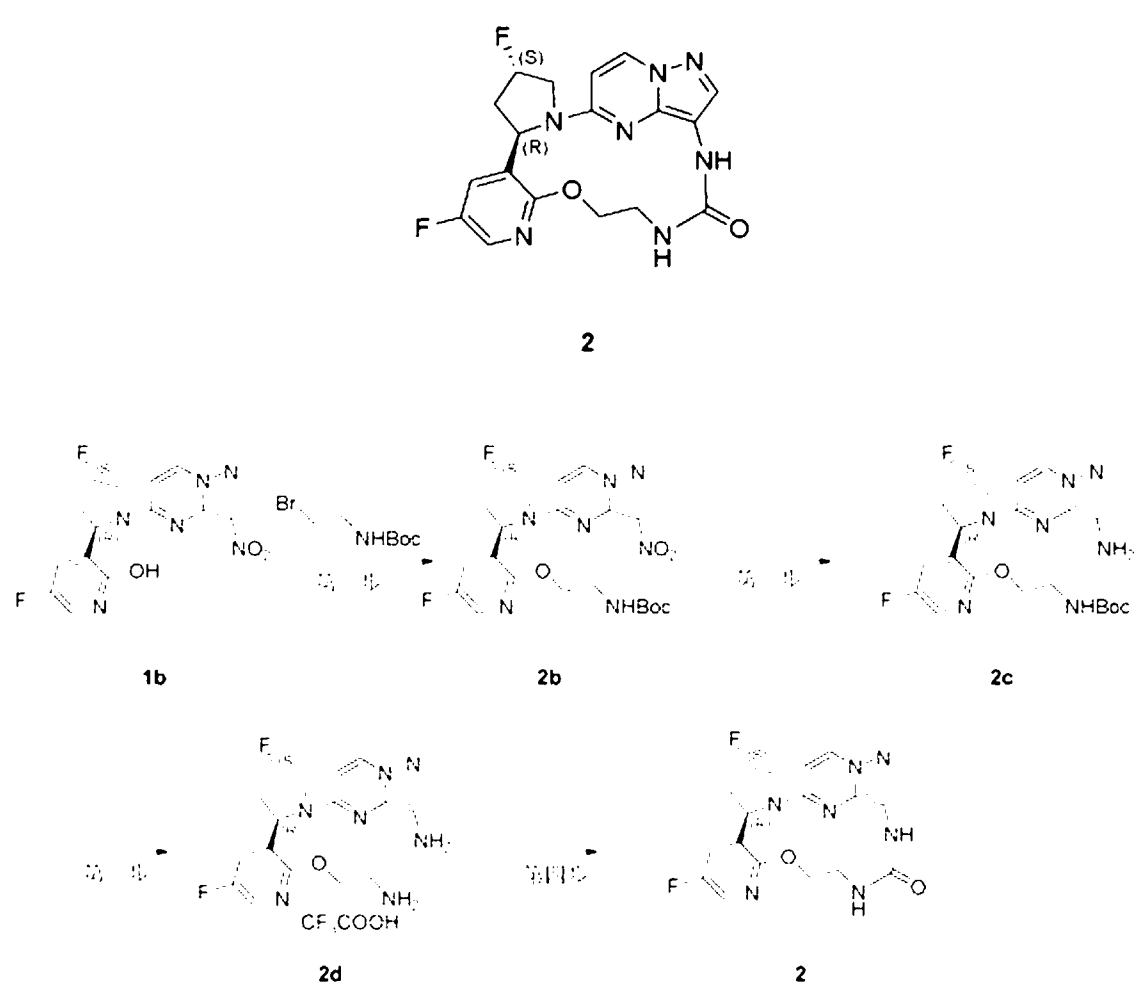
將化合物 5-(($2R, 4S$)-2-(2-(((S)-1-氨基丙烷-2-基)氧化)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺 1f (73 mg, 0.19 mmol) 溶於 N,N -二甲基甲醯胺 (3.0 mL), 加入 N,N -羰基二咪唑 (62 mg, 0.38 mmol), 室溫下攪拌 1 小時。減壓去除溶劑, 製備矽膠板純化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)得到目標化合物($2^2R, 2^4S, 5S$)- $2^4, 3^5$ -二氟-5-甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮 1 (11 mg, 0.03 mmol, 黃色固體), 產率: 14%;

MS m/z (ESI): 416 $[M + 1]$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

實施例 2

(2²*R*,2⁴*S*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡唑并
[1,5-*a*]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮



第一步

(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 2b

將化合物 5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 1b (0.25 g, 0.70 mmol)和碳酸鉀(0.65 g, 2.00 mmol)加入乙腈(10 mL)中，50℃油浴中攪拌10分鐘，加入(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯

2a(0.22 g, 1.00 mmol), 溫度升至70℃攪拌過夜。冷卻, 反應液用水(30 mL)稀釋, 混合物以二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 有機相合併以無水硫酸鈉乾燥, 過濾除去乾燥劑, 減壓脫溶, 矽膠柱純化(石油醚: 乙酸乙酯=19: 1~3: 2)得到目標化合物(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 2b (0.11 g, 0.20 mmol, 黃色固體), 產率: 30%;

MS *m/z* (ESI): 506 [*M* + 1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 0.5H), 8.42 (s, 0.5H), 8.28-8.27 (m, 1H), 7.94 (s, 0.5H), 7.84 (s, 0.5H), 7.75-7.74 (m, 0.5H), 7.14-7.12 (m, 0.5H), 6.39-6.38 (m, 0.5H), 6.10-6.08 (m, 0.5H), 5.57 (s, 1H), 5.52-5.51 (m, 0.5H), 5.31-5.29 (m, 0.5H), 4.92-4.76 (m, 1.5H), 4.53-4.34 (m, 2.5H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 0.5H), 2.75-2.75 (m, 0.5H), 2.68-2.55 (m, 1H), 1.55 (s, 9H);

第二步

(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-胺基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 2c

將化合物(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 2b (40 mg, 0.08 mmol), 二氯甲烷(2.0 mL), 甲醇(2.0 mL), 飽和氯化銨水溶液(4.0 mL)和鋅粉(65 mg,

1.00 mmol)混合，室溫攪拌30分鐘。加入二氯甲烷(30 mL×2)萃取，有機相用水洗(30 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，減壓脫溶，得到目標化合物(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-胺基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 2c (40 mg，0.08 mmol，黃色固體)，粗品；

MS *m/z* (ESI): 476 [*M* + 1]；

第三步

5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-胺三氟乙酸鹽 2d

將化合物(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-胺基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 2c(40 mg，0.08 mmol)溶於二氯甲烷(1.0 mL)，加入三氟乙酸(1.0 mL)，室溫攪拌1小時。反應液減壓脫溶，得到目標化合物5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-胺三氟乙酸鹽 2d(30 mg，0.08 mmol，黃色固體)，粗品；

MS *m/z* (ESI): 376 [*M* + 1]；

第四步

(2²*R*,2⁴*S*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮

將化合物5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(2-氨基乙氧基)-5-氟吡啶-3-

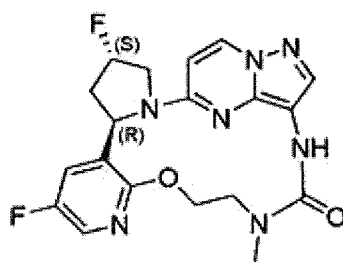
基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺三氟乙酸鹽 2d(30 mg, 0.08 mmol)溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)，加入三乙胺(0.2 mL)和 *N,N'*-羰基二咪唑(10 mg, 0.06 mmol)，室溫中攪拌1小時。反應液以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，飽和氯化鈉溶液(5 mL×3)洗滌，有機相減壓脫溶，製備矽膠板純化(二氯甲烷：甲醇=10：1)得到目標化合物(2²*R*,2⁴*S*)-2⁴,3⁵-二氟-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮 2 (8.0 mg, 黃色固體)，產率：25%；

MS *m/z* (ESI): 402 [*M* + 1]；

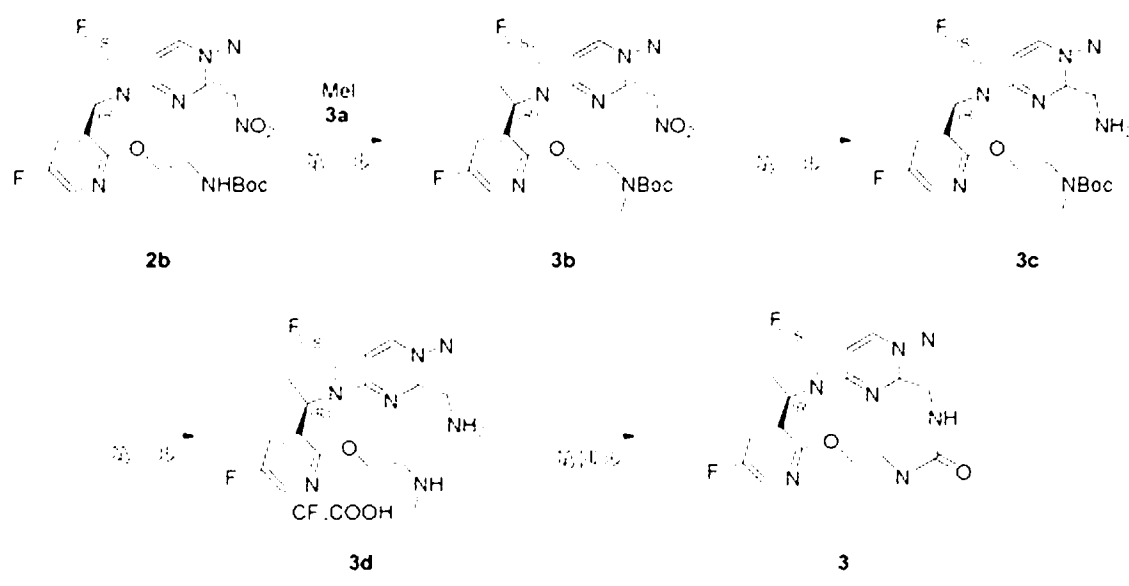
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.20-6.16 (m, 1H), 5.67-5.42 (m, 2H), 4.18-3.88 (m, 5H), 3.29-3.28 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H)。

實施例 3

(2²*R*,2⁴*S*)-2⁴,3⁵-二氟-7-甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮



3



第一步

(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3b

將化合物(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 2b (20 mg, 0.14 mmol)溶於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中，向其中加入鈉氫(12 mg, 0.3 mmol, 60%，礦物油分散)，室溫條件下攪拌10分鐘。加入碘甲烷 3a(42 mg, 0.3 mmol)并在室溫條件下攪拌30分鐘。加入乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，水洗(10 mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓脫溶，得到(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3b (61 mg, 0.12 mmol, 黃色固體)。產物不經純化直接用於下一步反應；

MS m/z (ESI): 520 $[M+1]$;

第二步

(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-胺基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3c

將化合物(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3b (60 mg, 0.12 mmol), 二氯甲烷(2.0 mL), 甲醇(2.0 mL), 飽和氯化銨水溶液(4.0 mL)和鋅粉(0.13 g, 2.00 mmol)混合, 室溫攪拌30分鐘。加入二氯甲烷(30 mL×2)萃取, 有機相用水洗(30 mL×3), 無水硫酸鈉乾燥, 減壓脫溶, 得到目標化合物(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-胺基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3c (60 mg, 0.12 mmol, 黃色固體), 粗品。

MS m/z (ESI): 490 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03-8.02 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 5.72-5.67 (m, 1H), 5.31-5.22 (m, 2H), 4.15-3.48 (m, 6H), 2.88 (s, 3H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.25 (s, 9H) ;

第三步

5-((2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-

基)吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺三氟乙酸鹽 3d

將化合物(2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-胺基吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 3c (60 mg, 0.12 mmol)溶於二氯甲烷(1.0 mL)，加入三氟乙酸(1.0 mL)，室溫攪拌1小時。反應液減壓脫溶，得到目標化合物5-((2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺三氟乙酸鹽 3d(40 mg, 0.10 mmol, 黃色固體)，粗品；

MS *m/z* (ESI): 390 [*M* + 1]；

第四步

(2²*R*,2⁴*S*)-2⁴,3⁵-二氟-7-甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮 3

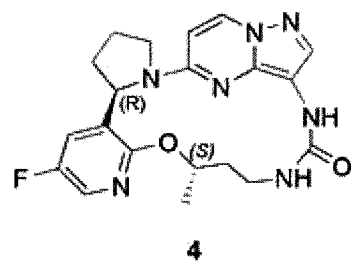
將化合物5-((2*R*,4*S*)-4-氟-2-(5-氟-2-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-胺三氟乙酸鹽 3d (40 mg, 0.10 mmol)溶於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)，加入三乙胺(0.2 mL)和*N,N'*-羰基二咪唑(16 mg, 0.10 mmol)，室溫中攪拌1小時。反應液以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，飽和氯化鈉溶液(50 mL×3)洗滌，有機相減壓脫溶，製備矽膠板純化(二氯甲烷：甲醇=10：1)得到目標化合物(2²*R*,2⁴*S*)-2⁴,3⁵-二氟-7-甲基-4-氧雜-7,9-二氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環壬烷-8-酮 3 (6.7 mg, 白色固體)，產率：21%；

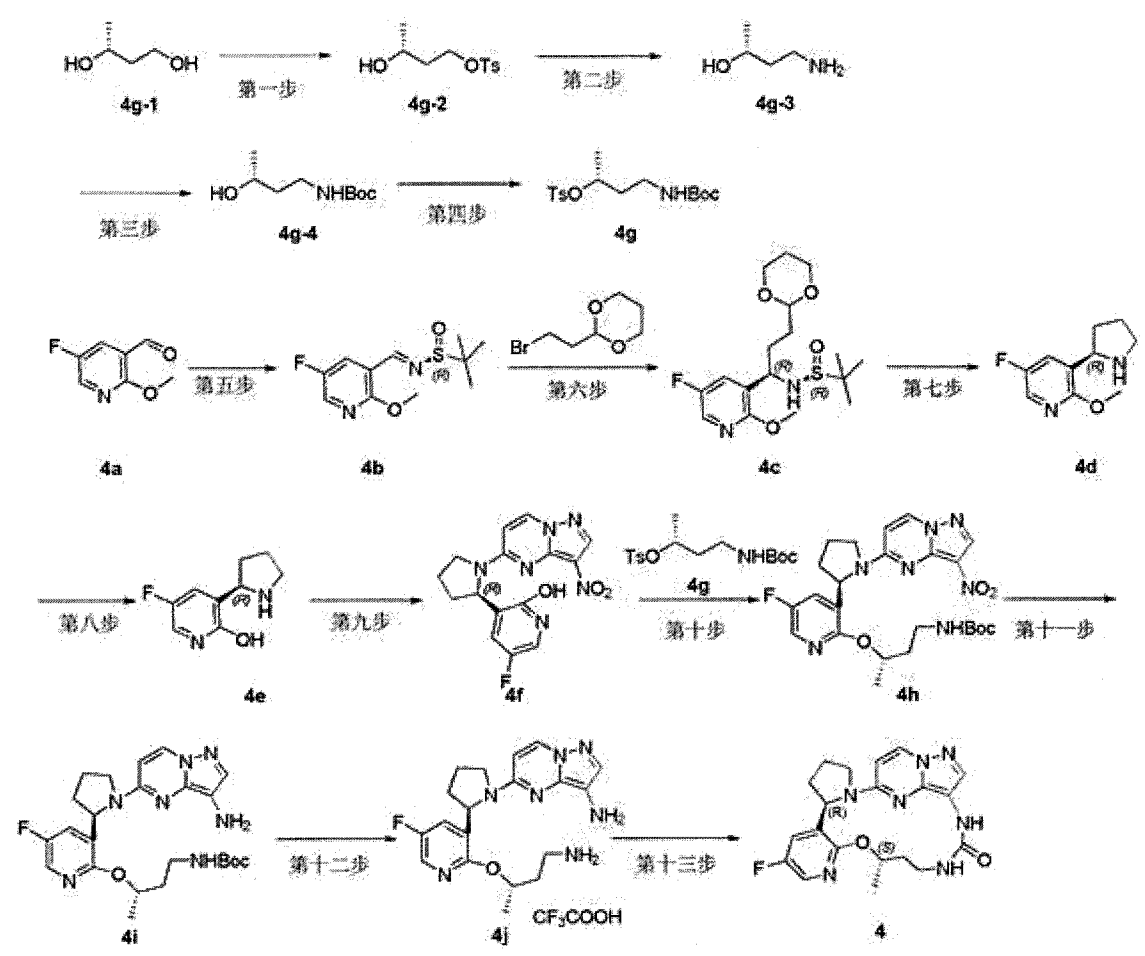
MS m/z (ESI): 416 [M + 1] ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.74-5.52 (m, 3H), 4.15-3.48 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H) 。

實施例 4

(2²*R*,5*S*)-3⁵-氟 -5-甲 基 -4-氧 雜 -8,10-二 氮 雜 -1(5,3)-吡 啶 并 [1,5-*a*]嘧 啶 -3(3,2)-吡 啶 -2(1,2)-吡 咯 烷 環 癸 烷 -9-酮 4





第一步

(R)-3-羟基丁基-4-甲基苯磺酸酯 4g-2

將(3R)-1,3-丁二醇 4g-1(2.00 g，22.22 mmol)溶解於 20 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(3.37 g，33.33 mmol)，然後在 -20℃ 緩慢加入對甲基苯磺醯氯(4.46 g，23.33 mmol)，加完後室溫攪拌反應 16 小時。加水 50 mL 稀釋，用二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有機相用飽和食鹽水洗滌(30 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋幹，殘餘物用柱層析純化(石油醚：乙酸乙酯=100：0~1：1)，得到(R)-3-羟基丁基-4-甲基苯磺酸酯 4g-2(3.80 g，黃色液體)，產率：70%；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.76 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 2H), 4.33-4.16 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H) ;

第二步

(*R*)-4-氨基丁烷-2-醇 4g-3

將(*R*)-3-羥基丁基-4-甲基苯磺酸酯 4g-2(3.50 g, 14.34 mmol)溶解於氨水(25%, 50 mL)中, 100°C 攪拌反應 3 h。冷卻到室溫, 濃縮得到(*R*)-4-氨基丁烷-2-醇 4g-3(1.28 g, 14.34 mmol)粗品;

MS m/z (ESI): 90 [$M + 1$];

第三步

(*R*)-(3-羥基丁基)氨基甲酸叔丁酯 4g-4

將(*R*)-4-氨基丁烷-2-醇 4g-3(1.28 g, 14.34 mmol)溶解於 30 mL 四氫呋喃中, 加入三乙胺(2.20 g, 21.51 mmol), 然後緩慢加入二碳酸二叔丁酯(3.30 g, 15.06 mmol), 加完後室溫攪拌反應 1 小時。反應結束後直接旋乾, 得到(*R*)-(3-羥基丁基)氨基甲酸叔丁酯 4g-4(2.71 g, 無色液體), 粗品;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.95-4.82 (m, 1H), 3.93-3.76 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 1H), 3.21-2.97 (m, 2H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H) ;

第四步

(*R*)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁烷-2-基-4-甲基苯磺酸酯 4g

將(*R*)-(3-羥基丁基)氨基甲酸叔丁酯 4g-4(0.38 g, 2.01 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，加入三乙胺(0.30 g, 3.01 mmol)，對甲苯磺醯氯(0.36 g, 1.91 mmol)和 *N,N*-二甲基-4-氨基吡啶(25 mg, 0.20 mmol)，加完後 30℃ 攪拌反應 18 h。反應液加 50 mL 二氯甲烷稀釋，混合物用飽和食鹽水洗滌(30 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，殘餘物用柱層析純化(石油醚：乙酸乙酯=100：0～65：35)，得到(*R*)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁烷-2-基-4-甲基苯磺酸酯 4g(0.10 g, 黃色油狀物)，產率 15 %；

MS *m/z* (ESI): 366 [*M* + Na]；

第五步

(*R*)-*N*-((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 4b

將 5-氟-2-甲氧基吡啶 3-甲醛 4a(10.00 g, 64.5 mmol)溶解在二氯甲烷(120 mL)中，依次加入碳酸鉀(42.00 g, 129.00 mmol)和(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(8.26 g, 67.70 mmol)，加完後 30℃ 下反應 4 小時。反應結束後過濾，濾液直接旋幹得到(*R*)-*N*-((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 4b(17.50 g, 黃色油)，不經過進一步提純直接投下一步；

MS m/z (ESI): 259 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.27 (s, 9H) ;

第六步

(*R*)-*N*-((*R*)-3-(1,3-二噁烷-2-基)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 4c

將鎂屑 (3.30 g, 136.00 mmol) 溶解在乾燥的四氫呋喃 (200 mL) 中，加入二異丁基氫化鋁 (0.3 mL, 1 M 四氫呋喃溶液)，在 50°C 攪拌 15 分鐘，然後 2-(2-溴乙基)-1,3-二噁烷 (26.50 g, 60 mmol) 的四氫呋喃 (50 mL) 溶液滴加上面溶液中，在 50°C 攪拌 1 小時。反應液冷卻到 -40°C，滴加 (*R*)-*N*-((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 4b (17.50 g, 68.00 mmol) 的四氫呋喃 (50 mL) 溶液，在 -40°C 攪拌 1 小時。慢慢回到室溫，攪拌 1 小時，用檸檬酸水溶液 (10%) 淬滅，甲基叔丁基醚 (400 mL) 萃取，有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液和水洗滌，乾燥過濾，旋幹得到 (*R*)-*N*-((*R*)-3-(1,3-二噁烷-2-基)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 4c (20.0 g, 白色固體)，產率 79 % ;

MS m/z (ESI): 375 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 2H),

2.07-2.04 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.21 (s, 9H) ;

第七步

(*R*)-5-氟-2-甲氧基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶 4d

將(*R*)-*N*-((*R*)-3-(1,3-二噁烷-2-基)-1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 4c(20.00 g, 53.48 mmol)溶解在三氟乙酸(100 mL)和水(10 mL)中, 在20℃下攪拌1小時。然後三乙基矽烷(80 mL)加到上述混合液, 在20℃攪拌16小時, 蒸幹溶劑, 殘餘物溶於水(300 mL), 用甲基叔丁醚(300 mL)萃取。水相用40 %的氫氧化鈉水溶液調pH大約到13, 用二氯甲烷(200×3)萃取, 有機相用食鹽水(100 mL)洗, 無水Na₂SO₄乾燥過濾, 旋幹得到(*R*)-5-氟-2-甲氧基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶 4d(9.00 g, 亮黃色油), 產率86% ;

MS *m/z* (ESI): 197 [*M* + 1] ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.15-3.11 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.57-1.55(m, 1H) ;

第八步

(*R*)-5-氟-3-(吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 4e

將(*R*)-5-氟-2-甲氧基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶 4d(1.20 g ,

11.0 mmol)溶解在乙腈(20 mL)中，加入碘化鉀(3.70 g，44.0 mmol)，然後滴加三甲基氯矽烷(2.30 g，22.0 mmol)，在50℃下攪拌24小時。過濾，濾液濃縮得固體，用二氯甲烷：甲醇=5：1洗滌，過濾，濾液旋幹得到(*R*)-5-氟-3-(吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 4e (1.6 g，粗產物，黃色固體)；

MS m/z (ESI): 183 [M + 1]；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 2H), 1.93-1.91 (m, 1H)；

第九步

(*R*)-5-氟-3-(1-(3-硝基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 4f

參照實施例1的第一步，用(*R*)-5-氟-3-(吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 4e代替5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚鹽酸鹽 INT1得到目標產物(*R*)-5-氟-3-(1-(3-硝基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 4f；

MS m/z (ESI): 345 [M + 1]；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 0.44H), 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 0.56H), 8.63 (s, 0.56H), 8.56 (s, 0.44H), 7.56-7.55 (m, 0.56H), 7.45-7.44 (m, 0.44H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 0.44H), 6.14 (d, J = 8.0

Hz, 0.56H), 5.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.44H), 5.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.56H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H) ;

第十步

((*S*)-3-((5-氟-3-((*R*)-1-(3-硝基-6,7-二氢吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯 4h

參照實施例1的第二步，用(*R*)-5-氟-3-(1-(3-硝基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 4f代替5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-酚 1b得到目標產物((*S*)-3-((5-氟-3-((*R*)-1-(3-硝基-6,7-二氢吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯 4h ;

MS m/z (ESI): 516 [$M + 1$] ;

第十一步

((*S*)-3-((5-氟-3-((*R*)-1-(3-氨基-6,7-二氢吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

參照實施例1的第三步，用((*S*)-3-((5-氟-3-((*R*)-1-(3-硝基-6,7-二氢吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯 4h代替((*S*)-2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-硝基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-

基)吡啶-2-基)氧基)異丙基)氨基甲酸叔丁酯 1c 得到目標產物 ((*S*)-3-((5-氟-3-((*R*)-1-(3-胺基-6,7-二氫吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯 4i ;

MS *m/z* (ESI): 488 [*M* + 1] ;

第十二步

5-((*R*)-2-(2-(((*S*)-4-氨基丁烷-2-基)氧代)-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6,7-二氫吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-胺三氟乙酸鹽 4j

參照實施例 1 的第四步，用 ((*S*)-3-((5-氟-3-((*R*)-1-(3-胺基-6,7-二氫吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)丁基)氨基甲酸叔丁酯 4i 代替 ((*S*)-2-((5-氟-3-((2*R*,4*S*)-4-氟-1-(3-胺基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)吡咯烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)異丙基)氨基甲酸叔丁酯 1d 得到目標產物 5-((*R*)-2-(2-(((*S*)-4-氨基丁烷-2-基)氧代)-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6,7-二氫吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-胺三氟乙酸鹽 4j ;

MS *m/z* (ESI): 386 [*M* + 1] ;

第十三步

(2²*R*,5*S*)-3⁵-氟-5-甲基-4-氧雜-8,10-二氮雜-1(5,3)-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環癸烷-9-酮 4

參照實施例 1 的第五步，用 5-((*R*)-2-(2-(((*S*)-4-氨基丁

烷-2-基)氧代)-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺三氟乙酸鹽4j代替5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*S*)-1-氨基丙烷-2-基)氧代)-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺 1e得到目標產物(2²*R*,5*S*)-3⁵-氟-5-甲基-4-氧雜-8,10-二氮雜-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷環癸烷-9-酮4(11.8 mg, 0.031 mmol, 淺黃色固體); 產率: 31 %;

MS *m/z* (ESI): 412 [*M* + 1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.41-5.23 (m, 2H), 4.00-3.84 (m, 1H), 3.76-3.60 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 2.56-2.35 (m, 2H), 2.32-2.13 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H)。

生物學實驗

TRKA的活性抑制測試

使用體外激酶檢測實驗評估本發明的化合物對TRKA活性的影響

實驗方法概述如下：

使用均相時間分辨熒光(HTRF)激酶檢測試劑盒(Cisbio, 貨號62TK0PEC), 通過檢測激酶反應中底物的磷酸化水平來測定TRKA的體外活性。反應緩衝液包含以下組分: 試劑盒自帶酶反應緩衝液(1×)、5 mM MgCl₂、1 mM

DTT；人源重組 TRKA 蛋白委托清華大學蛋白純化和鑒定平臺表達純化，用反應緩衝液稀釋成 3 ng/μl 的激酶溶液；底物反應溶液包括用反應緩衝液稀釋成 0.23 μM 生物素標記的酪氨酸激酶底物和 8.4 μM ATP；檢測緩衝液包括用反應緩衝液稀釋成 0.1 ng/μl Eu³⁺ 標記的籠狀抗體和 14.375 nM 鏈黴親和素標記的 XL665。

將化合物在 100% DMSO 中溶解稀釋至 100 或 10 μM，然後用 DMSO 進行 4 倍的系列稀釋至最低濃度為 6.1 或 0.61 nM，每個濃度點再使用反應緩衝液稀釋 40 倍。

向 384 孔檢測板 (Corning，貨號 4512) 中添加 4 μl 化合物溶液和 2 μl TRKA 激酶溶液，混合均勻後室溫孵育 15 分鐘。隨後加入 4 μl 底物反應溶液，將反應混合物在室溫孵育 60 分鐘。隨後加入與反應等體積的 10 μl 檢測緩衝液，混合均勻並在室溫條件下靜置 30 分鐘後，用 Envision 讀板機 (Perkin Elmer) 在 620nm 和 665nm 波長下檢測反應進程。665/620 的比值與底物的磷酸化程度呈正相關性，從而檢測出 TRKA 激酶的活性。該實驗中，未加 TRKA 激酶蛋白組作為陰性對照 (100 % 抑制)，加 TRKA 激酶蛋白但是未加化合物組作為陽性對照 (0 % 抑制)。化合物對 TRKA 活性抑制百分比可以用以下公式計算：

化合物 IC₅₀ 值由 8 個濃度點用 XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK) 軟件通過以下公式計算：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - X) * \text{slope factor}))}$$

其中 Y 為抑制百分比，X 為待測化合物濃度的對數

值，Bottom為最大抑制百分比，Top為最小抑制百分比，slope factor為曲線斜率係數。

TRKA G595R的活性抑制測試

使用體外激酶檢測實驗評估本發明的化合物對TRKA G595R活性的影響

實驗方法概述如下：

使用HTRF激酶檢測試劑盒(Cisbio，貨號62TK0PEC)，通過檢測激酶反應中底物的磷酸化水平來測定TRKA G595R的體外活性。反應緩衝液包含以下組分：試劑盒自帶酶反應緩衝液(1×)、5 mM MgCl₂、1mM DTT；人源重組TRKA G595R蛋白(貨號N16-12BG)購自SignalChem Lifesciences)，用反應緩衝液稀釋成0.25 ng/μl的激酶溶液；底物反應溶液包括用反應緩衝液稀釋成0.51 μM生物素標記的酪氨酸激酶底物和2.9 μM ATP；檢測緩衝液包括用反應緩衝液稀釋成0.15 ng/μl Eu³⁺標記的籠狀抗體和31.875 nM鏈黴親和素標記的XL665。

將化合物在100 %DMSO中溶解稀釋至1mM或100 μM，然後用DMSO進行4倍的系列稀釋至最低濃度為61或6.1 nM，每個濃度點再使用反應緩衝液稀釋40倍。

向384孔檢測板(Corning，貨號4512)中添加4 μl化合物溶液和2 μl TRKA G595R激酶溶液，混合均勻後室溫孵育15分鐘。隨後加入4 μl底物反應溶液，將反應混合物在室溫孵育60分鐘。隨後加入與反應等體積的10 μl檢測緩衝

液，混合均勻并在室溫條件下靜置30分鐘後，用Envision讀板機(Perkin Elmer)在620 nm和665 nm波長下檢測反應進程。665/620的比值與底物的磷酸化程度呈正相關性，從而檢測出TRKA G595R激酶的活性。該實驗中，未加TRKA G595R激酶蛋白組作為陰性對照(100%抑制)，加TRKA G595R激酶蛋白但是未加化合物組作為陽性對照(0%抑制)。化合物對TRKA G595R活性抑制百分比可以用以下公式計算：

抑制百分比=100-100*(待測化合物特定濃度下信號值-陰性對照信號值)/(陽性對照信號值-陰性對照信號值)

化合物IC50值由8個濃度點用XLfit(ID Business Solutions Ltd., UK)軟件通過以下公式計算：

$$Y=Bottom+(Top-Bottom)/(1+10^{((\log IC50-X)*slope\ factor)})$$

其中Y為抑制百分比，X為待測化合物濃度的對數值，Bottom為最大抑制百分比，Top為最小抑制百分比，slope factor為曲綫斜率係數。

TRKA G667C的活性抑制測試

使用體外激酶檢測實驗評估本發明的化合物對TRKA G667C活性的影響

實驗方法概述如下：

使用HTRF激酶檢測試劑盒(Cisbio，貨號62TK0PEC)，通過檢測激酶反應中底物的磷酸化水平來測定TRKA G667C的體外活性。反應緩衝液包含以下組分：試劑盒自

帶酶反應緩衝液(1×)、5 mM MgCl₂、1 mM DTT；人源重組 TRKA G667C 蛋白(貨號 N16-12CG 購自 SignalChem Lifesciences)，用反應緩衝液稀釋成 0.09 ng/μl 的激酶溶液；底物反應溶液包括用反應緩衝液稀釋成 0.21 μM 生物素標記的酪氨酸激酶底物和 2.7 μM ATP；檢測緩衝液包括用反應緩衝液稀釋成 0.1 ng/μl Eu³⁺標記的籠狀抗體和 13.125 nM 鏈黴親和素標記的 XL665。

將化合物在 100 %DMSO 中溶解稀釋至 200 μM，然後用 DMSO 進行 4 倍的系列稀釋至最低濃度為 12.2 nM，每個濃度點再使用反應緩衝液稀釋 40 倍。

向 384 孔檢測板(Corning，貨號 4512)中添加 4 μl 化合物溶液和 2 μl TRKA G667C 激酶溶液，混合均勻後室溫孵育 15 分鐘。隨後加入 4 μl 底物反應溶液，將反應混合物在室溫孵育 60 分鐘。隨後加入與反應等體積的 10 μl 檢測緩衝液，混合均勻並在室溫條件下靜置 30 分鐘後，用 Envision 讀板機(Perkin Elmer)在 620 nm 和 665 nm 波長下檢測反應進程。665/620 的比值與底物的磷酸化程度呈正相關性，從而檢測出 TRKA G667C 激酶的活性。該實驗中，未加 TRKA G667C 激酶蛋白組作為陰性對照(100%抑制)，加 TRKA G667C 激酶蛋白但是未加化合物組作為陽性對照(0%抑制)。化合物對 TRKA G667C 活性抑制百分比可以用以下公式計算：

抑制百分比 = $100 - 100 \times (\text{待測化合物特定濃度下信號值} - \text{陰性對照信號值}) / (\text{陽性對照信號值} - \text{陰性對照信號值})$

化合物 IC50 值由 8 個濃度點用 XLfit(ID Business Solutions Ltd., UK)軟件通過以下公式計算：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{IC50} - X) * \text{slope factor}))})$$

其中 Y 為抑制百分比，X 為待測化合物濃度的對數值，Bottom 為最大抑制百分比，Top 為最小抑制百分比，slope factor 為曲綫斜率係數。

KM12 細胞半數有效抑制濃度 GI50 的測定

使用發光細胞活力測試實驗評估本發明的化合物對 KM12 細胞增殖的影響。

實驗方法概述如下：

使用 CellTiter-Glo(CTG)檢測試劑盒，通過採用一種獨特的、穩定性熒光素酶檢測有活力細胞代謝的指示劑 ATP，試驗中產生的發光信號和培養基中的有活力細胞數呈正比，從而檢測 KM12 的細胞增殖狀況。

KM12 cell(購自上海信裕生物公司)培養在 IMDM 完全培養基 (Thermofisher, 12440053) 中含 10% FBS(GBICO, 10099-141)和 100 units/mL 青鏈黴素混合液(Thermofisher, 15140122)，當細胞在培養容器中覆蓋率達 80-90% 時，用 0.25% 胰酶(含 EDTA)(Thermofisher, 25200056)消化吹散後種植於白色 384 孔板(Thermofisher, 164610)，每孔加 27 μ l IMDM 完全培養基，其中含 1000 細胞，然後將 384 孔板置於含 5% CO₂ 的培養箱中 37℃ 培養過夜。化合物在 100% DMSO 中溶解并稀釋至 1 mM，之後用 DMSO 進行 4 倍的系列

稀釋至最低濃度為 0.061 μM ，每個濃度點再使用 IMDM 培養基稀釋 50 倍。如果化合物 IC_{50} 值非常低，可以降低化合物的起始濃度。每孔加入 3 μl 稀釋後的化合物，輕輕離心混勻。其中，不加細胞的培養基作為陰性對照 (100 % 抑制)，加 0.2% DMSO 組作為陽性對照 (0 % 抑制)。該 384 孔板置於 37°C，5% CO_2 的培養箱中繼續培養，96 小時後取出於室溫放置 30 分鐘，CTG 試劑也取出平衡至室溫，每孔加 15 μl CTG 試劑，置於搖床上輕輕搖動 5 分鐘以確保細胞裂解充分，放置 10 分鐘使冷光信號穩定，然後用 EnVision (Perkin Elmer) 讀取冷光信號。另外為矯正細胞數，同時設置 T_0 對照，包括僅含培養基的空白對照和加細胞的對照，兩者的差值設為 T_0 對照，在加藥前通過加 CTG 試劑檢測獲得。

化合物對 KM12 細胞增殖抑制的百分比可以用以下公式計算：

$$\text{抑制百分比} = 100 - 100 * \{ [(\text{signal}_{\text{化合物}} - \text{Signal}_{\text{陰性對照}}) - T_0 \text{對照}] / [(\text{signal}_{\text{陽性對照}} - \text{Signal}_{\text{陰性對照}}) - T_0 \text{對照}] \}$$

化合物 IC_{50} 值由 8 個濃度點用 XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK) 軟件通過以下公式計算：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{slope factor}))}$$

其中 Y 為抑制百分比，Bottom 為 the bottom plateau of the curve (S 型曲線的底部平臺值)，Top 為 the top plateau of the curve (S 型曲線的頂部平臺值)，X 為待測化合物濃度的對數值。

生物實驗的結果見下表 1.

化合物 編號	TRKA IC ₅₀ (nM)	TRKA G595R IC ₅₀ (nM)	TRKA G667C IC ₅₀ (nM)	KM12細胞 GI ₅₀ (nM)
1	0.24	0.26	1.63	0.43
2	0.97	12.2	16.27	3.12
3	1.46	10.19	ND	33.66
4	1.08	1.4	ND	2.26

注：ND=未測定。

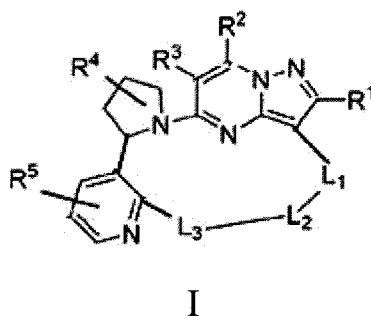
由上述實驗結果可知，本發明的實施例化合物能够有效抑制 TRKA 以及 G595R 和 G667C 突變的 TRKA 激酶的活性，可以用於治療由 NTRK 基因融合導致的多種癌症：例如膠質瘤、肝膽管型肝癌、乳頭狀甲狀腺癌、結腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胰腺癌、肉瘤和黑色素瘤 (Khotskaya, Y. B. *et al. Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 173, 58-66)。部分化合物也能有效抑制 KM12 結腸癌細胞增殖。對 NTRK 基因融合導致結腸癌有較強的抑制療效。

對於本領域技術人員來說，很明顯，本公開不局限於上述說明性的實施例，並且在不背離本公開實質特性的條件下，其可以通過其它具體形式來具體實施。因此，期望在各方面都認為這些實施例是說明性的和非限制性的，應參照的是附加的權利要求，而不是上述實施例，且由此在權利要求的等效含義和範圍內的所有變化都被包括在其中。

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】

一種如式 I 所示的化合物、其異構體或其藥學上可接受的鹽，



其中：

L_1 選自 $-NR^6CON(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3 取代的含氮雜芳基連接；

L_2 選自 C1-C4 亞烷基，其中所述亞烷基任選可被一個或多個 G1 所取代；

L_3 選自 $-O-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 各自獨立地選自氫、鹵素和 C1-C4 烷基，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素的取代基所取代；

R^4 選自氫、鹵素、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ；

R^5 選自氫、鹵素和 C1-C4 烷基；

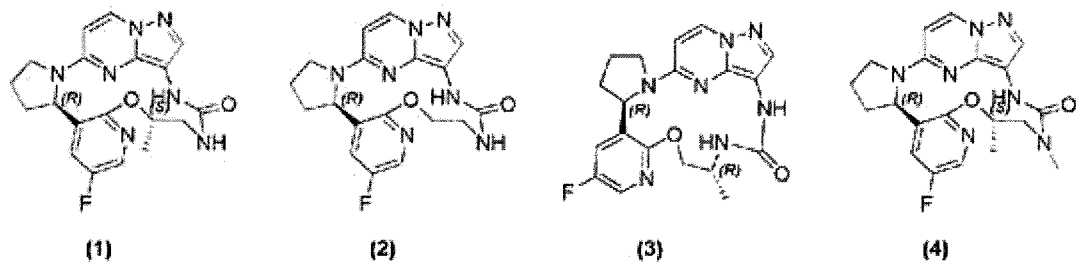
R^6 、 R^7 各自獨立地選自氫、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基；

G1 選自鹵素、C1-C4 烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ ，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{16}$ 的取

代基所取代；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地選自氫、C1-C4烷基和C1-C4鹵代烷基；

其中所述化合物不包括下列化合物(1)至(4)：



【第2項】

根據請求項1所述的化合物、其異構體或其藥學上可接受的鹽，

其中：

L_1 選自 $-NR^6CON(R^7)-$ ，其中 NR^6 與所述被 R^1 、 R^2 、 R^3 取代的含氮雜芳基連接；

L_2 選自C1-C4亞烷基，其中所述亞烷基任選可被一個或多個G1所取代；

L_3 選自 $-O-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 各自獨立地選自氫和鹵素；

R^4 選自氫和鹵素；

R^5 選自氫、鹵素和C1-C4烷基，位於 L_3 的對位；

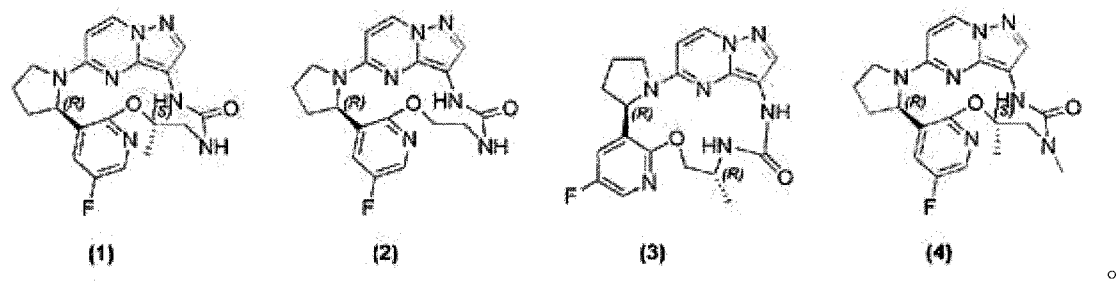
R^6 、 R^7 各自獨立地選自氫和C1-C4烷基；

G1選自鹵素、C1-C4烷基，其中所述烷基任選被一個或多個選自鹵素、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{16}$ 的取代基所取代；

R^{11} 、 R^{12} 和 R^{16} 各自獨立地選自氫、C1-C4烷基和C1-

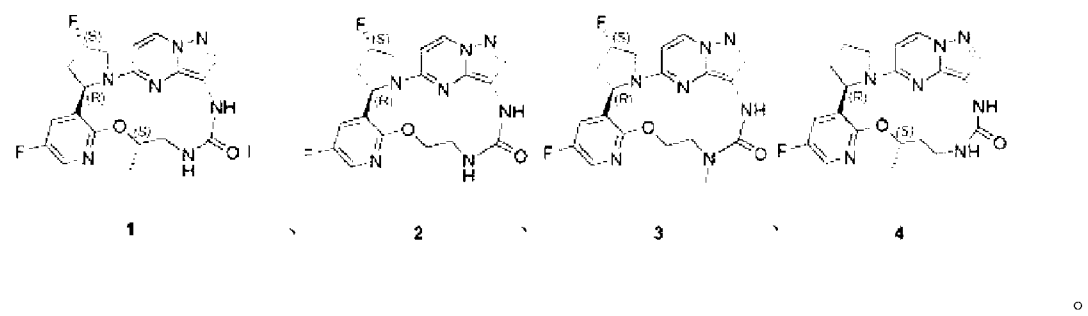
C4 鹵代烷基；

其中所述化合物不包括下列化合物(1)至(4)：



【第3項】

根據請求項1所述的化合物、其異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於所述的化合物選自：



【第4項】

一種藥物組合物，所述藥物組合物包含根據請求項1-3中任一項所述的化合物或其異構體或其藥學上可接受的鹽及藥學上可接受的載體、稀釋劑、賦形劑。

【第5項】

一種根據請求項1-3中任一項所述的化合物或其異構體或藥學上可接受的鹽、或根據請求項4所述的藥物組合物在製備藥物中的用途，其中所述藥物用於治療或者預防TRK介導的疾病。

【第6項】

根據請求項 5 所述的用途，其中所述 TRK 介導的疾病是選自惡性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、腦膠質瘤的癌症。